

КРЕМЛЕВСКАЯ МЕДИЦИНА. КЛИНИЧЕСКИЙ ВЕСТНИК

Научно-практический журнал

№ 4, 2018 г.

Кардиология

Главный редактор: Вербовой Д.Н., Москва

**Заместитель главного редактора:
Корчажкина Н.Б.,** профессор, д.м.н., Москва

Ответственный секретарь: Зубарев А.В.,
профессор, д.м.н., Москва

Научный редактор номера: Затейщиков Д.А.,
профессор, д.м.н., Москва

KREMLIN MEDICINE JOURNAL

Journal of research and practice

No. 4, 2018

Cardiology

Chief Editor: Verbovoy D.N. (Moscow)

Deputy Editor: Korchazhkina N.B. (Moscow)

Executive Editor: Zubarev A.V. (Moscow)

Scientific Editor: Zateyshchikov D.A. (Moscow)

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

Абельцев В.П., профессор, д.м.н. (Москва)
Алекян Б.Г., академик РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
Амосова Н.А., к.м.н. (Москва)
Бенберин В.В., профессор, д.м.н. (Казахстан)
Блохин Б.М., профессор, д.м.н. (Москва)
Бояринцев В.В., профессор, д.м.н. (Москва)
Брехов Е.И., профессор, д.м.н. (Москва)
Григорьев А.И., академик РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
Давыдов М.И., академик РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
Даренков С.П., профессор, д.м.н. (Москва)
Зарубина Е.Н., профессор, д.м.н. (Москва)
Затейщиков Д.А., профессор, д.м.н. (Москва)
Есин Е.В., доцент, к.м.н. (Москва)
Козлов В.С., профессор, д.м.н. (Москва)
Круглова Л.С., д.м.н. (Москва)

Караулов А.В., академик РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
Минушкин О.Н., профессор, д.м.н. (Москва)
Мороз В.В., член-корреспондент РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
Назаренко А.Г., профессор, д.м.н. (Москва)
Пасечник И.Н., профессор, д.м.н. (Москва)
Самушия М.А., д.м.н. (Москва)
Сидоренко Б.А., профессор, д.м.н. (Москва)
Онищенко Г.Г., академик РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
Фоминых В.П., доцент, к.м.н. (Москва)
Чучалин А.Г., академик РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
Шмырев В.И., профессор, д.м.н. (Москва)
Ющук Н.Д., академик РАН, профессор, д.м.н. (Москва)

Кремлевская медицина. Клинический вестник
Научно-практический рецензируемый медицинский журнал
Издается с 1993 г.
Выходит 4 раза в год

Журнал включен в перечень периодических научных изданий, рекомендованных ВАК РФ для публикации материалов диссертационных работ
ISSN 1818-460X

Зарегистрирован в Министерстве печати и информации РФ 19.03.1998, перерегистрирован 18.11.2005. ПИ № ФС 77-22382

Учредитель и издатель:

ФГБУ ДПО «Центральная государственная медицинская академия» Управления делами Президента Российской Федерации
Адрес: 121359, Москва, ул. Маршала Тимошенко, 19, стр. 1А
Тел.: +7 499 140 20 78
Редакция:
E-mail: km@cgm.a.su
Web: www.kremlin-medicine.ru
Зав. редакцией А.П. Якушенкова

Подписной индекс в каталоге Роспечати 36300
Мнение редакционной коллегии журнала может не совпадать с точкой зрения авторов публикуемых материалов
Ответственность за содержание рекламы несут рекламодатели

Kremljovskaya Medicina. Clinichesky Vestnik
(Kremlin Medicine Journal) is peer-reviewed medical journal
The journal has been published since the 1993.

ISSN 1818-460X
Published 4 time per year

Publisher is not responsible for the information contained in the Advertising

The opinion expressed in the Kremlin Medicine Journal are those of the authors and do not necessary reflect those of the Editorial Board.

Publishing House:
Central State Medical Academy of Department of Presidential Affairs

Contacts information: E-mail: km@cgm.a.su
Web : www.kremlin-medicine.ru
Managing Editor: A.Yakushenkova
Adress: Marshala Timoshenko str., 19 -1 A. Moscow, 121359, Russia

CONTENTS

No 4, 2018

Cardiology

Safaryan V.I., Brazhnik V.A., Minushkina L.O., Averkova A.O., Rogozhina A.A., Koroleva O.S., Sizgunov D.S., Zubova E.A., Khasanov N.P., Ivantsov E.N., Magamedkerimova F.A., Chichkov U.M., Chichkova M.A., Kovalenko N.V., Zateyshchikov D.A.

8 The prognostic value of calcified aortic stenosis in patients with acute coronary syndrome

Averkova A.O., Brazhnik V.A., Speshilov G.I., Rogozhina A.A., Koroleva O.S., Zubova E.A., Zateyshchikov D.A.

16 Association of annexin A2 gene polymorphism with features of coronary anatomy in patients with acute coronary syndrome

Tatarintseva Z.G., Kosmacheva E.D., Kruchinova S.V.

21 Connection of routine blood test parameters with the risk of atrial fibrillation in patients with acute coronary syndrome according to the register of the Krasnodar Region

Shashina N.B., Minushkina L.O., Babanin V.S., Dokina E.D., Alekseeva L.A.

25 Arterial stiffness in postmenopausal women: associations with the circadian blood pressure profile and risk factors of cardiovascular complication

Orekhova E.M., Mamikonyan N.R.

33 Hemodynamic mechanisms of hypotensive effect in hypertensive patients under the influence of high-intensity and low-intensity magnetic fields

Vorontsov S.A., Makarova I.Yu.

38 Characteristics of cognitive impairment in patients with arterial hypertension with risk factors of chronic kidney disease undergoing sanatorium-resort treatment

Nikulina S.Yu., Chernova A.A., Nikulin D.A., Platunova I.M., Yakovleva D.A., Kelemeleva A.N.

42 Polymorphic allelic variants of rs1333049 chromosome 9p21.3 in the genesis of cardiovascular diseases. Review

СОДЕРЖАНИЕ

№ 4, 2018

Кардиология

Сафарян В.И., Бражник В.А., Минушкина Л.О., Аверкова А.О., Рогожина А.А., Королева О.С., Сизгунов Д.С., Зубова Е.А., Хасанов Н.Р., Иванцов Е.Н., Магамедкеримова Ф.А., Чичков Ю.М., Чичкова М.А., Коваленко Н.В., Затейщиков Д.А.

8 Прогностическое значение кальцинированного аортального стеноза у больных с острым коронарным синдромом

Аверкова А.О., Бражник В.А., Спешилов Г.И., Рогожина А.А., Королева О.С., Зубова Е.А., Затейщиков Д.А.

16 Ассоциация полиморфизма гена аннексина А2 с особенностями коронарной анатомии у больных с острым коронарным синдромом

Татаринцева З.Г., Космачева Е.Д., Кручинова С.В.

21 Связь рутинных параметров анализа крови с риском фибрилляции предсердий у больных с острым коронарным синдромом по данным регистра Краснодарского края

Шашина Н.Б., Минушкина Л.О., Бабанин В.С., Докина Е.Д., Алексеева Л.А.

25 Артериальная жесткость у женщин в постменопаузе: ассоциация с особенностями суточного профиля артериального давления и факторами риска сердечно-сосудистых осложнений

Орехова Э.М., Мамиконян Н.Р.

33 Гемодинамические механизмы формирования гипотензивного эффекта у больных гипертонической болезнью под влиянием высокоинтенсивного и низкоинтенсивного магнитных полей

Воронцов С.А., Макарова И.Ю.

38 Характеристики когнитивных нарушений у больных артериальной гипертензией с факторами риска хронической болезни почек, находящихся на санаторно-курортном лечении

Никulina С.Ю., Чернова А.А., Никулин Д.А., Платунова И.М., Яковлева Д.А., Келеменова А.Н.

42 Полиморфные аллельные варианты rs1333049 хромосомы 9p21.3 в генезе сердечно-сосудистых заболеваний. Обзор литературы

Чернова А.А., Никулина С.Ю., Мариловцева О.В., Никулин Д.А.

46 Полиморфизм rs1800795 гена IL6 - предиктор развития наследственного синдрома слабости синусового узла

Степанова А.И., Радова Н.Ф., Алехин М.Н.

54 Оценка продольной систолической деформации левого желудочка во время стресс-эхокардиографии с физической нагрузкой на тредмиле

Бабанин В.С., Шашина Н.Б., Докина Е.Д., Минушкина Л.О., Алексеева Л.А.

59 Кальцификация клапанных структур сердца и кальцинированный аортальный стеноз у женщин

Сеничкина А.А., Савина Н.М., Шохина Е.Е., Ломакин Н.В., Сидоренко Б.А., Затеищиков Д.А.

64 Особенности течения острой декомпенсации сердечной недостаточности у пациентов с промежуточной фракцией выброса левого желудочка

Сизов В.В., Чорбинская С.А., Дорофеева Е.В., Иосава И.К., Алексеева Л.А.

76 Хроническая сердечная недостаточность и хроническая болезнь почек у лиц старческого возраста и долгожителей с артериальной гипертензией

Затеищиков Д.А., Осипова Н.Б.

81 Легочная артериальная гипертензия: течение и прогноз заболевания. Обзор литературы

Суворова Н.Н.

87 Методы выявления и оценка риска осложнений при наследственно-обусловленных нарушениях липидного обмена во врачебной практике. Обзор литературы

Разное

Ардатская М.Д., Гарушьян Г.В., Мойсак Р.П., Топчий Т.Б.

92 Синдром избыточного бактериального роста в тонкой кишке у больных неалкогольной жировой болезнью печени

Куров М.А., Голубев В.Г.

98 Современные представления о патогенезе хронической нестабильности голеностопного сустава. Обзор литературы

Chernova A.A., Nikulina S.Yu., Marilovceva O.V., Nikulin D.A.

46 The rs1800795 polymorphism of the IL6 gene is a predictor of the development of the hereditary syndrome of sick sinus

Stepanova A.I., Radova N.F., Alekhin M.N.

54 Evaluation of the longitudinal systolic deformation of the left ventricle during stress echocardiography with physical exercise on the treadmill

Babanin V.S., Shashina N.B., Dokina E.D., Minushkina L.O., Alekseeva L.A.

59 Aortic valve calcification and calcific aortic stenosis in women

Senichkina A.A., Savina N.M., Shokhina E.E., Lomakin N.V., Sidorenko B.A., Zateyshchikov D.A.

64 Features of Acute Decompensated Heart Failure in Patients with Mid-range Ejection Fraction

Sizov V.V., Chorbinskaya S.A., Dorofeeva E.V., Iosava I.K., Alekseeva L.A.

76 Chronic heart failure and chronic kidney disease in elderly people and long-livers with arterial hypertension

Zateyshchikov D.A., Osipova N.B.

81 Pulmonary arterial hypertension: course and prognosis of the disease. Literature review

Suvorova N.N.

87 Methods for identifying and risk assessment of complications in hereditary disorders of lipid metabolism in medical practice. Literature review

Miscellanea

Ardatskaya M.D., Garushyan G.V., Moysak R.P., Topchiy T.B.

92 Prevalence of small intestinal bacterial overgrowth syndrome in patients with nonalcoholic fatty liver disease

Kurov M.A., Golubev V.G.

98 Modern ideas about the pathogenesis Chronic instability ankle joint. Literature review

Zarubina E.N., Baklanov S.Yu., Zykova A.S.,
Semenova A.L., Teplyakova A.N., Iakovleva E.V.

107 Managing Discoordinated Labour

Kuznetsov V.V., Kuzina I.G., Kosilov K.V., Kosilova E.K.,
Bayramov R., Smirnov E.A., Karashchuk E.V., Zaiko A.A.

110 Correlation of parameters of self-evaluation and objective state of health in students of senior courses of medical specialties

Radiodiagnosis

Koshelev E.G., Sokolova O.V., Belyaev G.Yu., Egorov A.A.

118 Radiological diagnosis of inflammatory bowel disease. Literature review

Belyaev G.Yu., Egorov A.A., Kitaev S.V., Koshelev E.G.

129 Radiological diagnosis of colon tumors. Literature review

Koshelev E.G., Sokolova O.V., Belyaev G.Yu., Egorov A.A.,
Kitayev S.V.

134 Radiological diagnosis of tumors of the small intestine. Literature review

Gazhonova V.E., Churkina S.O., Titov D.S., Markova S.S.,
Zubarev A.V.

142 Early diagnosis of the extrauterine pregnancy with new technology sonoelastography

Gazhonova V.E., Emelianenko M.V., Bachurina E.M.,
Onishchenko M.P.

147 Radiographic diagnostics in subacromial impingement syndrome

Dentistry

Shulepova O.P., Chegodaeva A.P.

152 Evaluation of treatment results of malocclusion with aligners

Orekhova E.M., Romanovskaya A.A.

158 Modern pharmaco-physiotherapeutic technologies in the treatment of chronic upper-periodic periodontitis

Зарубина Е.Н., Бакланов С. Ю., Зыкова А.С.,
Семенова А.Л., Теплякова А.Н., Яковлева Е.В.

107 Нормализация дискоординированной родовой деятельности

Кузнецов В.В., Кузина И.Г., Косилов К.В., Косилова Е.К.,
Байрамов Р., Смирнов Е.А., Карашчук Е.В., Зайко А.А.

110 Корреляция параметров самооценки и объективного состояния здоровья у студентов старших курсов медицинских специальностей

Лучевая диагностика

Кошелев Э.Г., Соколова О.В., Беляев Г.Ю., Егоров А.А.

118 Лучевая диагностика воспалительных заболеваний кишечника. Обзор литературы

Беляев Г.Ю., Егоров А.А., Китаев С.В., Кошелев Э.Г.

129 Лучевая диагностика опухолей толстой кишки. Обзор литературы

Кошелев Э.Г., Соколова О.В., Беляев Г.Ю., Егоров А.А.,
Китаев С.В.

134 Лучевая диагностика опухолей тонкой кишки. Обзор литературы

Гажонова В.Е., Чуркина С.О., Титов Д.С., Маркова С.С.,
Зубарев А.В.

142 Ранняя диагностика внематочной беременности с помощью инновационной технологии соноэластографии

Гажонова В.Е., Емельяненко М.В., Бачурина Е.М.,
Онищенко М.П.

147 Рентгенодиагностика субакромиального импиджмент-синдрома

Стоматология

Шулепова О.П., Чегодаева А.П.

152 Оценка результатов лечения аномалий прикуса с помощью элайнеров

Орехова Э.М., Романовская А.А.

158 Современные фармако-физиотерапевтические технологии в лечении хронического верхушечного периодонтита

Дерматология и эстетическая медицина

Донцова Е.В., Олисова О.Ю., Круглова Л.С.

164 Комплексная терапия псориаза, протекающего на фоне метаболического синдрома

Тарасова О.В., Кручинская М.Г., Авагумян М.А.

168 Анализ распределения полиморфизмов генов MMP1, XRCC1, HFE (2), GSTT у пациентов с инволютивными изменениями кожи в зависимости от морфотипа

Стенько А.Г., Бочкова Н.В., Индилова Н.И.

174 Фотодинамическая терапия: оценка эффективности при инволютивных изменениях кожи

Мантурова Н.Е., Брагина И.В.

178 Современные возможности использования комбинированных лазерных технологий в коррекции инволютивных изменений мягких тканей лица

Кручинская М.В., Брагина И.Ю., Авагумян М.А.

183 Дифференцированное применение высокоинтенсивной лазеротерапии у пациентов с различными морфотипами старения

Решением Высшей аттестационной комиссии (ВАК) Министерства образования и науки РФ журнал «Кремлевская медицина. Клинический вестник» включен в Перечень ведущих рецензируемых научных журналов и изданий, выпускаемых в Российской Федерации, в которых рекомендована публикация основных результатов диссертационных исследований на соискание ученых степеней доктора и кандидата наук.

Сдано в набор 15.11.2018 г.

Подписано в печать 00.00.2018 г.

Формат 62x94 1/8. Бумага мелов. Печать офсетная.

Авт. листов 10,1. Усл.-печ. листов 12. Тир. 1000. Зак. 000

Лицензия ПД № 00987 от 6 марта 2001 г.

Полиграфическое исполнение журнала —

ООО «Печатный салон ШАНС»

Dermatology and aesthetic medicine

Dontsova E.V., Olishova O.Yu., Kruglova L.S.

164 Comprehensive treatment of psoriasis, occurring on the background of metabolic syndrome

Tarasova O.V., Kruchinskaya M.G., Avagumyan M.A.

168 Analysis of the polymorphisms distribution of the genes MMP1, XRCC1, HFE (2), GSTT in patients with involutive skin changes depending on the morphotype

Stenko A.G., Bochkova N.V., Indilova N.I.

174 Photodynamic therapy: evaluation of efficacy in involutive skin changes

Manturova N.E., Bragina I.V.

178 Modern possibilities of using combined laser technologies in the correction of involutive changes in the face soft tissues

Kruchinskaya M.G., Bragina I.U., Avagumyan M.A.

183 Differentiated use of high-intensity laser therapy in patients with various morphotypes of aging

Журнал зарегистрирован в Министерстве печати и информации Российской Федерации под названием «Кремлевская медицина. Клинический вестник»

Свидетельство о регистрации № 0111042 от 19.03.1998 г.,
перерегистрирован 18.11.2005 г.

Свидетельство о регистрации ПИ № ФС 77-22382

Подписной индекс в каталоге Роспечати 36300

ISSN 1818-460X



9 771818 460775 >

ВПЕРВЫЕ В РОССИИ В ЦКБ УСТАНОВЛЕНО ИННОВАЦИОННОЕ ОБОРУДОВАНИЕ - МРТ и КТ

В ФГБУ «Центральная клиническая больница с поликлиникой» Управления делами Президента РФ (ЦКБ) состоялся торжественный запуск первого в России магнитно-резонансного томографа SIGNA Pioneer1 и спектрального компьютерного томографа Revolution Discovery CT2 производства GE Healthcare.

В мероприятии приняли участие Дмитрий Николаевич Вербовой - заместитель управляющего делами Президента - начальник Главного Медицинского управления, Николай Константинович Витько - главный врач ФГБУ «Центральная клиническая больница с поликлиникой» Управления делами Президента Российской Федерации.

ФГБУ «Центральная клиническая больница с поликлиникой» за свою 60-летнюю историю всегда была флагманом научно-медицинской базы, где лучшие врачи страны занимались научными разработками, проводили исследования по диагностике и лечению заболеваний. Служба лучевой диагностики функционирует с первых дней открытия ЦКБ. На протяжении всего времени она была в авангарде отечественного здравоохранения. Не случайно первый рентгеновский компьютерный томограф в Советском Союзе появился именно в ЦКБ в 1978 году. Один из первых магнитно-резонансных томографов в стране также заработал в этих стенах в 1993 году. С 2006 года практически в круглосуточном режиме работают первый мульти-спиральный компьютерный томограф и первый магнитно-резонансный томограф мощностью поля 3,0 Тесла.

Сегодня сотрудники ЦКБ запустили в работу еще два новых шедевра: двухэнергетический компьютерный томограф Revolution Discovery и впервые в России – магнитно-резонансный томограф Signa Pioneer 3,0 тесла. Эти универсальные и уникальные машины обеспечивают безупречное качество изображений, широкие диагностические возможности при повышенной комфортности и безопасности для пациентов.

Специализированный набор программ для каждой анатомической области, реализованный в SIGNA Pioneer, позволяет проводить МРТ всего тела и выявлять объемные образования на ранних стадиях, а также обнаруживать мельчайшие метастазы. Томограф Revolution Discovery CT оснащен комплексом экспертных онкологических приложений с элементами искусствен-

ного интеллекта, который обеспечивает автоматизацию и стандартизацию поиска онкопатологий. Кроме того, благодаря этой технологии врачи могут отслеживать динамику у пациентов после химио- и радиотерапии. Принцип метода состоит в совмещении результатов исследований, полученных на одном или нескольких видах диагностического оборудования (КТ, МРТ, ПЭТ и т.д.). SIGNA Pioneer также открывает новые перспективы в диагностике неврологических заболеваний за счет инновационной технологии ускорения сбора данных, позволяющей проводить полное исследование головного мозга менее чем за 10 минут, что в два раза быстрее, чем при использовании МРТ предыдущего поколения. По скорости это сопоставимо с процедурой компьютерной томографии.

Расширенные возможности Revolution Discovery CT позволят врачам получить всю необходимую информацию для проведения диагностики сердца и сосудов без проведения дополнительных процедур даже для пациентов с высокой частотой сердечных сокращений.

Заместитель управляющего делами Президента - начальник Главного медицинского управления Дмитрий Николаевич Вербовой в своем выступлении отметил, что *«в рамках национального проекта предполагается глубокая модернизация всей онкологической службы ЦКБ: полное переоснащение Центра радиологии, открытие нового ПЭТ-центра, замена парка лучевой терапии, запуск высокоточных систем лучевой терапии и рентгенохирургии, таких, как кибер-нож и томотерапия. Мною поставлена задача создания на базе ЦКБ «Федерального референсного центра по лучевой и морфологической диагностике онкологических заболеваний. Для этого в ближайшее время будет усилена патоморфологическая служба, значительно расширены ее технические возможности, внедрены иммуногистохимические и молекулярно-генетические исследования для определения «паспорта опухоли». Это позволит получать пациентам ЦКБ самое эффективное и индивидуально подобранное хирургическое, лучевое и лекарственное лечение в рамках персонифицированной медицины».*

Запуск новейшего оборудования – это новая эпоха в сфере лечения и диагностики широкого спектра заболеваний, в том числе онкологических.



Рис. 1. Торжественный запуск инновационного оборудования в ЦКБ. Слева направо: Терновой С.К. (главный внештатный консультант по лучевой диагностике Управления делами Президента РФ), Канделаки Н.О. (генеральный директор GE Healthcare, Россия), Вербовой Д.Н. (заместитель управляющего делами - начальник Главного медицинского управления делами Президента Российской Федерации).



Рис. 2. Выступление главного врача ЦКБ Витько Н.К.



Рис. 3. Магнитно-резонансный томограф SIGNA Pioneer 3,0 тесла.



Рис. 4. Двухэнергетический компьютерный томограф Revolution Discovery.



Рис. 5. Крючкова О.В. (зав. отделением рентгеновской диагностики и томографии ЦКБ), Бастьен Перез (специалист по МРТ, GE Healthcare).

Прогностическое значение кальцинированного аортального стеноза у больных с острым коронарным синдромом

В.И. Сафарян¹, В.А. Бражник^{1,2}, Л.О. Минушкина², А.О. Аверкова², А.А. Рогожина^{1,2},
О.С. Королева², Д.С. Сизгунов¹, Е.А. Зубова¹, Н.Р. Хасанов³, Е.Н. Иванцов³, Ф.А. Магамедкеримова³,
Ю.М. Чичков⁴, М.А. Чичкова⁴, Н.В. Коваленко⁴, Д.А. Затейщиков^{1,2}

¹ГБУЗ «Городская клиническая больница №51» Департамента здравоохранения г. Москвы, Москва,

²ФГБУ ДПО «Центральная государственная медицинская академия» УД Президента РФ, Москва,

³ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава РФ, Казань,

⁴ФГБОУ ВО «Астраханский государственный медицинский университет» Минздрава РФ, Астрахань

The prognostic value of calcified aortic stenosis in patients with acute coronary syndrome

V.I. Safaryan¹, V.A. Brazhnik^{1,2}, L.O. Minushkina², A.O. Averkova², A.A. Rogozhina^{1,2},
O.S. Koroleva², D.S. Sizgunov¹, E.A. Zubova¹, N.P. Khasanov³, E.N. Ivantsov³, F.A. Magamedkerimova³,
U.M. Chichkov⁴, M.A. Chichkova⁴, N.V. Kovalenko⁴, D.A. Zateyshchikov^{1,2}

¹"City Clinical Hospital №51", Moscow, Russia,

²Central State Medical Academy of Department of Presidential Affairs, Moscow, Russia,

³Kazan State Medical University, Kazan, Russia,

⁴Astrakhan State Medical University, Astrakhan, Russia

Аннотация

Целью работы было изучение особенностей течения и исходов острого коронарного синдрома (ОКС) у больных с кальцинированным аортальным стенозом. Исследование является субанализом многоцентрового наблюдательного исследования ОРАКУЛ II (Обострение ишемической болезни сердца: логико-вероятностные пути прогнозирования течения для оптимизации лечения) по изучению больных с ОКС с подъемом и без подъема сегмента ST. В анализ включены 1440 больных, которым выполняли ЭхоКГ. Из них у 1329 больных не имелось аортального стеноза (АС), у 18 выявлены признаки кальциноза АК без формирования стеноза, у 42 – стеноз 1-й степени, у 28 больных – 2-й степени, у 23 больных – 3-й степени. Средний возраст больных 65,2±12,85 года. За период наблюдения в указанной группе пациентов были зарегистрированы 144 смерти, в том числе от коронарных причин 79 смертей (54,8%), от сердечной недостаточности 23 смерти (15,9%). Частота смертей оказалась выше и в группе больных с легким стенозом АК (26,9%), и в группе больных с тяжелым поражением АК (44,0%) по сравнению с аналогичным показателем у больных без АС ($p=0,001$). В группе больных со стенозом АК 2-3-й степени была выше доля смертей от сердечной недостаточности (45,5%) по сравнению с таковой у больных без стеноза АК (10,3%) и со стенозом легкой степени (14,3%). Возраст, степень тяжести аортального стеноза, фракция выброса ЛЖ, наличие в анамнезе ХСН, уровень диастолического АД и проведение во время индексной госпитализации чрескожного коронарного вмешательства (ЧКВ) были независимо ассоциированы со смертностью от любых причин. Для коронарной смерти тяжесть стеноза АК (ОШ 2,076[1,482-2,908], $p=0,002$) и факт проведения ЧКВ (ОШ 0,348[0,208-0,580], $p=0,004$) сохранили независимость ассоциации. Для смертности от СН возрастало значение формирования стеноза АК (ОШ 5,181[2,292-11,716], $p=0,0001$), при этом проведение ЧКВ не оказалось независимым фактором риска.

Ключевые слова: аортальный стеноз, острый коронарный синдром, смертность, чрескожные коронарные вмешательства.

Abstract

The aim of the work was to study the characteristics of the course and outcome of ACS in patients with calcified aortic stenosis. The study is a subanalysis of the multicenter observational study of ORACLE II (Exacerbation of Coronary Heart Disease A: LogiCo-Probabilistic Ways to Predict the Course for Optimization of Treatment) to study ACS patients with elevation and without elevation of the ST segment. The analysis included 1440 patients who underwent echo. 1329 patients did not have aortic stenosis (AS), 18 had signs of aortic valve calcinosis without stenosis, 42 had stage 1 stenosis, 28 patients had second stage, and 23 patients had third stage. The average age of patients was 65.2 ± 12.85 years. During the observation period, 144 deaths were recorded in this group of patients: including 79 deaths from coronary causes (54.8%), 23 deaths from heart failure (15.9%). Death rates were higher in the group of patients with mild aortic valve stenosis (26.9%), and in the group of patients with severe aortic valve lesion (44.0%), compared with patients without AS ($p = 0.001$). In the group of patients with aortic valve stenosis 2-3 St had a higher proportion of

deaths from heart failure (45.5%) compared with patients without aortic valve stenosis (10.3%) and mild stenosis (14.3%). Age, severity of aortic stenosis, LV ejection fraction, history of CHF, diastolic blood pressure, and PCI during the index hospitalization were independently associated with mortality from any causes. For coronary death, the severity of aortic valve stenosis (OR 2.076 [1.482-2.908], $p = 0.002$) and the fact of carrying out PCI (OR 0.348 [0.208-0.580], $p = 0.004$) retained the independence of the association. For mortality from HF, the formation of aortic valve stenosis increased (OR 5,181 [2.292-11.716], $p = 0.0001$), while conducting PCI was not an independent risk factor

Key words: aortic stenosis, acute coronary syndrome, mortality, percutaneous coronary interventions.

Кальцинированный (дегенеративный, сенильный) аортальный стеноз (АС) является самым частым клапанным заболеванием сердца у пожилых людей. Этот порок сердца часто сочетается с ишемической болезнью сердца (ИБС) [1, 2]. В свою очередь распространенность ИБС также увеличивается с возрастом. Так, ИБС имеется у 50% больных с АС старше 70 лет и у 65% больных с АС старше 80 лет [3]. Эпидемиологические и гистопатологические данные подтверждают, что АС – активно текущее заболевание, имеющее общие черты с атеросклерозом [4]. Однако существует мало данных, касающихся частоты кальцинированного аортального стеноза у пациентов, госпитализированных по поводу острого коронарного синдрома (ОКС), клинической характеристики данных больных, их прогноза и лечения. С другой стороны, известно, что АС ассоциирован с высокой сердечно-сосудистой смертностью. У симптомных больных с тяжелым АС выживаемость составляет 15-50% в течение 5 лет, у бессимптомных больных с тяжелым пороком – 20-50% в течение 2 лет [5, 6].

Цель работы – изучение особенностей течения и исходов ОКС у больных с кальцинированным аортальным стенозом.

Материалы и методы

Настоящее исследование является субанализом многоцентрового наблюдательного исследования ОРАКУЛ II (ОбостРение ишемической болезни сердца: логиКо-вероятностные Пути прогнозирования течения для оптимизации Лечения) по изучению больных ОКС с подъемом и без подъема сегмента *ST*. В исследование ОРАКУЛ II набор пациентов проводился в 2014-2017 гг., всего включено 1502 больных ОКС с наличием показаний к проведению чрескожных коронарных вмешательств (ЧКВ) в данную госпитализацию, независимо от того, проведено ЧКВ или нет. Для данного субисследования отобраны 1440 больных, которым проводилась трансторакальная эхокардиография и доплеровская оценка кровотока через аортальный клапан. Диагноз АС устанавливался с помощью трансторакальной ЭхоКГ при площади аортального клапана (АК) $\leq 2,0$ см² или наличии критериев аортального склероза. Лече-

ние всем больным назначали в соответствии с европейскими рекомендациями по лечению больных ОКС с подъемом/без подъема сегмента *ST* на момент проведения исследования.

В исследование не включали больных с ревматическим генезом порока, а также в случае отсутствия согласия больного на участие и невозможности контакта с больным после выписки из стационара.

Характеристика больных по данным клинического обследования представлена в табл. 1.

В анализ включены 1440 больных, которым выполнялась ЭхоКГ. Средний возраст больных составил $65,2 \pm 12,85$ года. Количество больных с АС составило 93 (6,4%). Все больные получали консервативное лечение и не подвергались хирургической коррекции АС.

В ходе наблюдения посредством телефонного контакта регистрировались общая смертность (смерть от всех причин), повторный ОКС и суммарная конечная точка – смерть от всех причин + повторный ОКС. Оценка наличия неблагоприятных исходов проводилась на 25, 90, 180 и 360-й день от момента развития ОКС.

Трансторакальное ЭхоКГ-исследование проводилось на ультразвуковом аппарате Logic P6 фирмы General Electric (США). Тяжесть АС оценивалась по площади АК согласно уравнению непрерывности, с использованием диаметра выносящего тракта ЛЖ (ВТЛЖ), интегралов линейной скорости кровотока (VTI) в ВТЛЖ и на АК. Площадь АК 1,5-2,0 см² соответствовала незначительной степени, 1,0-1,5 см² – умеренной, а $<1,0$ см² – тяжелой степени стеноза, согласно обновленным совместным рекомендациям Европейского общества сердечно-сосудистой визуализации и Американского общества эхокардиографии от 2017 г. [7]. Для степени оценки недостаточности клапанов использовали комбинацию качественных, полуколичественных и количественных параметров. Для минимизации влияния неправильного ритма при МА вычисляли средние параметры от нескольких подряд сердечных циклов. Диаметр ЛП оценивали из парастернальной позиции длинной оси ЛЖ. Конечно-диастолический объем (КДО), конечно-систолический объем

Клиническая характеристика больных с ОКС в зависимости от наличия и степени тяжести аортального стеноза в исследовании ОРАКУЛ II

Показатель	Больные без аортального стеноза (n=1329)	Больные с кальцинозом АК – стенозом 1-й степени (n=60)	Больные со стенозом АК 2-3-й степени (n=51)	p
Мужчины / женщины, n (%)	828(59,7%)/501(40,1%)	34(56,7%)/26(43,3%)	23(45,1%)/28(54,9%)	0,138
Возраст при включении, годы	64,4±12,68	73,1±11,61	76,9±9,11	0,001
Возраст старше 75 лет, n (%)	314 (23,6%)	27(45,8%)	34(66,7%)	0,001
ОКСПСТ/ОКСБПСТ, n (%)	504(37,9%)/825(62,1%)	14(23,1%)/46(76,9%)	9(18,4)/52(81,6)	0,004
ИБС в анамнезе, n (%)	946(71,3%)	49(81,6%)	48(94,1%)	0,001
ИМ в анамнезе, n (%)	393(29,6%)	21(35,0%)	26(51,0%)	0,004
АГ в анамнезе, n (%)	1164(87,7%)	58(96,7%)	48(94,1%)	0,001
Синкопы в анамнезе, n (%)	157(11,8%)	9(15,0%)	7(13,7%)	0,117
МА в анамнезе, n (%)	219(16,5%)	17(28,3%)	16(31,4%)	0,013
Блокады СА- и АВ- узлов, n (%)	54 (4,1%)	5(8,3%)	7(13,7%)	0,050
Инсульт в анамнезе, n (%)	165(12,5%)	13(22,0%)	8(15,7%)	0,060
ХСН до настоящей госпитализации, n (%)	618(46,6%)	43(71,7%)	35(68,6%)	0,001
Атеросклероз периферических артерий, n (%)	313(23,7%)	29(49,2%)	19(37,3%)	0,001
Сахарный диабет, n (%)	292(22,0%)	19 (32,2%)	16(29,4%)	0,030
Курение на момент включения, n (%)	379(28,4%)	10(16,7%)	4 (7,8%)	0,001
Курение в прошлом, n (%)	302 (22,7%)	15 (25,0%)	8 (15,7%)	
Отягощенный анамнез ССЗ, n (%)	500(40,2%)	22(40,0%)	14 (28,6%)	0,587
ЧКВ при индексной госпитализации, n (%)	717(59,8%)	17(33,3%)	21(43,8%)	0,001

(КСО) и фракцию выброса (ФВ) ЛЖ определяли методом Симпсона из апикальных 4- и 2-камерных позиций. Объем ЛП вычисляли методом площадь–длина из апикальных 4- и 2-камерных позиций. Проводили доплеровскую оценку трансмитрального кровотока, потока в выносящем тракте правого желудочка (ВТПЖ), через клапан легочной артерии (КЛА) и трикуспидальный клапан (ТК).

Статистический анализ. Для статистической обработки данных использовали стандартный пакет программ IBM SPSS Statistics Version 22. Проводили проверку нормальности распределения количественных признаков методом Шапиро–Уилка. Для описания признаков с нормальным распределением использовали среднее значение с указанием стандартного отклонения. Дискретные величины сравнивали с применением критерия χ^2 Пирсона и/или Фишера. Сравнение количественных признаков, подчиняющихся нормальному распределению, проводили с использованием t -критерия Стьюдента, не подчиняющихся нормальному распределению – с использованием непараметрического теста Ман-

на–Уитни. Многофакторный анализ проводили бинарной логистической регрессией. Анализ выживаемости и влияющих на нее факторов проводили методом Каплана–Майера с использованием статистического критерия Log Rank. Для всех видов анализа статистически значимыми считали значения $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Эхокардиографическое исследование было проведено у 1440 больных. Из них у 1329 больных не имелось признаков поражения аортального клапана (АК), у 18 зарегистрированы признаки кальциноза АК без формирования стеноза, у 42 – стеноз 1-й степени, у 28 больных – 2-й степени, у 23 больных – 3-й степени. При проведении анализа были объединены в одну группу больные с кальцификацией клапана и стенозом АК 1-й степени, а также больные со стенозом 2-3-й степени.

Анализ клинической характеристики больных показал, что больные со стенозом АК были достоверно старше, выше была доля больных старше 75 лет (см. табл. 1). При нарастании тяжести пора-

Основные эхокардиографические параметры у обследованных больных

Показатель	Больные без аортального стеноза (n=1329)	Больные с кальцинозом АК – стенозом 1-й степени (n=60)	Больные со стенозом АК 2-3-й степени (n=51)	p
Левый желудочек (ЛЖ): Толщина межжелудочковой перегородки в диастолу, мм	12,14±2,21	12,61±2,00	14,03±3,17	0,0001
Толщина задней стенки ЛЖ в диастолу, мм	11,1±1,99	11,04±2,11	13,67±2,44	0,0001
Конечно-диастолический размер ЛЖ, мм	47,9±6,93	50,4±7,96	46,9±7,68	0,019
Конечно-систолический размер ЛЖ, мм	33,4±7,15	35,2±8,05	33,6±8,23	0,174
Конечно-диастолический объем ЛЖ, мл	105,1±36,92	117,7±44,87	108,2±44,84	0,036
Конечно-систолический объем ЛЖ, мл	47,8±26,11	55,06±28,9	55,23±29,73	0,022
Фракция выброса (ФВ), %	55,9±11,79	53,7±10,41	50,8±13,51	0,004
Левое предсердие (ЛП): Диаметр, мм	38,8±5,07	41,2±4,65	42,65±5,79	0,0001
Систолический объем, мл	72,1±28,11	76,0±24,81	92,8±30,81	0,0001
Аорта корень, мм	33,8±3,72	33,9±3,54	33,7±4,23	0,917
СДЛА, мм рт. ст.	23,94±12,03	28,9±12,02	33,9±14,75	<0,0001

жения аортального клапана увеличивалась доля ОКСБПСТ (различия значимы, $p=0,004$). Больные с аортальным стенозом чаще имели артериальную гипертензию (АГ), ИБС, инфаркт миокарда (ИМ) и хроническую сердечную недостаточность (ХСН) в анамнезе, а также чаще страдали сахарным диабетом, что может быть связано с более старшим возрастом пациентов. Достоверно чаще у больных со стенозом АК регистрировались мерцательная аритмия (МА) и нарушения проводимости. У пациентов с умеренным и тяжелым аортальным стенозом несколько реже выполнялись процедуры ЧКВ. При анализе основных параметров ЭхоКГ (табл. 2) ожидаемо у больных со стенозом АК имелись более выраженная гипертрофия миокарда ЛЖ, большие размеры левого предсердия. Выше было давление в легочной артерии и ниже фракция выброса.

За период наблюдения в указанной группе пациентов были зарегистрированы 144 смерти. Преобладали смерти от коронарных причин (79 смертей - 54,8%) и смерти от сердечной недостаточности (23 смерти - 15,9%). Также было зарегистрировано 25 смертей от других известных причин (пневмонии, онкологические заболевания, кровотечения, травмы). Следует отметить, что частота смертности оказалась выше и в группе больных с легким стенозом АК (26,9%), и в группе больных с тяжелым поражением АК (44,0%) по сравнению с больными без аортального стеноза ($p=0,001$) (рис. 1). В группе больных со стенозом АК 2-3-й степени в структуре смерт-

ности увеличивается доля смертей от сердечной недостаточности (45,5%) по сравнению с группами больных без стеноза АК (10,3%) и со стенозом легкой степени (14,3%) (рис. 2). Достоверных различий в частоте нефатальных событий (повторных эпизодов ОКС, инсультов, повторных реваскуляризации и госпитализаций) не зарегистрировано.

Для оценки независимости ассоциаций различных клинических факторов с риском смерти был проведен однофакторный и многофакторный регрессионный анализ (табл. 3). Возраст, степень тяжести аортального стеноза, фракция выброса ЛЖ, наличие в анамнезе ХСН, уровень диастолического АД и проведение во время индексной госпитализации ЧКВ были независимо ассоциированы со смертностью от любых причин.

Также были проанализированы клинические предикторы коронарной смертности и смертности от сердечной недостаточности. Для коронарной смертности утратило свое значение как независимого предиктора наличие ХСН в анамнезе, хотя сохранилось значение снижения фракции выброса (ОШ 0,965[0,934-0,997], $p=0,033$), которое было достоверно ассоциировано с прогнозом. В качестве независимого фактора в отношении коронарной смертности появился мужской пол пациентов (ОШ=1.750[1,042-3,521], $p=0,046$). Для возраста больных значимость ассоциации была утрачена. И тяжесть стеноза АК (ОШ 2,076[1,482-2,908], $p=0,002$), и факт проведения ЧКВ (ОШ

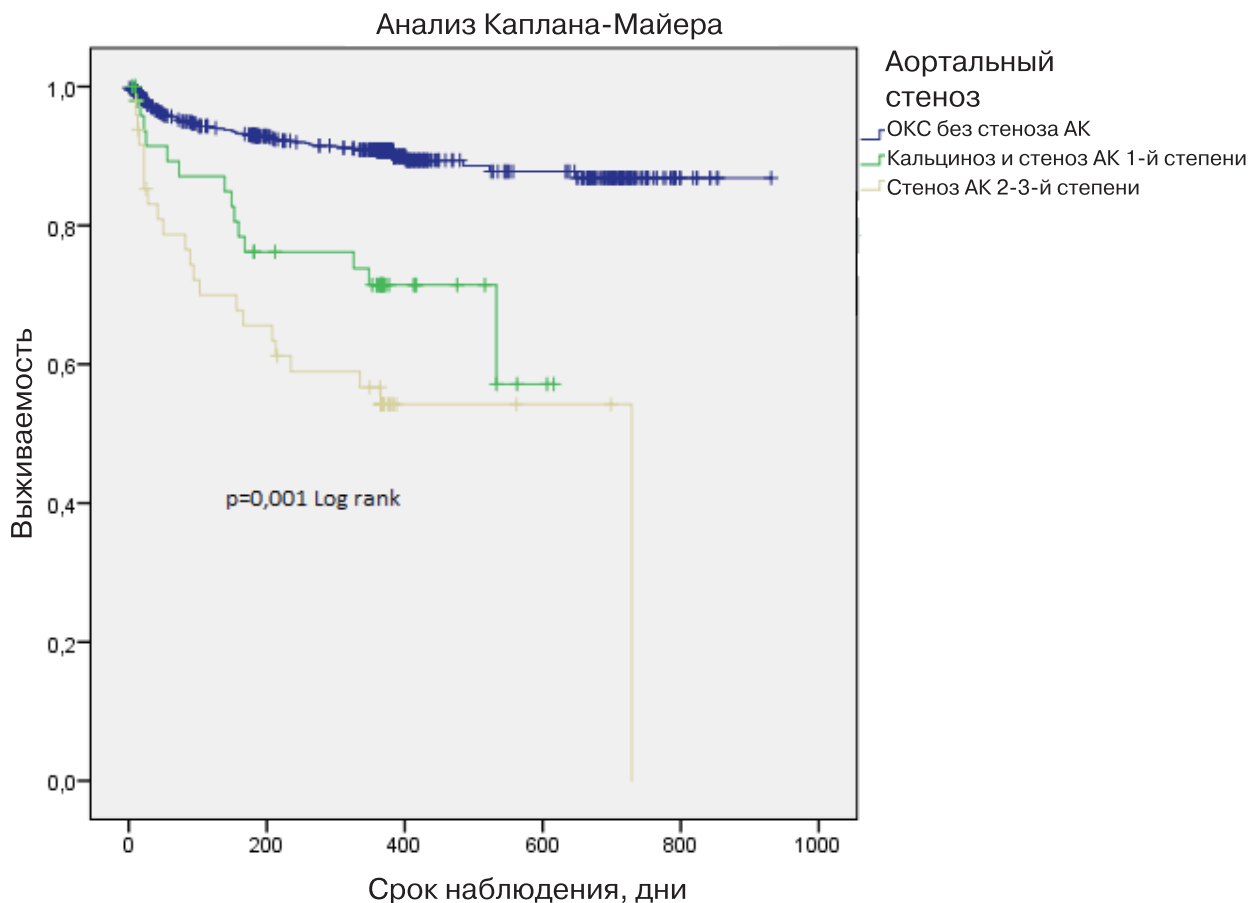


Рис. 1. Выживаемость больных с ОКС и АС разной степени.

0,348[0,208-0,580], $p=0,004$) свое значение сохранили.

Для смертности от СН возраст и пол пациентов не имели существенного значения. Среди независимых предикторов неблагоприятного исхода появились наличие сахарного диабета (ОШ 6,287[1.135-29.843], $p=0,021$), мерцательной аритмии (ОШ 19.269[3.118-119.075], $p=0,001$), увеличение левого предсердия (ОШ 1,112[1,032-1,186],

$p=0,016$) и снижение ФВ (ОШ 0,936[0,902-0,998], $p=0,003$). Сохранялось и даже возрастало значение формирования стеноза АК (ОШ 5,181[2.292-11.716] $p=0,0001$), при этом проведение ЧКВ не оказалось независимым фактором риска.

При анализе выживаемости у больных с разной степенью аортального стеноза (рис. 3) было выявлено, что у больных без поражения аортального клапана проведение ЧКВ значимо влияет на

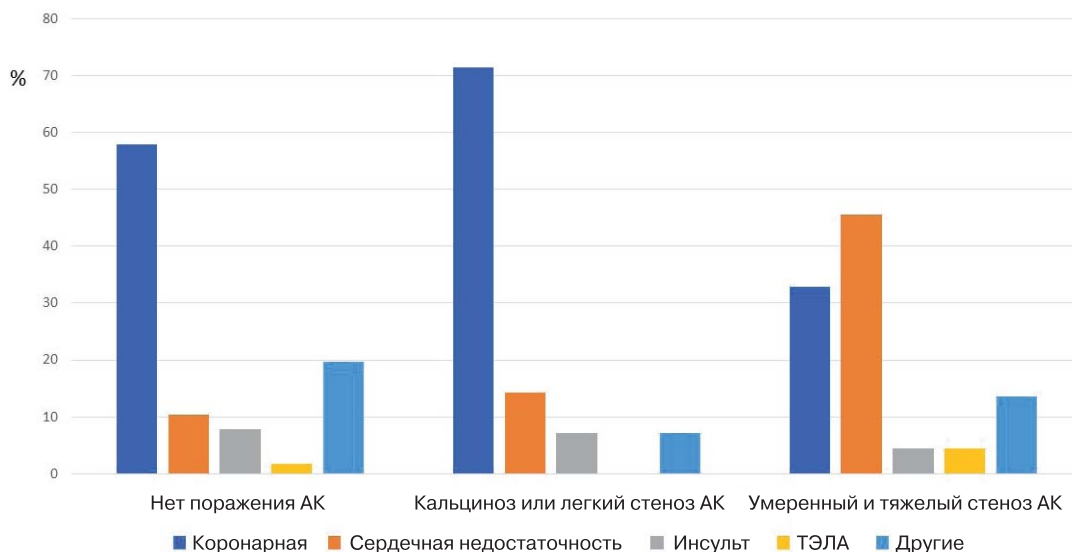


Рис. 2. Структура смертности у больных с ОКС и АС разной степени.

Влияние клинических факторов на общую смертность больных ОКС и разной степенью стеноза АК

Факторы	Общая смертность			
	однофакторный анализ		многофакторный анализ	
	ОШ [ДИ 95%]	<i>p</i>	ОШ [ДИ 95%]	<i>p</i>
Возраст	1,007[1,005-1,008]	0,000	1,047[1,021-1,073]	0,001
Мужской пол	2,237[1,074-4,488]	0,001	0,838[0,495-1,420]	0,512
Анамнез ИМ	1,502[1,141-1,977]	0,004	1,154[0,757-1,759]	0,501
Анамнез ХСН	2,309[1,720-3,098]	<0,0001	2,489[1,365-4,537]	0,003
СД	1,858[1,397-2,472]	<0,0001	1,328[0,862-2,046]	0,192
Тяжесть стеноза АК	2,55[2,061-3,018]	<0,0001	1,923[1,118-3,308]	0,018
СКФ <60 мл/мин/1,73 м ²	2,738[2,050-3,656]	<0,0001	0,698[0,417-1,167]	0,170
Объем ЛП	1,012[1,007-1,018]	<0,0001	1,000[0,993-1,007]	0,947
Диастолическое АД, мм рт. ст.	1,007[1,005-1,009]	<0,007	1,004[1,002-1,006]	0,01
ФВ ЛЖ, %	0,96 [0,94-0,98]	<0,0001	0,977[0,962-0,992]	0,004
Анамнез мерцательной аритмии	2,365[1,776-3,148]	<0,0001	1,135[0,705-1,825]	0,602
ЧКВ при первичной госпитализации	0,349[0,249-0,491]	<0,0001	0,535[0,349-0,820]	0,004
Применение бета-адреноблокаторов при первичной госпитализации	0,503[0,277-0,914]	0,024	0,553[0,252-1,216]	0,059
Применение антиаритмических препаратов при первичной госпитализации	2,213[1,200-4,082]	0,011	1,020[0,409-2,540]	0,966
Применение диуретиков при первичной госпитализации	3,295[2,170-5,004]	0,001	1,539[0,885-2,676]	0,392
Применение нитратов при первичной госпитализации	2,467[1,624-3,748]	0,001	1,281[0,560-2,932]	0,582

ожидаемое время дожития ($735,3 \pm 15,73$ дня у больных без ЧКВ и $874,3 \pm 9,64$ дня у больных, перенесших ЧКВ, $p=0,001$). У пациентов с кальцификацией аортального клапана и стенозом 1-й степени ожидаемое время дожития меньше, однако проведение ЧКВ позволяет значимо его увеличить ($346,6 \pm 37,37$ дня у больных без ЧКВ и $599,4 \pm 14,85$ дня у больных после ЧКВ, $p=0,003$). У больных с аортальным стенозом 2-й и 3-й степени ожидаемое время дожития после проведения ЧКВ оказалось меньше, чем у больных, не переносивших реваскуляризацию, хотя различия не были достоверны ($465,4 \pm 47,91$ дня у пациентов, не подвергавшихся ЧКВ, и $422,8 \pm 63,72$ дня у больных после ЧКВ, $p=0,324$). Таким образом, у больных с тяжелым аортальным стенозом проведение ЧКВ оказалось неэффективным. Это может быть связано с повышением роли СН в структуре смертности.

Аортальный стеноз является одной из наиболее распространенных клапанных патологий в пожилом возрасте. Распространенность заболевания составляет 2-7% у лиц старше 65 лет [5], среди 80-летних АС обнаруживают у каждого десятого и у 3-5% - критический [8]. Среди больных кардиологического профиля заболевание также высоко распространено и составляет

10,2%. Среди больных старше 90 лет с ОКС распространенность тяжелого аортального стеноза составляет до 13% [9]. В нашем исследовании в группе больных с ОКС, средний возраст которых составил 65 лет, больные с АС составили 6,4%.

У больных с аортальным стенозом среди сердечно-сосудистых причин смерти лидирует сердечная недостаточность, составляющая до 40% всех случаев смерти [10]. В нашем исследовании среди больных с тяжелым аортальным стенозом и ОКС сердечная недостаточность составляла более 40% от всех причин смерти. У части больных причиной смерти может быть и ишемическая болезнь сердца. Известно, что перенесенный ИМ регистрируется примерно у 40-50% больных с АС [11,12], почти у 80% больных с АС имеется стенокардия. Однако проблема сочетания АС и ОКС на сегодняшний день крайне мало изучена, нет четких указаний на то, имеются ли какие-либо особенности в ведении этих больных. Ранее в регистре ОРАКУЛ I нами было показано, что наличие АС у больных с ОКС является одним из наиболее значимых предикторов общей смертности [13]. В настоящем исследовании также анализируется значение АС у больных с ОКС, но уже в условиях изменившейся такти-

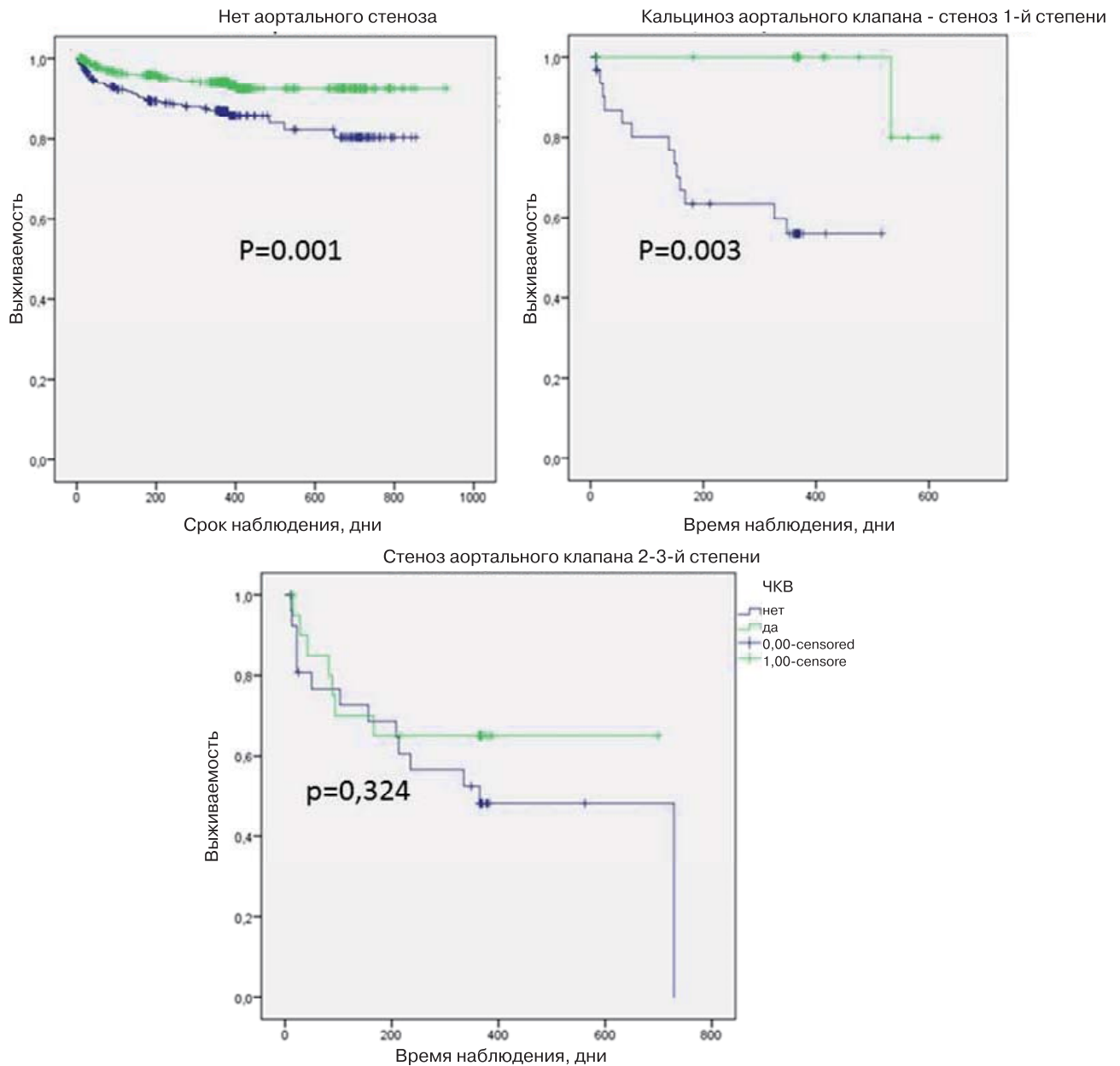


Рис. 3. Эффективность ЧКВ у больных с разной степенью тяжести стеноза аортального клапана.

ки ведения этих больных, включающей проведение ЧКВ. Проведение процедур коронарной реваскуляризации стало одним из независимых факторов, ассоциированных со снижением риска общей смертности у больных с ОКС. В целом у больных с АС ЧКВ проводились реже.

Структура смертности у больных с умеренным и тяжелым аортальным стенозом в обследованной группе больных отличалась большей долей смертей вследствие сердечной недостаточности. В этой группе пациентов проведение ЧКВ утрачивало свою независимую протективную роль в отношении выживаемости при многофакторном анализе. Проблемы при проведении коронарной реваскуляризации у больных с тяжелым АС освещены в литературе. Описан случай про-

ведения первичного ЧКВ у больной с ОКС и тяжелым аортальным стенозом, при котором возникло острое формирование тяжелой аортальной регургитации и кардиогенного шока в ходе проведения процедуры. Больной была экстренно выполнена имплантация аортального клапана с предварительным проведением процедуры баллонной контрапульсации для стабилизации гемодинамики. Авторами работы также ставится вопрос о последовательности проведения вмешательств в связи с ОКС у больных с тяжелым аортальным стенозом [14]. В литературе также есть описание другого клинического наблюдения пациентки 91 года с тяжелым аортальным стенозом и ИМ, которой проведено успешное ЧКВ. Однако после ЧКВ отмечено нарастание сердечной

недостаточности, которая оказалась резистентной к проводимой медикаментозной терапии и была купирована только после процедуры баллонирования аортального клапана. Авторы статьи рассматривают ОИМ как триггер декомпенсации СН у ранее успешно леченной консервативно пациентки [15].

При этом проведение ЧКВ после транскатетерной имплантации аортального клапана (ТИАК) не является редким клиническим исходом. Группой исследователей опубликованы результаты наблюдения за 17 больными после ТИАК, которые перенесли ЧКВ в общей сложности 24 раза с установкой 29 стентов, у части больных (21%) процедуры проводились повторно. 9 пациентов были прооперированы в связи с ОКС. Средний возраст больных составил около 79 лет. У 1 больного с ИМСПСТ проведение ЧКВ на устье правой коронарной артерии окончилось фатальным исходом. Таким образом, ЧКВ оказались успешными в 95,8% случаев [16].

Полученные нами данные позволяют предполагать, что для больных с ОКС и тяжелым АС тактика ведения должна включать в приоритетном порядке ТИАК с последующим проведением коронарной реваскуляризации. Ограничением нашего исследования является его наблюдательный характер, малочисленная группа больных с АС, отсутствие единого протокола ведения больных с сочетанием АС и ОКС.

Литература

1. Rapp A.H., Hillis L.D., Lange R.A., Cigarroa J.E. Prevalence of coronary artery disease in patients with aortic stenosis with and without angina pectoris. *Am. J. Cardiol.* 2001 May 15; 87(10):1216-1217.
2. Vandeplass A., Willems J.L., Piessens J., De Geest H. Frequency of angina pectoris and coronary artery disease in severe isolated valvular aortic stenosis. *Am. J. Cardiol.* 1988; 62(1): 117-120.
3. Jung B. Interface between valve disease and ischaemic heart disease. *Heart.* 2000; 84(3): 347-352.
4. Pibarot P., Dumesnil J.G. Improving assessment of aortic stenosis. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2012; 60 (3): 169-180.
5. Vahanian A., Alfieri O., Andreotti F. et al. Joint Task Force on the Management of Valvular Heart Disease of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS) [Guidelines on the management of valvular heart disease (version 2012). The Joint Task Force on the Management of Valvular Heart Disease of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS)]. *G Ital Cardiol (Rome)*. 2013 Mar; 14(3): 167-214. doi: 10.1714/1234.13659. Italian. PubMed PMID: 23474606.
6. Pellikka P.A. Outcome of 622 adults with asymptomatic, hemodynamically significant aortic stenosis during prolonged follow-up. *Circulation.* 2005; 111(24): 3290-3295.
7. Baumgartner H., Hung J., Bermejo J. et al. Recommendations on the Echocardiographic Assessment of Aortic Valve Stenosis: A

Focused Update from the European Association of Cardiovascular Imaging and the American Society of Echocardiography. J. Am. Soc. Echocardiogr. 2017 Apr; 30(4): 372-392.

8. Eveborn G.W., Schirmer H., Heggelund G. et al. The evolving epidemiology of valvular aortic stenosis. the Tromsø study. *Heart.* 2013; 99 (6): 396-400.

9. Gayed M., Yadak N., Qamhia W. et al. Comorbidities and Complications in Nonagenarians Undergoing Coronary Angiography and Intervention. *Int. Heart. J.* 2017; 58(2): 180-184. doi: 10.1536/ihj.16-083.

10. Miura S., Arita T., Kumamaru H. et al. Causes of death and mortality and evaluation of prognostic factors in patients with severe aortic stenosis in an aging society. *J. Cardiol.* 2015; 65(5): 353-359. doi: 10.1016/j.jjcc.2015.02.011.

11. Андропова О.В., Анохин В.Н. Дегенеративный аортальный стеноз: особенности патогенеза и принципы терапии. Рациональная фармакотерапия в кардиологии. 2016; (1): 31-36 [Andropova O.V., Anokhin V.N. Degenerative aortic stenosis: features of pathogenesis and principles of therapy. *Rational pharmacotherapy in cardiology.* 2016; 2(1): 31-36. In Russian].

12. Бабанин В.С., Докина Е.Д., Берестовая Н.А., Алексеева Л.А. Распространенность кальцификации клапанных структур сердца у женщин с первичным остеопорозом. *Кремлевская медицина. Клинический вестник.* 2010; 3: 32-34 [Babanin V.S., Dokina E.D., Berestovskaya N.A., Alexejeva L.A. Incidence of cardiac valve calcification in women with primary osteoporosis. *Kremlovskaya Medicina. Clinichesky Vestnik*”. 2010; 3: 32-34. In Russian].

13. Чумакова О.С., Селезнева Н.Д., Евдокимова М.А., Осмоловская В.С., Кочкина М.С., Асейчева О.Ю., Минушкина Л.О., Бакланова Т.Н., Талызин П.А., Терещенко С.Н., Джагани Н.А., Акатова Е.В., Глезер М.Г., Галевич А.С., Закирова В.Б., Козиолова Н.А., Полянская Е.А., Ягода А.В., Боева О.И., Хоролец Е.В. и др. Прогностическое значение аортального стеноза у больных, перенесших обострение ишемической болезни сердца. *Кардиология.* 2011; 51 (1): 23-28 [Chumakova O.S., Selezneva N.D., Evdokimova M.A., Osmolovskaia B.S., Kochkina M.S., Aseicheva O.Iu., Minushkina L.O., Baklanova T.N., Talyzin P.A., Tereshchenko S.N., Dzhaiani N.A., Akatova E.V., Glezer M.G., Galiavich A.S., Zakirova V.B., Kozjiova N.A., Polianskaia E.A., Iagoda A.V., Boeva O.I., Khorolets E.V. et al. Prognostic value of aortic stenosis in patients after acute coronary syndrome. *Kardiologija.* 2011; 51(1): 23-28. In Russian].

14. Burzotta F., Nerla R., Trani C. Bail-Out Use of Impella CP as a Bridge to TAVI in a Cardiogenic Shock Patient: The «Pump-Rewiring» Technique. *J. Invasive Cardiol.* 2016 Jan; 28(1): E1-5.

15. Yamada T(1), Takahashi A(1). Urgent Balloon Aortic Valvuloplasty for Worsening Heart Failure in a Patient with Acute Myocardial Infarction and Critical Aortic Stenosis. *Acta Cardiol. Sin.* 2015 Jan; 31(1): 75-77.

16. Allali A., El-Mawardy M., Schwarz B. et al. Incidence, feasibility and outcome of percutaneous coronary intervention after transcatheter aortic valve implantation with a self-expanding prosthesis. Results from a single center experience. *Cardiovasc. Revasc. Med.* 2016 Sep; 17(6): 391-398. doi: 10.1016/j.carrev.2016.05.010.

Для корреспонденции/Corresponding author
Минушкина Лариса Олеговна /Minushkina Larisa
minushkina@mail.ru

Конфликт интересов отсутствует

Ассоциация полиморфизма гена аннексина А2 с особенностями коронарной анатомии у больных с острым коронарным синдромом

А.О. Аверкова¹, В.А. Бражник^{1,2}, Г.И. Спешилов^{3,4}, А.А. Рогожина¹,
О.С. Королева¹, Е.А. Зубова², Д.А. Затейщиков^{1,2}

¹ФГБУ ДПО «Центральная государственная медицинская академия» УД Президента РФ, Москва,

²ГБУЗ «Городская клиническая больница №51» Департамента здравоохранения г. Москвы,

³ФГУН «Институт проблем передачи информации им. А.А. Харкевича» Российской академии наук, Москва,

⁴ООО «Ридсенс» Троицкого наноцентра Фонда инфраструктурных и образовательных программ «Роснано», Москва

Association of annexin A2 gene polymorphism with features of coronary anatomy in patients with acute coronary syndrome

А.О. Averkova¹, V.A. Brazhnik^{1,2}, G.I. Speshilov^{3,4}, A.A. Rogozhina¹,
O.S. Koroleva¹, E.A. Zubova², D.A. Zateyshchikov^{1,2}

¹Central State Medical Academy of Department of Presidential Affairs, Moscow, Russia,

²City Clinical Hospital №51, Moscow, Russia, ³IITP RAS, Moscow, Russia,

⁴«Readsens» Troitsk nanocenter FIEP «Rosnano», Moscow, Russia

Аннотация

Участие PCSK9 в развитии атеросклероза в настоящее время активно изучается. Аннексин А2 – внутренний белок-ингибитор PCSK9. Полиморфизм rs17845226 гена ANXA2 ассоциирован с высоким уровнем липопротеидов низкой плотности (ЛНП) у здоровых добровольцев. Целью работы стало изучение возможности влияния данного полиморфизма на течение острого коронарного синдрома (ОКС).

Из 1034 пациентов с ОКС, включенных в исследование, анализ полиморфизма rs17845226 гена ANXA2 проведен у 235 больных (мужчины ≤55 лет, женщины ≤60 лет). Анализ данных коронароангиографии (КАГ) выполнен у 222 пациентов. Генотипирование проводилось с помощью аллель-специфической ПЦР в режиме реального времени.

Частота аллелей и генотипов полиморфного маркера rs17845226 гена ANXA2: 1 больной был носителем генотипа AA (0,4%), 32 больных – генотипа AC (13,6%), 202 больных – CC (86,0%); $\chi^2=0,05$, $p=0,82$. Доля пациентов мужского пола оказалась меньше среди носителей аллеля А (60,6% против 76,7%; $p=0,049$). ХСН в анамнезе встречалась чаще у носителей минорного аллеля А (38,7% против 21,8%; $p=0,034$). Среди носителей минорного аллеля А полиморфного маркера rs17845226 гена ANXA2 была значимо больше доля больных с кальцинозом коронарных артерий (39,3% против 19,6%, $p=0,019$).

Носительство аллеля А в генотипе полиморфного маркера rs17845226 гена ANXA2 у больных ОКС ассоциировано с наличием коронарного кальциноза по данным КАГ и ХСН в анамнезе, что может быть обусловлено тем, что аннексин А2 играет важную роль в раннем развитии осложнений атеросклероза за счет как своего влияния на уровень ЛНП, так и других функций, таких как участие в альтернативном пути фибринолиза и обмене кальция.

Ключевые слова: аннексин А2, PCSK9, острый коронарный синдром, коронарный кальциноз.

Abstract

Aim: PCSK9 has become one of the most promising targets in cholesterol and cardiovascular diseases. Annexin A2 is an endogenous protein inhibiting PCSK9 activity. AA genotype of ANXA2 gene SNP rs17845226 is associated with higher LDL levels. The aim of this research was to study the SNP influence on acute coronary syndrome (ACS) development.

Methods: 1034 pts with ACS were enrolled. Genotyping was performed in 235 pts (men ≤55, women ≤60 years of age) by RT-PCR with allele-specific primers. Coronary angiography (CAG) was performed and analyzed in 222 pts.

Results: The genotype distribution (CC/AC/AA) compared with that expected in the Hardy–Weinberg model: 202 (86%)/ 32 (13,6%) / 1 (0,4%); $\chi^2=0,05$, $p=0,82$. There were fewer male than female pts among allele A carriers (60,6% vs 76,7%; $p=0,049$). More pts with allele A suffered from chronic heart failure (38,7% vs 21,8%; $p=0,034$). Coronary calcinosis was identified in 39,3% pts with AC and AA genotypes and 19,6% pts with CC genotype ($p=0,019$).

Conclusion: The analysis showed that carrying of allele A in the genotype of ANXA2 gene SNP rs17845226 might be an accelerating factor of coronary atherosclerosis, which is confirmed by the association with coronary calcinosis and heart failure.

Key words: annexin A2, PCSK9, acute coronary syndrome, coronary calcinosis.

На сегодняшний день одним из самых новых и безопасных классов препаратов, направленных на коррекцию уровня липидов, являются ингибиторы пропротеиновой конвертазы субти-

лизин кексинового типа 9 (PCSK9) [1], в связи с чем представляет особый интерес изучение белка и гена аннексина А2, который является эндогенным ингибитором PCSK9.

Максимальная экспрессия аннексина А2 наблюдается в тканях легких, аорты, сердца и тонкого кишечника. Белок может существовать в форме мономера и гетеротетрамерного комплекса с р11. Он может располагаться в клеточном ядре, цитозоле и на мембране. В организме аннексин А2 отвечает за широкий спектр биологических функций, ассоциированных в первую очередь с процессами фибринолиза и гомеостаза эндотелиальных клеток [2]. На поверхности клетки он формирует гетеротетрамер, который усиливает зависящую от активатора плазминогена активацию плазмина. При антифосфолипидном синдроме формирование антител к аннексину А2 ассоциировано с тромбозом, в то время как при острой промиелоцитарной лейкемии гиперэкспрессия аннексина А2 может способствовать гиперфибринолитическому кровотечению [3]. На сегодняшний день наиболее изучена связь аннексина А2 с прогрессированием онкологических заболеваний, ассоциация же с обменом липидов остается областью для дальнейшего активного исследования [4].

R1 домен аннексина А2 связывается с PCSK9, блокируя его возможность стимулировать разрушение рецепторов липопротеидов низкой плотности (ЛНП) и, таким образом, регулируя уровень холестерина ЛНП [5].

Ген *ANXA2* расположен в хромосоме 15q22.2 и содержит 16 экзонов [6]. Однонуклеотидный полиморфизм домена R1 гена *ANXA2* rs17845226 (V98L) оказался ассоциирован с уровнем холестерина ЛНП, а именно у гомозигот по минорному аллелю уровень холестерина ЛНП на 18,8% выше, а также больше риск развития сердечно-сосудистых заболеваний [7]. Целью данной работы стало изучение связи данного полиморфизма с острым коронарным синдромом (ОКС).

Характеристика больных и методы исследования

В работе использованы данные больных, отобранных из 1034 участников многоцентрового наблюдательного исследования больных ОКС, включение в которое проходило с 2014 по 2016 г. Протокол исследования подробно описан ранее [8]. Определение полиморфизма гена аннексина А2 (*ANXA2*) rs17845226 выполнено у 235 больных с «ранним» развитием ОКС (в возрасте ≤55 лет у мужчин и ≤60 лет у женщин).

Для исследования полиморфизма гена *ANXA2* rs17845226 в работе использовали готовую смесь 5x реакционная смесь qPCRMix-HS SYBR, предназначенную для ПЦР в режиме реального времени с интеркалирующим красителем SYBR Green I (ЗАО «Евроген», Москва). Олигонукле-

отидные праймеры синтезированы ЗАО «Евроген» (Москва). Геномную ДНК выделяли из цельной крови больных методом экстракции смесью фенола и хлороформа после инкубации образцов крови с протеиназой К в присутствии 0,1% додецилсульфата натрия. Идентификацию аллелей полиморфных маркеров проводили с помощью аллель-специфической ПЦР на амплификаторе в режиме реального времени CFX96 C1000 Touch (Bio-Rad, США) в 25 мкл реакционной смеси следующего состава: реакционная смесь qPCRMix-HS SYBR, по 2.5 пкмоль каждого праймера, 25 нг геномной ДНК.

Условия амплификации фрагмента ДНК: предварительная денатурация 95°C/1 мин, 95°C/30 с, 59°C/30 с, 72°C/30 с – 35 циклов. Состав праймеров представлен в табл. 1.

Таблица 1

Праймеры для проведения исследования полиморфизма гена *ANXA2* rs17845226

Праймер	Аллель	Последовательность
Прямой А	А	TGTCTTCAATAGGCCCAAAATCAA
Прямой С	С	TGTCTTCAATAGGCCCAAAATCAC
Обратный	-	CCGGAGTGGTCAAAGACTCA

При анализе данных ангиографии коронарных артерий, выполненной на аппарате Toshiba Infinix VF-i E6C1232026, оценивались количество пораженных артерий; артерия, кровоснабжающая инфарктную зону; тип поражения [выделялись стеноз, тромбоз (тромботическая окклюзия) и окклюзия (стеноз 100% просвета сосуда)]; в случае отсутствия артерии, кровоснабжающей инфарктную зону, а также при наличии признаков вазоспазма или миокардиальной компрессии тип поражения расценивался как неопределенный]; локализация поражения (могла быть проксимальной, средней, дистальной; в случае поражения двух и более сегментов локализация расценивалась как комбинированная); наличие кальциноза (считалось определенным при наличии его выраженных или умеренных проявлений, определяемых как регистрация радиопотенциалов в области сосудистой стенки до инъекции контрастного вещества независимо от движения сердца или во время сердечного цикла соответственно) [9]; выполненная процедура – транслюминальная баллонная ангиопластика (ТЛБАП), механическая реканализация (МР), тромбэкстракция (ТЭ), стентирование артерии, кровоснабжающей инфарктную зону. Артерией, кровоснабжающей инфарктную зону, могли считаться передняя нисходящая артерия (ПНА),

правая коронарная артерия (ПКА), огибающая артерия (ОА), ствол левой коронарной артерии (ЛКА), в некоторых случаях имелись две и более артерии, кровоснабжающие инфарктную зону. У больных с ОКС без подъема *ST* и итоговым диагнозом «нестабильная стенокардия» артерия, кровоснабжающая инфарктную зону, определена не была, ситуация расценивалась как отсутствие значимой артерии. Оценка коронарного кальциноза проводилась качественно (компьютерная томография, являющаяся верифицированным методом количественной оценки кальциноза, в данном исследовании не выполнялась).

Статистическая обработка результатов исследования проводилась с помощью стандартного статистического пакета программ IBM SPSS Statistics Version 23 для Windows. Для всех видов анализа статистически значимыми считали значения $p < 0,05$. Правильность распределения ча-

стот генотипов определялась соответствием равновесию Харди–Вайнберга ($p_i^2 + 2p_i p_j + p_j^2 = 1$) и рассчитывалась с помощью программного калькулятора Ген Эксперт.

Результаты и обсуждение

Частота аллелей и генотипов полиморфного маркера rs17845226 гена *ANXA2* изучена у 235 больных. 1 больной был носителем генотипа *AA* (0,4%), 32 больных – генотипа *AC* (13,6%), 202 больных – *CC* (86,0%). Распределение частот генотипов не отличается от ожидаемого согласно уравнению Харди–Вайнберга ($\chi^2 = 0,05$, $p = 0,82$). Были проанализированы клинические характеристики у 235 носителей разных генотипов гена *ANXA2* (табл. 2).

Доля пациентов мужского пола оказалась меньше среди носителей аллеля *A* (60,6% против 76,7%; $p = 0,049$). Доля больных с ХСН в анамнезе оказа-

Таблица 2

Клинические и ангиографические характеристики у носителей разных генотипов полиморфного маркера rs17845226 гена *ANXA2* ($n=235$)

Показатель	Носители генотипа <i>AA</i> и <i>AC</i> ($n=33$)	Носители генотипа <i>CC</i> ($n=202$)	<i>p</i>
Пол, мужчины	20 (60,6%)	155 (76,7%)	0,049
Возраст, годы	51,48±6,06	49,71±6,20	0,128
ИБС	25 (75,8%)	134 (66,3%)	0,283
АГ	28 (84,8%)	162 (80,2%)	0,615
СД	7 (21,2%)	34 (16,8%)	0,539
ХСН	13 (39,4%)	45 (22,3%)	0,034
Инсульт	3 (9,1%)	11 (5,4%)	0,412
Отягощенная наследственность	20 (60,6%)	97 (48,0%)	0,250
ННЛО	2 (6,1%)	26 (12,9%)	0,263
Курение	15 (45,5%)	121 (59,9%)	0,272
Алкоголь Злоупотребление алкоголем	18 (54,5%) 1 (3,0%)	137 (67,8%) 7 (3,5%)	0,094 0,421
ОКСбпСТ	15 (45,5%)	105 (52,0%)	0,487
ИМТ, кг/м ² ИМТ≥30 кг/м ²	29,92±6,80 12 (37,5%)	28,89±5,15 67 (33,3%)	0,314 0,644
Общий холестерин, ммоль/л	5,46±1,32	5,82±1,51	0,192
Холестерин ЛНП, ммоль/л	3,29±1,42	2,92±0,88	0,534
Холестерин ЛВП, ммоль/л	0,94±0,33	1,03±0,53	0,416
Триглицериды, ммоль/л	2,12±1,24	2,21±1,49	0,744
Глюкоза≥11,1 ммоль/л	4 (12,1%)	28 (14,0%)	0,779
Креатинин, мкмоль/л	95,52±21,89	96,52±37,47	0,884
СICr, мл/мин/1,73м ²	102,50±33,33	101,79±27,68	0,898
Мочевая кислота, ммоль/л	415,11±146,15	421,21±136,88	0,861

Примечание: *ANXA2* – аннексин А2; ИБС – ишемическая болезнь сердца; АГ – артериальная гипертензия; СД – сахарный диабет; ХСН – хроническая сердечная недостаточность; ННЛО – наследственные нарушения липидного обмена; ОКСбпСТ – острый коронарный синдром без подъема *ST*; ИМТ – индекс массы тела; ЛНП – липопротеиды низкой плотности; ЛВП – липопротеиды высокой плотности; СICr – клиренс креатинина.

Ангиографические характеристики в зависимости от генотипа полиморфного маркера rs17845226 гена ANXA2 (n=222)

	Носители генотипа AA и AC (n=28)	Носители генотипа CC (n=194)	p
Количество пораженных артерий:			
0	3 (10,7%)	12 (6,2%)	0,271
1	4 (14,3%)	48 (24,7%)	
2	8 (28,6%)	57 (29,4%)	
3	9 (32,1%)	67 (34,5%)	
4	4 (14,3%)	10 (5,2%)	
Двух-, трехсосудистое + ствол	21 (75,0%)	134 (69,1%)	0,523
Трехсосудистое + ствол	15 (53,6%)	117 (60,3%)	0,497
Артерия, кровоснабжающая инфарктную зону:			
ПНА	10 (35,7%)	84 (43,3%)	0,688
ПКА	8 (28,6%)	49 (25,3%)	
ОА	3 (10,7%)	30 (15,5%)	
Ствол ЛКА	1 (3,6%)	3 (1,5%)	
Два и более	0	3 (1,5%)	
Нет значимой	6 (21,4%)	25 (12,9%)	
Тип поражения:			
Стеноз	12 (42,9%)	77 (39,7%)	0,532
Тромбоз	10 (35,7%)	87 (44,8%)	
Окклюзия	0	4 (2,1%)	
Неопределенное	6 (21,4%)	26 (13,4%)	
Локализация поражения:			
Проксимальная	6 (21,4%)	66 (34,0%)	0,574
Средняя	12 (42,9%)	73 (37,6%)	
Дистальная	2 (7,1%)	16 (8,2%)	
Комбинированная	2 (7,1%)	15 (7,7%)	
Нет значимого	6 (21,4%)	24 (12,4%)	
Процедура:			
КАГ	8 (28,6%)	30 (15,5%)	0,180
ТЛБАП	1 (3,6%)	1 (0,5%)	
ТЛБАП+стент	7 (25,0%)	73 (37,6%)	
МР+ТЛБАП+стент	10 (35,7%)	71 (36,6%)	
МР+ТЭ+ТЛБАП+стент	2 (7,1%)	19 (9,8%)	
Кальциноз	11 (39,3%)	38 (19,6%)	0,019

Примечание: ПНА – передняя нисходящая артерия; ПКА – правая коронарная артерия; ОА – огибающая артерия; ЛКА – левая коронарная артерия; КАГ – коронарная ангиография; ТЛБАП – транслюминальная баллонная ангиопластика; МР – механическая реканализация; ТЭ – тромбэкстракция.

лась больше среди носителей минорного аллеля A (38,7% против 21,8%; $p=0,034$). Различий по уровню липидов и другим биохимическим показателям, а также наличию отягощенной наследственности, клинически диагностированным наследственным нарушениям липидного обмена и таким факторам риска, как курение и злоупотребление алкоголем, между носителями различных генотипов полиморфизма rs17845226 гена ANXA2 не обнаружено.

Из 225 больных, у которых проанализированы данные коронароангиографии, информация о генотипе полиморфного маркера гена ANXA2 доступна у 222 пациентов.

Среди носителей минорного аллеля A полиморфного маркера rs17845226 гена ANXA2 была значимо больше доля больных с кальцинозом коронарных артерий (39,3% против 19,6%, $p=0,019$). Отличий по количеству пораженных артерий, артерии, кровоснабжающей инфарктную зону, типу

поражения, локализации поражения, проведенной процедуре не показано (табл. 3).

В результате работы было выявлено, что у большей доли носителей минорного аллеля A полиморфного маркера rs17845226 гена ANXA2 в анамнезе имеется хроническая сердечная недостаточность. Известно, что аннексины имеют в своей структуре участок для связывания с ионами Ca^{2+} и в зависимости от концентрации Ca^{2+} в кардиомиоцитах могут участвовать в изменении их сократительной активности [10]. Ранее данная ассоциация в источниках литературы описана не была.

Нами впервые в нашей стране и в мире установлена ассоциация носительства минорного аллеля A полиморфного маркера rs17845226 гена ANXA2 и кальциноза коронарных артерий, что подтверждает важность участия аннексина A2 в раннем развитии таких осложнений атеро-

склероза, как коронарный кальциноз, что может быть обусловлено не только влиянием аннексина А2 на уровень холестерина ЛНП, но и другими его функциями, в том числе участием в альтернативном пути фибринолиза [11]. Отсутствие отличий в уровне холестерина ЛНП в нашем исследовании у носителей генотипов АА и АС данного полиморфного маркера, которое было выявлено в исследовании Fairgoozy и соавт. [7], включавшем более 30 000 обследуемых, может быть обусловлено малым размером выборки для получения статистически значимых различий.

Таким образом, впервые описана связь носительства минорного аллеля А полиморфного маркера rs17845226 гена ANXA2 с хронической сердечной недостаточностью в анамнезе и кальцинозом коронарных артерий по данным ангиографии у больных ОКС, что может указывать на вероятно стимулирующее воздействие носительства данного полиморфизма в отношении коронарного атеросклероза и прогрессирования сердечной недостаточности.

Литература

1. Ito M.K., Santos R.D. PCSK9 Inhibition With Monoclonal Antibodies: Modern Management of Hypercholesterolemia. *J. Clin. Pharmacol.* 2017; 57(1): 7-32. doi: 10.1002/jcph.766.
2. Ly K., Saavedra Y.G., Canuel M. et al. Annexin A2 reduces PCSK9 protein levels via a translational mechanism and interacts with the M1 and M2 domains of PCSK9. *J. Biol. Chem.* 2014; 289(25): 17732-17746. doi: 10.1074/jbc.M113.541094.
3. Luo M., Hajjar K.A. Annexin A2 system in human biology: cell surface and beyond. *Seminars Thrombos. Hemostas.* 2013; 39(4): 338-346. doi: 10.1055/s-0033-1334143.
4. Christensen M.V., Hogdall C.K., Jochumsen K.M., Hogdall E.V.S. Annexin A2 and cancer: A systematic review. *Int. J. Oncol.* 2018; 52(1): 5-18. doi: 10.3892/ijo.2017.4197.

5. Seidah N.G., Poirier S., Denis M. et al. Annexin A2 Is a Natural Extrahepatic Inhibitor of the PCSK9-Induced LDL Receptor Degradation. *PLOS ONE* 2012;7(7):e41865. doi: 10.1371/journal.pone.0041865

6. Moss S.E., Morgan R.O. The annexins. *Genome Biology.* 2004; 5(4): 219. doi: 10.1186/gb-2004-5-4-219.

7. Fairgoozy R.H., Cooper J., White J. et al. Identifying low density lipoprotein cholesterol associated variants in the Annexin A2 (ANXA2) gene. *Atherosclerosis.* 2017; 261(Suppl. C): 60-68. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2017.04.010.

8. Затеищников Д.А., Волкова Э.Г., Гузь И.О., Евдокимова М.А., Асейчева О.Ю., Галявич А.С. и др. Лечение больных, перенесших острый коронарный синдром, по данным Российского многоцентрового проспективного наблюдательного исследования. *Фарматека* 2009, (12): 109-113 [Zateyshchikov D.A., Volkova E.G., Guz I.O., Evdokimova M.A., Aseycheva O.Y., Galyavich A.S. et al. Treatment of patients with acute coronary syndrome bases on the results of Russian multicenter prospective observational trial. *Farmateka.* 2009; (12): 109-113. In Russian].

9. Madhavan M.V., Tarigopula M., Mintz G.S. et al. Coronary Artery Calcification: Pathogenesis and Prognostic Implications. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2014; 63(17): 1703-1714. doi: 10.1016/j.jacc.2014.01.017.

10. Camors E., Monceau V., Charlemagne D. Annexins and Ca²⁺ handling in the heart. *Cardiovascular research.* 2005; 65(4): 793-802. doi: 10.1016/j.cardiores.2004.11.010.

11. Hajjar K.A. The Biology of Annexin A2: From Vascular Fibrinolysis to Innate Immunity. *Transactions of the American Clinical and Climatological Association.* 2015; 126: 144-155. ISSN: 0065-7778.

Для корреспонденции/Corresponding author

Аверкова Анастасия Олеговна/ Averkova Anastasia avek@mail.ru

Конфликт интересов отсутствует

Связь рутинных параметров анализа крови с риском фибрилляции предсердий у больных с острым коронарным синдромом по данным регистра Краснодарского края

З.Г. Татаринцева, Е.Д. Космачева, С.В. Кручинова

ГБУЗ «Научно-исследовательский институт – Краевая клиническая больница №1 им. проф. С.В. Очаповского», Краснодар

Connection of routine blood test parameters with the risk of atrial fibrillation in patients with acute coronary syndrome according to the register of the Krasnodar Region

Z.G. Tatarintseva, E.D. Kosmacheva, S.V. Kruchinova

State Budgetary Health Institution «Scientific Research Institute - Regional Clinical Hospital №1 named. prof. S.V. Ochapovskogo», Krasnodar, Russia

Аннотация

Фибрилляция предсердий (ФП) является распространенным осложнением острого коронарного синдрома (ОКС) и связана с увеличением заболеваемости и смертности. Целью данного ретроспективного исследования явилось изучение связи различных параметров крови с развитием нового случая ФП на фоне ОКС. При сравнительном анализе показателей крови в группе пациентов с сочетанием ОКС и нового эпизода ФП и пациентов с ОКС и сохранным синусовым ритмом наблюдались достоверно ($p < 0,05$) более высокие уровни гемоглобина, гематокрита и эритроцитов у пациентов из группы ОКС и ФП. В противовес вышесказанному по уровню лейкоцитов и тромбоцитов в крови не обнаружено существенных различий ($p > 0,05$). Данное исследование демонстрирует независимую связь между сывороточным гемоглобином, гематокритом, количеством эритроцитов и возникновением фибрилляции предсердий на фоне ОКС.

Ключевые слова: острый коронарный синдром, регистр, фибрилляция предсердий, эритроциты, гемоглобин, гематокрит.

Abstract

Atrial fibrillation (AF) is a common complication of acute coronary syndrome (ACS) and is associated with an increase in morbidity and mortality. The purpose of this retrospective research was to study the relationship of various blood parameters with the development of a new case of AF on the background of ACS. When analyzing blood parameters in the group of patients with a combination of ACS and a new episode of AF, patients with ACS and a preserved sinus rhythm significantly ($p < 0.05$) higher levels of hemoglobin, hematocrit and erythrocytes were observed in patients from the ACS and AF group. In contrast to the above, the level of leukocytes and platelets in the blood showed no significant difference ($p > 0.05$). This study demonstrates an independent connection between serum hemoglobin, hematocrit, red blood cell count and the occurrence of atrial fibrillation in the presence of ACS.

Key words: acute coronary syndrome; register; atrial fibrillation; red blood cells; hemoglobin; hematocrit.

Фибрилляция предсердий (ФП) является распространенным осложнением острого коронарного синдрома (ОКС) [1]. Впервые развившаяся ФП на фоне ОКС связана с увеличением риска повторного инфаркта миокарда, а также внутрибольничной и отдаленной смертности [2-4]. Хотя ФП при ОКС является хорошо описанным неблагоприятным прогностическим маркером, данных о факторах, предрасполагающих к развитию ФП во время ОКС, недостаточно. До сих пор симптоматическая сердечная недостаточность, повышенная частота сердечных сокращений во время госпитализации и преклонный возраст пациента рассматривались в качестве основных предикторов развития впервые возникшей ФП у пациентов с ОКС [5]. Помимо этих клинических предикторов риска, имеется ограничен-

ная информация о параметрах крови (а именно показателях красной крови, лейкоцитов и тромбоцитов), связанных с развитием ФП.

Предыдущие исследования, в которых анализировались факторы риска развития впервые возникшей ФП, были сосредоточены на пациентах после кардиохирургических вмешательств и выявили достоверную связь развития ФП при высоком количестве лейкоцитов крови [6-8] и повышении количества эритроцитов [8] крови. В последнее время М. Rienstra и соавт. [9] продемонстрировали значительную взаимосвязь между уровнем эритроцитов крови и частотой развития новой ФП в когорте, полученной из Фремингемского исследования. Исследования на меньших популяциях выявили связь между повышенными уровнями гематокрита и ФП у пациентов с

полиурией и митральным стенозом. Однако взаимосвязь показателей крови и риска развития нового эпизода ФП при ОИМ в доступной нам литературе еще не изучалась.

Материалы и методы

Проведен ретроспективный анализ историй болезни пациентов, включенных в регистр ОКС Краснодарского края и поступивших в кардиологические отделения ГБУЗ НИИ-ККБ№1 им.проф. С.В. Очаповского Краснодара за период с 20 ноября 2015 г. по 20 февраля 2018 г. с диагнозом ОКС.

В исследование включены все последовательно госпитализированные больные с подозрением на один из типов ОКС на момент поступления в стационар.

Критерии включения:

- ОКСпСТ: характерные жалобы: ангинозная боль более 20 мин, одышка, синкопе или остановка кровообращения; изменения на электрокардиограмме (ЭКГ): подъем сегмента ST ≥ 1 мм по крайней мере в двух смежных отведениях или предположительно новая полная блокада левой ножки пучка Гисса.

- ОКСбпСТ: характерные жалобы: ангинозная боль в покое более 20 мин, нарастание класса стенокардии до III ФК; отсутствие на ЭКГ признаков элевации сегмента ST.

- Возраст ≥ 18 лет.

Критерии исключения: инфаркт миокарда, ставший осложнением чрескожного коронарного вмешательства или коронарного шунтирования; больной уже был включен в регистр ОКС по Краснодарскому краю, возраст до 18 лет.

Таблица 1

Демографические, анамнестические и клинические характеристики пациентов сравниваемых групп

Демографические данные:	ОКС+ФП (n=52)	ОКС+СР (n=70)	p
Возраст, годы, M±SD	67,50±9,62	61,39±11,18	0,0234*
Мужчины, %	63,64	74,17	0,3417
ИМТ ¹ , кг/м ² , M±SD	31,09±7,27	29,64±4,84	0,02840*
Анамнестические данные:			
ИБС ² в анамнезе, %	63,64	51,43	0,3186
ХСН ³ , %	62,70	44,20	0,1334
АГ ⁴ , %	98,40	82,90	0,0659
Курение, %	40,90	30,90	0,3876
ОНМК ⁵ в анамнезе, %	18,18	9,50	0,2700
СД ⁶ , %	13,64	22,69	0,3617
ХБП ⁷ , %	86,36	28,00	<0,0001*
СКФ ⁸ , мл/мин/1,72м ² , M±SD	68,00±23,20	83,6±28,79	0,0230*
МФА ⁹ , %	13,64	5,83	0,2338
Холестерин, ммоль/л, M±SD	9,35±1,93	5,09±1,32	<0,0001*
Клинические данные:			
ОКСпСТ ¹⁰ , %	68,18	45,37	0,0652
ОКСбпСТ ¹¹ , %	31,82	58,33	0,0326*
ЧСС ¹² , уд/мин, M±SD	90,32±29,21	73,32±14,71	0,0005*
сАД ¹³ , мм рт.ст., M±SD	138,18±27,37	137,32±28,65	0,9015
ОСН ¹⁴ I и II степени по Killip, %	77,27	92,50	0,0507
ОСН III и IV степени по Killip, %	22,73	7,50	0,0507

*- p<0,05.

Обозначения: 1 - индекс массы тела, 2 - ишемическая болезнь сердца, 3 - хроническая сердечная недостаточность, 4 - артериальная гипертензия, 5 - острое нарушение мозгового кровообращения, 6 - сахарный диабет, 7 - хроническая болезнь почек, 8 - скорость клубочковой фильтрации, 9 - мультифокальный атеросклероз с поражением брахиоцефальных артерий и/или артерий нижних конечностей, 10 - острый коронарный синдром с подъемом сегмента ST, 11 - острый коронарный синдром без подъема сегмента ST, 12 - частота сердечных сокращений, 13 - систолическое артериальное давление, 14 - острая сердечная недостаточность.

Участие пациента в исследовании никак не влияло на его ведение в стационаре и подходы к его лечению. Все пациенты подписали информированное согласие.

Из данной когорты пациентов у 9 % ОКС сопровождался ФП. Из регистра были взяты для анализа пациенты, последовательно поступившие с диагнозом ОКС, сопровождающийся впервые развившейся ФП (исходя из анамнестических данных). Данная группа была обозначена как группа ОКС+ФП и составила 52 пациента. Группа сравнения была выбрана при помощи генератора случайных чисел из пациентов, поступивших в ГБУЗ НИИ-ККБ№1 им.проф. Очаповского с ОКС и сохранным синусовым ритмом (СР) за период с 20 ноября 2015 г. по 20 февраля 2018 г., и составила 70 пациентов, что сопоставимо по количеству с исследуемой группой. Группа сравнения была обозначена как ОКС+СР.

При этом пароксизмом аритмии считался документированный электрокардиографически эпизод длительностью ≥ 30 с [10].

Образцы свежей крови анализировали в соответствии со стандартами локальной лаборатории. Скорость клубочковой фильтрации (СКФ) рассчитывалась по формуле СКД-ЕРІ.

Статистическая обработка данных осуществлялась с помощью электронных таблиц Excel и пакета прикладных программ Statistica 10. Данные представлены в виде средних величин и среднеквадратичных отклонений ($M \pm s$). Статистически значимыми считались различия при значениях двустороннего $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

В исследуемую группу ОКС+впервые развившаяся ФП включено 52 пациента, среди них мужчин было 33 (63,46 %), женщин – 19 (36,54 %). Возраст составил от 47 лет до 81 года, средний возраст – $67,50 \pm 9,62$ года.

В контрольную группу ОКС+СР было включено 70 пациентов, среди них мужчин 51 (74,17%),

женщин 19 (26,83 %). Возраст составил от 40 до 87 лет, средний возраст – $61,39 \pm 11,18$ года.

Исследуемая группа была достоверно старшей возрастной категории, с наличием ожирения, хронической болезни почек со снижением СКФ мене 60 мл/мин/1,72м², с более высоким уровнем холестерина крови, а как следствие данная группа пациентов была более клинически тяжелой (в данной группе чаще развивался ОКС с подъемом сегмента ST, а также ОН тяжелой III или IV степени по Killip). Основные анамнестические, демографические данные, а также клинические характеристики пациентов с ФП и без ФП представлены в табл. 1.

При анализе показателей крови в сравниваемых группах наблюдались достоверно ($p < 0,05$) более высокие уровни гемоглобина, гематокрита и эритроцитов у пациентов из группы ОКС+ФП. В противовес вышесказанному по уровню лейкоцитов и тромбоцитов в крови не обнаружено существенных различий ($p > 0,05$). Показатели общего анализа крови представлены в табл. 2.

Биомаркеры крови продемонстрировали большие перспективы в определении прогноза в отношении развития новой ФП на фоне ОКС. Повышенные уровни натрийуретических пептидов и тропонинов, характеризующие повреждение миокарда и стресс, свидетельствуют о повышении более чем в два раза риска развития инсульта и смертности от всех причин [11]. При повышенном уровне других биомаркеров, таких как маркер окислительного стресса и воспаления, фактор дифференциации роста 15, риск крупных кровотечений и смерти увеличивается примерно в такой же степени [12]. Предшествующее воспаление и структурное ремоделирование миокарда предсердий инициирует ФП. В то же время активированный эндотелий сосудов способствует прикреплению белых кровяных клеток, что впоследствии способствует развитию провоспалительной и протромботической среды [13]. То есть воспаление может быть как причиной, так и

Таблица 2

Параметры общего анализа крови в сравниваемых группах

	ОКС+ФП (n=52)	ОКС+СР (n=70)	p
Эритроциты, $\cdot 10^{12}/л$, $M \pm SD$	4,80 \pm 0,59	4,41 \pm 0,51	0,0034*
Гемоглобин, г/л, $M \pm SD$	145,21 \pm 21,51	134,51 \pm 21,21	0,0426*
Гематокрит, %, $M \pm SD$	42,14 \pm 5,60	38,70 \pm 4,76	0,0057*
Лейкоциты, $\cdot 10^9/л$, $M \pm SD$	10,74 \pm 3,55	11,37 \pm 4,73	0,7531
Тромбоциты, $\cdot 10^9/л$, $M \pm SD$	140,34 \pm 14,38	145,15 \pm 15,88	0,2087

*- $p < 0,05$.

следствием ФП. Очевидно, что воспалительный ответ, характеризующийся притоком иммунных клеток, индуцируется в атеросклеротической бляшке. ОКС способствует выработке воспалительных моноцитов в селезенке посредством активации симпатической нервной системы, и активированные моноциты переходят в атеросклеротические бляшки, чтобы сформировать уязвимую бляшку. Патофизиология тромбоемболических событий при эритроцитозе связана с гипервязкостью крови, стимуляцией агрегации тромбоцитов и тромбогенеза, а также с пролиферацией интимы [14]. Нами были оценены традиционные показатели общего анализа крови с целью попытки выявления триггеров новой ФП на фоне ОКС.

В этом исследовании установлена независимая связь между исходными параметрами красной крови, включающими количество эритроцитов, гемоглобин и гематокрит, и развитием новой ФП на фоне ОКС. Более того, уровень лейкоцитов и тромбоцитов не ассоциировался с новой ФП у пациентов с ОКС. Однако основной механизм данной достоверной корреляции остается неизвестным и требует дальнейшего изучения. Заболеваемость впервые выявленной ФП на фоне ОКС в нашем исследовании была ниже по сравнению с таковой в других популяционных исследованиях [3,5,15]. Проблема может заключаться в том, что большинство исследований не отличает новую ФП от предшествующей или повторяющейся ФП. Поэтому трудно указать точные статистические данные о частоте новой ФП на фоне ОКС. Кроме того, наши критерии включения в исследование были строгими, чтобы обеспечить действительный ретроспективный отбор, который мог повлиять на заболеваемость.

Заключение

Данное исследование показывает значительную независимую связь между сывороточным гемоглобином, гематокритом, количеством эритроцитов и возникновением фибрилляции предсердий на фоне ОКС. Эти результаты представляют несомненный интерес, поскольку определение вышеупомянутых параметров широко доступно и не требует затрат. Что касается высокой смертности и заболеваемости от новой фибрилляции предсердий [2-5], идентификация восприимчивых пациентов по-прежнему остается важной проблемой здравоохранения. Патофизиологические механизмы, лежащие в основе этих ассоциаций, и потенциальная клиническая применимость должны быть дополнительно выяснены.

Литература

1. Schmitt J., Duray G., Gersh B.J. et al. Atrial fibrillation with acute myocardial infarction: a systematic review of morbidity, clinical features and prognostic consequences. *Eur. Heart J.* 2009; 30: 1038–1045. DOI: 10.1093/eurheartj/ehn579.
2. Jabre P., Jouven X., Adnet F. et al. Atrial fibrillation and death after myocardial infarction: community study. *The circulation of.* 2011; 123: 2094–2100. DOI:10.1161/CIRCULATIONAHA.110.990192.
3. Jabre P., Roger V.L., Murad M.H. et al. Mortality associated with atrial fibrillation in patients with myocardial infarction: a systematic review and meta-analysis. *The circulation of.* 2011; 123: 1587–1593. DOI:10.1161/CIRCULATIONAHA.110.986661.
4. Zusman O., Amit G., Gilutz H. et al. The significance of the new atrial fibrillation complicating acute myocardial infarction. *Clin. Res. Cardiol.* 2012; 101: 17–22. DOI:10.1007/s00392-011-0357-5.
5. Angiolillo D.J., Goodman S.G., Bhatt D.L. et al. Antithrombotic therapy in patients with atrial fibrillation who underwent percutaneous coronary intervention: North American perspective-2016. *Circ. Cardiovasc. Interv.* 2016; 9: 9. doi: 10.1161/CIRCINTERVENTIONS.116.004395.
6. Konstantino Y., Zelnik Y.D., Friger M.D. et al. Postoperative Atrial Fibrillation Following Coronary Artery Bypass Graft Surgery Predicts Long-Term Atrial Fibrillation and Stroke. *Isr. Med. Assoc. J.* 2016; 18: 744–748.
7. Gibson P.H., Cuthbertson B.H., Croal B.L. et al. Utility of neutrophil / lymphocyte ratio as a predictor of atrial fibrillation after coronary artery bypass. *Am. J. Cardiol.* 2010; 105: 186–191. DOI:10.1016/j.amjcard.2009.09.007.
8. Soliman E.Z. Atrial Fibrillation and Risk of ST-Segment-Elevation Versus Non-ST-Segment-Elevation Myocardial Infarction: The Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. *Circulation.* 2015; 131: 1843–1850. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.114.014145.
9. Rienstra M., Sun J.X., Magnani J.W. et al. The number of white blood cells and the risk of atrial fibrillation (from the study of the heart of Framingham). *Am. J. Cardiol.* 2012; 109: 533–537.
10. Fuster V., Ryden L.E., Cannon D.S. et al. ACC/AHA/ESC 2006 guidelines for the management of patient with atrial fibrillation - executive summary: a report of the American College of Cardiology. American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines (writing committee to revise the 2001 guidelines for the management of patients with atrial fibrillation). *J. Am. Coll. Cardiol.* 2006; 48: 854. DOI:10.1016/j.jacc.2006.07.009.
11. Hijazi Z., Oldgren J., Sigbana et al. The use of biomarkers for risk stratification in patients with atrial fibrillation. *Clin. Chem.* 2017; 63: 152–164. DOI:10.1373/clinchem.2016.255182.
12. Hijazi Z., Wallentin L., Sigbana et al. N-terminal natriuretic peptide pro-B-type for risk assessment in patients with atrial fibrillation. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2013; 61: 2274–2284. DOI:10.1016/j.jacc.2012.11.082.
13. Wallentin L., Hijazi Z., Andersson U. et al. Growth differentiation factor 15, a marker of oxidative stress and inflammation, for risk assessment in patients with atrial fibrillation: an insight from Apixaban to reduce stroke and other thromboembolic events in the study of atrial fibrillation (ARISTOTLE). *Circulation.* 2014; 130: 1847–1858. DOI:10.1161/CIRCULATIONAHA.114.011204.
14. Pastori D. Inadequate anticoagulation by Vitamin K Antagonists is associated with Major Adverse Cardiovascular Events in patients with atrial fibrillation. *Int. J. Cardiol.* 2015; 201: 513–516. doi: 10.1016/j.ijcard.2015.08.054.
15. Bishara R., Telman G., Bahut F. et al. Precision atrial fibrillation and risk of stroke after acute myocardial infarction. *Thromb. Haemost.* 2011; 106: 877–84. DOI:10.1160/TH11-05-0343.

Для корреспонденции/Corresponding author

Татаринцева Зоя Геннадьевна/ Tatarintseva Zoya
tatarintsev_m@mail.ru

Конфликт интересов отсутствует

Артериальная жесткость у женщин в постменопаузе: ассоциация с особенностями суточного профиля артериального давления и факторами риска сердечно-сосудистых осложнений

Н.Б. Шашина¹, Л.О. Минушкина², В.С. Бабанин¹, Е.Д. Докина¹, Л.А. Алексеева¹

¹ФГБУ «Поликлиника №1» УД Президента РФ, Москва,

²ФГБУ ДПО «Центральная государственная медицинская академия» УД Президента РФ, Москва

Arterial stiffness in postmenopausal women: associations with the circadian blood pressure profile and risk factors of cardiovascular complications

N.B. Shashina¹, L.O. Minushkina², V.S. Babanin¹, E.D. Dokina¹, L.A. Alekseeva¹

¹Polyclinic № 1, Moscow, Russia,

²Central State Medical Academy of Department of Presidential Affairs, Moscow, Russia

Аннотация

Цель настоящего исследования – изучить взаимосвязь показателей артериальной жесткости, суточных колебаний артериального давления со скоростью клубочковой фильтрации и кальцификацией клапанных структур сердца у женщин в постменопаузе. Всего обследованы 254 женщины (средний возраст 63,9±6,97 года). Менопауза была естественной у 177 (69,7%), хирургической у 77 (30,3%) больных. Избыточная масса тела имела у 124 (48,8%) больных, сахарный диабет 2-го типа - у 22 (8,7%), артериальная гипертензия - у 186 (81,4%), антигипертензивную терапию получала 171 (68,7%) пациентка. Индекс сосудистой ригидности и пульсовое артериальное давление продемонстрировали значимые прямые корреляции со средними уровнями систолического артериального давления за день, ночь и сутки. При сравнении параметров сосудистой жесткости у больных с разными типами циркадного ритма артериального давления оказалось, что у пациентов с нарушенным циркадным ритмом по типу non-dipper имелся достоверно больший индекс ригидности сосудов. У больных с кальцификацией клапанных структур сердца был достоверно выше уровень центрального пульсового давления (50,7±11,04 мм рт. ст. против 45,9±8,92 мм рт. ст., p=0,014) и индекс ригидности сосудов (159,6±33,11 против 146,8±22,01, p=0,026) по сравнению с аналогичными показателями у больных без кальцификации клапанов сердца. При проведении многофакторного регрессионного анализа независимо ассоциированными с увеличением индекса сосудистой ригидности оказались возраст больных, среднесуточное значение САД по данным СМАД и наличие кальцификации клапанных структур сердца.

Ключевые слова: жесткость артерий, менопауза, суточное мониторирование артериального давления, кальцификация клапанных структур сердца.

Abstract

The purpose of this research was to study the relationship of arterial stiffness, diurnal arterial pressure fluctuations with the glomerular filtration rate and calcification of the cardiac structures of the heart in postmenopausal women. 254 women were examined (average age 63.9 ± 6.97 years). Menopause was natural in 177 (69.7%), surgical in 77 (30.3%) patients. 124 (48.8%) patients were overweight, 22 (8.7%) patients with type II diabetes, 186 (81.4%) with arterial hypertension, 171 (68.7%) received antihypertensive therapy. The vascular stiffness index and pulse blood pressure showed significant direct correlations with average systolic blood pressure levels per daytime, night, and 24-hour period. When comparing the parameters of vascular stiffness in patients with different types of circadian rhythm of blood pressure, it turned out that patients with a disturbed circadian rhythm of the non-dipper type had a significantly greater vascular stiffness index. In patients with calcification of cardiac valve structures, the level of central pulse pressure was significantly higher (50.7 ± 11.04 mm Hg vs 45.9 ± 8.92 mm Hg, p = 0.014) and the vascular rigidity index (159.6 ± 33.11 vs 146.8 ± 22.01, p = 0.026), compared with patients without calcification of the heart valves. When conducting multivariate regression analysis, the age of patients, the average daily value of systolic blood pressure according to 24-hour blood pressure monitoring and the presence of calcification of valvular heart structures were independently associated with an increase in the vascular rigidity index.

Key words: arterial stiffness, menopause, 24-hour blood pressure monitoring, calcification of valvular heart structures.

Несмотря на снижение сердечно-сосудистой смертности в последние десятилетия, сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) остаются основной причиной заболеваемости, смертности и инвалидизации как в развитых, так и в развивающихся странах. По данным различных популя-

ционных регистров и исследований, распространенность почечной патологии составляет 10–13%, достигая в группах высокого риска 20%.

Одним из ключевых аспектов в развитии ССЗ является повышение артериальной жесткости. В патогенезе процесса сосудистой кальцификации

наряду с дегенеративными и воспалительными изменениями соединительной ткани обсуждается роль сердечно-сосудистых факторов риска и нарушений метаболизма костной ткани [1]. Известно, что постменопаузальный период характеризуется высоким риском сердечно-сосудистых осложнений и одновременно наиболее высоким риском развития остеопороза.

Не до конца изученными представляются вопросы взаимовлияния показателей суточного мониторирования артериального давления (СМАД), уровня риска и показателей артериальной жесткости у больных с сочетанием артериальной гипертензии (АГ) и хронической болезни почек (ХБП).

Целью настоящего исследования являлось изучение взаимосвязи показателей артериальной жесткости, суточных колебаний артериального

давления со скоростью клубочковой фильтрации и кальцификацией клапанных структур сердца у женщин в постменопаузе.

Материалы и методы

В исследование включали женщин в постменопаузе, согласившихся на углубленное обследование сердечно-сосудистой системы, функции почек, оценку степени остеопороза. Всего обследованы 254 женщины (средний возраст $63,9 \pm 6,97$ года). Клиническая характеристика представлена в табл. 1.

Использовались общеклинические методы обследования, включая антропометрические измерения (рост, масса тела). Всем пациентам рассчитывали индекс массы тела (ИМТ). При ИМТ 25 кг/м^2 и более диагностировали избыточную массу тела. На основании офисных измерений артериального дав-

Таблица 1

Клиническая характеристика обследованных пациенток в постменопаузе ($n=254$)

Показатель		
Возраст, годы		$63,9 \pm 6,97$
Менопауза естественная/хирургическая, n (%)		177(69,7%)/77(30,3%)
Ранняя менопауза (до 45 лет), n (%)		54 (21,4%)
Длительность менопаузы, годы		$14,9 \pm 6,90$
ИМТ, кг/м^2		$27,6 \pm 4,75$
Избыточная масса тела, n (%)		124 (48,8%)
НТГ, n (%)		28 (1%)
СД 2-го типа, n (%)		22(8,7%)
АГ, n (%)		186 (81,4%)
Антигипертензивное лечение, n (%)		171 (68,7%)
ИБС	ПИКС, n (%)	26 (10,2%)
	Стентирование +АКШ, n (%)	36 (14,4%)
	Стенокардия напряжения без вмешательств, n (%)	81 (31,9%)
ОНМК в анамнезе, n (%)		17 (6,7%)
Курение, n (%)		24 (9,4%)
Прием статинов, n (%)		114 (44,9%)
Кальцинированный аортальный стеноз, n (%)		36 (14,4%)
Кальцификация клапанных структур сердца, n (%)		173 (69,3%)
Фибрилляция предсердий, n (%)		17 (6,7%)
СКФ по формуле СКД EPI		$69,2 \pm 12,43$
СКФ ниже $60 \text{ мл/мин/1,73 кг/м}^2$, n (%)		42 (20%)
Креатинин, мкмоль/л		79,22
Мочевая кислота, мкмоль/л		287,64

Обозначения: ИМТ – индекс массы тела; НТГ – нарушение толерантности к глюкозе; СД – сахарный диабет; АГ – артериальная гипертензия; ИБС – ишемическая болезнь сердца, ПИКС – постинфарктный кардиосклероз; АКШ – аортокоронарное шунтирование; ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения; СКФ – скорость клубочковой фильтрации.

ления (АД) по данным амбулаторной карты (не менее 3 измерений в течение года) рассчитывали долгосрочную вариабельность артериального давления как величину стандартного отклонения от среднего значения АД.

Лабораторные методы диагностики включали оценку функции почек с определением уровня креатинина и мочевой кислоты с расчетом скорости клубочковой фильтрации по формуле СКД-ЕРІ, липидного профиля, показателей кальциевого метаболизма (общий кальций, фосфор, щелочная фосфатаза, паратиреоидный гормон, витамин D 25ОН), глюкозы и гликозилированного гемоглобина.

Протокол ЭхоКГ включал исследование структур сердца в М-режиме, В-режиме и доплеровском режиме из стандартных позиций на аппаратах Vivid7 (компания General Electrics) и FnVisot CHD (фирма Philips). Рассчитывали массу миокарда и индекс массы миокарда к площади поверхности тела. Выполнялось также исследование экстракраниальных отделов сонных артерий с измерением толщины интима-медиа сонных артерий.

СМАД в сочетании с исследованием параметров сосудистой жесткости проведено в системе «АВLab Vasotens» ООО «Петр Телегин» (Россия), как описано нами ранее [2].

Для оценки минеральной плотности кости использовалась рентгеновская денситометрия поясничного отдела позвоночника на уровне L1-L4 и бедренных костей, которая проводи-

лась на аппарате Hologic QDR-4500А, как описано нами ранее [3]. Исследование осуществлялось по стандартной схеме. Диагностика остеопороза включала использование *T*-критерия и нормативов ВОЗ (1994).

Статистическую обработку результатов проводили с помощью пакета прикладных статистических программ SPSS 23.0. Для сравнения групп применяли анализ качественных признаков с использованием критерия Хи-квадрат и точного коэффициента Фишера, также для анализа зависимостей – коэффициента ранговой корреляции Спирмена. При описании выборок вычисляли средние значения (*M*) и стандартные отклонения (*SD*), а для сравнения групп использовали *t*-критерий Стьюдента. В графиках представлены 95% доверительные интервалы. Для всех статистических критериев выбран уровень значимости менее 0,05.

Результаты и обсуждение

При анализе данных суточного мониторирования АД (СМАД) оказалось, что основные параметры АД и сосудистой жесткости находились в пределах нормальных значений как у больных с гипертонической болезнью (ГБ), так и у пациентов, не отмечавших до включения в исследование повышения АД. Таким образом, состояние контроля за АД в обследованной группе можно считать адекватным. У больных с ГБ средние значения систолического АД (САД) были ожидаемо выше, чем у больных без ГБ. Пациентки с ГБ в анамнезе имели более высокий уровень пульсо-

Таблица 2

Основные параметры СМАД и исследования артериальной жесткости

Показатель	Все женщины в постменопаузе (n=254)	Больные с ГБ (n=186)	Больные без ГБ (n=68)	<i>P</i> ₃₋₄
1	2	3	4	5
САД сутки, мм рт. ст.	123,7±12,51	125,8±12,00	120,2±12,62	0,001
ДАД, мм рт. ст.	72,0±11,89	71,3±14,20	73,1±6,59	нд
САД день, мм рт. ст.	127,2±12,56	129,4±12,12	123,5±12,44	0,0001
ДАД день, мм рт. ст.	76,4±10,29	76,1±11,79	76,7±7,36	нд
САД ночь, мм рт. ст.	113,9±15,07	115,8±15,19	111,0±14,49	0,001
ДАД ночь, мм рт. ст.	65,2±9,05	65,4±10,3135	64,7±6,6922	0,033
RWTT ср.	128,0±8,26	128,3±8,21	127,6±8,41	нд
ПАД ср., мм рт. ст.	49,0±10,46	51,5±9,71	45,3±10,50	0,0001
Индекс аугментации (Aix), приведенный к ЧСС 75, %	-11,89±18,220	-11,10±18,45	-13,08±17,98	нд
Индекс ригидности ASI, мм рт. ст.	154,94±31,780	161,32±27,242	145,39±35,771	0,001
Амбулаторный индекс ригидности сосудов (AASI)	2,38±0,17638	0,49±0,212	5,62±29,083	нд
Ср. PWV _{ao} , м/с	10,19±1,055	10,06±0,938	10,39±1,199	нд

Корреляционный анализ параметров СМАД и сосудистой жесткости у женщин в постменопаузе

Показатель		RWTT ср.	ПАД ср.	ср. Aix, %, приведенный к ЧСС 75	ср. ASI, мм рт. ст.	AASI	PWVao, м/с
САД сут, мм рт. ст.	<i>r</i>	-0,183	0,758	0,204	0,526	0,071	0,145
	<i>p</i>	0,043	0,000	0,023	0,000	0,515	0,108
ДАД сут, мм рт. ст.	<i>r</i>	-0,147	0,008	0,215	-0,065	0,024	0,095
	<i>p</i>	0,104	0,929	0,016	0,472	0,828	0,293
САД день, мм рт. ст.	<i>r</i>	-0,189	0,731	0,198	0,522	0,033	0,075
	<i>p</i>	0,036	0,000	0,028	0,000	0,764	0,405
ДАД день, мм рт. ст.	<i>r</i>	-0,304	-0,110	0,327	-0,150	-0,019	0,184
	<i>p</i>	0,001	0,223	0,000	0,097	0,863	0,041
САД ночь, мм рт. ст.	<i>r</i>	-0,186	0,624	0,249	0,445	0,190	0,154
	<i>p</i>	0,041	0,000	0,006	0,000	0,082	0,091
ДАД ночь, мм рт. ст.	<i>r</i>	-0,294	0,047	0,345	-0,063	0,074	0,233
	<i>p</i>	0,001	0,609	0,000	0,492	0,500	0,010

вого АД и больший показатель индекса жесткости (табл. 2).

В табл. 3 представлены данные корреляционного анализа основных параметров суточного мониторирования АД и параметров сосудистой жесткости. Как видно из данной таблицы, индекс сосудистой жесткости и пульсовое артериальное давление продемонстрировали значимые прямые корреляции со средними уровнями систолического артериального давления за день, ночь и сутки. Значимых корреляций параметров сосудистой жесткости с уровнем диастолического артериального давления (ДАД) не показано. При сравнении параметров сосудистой жесткости у больных с разными типами циркадного ритма артериального давления установлено, что у пациенток с нарушенным циркадным ритмом по типу non-dipper имелись достоверно больший индекс жесткости сосудов и тенденция к увели-

чению индекса аугментации выше нормальных значений (рис. 1). Достоверных ассоциаций параметров сосудистой жесткости с долгосрочной вариабельностью АД не выявлено. Не обнаружено и существенных различий в параметрах жесткости артерий в зависимости от получаемого пациентками лечения.

Был проведен анализ ассоциации параметров сосудистой жесткости с сопутствующими заболеваниями и факторами риска атеросклероза. Наиболее значимые ассоциации были показаны для курения и сахарного диабета. У больных с сахарным диабетом оказались достоверно более высокими пульсовое давление в аорте ($61,3 \pm 12,23$ мм рт. ст. против $48,1 \pm 9,75$ мм рт. ст., $p=0,015$) и амбулаторный индекс жесткости сосудов ($27,8 \pm 6,71$ против $0,47 \pm 0,206$) по сравнению с пациентками без СД. У курильщиц был выше амбулаторный индекс жесткости сосудов

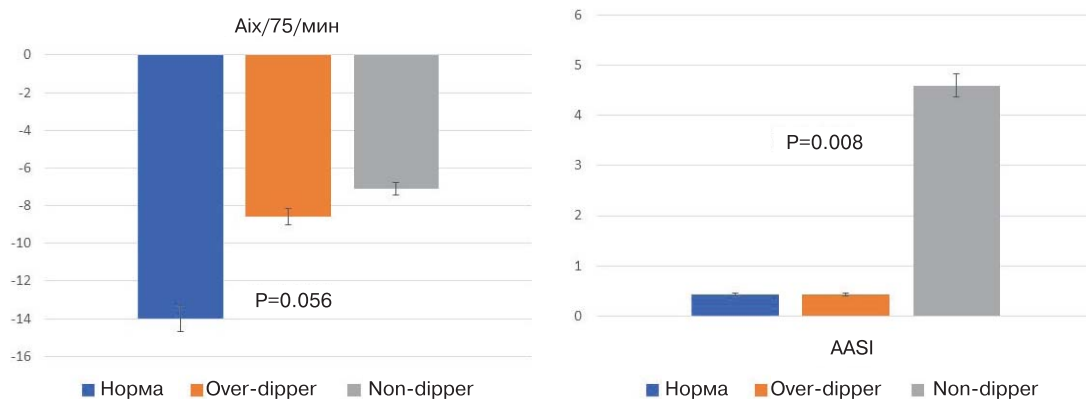


Рис. 1. Параметры сосудистой жесткости и циркадный ритм АД.

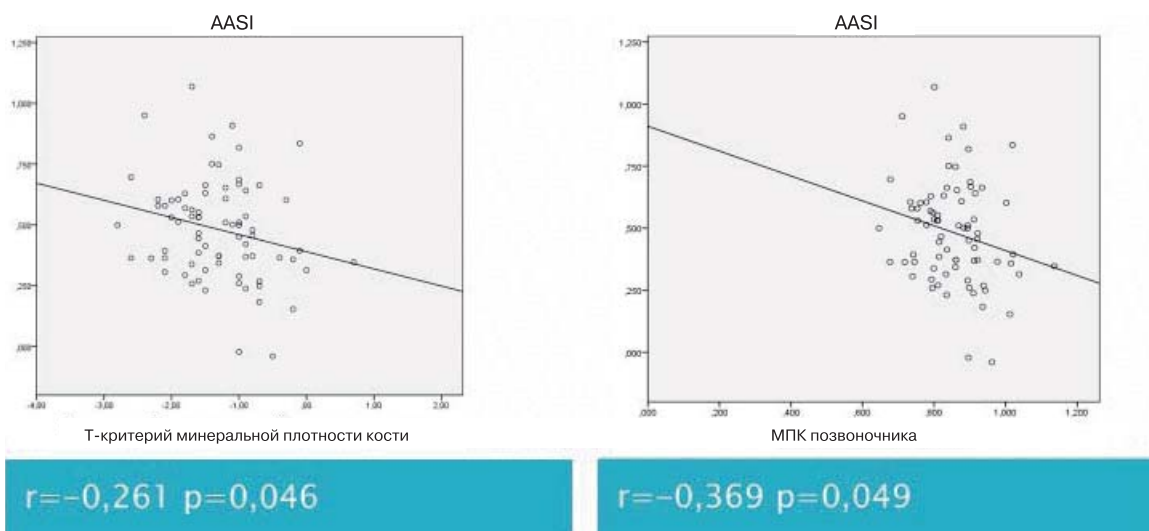


Рис. 2. Корреляционный анализ индекса ригидности сосудов и параметров минеральной плотности кости.

($15,45 \pm 4,273$ против $0,48 \pm 0,207$; $p=0,001$). Раннее наступление менопаузы (до 45 лет) существенно не сказывалось на параметрах сосудистой жесткости. Индекс ригидности сосудов оказался существенно выше у больных старше 65 лет (разделение по медиане возраста) ($170,0 \pm 32,09$ мм рт. ст. против $145,7 \pm 33,87$ мм рт. ст., $p=0,039$) и у женщин со сроком менопаузы более 14 лет (разделение по медиане показателя) ($164,0 \pm 33,99$ мм рт. ст. против $145,7 \pm 20,48$ мм рт. ст., $p=0,001$).

При анализе ассоциации параметров сосудистой жесткости с лабораторными параметрами существенных ассоциаций не выявлено. Снижение минеральной плотности кости коррелировало с увеличением индекса ригидности сосудов (рис. 2).

У больных с кальцификацией клапанных структур сердца оказались достоверно выше уровень центрального пульсового давления ($50,7 \pm 11,04$ мм рт. ст. против $45,9 \pm 8,92$ мм рт. ст., $p=0,014$) и индекс ригидности сосу-

дов ($159,6 \pm 33,11$ против $146,8 \pm 22,01$; $p=0,026$) по сравнению с аналогичными показателями у больных без кальцификации клапанов сердца.

Для оценки независимости ассоциации различных клинических и лабораторных параметров с индексом ригидности сосудов был проведен однофакторный и многофакторный регрессионный анализ (табл. 4). Независимо ассоциированными с увеличением индекса сосудистой ригидности оказались возраст больных, среднесуточное значение САД по данным СМАД и наличие кальцификации клапанных структур сердца.

Менопауза рассматривается сегодня как один из наиболее значимых факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний. Для периода менопаузы характерно, в частности, ремоделирование сосудистой стенки и увеличение жесткости артерий. В исследовании SWAN (Study of Women's Health Across the Nation) достоверная динамика толщины комплекса интима-медиа сонных артерий и увеличение скорости распространения пульсо-

Таблица 4

Независимые факторы, ассоциированные с увеличением индекса ригидности сосудов

	Однофакторный анализ		Многофакторный анализ	
	ОШ [ДИ 95%]	<i>p</i>	ОШ [ДИ 95%]	<i>p</i>
Возраст старше 65 лет	5,05[2,01-11,12]	0,0001	4,19[1,42–12,19]	0,000
Длительность менопаузы более 14 лет	3,03[1,46-6,36]	0,003	1,44[0,47-2,96]	0,645
Сахарный диабет	4,31[1,03-8,66]	0,047	1,01[0,14- 7,42]	0,967
Курение	1,746[0,86-4,38]	нд	Фактор не включен в анализ	
Среднесуточный уровень САД	1,09[1,05-1,14]	0,0001	1,08[1,01-1,18]	0,001
Кальцификация клапанных структур сердца	2,67[1,71-4,88]	0,014	1,74[1,01-2,47]	0,047
Минеральная плотность кости (позвоночник)	0,776[0,564-0,998]	0,024	1,03[0,14-6,68]	0,766
Наличие ГБ	3,31[1,54-7,07]	0,002	2,12[0,93-5,86]	0,060

вой волны наблюдались у женщин в перименопаузе уже через 2 года наблюдения после наступления у женщины менопаузы [4]. В когортном исследовании на группе женщин в ранней менопаузе (1 год с момента наступления менопаузы) отмечали более низкий индекс аугментации и более высокую скорость пульсовой волны, чем у мужчин того же возраста или женщин того же возраста, но не достигших еще периода менопаузы [5]. Увеличение скорости пульсовой волны было зарегистрировано у женщин с ранней хирургической менопаузой по сравнению с группой женщин того же возраста, но находящихся в пременопаузе [6]. В нашем исследовании одним из наиболее значимых факторов, ассоциированных с увеличением сосудистой ригидности, была длительность менопаузы, однако при проведении многофакторного анализа этот фактор утратил свое значение, большую значимость имел возраст больных.

Среди клинических факторов, ассоциированных с увеличением сосудистой жесткости, чаще всего рассматриваются повышение системного АД, дислипидемия, абдоминальное ожирение, курение, нарушения углеводного обмена [7]. В нашем исследовании наиболее значимыми клиническими факторами, ассоциированными с увеличением жесткости сосудов, были возраст и уровень систолического артериального давления.

В настоящий момент накоплено большое количество данных о том, что у больных с ХБП выше риск кальцификации крупных артерий и формирования эндотелиальной дисфункции. Эти процессы опосредуются как хронической активацией воспаления (активация ядерного фактора каппа-б, ФНО, адгезивные молекулы), свойственной для больных с ХБП [8], так и активацией специфических факторов, ассоциированных с нарушением кальциевого обмена. К таким факторам относится, например, сывороточная глюкокортикоидзависимая киназа 1-го типа [9].

В нашем исследовании ассоциации увеличения артериальной ригидности с нарушением функции почек не выявлено. Аналогичные данные были получены ранее в исследовании на группе больных с артериальной гипертензией (мужчин и женщин) [10]. При этом в многофакторном анализе и снижение минеральной плотности кости оказалось не независимым фактором формирования поражения сосудов. Возможно, отсутствие ассоциации параметров сосудистой жесткости со снижением скорости клубочковой фильтрации связано с тем, что доля больных со сниженной функцией почек среди обследо-

ванных нами женщин была относительно невелика (около 20% больных имели скорость клубочковой фильтрации ниже 60 мл/мин/1,73 м²).

В период постменопаузы дефицит эстрогенов приводит к формированию остеопороза, потере минеральной плотности кости, что в свою очередь способствует изменениям прежде всего крупных артерий и может обуславливать их кальцификацию. Эти данные подтверждены экспериментами на животных [11].

На азиатских популяциях было показано, что скорость распространения пульсовой волны демонстрирует прямую положительную корреляцию с возрастом, уровнем артериального давления, индексом массы тела и отрицательную корреляцию с минеральной плотностью кости [12].

В исследовании на группе пациенток в постменопаузе было установлено, что уровень адипонектина и васпина демонстрирует значимые корреляции с индексом массы тела, кальцификацией аорты и скоростью распространения пульсовой волны. Также обнаружена отрицательная обратная корреляция адипонектина с минеральной плотностью бедренной кости. Эти ассоциации были более выражены у женщин с остеопорозом. У женщин с кальцификацией аорты были показаны также корреляции уровня васпина и лептина с индексом аугментации [13].

Патогенетически связь между увеличением сосудистой жесткости и остеопорозом может быть опосредована через сигнальный путь β -катенина, активирующегося при остеопорозе. Это подтверждено исследованием, где на группе из 67 больных показаны корреляции между уровнем склеротина сыворотки и толщиной интимедиа сонных артерий (прямая) и индексом аугментации (обратная). Уровень Dkk1 – внеклеточного ингибитора этого сигнального пути с индексом аугментации и сосудистой жесткостью не коррелировал [14].

В исследовании на группе из 355 больных ГБ было показано, что снижение минеральной плотности кости ассоциировано с увеличением скорости распространения пульсовой волны, у больных без АГ такой ассоциации не выявлено [15].

На небольшой группе женщин, находящихся в периоде пременопаузы (средний возраст 42 года), и их дочерей (подростков) было отмечено, что увеличение толщины комплекса интимедиа крупных сосудов положительно прямо коррелирует с увеличением минеральной плотности кости. Такая ассоциация противоречит данным большинства ранее проведенных исследований и требует дополнительного анализа возможных механизмов взаимосвязи между остео-

порозом и развитием атеросклеротического поражения артерий [16].

На группе из 588 больных с ГБ оценивали риск сердечно-сосудистых неблагоприятных событий нарушений минерального обмена и параметров сосудистой жесткости. За 36 мес наблюдения зарегистрировано 17 сердечно-сосудистых событий. Регрессионный анализ Кокса показал, что и снижение минеральной плотности кости, и увеличение скорости пульсовой волны являются независимыми предикторами неблагоприятного исхода. Для СПВ точкой отсечения была скорость 9,4 м/с, для показателя МПК – 0,783 г/см² для бедренной кости и 0,992 г/см² для позвоночника [17].

Согласно результатам большого когортного исследования на группе из 2487 здоровых мужчин и женщин, снижение минеральной плотности бедренной кости ассоциировано с начальными признаками ремоделирования сосудистой стенки (увеличением скорости распространения пульсовой волны), но не со структурными изменениями артерий (лодыжечно-плечевым индексом, толщиной комплекса интима-медиа сонных артерий, микроальбуминурией) [18].

В нашем исследовании снижение минеральной плотности кости достоверно коррелировало с увеличением жесткости артерий, однако в многофакторном анализе ассоциация не была независимой.

В нашем исследовании не обнаружено ассоциации признаков поражения сосудов с уровнем витамина D. Ранее аналогичные данные об отсутствии ассоциации дефицита витамина D с тяжестью атеросклеротического поражения сосудов были получены в исследовании на группе из 100 женщин в периоде перименопаузы [19]. Неудачной оказалась и попытка воздействовать на феномен «старения сосудов» путем проведения терапии небольшими дозами витамина D. Существенной динамики показателей сосудистой жесткости на фоне такой терапии у женщин в постменопаузе не зарегистрировано [20].

В нашем исследовании у женщин с сахарным диабетом было выявлено увеличение параметров сосудистой жесткости, однако эта ассоциация не была независимой в многофакторном анализе. Ранее в популяционном многоцентровом исследовании было показано, что в возрастной группе до 50 лет ведущую роль в формировании эндотелиальной дисфункции и увеличении ригидности артерий играют такие факторы риска, как дислипидемия, нарушение углеводного обмена, повышение уровня маркеров внутрисосудистого воспаления. У женщин старше 50 лет основным

фактором, ассоциированным с развитием сосудистого ремоделирования, становится возраст и продолжительность периода менопаузы [21].

Данных об ассоциации кальцификации клапанных структур сердца с увеличением жесткости сосудистой стенки немного. В исследовании MESA (Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis) была показана ассоциация между кальцификацией аортального клапана и увеличением жесткости аорты. Эта ассоциация была независимой после приведения по возрасту, полу и расе. Однако после приведения по 11 основным факторам риска сердечно-сосудистых заболеваний независимость ассоциации была потеряна [22]. В нашем исследовании такая ассоциация при проведении многофакторного анализа оказалась независимой и более значимой, чем ассоциация сосудистой жесткости со снижением параметров минеральной плотности кости.

Заключение

Таким образом, у женщин в периоде постменопаузы независимыми факторами, ассоциированными с увеличением сосудистой жесткости, оказались возраст, уровень систолического артериального давления и кальцификация клапанных структур сердца. Независимость последней ассоциации требует дальнейших исследований по уточнению патогенетических механизмов, обуславливающих развитие ремоделирования сосудистой стенки и кальцификации клапанных структур сердца.

Литература

1. Chronic Kidney Disease Prognosis Consortium, Matsushita K., van der Velde M., Astor B.C., Woodward M., Levey A.S., de Jong P.E., Coresh J., Gansevoort R.T. Association of estimated glomerular filtration rate and albuminuria with all-cause and cardiovascular mortality in general population cohorts: a collaborative meta-analysis. *Lancet*. 2010 Jun 12; 375(9731): 2073-2081. doi: 10.1016/S0140-6736(10)60674-5.
2. Докина Е.Д., Шашина Н.Б., Бабанин В.С., Минушкина Л.О., Алексеева Л.А. Исследование артериальной жесткости в амбулаторной практике у лиц трудоспособного возраста. *Российский медицинский журнал*. 2017; 23 (4): 181-184 [Dokina E.D., Shashina N.B., Babanin V.S., Minushkina L.O., Alekseeva L.A. The study of arterial rigidity in out-patient practice among individuals of able-bodied age. *Medical Journal of the Russian Federation*. 2017; 23 (4): 181-184. In Russian].
3. Бабанин В.С., Докина Е.Д., Берестовая Н.А., Алексеева Л.А. Распространенность кальцификации клапанных структур сердца у женщин с первичным остеопорозом. *Кремлевская медицина. Клинический вестник*. 2010; 3: 32-34 [Babanin V.S., Dokina E.D., Berestovskaya N.A., Alexejeva L.A. Incidence of cardiac valve calcification in women with primary osteoporosis. *Kremlin Medicine Journal* 2010; 3: 32-34. In Russian].
4. Everson-Rose S.A., Barinas-Mitchell E., Matthews K. et al. Serial Studies in Subclinical Atherosclerosis During Menopausal Transition (from the Study of Women's Health Across the Nation).

- Am. J. Cardiol.* 2018; 122(7): 1161-1168. doi: 10.1016/j.amjcard.2018.06.039.
5. Costa-Hong V.A., Muela H.C.S., Macedo T.A. et al. Gender differences of aortic wave reflection and influence of menopause on central blood pressure in patients with arterial hypertension. *BMC Cardiovasc. Disord.* 2018; 18(1): 123. doi: 10.1186/s12872-018-0855-8.
6. Abbas S.Z.(1), Sangawan V.(2), Das A.(3), Pandey A.K.(4). Assessment of Cardiovascular Risk in Natural and Surgical Menopause. *Indian J. Endocr. Metab.* 2018; 22(2): 223-228. doi: 10.4103/ijem.IJEM_620_17.
7. Casiglia E., Tikhonoff V., Boschetti G. et al. Arterial stiffness and related variables across menopausal status: an epidemiologic study. *102. J. Womens Health (Larchmt).* 2013; 22(1): 75-84. doi: 10.1089/jwh.2012.3666.
8. Hénaut L., Mary A., Chillon J.M. et al. The Impact of Uremic Toxins on Vascular Smooth Muscle Cell Function. *Toxins (Basel).* 2018; 10(6). pii: E218. doi: 10.3390/toxins10060218.
9. Voelkl J., Luong T.T., Tuffaha R. et al. SGK1 induces vascular smooth muscle cell calcification through NF- κ B signaling. *J. Clin. Invest.* 2018; 128(7): 3024-3040. doi: 10.1172/JCI196477.
10. Wang Y.Q., Yang P.T., Yuan H. et al. Low bone mineral density is associated with increased arterial stiffness in participants of a health records based study. *J. Thorac. Dis.* 2015; 7(5): 790-798. doi: 10.3978/j.issn.2072-1439.2015.04.47.
11. Sharma D., Larriera A.I., Palacio-Mancheno P.E. et al. The effects of estrogen deficiency on cortical bone microporosity and mineralization. *Bone.* 2018; 110: 1-10. doi: 10.1016/j.bone.2018.01.019.
12. Fujihara Y., Nawata H., Honda M. et al. Comparative study of the correlation between atherosclerosis and osteoporosis in women in Japan and Mongolia. *J. Gen. Fam. Med.* 2017; 18(5): 237-243. doi: 10.1002/jgf2.56.
13. Tanna N., Patel K., Moore A.E. et al. The relationship between circulating adiponectin, leptin and vaspin with bone mineral density (BMD), arterial calcification and stiffness: a cross-sectional study in post-menopausal women. *J. Endocrinol. Invest.* 2017; 40(12): 1345-1353. doi: 10.1007/s40618-017-0711-1.
14. Gaudio A., Fiore V., Rapisarda R. et al. Sclerostin is a possible candidate marker of arterial stiffness: Results from a cohort study in Catania. *Mol. Med. Rep.* 2017; 15(5): 3420-3424. doi: 10.3892/mmr.2017.6390.
15. Li X.S., He H., Zhao Y.L. et al. Bone Mineral Density Is Negatively Associated With Arterial Stiffness in Men With Hypertension. *J. Clin. Hypertens. (Greenwich).* 2016; 18(11): 1106-1111. doi: 10.1111/jch.12848.
16. Frysz M., Deere K., Lawlor D.A. et al. Bone Mineral Density Is Positively Related to Carotid Intima-Media Thickness: Findings From a Population-Based Study in Adolescents and Premenopausal Women. *J. Bone. Miner. Res.* 2016; 31(12): 2139-2148. doi: 10.1002/jbmr.2903.
17. Avramovski P., Avramovska M., Sikole A. Bone Strength and Arterial Stiffness Impact on Cardiovascular Mortality in a General Population. *J. Osteoporos.* 2016; 2016:7030272. doi: 10.1155/2016/7030272.
18. Wang Y.Q., Yang P.T., Yuan H. et al. Low bone mineral density is associated with increased arterial stiffness in participants of a health records based study. *J. Thorac. Dis.* 2015; 7(5): 790-798. doi: 10.3978/j.issn.2072-439.2015.04.47.
19. Dadonienė J., Čypienė A., Rinkūnienė E. et al. Vitamin D and functional arterial parameters in postmenopausal women with metabolic syndrome. *Adv. Med. Sci.* 2016; 61(2): 224-230. doi: 10.1016/j.advms.2015.12.007.
20. Gepner A.D., Haller I.V., Krueger D.C. et al. A randomized controlled trial of the effects of vitamin D supplementation on arterial stiffness and aortic blood pressure in Native American women. *Atherosclerosis.* 2015; 240(2): 526-528. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2015.04.795.
21. Tsai S.S., Lin Y.S., Hwang J.S., Chu P.H. Vital roles of age and metabolic syndrome-associated risk factors in sex-specific arterial stiffness across nearly lifelong ages: Possible implication of menopause and andropause. *Atherosclerosis.* 2017; 258: 26-33. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2017.01.023.
22. Cohoon K.P., Criqui M.H., Budoff M.J. et al. Relationship of Aortic Wall Distensibility to Mitral and Aortic Valve Calcification: The Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis. *Angiology.* 2018; 69(5): 443-448. doi: 10.1177/0003319717730636.

Для корреспонденции / Corresponding author
Шашина Наталья Борисовна / Shashina Natalya
shatusa@yandex.ru

Конфликт интересов отсутствует

Гемодинамические механизмы формирования гипотензивного эффекта у больных гипертонической болезнью под влиянием высокоинтенсивного и низкоинтенсивного магнитных полей

Э.М. Орехова, Н.Р. Мамиконян

ФГБУ ДПО «Центральная государственная медицинская академия» Уд Президента РФ, Москва

Hemodynamic mechanisms of hypotensive effect in hypertensive patients under the influence of high-intensity and low-intensity magnetic fields

E.M. Orekhova, N.R. Mamikonyan

Central State Medical Academy of Department of Presidential Affairs, Moscow, Russia

Аннотация

В статье представлены результаты применения высокоинтенсивного и низкоинтенсивного магнитных полей с целью формирования гипотензивного эффекта у 100 больных гипертонической болезнью. Доказано, что сочетанное применение высокоинтенсивного и низкоинтенсивного магнитных полей способствует более выраженной, по сравнению с их моновоздействиями, оптимизации показателей центральной гемодинамики у больных гипертонической болезнью независимо от исходных гемодинамических нарушений, при этом высокоинтенсивные магнитные поля в большей степени оказывают влияние на общее периферическое сопротивление сосудов, а низкоинтенсивные магнитные поля - на показатели сердечного выброса.

Ключевые слова: гипертоническая болезнь, магнитотерапия, высокоинтенсивное и низкоинтенсивное магнитные поля, гемодинамические механизмы формирования гипотензивного эффекта.

Abstract

The article presents the results of the use of high-intensity and low-intensity magnetic fields in order to form the hypotensive effect in 100 patients with hypertension. It is proved that the combined use of high-intensity and low-intensity magnetic fields contributes to a more pronounced, compared with their single effects, optimization of central hemodynamics in patients with essential hypertension, regardless of the initial hemodynamic disturbances, while high-intensity magnetic fields have a greater effect on the overall peripheral vascular resistance, and low-intensity magnetic fields for cardiac output.

Key words: hypertensive disease, magnetic therapy, high-intensity and low-intensity magnetic fields, hemodynamic mechanisms of hypotensive effect.

Одним из приоритетных направлений восстановительной медицины и современной физиотерапии является разработка и научное обоснование оптимизированных подходов к применению преформированных физических факторов, направленных на активацию функциональных и резервных возможностей организма и повышение эффективности лечения больных с распространенными соматическими заболеваниями [1-4].

Особую актуальность и значимость обретают вопросы применения методов физиотерапии гипертонической болезни (ГБ), частота встречаемости которой в России достигает 25-30%. Тяжелые осложнения ГБ, такие как инфаркт миокарда, ишемическая болезнь, острое нарушение мозгового кровообращения и др., наносят значительный ущерб здоровью населения и являются в на-

стоящее время основными причинами не только длительной нетрудоспособности и инвалидизации населения, но и смертности [5-7].

Следует отметить, что, несмотря на успехи современной фармакологии, достигнутые в терапии ГБ, борьбу с этой патологией в России и во всем мире нельзя признать эффективной в связи с неуклонным ростом сосудистых катастроф [6, 8].

В связи с этим поиск новых, альтернативных методов лечения ГБ, основанных на применении физических факторов, оказывающих многоуровневое полисистемное воздействие на организм и способствующих повышению эффективности лечения, является актуальной задачей [2, 9-11].

Привлекательными в этом плане являются инновационные методы магнитотерапии, основанные на применении магнитного поля различ-

ных частот, которые, как показано в ряде исследований, способствуют коррекции нарушений липидного спектра, улучшению микроциркуляции, повышению клеточного мембранного потенциала эндокринных органов [12-17].

Учитывая магнитобиологические и терапевтические эффекты различных магнитных полей и многочисленные данные экспериментальных и клинических исследований о суммировании и потенцировании действия магнитотерапии, была поставлена цель разработать и научно обосновать целесообразность сочетанного применения высокоинтенсивного и низкоинтенсивного магнитных полей для повышения эффективности лечения гипертонической болезни.

Задача: в сравнительном аспекте изучить особенности влияния сочетанного применения высокоинтенсивного и низкоинтенсивного магнитных полей и их моновоздействий на гемодинамические механизмы формирования гипотензивного эффекта у больных гипертонической болезнью.

Материалы и методы

В исследование были включены 100 больных гипертонической болезнью II степени (59 женщин и 41 мужчина), средний возраст которых составил $46,1 \pm 2,5$ года, длительность заболевания - от 4 до 13 лет, и 20 практически здоровых лиц (14 женщин и 6 мужчин) сопоставимого возраста, результаты которых принимались за норму, давность заболевания у 77% больных была до 10 лет.

На этапе отбора для исключения вторичного характера артериальной гипертонии всем пациентам проводили общеклиническое обследование (ЭКГ в 12 стандартных отведениях, общеклинический анализ крови и мочи, биохимический анализ крови, рентгенография органов грудной клетки в прямой проекции, ультразвуковое исследование почек, консультация окулиста).

В соответствии с международными рекомендациями по определению и классификации уровней артериального давления артериальная гипертония II степени (умеренная) ставилась при уровне систолического артериального давления 160-179 мм рт.ст., диастолического артериального давления 100-109 мм рт.ст.

Все больные методом рандомизации были разделены на 4 сопоставимые по клинико-функциональным характеристикам группы по 25 человек.

Основная группа – 25 больных, которым применялся курс последовательного воздействия высокоинтенсивного и низкоинтенсивного магнитных полей;

Группа сравнения 1 – 25 больных, которые получали высокоинтенсивную импульсную магнитотерапию локально на воротниковую область;

Группа сравнения 2 – 25 больных, которые получали низкоинтенсивную биорезонансную магнитотерапию локально на воротниковую область;

Контрольная группа – 25 больных, которым проводились воздействия плацебо на воротниковую область без включения аппарата.

Физиотерапевтическое лечение во всех группах проводилось на фоне базисной терапии, включающей гипотензивные и общеукрепляющие препараты.

Оценку центральной гемодинамики осуществляли методом эхокардиографии на ультразвуковом аппарате SIEMENS ACUSON SC 2000 (2D, 3D, M режим, CD, CPD, PWD, CWD). Регистрация производилась на термобумаге с помощью принтера Sony Print Media UPP-110HG (Германия).

При изучении гемодинамики оценивались такие показатели сердечного выброса, как ударный объем крови (УО), минутный объем крови (МОК), сердечный индекс (СИ), частота сердечных сокращений (ЧСС), а также показатели сосудистого сопротивления - общее периферическое сосудистое сопротивление (ОПСС).

Методики магнитотерапии

Процедуры проводили от серийного отечественного магнитотерапевтического аппарата импульсного двухрежимного АМТ 2 - «АГС» (регистрационное удостоверение № 29/06070902/5105-03 от 21.04.2003).

Больным основной группы проводили воздействие последовательно высокоинтенсивным импульсным полем по сканирующей методике локально на воротниковую область. Индукторы «S» и «N» располагали паравертебрально. Интенсивность магнитного поля в импульсе 700-1000 мТл, 4 импульса с интервалом 40 мс сгруппированы в серии, продолжительность серии 120 мс, частота серий 25 в минуту, затем без временного интервала по аналогичной методике в низкоинтенсивном режиме с частотой импульсов 4 Гц. Интенсивность магнитного поля 60 мТл. Продолжительность процедуры составляла 20 мин (по 10 мин высокоинтенсивным и низкоинтенсивным полями), на курс лечения 10 ежедневных процедур.

Больным группы сравнения 1 проводили высокоинтенсивную импульсную магнитотерапию локально на воротниковую область по вышеописанной методике. Продолжительность процедуры составляла 10 мин, на курс 10 ежедневных процедур.

Больным группы сравнения 2 проводили низкоинтенсивную импульсную магнитотерапию локально на воротниковую область по вышеописанной методике. Продолжительность процедуры составляла 10 мин, на курс 10 ежедневных процедур.

Больным контрольной группы проводили воздействия плацебо, при которых имитировалось проведение процедуры, но без включения аппарата.

Результаты собственных исследований

При изучении центральной гемодинамики у большинства больных (63%) определялся гипокINETический вариант гемодинамики, гораздо в меньшем проценте случаев (34%) - гиперкинетический тип гемодинамики и лишь у единичных больных определялся эукинетический тип кровообращения.

Принимая во внимание, что, по современным представлениям оптимальный гипотензивный эффект должен сопровождаться коррекцией основных показателей центральной гемодинамики, мы изучали основные гемодинамические механизмы гипотензивного эффекта и особенности влияния высокоинтенсивного и низкоинтенсивного магнитных полей в зависимости от исходных нарушений (табл. 1 и 2).

Как свидетельствуют данные табл. 1 и 2, у больных, включенных в исследование, независимо от типа гемодинамики отмечался гиперфункциональный тип реагирования сердечно-сосудистой системы.

В исходном состоянии у больных с гипокINETическим типом центральной гемодинамики от-

мечалось повышение АД, связанное с повышением общего периферического сопротивления и снижением интегрального показателя центральной гемодинамики (СИ) на 31,6% ($1,87 \pm 0,09$ л/мин/м² по сравнению с $2,46 \pm 0,1$ л/мин/м² у здоровых; $p < 0,01$), по которому в соответствии с рекомендациями ВКНЦ (Всероссийского кардиологического научного центра) распределяли больных в зависимости от гемодинамического типа кровообращения.

У больных с гиперкинетическим типом центральной гемодинамики повышение АД было связано с повышением активности сердечной деятельности, что проявлялось в виде достоверного повышения показателей сердечного выброса (ударного и минутного объема) на фоне повышения в 1,95 раза интегрального показателя центральной гемодинамики (СИ), который составил $4,8 \pm 0,12$ л/мин/м² по сравнению с $2,46 \pm 0,1$ л/мин/м² у здоровых; $p < 0,001$.

После курса лечения у больных основной группы отмечалась выраженная коррекция гемодинамических нарушений независимо от типа гемодинамики преимущественно за счет снижения гиперактивности сердечной деятельности и гемодинамической перестройки, при этом у больных ГБ с гиперкинетическим типом кровообращения снижение АД было обусловлено уменьшением показателей сердечного выброса до референтных значений, а при гипокINETическом типе — за счет снижения общего периферического сосудистого сопротивления (ОПСС).

Следует отметить, что у больных основной группы, хотя и достоверно увеличивались показатели общего периферического сопротивления,

Таблица 1

Динамика основных показателей центральной гемодинамики при гиперкинетическом типе у больных ГБ под влиянием различных методов лечения

Показатели	До лечения	Основная группа	Сравнение 1	Сравнение 2	Контроль
ЧСС, уд/мин	87,2±3,4	65,1±2,8 <i>P1***</i>	72,3±2,1 <i>P1***</i>	71,6±2,3 <i>P1***</i>	81,2±1,9 <i>P1*, P2**</i>
УО, см ³	107,8±4,6	75,1±3,6 <i>P1***</i>	85,2±4,2 <i>P1***, P2*</i>	89,1±4,3 <i>P1***, P2**</i>	101,6±5,1 <i>P2***</i>
МОК, л/мин	9,4±0,3	4,9±0,1 <i>P1***</i>	5,8±0,1 <i>P1**, P2*</i>	6,2±0,2 <i>P1**, P2**</i>	8,5±0,3 <i>P2***</i>
% к ДМОК	142,6	97,2 <i>P1***</i>	115,6 <i>P1***, P2*</i>	118,7 <i>P1**, P2**</i>	136,9 <i>P2***</i>
СИ, л • мин/м ²	4,8±0,12	2,5±0,11 <i>P1***</i>	3,8±0,11 <i>P1**, P2*</i>	4,2±0,12 <i>P1*, P2**</i>	4,6±0,15 <i>P2***</i>
ОПСС, дин • с ⁻¹ • см ⁻⁵	1089±76,3	1323±67,5 <i>P1*</i>	1204±89,4	1278±71,3	1076±84,5 <i>P2*</i>
% к ДОПСС	77	98 <i>P1*</i>	90	87	78 <i>P2*</i>

Примечание: *p*₁ - сравнение с показателями до лечения; *p*₂ - сравнение с показателями в основной группе;

* - $p < 0,05$; ** - $p < 0,01$; *** - $p < 0,001$.

Динамика основных показателей центральной гемодинамики при гипокинетическом типе у больных ГБ под влиянием различных методов лечения

Показатели	До лечения	Основная группа	Сравнение 1	Сравнение 2	Контроль
ЧСС, уд/мин	63,1±3,1	69,1±2,2	65,8±2,8 P1***	68,3±2,5 P1*	63,4±2,6 P1*, P2**
УО, см ³	67,7±3,1	78,8±2,4 P1***	71,4±3,3 P1***	75,3±2,4 P2**	68,1±3,4 P2***
МОК, л/мин	4,15±0,1	5,1±0,1 P1***	4,57±0,15 P1**, P2*	4,79±0,14 P2*	4,21±0,3 P2***
% к ДМОК	74,4	92,1 P1*	86,1 P1*, P2*	80,5 P2*	75,5 P2*
СИ, л • мин/м ²	1,87±0,09	2,4±0,12 P1***	2,1±0,12 P1**, P2*	2,3±0,12 P2**	1,98±0,12 P2***
ОПСС, дин • с ⁻¹ • см ⁻⁵	2005±65,7	1355±67,9 P1**	1434±56,3 P1*, P2*	1605±63,2 P2*	1895±56,3 P2*
% к ДОПСС	126	98 P1*	104 P1*, P2*	115 P2*	122 P2*

Примечание: P1 - сравнение с показателями до лечения; P2 –сравнение с показателями в основной группе;

*- $p < 0,05$; ** - $p < 0,01$; ***- $p < 0,001$.

однако это не сопровождалось отрицательными гемодинамическими сдвигами, так как происходили в рамках физиологической нормы.

При применении высокоинтенсивного и низкоинтенсивного магнитных полей в качестве монотерапии было выявлено, что высокоинтенсивные магнитные поля в большей степени способствуют развитию гипотензивного эффекта за счет более выраженного снижения ДАД, а также коррекции показателей общего периферического сопротивления (ОПСС, % к ДМОК и % к ДОПСС), в то время как при применении низкоинтенсивных магнитных полей в большей степени отмечается снижение артериального давления за счет коррекции сердечных показателей (СИ, МОК, ЧСС и УО).

Таким образом, результаты изучения центральной гемодинамики у наблюдаемых больных выявили достаточно значимые изменения в деятельности сердечно-сосудистой системы, которые выражались в виде исходной гипертензии и в достоверном повышении периферического сопротивления сосудов и интенсивности функционирования структур сердца на фоне снижения миокардиального, аэробного и коронарного резервов с нерациональным их использованием, что свидетельствует о достаточно серьезных изменениях в деятельности ССС.

Полученные результаты показали, что сочетанное применение высокоинтенсивного и низкоинтенсивного магнитных полей вызывает более выраженный и стойкий гипотензивный эффект по сравнению с моновоздействиями высокоинтенсивным и низкоинтенсивным магнитными

полями и особенно с процедурами плацебо независимо от исходного типа гемодинамики, что имеет важное значение для повышения функциональных резервов сердечно-сосудистой системы.

Заключение

Магнитотерапия с использованием сочетанного применения высокоинтенсивного и низкоинтенсивного магнитных полей способствует оптимизации показателей центральной гемодинамики у больных гипертонической болезнью независимо от исходных гемодинамических нарушений, при этом высокоинтенсивные магнитные поля в большей степени оказывают влияние на общее периферическое сопротивление сосудов, а низкоинтенсивные магнитные поля – на показатели сердечного выброса.

Литература

1. Герасименко М.Ю. Основные особенности и отличия технологического процесса физиотерапии в медицинской реабилитации. Вестник восстановительной медицины. 2013; 5(57): 9-14 [Gerasimenko M.Ju. Features and differences of physiotherapy technologies in medical rehabilitation. Vestnik vosstanovitel'noy meditsiny. 2013; 5(57): 9-14. In Russian].
2. Котенко К.В., Корчажкина Н.Б., Лопаткина Л.В. Мультифакторные полимодальные физиотерапевтические технологии для повышения функциональных резервов сердечно-сосудистой системы и физической работоспособности у больных с метаболическим синдромом. Физиотерапевт. 2014; 4: 10-13 [Kotenko K.V., Korchazhkina N.B., Lopatkina L.V. Multifactorial polymodal physiotherapy technology to improve functional reserves of the cardiovascular system and physical performance in patients with metabolic syndrome. Fizioterapevt. 2014; 4: 10-13. In Russian].
3. Разумов А.Н. Концептуальное обоснование места и роли нового научно-практического направления восстановительной

медицины в системной организационной структуре здравоохранения Российской Федерации. Вопросы курортологии, физиотерапии и лечебной физической культуры. 2013; 90(1): 10-19 [Razumov A.N. Conceptual substantiation of the place and the role of a new research and practical area of rehabilitative medicine in the systemic organizational structure of the health care service in the Russian Federation. *Voprosy kurortologii, fizioterapii i lechebnoy fizicheskoy kul'tury*. 2013; 90(1): 10-19. In Russian].

4. Здоровье здорового человека. Научные основы организации здравоохранения, восстановительной и экологической медицины. Издание 3-е, переработанное, дополненное. Под ред. А.Н. Разумова, В.И. Стародубова, А.И. Вялкова, Ю.А. Рахманина. М.: АНО «Международный Университет Восстановительной медицины»; 2016. 624 с. ISBN: 978-5-904881-15-3.

5. Князева Т.А., Бадтиева В.А. Физиобальнеотерапия сердечно-сосудистых заболеваний. Практическое руководство. М.: МЕДпресс-информ; 2008. 272 с. ISBN: 5-98322-376-3.

6. Оганов Р.Г. Профилактика сердечно-сосудистых заболеваний: возможности практического здравоохранения. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2002; 1(1): 5-9 [Oganov R.G. Prevention of cardiovascular diseases: the possibilities of practical health care. *Kardiovaskulyarnaya Terapiya i Profilaktika*. 2002; 1(1): 5-9. In Russian].

7. Чазов Е.И. Проблемы первичной и вторичной профилактики сердечно-сосудистых заболеваний. Терапевтический архив. 2002; 9: 5-8 [Chazov E.I. Problems of primary and secondary prevention of cardiovascular diseases. *Terapevticheskiy arkhiv*. 2002; 9: 5-8. In Russian].

8. Шляхто Е.В. Гипертоническая болезнь. Патогенез и прогрессирование с позиции нейрогенных механизмов. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2003; 2(3): 22-26 [Shlyakhto E.V. Hypertensive heart disease. Pathogenesis and progression from the position of neurogenic mechanisms. *Kardiovaskulyarnaya Terapiya i Profilaktika*. 2003; 2(3): 22-26. In Russian].

9. Орехова Э.М., Зубкова С.М., Чуич Н.Г., Лукьянова Т.В. Трансцеребральная низкочастотная магнитотерапия: возможности и перспективы. Вестник восстановительной медицины. 2008; 3: 12-14 [Orekhova E.M., Zubkova S.M., Chuich N.G.,

Lukyanova T.V. Transcerebral low-frequency magnetotherapy: opportunities and prospects. *Vestnik vosstanovitel'noy meditsiny*. 2008; 3: 12-14. In Russian].

10. Пономаренко Г.Н., Улащик В.С. Низкочастотная магнитотерапия. СПб.: Человек, 2017. 178 с. ISBN: 978-5-9704-3315-7.

11. Тихая О.А. Оптимизация традиционных технологий восстановительной медицины: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 2007. 18 с.

12. Борисов, А.А. Совершенствование реабилитационной помощи больным, оперированным по поводу миомы матки с использованием инновационных технологий магнитотерапии: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 2010. 23 с.

13. Илларионов В.Е. Основы физиотерапии. М.: МИМСР; 2003. 95 с.

14. Пономаренко Г.Н., Болотова Н.В., Райгородский Ю.М. Транскраниальная магнитотерапия. СПб.: Человек, 2016. 152 с. ISBN 978-5-93339-323-8.

15. Улащик В.С., Лукомский И.В. Магнитотерапия. Основы общей физиотерапии. Минск-Витебск; 1997. 256 с.

16. Шишло М.А. О биотропных параметрах магнитных полей. Вопросы курортологии, физиотерапии и лечебной физкультуры. 1981; 3: 61-63 [Shishlo M.A. On the biotropic parameters of magnetic fields. *Voprosy kurortologii, fizioterapii i lechebnoy fizicheskoy kul'tury*. 1981; 3: 61-63. In Russian].

17. Юлдашев К.Ю., Куликов Ю.А. Магнитотерапия / Физиотерапия: Учебник для студентов медицинских институтов. Т.: полигр. об-ние им. Ибн Сино, 1994. 270 с.

Для корреспонденции/Corresponding author

Орехова Элеонора Михайловна/ Orekhova Eleonora kaffizio@gmail.com

Конфликт интересов отсутствует

Характеристики когнитивных нарушений у больных артериальной гипертензией с факторами риска хронической болезни почек, находящихся на санаторно-курортном лечении

С.А. Воронцов, И.Ю. Макарова

ФГБУ «Объединенный санаторий «Подмосковье» УД Президента РФ

Characteristics of cognitive impairment in patients with arterial hypertension with risk factors of chronic kidney disease undergoing sanatorium-resort treatment

S.A. Vorontsov, I.Yu. Makarova

Federal State Budgetary Institution "United sanatorium" Moscow Region " Department of Presidential Affairs, Russia

Аннотация

Артериальная гипертензия (АГ) и хроническая болезнь почек (ХБП) являются важными предикторами развития когнитивных нарушений. Цель исследования – оценка когнитивных нарушений у больных с АГ с факторами риска ХБП. Обследовано 200 пациентов с АГ, которые были разделены на две группы: 1-я группа - больные АГ с факторами риска ХБП и 2-я группа – больные АГ без факторов риска ХБП. Проводилось нейропсихологическое обследование для оценки состояния произвольного внимания и скорости умственной работоспособности, слухоречевой и зрительной памяти, также оценивались комплексный уровень когнитивных процессов (шкала MMSE) и степень «лобной дисфункции» (шкала FAB). В 1-й группе отмечались достоверно более низкие показатели когнитивных функций по сравнению со 2-й группой (ухудшение концентрации произвольного внимания и скорости умственной работоспособности, снижение объема запоминания и фиксации слухоречевых стимулов), более низкие баллы по шкале MMSE. Уровень зрительной памяти и «лобной функции» в обеих группах соответствовал норме. У пациентов с АГ и факторами риска ХБП было выявлено повышение в 1,48 раза риска развития когнитивных нарушений по сравнению с таковым у больных АГ без факторов риска ХБП.

Таким образом, у пациентов с АГ присоединение факторов риска ХБП может значительно ухудшать прогноз не только соматического, но и когнитивного статуса.

Ключевые слова: когнитивные нарушения, артериальная гипертензия, хроническая болезнь почек, санаторно-курортное лечение.

Abstract

Relevance. Arterial hypertension (AH) and chronic kidney disease (CKD) are important predictors of cognitive impairment.

Purpose. Assessment of cognitive impairment in patients with arterial hypertension with risk factors of CKD.

Materials and methods. 200 patients with hypertension were divided into two groups: group 1 - hypertensive patients with risk factors of CKD and group 2 - hypertensive patients without risk factors of CKD. A neuropsychological examination was conducted to assess the state of voluntary attention and the speed of mental performance, hearing and visual memory, and the complex level of cognitive processes (MMSE scale) and the degree of "frontal dysfunction" (FAB scale) were also assessed.

Results. In group 1, compared with group 2, significantly lower cognitive functions were observed (deterioration of concentration of voluntary attention and speed of mental performance, reduced volume of memorization and fixation of hearing-speech stimuli), lower scores on the MMSE scale. The level of visual memory and "frontal function" in both groups corresponded to the norm. In patients with hypertension and risk factors of CKD, there was an increase of 1.48 times the risk of developing cognitive impairment than in patients with hypertension without risk factors of CKD.

Conclusion. In patients with hypertension, adherence to CKD risk factors may significantly worsen the prognosis of not only somatic, but also cognitive status.

Key words: cognitive impairment, arterial hypertension, chronic kidney disease, sanatorium-resort treatment.

За последние годы проблема когнитивных расстройств приобрела большое медицинское и социально-экономическое значение [1]. Когнитивные нарушения (КН) отмечаются не только у лиц пожилого и старческого возраста, но и в гораздо более молодом возрасте. Артериальная гипертензия (АГ) является одним из важных факторов риска возникновения КН [2-6], причем мнестико-интеллектуальные

расстройства регистрируются даже на ранних этапах заболевания, когда хроническое повышение артериального давления уже вызывает нарушения кровообращения в головном мозге [7].

Присоединение хронической болезни почек (ХБП) ухудшает прогноз, поскольку еще на ранних стадиях ХБП отмечаются нарушения кровообращения [8], вызванные ремоделированием

ем сосудистой стенки. Высокая распространенность АГ и ХБП среди популяции [9, 10] и их негативное воздействие на состояние когнитивных процессов обуславливают актуальность исследований данной проблемы.

Материалы и методы

На базе ФГБУ «Объединенный санаторий «Подмосковье» УД Президента РФ было обследовано 200 пациентов с АГ 1-2-й степени (86 мужчин, 114 женщин, средний возраст $55 \pm 1,4$ года). Пациентов отбирали на основании диагнозов и медицинских данных, полученных из санаторно-курортных карт, поликлинических историй болезни и выписных эпикризов после стационарного лечения. На основании оценки факторов риска ХБП, согласно рекомендациям KDIGO [11] и Научного общества нефрологов России [12], все пациенты были разделены на две группы. В 1-ю группу вошли 104 пациента с АГ и наличием факторов риска ХБП, во 2-ю группу - 96 пациентов только с АГ. В качестве факторов риска ХБП рассматривалось повышение уровня альбуминурии от 10 до 29 мг/л и снижение уровня скорости клубочковой фильтрации менее 90 и более 60 мл/мин/1,73 м².

Для оценки когнитивных нарушений всем пациентам проводилось нейропсихологическое тестирование, включавшее в себя исследование слухоречевой памяти (методика «10 слов»), зрительной памяти («5 фигур»), оценку объема и концентрации произвольного внимания (таблица Шульге), а также скорости умственной работоспособности («отсчитывание»). Для общей оценки когнитивных функций использовалась шкала MMSE и батарея тестов на лобную дисфункцию FAB. Также состояние пациентов оценивалось за счет данных клинической беседы у врача-психотерапевта.

Статистическая обработка проводилась с помощью пакета программ SPSS Statistics 18.00. Статистическая значимость частотных различий проверялась критерием χ^2 Пирсона. Различия

считали достоверными при значении $p < 0,05$. Для оценки вероятности проявления когнитивных нарушений у пациентов с АГ в зависимости от факторов риска использовался показатель относительного риска (relative risk, RR) с расчетом границы 95% доверительного интервала.

Результаты и обсуждение

В 1-й группе у пациентов с АГ и факторами риска ХБП уровень когнитивных процессов был достоверно ниже по сравнению с пациентами 2-й группы с АГ без факторов риска ХБП. Когнитивные нарушения в 1-й группе встречались у большего количества пациентов: у 79,1% обследованных больных 1-й группы и 53,8% пациентов 2-й группы наблюдались умеренные когнитивные расстройства. У оставшихся пациентов обеих групп отмечались отдельные симптомы нарушения когнитивных процессов, не достигающие до умеренной степени выраженности.

В обеих группах сохранялся достаточно высокий уровень обобщения и аналитико-синтетической деятельности, что указывает на отсутствие выраженного снижения функций мышления. Также не имелось грубых нарушений психической продуктивности. В эмоциональной сфере отмечались проявления астенического варианта психоорганического синдрома легкой и умеренной степени. Так, в большинстве случаев обнаруживались тревожно-мнительные черты акцентуаций характера со склонностью к перенапряжению нервной системы. В 1-й группе у пациентов с АГ и факторами риска ХБП отмечалось более высокое количество хронических психотравмирующих ситуаций, формировавших длительные стрессовые реакции.

Пациенты с АГ и факторами риска ХБП характеризовались достоверно худшими показателями слухоречевой памяти по сравнению с пациентами с АГ без факторов риска ХБП. Так, в 1-й группе отмечалось снижение объема запоминания слухоречевых стимулов ($6,3 \pm 1,4$ балла; $p < 0,01$), в то

Таблица 1

Результаты нейропсихологического обследования больных АГ с факторами риска ХБП и без их наличия

Показатель ($M \pm \sigma$)	1-я группа	2-я группа	Достоверность различий ($p <$)
Слухоречевая память – краткосрочная, баллы	$6,3 \pm 1,4$	$7,7 \pm 1,2$	0,01
Слухоречевая память – отсроченное воспроизведение, баллы	$4,5 \pm 0,8$	$5,6 \pm 1,5$	0,05
Зрительная память, баллы	$4,7 \pm 0,4$	$4,8 \pm 0,1$	
Концентрация произвольного внимания, с	$75,1 \pm 5,7$	$71,4 \pm 6,2$	0,01
Скорость умственной работоспособности, с	$81,8 \pm 5,9$	$67,7 \pm 4,5$	0,05
Скорость умственной работоспособности – ошибки, n	$3,5 \pm 0,5$	$2,8 \pm 0,6$	

время как средний показатель объема запоминания во 2-й группе входил в нормативные границы ($7,7 \pm 1,2$ балла; $p < 0,01$) (табл. 1).

Отсроченное воспроизведение в условиях гетерогенной интерференции выявило снижение фиксации слухоречевых следов в обеих группах, но у пациентов с АГ и факторами риска ХБП снижение более выраженное ($4,5 \pm 0,8$ балла, $p < 0,05$ в 1-й группе; $5,6 \pm 1,5$ балла, $p < 0,05$ во 2-й группе).

Показатели зрительной памяти в обеих группах достоверно не различались и соответствовали норме ($4,7 \pm 0,4$ и $4,8 \pm 0,1$ балла), вследствие чего можно предполагать более позднее присоединение нарушений зрительной памяти по сравнению со слухоречевой.

У пациентов 1-й группы в сравнении с пациентами 2-й группы был выявлен достоверно более сниженный уровень концентрации произвольного внимания ($75,1 \pm 5,7$ и $71,4 \pm 6,2$ с, $p < 0,01$ соответственно). Также в 1-й группе отмечалась более низкая средняя скорость умственной работоспособности ($81,8 \pm 5,9$ и $67,7 \pm 4,5$ с, $p < 0,05$), причем во 2-й группе средний показатель скорости был приближен к нижней границе нормы. Большая степень флуктуаций произвольного внимания у больных АГ с факторами риска ХБП обусловила и большее количество ошибок в пробе «отсчитывание» ($3,5 \pm 0,5$ и $2,8 \pm 0,6$, $p < 0,1$) (см. табл. 1). В то же время в обеих группах отмечались явления утомляемости и истощаемости произвольного внимания.

Согласно результатам шкалы MMSE у больных АГ с факторами риска ХБП средний балл ($24,8 \pm 1,2$) соответствовал картине легких когнитивных нарушений, у больных АГ без факторов риска ХБП средний балл ($26,9 \pm 1,3$) был приближен к границе нормативных показателей методики. В то же время при оценке индивидуальных показателей в 1-й группе отмечалось достоверно большее количество пациентов с умеренными когнитивными расстройствами (31,3%), чем во 2-й группе (17,9%). Шкала FAB показала нормативные средние результаты в обеих группах, что можно расценивать как достаточ-

Таблица 2

Результаты исследования когнитивных процессов пациентов с АГ с наличием факторов риска ХБП и без них с применением психодиагностических шкал

Шкала ($M \pm \sigma$)	1-я группа	2-я группа	Достоверность различий ($p <$)
MMSE, баллы	$24,8 \pm 1,2$	$26,9 \pm 1,3$	0,05
FAB, баллы	$16,0 \pm 0,3$	$16,7 \pm 0,8$	0,05

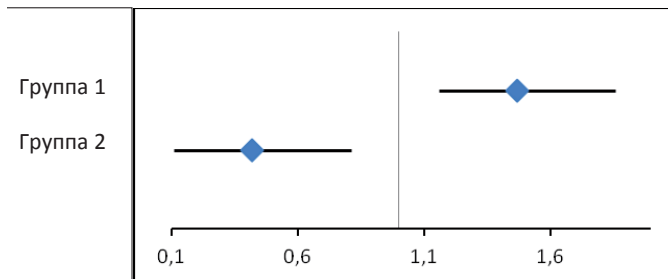


Рисунок. Относительный риск когнитивных нарушений у больных АГ с факторами риска ХБП (1-я группа) и больных АГ без факторов риска ХБП (2-я группа).

ную сохранность функций лобных долей у пациентов (табл. 2).

Нами был рассчитан относительный риск возникновения когнитивных нарушений с 95% доверительным интервалом. У пациентов с интегрированным риском по АГ и ХБП риск появления и развития когнитивных нарушений в 1,48 раза выше, чем у больных только АГ (см. рисунок).

Таким образом, у пациентов с артериальной гипертензией присоединение факторов риска ХБП может значительно ухудшать прогноз как соматического, так и когнитивного статуса, вызывая более выраженное снижение слухоречевой памяти, произвольного внимания, скорости умственной работоспособности.

Литература

1. Raphael K.L., Wei G., Greene T. et al. Cognitive function and the risk of death in chronic kidney disease. *Am. J. Nephrol.* 2012; 35 (1): 49-57.
2. Киландер Л., Ниман Н., Бобер М. и др. Взаимосвязь артериальной гипертензии с когнитивными нарушениями: Результаты 20-летнего наблюдения 999 пациентов. *Обзоры клинической кардиологии.* 2005; (2): 37-49 [Kilander L., Niman N., Boberg M. i dr. The relationship of hypertension with cognitive impairment: results of a 20-year observational study of 999 patients. *Obzory klinicheskoi kardiologii.* 2005; (2): 37-49. In Russian].
3. Сервилла Д.А., Принс М., Лавстоун С. и др. Долгосрочные предикторы результатов оценки когнитивных функций в когорте пожилых лиц, страдающих артериальной гипертензией. *Обзоры клинической кардиологии.* 2005; (2): 2-12 [Servilla D.A., Prins M., Lavstoun S. i dr. Long-term predictors of outcome of assessment of cognitive function in a cohort of elderly suffering from hypertension. *Obzory klinicheskoi kardiologii.* 2005; (2): 2-12. In Russian].
4. Суслина З.А., Фоякин А.В., Гераскина Л.А. и др. *Практическая кардионеврология.* М.: ИМА-ПРЕСС, 2010: 205-207 [Suslina Z.A., Fonyakin A.V. *Prakticheskaya kardionevrologiya.* М.: IMA-PRESS. 2010: 205-207. In Russian].
5. Шевченко О.П., Праскурничий Е.А., Яхно Н.Н., Парфенов В.А. *Артериальная гипертензия и церебральный инсульт.* М.: Реафарм, 2001. 192 с. [Shevchenko O.P., Praskurnichiy E.A., Yakhno N.N., Parfenov V.A. *Arterial hypertension and cerebral stroke.* М.: Reopharm. 2001. In Russian].
6. Singh-Manoux A., Marmot M. High blood pressure was associated with cognitive function in middle-age in the Whitehall II study. *J. Clin. Epidemiol.* 2005; 58(12): 1308-1315.

7. Левин О.С. Диагностика и лечение деменции в клинической практике. М.: МЕД пресс-информ, 2010. 256 с. [Levin O. Dementia diagnostic and treatment in clinical practice. M.: MED press inform; 2010, 256. In Russian].

8. Кутырина И.А. Ремоделирование сосудов при хронической почечной недостаточности. В кн.: Нефрология. Национальное руководство. Под ред. Н.А. Мухина. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009: 608–616 [Kutyryna I.A. Vascular remodeling in chronic renal failure. In: Nefrologiya. Natsional'noe rukovodstvo [Nephrology. National Guide]. Mukhin N.A., editor. M.: GEOTAR-Media, 2009: 608-616. In Russian].

9. Мухин Н.А. Снижение скорости клубочковой фильтрации – общепопуляционный маркер неблагоприятного прогноза. Терапевтический архив. 2007; 79 (6): 1-10 [Mukhin N.A. Reduced glomerular filtration rate - general population marker of poor prognosis. Therapeutic archives. 2007; 79(6): 5-10. In Russian].

10. Чазова И.Е., Ратова Л.Г., Бойцов С.А., Небиеридзе Д.В. Диагностика и лечение артериальной гипертензии (Рекомендации Российского медицинского общества по артериальной гипертензии и Всероссийского научного общества кардиологов). Системные гипертензии. 2010; (3): 5–26 [Chazova I.E., Ratova L.G., Boitsov S.A., Nebieridze D.V. Recommendations for the management of arterial hypertension Russian Medical Society of Arterial Hypertension and Society of Cardiology of the Russian Federation. Systemic Hypertension. 2015; 7 (3): 5-26. In Russian].

11. Практические рекомендации KDIGO по диагностике, профилактике и лечению минеральных и костных нарушений при хронической болезни почек (ХБП-МКН). Краткое изложение рекомендаций. Нефрология. 2011; 15 (1): 88–95 [Practical recommendations KDIGO on diagnosis, prevention and treatment of mineral and bone disorders in chronic kidney disease. Summary of recommendations. Nefrologiya. 2011; 15(1): 88-95. In Russian].

12. Смирнов А.В. и др. Национальные рекомендации. Хроническая болезнь почек: основные принципы скрининга, диагностики, профилактики и подходы к лечению. Клиническая нефрология. 2012; 4: 43 [Smirnov A.V., Shilov E.M., Dobronravov V.A., Kayukov I.G., Bobkova I.N., Shvetsov M. Yu. et al. National Guidelines. Chronic kidney disease: main principles of screening, diagnostics, prevention and management. Klinicheskaya Nefrologiya. Clinical. Nephrology. 2012; 4: 4-26. In Russian].

Для корреспонденции/Corresponding author
Макарова Инна Юрьевна/ Makarova Inna
innamakarova@mail.ru

Конфликт интересов отсутствует

Полиморфные аллельные варианты rs1333049 хромосомы 9p21.3 в генезе сердечно-сосудистых заболеваний.

Обзор литературы

С.Ю. Никулина, А.А. Чернова, Д.А. Никулин, И.М. Платунова, Д.А. Яковлева, А.Н. Келеменова
ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В. Ф. Войно-Ясенецкого», Красноярск

Polymorphic allelic variants of rs1333049 chromosome 9p21.3 in the genesis of cardiovascular diseases. Review

Nikulina S.Yu., Chernova A. A., Nikulin D. A., Platonova I. M., Yakovleva D.A., Kelemenova A.N.
Prof. V.F. Voino-Yasensky Krasnoyarsk State Medical University, Krasnoyarsk, Russia

Аннотация

В статье проведено описание ассоциативных связей 9-й хромосомы с различными сердечно-сосудистыми заболеваниями. Установлена роль локуса 9p21.3 в предрасположенности к развитию острого коронарного синдрома у лиц европеоидной расы и в России. Небольшой участок генома (размером около 58 kb), расположенный на коротком плече 9-й хромосомы (локус 9p21.3), имеет сильные ассоциативные связи с возникновением острого инфаркта миокарда (ОИМ). В этом регионе отсутствуют гены, кодирующие белки, некодирующая регуляторная рибонуклеиновая кислота ANRIL расположена именно там, и это делает затруднительной интерпретацию взаимосвязи локуса 9p21.3 с ишемической болезнью сердца (ИБС) и ОИМ. Развитие ИБС происходит за счет клеточной пролиферации в некодируемом участке РНК.

Ключевые слова: инфаркт миокарда, однонуклеотидный полиморфизм, rs1333049, локус 9p21.3, атеросклероз.

Abstract

In article the description of associative communications of the 9th chromosome with various cardiovascular diseases is carried out. The locus role 9p21.3 in predisposition to development of ACS in Caucasian race and in Russia is established. The small site of a genome (the size near 58kb) located on a short shoulder of the 9th chromosome (a locus 9p21.3) has strong associative communications between emergence of ACS. In this region there are no genes coding proteins and it does difficult interpretation of interrelation of a locus 9p21.3 with CID and ACS, not coding regulatory ANRIL ribonucleic acid is located exactly there. Development of CID happens due to cellular proliferation in not coded site of RNA.

Key words: myocardial infarction, single nucleotide polymorphism, rs1333049, locus 9p21.3, atherosclerosis.

Регион 9p21 содержит различные однонуклеотидные полиморфизмы (ОНП) в неравновесном сцеплении, например, rs1333049, rs10757274, rs10757278, rs2383206 и rs2383207; но только rs1333049 показал достоверную ассоциацию (ОШ = 1,24, 95% ДИ 1,20-1,29) с развитием сердечно-сосудистых заболеваний. Метаанализ около 40 000 исследований показал, что 25% европейцев имеет по 2 копии аллеля rs1333049, что увеличивает риск ишемической болезни сердца (ИБС) в 1,6 раза [1].

Кроме того, эти ОНП были связаны с формированием брюшной [2] и внутричерепной аневризм аорты [3], артериальной жесткостью [4], инфарктом миокарда при коронарном вазоспазме [5], тяжелым ишемическим стенозом [6] и кальцификацией коронарных артерий [7], заболеванием периферических артерий [8], плечелодыжечным индексом [9], метаболическим синдромом в популяции Тайланда [10] и Турции [11].

Установлена роль локуса 9p21.3 в предрасположенности к развитию острого коронарно-

го синдрома (ОКС) у лиц европеоидной расы [12], в том числе и в России [13]. Небольшой участок генома (размером около 58 kb), расположенный на коротком плече 9-й хромосомы (локус 9p21.3), имеет сильные ассоциативные связи между возникновением острого инфаркта миокарда (ОИМ). В этом регионе отсутствуют гены, кодирующие белки, и это делает затруднительной интерпретацию возможной взаимосвязи локуса 9p21.3 с ИБС и ОИМ, в то же время некодирующая регуляторная рибонуклеиновая кислота ANRIL расположена именно там. Вероятно, за счет клеточной пролиферации в некодируемом участке РНК происходит развитие ИБС [14]. Имеется взаимосвязь локуса 9p21.3 со стабильностью атеросклеротической бляшки [15]. В исследовании Ottawa Heart Genomics Study была выявлена ассоциация с тяжестью поражения коронарного русла для ОНП rs1333049 данного локуса [16]. Установлена ассоциация локуса 9p21.3 с тяжестью атеросклеротического поражения коронарного русла [9], с прогрессированием коро-

нарного атеросклероза. Установлено, что полиморфизм 9p21 хромосомы связан со степенью и прогрессией коронарной болезни сердца [17]. К. Chan и соавт. показали наличие ассоциативных связей полиморфизма гена с однососудистым, трехсосудистым поражением коронарного русла при ангиографическом исследовании [18]. D. Adrissino и соавт. выявили влияние генетических вариантов 9p21.3 хромосомы на клинические и ангиографические проявления при ОКС [19].

В ряде полногеномных ассоциативных исследований (Genome-Wide Association Study — GWAS) выявлена ассоциация хромосомы 9p21 с ИБС в популяции Германии [20], Китая [21] Канады [22]. Остановимся подробнее на полиморфизме rs1333049. Установлены различные ассоциации данного полиморфизма с сердечно-сосудистыми заболеваниями. В доступной нам литературе большое количество ученых со всего мира занимались изучением ассоциаций данного полиморфизма с ИБС и развитием острого инфаркта миокарда (ОИМ). Такие исследователи, как В.Д. Horne и соавт. [23] и J. Wang и соавт. [24], Q. Zeng и соавт. [25]; Q. Zhang и соавт. [26], J. Guo [27] в китайской популяции, Н. Haslacher в Австрийской когорте [28], W. Meng и соавт. в ирландской популяции [29], R. Farzaneh-Far и соавт. в немецкой [30], В.Д. Horne и соавт. в голландской [31] популяции выявили данную ассоциацию, другие не установили ассоциаций полиморфизма Trp719Arg с ИБС [32]. Изучена и доказана связь полиморфизма rs1333049 с развитием острого коронарного синдрома в популяции Пакистана [33], Пуэрто-Рико [34], Голландии [35], Греции наряду с ишемическим инсультом [36], исследователи Technische Universität München W. Koch и соавт. [37] S. Türk и соавт. [38] установили подобную связь в Германии, в популяции Австралии [39], в Японии [40] и Корею [41], Испании [42], А.А. Bhanushali — в Западной Индии [43]. J. Shanker — у азиатских индусов [44], в Норвегии [45], Сибири [46].

М. Plichart и соавт. по данным 3-центрового исследования установили ассоциации полиморфизма данного гена с коронарным атеросклерозом, но не выявили связи с толщиной интимы-медиа [47]; M.S. Cunnington и соавт. показали обратную зависимость между ТИМ и фенотипами среднего риска ИБС [48]. По результатам исследований A. Congrains и соавт. [49] J.L. Anderson и соавт. [50], данный полиморфизм является маркером риска развития атеросклероза.

По данным одних авторов, не установлено ассоциации полиморфизма rs1333049 с клиниче-

скими проявлениями и данными коронароангиографии [51]. Такие авторы, как А. Muendlein и соавт. [52] и J.L. Anderson и соавт. [53] установили связь данного полиморфизма с ангиографическими характеристиками при ОКС. Исследователями I. Vuyschaert и соавт. [54] и M. Nara et al. [55] было показано, что у гомозиготных носителей аллеля риска 9-й хромосомы ниже вероятность развития повторного ОИМ.

Выявлено, что различные гаплотипы 9-й хромосомы по-разному влияют на развитие ИБС и ОИМ [56]. Таким образом, выявленные ассоциации хромосомы 9p21 указывают на связь с ИБС и в меньшей степени с ОИМ. Это подтверждает гипотезу, что хромосома 9p21 в первую очередь выступает предиктором развития атеросклероза [57].

По данным R.S. Patel и соавт. [58] и S. Su и соавт. [59], полиморфизм 9-й хромосомы является предиктором тяжести и прогрессирования ИБС. В то же время, по результатам исследования в Великобритании, полиморфизмы 9-й хромосомы не ассоциированы с развитием ишемической болезни сердца при модуляции экспрессии интерферона 1-го типа (ИФ-1). Была исследована 9-й хромосома во взаимосвязи с базальным уровнем ИФ-1 в плазме у 148 здоровых мужчин; индукция ИФ-1 с помощью стимуляторов рецепторов в мононуклеарных клетках периферической крови у 60 здоровых добровольцев с помощью иммуноферментного анализа (ИФА) и количественной полимеразной цепной реакции (ПЦР) [60].

Показана связь носительства полиморфизма 9-й хромосомы с сосудорасширяющей реактивностью [61].

Немаловажной является рекомендация определения генетического полиморфизма 9-й хромосомы как отягощающего фактора риска коронарных событий [62]. 9p21.3 локус связан с 5-летней смертностью у пациентов высокого риска с острым коронарным синдромом (ОКС) с подъемом сегмента ST [63]. Генотипы, связанные с повышенным риском для ОКС, показали протективный эффект с точки зрения отдаленных результатов: улучшения выживаемости (вместо ухудшения прогноза, как сообщалось ранее). Этот факт потенциально может быть применен в клинической практике при разработке адекватных профилактических мер [64].

Было проанализировано 611 больных с ИБС с сохраненной функцией левого желудочка и 4 полиморфизма (rs10757274, rs2383206, rs10757278 и rs1333049) 9p21 хромосомы. Кривые выживаемости были рассчитаны с помощью метода Ка-

плана—Мейера. С использованием модели выживания пропорциональных рисков Кокса установлена взаимосвязь между исходными переменными и конечной точкой смерти, смерти от сердечных причин и инфаркта миокарда для полиморфизма rs1333049 [65].

В большой проспективной когорте белых женщин ($n=22129$) были изучены генетические вариации rs10757274 в хромосоме 9p21.3 в связи с риском развития сердечно-сосудистых заболеваний и с дополнительными сердечно-сосудистыми факторами риска заболевания (АД, курение, сахарный диабет, уровень холестерина в крови, высокая чувствительность С-реактивного белка, отягощенная наследственность раннего ОИМ). Показано, что добавление генотипа к модели прогнозирования на основе традиционных факторов риска, С-реактивного белка и отягощенной наследственности ОИМ не оказывает никакого влияния на риск развития сердечно-сосудистого заболеваний [66].

Были проанализированы шесть ОНП (rs1333049, rs1333040, rs10757274, rs2383206, rs10757278, rs2383207) хромосомы 9p21.3, связанных с положительной наследственной отягощенностью ОКС. Полная когорта состояла из 976 неродственных мужчин с ОКС с подъемом сегмента ST (STEMI), а также без подъема (NSTEMI). Анализ больных с ОКС с семейной отягощенностью в обеих группах показал более сильную ассоциацию всех аллелей риска с развитием острого коронарного события (ОШ=2,769). Результаты данного исследования подтвердили прочную ассоциацию полиморфизмов 9p21.3 с ОИМ, особенно у пациентов с наследственной предрасположенностью, таким образом, подчеркнув патогенетическую уместность определения данного полиморфизма как общего генетического сердечно-сосудистый фактора риска [67].

Учеными Норвегии проведено исследование 3863 больных с артериальной гипертензией на наличие 6 полиморфизмов: rs16998073, rs1378942, rs3184504, rs1530440, rs16948048, rs17367504, связанных с риском развития АГ. Статистически значимые отличия получены лишь по двум полиморфизмам — rs12946454 и rs11191548 [68].

У больных с ИБС, носителей rs1333049 хромосомы 9p21.3, установлен высокий риск развития ИБС (ОШ= 1,20, 95% ДИ 1,08-1,34) и инсульта (ОШ= 1,15, 95% ДИ 0,99-1,34) [68]. Выявлено, что общие генетические варианты 9-й хромосомы повышают риск развития ишемического инсульта [69].

М. Г. Нескман и соавт. выявили ассоциацию полиморфизма данного гена с развитием ише-

мического инсульта. Было обследовано 879 пациентов с ишемическим инсультом и 825 человек контрольной группы. Данное исследование показало высокую ассоциативную связь SNP, расположенных на 9-й хромосоме, с развитием ишемического инсульта [70].

Таким образом, данные об ассоциации полиморфизмов 9-й хромосомы с сердечно-сосудистыми заболеваниями достаточно противоречивы и требуют дальнейших исследований.

Литература

1. Schunkert H., Götz A., Braund P. et al. Repeated replication and a prospective meta-analysis of the association between chromosome 9p21.3 and coronary artery disease. *Circulation*. 2008; 117(3): 1675-1684.
2. Biros E., Cooper M., Palmer L.J. et al. Association of an allele on chromosome 9 and abdominal aortic aneurysm. *Atherosclerosis*. 2010; 212(2): 539-542.
3. Wei Y., Xiong J., Zuo S. et al. Association of polymorphisms on chromosome 9p21.3 region with increased susceptibility of abdominal aortic aneurysm in a Chinese Han population. *J. Vasc. Surg.* 2014; 59(4): 879-885.
4. Bown M.J., Braund P.S., Thompson J. et al. Association between the coronary artery disease risk locus on chromosome 9p21.3 and abdominal aortic aneurysm. *Circ. Cardiovasc. Genet.* 2008; 1(1): 39-42.
5. Girelli D., Martinelli N., Peyvandi F. et al. Genetic architecture of coronary artery disease in the genome-wide era: implications for the emerging "golden dozen" loci. *Semin. Thromb. Hemost.* 2009; 35(7): 671-682.
6. Gong Y., Beitelshes A.L., Cooper-DeHoff R.M. et al. Chromosome 9p21 haplotypes and prognosis in white and black patients with coronary artery disease. *Circ. Cardiovasc. Genet.* 2011; 4(2): 169-178.
7. Gong L., Chen J., Lu J. et al. The 9p21 locus is associated with coronary artery disease and cardiovascular events in the presence (but not in the absence) of coronary calcification. *PLoS One*. 2014; 9(4): e94823.
8. Cluett C., McDermott M.M., Guralnik J. et al. The 9p21 myocardial infarction risk allele increases risk of peripheral artery disease in older people. *Circ. Cardiovasc. Genet.* 2009; 2(4): 347-353.
9. Murabito J.M., White C.C., Kavousi M. et al. Association between chromosome 9p21 variants and the ankle-brachial index identified by a meta-analysis of 21 genome-wide association studies. *Circ. Cardiovasc. Genet.* 2012; 5(1): 100-112.
10. Phababpha S., Kukongviriyapan U., Pakdeechote P. et al. Association of arterial stiffness with single nucleotide polymorphism rs1333049 and metabolic risk factors. *Cardiovasc. Diabetol.* 2013; 12: 93.
11. Bayoglu B., Cakmak H.A., Yuksel H. et al. Chromosome 9p21 rs10757278 polymorphism is associated with the risk of metabolic syndrome. *Mol. Cel. Biochem.* 2013; 379(1-2): 77-85.
12. Максимов В.Н., Куликов И.В., Орлов П.С. и др. Проверка взаимосвязи между девятью однонуклеотидными полиморфизмами и инфарктом миокарда на сибирской популяции. *Вестник РАМН* 2012; 5: 24–29 [Максимов В.Н., Куликов И.В., Орлов П.С. et al. Evaluation of association between 9 genetic polymorphisms and myocardial infarction in the Siberian population. *Vestnik Rossiiskoi Akademii Meditsinskikh Nauk*. 2012; 5: 24–29. In Russian].
13. Шестерня П.А., Шульман В.А., Никулина С.Ю. и др. Предикторная роль полиморфизмов хромосомы 9p21.3 и их взаимосвязь с отягощенной наследственностью в развитии инфаркта миокарда. *Российский кардиологический журнал* 2012;

- 6 (98): 14–18 [Shesternya P.A., Shulman V.A., Nikulina S.Yu. Predictive role of chromosome 9p21.3 polymorphisms and their association with family history of coronary heart disease in patients with myocardial infarction. *Russian Journal of Cardiology* 2012; 6(98): 14–18. In Russian].
14. Schunkert H., Erdmann J., Samani N.J. Genetics of myocardial infarction: a progress report. *Eur. Heart. J.* 2010; 31 (8): 918–925.
15. Buyschaert I., Carruthers K.F., Dunbar D.R. et al. A variant at chromosome 9p21 is associated with recurrent myocardial infarction and cardiac death after acute coronary syndrome: The GRACE Genetics Study. *Eur. Heart. J.* 2010; 31: 1132–1141.
16. Dandona S., Stewart A.F.R., Chen L. et al. Gene dosage of the common variant 9p21 predicts severity of coronary artery disease. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2010; 56: 479–486.
17. Patel R.S., Su S., Neeland I.J. et al. The chromosome 9p21 risk locus is associated with angiographic and progression of coronary artery disease. *Eur. Heart. J.* 2010; 31: 3017–3023.
18. Chan K., Motterle A., Laxton R.C. et al. Common variant on chromosome 9p21 predict severity of coronary artery disease. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2011; 57: 1497–1498.
19. Adrissino D., Berzuini C., Merlini P.A. et al. Influence of 9p21.3 genetic variants on clinical and angiographic outcomes in early-onset myocardial infarction. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2011; 58(4): 426–434.
20. Samani N.J., Erdmann J., Hall A.S. et al. Genome-wide association analysis of coronary artery disease. *N. Engl. J. Med.* 2007; 357(5): 443–453.
21. McPherson R., Pertsemlidis A., Kavaslar N. et al. A common allele on chromosome 9 associated with coronary heart disease. *Science*. 2007; 316 (5830): 1488–1491.
22. McPherson R. Chromosome 9p21.3 locus for coronary artery disease R. McPherson. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2013; 62(15): 1382–1383.
23. Horne B.D., Carlquist J.F., Muhlestein J.B. et al. Association of variation in the chromosome 9p21 locus with myocardial infarction versus chronic coronary artery disease. *Circ. Cardiovasc. Genet.* 2008; 1(2): 85–92.
24. Helgadóttir A., Thorleifsson G., Manolescu A. et al. A common variant on chromosome 9p21 affects the risk of myocardial infarction. *Science*. 2007; 316 (5830): 1491–1493.
25. Zeng Q., Yuan Y., Wang S. et al. Polymorphisms on chromosome 9p21 confer a risk for acute coronary syndrome in a Chinese Han population. *Can. J. Cardiol.* 2013; 29 (8): 940–944.
26. Zhang Q., Wang X.F., Cheng S.S. et al. Three SNPs on chromosome 9p21 confer increased risk of myocardial infarction in Chinese subjects. *Atherosclerosis*. 2009; 207(1): 26–28.
27. Guo J., Li W., Wu Z. et al. Association between 9p21.3 genomic markers and coronary artery disease in East Asians: a meta-analysis involving 9,813 cases and 10,710 controls. *Mol. Biol. Rep.* 2013; 40 (1): 337–343.
28. Haslacher H., Perkmann T., Ratzinger F. et al. 9p21.3 risk locus is associated with first-ever myocardial infarction in an Austrian cohort. *J. Cardiovascular. Medicine*. 2016; 17(8): 595–600.
29. Meng W., Hughes A.E., Patterson C.C. et al. Chromosome 9p21.3 is associated with early-onset coronary heart disease in the Irish population. *Dis. Markers*. 2008; 25(2): 81–85.
30. Farzaneh-Far R., Na B., Schiller N.B. et al. Lack of association of chromosome 9p21.3 genotype with cardiovascular structure and function in persons with stable coronary artery disease: the heart and soul study. *Atherosclerosis*. 2009; 205(2): 492–496.
31. Horne B.D., Carlquist J.F., Muhlestein J.B. et al. Associations with myocardial infarction of six polymorphisms selected from a three-stage genome-wide association study. *Am. Heart. J.* 2007; 154 (5): 969–975.
32. Stewart A.F., Dandona S., Chen L. et al. Kinesin family member 6 variant Trp719Arg does not associate with angiographically defined coronary artery disease in the Ottawa Heart Genomics Study. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2009; 53 (16): 1471–1472.
33. Saleheen D., Alexander M., Rasheed A. et al. Association of the 9p21.3 locus with risk of first-ever myocardial infarction in Pakistanis: Case-control study in south Asia and updated meta-analysis of Europeans. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2010; 30 (7): 1467–1473.
34. Junyent M., Tucker K.L., Shen J. et al. A composite scoring of genotypes discriminates coronary heart disease risk beyond conventional risk factors in the Boston Puerto Rican Health Study. *Nutr. Metab. Cardiovasc. Dis.* 2010; 20 (3): 157–164.
35. van Setten J., Isgum I., Smolonska J. et al. Genome-wide association study of coronary and aortic calcification implicates risk loci for coronary artery disease and myocardial infarction. *Atherosclerosis*. 2013; 228 (2): 400–405.

Полный список см. <http://kremlin-medicine.ru/index.php/km/article/view/1305>

Для корреспонденции/Corresponding author
Никулин Дмитрий Александрович/ Nikulin Dmitry
nikulin86@list.ru

Конфликт интересов отсутствует

Полиморфизм rs1800795 гена IL6 - предиктор развития наследственного синдрома слабости синусового узла

А. А. Чернова, С. Ю. Никулина, О.В. Мариловцева, Д. А. Никулин

ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В. Ф. Войно-Ясенецкого», Красноярск

The rs1800795 polymorphism of the IL6 gene is a predictor of the development of the hereditary syndrome of sick sinus

A. Chernova, S. Yu. Nikulina, O. V. Marilovceva, D. A. Nikulin

Prof. V.F. Voino-Yasensky Krasnoyarsk State Medical University, Krasnoyarsk, Russia

Аннотация

Нарушения ритма и проводимости оказывают существенное влияние на продолжительность и качество жизни населения. Уже на протяжении полувека внимание врачей и исследователей привлечено к такому заболеванию проводящей системы сердца, как синдром слабости синусового узла (СССУ). Показано, что в основе этого синдрома может лежать практически любое сердечно-сосудистое заболевание, но в то же время во многих случаях этиологию СССУ установить не удается. В связи с широкой вариабельностью клинической картины СССУ вопрос идентификации генов, вовлеченных в патогенез развития данного синдрома, является важной медико-генетической задачей. В настоящее время изучен ряд генов, белковые продукты которых могут быть вовлечены в патогенетические механизмы развития СССУ.

Цель исследования – проанализировать частоты полиморфизмов гена *IL6* у больных с наследственным синдромом слабости синусового узла и лиц контрольной группы.

Из 309 больных с синдромом слабости синусового узла различной этиологии (ИБС, гипертоническая болезнь, патология щитовидной железы, дифтерия, травмы грудной клетки) в исследование вошли 82 пациента с наследственным СССУ. Всем обследуемым были проведены: клинический осмотр, электрокардиография, атропиновая проба, эхокардиоскопия, велоэргометрия, чреспищеводная стимуляция левого предсердия, суточное мониторирование ЭКГ по Холтеру, скintiграфия, коронарография по показаниям. У всех обследуемых был проведен молекулярно-генетический анализ полиморфных аллельных вариантов гена *IL6*. Молекулярно-генетические исследования проведены на базе лаборатории молекулярно-генетических исследований терапевтических заболеваний ФГБУ «НИИТПМ» СО РАМН (Новосибирск) и Российско-Итальянской лаборатории медицинской генетики ФГБОУ ВО КрасГМУ им. проф. В. Ф. Войно-Ясенецкого. При оценке полиморфных аллельных вариантов изучаемых генов у больных с СССУ в качестве контроля использовали популяционную выборку здоровых лиц, жителей Новосибирска, $n=173$, средний возраст – $38,14 \pm 18,273$ года, обследованных в рамках международного проекта ВОЗ MONICA (Мониторинг заболеваемости и смертности от сердечно-сосудистых заболеваний) и HAPPIE.

Основные скрининговые обследования по проекту MONICA и HAPPIE проводили следующими методами выявления сердечно-сосудистых заболеваний и факторов риска: измерение артериального давления, антропометрия (рост, масса тела), социально-демографические характеристики, опрос о курении, потреблении алкоголя (частота и типичная доза), уровне физической активности, оценка липидного состава крови (ОХС, ТГ, ХС ЛВП), опрос для выявления стенокардии напряжения (по методике Rose), регистрация ЭКГ в 12 отведениях с оценкой по Миннесотскому коду, атропиновый тест для исключения СССУ.

Гомозиготный генотип GG по редкому аллелю гена *IL6* выполняет протективную функцию в отношении развития идиопатического СССУ. Гомозиготный генотип CC по распространенному аллелю гена *IL6* можно рассматривать как генетический предиктор развития компенсированного идиопатического СССУ. Полученные оригинальные генетические данные имеют существенное значение для проведения ДНК-диагностики с целью определения вариантов течения СССУ и профилактики ряда осложнений данного синдрома.

Ключевые слова: наследственный СССУ, полиморфные аллельные варианты, ген *IL6*.

Abstract

Relevance. Disturbances of a rhythm and conduction have significant effect on duration and quality of life of the population. Already for half a century the attention of doctors and researchers is attracted to such disease of the carrying-out system of heart as the sick sinus syndrome (SSS). It is shown that practically any can be the cornerstone of this syndrome cardiovascular disease, but at the same time in many cases the etiology of sick sinus syndrome doesn't manage to be established. Due to the wide variability of a clinical picture of a sick sinus syndrome, a question identification of the genes involved in a pathogenesis of development of this syndrome is an important medico-genetic task. Now a series of genes which proteins products can be involved in pathogenesis mechanisms of development of sick sinus syndrome is studied.

Purpose. To analyses frequencies of polymorphisms of a gene of *IL6* at patients with a hereditary sick sinus syndrome and control group.

Material and methods. From 309 patients with a sick sinus syndrome of various etiology (an ischemic heart disease, a hypertension, pathology of a thyroid gland, diphtheria, thorax injuries) 82 patients with hereditary sick sinus syndrome were allocated. Surveyed were carried out by everything: clinical examination, an electrocardiography, atropine test, an echo-cardiography, a bicycle ergometry, intra-esophageal electrophysiology study, Holter ECG monitoring, a isotope scanning, a coronarography study according

to indications. At all surveyed the molecular and genetic analysis of single nucleotide polymorphism of a gene of *IL6* was carried out. Molecular and genetic researches are conducted on the basis of laboratory of molecular and genetic researches of therapeutic diseases of Federal State Budgetary Institution the Russian Academy of Medical Science (Novosibirsk) and Russian-Italian laboratory of medical genetics of Krasnoyarsk State Medical University of the prof. V. F. Voyno-Yasenetsky. At assessment of single nucleotide polymorphism of the studied genes at patients with SSS as control used population selection of control, residents of Novosibirsk, $n=173$, middle age – $38,14 \pm 18,273$, "MONICA" surveyed within the international project of WHO (Monitoring of a case rate and mortality from cardiovascular diseases) and "HAPPIE".

The main screenings on the MONICA and HAPPIE project carried out by the following methods of detection of cardiovascular diseases and risk factors: measurement of arterial pressure, anthropometry (growth, body weight), social and demographic characteristics, poll about smoking, alcohol consumption (frequency and a typical dose), the level of physical activity, assessment of lipids structure of a blood, poll for identification of an angina of exertion (by Rose technique), registration of an ECG in 12 abductions with assessment by the Minnesota code, the atropine test for SSS exception.

Results. The homozygous genotype of GG on single nucleotide polymorphism of a gene of *IL6* performs protective function concerning development of idiopathic SSS. The homozygous genotype of CC on extended allele a gene of *IL6* can be considered as a genetic predictor of development of the compensated idiopathic SSS. The obtained original genetic data have essential value for carrying out DNA diagnostics for the purpose of definition of options of a current of SSS and prophylaxis of a series of complications of this syndrome.

Key words: hereditary SSS, single nucleotide polymorphism, *IL6* gene.

В ходе многочисленных исследований выявлено, что в большинстве случаев морфологическим субстратом синдрома слабости синусового узла (СССУ) является замещение функциональных клеток синусового узла соединительной тканью, вызванное органическим поражением проводящей системы сердца [1, 2]. Эти данные, а также описания многочисленных семей, у членов которых диагностировались те или иные проявления СССУ, явились субстратом для возможного предположения генетической сущности этого заболевания [3–7].

Учитывая многообразие клинических проявлений данной патологии проводящей системы сердца, необходим более детальный подход к изучению генов, а также их субстанций, которые могут обуславливать патогенез СССУ. В настоящее время это является одной из приоритетных медико-генетических задач [8–10].

Высокая значимость данного исследования в большей мере обусловлена необходимостью раннего выявления изучаемой патологии в семьях, где уже встречается данная патология в ряде поколений, т.е. имеющих наследственную отягощенность по СССУ, а также установлением возможного риска заболевания, своевременной диагностики и лечения заболевания, а также принципов диспансеризации. В ходе этого появится возможность прогнозировать течение заболевания и предотвращать возникновение осложнений, переход из более легкой в более тяжелую форму заболевания, позволит создать условия для проведения комплексных лечебно-профилактических мероприятий, будет способствовать созданию инновационных подходов к терапии заболевания, что в итоге будет способствовать дальнейшему увеличению продолжительности и повышению качества жизни больных.

Ген интерлейкина 6 (*IL6*) локализован на 7p21 хромосоме. Данный ген кодирует белок интерлейкин 6, являющийся одним из наиболее активных цитокинов, участвующих в реализации иммунного ответа и воспалительной реакции [11]. Интерстициальный фиброз и склероз как исходы воспаления и инфильтрации вызывают развитие на месте функциональных клеток синусового и атриоventрикулярного узлов соединительной ткани, что приводит к нарушению проведения импульсов в проводящей системе сердца. Исследований связи полиморфизмов этого гена с наследственным СССУ не проводилось.

Цель: изучить влияние полиморфных аллельных вариантов гена *IL6* на развитие наследственного синдрома слабости синусового узла.

Материалы и методы

На протяжении 4 лет проводился отбор пациентов с СССУ как первичной, так и вторичной этиологии. Так, из 309 обследованных было выделено 109 пациентов с наследственным СССУ. Остальные 200 человек идентифицированы в группу вторичного СССУ, который у 45 (22,5 %) человек был обусловлен острым инфарктом миокарда (ОИМ) нижней стенки миокарда левого желудочка (ЛЖ), у 41 (20,5 %) человек – ОИМ передней стенки миокарда ЛЖ, у 37 (18,5 %) человека – ОИМ задней стенки миокарда ЛЖ, у 35 (17,5 %) человек – ОИМ нескольких стенок или обширным ОИМ. В ряде случаев причиной поражения синусового узла являлись кардиомиопатии. Так, у 8 (4%) человек причиной СССУ послужила дилатационная кардиомиопатия, у 7 (3,5%) человек – гипертрофическая кардиомиопатия. Следует отметить, что длительный гипертонический анамнез, в частности гипертоническая болезнь II-III стадии, достаточно редко яв-

лялся причиной возникновения СССУ. В частности, гипертоническая болезнь II стадии привела к СССУ у 12 (6 %) человек, III стадии – у 10 (5 %) человек. У 5 (2,5%) человек причиной СССУ являлась патология щитовидной железы.

Из 109 пациентов с наследственным СССУ критериям включения в исследование соответствовали 82 человека. Основным критерием включения в основную группу являлся подтвержденный диагноз идиопатического синдрома слабости синусового узла.

Критерии отбора в основную группу:

1. Наличие подтвержденного диагноза идиопатического СССУ.
2. Место основного проживания – Красноярск (основная группа).
3. Способность больного выполнять необходимые процедуры.
4. Подписание информированного согласия на исследование.

Критерии исключения:

1. Неуточненный диагноз идиопатического СССУ.
2. Вторичный характер СССУ.
3. Проживание вне Красноярска (основная группа).
4. Неспособность выполнять необходимые процедуры.
5. Отказ от включения в исследование.

Дизайн исследования сформирован согласно Национальному стандарту РФ Надлежащая клиническая практика (Good Clinical Practice), ГОСТ Р 52379-2005 (утвержден приказом Федерального агентства по техническому регулированию и метрологии от 27.09.2005 №232-ст).

Пробанды и их родственники активно посещались на дому с последующим комплексным обследованием в амбулаторно-консультативном отделении и отделении ультразвуковой и функциональной диагностики КГБУЗ КМКБ № 20 им. И.С. Берзона Красноярска.

Молекулярно-генетические исследования выполнены на базе лаборатории молекулярно-генетических исследований терапевтических заболеваний ФГБУ «НИИТМ» СО РАМН (Новосибирск). При оценке полиморфных аллельных вариантов изучаемых генов у больных с СССУ, их родственников в качестве контроля использовали популяционную выборку здоровых лиц, Новосибирска, $n = 173$, средний возраст $38,14 \pm 18,273$ года, обследованных в рамках международного проекта ВОЗ MONICA (Мониторинг заболеваемости и смертности от сердечно-сосудистых заболеваний) и HAPPIE.

Основные скрининговые обследования по проекту MONICA и HAPPIE проводили следующими методами выявления сердечно-сосудистых заболеваний и факторов риска: измерение артериального давления, антропометрия (рост, масса тела), социально-демографические характеристики, опрос о курении, потреблении алкоголя (частота и типичная доза), уровне физической активности, оценка липидного состава крови (ОХС, ТГ, ХС ЛВП), опрос для выявления стенокардии напряжения (по методике Rose), регистрация ЭКГ в 12 отведениях с оценкой по Миннесотскому коду, атропиновый тест для исключения СССУ.

Данные генотипирования предоставлены ФГБУ «НИИ терапии и профилактической медицины» СО РАМН (Новосибирск) и получены в рамках договора о сотрудничестве от 01.12.2008 г.

Генотипирование полиморфизма - 174G/C (rs1800795) гена *IL6* выполняли по следующей методике:

прямой праймер

5-AGCCTGTТААТСТGGTCACTGAAAA-3,

обратный

5-TGTGCAATGTGACGTCCTTTAGAAT-3.

Условия ПЦР: 95°C - 1 мин; 30 cycles of 95°C – 30 с, 57°C – 30 с, 72°C – 30 с. К ПЦР-продуктам добавлялась эндонуклеаза рестрикции *HinfI* (Сибэнзим, Россия). Результат оценивался после электрофореза в 4 % полиакриламидном геле и окраски 0,1% бромистым этидием.

СС 267 пн, CG 267 134 и 133 пн, GG - 133 и 134 пн.

В соответствии с Хельсинской декларацией, для проведения исследования было получено разрешение Локального этического комитета при Красноярском государственном медицинском университете им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого, а также информированное согласие на проведение молекулярно-генетического исследования (Протокол № 48/2012 от 24.04.2013 г.).

При статистической обработке материала использовали стандартный алгоритм статистических процедур, при этом методы статистической обработки применялись в зависимости от характера учетных признаков и числа групп сравнения. Соответствие распределения наблюдаемых частот генотипов исследуемых генов, теоретически ожидаемого по равновесию Харди–Вайнберга, проверяли с использованием критерия χ^2 .

При условии, когда объем выборки не превышал 5 случаев, применяли критерий Фишера. Относительный риск (OR – odds ratio) заболевания по конкретному аллелю или генотипу вычисляли как отношение шансов [12].

Результаты и обсуждение

Основная группа включала 82 пациента, из них 26 (31,71%) мужчин и 56 (68,29%) женщин. Средний возраст мужчин составил $43,97 \pm 16,12$ года, средний возраст женщин – $50,43 \pm 15,81$ года.

Группа контроля - 173 человека, из них 79 мужчин (45,66%) и 94 женщины (54,34%). Средний возраст мужчин $34,00 \pm 18,43$ года, средний возраст женщин $40,85 \pm 17,69$ года.

Приводим данные анализа клинического полиморфизма и сердечно-сосудистой патологии у лиц основной группы.

Все больные с СССУ были разделены согласно трем клиническим вариантам течения СССУ:

Латентный ($n=28$), когда клинические проявления синдрома отсутствуют и патология синусового узла выявляется функциональными методами исследования (электрокардиография, атропиновая проба, чреспищеводная стимуляция левого предсердия).

Компенсированный вариант ($n=36$) – в клинической картине заболевания появляются признаки хронической недостаточности мозгового кровообращения – головокружения, предобморочные состояния, выраженная слабость; на ЭКГ – признаки синусовой брадикардии, синоатриальные блокады (САБ) разной степени, неполный sinus arrest.

Декомпенсированный вариант ($n=16$), проявлениями которого являются обморочные состояния, требующие постановки электрокардиостимулятора.

Синусовая брадикардия встречалась у всех больных СССУ, САБ разной степени – у 41,28% больных, «синус-арест» – у 20,18%, хроническая форма фибрилляции предсердий – у 2,75% (см. таблицу).

Среди сопутствующих нарушений ритма и проводимости атриовентрикулярная блокада встречалась у 2,75% больных, наджелудочковая экстрасистолия – в 23,85% случаев, желудочковая экстрасистолия – у 21,10% больных, блока-

да правой ножки пучка Гиса – у 1,83% больных, блокада левой ножки пучка Гиса – у 2,75% больных СССУ.

Сердечно-сосудистая патология у больных СССУ представлена следующим образом: гипертоническая болезнь I-II стадии наблюдалась у 22,2% больных, сочетание ИБС, стенокардии II-III функционального класса и гипертонической болезни III стадии – у 11,93%, ИБС и постинфарктного кардиосклероза – у 11,01%, ИБС и стенокардии II-III функционального класса – 5,5%, сердечная недостаточность I-II функционального класса – у 20,18%.

Выявленная сопутствующая сердечно-сосудистая патология не может рассматриваться как причина СССУ, так как ЭКГ-проявления СССУ у этих больных были документированы еще до появления первых признаков ИБС и ГБ.

Проведено исследование полиморфизма rs1800795 гена *IL6* среди больных с СССУ и лиц контрольной группы.

С целью изучения роли полиморфных аллельных вариантов гена *IL6* в развитии СССУ проведено молекулярно-генетическое исследование у 82 больных с идиопатическим (первичным) СССУ и 173 человек контрольной группы. Результаты анализа rs1800795 полиморфизма гена *IL6* среди больных СССУ и в контрольной группе представлены на рис. 1.

Частота гомозиготного генотипа CC по распространенному аллелю у больных с первичным синдромом слабости синусового узла составила $34,1 \pm 5,2$, гетерозиготного генотипа GC – $57,3 \pm 5,5$ и гомозиготного генотипа GG по редкому аллелю – $8,5 \pm 3,1$. В контрольной группе преобладали носители гетерозиготного генотипа GC – $52,6 \pm 3,8$; $28,9 \pm 3,4$ % являлись носителями гомозиготного генотипа CC и $18,5 \pm 3,0$ % – носителями гомозиготного генотипа GG по редкому аллелю гена *IL6*.

Установлено статистически значимое преобладание носителей гомозиготного генотипа по

Таблица

ЭКГ-проявления дисфункции синусового узла у больных с синдромом слабости синусового узла

ЭКГ-проявления	Больные с СССУ ($n=82$)	
	абс.	%
Синусовая брадикардия	82	100
Синоатриальная блокада	45	41,28
«Синус-арест» с выскальзывающими сокращениями из нижележащих центров автоматизма	22	20,18
Хроническая фибрилляция предсердий	3	2,75
Пароксизмы фибрилляции предсердий	0	-

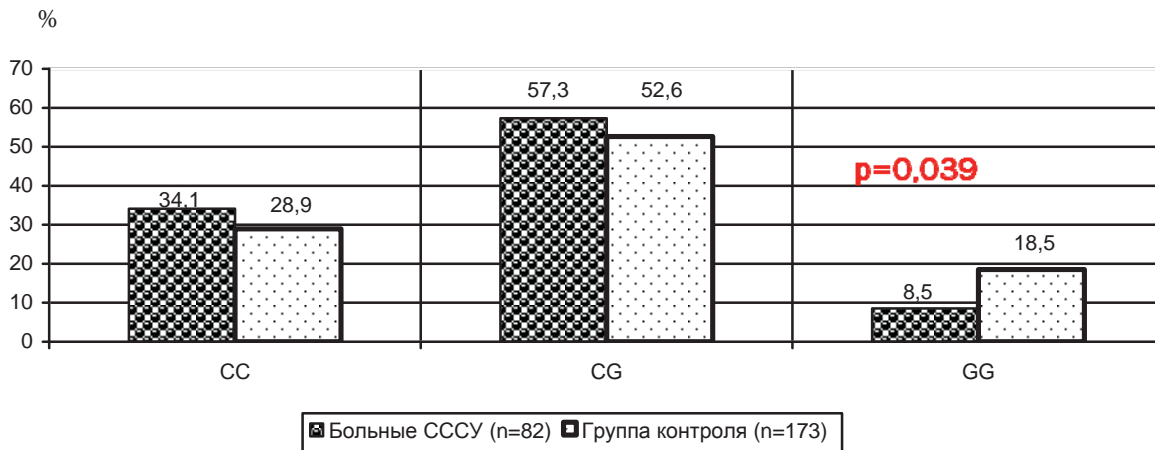


Рис. 1. Распределение частот генотипов и аллелей полиморфизма rs1800795 гена *IL6* среди больных с CCCУ и лиц контрольной группы.

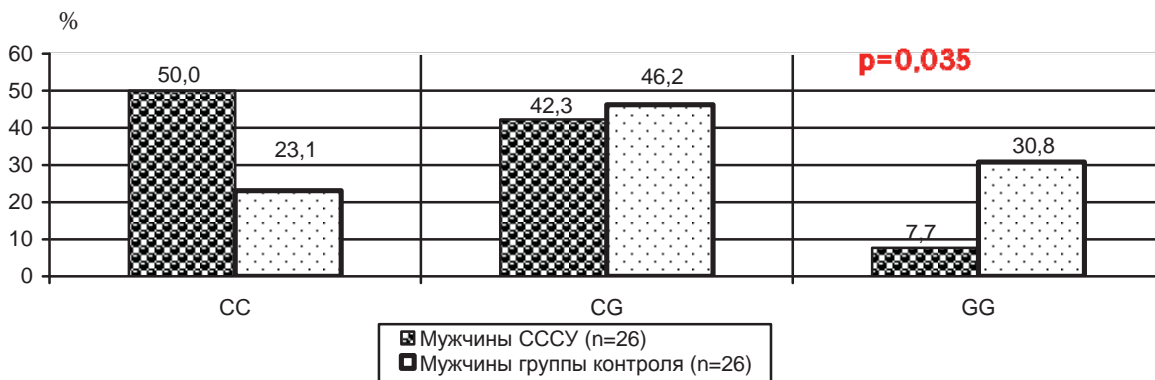


Рис. 2. Распределение частот генотипов и аллелей полиморфизма rs1800795 гена *IL6* среди мужчин с первичным CCCУ и лиц контрольной группы.

редкому аллелю G в группе контроля ($18,5 \pm 3,0\%$) в сравнении с больными CCCУ ($8,5 \pm 3,1\%$), $p=0,039$. Таким образом, гомозиготный генотип GG гена *IL6* выполняет протективную функцию в отношении развития CCCУ.

Также нами было проанализировано распределение генотипов гена *IL6* среди женщин с первичным синдромом слабости синусового узла. По результатам анализа установлено, что доля носителей гетерозиготного генотипа GC гена *IL6* среди женщин с CCCУ оказалась наибольшей - $64,3 \pm 6,4\%$. Частота встречаемости гомозиготного генотипа CC по распространенному аллелю C составила $26,8 \pm 5,9\%$, а частота гомозиготного генотипа GG по редкому аллелю G - $8,9 \pm 3,8\%$. Среди женщин группы контроля наибольшее количество больных также имели гетерозиготный генотип GC гена *IL6* - $53,7 \pm 4,1\%$. Частота встречаемости носителей гомозиготного генотипа CC по распространенному аллелю C составила $29,8 \pm 3,8\%$, а гомозиготного генотипа GG по редкому аллелю G - $16,3 \pm 3,0\%$.

Также нами было проанализировано распределение генотипов гена *IL6* среди мужчин с наличием первичного CCCУ.

Так, частота гомозиготного генотипа CC по распространенному аллелю у мужчин с первичным CCCУ составила $50,0 \pm 9,8\%$, гетерозиготного генотипа GC - $42,3 \pm 9,7\%$ и гомозиготного генотипа GG по редкому аллелю - $7,7 \pm 5,2\%$. В группе контроля отмечается преобладание носителей гетерозиготного генотипа GC - $46,2 \pm 4,4\%$, количество носителей гомозиготного генотипа по распространенному аллелю C составило $23,1 \pm 8,3\%$, а гомозиготного генотипа по редкому аллелю G - $30,8 \pm 9,1\%$ (рис. 2).

Статистически значимо в контрольной группе по сравнению с основной преобладает количество носителей гомозиготного генотипа по редкому аллелю G, который выполняет протективную функцию в отношении CCCУ у мужчин.

При анализе компенсированного варианта CCCУ в группе мужчин были установлены следующие ассоциации (рис. 3).

При анализе группы мужчин с компенсированным вариантом CCCУ установлено, что наибольшее количество больных в группе являются носителями гомозиготного генотипа CC ($69,2 \pm 12,8\%$), в то время как количество больных - носителей гетерозиготного генотипа GC

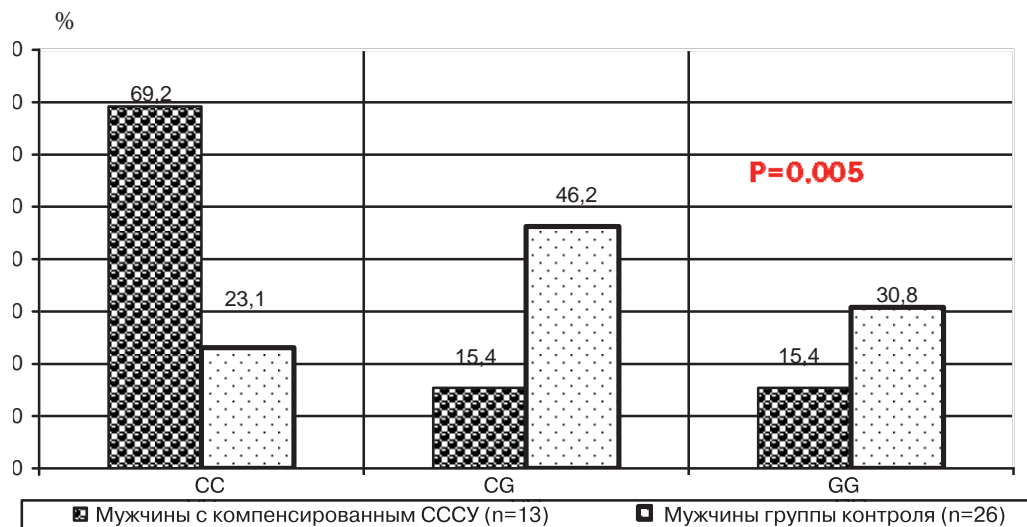


Рис. 3. Распределение частот генотипов и аллелей полиморфизма rs1800795 гена *IL6* среди мужчин с компенсированным вариантом СССУ.

и гомозиготного генотипа GG по редкому аллелю G оказалось одинаковым и составило по $15,4 \pm 10,0\%$ в каждой группе. В группе контроля преобладает количество мужчин по гетерозиготному генотипу GC - $46,2 \pm 9,8\%$, количество носителей гомозиготного генотипа CC по распространенному аллелю C составило $23,1 \pm 8,3\%$, доля носителей гомозиготного генотипа GG по редкому аллелю G составляет $30,8 \pm 9,1\%$.

Обсуждение

Изученный генетический маркер позволяет проводить более раннюю диагностику данного заболевания на индивидуально-семейном уровне путем составления родословных, анализа комплекса генетических маркеров и их вклада в развитие СССУ у родственников.

Частота гомозиготного генотипа CC по распространенному аллелю у больных с наследственным синдромом слабости синусового узла составила $34,1 \pm 5,2\%$, гетерозиготного генотипа GC - $57,3 \pm 5,5\%$ и гомозиготного генотипа GG по редкому аллелю - $8,5 \pm 3,1\%$. В контрольной группе преобладали носители гетерозиготного генотипа GC - $52,6 \pm 3,8\%$; $28,9 \pm 3,4\%$ являлись носителями гомозиготного генотипа CC и $18,5 \pm 3,0\%$ - носителями гомозиготного генотипа GG по редкому аллелю гена *IL6*. Установлено статистически значимое преобладание носителей гомозиготного генотипа по редкому аллелю G в группе контроля ($18,5 \pm 3,0\%$) по сравнению в больными СССУ ($8,5 \pm 3,1\%$), $p=0,039$.

Таким образом, **гомозиготный генотип GG гена *IL6* выполняет протективную функцию в отношении развития СССУ.**

Также нами было проанализировано распределение генотипов гена *IL6* среди муж-

чин с наследственным СССУ. Так, частота гомозиготного генотипа CC по распространенному аллелю у мужчин с первичным СССУ составила $50,0 \pm 9,8\%$, гетерозиготного генотипа GC - $42,3 \pm 9,7\%$ и гомозиготного генотипа GG по редкому аллелю - $7,7 \pm 5,2\%$. В группе контроля отмечается преобладание носителей гетерозиготного генотипа GC, что составляет $46,2 \pm 4,4\%$, количество носителей гомозиготного генотипа по распространенному аллелю C составило $23,1 \pm 8,3\%$, а гомозиготного генотипа по редкому аллелю G - $30,8 \pm 9,1\%$. При сравнении между собой частот генотипов в основной и контрольной группах также отмечено статистически значимое преобладание гомозиготного генотипа по редкому аллелю G у мужчин, лиц контрольной группы. Таким образом, подтверждается, что **гомозиготный генотип GG по редкому аллелю гена *IL6* выполняет протективную функцию в отношении развития СССУ у мужчин.**

Если мы обратимся к данным литературы для выяснения доказанных ассоциативных связей, то увидим, что G. Wu и соавт. в 2009 г. удалось обнаружить связь rs4845625 гена *IL6* с развитием рецидивов фибрилляции предсердий после перенесенной катетерной аблации в китайской популяции [13]. Также Н. Lin и соавт. в 2014 г. представлен обзор, выводы которого гласят, что выявлен полиморфизм rs11265611 гена *IL*, наиболее связанный с фибрилляцией предсердий [14].

Подобный вывод удалось сделать и в отношении таких вариантов СССУ, как латентный и декомпенсированный. Как и в случае с латентным СССУ, гомозиготный генотип GG по редкому аллелю выполняет протективную функцию в отношении развития декомпенсированного СССУ

(18,5±3,0% в группе контроля по сравнению с отсутствием таких больных в основной группе).

При анализе женщин с компенсированным вариантом СССУ установлено, что наибольшее количество больных в группе являются носителями гетерозиготного генотипа GC (78,3±8,6%), доля носителей гомозиготного генотипа CC по распространенному аллелю C составляет 17,4±7,9%, частота встречаемости гомозиготного генотипа GG по редкому аллелю G оказалась наименьшей и составила 4,3±4,3%. В группе контроля также наибольшую часть составили лица с гетерозиготным генотипом GC - 53,7±4,1%, количество носителей гомозиготного генотипа CC по распространенному аллелю C оказалась равным 29,9±3,8%, а количество носителей гомозиготного генотипа GG по редкому аллелю G оказалось наименьшим и составило 16,3±3,0%.

Таким образом, установлено статистически значимое преобладание гетерозиготного генотипа гена *IL6* в группе женщин с компенсированным вариантом СССУ в сравнении с контролем. **Также установлено статистически значимое преобладание гомозиготного генотипа CC по распространенному аллелю гена *IL6* в группе мужчин с компенсированным вариантом СССУ (69,2 %) в сравнении с мужчинами группы контроля (23,1%) - $p=0,005$.**

Вероятнее всего, изменение уровня продукции цитокина интерлейкина 6, обусловленное преобладанием гомозиготного генотипа CC по распространенному аллелю гена *IL6*, приводит к нарушению равновесия активирующих и ингибирующих процессов в воспалительном ответе. Интерстициальный фиброз и склероз как исходы воспаления и инфильтрации вызывают развитие на месте функциональных клеток синусового узла соединительной ткани, что приводит к нарушению проведения импульсов в проводящей системе сердца и развитию СССУ.

При обследовании семей с СССУ необходимо проведение медико-генетического консультирования с использованием усовершенствованного диагностического алгоритма. Это обеспечит высокую эффективность установления нозологического диагноза и последующего анализа клинико-генетической структуры заболевания. Как результат, это позволит сформировать группы диспансерного учета с генетическими факторами риска для проведения скринингового осмотра с применением общепринятых в кардиологии методик.

Как следствие, индивидуализированный подход в лечении таких больных и проведении первичной профилактики у наследственно предрасположенных родственников больного СССУ. В

период жизни индивидуума, когда еще нет проявлений заболевания, генетическое тестирование дает возможность выявить существующие пока только в геноме наследственные тенденции к развитию будущих болезней, и, исходя из современного врачебного опыта, наметить пути их ранней профилактики и дать необходимые рекомендации.

Выводы

1. Полиморфные аллельные варианты гена *IL6* ассоциированы с предрасположенностью к развитию наследственного СССУ.

2. Установлены половые различия в ассоциациях полиморфных вариантов гена *IL6* с риском развития наследственного СССУ: предрасположенность к СССУ у мужчин ассоциировалась с носительством генотипов CC гена *IL6*, тогда как у женщин ни один из генотипов изучаемых генов не оказывал влияния на риск возникновения данного синдрома.

3. Доказаны ассоциации гетерозиготного генотипа CG гена *IL6* с компенсированным вариантом СССУ.

Литература

1. Шульман В.А., Никулина С.Ю., Матюшин Г.В и др. Идиопатические (первичные) заболевания проводящей системы сердца. Кардиология. 2000; 1; 89–92 [Shulman V. A., Nikulina S. Yu., Matyushin G. In, etc. Idiopathic (primary) diseases of the conduction system of heart. Cardiology. 2000; 1; 89–92. In Russian].
2. Никулина С.Ю., Шульман В.А., Николаев В.Г. и др. Конституционально-генетические характеристики больных с синдромом слабости синусового узла. Терапевтический архив. 1997; 69 (4): 34–47 [Nikulina S. Yu., Shulman V. A., Nikolaev V.G., etc. Constitutional and genetic characteristics of patients with a sick sinus syndrome. Therapist. archive. 1997; 69 (4): 34–47. In Russian].
3. Чернова А.А., Никулина С.Ю., Третьякова С.С. Генетические предикторы синдрома слабости синусового узла. Кардиология. 2013; 6: 12-17 [Chernova A.A., Nikulina S. Yu., Tretyakova S.S. Genetic predictors of a sick sinus syndrome. Cardiology. 2013; 6: 12-17. In Russian].
4. Чернова А.А., Никулина С.Ю., Шульман В.А. и др. Полиморфизмы генов альфа 2-бета адренергического рецептора и эндотелиальной NO синтазы в генезе наследственного синдрома слабости синусового узла. Кардиология. 2011; 6: 55-99 [Chernova A.A., Nikulina S. Yu., Shulman V. A., etc. Polymorphisms of genes an alpha of a 2-beta receptor and endothelial NO in genesis of a hereditary sick sinus syndrome. Cardiology. 2011; 6: 55-99. In Russian].
5. Чернова А.А., Никулина С.Ю., Шульман В.А. и др. Ассоциация полиморфизма гена $\alpha 2B$ -адренорецептора с нарушениями проводимости сердца. Кардиология. 2012; 5: 20-24 [Chernova A.A., Nikulina S. Yu., Shulman V. A., etc. Association of polymorphism of a $\alpha 2B$ gene with disturbances of cardiac conductivity. Cardiology. 2012; 5: 20-24. In Russian].
6. Никулина С.Ю., Чернова А.А., Шульман В.А. и др. Значение полиморфизма гена коннексина-40 в генезе наследственного синдрома слабости синусового узла. Вестник аритмологии. 2011; 63: 42-44 [Nikulina S. Yu., Chernova A.A., Shulman V.A., etc. Association of polymorphism of a konneksina-40 gene in genesis of

a hereditary sick sinus syndrome. *Vestnik of arrhythmology*. 2011; 63: 42-44. In Russian].

7. Воевода М.И., Казаринова Ю.Л., Максимов В.Н. и др. Роль транскрипционного фактора SP4 в генезе суправентрикулярных аритмий. *Вестник аритмологии*. 2011; 63: 32-35 [Voevoda M.I., Kazarinova Yu.L., Maximov V.N., etc. A role of a transcription factor of SP4 in genesis of supraventricular arrhythmias. *Vestnik of arrhythmology*. 2011; 63: 32-35. In Russian].

8. Батъянов И.С., Тимофеева Н.И., Куприянова А.В. Семейный синдром слабости синусового узла. *Вестник аритмологии*. 2000; 16; 71 [Batyaynov I.S., Timofeeva N.I., Kupriyanova A.V. Family sick sinus syndrome. *Vestn. arrhythmology*. 2000; 16; 71. In Russian].

9. Андерсон А.Г. Первичные (генетически детерминированные) заболевания проводящей системы сердца и их взаимосвязь с нарушениями функции натриевого канала. *Анналы аритмологии*. 2005; 4: 50–55 [Anderson A.G. Primary (genetically determined) diseases of the cardiac conduction system and their interrelation with malfunction of the sodium channel. *Annals of arrhythmology*. 2005; 4; 50–55. In Russian].

10. Викулова В.К., Мглинец В.А. Генетика проводящей системы сердца. *Мед. генетика*. 2006; 5 (4): 3–15 [Vikulova V.K., Mglinets V.A. Genetics of the cardiac conduction system. *Medical genetics*. 2006; 5 (4): 3–15. In Russian].

11. Tong Z., Li Q., Zhang J. et al. Association between interleukin 6 and interleukin 16 gene polymorphisms and coronary heart disease

risk in a Chinese population. *J. Int. Med. Res.* 2013; 41 (4): 1049–1056.

12. Флейс Д. Статистические методы для изучения таблиц долей и пропорций : пер. с англ. М. : Финансы и статистика, 1989. 319 с. Fleys. *Statistical methods for studying of tables of shares and proportions: the lane with Englishs*. М.: Finance and statistics, 1989. 319 p. In Russian].

13. Wu G., Cheng M., Huang H. et al. A variant of IL6R is associated with the recurrence of atrial fibrillation after catheter ablation in a Chinese Han population. *PLoS One*. 2014; 9 (6): e99623.

14. Lin H., Sinner M.F., Brody J.A. et al. Targeted sequencing in candidate genes for atrial fibrillation: the Cohorts for Heart and Aging Research in Genomic Epidemiology (CHARGE) Targeted Sequencing Study. *Heart Rhythm*. 2014; 11 (3): 452–457.

Для корреспонденции/Corresponding author
Чернова Анна Александровна/ Chernova Anna
anechkachernova@yandex.ru

Конфликт интересов отсутствует

Оценка продольной систолической деформации левого желудочка во время стресс-эхокардиографии с физической нагрузкой на тредмиле

А.И. Степанова¹, Н.Ф. Радова^{1,2}, М.Н. Алехин^{1,2}

¹ФГБУ ДПО "Центральная государственная медицинская академия" УД Президента РФ, Москва,
²ФГБУ "Центральная клиническая больница с поликлиникой" УД Президента РФ, Москва

Evaluation of the longitudinal systolic deformation of the left ventricle during stress echocardiography with physical exercise on the treadmill

A.I. Stepanova¹, N.F. Radova^{1,2}, M.N. Alekhin^{1,2}

¹Central State Medical Academy of Department of Presidential Affairs, Moscow, Russia,
²CCH with Outpatient health center, Moscow, Russia

Аннотация

Целью настоящего исследования являлась оценка выполнимости расчета продольной систолической деформации (ПСД) миокарда левого желудочка во время стресс-эхокардиографии с физической нагрузкой на тредмиле.

В исследование было включено 90 пациентов (в возрасте от 30 до 81 года, 58 мужчин и 32 женщины), которым по различным показаниям была назначена стресс-эхокардиография. В покое и после нагрузки больным проводилось измерение значения ПСД с использованием спекл-трекинг эхокардиографии по алгоритму AFI (Automated functional imaging).

Во время стресс-эхокардиографии с физической нагрузкой на тредмиле нам удалось получить значения ПСД левого желудочка в большинстве случаев (глобальной продольной систолической деформации - в 91,1% случаев; локальной продольной систолической деформации - в 86,7% случаев). Вследствие ограничения по частоте сердечных сокращений значения глобальной продольной систолической деформации не удалось получить у 2 пациентов (2,2%). Значения локальной продольной систолической деформации в отдельных сегментах не удалось определить у 12 пациентов (13,3%). Из-за неоптимальной визуализации после выполнения нагрузки значения глобальной продольной систолической деформации не удалось определить у 3 пациентов (3,3%).

Таким образом, оценка глобальной и локальной продольной систолической деформации левого желудочка во время стресс-ЭхоКГ с физической нагрузкой на тредмиле возможна у большинства обследованных

Ключевые слова: ишемическая болезнь сердца, продольная систолическая деформация, стресс-эхокардиография, тредмил.

Abstract

The aim of our study was to estimate the frequency of adequate calculation of the longitudinal systolic deformation (LSD) of the left ventricular myocardium during stress echocardiography with physical exercise on the treadmill.

The study included 90 patients (30 to 81 years, 58 men and 32 women). All patients received stress echocardiography for various indications. At rest and after treadmill-test, the patients were measured LSD values using the speckle-tracking method according to the AFI algorithm (Automated functional imaging).

We succeeded in obtaining the values of LV LSD during stress echocardiography with the physical load on the treadmill in most cases (global longitudinal systolic deformation (GLSD) in 91.1% of cases, local longitudinal systolic deformation (LLSD) in 86.7% of cases). In 2 patients (2.2%) after treadmill-test, the GLSD values could not be obtained, because of the heart rate limitation. In 12 patients (13.3%) after treadmill-test, it was not possible to determine the LLSD values in several segments. Due to non-optimal visualization, the LSD value could not be obtained in 3 patients (3.3%) after treadmill-test.

Key words: ischemic heart disease; longitudinal systolic deformation, stress echocardiography, treadmill.

Своевременная диагностика ишемической болезни сердца (ИБС) является важной задачей современной кардиологии. Одним из методов неинвазивной диагностики ИБС является стресс-эхокардиография [1]. Однако визуальная оценка нарушений локальной сократимости, свидетельствующих о проходящей ишемии миокарда, при стресс-эхокардиографии носит субъективный характер и в значительной мере зависит от опыта врача [2]. В связи с этим регулярно

появляются новые количественные методы интерпретации стресс-эхокардиографии.

В последние годы появились эхокардиографические (ЭхоКГ) способы оценки деформации миокарда, из которых наиболее перспективным является спекл-трекинг ЭхоКГ (speckle-tracking). Оценка деформации миокарда позволяет получить объективные количественные показатели глобальной функции левого желудочка и анализировать его региональную функцию в различ-

ных направлениях: продольном, циркулярном и радиальном [3].

До недавнего времени двухмерная оценка глобальной продольной деформации (ГПД) левого желудочка была возможна при соблюдении ряда условий, среди которых наряду с адекватной визуализацией и определенной частотой кадров необходимой являлась одинаковая частота сердечных сокращений [4-6]. В связи с этим оценка ГПД миокарда левого желудочка проводилась в основном во время фармакологической стресс-эхокардиографии. Однако стресс-эхокардиография с фармакологическими препаратами не является методом выбора у пациентов, способных выполнять физическую нагрузку.

Важнейшей составляющей систолической функции левого желудочка является продольная функция, так как именно субэндокардиально расположенные волокна миокарда в основном обеспечивают эту составляющую и находятся в наиболее неблагоприятных условиях во время ишемии миокарда. Ишемия миокарда при стресс-эхокардиографии проявляется в виде проходящих нарушений локальной сократимости, что может сопровождаться продольной дисфункцией [7,8]. Количественная оценка локальной и глобальной функции миокарда на основе показателей продольной деформации может помочь врачам в диагностике ИБС [9,10].

Целью стоящего исследования явилась оценка выполнимости расчета глобальной продольной систолической деформации миокарда левого желудочка во время стресс-эхокардиографии с физической нагрузкой на тредмиле.

Материалы и методы

В исследование было включено 90 пациентов в возрасте от 30 до 81 года, среди которых были 32 женщины и 58 мужчин. Всем было выполнено стресс-эхокардиографическое исследование для диагностики ИБС или оценки выраженности преходящей ишемии миокарда.

Ишемической болезнью сердца (ИБС) страдали 52 пациента (62,2%) гипертонической болезнью сердца - 52 пациента (62,2%), стенокардией напряжения 1-2-го класса - 29 больных (32,2%), постинфарктный кардиосклероз в анамнезе имелся у 12 пациентов (13,3%), хронической сердечной недостаточностью (1-2-й степени) страдали 7 пациентов (7,7%), дилатационная кардиомиопатия имелась у 2 пациентов (2,2%). Хирургические и интервенционные вмешательства: аортокоронарное шунтирование ранее выполнялось 14 пациентам (15,5%), имплантируемый электрокардиостимулятор установлен

у 1 пациента (1,1%), радиочастотная катетерная абляция проведена у 1 пациента (1,1%). Различные нарушения ритма сердца (НРС) выявлялись у 16 пациентов (17,7%), пароксизмальная форма мерцательной аритмии наблюдалась у 7 пациентов (7,7%), синдром слабости синусового узла - у 2 пациентов (2,2%). Среди сопутствующих заболеваний инсульт в анамнезе был у 2 пациентов (2,2%), бронхиальная астма - у 1 пациента (1,1%), хроническая обструктивная болезнь легких - у 1 пациента (1,1%).

Индекс массы тела (ИМТ) у обследуемых составил $29,03 \pm 4,4$, у 18 пациентов ИМТ был в пределах нормы, у 36 пациентов имелась избыточная масса тела, у 28 пациентов - ожирение 1-й степени, 8 пациентов страдали ожирением 2-й степени.

Всем пациентам выполнялись инструментальные исследования: электрокардиография (ЭКГ), трансторакальная эхокардиография (ЭхоКГ) и стресс-эхокардиография с нагрузкой на тредмиле.

По результатам ЭКГ в 12 отведениях изменения амплитуды и полярности зубца Т были выявлены у 31 пациента (34%), признаки гипертрофии миокарда левого желудочка - у 20 пациентов (22,2%), блокада правой ножки пучка Гиса имелась у 3 пациентов (3,3%).

Стресс-эхокардиография выполнялась в соответствии с общепризнанными правилами ее проведения на аппарате Vivid E95 (General Electric Medical Systems, Horten Norway) [11]. Нагрузка давалась на тредмиле GE Healthcare Series 2100 с регистрацией ЭКГ и частоты сердечных сокращений в покое и во время нагрузки, артериальное давление измерялось вручную.

Использовали двухэтапный протокол стресс-ЭхоКГ с регистрацией данных в исходном состоянии и сразу после прекращения нагрузки на тредмиле. После прекращения нагрузки использовали длительную регистрацию цифровых данных эхокардиографического исследования с последующим выбором наиболее качественных клипов. При этом регистрировали пять позиций: из верхушечного доступа длинную ось ЛЖ, позиции на 4 и 2 камеры: из парастернального доступа длинную ось левого желудочка и короткую ось на уровне папиллярных мышц ЛЖ. Наряду с визуальной оценкой сократимости левого желудочка при ЭхоКГ исследовании в исходном состоянии и сразу после прекращения нагрузки на тредмиле рассчитывали показатели продольной деформации левого желудочка в исходном состоянии и сразу после прекращения нагрузки. Для этого использовали клипы верхушечных позиций с частотой ка-

дров не менее 50 в секунду. Продольная систолическая деформация оценивалась с помощью программного обеспечения прибора Vivid E95 с применением алгоритма Automated functional imaging (AFI). Измерения ПСД производились в конечно-систолическую фазу, при этом в каждой позиции верхушечного доступа производилась маркировка трех точек в области эндокарда, две из которых ставились в области базальных сегментов левого желудочка по обе стороны митрального кольца, а третья – в области верхушки левого желудочка. После определения зоны интереса, включающей весь миокард левого желудочка, производилась его оценка на протяжении одного сердечного цикла, на основании чего автоматически формировалась 17-сегментарная схема типа “бычий глаз”, отражающая результаты посегментного измерения ПСД миокарда левого желудочка и глобальную ПСД ЛЖ всех 17 сегментов. Регистрировали ЧСС для каждого клипа в верхушечных позициях. Учитывали время регистрации каждого клипа от момента прекращения нагрузки на тредмиле. Рассчитывали общее время регистрации данных как разницу между временем регистрации первого и последнего клипов, использованных в расчете показателей ПСД. Также учитывали вариабельность ЧСС, как разницу ЧСС, соответствующую первому и последнему клипам, которые были использованы для расчета показателей ПСД в исходном состоянии и сразу после прекращения физической нагрузки.

Гипотензивную терапию в день исследования получали 28 пациентов (31,9%), бета-блокаторы принимали 5 (5,4%) пациентов.

Статистическую обработку результатов проводили с помощью пакета статистических про-

грамм Statistica 6.0 for Windows. Данные представляли в виде средних значений \pm стандартное отклонение. Достоверность различий долей определяли по критерию χ^2 . Уровень значимости p составлял 0,05.

Результаты и обсуждение

Основные результаты выполнения стресс-эхокардиографии представлены в таблице. Субмаксимальную ЧСС при нагрузке достигли 72 пациента (80,2%). Жалобы на боль в грудной клетке предъявляли 13 пациентов (14,3%), одышка наблюдалась у 32 пациентов (35,2%), нарушения ритма при нагрузке появились у 63 пациентов (69,2%).

У 85 (94,4%) из 90 пациентов удалось получить значения глобальной продольной систолической деформации в покое. Вариабельность ЧСС у этих пациентов составила $1,3 \pm 1,9$, а среднее время измерения глобальной продольной систолической деформации – $50,1 \pm 45,2$ с. У 3 пациентов (3,3%) не удалось определить значения локальной продольной систолической деформации в отдельных сегментах. Такими сегментами были: передневерхушечный у 1 пациента, средний переднеперегородочный у 1 пациента, задневерхушечный у 2 пациентов, верхушечно-боковой у 1 пациента. Однако это не сказалось на возможности расчета глобальной продольной систолической деформации у данных пациентов.

У 4 (4,4%) пациентов расчет значения глобальной продольной систолической деформации ультразвуковым прибором не был выполнен из-за существенных различий в ЧСС при последовательном выведении трех необходимых позиций. Вариабельность ЧСС у этих пациентов со-

Таблица

Результаты стресс-ЭхоКГ у обследованных пациентов (n=90)

Показатели	В покое	В условиях нагрузки
Частота сердечных сокращений, уд/мин	67,34 \pm 12,22	135,73 \pm 17,34
Систолическое артериальное давление, мм рт.ст.	128,33 \pm 13,32	182,67 \pm 22,24
Диастолическое артериальное давление, мм рт.ст.	78 \pm 8,03	80,70 \pm 11,86
Средний уровень нагрузки (METS)	-	7,25 \pm 2,16
Боль в грудной клетке	-	13 (14,3%)
Новые нарушения ритма сердца	-	63 (69,2%)
Из них пробежки желудочковой тахикардии	-	1 (1,1%)
Одышка	-	32 (35,2%)
Глобальная продольная систолическая деформация левого желудочка, %	18,50 \pm 3,79	18,87 \pm 4,35
Продолжительность выведения необходимых позиций, с	50,1 \pm 45,2	20,6 \pm 12,2
Вариабельность частоты сердечных сокращений между сохраненными клипами, уд/мин	1,3 \pm 1,9	6,1 \pm 6,7

ставила $12,8 \pm 0,8$. У 1 пациента (1,1%) не удалось определить глобальной продольной систолической деформации в связи с неоптимальной визуализацией.

После прекращения физической нагрузки значения глобальной продольной систолической деформации удалось рассчитать у 82 пациентов (91,1%). Вариабельность ЧСС у этих пациентов составила $6,1 \pm 6,7$, а продолжительность расчета глобальной продольной систолической деформации — $20,6 \pm 12,2$ с. В ряде случаев в покое не удалось определить значения глобальной продольной систолической деформации, но на высоте нагрузки прирост ЧСС позволил определить эти значения.

У 2 (2,2%) пациентов количественных значений глобальной продольной систолической деформации получить не удалось в связи с существенным различием между ЧСС при последовательном выведении трех необходимых позиций. Вариабельность ЧСС у этих пациентов составила $38,8 \pm 14,1$.

У 12 пациентов (13,3%) не удалось определить значения локальной ПСД в отдельных сегментах, такими сегментами были: передний базальный у 4 пациентов, базальный переднеперегородочный у 1 пациента, нижнебазальный у 2 пациентов, заднебазальный у 3 пациентов, базально-боковой у 2 пациентов, средний передний у 2 пациентов, средний переднеперегородочный у 1 пациента, средний задний у 1 пациента, средний боковой у 1 пациента, передневерхушечный у 1 пациента, верхушечный переднеперегородочный у 1 пациента, нижневерхушечный у 1 пациента. У 3 пациентов (3,3%) из-за невозможности определения локальной ПСД в нескольких сегментах прибору не удалось вычислить значения глобальной продольной систолической деформации. Вариабельность ЧСС у этих пациентов составила $5 \pm 2,6$.

У 3 пациентов (3,3%) значения глобальной продольной систолической деформации не были определены из-за неоптимальной визуализации.

В нашем исследовании оценка глобальной продольной систолической деформации в покое и сразу после выполнения нагрузки была возможна у большинства пациентов. Высокая частота расчета глобальной продольной систолической деформации в покое, в исходном состоянии (94,4%), вполне закономерна, так как мы имели возможность выполнять исследование без ограничений во времени и при относительно неизменной ЧСС. Эти обстоятельства весьма существенны при использовании технологии спекл-трекинг ЭхоКГ для расчета глобальной продольной систолической деформации. При про-

ведении нагрузочных проб регистрация ЭхоКГ-данных происходит в условиях дефицита времени для выведения необходимых позиций, нередко клипы записываются при значительной вариабельности ЧСС, особенно при стресс-ЭхоКГ с физической нагрузкой на тредмиле.

Другим возможным ограничением при использовании технологии спекл-трекинг могут быть НРС, которые в нашем исследовании наблюдались в ходе пробы и исчезали в течение нескольких минут после ее прекращения. Число больных с НРС в первые 2 мин после прекращения нагрузки в момент регистрации ЭхоКГ-данных было невелико. С другой стороны, мы использовали постоянную запись ЭхоКГ-данных после прекращения нагрузки, что позволяло выбрать для анализа циклы без НРС.

Несмотря на указанные ограничения при выполнении стресс-ЭхоКГ и высокую частоту НРС на максимуме нагрузки, нам удалось оценить значения глобальной продольной систолической деформации в 91,1% случаев.

Поскольку большинство пациентов (80%) достигли субмаксимальной ЧСС, регистрация ЭхоКГ-данных после прекращения нагрузки выполнялась при достаточно высоких значениях ЧСС с довольно быстрым ее снижением. Это стало основным ограничением количественной оценки ПСД вследствие большого разброса между ЧСС в момент снятия первого клипа и последующих клипов, как в состоянии покоя, так и после выполнения нагрузки. В состоянии покоя это ограничение не позволило нам получить значения глобальной продольной систолической деформации у 4 (4,4%) пациентов, а после выполнения нагрузки — у 2 (2,2%) пациентов. Наше исследование показывает, что, несмотря на ограниченное количество времени для выведения позиций и быстрое снижение ЧСС после прекращения нагрузки, у большинства пациентов возможно определение значений глобальной продольной систолической деформации и оптимальное выведение всех трех необходимых позиций. Таким образом, стресс-эхокардиографию с физической нагрузкой на тредмиле наряду с фармакологическими препаратами можно использовать для расчета глобальной продольной систолической деформации. Также стресс-ЭхоКГ с физической нагрузкой имеет меньшее количество противопоказаний, чем стресс-ЭхоКГ с фармакологическими препаратами, и за счет более быстрого прироста ЧСС при нагрузке на тредмиле вызывает более выраженную ишемию миокарда [8, 12, 13].

При поиске информации об ограничениях метода в других клинических исследовани-

ях, в которых определялись значения глобальной продольной систолической деформации, мы не нашли данных об исключении пациентов в связи с невозможностью оценки значений глобальной продольной систолической деформации, что может свидетельствовать о том, что обычно таких пациентов исключают из выборки. Наше исследование проходило в клинических условиях, и в него включали всех пациентов.

Затрудненная визуализация сердца может ограничивать как оценку глобальной продольной систолической деформации в целом, так и значений локальной продольной систолической деформации. Это ограничение не позволило нам определить значения локальной продольной систолической деформации в различных сегментах у 3 пациентов (3,3%) в покое и у 12 пациентов (13,3%) после выполнения нагрузки. Общеизвестным ограничением методики оценки глобальной продольной систолической деформации является необходимость получения качественного изображения, что не всегда возможно в условиях стресс-ЭхоКГ с физической нагрузкой на тредмиле [14].

Выводы

1. Расчет глобальной продольной систолической деформации левого желудочка во время стресс-ЭхоКГ с физической нагрузкой на тредмиле возможен в 91,1% случаев.
2. Оценка локальной продольной систолической деформации во время стресс-ЭхоКГ с физической нагрузкой на тредмиле возможна в 86,7% случаев.
3. Факторами, затрудняющими адекватный расчет ПСД, являются значительная вариабельность ЧСС во время исследования и сниженная акустическая доступность сердца.

Литература

1. Sicari R., Cortigiani L. The clinical use of stress echocardiography in ischemic heart disease. *Cardiovasc Ultrasound*. 2017; 15: 7. Published online 2017 Mar 21. doi: 10.1186/s12947-017-0099-2.

2. Skubas N.J. Two-dimensional, non-Doppler strain imaging during anesthesia and cardiac surgery. *Echocardiography*. 2009; 26: 345–353.

3. Duncan A.E. MD; Alfirevic A., Sessler D.I. MD et al. Perioperative Assessment of Myocardial Deformation; *Anesthesia & Analgesia*: March 2014; 118 (3): 525–544 doi: 10.1213/ANE.000000000000088.

4. Bergquist B.D., Leung J.M., Bellows W.H. Transesophageal echocardiography in myocardial revascularization: I. Accuracy of intraoperative real-time interpretation. *Anesth Analg*. 1996; 82: 1132–1138.

5. Lyseggen E., Skulstad H., Helle-Valle T. et al. Myocardial strain analysis in acute coronary occlusion: a tool to assess myocardial viability and reperfusion. *Circulation*. 2005; 112: 3901–3910.

6. Biering-Sorensen T., Hoffmann S., Mogelvang R. et al. Myocardial strain analysis by 2-dimensional speckle tracking echocardiography improves diagnostics of coronary artery stenosis in stable angina pectoris. *Circ Cardiovasc. Imaging*. 2014; 7: 58–65.

7. Moonen M., Lancellotti P., Zacharakis D., Pierard L. The Value of 2D Strain Imaging during Stress Testing. *Echocardiography*. 2009; 26: 307–314. doi:10.1111/j.1540-8175.2008.00864.x.

8. Greenbaum R.A., Ho S.Y., Gibson D.G. Left ventricular fibre architecture in man. *Br. Heart J*. 1981; 45: 248–263.

9. Ersboll M., Valeur N., Mogensen U.M. et al. Prediction of all-cause mortality and heart failure admissions from global left ventricular longitudinal strain in patients with acute myocardial infarction and preserved left ventricular ejection fraction. *J. Am. Coll. Cardiol*. 2013; 61: 2365–2373.

10. Smiseth O.A., Torp H., Opdahl A., Haugaa K.H., Urheim S. Myocardial strain imaging: how useful is it in clinical decision making? *Europ. Heart J*. 2016; 37(15): 1196–1207. doi:10.1093/eurheartj/ehv529.

11. Аронов Д.М., Лупанов В.П. Функциональные пробы в кардиологии. М.: МЕДпресс, 2007г, 240 с. [Aronov D.M., Lupanov V.P. Functional tests in cardiology. M., MEDpress, 2007, 240 p. In Russian].

12. Rallidis L. MDA, Cokkinos P. MDA, Tousoulis D. MD, PhD, FACCA, Nihoyannopoulos P. MD, FACC, FESCA. Comparison of Dobutamine and Treadmill Exercise Echocardiography in Inducing Ischemia in Patients With Coronary Artery Disease. *J. Am. Coll. Cardiol*. 1997; 30 (7): 1660–1668.

13. Bax J.J., Wijns W., Cornel J.H. Accuracy of currently available techniques for prediction of functional recovery after revascularization in patients with left ventricular dysfunction due to chronic coronary artery disease: Comparison of pooled data. *J. Am. Coll. Cardiol*. 1997; 30: 1451–1460.

14. Argyle R.A., Ray S.G., Stress and strain: double trouble or useful tool? *Europ. J. Echocardiogr*. 2009; 10 (6): 716–722, <https://doi.org/10.1093/ejehoccard/jep066>.

Для корреспонденции / Corresponding author
Степанова Анна Игоревна / Stepanova Anna
fr.any.dz@gmail.com

Конфликт интересов отсутствует

Кальцификация клапанных структур сердца и кальцинированный аортальный стеноз у женщин

В.С. Бабанин¹, Н.Б. Шашина¹, Е.Д. Докина¹, Л.О. Минушкина², Л.А. Алексеева¹

¹ФГБУ «Поликлиника №1» УД Президента РФ, Москва,

²ФГБУ ДПО «Центральная государственная медицинская академия» УД Президента РФ, Москва

Aortic valve calcification and calcific aortic stenosis in women

V.S. Babanin¹, N.B. Shashina¹, E.D. Dokina¹, L.O. Minushkina², L.A. Alekseeva¹

¹Polyclinic №1 of Department of Presidential Affairs, Moscow, Russia,

²Central State Medical Academy of Department of Presidential Affairs, Moscow, Russia

Аннотация

Изучена распространенность кальцификации клапанных структур сердца, кальцинированного аортального стеноза (КАС) и факторов риска сердечно-сосудистых осложнений (ССО) у 242 женщин в возрасте от 40 до 75 лет, из них 210 женщин в постменопаузе составили основную группу и 32 женщины в пременопаузе вошли в группу сравнения. Кальцификации клапанных структур без формирования пороков сердца выявлены у 37,9% женщин основной группы и у 10,3% женщин в группе сравнения ($p < 0,05$) и локализовались в левых отделах сердца, преобладали сочетанные поражения фиброзных колец и створок, преимущественно аортального клапана. Кальцинированный аортальный стеноз диагностирован у 31 женщины (14,8%). Наличие кальцификации клапанных структур сердца и/или кальцинированного аортального стеноза у женщин в постменопаузе является показанием для углубленного обследования сердечно-сосудистой системы, расчета скорости клубочковой фильтрации (СКФ), выполнения рентгеновской денситометрии и коррекции модулируемых факторов риска сердечно-сосудистых осложнений.

Ключевые слова: кальцификация клапанных структур сердца, кальцинированный аортальный стеноз, сердечно-сосудистые осложнения, хроническая болезнь почек.

Abstract

Aortic valve calcification and calcific aortic stenosis and risk factors for cardiovascular complications in 242 women aged 40 to 75 years was studied, of which 210 postmenopausal women constituted the main group and 32 women in premenopausal women entered to the comparison group. Aortic valve calcification without the formation of heart defects were detected in 37.9% of women of the main group and in 10.3% of women in the comparison group ($p < 0.05$) and were localized in the left heart, combined lesions of fibrous rings and valves predominated, mainly aortic valve. Calcined aortic stenosis was diagnosed in 31 women (14.8%). The presence of calcification of the valvular structures of the heart and / or calcined aortic stenosis in postmenopausal women is an indication for in-depth examination of the cardiovascular system, calculating the glomerular filtration rate, X-ray densitometry and correction of modulated risk factors for cardiovascular complications.

Key words: Aortic valve calcification, calcific aortic stenosis, intermediate-vascular complications, chronic kidney disease.

В больших наблюдательных эпидемиологических исследованиях было установлено, что наличие внекостной кальцификации и ее выраженность связаны с высоким риском развития сердечно-сосудистых осложнений (ССО), как в общей популяции, так и у пациентов с хронической болезнью почек (ХБП). В 2005 г. был предложен термин «минеральные и костные нарушения при хронической болезни почек» (МКН-ХБП), подразумевающий тесно взаимосвязанные изменения, обусловленные нарушением функции почек, обмена костной ткани и процессами внекостной кальцификации [1]. На основании данных многочисленных проспективных исследований об ассоциации снижения функции почек с увеличением риска сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности ХБП признана независимым фактором риска развития сердечно-сосудистых

заболеваний и эквивалентом ишемической болезни сердца (ИБС) по риску осложнений [2].

Цель исследования: изучить распространенность кальцификации клапанных структур сердца, кальцинированного аортального стеноза и факторов риска сердечно-сосудистых осложнений у женщин в постменопаузе.

Материалы и методы

Методом случайной выборки в исследование включены 242 женщины в возрасте от 40 до 75 лет, которые согласились на углубленное обследование сердечно-сосудистой системы, функции почек, состояния углеводного обмена. Из них 210 женщин в постменопаузе составили основную группу и 32 женщины в пременопаузе вошли в группу сравнения. Все пациентки наблюдались в ФГБУ «Поликлиника №1» УД Пре-

зидента РФ. Кроме стандартного физикального обследования и осмотра гинекологом, выполнены рентгенография грудной клетки, электрокардиография (ЭКГ), эхокардиография (ЭхоКГ), УЗИ щитовидной железы, почек и надпочечников, клинические анализы крови и мочи, биохимические исследования (глюкоза, холестерин, ЛПНП, триглицериды, креатинин), расчет скорости клубочковой фильтрации (СКФ) по формуле СКД-ЕРІ.

Протокол ЭхоКГ содержал исследование структур сердца в М-режиме, В-режиме и доплеровском режиме из стандартных позиций на аппарате Vivid7 (компания General Electrics).

По показаниям назначали холтеровское мониторирование, тредмил-тест, суточное мониторирование АД и ряд лабораторных анализов (мочевая кислота, калий, натрий, кальций, СРБ, ТТГ и др.).

Критерии исключения из исследования:

1. Ревматическая лихорадка в анамнезе и/или клинические и ЭхоКГ-признаки хронической ревматической болезни сердца, врожденных пороков сердца.
2. Системные ревматические заболевания соединительной ткани.
3. Перенесенный инфекционный эндокардит.

4. Тяжелые заболевания с неблагоприятным прогнозом, в том числе прогрессирующие онкологические заболевания.

По результатам ЭхоКГ на основании повторных совпадающих заключений независимых специалистов функциональной диагностики на протяжении последних лет наблюдения в поликлинике выявлялись женщины с кальцификацией клапанных структур сердца и КАС. Учитывались только умеренно выраженные или выраженные признаки кальцификации.

Статистическую обработку результатов проводили с помощью пакета прикладных статистических программ Statistica (StatSoft, version 6.0). Проверку параметров на нормальность распределения проводили по Колмогорову–Смирнову. Полученные данные представлены в виде средних значений (M) \pm стандартное отклонение (SD). Для количественных признаков применяли описательную статистику, критерий Стьюдента. Статистическую значимость определяли с помощью двустороннего сравнения, достоверными считали показатели при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Клиническая характеристика обследованных пациенток представлена в таблице. Сред-

Таблица

Клиническая характеристика обследованных пациенток

	Основная группа (n=210)	Группа сравнения (n=32)	p
Возраст, годы	64,1 \pm 6,32	48,31 \pm 4,66	0,00
ИМТ, кг/м ²	27,57 \pm 4,71	30,12 \pm 6,57	0,01
Артериальная гипертензия, n (%)	171 (81,4 %) (I ст.-20, II ст.-127, III ст.-24)	28 (87,5%), (I ст. -17, II ст. -11)	нд
Антигипертензивное лечение, n (%)	143 (68,1 %)	16 (50%)	0,04
Нарушенная гликемия натощак, нарушение толерантности к глюкозе, n (%)	21 (10,0 %)	3 (9,4%)	нд
Сахарный диабет 2-го типа, n (%)	20 (9,5 %)	0	нд
ИБС	ПИКС, n (%)	24 (11,4 %)	0
	Стенокардия II-III ФК, n (%)	61 (29,0 %)	0
	Стентирование, АКШ, n (%)	35 (16,7 %)	0
Фибрилляция предсердий, n (%)	13 (6,2 %)	0	нд
Хроническая сердечная недостаточность, n (%)	10 (4,8 %)	0	нд
Последствия ОНМК, n (%)	12 (5,7 %)	0	нд
СКФ по формуле СКД ЕРІ, мл/мин/1,73 м ²	69,64 \pm 12,87	82,54 \pm 11,98	<0,0001
СКФ ниже 60 мл/мин/1,73 м ²	42 (20,0 %)	0	0,01
Креатинин, мкмоль/л	79,22 \pm 12,68	75,29 \pm 9,51	нд
Кальцификации на аортальном клапане (без порока), n (%)	74 (37,9 %)	3 (10,3%)	<0,0001
Кальцинированный аортальный стеноз, n (%)	31 (14,8 %)	0	0,02

ний возраст пациенток основной группы составил $64,1 \pm 6,32$ года, а в группе сравнения – $48,31 \pm 4,66$ года ($p < 0,05$). Средний индекс массы тела (ИМТ) женщин в основной группе был ниже ($27,57 \pm 4,71$), чем у женщин из группы сравнения ($30,12 \pm 6,57$; $p = 0,008$).

Наиболее распространенным заболеванием являлась АГ, которая с одинаковой частотой диагностировалась у пациенток в основной группе (81,4%) и в группе сравнения (87,5%; $p > 0,05$). У женщин в пременопаузе преобладала АГ I стадии, а у женщин в постменопаузе – АГ II-III стадии. Антигипертензивные препараты пациентки из основной группы (68%) применяли достоверно чаще, чем женщины из группы сравнения (50%; $p = 0,05$).

Нарушения углеводного обмена на стадии предиабета выявлялись с одинаковой частотой в обеих группах (10 и 9,4%; $p = 0,92$). Сахарный диабет 2-го типа диагностирован в 9,5% наблюдений и только у женщин основной группы. Суммарно все нарушения углеводного обмена у женщин в постменопаузе (19,5%) выявлялись в 2 раза чаще, чем в пременопаузе.

ИБС выявлена при обследовании у 85 пациенток (40,5%) основной группы. ССО диагностированы только у женщин в постменопаузе (постинфарктный кардиосклероз, фибрилляция предсердий, хроническая сердечная недостаточность - ХСН, последствия острых нарушений мозгового кровообращения - ОНМК). Фибрилляция предсердий (пароксизмальная и постоянная форма) зарегистрирована у 13 женщин (6,2%), ХСН - у 10 женщин (4,8%), последствия ОНМК – у 12 женщин (5,7%).

Операции ревазуляризации миокарда выполнены у 35 (16,7%) женщин основной группы, в том числе у 19 женщин в остром периоде инфаркта миокарда и у 16 пациенток со стенокардией II-III функционального класса, не переносивших инфаркт миокарда.

Уровень креатинина в сыворотке крови в обеих группах не был повышен и средние значения существенно не различались (см. таблицу). СКФ, определенная по формуле СКД EPI, у женщин основной группы была ниже, чем в группе сравнения, и составила $69,64 \pm 12,87$ мл/мин/ $1,73 \text{ м}^2$. В группе сравнения этот показатель был равен $82,54 \pm 11,98$ мл/мин/ $1,73 \text{ м}^2$. Пятая часть женщин основной группы (42 женщины – 20%) имела СКФ менее 60 мл/мин/ $1,73 \text{ м}^2$ и соответствовала критериям диагноза ХБП.

Кальцификации клапанных структур без формирования пороков сердца выявлены у 37,9% женщин основной группы и у 10,3% жен-

щин в группе сравнения и локализовались в левых отделах сердца, преобладали сочетанные поражения фиброзных колец и створок, преимущественно аортального клапана. Кальцинированный аортальный стеноз диагностирован у 31 женщины основной группы (14,8%). Среди больных с КАС преобладали пациенты с умеренно выраженным стенозом.

У женщин с КАС, как и в основной группе в целом, ведущим фактором риска ССО являлась АГ. Выявлялись также нарушения углеводного обмена, ХБП, ИБС. Сочетание КАС с ИБС наблюдалось у каждой пятой пациентки, у 6 из них выполнены операции ревазуляризации миокарда, в том числе у 5 – в остром периоде инфаркта миокарда. Из 31 пациентки с КАС 6 женщин имели СКФ менее 60 мл/мин/ $1,73 \text{ м}^2$. Все пациентки с КАС и ХБП страдали ИБС, одна перенесла инфаркт миокарда и одна – стентирование коронарных артерий.

С возрастом отмечается неуклонный рост частоты изменений створок аортального клапана, вплоть до формирования КАС. Начальные изменения в виде склероза аортальных полулуний наблюдаются у 75 % людей в возрасте старше 85 лет, а тяжелая степень стеноза достигает 3 % среди пациентов старше 75 лет [3].

С кальцификацией аортального клапана (до формирования стеноза) связывают повышение риска сердечно-сосудистых заболеваний на 50% [4, 5]. На современном этапе изучения кальцификация клапанных структур сердца, в первую очередь аортального клапана, представляется многостадийным процессом: от начальных изменений – склероза до тяжелой степени кальцификации с обструкцией выходного тракта левого желудочка [6].

Предполагается, что склероз аортального клапана представляет собой раннюю стадию КАС, который впоследствии может привести к развитию стеноза. Документально подтверждено, что в течение короткого периода времени (5 лет) примерно у 9% людей с признаками склероза аортального клапана развивается КАС [7, 8].

Понимание и правильная оценка факторов, влияющих на развитие кальцификации клапанных структур сердца, необходимы для ранней диагностики данной патологии, а также для обоснования профилактического воздействия, тормозящего прогрессирование процесса кальцификации соединительной ткани сердца и формирование КАС.

В ряде исследований установлено, что распространенность сосудистой кальцификации возрастает с ранних стадий ХБП к терминальной

стадии почечной болезни. В большой когорте пациентов с ХБП величина кальцификации коронарных артерий имела независимую обратную корреляцию с расчетной СКФ [9].

Установлено, что у пациентов с ХБП на заместительной почечной терапии значительно чаще, чем в общей популяции, развиваются кальцификация сосудов и клапанов сердца и нарушения минеральной плотности кости. В работах W.G. Goodman и соавт. (2000 г.), A. Wang Yee-Moon и соавт. (2003 г.) было показано, что кальцификация клапанов сердца тесно связана с сосудистой кальцификацией и является определенным маркером риска повышенной смертности у больных, находящихся на диализе [10, 11].

По нашим данным, распространенность кальцификации клапанных структур без формирования порока у женщин в постменопаузе составляет 37,9%. Кальцификация клапанных структур выявляется на фоне снижения СКФ и сопровождается более высоким уровнем мочевой кислоты и фосфора в крови. Эти изменения максимально выражены при КАС. Распространенность остеопороза существенно выше у женщин с кальцификацией клапанных структур сердца по сравнению с женщинами, не имевшими кальцификации [12]. Также со снижением скорости клубочковой фильтрации коррелирует выраженность снижения минеральной плотности кости. При наличии кальцификации клапанных структур, особенно при КАС, ССО у женщин выявляются существенно чаще, чем при отсутствии таких изменений.

Результаты нашей работы обосновывают необходимость влияния на модулируемые факторы риска сердечно-сосудистых осложнений и проведения контролируемой нефропротекции при лечении АГ у женщин в постменопаузе. Следует отметить имеющийся интерес к влиянию антигипертензивной терапии на формирование изменений аортального клапана, поскольку артериальная гипертензия оказалась одним из факторов, способствующих формированию аортального стеноза, в том числе и по нашим данным. В исследовании LIFE риск развития стеноза аортального клапана был выше у пациентов со склерозом аортального клапана по сравнению с таковым с нормальным клапаном на исходном уровне после 1 года и через 4 года антигипертензивной терапии. Распространенность склероза аортального клапана и стеноза аортального клапана постоянно возрастала у лиц пожилого возраста с АГ, и эта прогрессия не была предотвращена при лечении ни лозартаном, ни ателололом [13].

По мнению академика Е.Л. Насонова, сердечно-сосудистые нарушения, связанные с

кальцификацией, и остеопороз являются наиболее частыми проявлениями инволютивной патологии, которая имеет общие черты и, вероятно, отдельные общие механизмы развития, одним из которых у женщин в постменопаузе является дефицит эстрогенов [14].

Следует отметить, что интерес к проблеме минеральных и костных нарушений определяется, с одной стороны, прогностической значимостью этой патологии, а с другой — тем, что большинство факторов минерального и костного обмена являются потенциально модифицируемыми. Эта патология значимо ухудшает прогноз течения ХБП и встречается практически у всех больных в терминальной стадии. Минеральные и костные нарушения при ХБП включают в себя один из следующих признаков или их комбинацию: отклонения в метаболизме кальция, фосфора, фактора роста фибробластов 23, паратиреоидного гормона, витамина D; нарушения обновления костной ткани, минерализации, объема, линейного роста или ее прочности; сосудистую или тканевую кальцификацию.

Кальцификат представлен теми же элементами, что и костная ткань: соли кальция и фосфора, связанные с гидроксипатитом, остеопонтин, остеокальцин, коллаген 1-го типа и др. Крупные слоистые отложения гидроксипатита в створках клапанов играют основную роль в их деформации.

На основании результатов проведенного исследования и данных литературы можно предположить следующие взаимосвязи факторов риска сердечно-сосудистых осложнений и процесса кальцификации клапанных структур сердца у женщин в постменопаузе. Среди факторов риска сердечно-сосудистых осложнений наиболее значимыми являются возраст, артериальная гипертензия, нарушение углеводного обмена и дислипидемия. Под влиянием этих факторов формируется начальная стадия ХБП со снижением СКФ и повышением уровней фосфора и паратиреоидного гормона в крови. Роль гиперфосфатемии и гиперпаратиреоза в развитии внутрисердечной кальцификации при почечной недостаточности известна давно. Формирующийся гиперпаратиреоз способствует усилению нарушений минеральной плотности кости, развивающихся на фоне снижения уровня эстрогенов у женщин в постменопаузе. В свою очередь нарушения минеральной плотности кости усиливают остеобластную активность в соединительной ткани, способствуя развитию и прогрессированию процесса кальцификации в сердце, преимущественно аортального клапана, как наиболее механи-

чески травмируемой клапанной структуры сердца. КАС с последующим развитием хронической сердечной недостаточности и неизбежным ухудшением функции почек замыкает порочный круг прогрессирования кальцификации клапанных структур сердца.

Заключение

Кальцификация клапанных структур сердца, до формирования КАС, может быть дополнительным маркером риска ССО, в то время как КАС становится дополнительным фактором риска неблагоприятных исходов. Установленная роль ХБП и нарушений минеральной плотности костей в патогенезе кальцификаций клапанных структур определяет показания для диагностики и лечения этих патологических процессов в постменопаузальном периоде женщин и обосновывает необходимость назначения ЭхоКГ исследования, рентгеновской денситометрии и определения СКФ при обследовании женщин постменопаузального периода. Наличие кальцификации клапанных структур сердца и/или КАС у женщин в постменопаузе является показанием для углубленного обследования сердечно-сосудистой системы и коррекции модулируемых факторов риска ССО.

Литература

1. KDIGO Clinical Practice Guidelines for the Diagnosis, Evaluation, Prevention, and Treatment of Chronic Kidney Disease-Mineral and Bone Disorder (CKD-MBD) *Kidney International*. 2009; 76 (Suppl. 113): 1–130.
2. Моисеев В.С. и др. Клинические рекомендации. Российский кардиологический журнал. 2014; 8 (112): 7–37 [Moiseev V.S. et al. Recommendations. Cardiovascular risk and chronic kidney disease: cardioprotection strategies. *R. J. Cardiology*. 2014; 8 (112): 7–37. In Russian].
3. Carabello B.A., Paulus W.J. Aortic stenosis. *Lancet*. 2009; 373: 956–966.
4. Otto C.M., Lind B.K., Kitzman D.W. Association of aortic-valve sclerosis with cardiovascular mortality and morbidity in the elderly. *N. Engl. J. Med.* 1999; 341: 142–147.

5. Stewart B.F., Siscovick D., Lind B.K. et al. Clinical factors associated with calcific aortic valve disease. *Cardiovascular Health Study. J. Am. Coll. Cardiol.* 1997; 29: 630–640.

6. Rajamannan N.M., Evans F.J., Aikawa E. et al. Calcific Aortic Valve Disease: Not Simply a Degenerative Process. *Circulation*. 2011; 124: 1783–1791.

7. Oggianti E., Venneri R.N.L., Chubuchny V. et al. Aortic Valve Sclerosis Is Associated With Systemic Endothelial Dysfunction. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2003; 41 (1): 136–141.

8. Novaro G.M., Katz R., Aviles R.J. et al. Clinical factors, but not C-reactive protein, predict progression of calcific aortic-valve disease: the Cardiovascular Health Study. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2007; 50: 8.

9. Березинец О.Л., Россоловский А.Н., Блумберг Б.И. Современные аспекты развития и прогрессирования ишемической болезни сердца у больных хронической болезнью почек. *Bulletin of Medical Internet Conferences*. 2014; 4 (1): 72–75 [Berezinets O.L., Rossolovskiy A.N., Blumberg B.I. Modern aspects of coronary heart disease evolution and progression in chronic kidney disease patients. *Bulletin of Medical Internet Conferences*. 2014; 4 (1): 72–75.].

10. Goodman W.G., Goldin J., Kuizon B.D. et al. Coronary-artery calcification in young adults with end-stage renal disease who are undergoing dialysis. *N. Engl. J. Med.* 2000; 342: 1478–1483.

11. Wang Angela Yee-Moon, Wang M., Woo J. et al. Cardiac Valve Calcification as an Important Predictor for All-Cause Mortality and Cardiovascular Mortality in Long-Term Peritoneal Dialysis Patients: A Prospective Study. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2003; 14: 159.

12. Н.А. Мухин, Л.А. Алексеева, В.С. Бабанин, Е.Д. Докина, Л.О. Минушкина. Функциональное состояние почек и кальцификация клапанного аппарата сердца у женщин в постменопаузе. *Клиническая нефрология*. 2012; 3: 39–43 [N.A. Mukhin, L.A. Alekseeva, V.S. Babanin, E.D. Dokina, L.O. Minushkina. Renal function and heart valve calcification in postmenopausal women. *Clinical. Nephrology*. 2012; 3: 39–43. In Russian].

13. Olsen M.H., Wachtell K., Bella J.N. et al. Effect of losartan versus atenolol on aortic valve sclerosis (a LIFE substudy). *The Am. J. Cardiol.* 2004; 94: 1076. doi: 10.1016/j.amjcard.2004.06.074.

14. Насонов Е.Л., Скрипникова И.А., Насонова В.А. Проблема остеопороза в ревматологии. М.: Стин, 1997. 429 с. [Nasonov E.L., Skripnikova I.A., Nasonova V.A. The problem of osteoporosis in rheumatology. М.: Steen, 1997. 429 p. In Russian].

Для корреспонденции / Corresponding author

Бабанин Василий Станиславович/Babanin Vasily
v.babanin@vipmed.ru

Конфликт интересов отсутствуют

Особенности течения острой декомпенсации сердечной недостаточности у пациентов с промежуточной фракцией выброса левого желудочка

А.А. Сеничкина², Н.М. Савина¹, Е.Е. Шохина², Н.В. Ломакин^{1,2}, Б.А. Сидоренко¹, Д.А. Затеищиков¹

¹ФГБУ ДПО «Центральная государственная медицинская академия» УД Президента РФ, Москва,

²ФГБУ «Центральная клиническая больница с поликлиникой» УД Президента РФ, Москва

Features of Acute Decompensated Heart Failure in Patients with Mid-range Ejection Fraction

A.A. Senichkina², N.M. Savina¹, E.E. Shokhina², N.V. Lomakin^{1,2}, B.A. Sidorenko¹, D.A. Zateyshchikov¹

¹Central State Medical Academy of Department of Presidential Affairs, Moscow, Russia,

²CCH with Outpatient health center, Moscow, Russia

Аннотация

Ведение пациентов с острой декомпенсацией сердечной недостаточности (ОДСН) остается важной клинической проблемой с рядом не решенных к настоящему времени вопросов. Цель исследования: установить особенности течения ОДСН у пациентов с промежуточной фракцией выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ) 40–49% и выявить гендерные различия. В проведенном исследовании, включавшем 200 пациентов с декомпенсацией имевшейся ранее хронической сердечной недостаточности (ХСН), наличие промежуточной ФВ ЛЖ выявлено в 27,5% случаев. Особенности течения ОДСН с промежуточной ФВ ЛЖ включают менее значимый вклад ишемической болезни сердца (ИБС) и инфаркта миокарда в анамнезе в структуру этиологии и меньшую частоту жизнеугрожающих нарушений ритма и проводимости в сравнении с группой пациентов со сниженной ФВ ЛЖ, высокую частоту неконтролируемой артериальной гипертензии (АГ) при поступлении пациентов в стационар. У пациентов с промежуточной ФВ ЛЖ более чем в 2 раза реже в сравнении с группой со сниженной ФВ ЛЖ выявлялся IV функциональный класс по классификации Нью-Йоркской ассоциации сердца (18,2 и 42,0% соответственно; $p=0,001$). У мужчин с промежуточной ФВ ЛЖ выявлены более высокая частота ИБС, анемии, увеличение уровня креатинина в сыворотке крови и уровня натрийуретического пептида. У женщин наиболее частой причиной развития ОДСН являлась неконтролируемая АГ, выявлена более высокая частота ожирения и гипотиреоза, наблюдались повышенные уровни артериального давления и высокая частота сердечных сокращений при поступлении в стационар. Гендерные различия при оценке тяжести течения декомпенсации не выявлены. В период госпитализации пациентов с ОДСН с промежуточной ФВ ЛЖ частота назначения основных лекарственных средств в целом соответствовала современным рекомендациям по лечению ХСН. Выявленные особенности течения ОДСН могут способствовать совершенствованию диагностических и лечебных подходов к тактике ведения пациентов с промежуточной ФВ ЛЖ, направленных на снижение риска повторных эпизодов декомпенсации и улучшение прогноза.

Ключевые слова: острая декомпенсация сердечной недостаточности, промежуточная фракция выброса левого желудочка, гендерные различия.

Abstract

The management of patients with acute decompensation of heart failure (ADHF) remains an important clinical problem with a number of issues that have not been resolved up to date. Objective: to establish the specific features of the course of ADHF in patients with an intermediate left ventricular ejection fraction (LV EF) in 40–49% and to identify gender differences. In the study, which included 200 patients with decompensation of previously existing chronic heart failure (CHF), the presence of intermediate LV EF was detected in 27.5% of cases. The specific features of the course of ADHF with intermediate LV EF include a less significant contribution of coronary heart disease (CHD) and myocardial infarction in the history to the structure of etiology and a lower frequency of life-threatening arrhythmias and conduction in comparison with the group of patients with reduced HF LV, a high incidence of uncontrolled arterial hypertension (AH) at admission of patients to the hospital. In patients with intermediate LV EF more than 2 times less in comparison with the group with reduced LV EF, functional class IV was detected according to the classification of the New York Heart Association (18.2% and 42.0%, respectively, $p = 0.001$). In men with intermediate FF LV, a higher incidence of IHD, anemia, an increase in serum creatinine level and a level of natriuretic peptide was detected. In women, the most common cause of the development of ADHF was uncontrolled hypertension, a higher rate of obesity and hypothyroidism was found, elevated blood pressure levels and a high heart rate were observed when admitted to hospital. Gender differences in assessing the severity of decompensation have not been identified. In the period of hospitalization of patients with ADHF with intermediate LV EF, the frequency of prescribing essential drugs was generally in line with current guidelines for the treatment of CHF. The identified features of the ADHF course can contribute to the improvement of diagnostic and therapeutic approaches to the management of patients with intermediate LV EF aimed at reducing the risk of repeated episodes of decompensation and improving the prognosis.

Key words: acute decompensation of heart failure, intermediate left ventricular ejection fraction, gender differences.

Хроническая сердечная недостаточность (ХСН) является одним из самых распространенных и прогностически неблагоприятных заболеваний сердечно-сосудистой системы и представ-

ляет важную медико-социальную проблему здравоохранения. Согласно представленной в Европейских рекомендациях по диагностике и лечению острой и хронической сердечной недостаточности 2016 г. новой классификации, основанной на оценке показателей фракции выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ), выделяют ХСН со сниженной ФВ ЛЖ (<40%), промежуточной ФВ ЛЖ (40 - 49%) и сохраненной ФВ ЛЖ ($\geq 50\%$) [1]. Выделение группы больных ХСН с ФВ ЛЖ 40-49% вызвано необходимостью изучения причин развития, клинических особенностей и подходов к терапии у пациентов с такой характеристикой сократительной функции миокарда. Критерии диагностики ХСН с промежуточной ФВ ЛЖ включают наличие типичных симптомов и признаков ХСН, повышенный уровень мозгового натрийуретического пептида (BNP) или конечного фрагмента его предшественника (NT-proBNP), наличие диастолической дисфункции миокарда или гипертрофии ЛЖ и/или увеличения левого предсердия (ЛП) [1-3].

Течение ХСН нередко осложняется развитием декомпенсации сердечной деятельности. Острая декомпенсация сердечной недостаточности (ОДСН) является одной из клинических форм острой сердечной недостаточности (ОСН), характеризуется нарастанием тяжести симптомов и клинических признаков ХСН и требует неотложной госпитализации пациента [1,3]. Согласно данным эпидемиологических исследований, в большинстве стран мира, в том числе и в Российской Федерации [1,3-7], наряду с увеличением заболеваемости ХСН наблюдается и рост частоты ОДСН. За последние 15 лет получены результаты ряда крупных регистров, включавших пациентов с ОСН, таких как ADHERE [8,9], OPTIMIZE-HF [10], EHFS I и II [11,12], ESC-HF pilot study [13]. Пациенты с ОДСН составляли 75% включенных пациентов в регистрах ADHERE ($n=108\ 927$) и ESC-HF pilot study ($n=1892$), 87% – в регистре OPTIMIZE-HF ($n=48\ 612$) [8-10,13]. ОДСН является одной из самых частых причин госпитализации у пациентов ХСН старших возрастных групп [4,14,15]. По данным J. Fang и соавт. [16], за последние 25 лет число госпитализаций по поводу ОДСН в США увеличилось в 3 раза. По данным российской программы ЭПОХА-Д-ХСН [17], нарастание отеочного синдрома и появление застойных хрипов в легких с нестабильной гемодинамикой стали причиной госпитализации у 58,5% пациентов.

Развитие ОДСН – это многофакторный процесс, включающий гемодинамические перегрузки, активацию симпатико-адреналовой систе-

мы (САС), ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС), натрийуретических пептидов, воспаление, оксидативный стресс, дисфункцию эндотелия и клеточную дезадаптацию в миокарде, почках, печени и других органах. После каждого эпизода ОДСН тяжесть течения ХСН нарастает, функция сердца и качество жизни пациента ухудшаются [1,2].

Причинами ОДСН являются быстрое прогрессирование имевшейся ранее ХСН, развитие у больных ХСН острого инфаркта миокарда (ИМ), тромбоэмболии легочной артерии, острых клапанных поражений и т.д. [1,3] или обострение внесердечных заболеваний. Частой причиной госпитализации пациента по поводу ОДСН является прогрессирование ХСН в результате несоблюдения рекомендаций по приему лекарственных препаратов, следствием чего становится увеличение уровня артериального давления (АД), развитие ишемии миокарда, нарушений ритма сердца [14,18-21]. В российской программе ЭПОХА-Д-ХСН (2016) основными причинами госпитализации пациентов с ОДСН были постоянная форма фибрилляции предсердий (ФП) с высокой частотой сердечных сокращений (ЧСС) и неконтролируемая артериальная гипертензия (АГ) [17].

Результаты регистров последних десятилетий позволили выделить современные черты пациента с ОДСН в реальной клинической практике [8-13,17,18]. Большую часть популяции пациентов с ОДСН составляют женщины в возрасте старше 65 лет, выявляется высокая частота сопутствующей патологии, у большинства пациентов определяется нормальный или повышенный уровень АД при поступлении в стационар, около 50% пациентов имеют сохраненную ФВ ЛЖ.

Следует отметить, что сохраняется необходимость в проведении дальнейших российских исследований для выявления клинических особенностей ОДСН, которые к настоящему времени изучены недостаточно, при этом практически отсутствуют данные по изучению аспектов ведения пациентов с ФВ ЛЖ 40-49%, что и послужило основанием для выполнения настоящего исследования.

Цель исследования: установить особенности течения ОДСН у пациентов с промежуточной ФВ ЛЖ и выявить гендерные различия.

Материалы и методы

Исследование проводилось на кафедре терапии, кардиологии и функциональной диагностики с курсом нефрологии ФГБУ ДПО «Центральная государственная медицинская академия» УД Президента РФ. В исследование были включены

200 пациентов с ОДСН, госпитализированных в кардиологические отделения ФГБУ «Центральная клиническая больница с поликлиникой» УД Президента РФ.

Критерии включения в исследование: мужчины и женщины старше 18 лет; госпитализация в связи с декомпенсацией имевшейся ранее ХСН.

Критерии исключения: острый инфаркт миокарда в индексную госпитализацию, острый миокардит, перикардит, инфекционный эндокардит, сопутствующие заболевания с тяжелыми нарушениями функций внутренних органов, психические заболевания, алкогольная зависимость.

Исследование было одобрено Этическим комитетом ФГБУ «Центральная клиническая больница с поликлиникой» УД Президента РФ.

Диагноз ХСН и наличие ОДСН устанавливали в соответствии с европейскими и национальными клиническими рекомендациями по диагностике и лечению ХСН [1, 3]. Функциональное состояние госпитализированных пациентов оценивали с помощью классификации Нью-Йоркской ассоциации сердца (NYHA), основанной на определении функционального класса (ФК) ХСН.

Регистрация электрокардиограммы (ЭКГ) производилась на аппаратах EASY ECG (ATES MEDICA, Россия). ЭКГ регистрировалась в покое в 12 стандартных отведениях. По показаниям проводилось суточное мониторирование ЭКГ для подтверждения/исключения нарушений ритма сердца и проводимости.

Трансторакальная эхокардиография (ЭхоКГ) проводилась на аппарате VIVID E9 (GE HealthCare, США). Исследование выполнялось в одномерном, двухмерном и доплеровском режимах в соответствии с общепринятой методикой A. Feigenbaum (1986) и рекомендациями Американского общества по эхокардиографии. Определялись конечный диастолический размер (КДР) ЛЖ (см), конечный систолический размер (КСР) ЛЖ (см), толщина межжелудочковой перегородки (МЖП) в диастолу (см), толщина задней стенки ЛЖ (ЗС) ЛЖ (см), переднезадний размер ЛП в систолу (см). В В-режиме рассчитывался конечный диастолический объем (КДО) ЛЖ (мл), конечный систолический объем (КСО) ЛЖ (мл), максимальный объем правого и левого предсердий (мл). ФВ ЛЖ (%) рассчитывалась по методу дисков Симпсона.

Лабораторные тесты выполняли на оборудовании Konelab-30 (Финляндия). Проводили стандартный клинический анализ крови и исследование биохимических показателей сыворотки крови. Определение NT-proBNP в плаз-

ме крови проводилось конкурентным иммунохемилюминесцентным методом с использованием реактивов PathFast (Япония). Количественное определение NT-proBNP проводили на аппарате LSI Medience Corporation (Япония). Согласно использованным методикам, значения NT-proBNP оценивались по полу и возрасту: женщины 55-64 лет < 225,7 пг/мл; женщины 65-74 лет < 352,7 пг/мл; женщины старше 75 лет < 624 пг/мл; мужчины 55-64 лет < 176,8 пг/мл; мужчины 65-74 лет < 229,1 пг/мл; мужчины старше 75 лет < 851,9 пг/мл.

Скорость клубочковой фильтрации (СКФ, мл/мин/1,73 м²) рассчитывали по формуле СКД-EPI (<http://www.cardioneurology.ru/skf/>).

Статистическую обработку результатов исследования проводили с помощью стандартного пакета программ SPSS 23.0. Распределение анализируемых показателей оценивали с помощью критерия Колмогорова–Смирнова. При нормальном распределении количественных данных рассчитывали средние величины (*M*) и стандартное отклонение (*SD*). При распределении, отличном от нормального, данные представлены в виде медианы (*Me*) и интерквартильного размаха (25-й и 75-й процентиля). Качественные признаки представлены в виде абсолютных (*n*) и относительных (%) частот. Для сравнения частот использовался критерий χ^2 Пирсона и точный критерий Фишера. При сравнении средних значений использовался однофакторный дисперсионный анализ (ANOVA) или критерий Манна–Уитни. Взаимосвязь между показателями определялась с помощью корреляционного анализа по Пирсону и Спирмену и логистического регрессионного анализа в зависимости от вида и распределения переменных. Статистически значимыми считались различия при $p < 0,05$.

Результаты

В группе наблюдения, включавшей 200 пациентов с ОДСН, промежуточная ФВ ЛЖ (40-49%) по данным трансторакальной ЭхоКГ была выявлена у 55 (27,5%) пациентов, сниженная ФВ ЛЖ (<40%) – у 69 (34,5%), сохраненная ФВ ЛЖ (>50%) – у 76 (38%) пациентов. Средний возраст пациентов в группах со сниженной, промежуточной и сохраненной ФВ ЛЖ значимо не различался: 77,9; 76,4 и 76,3 года соответственно ($p=0,619$). Мужчины в сравниваемых группах составляли большинство – 69,6%, 60,0% и 51,3% соответственно ($p=0,081$). Длительность ХСН в группах пациентов не различалась ($p=0,324$).

В группе пациентов с промежуточной ФВ ЛЖ ($n=55$) средний возраст мужчин (60%) и жен-

Характеристика групп пациентов с различной ФВ ЛЖ

Показатель	ФВ ЛЖ менее 40 % (n=69)	ФВ ЛЖ 40-49% (n=55)	ФВ ЛЖ более 50% (n=76)	p*
Мужчины	48 (69,6%)	33 (60%)	39 (51,3%)	0,081
Возраст, годы	77,9±10,08	76,4±11,57	76,3±9,27	0,619
Возраст до 69 лет	13 (18,8%)	15 (27,3%)	19 (25,0%)	0,435
Возраст 70-79 лет	22 (31,9%)	17 (30,9%)	23 (30,3%)	0,833
Возраст 80 лет и старше	34 (49,3%)	23 (41,8%)	34 (44,7%)	0,828
Длительность ХСН, годы	6,42±3,57	5,45±3,76	5,7±4,01	0,324
Основные причины декомпенсации ХСН				
Обострение ГБ	8 (11,6%)	13 (23,6%)	15 (19,7%)	0,196
Обострение ИБС	18 (26,1%)	11 (20,0%)	19 (25,0%)	0,709
Нарушения ритма сердца	8 (11,6%)	8 (14,5%)	17 (22,4%)	0,196
Нарушение приема препаратов	12 (17,4%)	15 (27,3%)	13 (17,1%)	0,285
Сердечно-сосудистая и сопутствующая патология				
ИБС	69 (100%)	50 (90,9%)	76 (100%)	0,001
Инфаркт миокарда в анамнезе	53 (76,8%)	31 (56,4%)	28 (36,8%)	<0,001
Артериальная гипертензия	59 (85,5%)	52 (94,5%)	72 (94,7%)	0,088
Пороки клапанов сердца	11 (15,9%)	5 (9,1%)	7 (9,2%)	0,360
Дилатационная кардиомиопатия	2 (2,9%)	0 (0%)	1 (1,3%)	0,413
Фибрилляция предсердий	38 (55,1%)	32 (58,2%)	42 (53,3%)	0,929
ЭКС	13 (18,8%)	4 (7,3%)	5 (6,6%)	0,036
БЛНПГ	7 (10,1%)	13 (23,6%)	12 (15,8%)	0,126
Сахарный диабет 2-го типа	29 (42%)	25 (45,5%)	33 (43,4%)	0,929
ХБП	31 (45,6%)	22 (40%)	32 (42,1%)	0,816
ХОБЛ	17 (24,6%)	8 (14,5%)	17 (22,4%)	0,365
Анемия	32 (46,4%)	33 (60%)	32 (42,1%)	0,118
Гипотиреоз	2 (2,9%)	6 (10,9%)	1 (1,3%)	0,024
Остеопороз	19 (27,5%)	6 (10,9%)	19 (25%)	0,052
Ожирение	28 (40,6%)	22 (40,0%)	31 (40,8%)	0,996

Примечание. Данные представлены в виде абсолютных и относительных частот – n (%) или среднего значения и стандартного отклонения (M±SD); * – использовался критерий хи-квадрат или точный критерий Фишера и однофакторный дисперсионный анализ. ФВ ЛЖ – фракция выброса левого желудочка; ХСН – хроническая сердечная недостаточность; ГБ – гипертоническая болезнь; ИБС – ишемическая болезнь сердца; ЭКС – электрокардиостимуляция; БЛНПГ – блокада левой ножки пучка Гиса; ХБП – хроническая болезнь почек; ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких.

щин (40%) значимо не различался: 74,5±13,37 и 79,3±7,57 года соответственно (p=0,130). Длительность ХСН составила 4,52±3,61 года у мужчин и 6,86±3,60 года у женщин (p=0,022). Длительность ХСН у пациентов с промежуточной ФВ ЛЖ коррелировала с возрастом (r=0,474; p<0,001) и мужским полом (r=0,310; p=0,008). Продолжительность госпитализации у мужчин и женщин не различалась (12,9±5,33 и 14,1±5,32 дня соответственно; p=0,401).

В табл. 1 представлена сравнительная характеристика основных причин развития ХСН у пациентов с декомпенсацией сердечной деятельности и сопутствующих заболеваний в зависимости от ФВ ЛЖ. При оценке частоты встречаемости ИБС установлены значимые различия – 90,9% у пациентов с ФВ ЛЖ 40-49% и 100% у пациентов с ФВ ЛЖ<40% и ФВ ЛЖ >50% (p=0,001). ИМ в анамнезе значимо реже имелся в группах пациентов с сохраненной (36,8%) и промежуточ-

Результаты логистического регрессионного анализа

Показатель	Коэффициент регрессии В	Средне-квадратическая ошибка	Вальд	ст.св.	P	ОШ	95% ДИ
Анемия	0,778	0,360	4,654	1	0,031	1,5	1,227-1,931
Гипотиреоз	1,865	0,806	5,348	1	0,021	1,2	1,132-1,753
Остеопороз	1,233	0,530	5,405	1	0,020	1,3	1,213-2,696

Примечание. ОШ – отношение шансов; ДИ – доверительный интервал.

Таблица 3

Сравнительная характеристика основных причин ОДСН, сердечно-сосудистой патологии и сопутствующих заболеваний по полу

Показатель	Мужчины (n=33)	Женщины (n=22)	p*
Причины ОДСН			
Обострение ГБ	4 (12,1)	9 (40,9)	0,014
Обострение ИБС	6 (18,2)	5 (22,7)	0,680
Нарушения ритма и проводимости	6 (18,2)	2 (9,1)	0,454
Нарушение приема препаратов	10 (30,3)	5 (22,7)	0,537
Сердечно-сосудистые и сопутствующие заболевания			
ИБС	33 (100)	17 (77,3)	0,008
Инфаркт миокарда в анамнезе	20 (60,6)	11 (50)	0,580
Артериальная гипертензия	31 (93,9)	21 (95,5)	0,993
Пороки клапанов сердца	1 (3,0)	4 (18,2)	0,145
Сахарный диабет 2-го типа	14 (42,4)	11 (50)	0,595
Фибрилляция предсердий	19 (57,6)	13 (59,1)	0,994
ЭКС	2 (6,1)	2 (9,1)	0,989
БЛНПГ	9 (27,3)	4 (18,2)	0,528
ХБП	16 (48,5)	6 (27,3)	0,162
ХОБЛ	6 (18,2)	2 (9,1)	0,454
Анемия	24 (72,7)	9 (40,9)	0,026
Гипотиреоз	1 (3,0)	5 (22,7)	0,033
Остеопороз	5 (15,2)	1 (4,5)	0,384
Ожирение	9 (27,3)	13 (59,1)	0,026

Примечание. Данные представлены в виде абсолютных и относительных частот – n (%); * - использовался критерий хи-квадрат или точный критерий Фишера и однофакторный дисперсионный анализ. ОДСН – острая декомпенсация сердечной недостаточности; ХСН – хроническая сердечная недостаточность; ГБ – гипертоническая болезнь; ИБС – ишемическая болезнь сердца; ЭКС – электрокардиостимуляция; БЛНПГ – блокада левой ножки пучка Гиса; ХБП – хроническая болезнь почек; ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких.

ной ФВ ЛЖ (56,4%) по сравнению с группой со сниженной ФВ ЛЖ ($p < 0,001$). Высокая частота АГ выявлялась во всех сравниваемых группах ($p = 0,088$).

Оценка нарушений ритма у пациентов с промежуточной ФВ ЛЖ показала отсутствие различий в частоте встречаемости ФП по сравнению с группами со сниженной и сохраненной ФВ ЛЖ. Во всех группах наблюдения более 50% пациен-

тов имели ФП. Согласно результатам корреляционного анализа, ФП у пациентов с промежуточной ФВ ЛЖ ассоциирована с гипертрофией ЛЖ ($r = 0,286$; $p = 0,034$). Различия между группами по частоте нарушений атриовентрикулярной и внутрижелудочковой проводимости не выявлены. Однако в группе с промежуточной ФВ ЛЖ установлена меньшая частота постоянной электрокардиостимуляции (ЭКС) по поводу жизне-

угрожающих нарушений ритма и проводимости ($p=0,036$) по сравнению с группой пациентов со сниженной ФВ ЛЖ.

Важно отметить, что во всех группах наблюдалась высокая частота прогностически неблагоприятных сопутствующих заболеваний: сахарного диабета (СД) 2-го типа, хронической болезни почек (ХБП) и анемии. Количество пациентов с гипотиреозом было выше в группе с промежуточной ФВ ЛЖ по сравнению с группами со сниженной и сохраненной ФВ ЛЖ ($p=0,024$). У пациентов с промежуточной ФВ ЛЖ более чем в 2 раза реже выявлялся остеопороз ($p=0,052$), который по данным корреляционного анализа был ассоциирован с выраженными клиническими проявлениями декомпенсации – набуханием яремных вен ($r=0,318$; $p=0,018$) и периферическими отеками ($r=0,389$; $p=0,003$).

По данным логистического регрессионного анализа, выполненного с применением пошагового метода, у пациентов с ФВ ЛЖ 40-49% показано значимое влияние анемии, гипотиреоза и остеопороза (табл. 2).

В табл. 3 представлена сравнительная характеристика основных причин развития ОДСН, сердечно-сосудистой патологии и сопутствующих заболеваний у пациентов с промежуточной

ФВ ЛЖ по полу. Выявлено, что у женщин наиболее частой причиной развития ОДСН являлась неконтролируемая АГ (40,9%; $p=0,014$). По данным корреляционного анализа показаны ассоциации с мужским полом ИБС ($r=0,387$; $p=0,003$) и анемии ($r=0,318$; $p=0,018$), с женским полом ассоциированы ожирение ($r=0,318$; $p=0,018$) и гипотиреоз ($r=0,310$; $p=0,021$).

Анализ клинических проявлений ОДСН при поступлении в стационар показал, что одышка в покое встречалась у 42,0% пациентов со сниженной ФВ ЛЖ, в то время как в группах с промежуточной и сохраненной ФВ ЛЖ – у 18,2 и 17,1% пациентов соответственно ($p=0,001$). У всех пациентов со сниженной ФВ ЛЖ выявлялись отеки нижних конечностей, в группах с промежуточной и сохраненной ФВ ЛЖ – у 98,2 и 96,1% пациентов соответственно ($p=0,236$).

В табл. 4 представлена клинико-гемодинамическая характеристика пациентов с ОДСН с различной ФВ ЛЖ при поступлении в стационар. В группе с промежуточной ФВ ЛЖ наиболее часто встречались пациенты с уровнем систолического АД (САД) >140 мм рт.ст. (78,2%; $p=0,037$). По данным логистического регрессионного анализа установлена значимая связь уровня САД и ФВ ЛЖ 40-49% ($p=0,049$).

Таблица 4

Клинические и эхокардиографические показатели у пациентов с ОДСН с различной ФВ ЛЖ

Показатель	ФВ ЛЖ менее 40 % ($n=69$)	ФВ ЛЖ 40-49% ($n=55$)	ФВ ЛЖ более 50% ($n=76$)	p^*
САД, мм рт.ст.	138,7±30,5	147,7±22,28	150,4±26,74	0,025
ДАД, мм рт.ст.	83,4±19,71	89,2±14,55	88,3±15,06	0,106
ЧСС, уд/мин	82,3±17,27	78,8±15,32	74,7±16,36	0,022
САД>140 мм рт. ст.	39 (56,5)	43 (78,2)	52 (68,5)	0,038
САД<120 мм рт. ст.	22 (31,8)	9 (16,5)	12 (15,8)	0,033
ЧСС>90 уд/мин	17 (24,5)	13 (23,6)	11 (14,4)	0,254
ФК II	12 (17,4)	16 (29,1)	30 (22,0)	0,014
ФК III	28 (40,5)	29 (52,7)	33 (34,2)	0,378
ФК IV	29 (42,0)	10 (18,2)	13 (17,1)	0,001
ФВ ЛЖ сред, %	34,78±11,72	43,35±2,56	53,72±4,33	<0,001
КДР ЛЖ, см	5,7±0,95	5,24±0,52	5,05±0,6	<0,001
Толщина МЖП, см	1,08±0,18	1,14±0,17	1,13±0,18	0,024
Толщина ЗСЛЖ, см	1,18±0,46	1,14±0,13	1,18±0,26	0,770
Размер ЛП, см	4,77±,69	4,50±0,59	4,54±0,64	0,044

Примечание. Данные представлены в виде абсолютных и относительных частот – n (%) или среднего значения и стандартного отклонения ($M+SD$); * - использовался критерий хи-квадрат или точный критерий Фишера и однофакторный дисперсионный анализ. ОДСН – острая декомпенсация сердечной недостаточности; ФВ ЛЖ – фракция выброса левого желудочка; САД – систолическое артериальное давление; ДАД – диастолическое артериальное давление; ЧСС – частота сердечных сокращений; ФК – функциональный класс; КДР ЛЖ – конечный диастолический размер левого желудочка; МЖП – межжелудочковая перегородка; ЗСЛЖ – задняя стенка левого желудочка; ЛП – левое предсердие.

Оценка тяжести течения согласно классификации ФК по NYHA показала, что 52,7% пациентов с промежуточной ФВ ЛЖ имели III ФК. У 18,2% пациентов с промежуточной ФВ ЛЖ тяжесть течения соответствовала IV ФК и выявлялась более чем в 2 раза реже в сравнении с группой со сниженной ФВ ЛЖ (42,0%; $p=0,001$).

При оценке параметров сердца по данным ЭхоКГ в сравниваемых группах пациентов выявлены различия средних значений КДР ЛЖ, которые наиболее высокими были в группе пациентов со сниженной ФВ ЛЖ ($p<0,001$), как и показатели переднезаднего размера ЛП ($p=0,044$). В группе с промежуточной ФВ ЛЖ наиболее высоким был показатель толщины МЖП ($p=0,024$). По данным корреляционного анализа у пациентов с промежуточной ФВ ЛЖ толщина МЖП коррелировала с ФВ ЛЖ ($r=0,344$; $p=0,005$), КДР ЛЖ продемонстрировал взаимосвязи с уровнем САД ($r=-0,265$; $p=0,025$) и ДАД ($r=-0,231$; $p=0,045$), переднезадний размер ЛП – с уровнем САД ($r=-0,230$; $p=0,040$).

По данным регрессионного анализа, выполненного с применением пошагового метода, установлена значимая связь ФВ ЛЖ 40-49% и толщины МЖП ($p<0,001$) и ЗСЛЖ ($p=0,005$).

Согласно сравнительной оценке показателей АД и ЧСС у пациентов с промежуточной ФВ ЛЖ по полу (табл. 5), у женщин были выше средние уровни САД и ДАД ($p=0,022$ и $p=0,011$ соответственно) и ЧСС ($p=0,042$). При поступлении в стационар женщины чаще имели повышенный уровень САД >140 мм рт.ст. ($p=0,019$). По данным корреляционного анализа продемонстрирова-

на значимая взаимосвязь с женским полом САД ($r=0,277$; $p=0,018$), ДАД ($r=0,245$; $p=0,043$) и повышенного уровня САД >140 мм рт.ст. ($r=0,341$; $p=0,011$).

При оценке ФК по классификации NYHA значимые гендерные различия не выявлены.

При сравнительной оценке показателей ЭхоКГ в группе с промежуточной ФВ ЛЖ по полу выявлены более высокие значения КДР ЛЖ у мужчин ($p=0,001$). Средние значения ФВ ЛЖ, толщины МЖП и ЗСЛЖ, размера ЛП у мужчин и женщин не различались.

Сравнительная оценка результатов лабораторных исследований крови у пациентов с различной ФВ ЛЖ показала, что в группе пациентов с промежуточной ФВ ЛЖ были ниже показатели АСТ ($p=0,005$), АЛТ ($p=0,028$) и кальция ($p=0,040$). Другие клинические и биохимические показатели крови пациентов с промежуточной ФВ ЛЖ в сравнении с группами со сниженной и сохраненной ФВ ЛЖ статистически значимо не различались. Уровни NT-proBNP у пациентов сравниваемых групп также не различались.

По данным корреляционного анализа у пациентов с промежуточной ФВ ЛЖ увеличенный уровень креатинина в сыворотке крови коррелировал с повышением уровня калия ($r=0,624$; $p<0,001$), АСТ ($r=0,318$; $p=0,018$), билирубина ($r=0,278$; $p=0,040$) и мочевой кислоты ($r=0,417$; $p=0,002$). По данным логистического регрессионного анализа, выполненного с применением пошагового метода, значимое влияние у пациентов с ФВ ЛЖ 40-49% продемонстрировали сниженные уровни гемоглобина <120 г/л (ОШ 0,71,

Таблица 5

Клинико-гемодинамические показатели у мужчин и женщин с промежуточной ФВ ЛЖ

Показатель	Мужчины ($n=33$)	Женщины ($n=22$)	p^*
САД, мм рт.ст.	141,5 \pm 22,69	157,1 \pm 18,42	0,022
ДАД, мм рт.ст.	85,9 \pm 14,38	94,1 \pm 13,72	0,011
ЧСС, уд/мин	77,4 \pm 15,06	80,8 \pm 15,83	0,042
САД >140 мм рт.ст.	22 (66,5)	21 (95,5)	0,019
САД <120 мм рт.ст.	8 (24,4)	1 (4,5)	0,071
ЧСС >90 уд/мин	6 (18,2)	7 (31,6)	0,335
ЧСС <70 уд/мин	13 (39,4)	8 (36,4)	0,821
ФК II	12 (36,4)	4 (18,2)	0,226
ФК III	14 (42,4)	15 (68,2)	0,098
ФК IV	7 (21,2)	3 (13,6)	0,723

Примечание. Данные представлены в виде абсолютных и относительных частот – n (%) или среднего значения и стандартного отклонения ($M \pm SD$); * - использовался критерий хи-квадрат или точный критерий Фишера и однофакторный дисперсионный анализ. ФВ ЛЖ – фракция выброса левого желудочка; САД – систолическое артериальное давление; ДАД – диастолическое артериальное давление; ЧСС – частота сердечных сокращений; ФК – функциональный класс.

Лекарственная терапия пациентов с ОДСН с различной ФВ ЛЖ в стационаре

Показатель	ФВ ЛЖ менее 40 % (n=69)	ФВ ЛЖ 40-49% (n=55)	ФВ ЛЖ более 50% (n=76)	p*
Ингибиторы АПФ	64 (92,8)	44 (80)	51 (67,1)	0,001
Блокаторы рецепторов ангиотензина II	5 (7,2)	12 (21,8)	25 (32,9)	0,001
β-адреноблокаторы	58 (84,5)	52 (94,6)	71 (93,4)	0,030
Антагонисты минералокортикоидных рецепторов	59 (85,5)	44 (80)	64 (84,2)	0,698
Петлевые диуретики	58 (84,1)	46 (83,6)	61 (80,3)	0,807
Фуросемид в/в	47 (68,1)	39 (70,9)	48 (63,2)	0,629
Тиазидные диуретики	14 (20,3)	13 (23,6)	19 (25)	0,790
Сердечные гликозиды	6 (8,7)	16 (29,1)	5 (6,6)	<0,001
Левосимендан	2 (2,9)	0	0	0,147

Примечание. Данные представлены в виде абсолютных и относительных частот – n (%); * - использовался критерий хи-квадрат или точный критерий Фишера. ОДСН – острая декомпенсация сердечной недостаточности; ФВ ЛЖ – фракция выброса левого желудочка; АПФ – ангиотензинпревращающий фермент.

95% ДИ 0,510-0,974; $p=0,034$) и повышенные уровни АСТ >40 ед/л (ОШ 2,06, 95% ДИ 1,093-3,880; $p=0,025$).

Сравнительная оценка результатов лабораторных исследований крови у пациентов с промежуточной ФВ ЛЖ по полу показала, что у мужчин отмечались более низкие уровни гемоглобина ($p=0,006$) и гематокрита ($p=0,005$), у женщин выявлены более высокие уровни триглицеридов ($p=0,008$). В группе мужчин наблюдались более высокие показатели NT-proBNP ($p=0,038$). По данным корреляционного анализа продемонстрирована значимая взаимосвязь с мужским полом повышенного уровня креатинина >130 мкмоль/л ($r=0,309$; $p=0,022$).

При сравнительной оценке показателей СКФ < 60 мл/мин, СКФ < 45 мл/мин и СКФ < 30 мл/мин у пациентов со сниженной, промежуточной и сохраненной ФВ ЛЖ различия не выявлены. У пациентов с промежуточной ФВ ЛЖ значимые гендерные различия показателей СКФ также не выявлены ($p=0,226$, $p=0,583$ и $p=0,689$ соответственно).

Оценка лекарственной терапии в стационаре показала существенные различия использования ингибиторов АПФ/блокаторов рецепторов ангиотензина II и β-адреноблокаторов в группах пациентов с различной ФВ ЛЖ (табл. 6).

Ингибиторы АПФ наиболее часто использовались в лечении ОДСН со сниженной ФВ ЛЖ (92,8%; $p=0,001$). В группе с промежуточной ФВ ЛЖ частота назначения ингибиторов АПФ была более высокой по сравнению с группой пациентов с сохраненной ФВ ЛЖ (80,0% и 67,1% соответственно). Оценка частоты назна-

чения β-адреноблокаторов показала, что наиболее часто препараты этой группы применялись у пациентов с промежуточной и сохраненной ФВ ЛЖ в сравнении с группой со сниженной ФВ ЛЖ ($p=0,030$). Частота назначения антагонистов минералокортикоидных рецепторов (АМКР) в период госпитализации была высокой и не различалась в группах пациентов со сниженной, промежуточной и сохраненной ФВ ЛЖ ($p=0,698$). Диуретики использовались в терапии у 100% пациентов с ОДСН вне зависимости от ФВ ЛЖ. Более 60% пациентов в каждой группе получали внутривенное введение фуросемида ($p=0,629$). Сердечные гликозиды наиболее часто использовались в лечении пациентов с промежуточной ФВ ЛЖ ($p<0,001$). Назначение дигоксина в этой группе пациентов коррелировало с ЧСС > 90 уд/мин ($r=0,303$; $p=0,024$) и снижением СКФ < 45 мл/мин/1,73 м² ($r=0,446$; $p=0,001$).

У мужчин и женщин с промежуточной ФВ ЛЖ сравнительная оценка лекарственной терапии в стационаре показала отсутствие значимых различий.

Обсуждение

Проблема разработки и внедрения в клиническую практику подходов к ведению пациентов с ОДСН является достаточно острой для здравоохранения большинства стран мира, в том числе и Российской Федерации. Выделение в Европейских рекомендациях 2016 г. ХСН с ФВ ЛЖ от 40 до 49% в отдельную группу обусловлено необходимостью дальнейшего изучения патофизиологии, клинической характеристики, подходов к терапии и возможностей улучшения прогно-

за в данной популяции пациентов. В нашем исследовании у пациентов с ОДСН оценка ФВ ЛЖ согласно новой классификации показала наличие сниженной ФВ ЛЖ $< 40\%$ у 34,5% пациентов, промежуточной ФВ ЛЖ 40-49% – у 27,5%, сохраненной ФВ ЛЖ $> 50\%$ – у 38% пациентов. Данные о распространенности ОДСН с различной ФВ ЛЖ в российской популяции пациентов оценивать достаточно сложно. В немногочисленных исследованиях в качестве показателя, выше которого ФВ ЛЖ оценивалась как сохраненная, рассматривали значение 45 или 50%. Наряду с этим различались и показатели, принимаемые в качестве критерия сниженной ФВ ЛЖ, – 35, 40% или 45%. В российской программе ЭПОХА-Д-ХСН также использовались другие критерии при оценке ФВ ЛЖ. Так, ФВ ЛЖ ниже 35% была выявлена только у 13,1% пациентов, ФВ ЛЖ выше 55% – у 38,3% пациентов [17].

Нередко причиной ОДСН является прогрессирование ХСН, обусловленное развитием неконтролируемой АГ, нарушений ритма сердца, ишемии миокарда [14,18-21]. В российской программе ЭПОХА-Д-ХСН (2016) основными причинами госпитализации пациентов с ОДСН были постоянная форма ФП с высокой ЧСС и неконтролируемая АГ (58,2%) [17]. Согласно нашим данным, при поступлении в стационар высокая ЧСС (> 90 уд/мин) выявлялась у 20,5% пациентов, а САД > 140 мм рт.ст. имели 67% пациентов с ОДСН. В группе пациентов с промежуточной ФВ ЛЖ повышенный уровень САД при поступлении в стационар выявлялся в 78,2% случаев. По данным логистического регрессионного анализа установлена значимая связь уровня САД и ФВ ЛЖ 40-49% ($p=0,049$).

Особенности ОДСН с промежуточной ФВ ЛЖ, выявленные в нашей работе, включают менее значимый вклад ИБС и ИМ в анамнезе в структуру этиологии в сравнении со сниженной ФВ ЛЖ. Жизнеугрожающие нарушения ритма и проводимости, которые являлись показанием к установке ЭКС, у пациентов с промежуточной ФВ ЛЖ встречались более чем в 2 раза реже по сравнению со сниженной ФВ ЛЖ. Известно, что у пациентов с ОДСН выявляется высокая частота коморбидных заболеваний, в том числе оказывающих неблагоприятное влияние на прогноз. С помощью логистического регрессионного анализа у пациентов с ФВ ЛЖ 40-49% показано значимое влияние анемии (ОШ 1,5, 95% ДИ 1,227-1,931), гипотиреоза (ОШ 1,2, 95% ДИ 1,132-1,753) и остеопороза (ОШ 1,3, 95% ДИ 1,213-2,696). Остеопороз по данным корреляционного анализа был ассоциирован с выраженными

ми клиническими проявлениями декомпенсации – набуханием яремных вен ($r=0,318$; $p=0,018$) и периферическими отеками ($r=0,389$; $p=0,003$). Важно отметить, что согласно оценке тяжести течения декомпенсации по классификации NYHA у пациентов с промежуточной ФВ ЛЖ более чем в 2 раза реже в сравнении с группой со сниженной ФВ ЛЖ выявлялся IV ФК (18,2 и 42,0% соответственно; $p=0,001$).

В нашей работе в группе пациентов с промежуточной ФВ ЛЖ выявлен ряд гендерных особенностей. Неконтролируемая АГ являлась наиболее частой причиной развития ОДСН у женщин (40,9%; $p=0,014$). По данным корреляционного анализа показаны ассоциации с мужским полом ИБС ($r=0,387$; $p=0,003$) и анемии ($r=0,318$; $p=0,018$), с женским полом ассоциированы ожирение ($r=0,318$; $p=0,018$) и гипотиреоз ($r=0,310$; $p=0,021$). Наряду с этим у мужчин установлены увеличение уровня креатинина в сыворотке крови и более высокие показатели NT-proBNP. У женщин при поступлении в стационар выявлялись повышенные уровни АД, показатели ЧСС и более высокие уровни триглицеридов. Тяжесть течения по классификации ФК NYHA у мужчин и женщин не различалась. Таким образом, при ведении пациентов с ОДСН с промежуточной ФВ ЛЖ в стационаре необходима целенаправленная лабораторная диагностика для своевременного выявления и коррекции нарушений функции почек и анемии, наиболее часто встречающихся у мужчин, а у женщин требуется осуществление адекватных мер по контролю уровня АД и наблюдение у эндокринолога по поводу сопутствующей патологии (ожирение, гипотиреоз).

Ряд результатов нашего исследования согласуется с результатами последних регистров, в которых выделены современные характеристики пациентов с ОДСН в реальной клинической практике [8-13,17,18], свидетельствующие о том, что у большинства пациентов определяется нормальный или повышенный уровень АД при поступлении в стационар, около 50% пациентов имеют сохраненную ФВ ЛЖ, у пациентов выявляется высокая частота коморбидных заболеваний. Следует отметить, что не представляется возможным сопоставить полученные нами данные с результатами других исследований ввиду различных подходов к критериям оценки сниженной и сохраненной ФВ ЛЖ у пациентов с ОДСН в большинстве исследований. Тем не менее выявленные особенности течения ОДСН в нашей группе наблюдения могут способствовать совершенствованию диагностических и лечебных подходов к тактике ведения пациентов с промежуточ-

ной ФВ ЛЖ, направленных на снижение риска повторных эпизодов декомпенсации и улучшение прогноза на долгосрочном этапе.

В большинстве выполненных к настоящему времени рандомизированных клинических исследований изучали эффективность терапии ХСН у пациентов со сниженной ФВ ЛЖ, и полученные в этих исследованиях доказательства влияния ряда лекарственных средств на прогноз жизни пациентов составили основу действующих рекомендаций [1,3,5-7,23]. Современные принципы лечения ХСН включают в первую очередь применение нейрогормональных модуляторов, блокирующих различные компоненты РААС и САС. Терапевтические подходы при ХСН преимущественно направлены на контроль симптомов и уменьшение гемодинамической и объемной перегрузки сердца за счет снижения пред- и постнагрузки благодаря использованию ингибиторов АПФ, β -адреноблокаторов, АМКР и диуретиков. Влияние ингибиторов АПФ, β -адреноблокаторов и АМКР на прогноз пациентов с промежуточной ФВ ЛЖ в настоящее время продолжает оцениваться в ретроспективных анализах исследований, включавших пациентов со сниженной и сохраненной ФВ ЛЖ, и в ряде регистров. Данные некоторых из них свидетельствуют о возможности улучшения прогноза пациентов с промежуточной ФВ ЛЖ [27]. Так, применение кандесартана у пациентов с промежуточной и сниженной ФВ ЛЖ, в отличие от сохраненной ФВ ЛЖ, сопровождалось снижением риска сердечно-сосудистой смертности и госпитализаций по поводу ХСН, применение β -адреноблокаторов приводило к снижению одногодичной смертности у пациентов с ХСН с промежуточной ФВ ЛЖ и наличием ИБС [27,28]. В исследовании CHART-2 применение β -адреноблокаторов было связано с улучшением выживаемости у пациентов с промежуточной и сниженной ФВ ЛЖ, но не у пациентов с сохраненной ФВ ЛЖ [29].

В период декомпенсации в большинстве случаев терапия ХСН должна быть продолжена с оценкой и коррекцией доз препаратов в случае необходимости [1,3,5-7,21,22,24,25]. Современные подходы к терапии ОДСН включают активную терапию диуретиками, внутривенное применение нитратов или положительных инотропных средств в зависимости от показателей гемодинамики и подбор доз ранее назначенных препаратов, доказавших влияние на снижение риска повторной госпитализации и смерти [1,3,7,20-22,26].

В нашем исследовании оценка характера лекарственной терапии в стационаре показана,

что частота назначения ингибиторов АПФ, β -адреноблокаторов и АМКР, способных улучшать прогноз при ХСН, в группах пациентов с различной ФВ ЛЖ в целом соответствовала современным рекомендациям. Диуретики использовались в терапии у 100% пациентов с ОДСН вне зависимости от ФВ ЛЖ. Более 60% пациентов в каждой группе получали внутривенное введение фуросемида ($p=0,629$). Гендерные различия при оценке медикаментозной терапии у пациентов с промежуточной ФВ ЛЖ не выявлены.

В настоящее время окончательно не определена медикаментозная терапия, способная оказывать влияние на прогноз пациентов с ОДСН. Прогноз пациентов после эпизода ОДСН остается неблагоприятным вне зависимости от ФВ ЛЖ, несмотря на включение в тактику ведения активной лечебной стратегии с долгосрочным интенсивным контролем после выписки из стационара согласно современным рекомендациям. Таким образом, вопросы ведения пациентов с ОДСН с различной ФВ ЛЖ и разработки терапевтических подходов остаются в числе наиболее актуальных.

Выводы

1. Частота промежуточной ФВ ЛЖ у пациентов с ОДСН составила 27,5%. Особенности течения ОДСН с промежуточной ФВ ЛЖ включают менее значимый вклад ишемической болезни сердца и инфаркта миокарда в анамнезе в структуру этиологии и меньшую частоту жизнеугрожающих нарушений ритма и проводимости в сравнении с группой пациентов со сниженной ФВ ЛЖ, высокую частоту неконтролируемой артериальной гипертензии при поступлении пациентов в стационар. По данным логистического регрессионного анализа показано значимое влияние анемии (ОШ 1,5, 95% ДИ 1,227-1,931), гипотиреоза (ОШ 1,2, 95% ДИ 1,132-1,753) и остеопороза (ОШ 1,3, 95% ДИ 1,213-2,696). У 18,2% пациентов с промежуточной ФВ ЛЖ тяжесть течения декомпенсации соответствовала IV функциональному классу и выявлялась более чем в 2 раза реже в сравнении с группой со сниженной ФВ ЛЖ (42,0%; $p=0,001$).

2. В группе пациентов с промежуточной ФВ ЛЖ выявлен ряд гендерных особенностей. У мужчин с промежуточной ФВ ЛЖ выявлены более высокая частота ишемической болезни сердца, анемии, увеличение уровня креатинина в сыворотке крови и уровня натрийуретического пептида. У женщин выявлена более высокая частота ожирения и гипотиреоза, наблюдались повышенные уровни артериального давления и высокая частота сердечных сокращений при поступлении в ста-

ционар. Гендерные различия при оценке тяжести течения декомпенсации не выявлены.

3. В период госпитализации пациентов с ОДСН с промежуточной ФВ ЛЖ частота назначения основных лекарственных средств в целом соответствовала современным рекомендациям по лечению хронической сердечной недостаточности. Гендерные различия при оценке медикаментозной терапии в стационаре не выявлены.

Литература

1. Ponikowsky P., Voors A.A., Anker S.D. et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur. Heart. J.* 2016; 37: 2129–2200.
2. Агеев Ф.Т., Овчинников А.Г., Дреева З.В. Что нового в современной классификации сердечной недостаточности? Сердечная недостаточность с промежуточной фракцией выброса левого желудочка. *Сердечная недостаточность. 2017; 18 (1): 67–72* [Ageev F.T., Ovchinnikov A.G., Dreeva Z.V. What is new in the modern classification of heart failure? Heart failure with mid-range ejection fraction. *Heart failure. 2017; 18 (1): 67–72. In Russian*].
3. Мареев В.Ю., Фомин И.В., Агеев Ф.Т. и др. Клинические рекомендации. Хроническая сердечная недостаточность. *Сердечная недостаточность. 2017; 18(1): 3–40* [Mareev V.Yu., Fomin I.V., Ageev F.T. et al. *Clinical guidelines. Chronic heart failure. Russian Heart. Failure. J. 2017; 18(1): 3–40. In Russian*].
4. Farmakis D., Parissis J., Lekakis J. et al. Acute heart failure: epidemiology, risk factors, and prevention. *Rev. Esp. Cardiol.* 2015; 68(3): 245–248.
5. McKelvie R.S., Moe G.W., Ezekowitz J.A. et al. The 2012 Canadian Cardiovascular Society heart failure management guidelines update: focus on acute and chronic heart failure. *Can. J. Cardiol.* 2013; 29(2): 168–181.
6. Thomsen M.M., Lewinter C., Kober L. Varying effects of recommended treatments for heart failure with reduced ejection fraction: meta-analysis of randomized controlled trials in the ESC and ACCF/AHA guidelines. *ESC Heart Failure.* 2016; 3: 235–244.
7. Yancy C.W., Jessup M., Bozkurt B. et al. 2016 ACCF/AHA/HFSA focused update on new pharmacological therapy for heart failure: an update of the 2013 ACCF/AHA Heart Failure guideline for the management of heart failure. *JACC.* 2016; 68(13): 1476–1488.
8. Adams K.F., Fonarow G.C., Emerman C.L. et al. Characteristics and outcomes of patients hospitalized for heart failure in the United States: rationale, design, and preliminary observations from the first 100,000 cases in the Acute Decompensated Heart Failure National Registry (ADHERE). *Am. Heart. J.* 2005; 149: 209–216.
9. Kociol R.D., Hammill B.G., Fonarow G.C. et al. Generalizability and longitudinal outcomes of a national heart failure clinical registry: comparison of Acute Decompensated Heart Failure National Registry (ADHERE) and non-ADHERE Medicare beneficiaries. *Am. Heart. J.* 2010; 160: 885–892.
10. Fonarow G.C., Stough W.G., Abraham W.T. et al. Characteristics, treatments, and outcomes of patients with preserved systolic function hospitalized for heart failure: a report from the OPTIMIZE-HF Registry. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2007; 50: 768–77.
11. Cleland J.G., Swedberg K., Follath F. et al. The EuroHeart Failure survey programme – a survey on the quality of care among patients with heart failure in Europe. Part I: Patient characteristics and diagnosis. *Eur. Heart. J.* 2003; 24(5): 442–463.
12. Nieminen M.S., Brutsaert D., Dickstein K. et al. EuroHeart Failure Survey II (EHFS II): a survey on hospitalized acute heart failure patients, description of population. *Eur. Heart. J.* 2006; 27: 2725–2736.
13. Maggioni A.P., Dahlstrom U., Filippatos G. et al. Eurobservational research programme: the Heart Failure pilot survey (ESC-HF pilot survey). *Eur. J. Heart. Fail.* 2010; 12: 1076–1084.
14. Гладких А.С., Савина Н.М., Кудинова С.П. и др. Факторы риска повторных госпитализаций больных с хронической сердечной недостаточностью. *Кремлевская медицина. Клинический вестник. 2008; 4: 83–86* [Gladkich A.S., Savina N.M., Kudinova S.P. et al. Risk factors for readmission in patients with chronic heart failure. *Kremlyovskaya Medicina. Clinichesky vestnik. 2008; 4: 83–86. In Russian*].
15. Ezekowitz A., Kaul P., Bakal J.A. et al. Trends in heart failure care: has the incident diagnosis of heart failure shifted from the hospital to the emergency department and outpatient clinics? *Eur. J. Heart. Fail.* 2011; 13: 142–147.
16. Fang J., Mensah G., Groft J., Keenan N. Heart failure-related hospitalization in the U.S., 1979 to 2004. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2008; 52(6): 428–434.
17. Поляков Д.С., Фомин И.В., Валикулова Ф.Ю. и др. Эпидемиологическая программа ЭПОХА-ХСН: декомпенсация хронической сердечной недостаточности в реальной клинической практике (ЭПОХА-Д-ХСН). *Сердечная недостаточность. 2016; 5 (17): 299–305* [Polyakov D.S., Fomin I.V., Valikulova F.Yu., et al. The EPOCH-CHF epidemiological program: decompensated chronic heart failure in real-life clinical practice (EPOCH-D-CHF). *Heart Failure. J. 2016; 5 (17): 299–305. In Russian*].
18. Арутюнов А.Г., Драгунов Д.О., Арутюнов Г.П. и др. Первое открытое исследование синдрома острой декомпенсации сердечной недостаточности и сопутствующих заболеваний в Российской Федерации. Независимый регистр ОРАКУЛ-РФ. *Кардиология. 2015; 5: 12–21* [Arutyunov A.G., Dragunov D.O., Arutyunov G.P., et al. The first open study the syndrome of acute decompensated heart failure and related diseases in the Russian Federation. Independent register ORACLE-RF. *Kardiologiya. 2015; 5: 12–21. In Russian*].
19. Арутюнов А.Г., Драгунов Д.О., Арутюнов Г.П. и др. Влияние основных факторов риска у пациентов на прогноз при декомпенсации сердечной недостаточности. *Кардиология. 2014; 12: 37–43* [Arutyunov A.G., Dragunov D.O., Arutyunov G.P. et al. Impact of the main risk factors in patients on prognosis in decompensated heart failure. *Kardiologiya. 2014; 12: 37–43. In Russian*].
20. Терещенко С.Н., Жиров И.В., Насонова С.Н. и др. Острая декомпенсация сердечной недостаточности: состояние проблемы на 2016 г. *Лечебное дело. 2016; 2: 4–13* [Tereschenko S.N., Zhirov I.V., Nasonova S.N., et al. Acute decompensated heart failure: state of the problem in 2016. *Journal of General Medicine. 2016; 2: 4–13. In Russian*].
21. Савина Н.М., Сеничкина А.А. Острая декомпенсация сердечной недостаточности. Современное состояние проблемы. *Кремлевская медицина. Клинический вестник. 2017; 2: 107–121* [Savina N.M., Senichkina A.A. Acute decompensated heart failure. The current state of the problem. *Kremlyovskaya Medicina. Clinichesky Vestnik (Kremlin Medicine Journal). 2017; 2: 107–121. In Russian*].
22. Хирманов В.Н. Современное лекарственное лечение острой декомпенсации сердечной недостаточности. Исследования и руководства последних лет. *Клиническая фармакология и терапия. 2015; 24 (3): 15–33* [Hirmanov V.N. Current drug treatment of acute decompensated heart failure. Research and management in recent years. *Clinical Pharmacology and Therapeutics. 2015; 24 (3): 15–33. In Russian*].
23. Савина Н.М., Александрова А.Ю. Эволюция подходов к лечению хронической сердечной недостаточности. *Кремлевская медицина. Клинический вестник. 2010; 2: 33–37* [Savina N.M., Alexandrova A.Y. Evolution of approaches to the treatment of chronic heart failure. *Kremlyovskaya Medicina. Clinichesky vestnik (Kremlin Medicine Journal). 2010; 2: 33–37. In Russian*].
24. Ferreira J.P., Santos M., Almeida S. et al. Mineralocorticoid receptor antagonism in acutely decompensated chronic heart failure. *Eur. J. Intern. Med.* 2014; 25(1): 67–72.

25. Filippatos G., Farmakis D., Bistola V. et al. Temporal trends in epidemiology, clinical presentation and management of acute heart failure: results from the Greek cohorts of the Acute Heart Failure Global Registry of Standard Treatment and the European Society of Cardiology-Heart Failure pilot survey. *Eur. J. Heart. Failure Acute Cardiovascular Care.* 2014; 4: 117-129.

26. Tietjens J., Teerlink J.R. Serelaxin and acute heart failure. *Heart.* 2016; 102(2): 95-99.

27. Jan F. Nauta, Yoran M. Hummel, Joost P. van Melle, Peter van der Meer, Carolyn S.P. Lam, Piotr Ponikowski, Adriaan A. Voors. What have we learned about heart failure with mid-range ejection fraction one year after its introduction? *Eur. J. Heart. Failure.* 2017; 19: 1569–1573.

28. Koh A.S., Tay W.T., Teng T.H., Vedin O., Benson L., Dahlstrom U. et al. A comprehensive population-based characterization of heart failure with mid-range ejection fraction (HFmrEF). *Eur. J. Heart. Fail.* 2017; 19: 1624–1634.

29. Tsuji K., Sakata Y., Nochioka K., Miura M., Yamauchi T., Onose T. et al.; CHART-2 Investigators. Characterization of heart failure patients with mid-range left ventricular ejection fraction - a report from the CHART-2 Study. *Eur. J. Heart. Fail.* 2017; 19: 1258–1269.

Для корреспонденции/Corresponding author

Сеничкина Анастасия Александровна / Senichkina Anastasia
seni4ka68@yandex.ru

Конфликт интересов отсутствует

Хроническая сердечная недостаточность и хроническая болезнь почек у лиц старческого возраста и долгожителей с артериальной гипертензией

В.В. Сизов¹, С.А. Чорбинская², Е.В. Дорофеева¹, И.К. Иосава², Л.А. Алексеева¹

¹ФГБУ «Поликлиника №1» УД Президента РФ, Москва,

²ФГБУ ДПО «Центральная государственная медицинская академия» УД Президента РФ, Москва

Chronic heart failure and chronic kidney disease in elderly people and long-livers with arterial hypertension

V.V. Sizov¹, S.A. Chorbinskaya², E.V. Dorofeeva¹, I.K. Iosava², L.A. Alekseeva¹

¹Polyclinic №1 of Department of Presidential Affairs, Moscow, Russia,

²Central State Medical Academy of Department of Presidential Affairs, Moscow, Russia

Аннотация

Изучена распространенность хронической сердечной недостаточности (ХСН) и хронической болезни почек (ХБП) у 91 пациента 75 лет и старше, из них у 39 мужчин и 52 женщин. Частота лиц старческого возраста и долгожителей среди мужчин и женщин не различалась. Обследование сердечно-сосудистой системы и функции почек проведено амбулаторно или в стационаре в 2017 г. Пациенты, включенные в исследование, находились не менее 20 лет на активном наблюдении с артериальной гипертензией (АГ) в Поликлинике №1 УД Президента РФ. ХСН с признаками застоя IIА и IIБ стадии диагностирована у 33% мужчин и 48% женщин. В обеих группах по данным ЭхоКГ преобладали пациенты с сохраненной фракцией выброса левого желудочка. ХБП согласно критериям KDIGO 2012 диагностирована у 100% мужчин и женщин. Установлена статистически значимая слабая обратная корреляционная связь скорости клубочковой фильтрации (СКФ), рассчитанной по формуле СКД-EPI, с возрастом ($r=-0,114$). СКФ < 60 мл/мин/1,73 м² выявлена у 75% мужчин и 85% женщин. У мужчин с сердечно-сосудистыми осложнениями средняя СКФ составила 50,3±18,1 мл/мин/1,73 м², у женщин - 45,8±15,6 мл/мин/1,73 м² ($p=0,04$). У женщин чаще имела ХБП 3Б и 4-й стадии ($p=0,03$).

Ключевые слова: хроническая сердечная недостаточность, хроническая болезнь почек, артериальная гипертензия, старческий возраст, долгожители.

Abstract

The prevalence of chronic heart failure (CHF) and chronic kidney disease (CKD) was studied in 91 patients aged 75 years and older, including 39 men and 52 women. The frequency of seniors and long-livers among men and women did not differ. Examination of the cardiovascular system and kidney function was performed on an outpatient or inpatient basis in 2017. The patients included in the study were at least 20 years of active follow-up with arterial hypertension (AH) at Polyclinic No. 1 of the UD of the President of the Russian Federation. CHF with signs of stagnation of II A and II B stages was diagnosed in 33% of men and 48% of women. In both groups, patients with preserved left ventricular ejection fraction prevailed according to EchoCG data. CKD according to the criteria of KDIGO 2012 was diagnosed in 100% of men and women. A statistically significant weak inverse correlation between the glomerular filtration rate (GFR), calculated using the CKD-EPI formula, was established with age ($r = -0.114$). GFR < 60 ml / min / 1.73 m² was detected in 75% of men and 85% of women. In men with cardiovascular complications, the average GFR was 50.3 ± 18.1, in women - 45.8 ± 15.6 ml / min / 1.73 m² ($p = 0.04$). Women more often had CKD 3B and 4 stages ($p = 0.03$).

Key words: chronic heart failure, chronic kidney disease, arterial hypertension, old age, long-livers.

Совершенствование профилактики и лечения сердечно-сосудистых заболеваний в экономически развитых странах сопровождается увеличением продолжительности жизни населения и доли лиц старческого возраста и долгожителей. По данным российских эпидемиологических исследований, клинически выраженная хроническая сердечная недостаточность (ХСН) в общей популяции составляет 4,5%, увеличиваясь у лиц старше 90 лет до 70% [1,2]. Среди больных ХСН соотношение числа женщин и мужчин составляет 3:1 [2-4].

Основными причинами развития ХСН в Российской Федерации являются АГ (95,5%), ИБС (69,7%) [5]. Комбинация ИБС и АГ встречается у большинства больных ХСН [2].

Распространенность и хронической болезни почек (ХБП) также закономерно увеличивается в старших возрастных группах [6,7]. В патогенезе ХБП ведущее место занимают АГ, сочетание АГ с ИБС и сахарный диабет (СД). Распространенность нарушений функции почек при сердечной недостаточности, по данным разных исследований, колеблется от 25 до 60% [8-10]. Чаще всего среди па-

циентов с первичным поражением сердца встречаются варианты кардиоренального синдрома 1-го и 2-го типов [11–14].

ХБП признана независимым от других широко распространенных факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний (АГ, гиперхолестеринемии, курения), и показатель СКФ рекомендован для стратификации риска ССО у пациентов с АГ [15].

Цель исследования: изучить распространенность ХСН и ХБП у мужчин и женщин 75 лет и старше, находившихся многие годы на активном наблюдении с АГ.

Материалы и методы

Анализировались материалы амбулаторных историй болезни 91 пациента (39 мужчин и 52 женщин, 54 лиц старческого возраста и 37 долгожителей) и результаты обследования сердечно-сосудистой системы и оценки функционального состояния почек при обращении в поликлинику или при госпитализации в стационары за 2017 г. Критерии включения в исследование: возраст 75 лет и старше, длительность активного наблюдения и лечения артериальной гипертензии (АГ) в Поликлинике № 1 УД Президента РФ не менее 20 лет.

Критерии исключения из исследования: симптоматическая АГ при заболеваниях эндокринной системы, васкулиты, гломерулонефрит, стенозы магистральных почечных артерий, прогрессирование злокачественных новообразований, острые и хронические инфекции, пороки сердца, болезнь Альцгеймера.

Изучены результаты лабораторных исследований за последние 3 года наблюдения пациентов в Поликлинике: клинические анализы крови и мочи, биохимические анализы (глюкоза, креатинин, мочевая кислота, билирубин, общий холестерин, трансаминазы, калий, натрий, кальций, тиреотропный гормон, международное нормализованное отношение (МНО) у леченных варфарином). Скорость клубочковой фильтрации (СКФ) рассчитывали по формуле СКД-ЕРІ.

Анализировали данные электрокардиографии, эхокардиографии (ЭхоКГ), рентгенографии грудной клетки, ультразвукового исследования (УЗИ) органов брюшной полости, почек, мочевого пузыря, щитовидной железы.

Частота лиц старческого возраста и долгожителей среди мужчин и женщин, включенных в исследование, не различалась. Средний возраст пациентов составил $89 \pm 3,89$ года (табл.1).

Статистическая обработка результатов проводилась с помощью пакета прикладных статистических программ Statistica (StatSoft, version 6.0 for Windows).

Результаты и обсуждение

Клиническая характеристика мужчин и женщин, включенных в исследование, представлена в табл. 1. Ишемическая болезнь сердца (ИБС) в сочетании с АГ диагностирована у 100% пациентов. Диагноз ИБС у 74% пациентов подтвержден клинической картиной стенокардии различных функциональных классов, у 26% пациентов – перенесенным

Таблица 1

Клиническая характеристика мужчин и женщин 75 лет и старше с артериальной гипертензией

Показатель	Всего (n=91)	Мужчины (n=39)	Женщины (n=52)	P
Возраст ср., годы	89,0±3,89	89,5±4,08	88,7±3,77	0,82
ИМТ	23,1±1,67	22,4±2,03	23,5±1,45	0,89
ИБС	91 (100%)	39 (100%)	52 (100%)	1,0
СД	11 (12%)	7 (18%)	4 (8%)	0,15
ПИКС	24 (26%)	11 (28%)	13 (25%)	0,75
ФП	30 (33%)	14 (36%)	16 (31%)	0,62
ХСН	38 (42%)	13 (33%)	25 (48%)	0,15
ХБП	91 (100%)	39 (100%)	52 (100%)	1,0
ОНМК	9 (10%)	2 (5%)	7 (13%)	0,20
АДЭ II стадии	52 (57%)	27 (69%)	25 (48%)	0,04
АДЭ III стадии	3 (3%)	1 (2%)	2 (4%)	0,59

СД – сахарный диабет, ПИКС – постинфарктный кардиосклероз, ФП – фибрилляция предсердий, ХСН – хроническая сердечная недостаточность, ХБП – хроническая болезнь почек, ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения, АДЭ – атеросклеротическая дисциркуляторная энцефалопатия.

инфарктом миокарда и у части из них – оперативными вмешательствами на коронарных артериях.

Распространенность СД во всей группе пациентов составила 12%. Статистически значимых различий по распространенности СД у мужчин и женщин не выявлено. Среднее значение индекса массы тела (ИМТ) у мужчин и женщин не превышало 25. Различные сердечно-сосудистые осложнения (ССО) были выявлены у 22 мужчин и 32 женщин ($p>0,05$). Постинфарктный кардиосклероз (ПИКС) имелся у 28% мужчин и 25% женщин, фибрилляция предсердий (ФП), включая пароксизмальную и постоянную формы, – у 36% мужчин и 31% женщин, ХСН с признаками застоя ПА и ПБ стадий – у 33% мужчин и 48% женщин. У 95% пациентов с ХСН по данным ЭхоКГ выявлена сохраненная фракция выброса левого желудочка (ФВЛЖ). Промежуточная ФВЛЖ (40-49%) отмечена в 5% случаев.

Острые нарушения мозгового кровообращения (ОНМК) ранее перенесли 5% мужчин и 13% женщин, атеросклеротическая дисциркуляторная энцефалопатия (АДЭ) II стадии диагностирована у 69 и 48%. АДЭ III стадии – у 2 и 4% мужчин и женщин соответственно. АДЭ II стадии достоверно чаще встречалась у мужчин, чем у женщин ($p = 0,04$).

Различия в частоте других ССО у мужчин и женщин статистически недостоверны, $p>0,05$.

Согласно критериям Национальных рекомендаций «Сердечно-сосудистый риск и хроническая болезнь почек: стратегии кардио-нефропротекции» [16], ХБП диагностирована у всех включенных в исследование пациентов.

СКФ менее 60 мл/мин/1,73 м², выявлена у 75% мужчин и 85% женщин (табл. 2). Повышение уровня креатинина отмечалось лишь у 31% мужчин и 30% женщин. Признаки повреждения почек по данным УЗИ (аномалии развития почек, кисты почек, признаки мочекаменной болезни) диагностированы у 28% мужчин и 25% женщин. Сочетание снижения СКФ и признаков повреждения почек отмечалось у 3 и 10 % соответственно. Протеинурия в исследуемой группе не выявлялась.

Распространенность по стадиям ХБП представлена в табл. 3. У женщин достоверно чаще, чем у мужчин, встречалась ХБП 3Б и 4-й стадий.

Средние значения СКФ у мужчин и женщин в группе без ССО достоверно не различались, однако в группе больных с ССО у женщин СКФ была достоверно ниже, чем у мужчин, и составила $45,8 \pm 15,6$ против $50,3 \pm 18,1$ мл/мин/1,73 м² (см. табл. 2).

Таблица 2

Признаки хронической болезни почек у мужчин и женщин 75 лет и старше

	Всего (n=91)	Мужчины (n=39)	Женщины (n=52)	p
Снижение СКФ <60 мл/мин/1,73 м ²	73 (80%)	29 (75%)	44 (85%)	0,23
СКФ у больных без ССО ср., мл/мин/1,73 м ²	53,7±13,4	55,9±15,3	51,8±11,57	0,07
СКФ у больных при наличии ССО ср., мл/мин/1,73 м ²	47,3±18,5	50,3±18,1	45,8±15,6	0,04
Креатинин > 130 мкмоль/л	28 (31%)	12 (31%)	16 (31%)	1,0
Сочетание снижения СКФ и структурных изменений при УЗИ	6 (7%)	1 (3%)	5 (10%)	0,19
Структурные изменения при УЗИ	24 (26%)	11 (28%)	13 (25%)	0,75

СКФ – скорость клубочковой фильтрации, УЗИ – ультразвуковое исследование,

ССО – сердечно-сосудистые осложнения

Таблица 3

Распространенность различных стадий ХБП у мужчин и женщин 75 лет и старше

Стадии ХБП	Всего (n=91)	Мужчины (n=39)	Женщины (n=52)	p
2	18	10 (25%)	8 (15%)	0,23
3А	33	17 (43%)	16 (31%)	0,24
3Б	30	7 (18%)	23 (44%)	0,01
4	10	5 (13%)	5 (10%)	0,65
3Б + 4	40	12 (31%)	28 (54%)	0,03

ХБП – хроническая болезнь почек

Изучение распространенности ХСН и ХБП выполнено у мужчин и женщин старческого возраста и долгожителей, которые более 20 лет наблюдались в Поликлинике №1 с АГ и применяли многокомпонентную антигипертензивную терапию, обладающую кардио- и нефропротективными свойствами. Среди лекарственных препаратов ведущее место занимали ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ) и блокаторы рецепторов ангиотензина II (БРА), которые обеспечивают долгосрочный контроль функции эндотелия и тканевого звена ренин-ангиотензин-альдостероновой системы [17]. Часть пациентов с АГ, преимущественно страдавших стенокардией или перенесших инфаркт миокарда, длительно применяла статины [18].

Распространенность ХСН у мужчин и женщин старческого возраста и долгожителей в настоящем исследовании была сравнительно меньше, чем в других опубликованных работах [19,20]. Эти различия могут быть следствием более эффективного кардиопротективного лечения длительно наблюдаемых с АГ пациентов. По нашим данным, ХСН чаще развивалась у женщин, чем у мужчин, но эти различия не были статистически значимы. Выявленная тенденция не достигала кратного увеличения различий, о чем сообщают другие исследователи. По данным А. Deswal и В. Vozkurt, женщины с ХСН были старше и имели более тяжелую клиническую картину ХСН и чаще получали диуретики. В проведенном нами исследовании женщины и мужчины не различались по возрасту и по тяжести ХСН. Нами, так же как и другими исследователями, отмечено преобладание сохраненной ФВ левого желудочка среди пациентов с ХСН.

По данным ряда исследователей, наличие СД и даже изолированная инсулинорезистентность предрасполагают к развитию ХСН, причем в максимальной степени увеличение риска отмечается у женщин [21,22]. В настоящем исследовании СД в 2 раза реже наблюдался у женщин, чем у мужчин, и по сравнению с АГ и ИБС был редким заболеванием у мужчин и женщин старческого возраста и долгожителей. ИМТ не выходил за границы нормальных значений у большинства пациентов. Эти особенности клинической характеристики пациентов, возможно, объясняют меньшую распространенность ХСН среди включенных в исследование лиц старческого возраста и долгожителей.

Вместе с тем с определенной статистической достоверностью установлены гендерные различия по распространенности и выраженности ХБП у мужчин и женщин старческого возраста и долгожителей, длительно применявших многокомпонентную антигипертензивную терапию, включавшую иАПФ или БРА. Женщины имели более низкие показате-

ли СКФ, чем мужчины, в подгруппе с ССО, и у них чаще выявлялась ХБП 3Б и 4-й стадий. Особенности развития и прогрессирования ХБП у женщин требуют специального изучения.

В лечении ССО у лиц старческого возраста и долгожителей нередко применяется полифармакотерапия, требующая оценки функционального состояния почек. Особое место среди применяемых препаратов занимают иАПФ, БРА, антикоагулянты [23,24], диуретики [25], статины, при назначении которых важно учитывать СКФ [26, 27].

Выводы

1. Среди пациентов 75 лет и старше, которые наблюдались в Поликлинике не менее 20 лет с АГ и получали современную многокомпонентную антигипертензивную терапию, включая ингибиторы АПФ или БРА, ХСН с признаками застоя ПЛ и ПБ стадий диагностирована у 33% мужчин и 48% женщин.
2. У мужчин и женщин с ХСН по данным ЭхоКГ в 95 % случаев выявлялась сохраненная ФВ левого желудочка. Промежуточная ФВ отмечена в 5% случаев.
3. Согласно критериям KDIGO 2012, ХБП диагностирована у 100% мужчин и женщин в возрасте 75 лет и старше. СКФ < 60 мл/мин/1,73 м² выявлена у 75% мужчин и 85% женщин.
4. Установлена статистически значимая слабая обратная корреляционная связь СКФ с возрастом ($r=-0,114$).
5. Женщины чаще мужчин страдали ХБП 3Б и 4-й стадий. В группе пациентов с ССО у женщин была более низкая СКФ.

Литература

1. Фомин И.В., Беленков Ю. Н., Мареев В. Ю. и др. Распространенность хронической сердечной недостаточности в европейской части Российской Федерации (часть 1) — данные ЭПОХА-ХСН. Журнал сердечная недостаточность. 2006; 7,1(35): 4-7 [Fomin I.V., Belenkov Y.N., Mareev V.Y. et al. the Prevalence of chronic heart failure in the European part of the Russian Federation (part 1) — data AGE-CHF. Journal of heart failure. 2006; 7,1(35): 4-7. In Russian].
2. Фомин И.В., Беленков Ю. Н., Мареев В. Ю. и др. Распространенность хронической сердечной недостаточности в европейской части Российской Федерации (часть 2) — данные ЭПОХА-ХСН. Журнал сердечная недостаточность. 2006; 7, 3(37): 112-115 [Fomin I.V., Belenkov Y.N., Mareev V.Y. et al. the Prevalence of chronic heart failure in the European part of the Russian Federation (part 2) — data AGE-CHF. Journal of heart failure. 2006; 7, 3(37): 112-115. In Russian].
3. Фомин И.В. Хроническая сердечная недостаточность в Российской Федерации: что сегодня мы знаем и что должны делать. Российский кардиологический журнал. 2016; (8): 7–13. DOI:10.15829 / 1560-4071-2016-8-7-13 [Fomin I.V. Chronic heart failure in the Russian Federation: Chronic heart failure in Russian Federation: What do we know and what to do. Russian Journal of Cardiology. 2016; (8): 7–13. In Russian].

4. Фомин И.В., Бадин Ю.В., Поляков Д.С., Беленков Ю.Н., Мареев В. Ю., Агеев Ф. Т. и др. Предгипертензия: как часто встречается данное состояние сердечно-сосудистой системы у граждан европейской части России (данные исследования ЭПОХА–АГ, 2002–2007 гг.). *Современные технологии в медицине*. 2013; 5 (2): 38–46 [Fomin I.V., Badin Y.V., Polyakov D.S., Belenkov Y.N., Mareev V.Y., Ageev F.T. et al. Prehypertension: how common is this condition of the cardiovascular system the citizens of the European part of Russia (survey data EPOCH-AN, 2002-2007). *Modern technologies in medicine*. 2013; 5 (2): 38–46. In Russian].
5. Фомин И. В. Хроническая сердечная недостаточность в Российской Федерации: что сегодня мы знаем и что должны делать. *Российский кардиологический журнал*. 2016; (8): 7–13. doi:10.15829 / 1560-4071-2016-8-7-13 [Fomin I.V. Chronic heart failure in the Russian Federation: Chronic heart failure in Russian Federation: What do we know and what to do. *Russian Journal of Cardiology*. 2016; (8): 7–13. In Russian].
6. Coresh J., Selvin E., Stevens L.A. et al. Prevalence of chronic kidney disease in the United States. *JAMA*. 2007; 298: 2038–2047. doi: 10.1001/jama.298.17.2038.
7. James M.T., Hemmelgarn B.R., Tonelli M. Early recognition and prevention of chronic kidney disease. *Lancet*, 2010, 375: 1296–1309. doi: 10.1016/s0140-6736(09)62004-3.
8. Heywood J.T., Fonarow G.C., Costanzo M.R. et al. Prevalence of Renal Dysfunction and Its Impact on Outcome in 118,465 Patients Hospitalized With Acute Decompensated Heart Failure: A Report From the ADHERE Database. *Journal of Cardiac Failure*. 2007; 13 (6): 422–430. doi:10.1016/j.cardfail.2007.03.011.
9. Campbell R.C., Sui X., Filippatos G. et al. Association of chronic kidney disease with outcomes in chronic heart failure: a propensity-matched study. *Nephrology Dialysis Transplantation*. 2008; 24 (1): 186–193. doi:10.1093/ndt/gfn445.
10. Hillege H.L. Renal Function as a Predictor of Outcome in a Broad Spectrum of Patients With Heart Failure. *Circulation*. 2006; 113(5): 671–678. doi:10.1161 / CIRCULATIONAHA.105.580506.
11. Gigante A., Liberatori M., Gasperini M.L. et al. Prevalence and Clinical Features of Patients with the Cardiorenal Syndrome Admitted to an Internal Medicine Ward. *Cardiorenal Medicine*. 2014; 4 (2): 88–94. doi:10.1159/000362566.
12. Clementi A., Virzì G.M., Goh C.Y. et al. Cardiorenal Syndrome Type 4: A Review. *Cardiorenal Medicine*. 2013; 3 (1): 63–70. doi:10.1159/000350397.
13. Damman K., Valente M.A.E., Voors A.A. et al. Renal impairment, worsening renal function, and outcome in patients with heart failure: an updated meta-analysis. *European Heart Journal*. 2014; 35 (7): 455–69. doi:10.1093/eurheartj / eht386.
14. Мухин Н.А., Моисеев В.С., Кобалава Ж.Д. и др. кардиоренальные взаимодействия: клиническое значение и роль в патогенезе заболеваний сердечно-сосудистой системы и почек. *Тер. Архив*. 2004; 6: 39–46 [Mukhin N. A. Moiseev V. S., Kobalava Z.D. et al. Cardiorenal interactions: clinical value and role in pathogenesis of diseases of cardiovascular system and kidneys. *Therapeutic Archive*. 2004; 6: 39–46. In Russian].
15. Whelton P.K., Carey R.M., Aronow W.S., Casey Jr. D.E., Collins K.J., Dennison Himmelfarb C., DePalma S.M., Gidding S., Jamerson K.A., Jones D.W., MacLaughlin E.J., Muntner P., Ovbigele B., Smith Jr. S.C., Spencer C.C., Stafford R.S., Taler S.J., Thomas R.J., Williams Sr. K.A., Williamson J.D., Wright Jr. J.T., 2017 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, *Journal of the American College of Cardiology*. 2017. doi: 10.1016/j.jacc.2017.11.006.
16. Сердечно-сосудистый риск и хроническая болезнь почек: стратегии кардио-нефропротекции. *Российский кардиологический журнал*. 2014; 8(112): 7–37 [Cardiovascular risk and chronic kidney disease: cardio-nephroprotection strategies. *Russian Journal of Cardiology*. 2014; 8(112): 7–37. In Russian].
17. Гогин Е.Е., Гогин Г.Е. Гипертоническая болезнь и ассоциированные болезни системы кровообращения: основы патогенеза, диагностика и выбор лечения. М.: Ньюдиамед. 2006, 254 [Gogin E.E., Gogin G.E. Essential hypertension and associated diseases of the circulatory system: the basics of pathogenesis, diagnosis and treatment choice. М.: “Newdiamed” 2006, 254. In Russian.].
18. Чорбинская С.А., Сизов В.В., Иосава И.К., Дорофеева Е.В., Полубоярова Н.М., Алексеева Л.А. Хроническая болезнь почек и многолетнее лечение артериальной гипертензии у лиц старческого возраста и долгожителей. *Кремлевская медицина. Клинический вестник*. 2016; 4: 119–123 [Chorbinskaya S.A., Sizov V.V., Josava I.K., Dorofeeva E.V., Poluboyarova N.M., Alekseeva L.A.. Chronic kidney disease and multi-year treatment of hypertension in old and long –liver patients. *Kremlin Medicine Journal*. 2016; 4: 119–123. In Russian].
19. Davies M., Hobbs F., Davis R. et al. Prevalence of left-ventricular systolic dysfunction and heart failure in the Echocardiographic Heart of England Screening study: a population based study. *Lancet*. 2001; 358(9280): 439–444. doi: 10.1016/s0140-6736(01)05620-3.
20. Fox K.F., Cowie M.R., Wood D.A. et al. Coronary artery disease as the cause of incident heart failure in the population. *Eur. Heart. J*. 2001; 22(3): 228–236. doi: 10.1053/euhj.2000.2289.
21. Levy D., Larson M.G., Vasan R.S. et al. The progression from hypertension to congestive heart failure. *JAMA*. 1996; 275 (20): 1557–1562. doi: 10.1701/998.10857.
22. Мареев В.Ю., Беленков Ю.Н. Хроническая сердечная недостаточность и инсулиннезависимый сахарный диабет случайная связь или закономерность. *Терапевтический архив*. 2003; 75(10): 1–10 [Mareev V.Y., Belenkov Y.N. Chronic heart failure and diabetes mellitus casual relationship or pattern. *Therapeutic. Archive*. 2003; 75(10): 1–10. In Russian].
23. Schwartz J.B. et al. Potential Effect of Substituting Estimated Glomerular Filtration Rate for Estimated Creatinine Clearance for Dosing of Direct Oral Anticoagulants. *Journal American Geriatr Soc*. 2016; 64(10): 1996–2002. doi: 10.1016/j.amjmed.2016.08.019.
24. Gorzelak-Pabiś P. et al. Comparison of the safety of rivaroxaban versus dabigatran therapy in patients with persistent atrial fibrillation. *Pol Merkur Lekarski*. 2014; 37(221): 261–265.
25. Галевич А.С. с соавт. Диагностика и лечение хронической сердечной недостаточности сегодня. «РМЖ». 2014; 12: 867–869 [Galyavich A.S. et al. Diagnosis and treatment of chronic heart failure today. «RMJ». 2014; 12: 867–869. In Russian].
26. Преображенский Д.В., Сидоренко Б.А. Ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента в лечении заболеваний почек различной этиологии. *РМЖ*. 1998; 24: 3–6 [Preobrazhensky D.V., Sidorenko B.A. Inhibitors angiotensin-converting enzyme in the treatment of kidneys disease different etiology. *RMJ*. 1998; 24: 3–6. In Russian].
27. Кобалава Ж.Д., Котовская Ю.В., Виллевалде С.В., Троицкая Е.А. Принципы безопасной терапии блокаторами ренин-ангиотензин-альдостероновой системы пациентов с хронической болезнью почек. *Эффективная фармакотерапия в кардиологии и ангиологии*. 2010; 3: 32–36 [Kobalava Z.D., Kotovskaya Y.V., Villevalde S.V., Troitskaya E.A. Principles of safe therapy with renin-angiotensin-aldosterone system blockers in patients with chronic kidney disease. *Effective pharmacotherapy in cardiology and angiology*. 2010; 3: 32–36. In Russian].

Для корреспонденции/Corresponding author
Сизов Валерий Владимирович / Sizov Valery
vellcoms@mail.ru

Конфликт интересов отсутствует

Легочная артериальная гипертензия: течение и прогноз заболевания. Обзор литературы

Д.А. Затейщиков^{1,2}, Н.Б. Осипова¹

¹ФГБУ ДПО «Центральная государственная медицинская академия» УД Президента РФ, Москва, ²ГБУЗ «Городская клиническая больница №51» Департамента здравоохранения г. Москвы,

Pulmonary arterial hypertension: course and prognosis of the disease. Literature review

D.A. Zateyshchikov^{1,2}, N.B. Osipova¹

¹Central State Medical Academy of Department of Presidential Affairs, Moscow, Russia, ²City Clinical Hospital №51, Moscow, Russia

Аннотация

Легочная гипертензия, как и «обычная» артериальная гипертония, может быть как самостоятельным, в том числе генетически обусловленным, заболеванием, так и осложнением значительного числа других болезней. Наибольшее число исследований в настоящее время посвящено легочной артериальной гипертензии (ЛАГ), для которой разработано лечение, улучшающее течение. В настоящем обзоре описываются подходы к прогнозированию течения ЛАГ на основе клинических данных, данных функциональных методов обследования, регистрации биомаркеров и генетических данных.

Ключевые слова: легочная артериальная гипертензия, факторы риска, прогноз.

Abstract

Pulmonary hypertension - as well as "ordinary" arterial hypertension, can be both an independent, including genetically determined disease, and a complication of a significant number of other diseases. The largest number of studies currently devoted to pulmonary arterial hypertension (PAH), for which treatment has been developed that improves the course. This review describes approaches for predicting the course of PAH based on clinical data, data from functional examination methods, biomarker registration and genetic data.

Key words: pulmonary arterial hypertension, risk factors, prognosis.

В настоящее время легочную гипертензию определяют как группу разнородных по происхождению клинических состояний, при которых повышается давление в легочной артерии, при этом ее критерием считают повышение среднего давления >25 мм рт.ст. в покое.

Если давление заклинивания в легочных капиллярах при этом ≤ 15 мм рт. ст., говорят о прекапиллярной легочной гипертензии, превышение этого показателя (посткапиллярная легочная гипертензия) характерно для легочной гипертензии вследствие поражения левых отделов сердца.

Современная классификация легочной гипертензии (табл. 1) предлагает по патогенетическому признаку разделить все причины повышения давления в легочной артерии на 5 групп [1].

Настоящий обзор описывает течение и возможности прогнозирования форм заболеваний, относящихся к ЛАГ.

Потенциально корреклируемые факторы

Функциональный класс и тест шестиминутной ходьбы. Переносимость физической нагрузки, выраженная в виде функционального класса

Таблица 1

Классификация легочной гипертензии 2015 г.

Номер группы	Название группы
Группа 1	Легочная артериальная гипертензия (ЛАГ) 1.1 Идиопатическая ЛАГ 1.2 Генетически обусловленная ЛАГ 1.2.1 Генотип с мутацией в гене BMPR2 1.2.2 Другие мутации 1.3 ЛАГ вследствие приема лекарств или токсинов 1.4 ЛАГ, ассоциированная с: 1.4.1 Заболеваниями соединительной ткани 1.4.2 ВИЧ -инфекцией 1.4.3 Портальной гипертензией 1.4.4 ВПС 1.4.5 Шистосомозом
Группа 1'	Веноокклюзионная болезнь легких и/или легочный капиллярный гемангиоматоз 1'.1 Идиопатическая 1'.2 Генетически обусловленная 1'.2.1 Генотип с мутацией в гене EIF2AK4 1'.2.2 Другие мутации 1'.3 ЛАГ вследствие приема лекарств или токсинов 1'.4 ЛАГ, ассоциированная с: 1'.4.1 Заболеваниями соединительной ткани 1'.4.2 ВИЧ –инфекцией
Группа 1''	Персистирующая ЛАГ новорожденных

Группа 2	Легочная гипертензия, ассоциированная с заболеваниями левых отделов сердца 2.1 Систолическая дисфункция желудочка сердца 2.2 Диастолическая дисфункция левого желудочка 2.3. Клапанные пороки 2.4. Врожденная и приобретенная обструкция выносящего тракта/кардиомиопатия 2.5. Врожденный/приобретенный стеноз легочных вен
Группа 3	Легочная гипертензия вследствие заболевания легких и/или гипоксии 3.1 ЛГ при ХОБЛ 3.2 ЛГ при интерстициальных заболеваниях легких 3.3 ЛГ при прочих легочных заболеваниях, сопровождающихся признаками рестрикции и обструкции 3.4 Расстройства дыхания во время сна 3.5 ЛГ при альвеолярной гиповентиляции 3.6 ЛГ вследствие пребывания в высокогорье 3.7 ЛГ вследствие аномалии развития легких
Группа 4	Хроническая тромбоэмболическая легочная гипертензия и другие формы обструкции легочной артерии 4.1. Хроническая тромбоэмболическая легочная гипертензия 4.2. Другие формы обструкции ЛА 4.2.1. Ангиосаркома 4.2.2. Другие внутрисосудистые опухоли 4.2.3. Артерииты 4.2.4. Врожденный стеноз ЛА 4.2.5. Паразитарное поражение
Группа 5	Легочная гипертензия неясного многофакторного происхождения 5.1 ЛГ при гематологических заболеваниях — хронической гемолитической анемии, миелопролиферативных заболеваниях, спленэктомии 5.2 ЛГ при системных заболеваниях — саркоидозе, легочном гистиоцитозе, лимфангиолейомиоматозе 5.3 ЛГ при метаболических расстройствах — гликогеновых заболеваниях, тиреоидных, болезни Gaucher 5.4 Другие случаи ЛГ: опухоли, приводящие к обструкции легочной артерии, фиброзирующий медиастенит, хроническая почечная недостаточность

[2] или в виде дистанции, пройденной во время теста шестиминутной ходьбы, коррелирует с последующей выживаемостью больного ЛАГ. Тест шестиминутной ходьбы удобен своей простотой, прецизионностью и воспроизводимостью. Несмотря на длительность его использования, основные суждения по поводу его предсказательной ценности основывались на относительно небольших исследованиях. Однако после публикации данных регистра COMPERA (Comparative, Prospective Registry of Newly Initiated Therapies for Pulmonary Hypertension), показавшего высокодоверительную ассоциацию результатов теста с исходами ЛАГ, сомнения в целесообразности использования данного параметра для оценки прогноза исчезли [3]. Снижение дистанции менее 165 м наилучшим образом коррелирует с выживаемостью. При этом при оценке результатов лечения

в качестве положительного результата следует учитывать не абсолютный прирост дистанции, а превышение ее более 440 м.

Параметры гемодинамики и структурно-функциональные характеристики миокарда, ассоциированные с течением легочной артериальной гипертензии. Параметры гемодинамики (измеренные инвазивным или неинвазивным способом), а также структурно-функциональные изменения сердца ассоциированы с течением легочной артериальной гипертензии. Значительное число исследований в этой области привело к описанию целого ряда признаков неблагоприятного исхода.

При проведении максимального (ограниченного симптомами) кардиопульмонального теста с физической нагрузкой у больных с идиопатической формой ЛАГ максимальную предсказующую ценность в отношении развития неблагоприятных исходов продемонстрировал параметр произведения максимального потребления кислорода на максимальное систолическое артериальное давление [4].

Давление в правом предсердии и индексированный ударный объем сердца являются предикторами смерти или потребности в трансплантации комплекса сердце-легкие наряду с функциональным классом и результатами теста шестиминутной ходьбы. При этом сниженный индексированный ударный объем предсказывает неблагоприятные исходы даже среди тех больных, которые по общепринятым параметрам (тест шестиминутной ходьбы более 440 м, индексированный минутный объем более 2,5 л и I-II функциональный класс) имеют хороший прогноз [2].

У более тяжелых больных (III-IV функционального класса) из гемодинамических параметров прогностическую ценность демонстрирует отношение давления в правом предсердии к давлению заклинивания [5]. Более благоприятному течению заболевания соответствует отношение $PA/PAP < 1$.

Такие эхокардиографические параметры, как расчетное давление в правом предсердии, наличие умеренно выраженной и особенно выраженной трикуспидальной регургитации [6], а также выпот в перикарде, с высокой степенью достоверности коррелируют с неблагоприятными исходами заболевания [7]. Кроме того, с неблагоприятными исходами ассоциированы такие параметры правого желудочка, как систолическое смещение трикуспидального кольца (TAPSE), скорость движения кольца ТК со стороны свободной стенки в систолу по данным тканевой миокардиальной доплерографии (RV S'), фрак-

ция изменения площади правого желудочка (RV FAC) и степень деформации правого желудочка [8–10]. Изменение площади правого желудочка и ударного объема может быть критерием не только неблагоприятного прогноза, но и эффективности лечения [11, 12].

В последние годы в связи с усовершенствованием методик эхокардиографии все чаще используются методики трехмерного анализа. Одной из них является оценка деформации миокарда с использованием анализа пространственного движения акустических пятен (спеклов), отражающих динамику деформации отдельных слоев миокарда на трехмерном эхокардиографическом изображении. Такой анализ позволяет выявить самые ранние нарушения сократимости миокарда и намного точнее измерить его функциональные возможности. Оценка площади деформации правого желудочка при легочной гипертензии позволяет получить дополнительные данные в отношении прогноза заболевания. Величина так называемой глобальной площади деформации правого желудочка, превышающая 18% – достоверный прогностический маркер неблагоприятных исходов легочной гипертензии при 6-месячном наблюдении [13].

Биохимические маркеры неблагоприятного течения легочной артериальной гипертензии

Натрийуретические пептиды. Исследование уровня натрийуретических пептидов является ключевым методом оценки тяжести и прогноза у больных сердечной недостаточностью. Превышение мозгового натрийуретического пептида 340 пг/мл, по данным регистра REVAL, с высокой степенью достоверности предсказывает худшую пятилетнюю выживаемость больных легочной артериальной гипертензией [14]. При использовании NT-фрагмента (NT-proBNP) для оценки уровня данного биомаркера неблагоприятному прогнозу соответствует превышение его уровня в 895 пг/мл [15]. Кроме того, об ухудшении течения заболевания свидетельствует увеличение NT-proBNP на 250 пг/мл и более [16]. В настоящее время измерение NT-proBNP является обязательным компонентом комплексной оценки прогноза при легочной артериальной гипертензии (см. ниже).

Другие биомаркеры. У больных с неблагоприятным течением ЛАГ исходно отмечалось повышение уровня **ренина**, которое является независимым прогностическим признаком неблагоприятных исходов заболевания наряду с повышением NT-proBNP, при этом уровень альдостерона не повышался [17].

Еще одним неблагоприятным прогностическим фактором оказался **сниженный уровень альбумина**, который, по некоторым данным, может фиксироваться у четверти больных ЛАГ [18]. Кроме того, **анемия и нарушенная функция почек** (скорость клубочковой фильтрации менее 60 мл/мин/м² также указывают на вероятность неблагоприятных исходов у таких больных [15, 19].

Некорректируемые факторы, ассоциированные с прогнозом у больных легочной артериальной гипертензией

Течение легочной гипертензии в зависимости от ее происхождения. Несмотря на длительную историю изучения, данных, касающихся сопоставления выживаемости больных легочной гипертензией в зависимости от ее происхождения, не так много. Это связано с тем, что в течение последних десятилетий существенно изменились как представления о происхождении ЛГ (и принадлежности к соответствующей классификационной группе), так и принципы лечения заболевания. Вероятно, именно поэтому в современные стратификационные схемы этиология ЛГ не включена. Тем не менее очевидно, что происхождение ЛГ имеет ключевое значение для прогноза заболевания.

В наиболее масштабном исследовании, опубликованном в 2017 г., проанализированы данные по течению заболевания у 2067 больных ЛГ, в том числе больных 1-й группы (ЛАГ) – 685, 2-й группы (вследствие левожелудочковой недостаточности) – 307 больных, 3-й группы (вследствие заболеваний легких) – 546 больных, 4-й группы (хронической тромбоэмболической легочной гипертензии) – 459 больных и, наконец, 5-й группы – 70 больных. Худшая выживаемость была у больных 3-й и 5-й групп, наилучшая – у больных 4-й группы, несколько хуже – у больных 1-й и 2-й групп [20].

Среди больных ЛАГ (1-я группа) худшая выживаемость зарегистрирована у больных веноокклюзионной болезнью легких и у больных ЛАГ, ассоциированной с системным заболеванием, наилучшая – у больных ЛАГ, ассоциированной с врожденными пороками сердца. Среди больных с левожелудочковой недостаточностью самый низкий показатель выживаемости отмечался у больных с комбинированной пре- и посткапиллярной гипертензией, выживаемость больных ХОБЛ превышала аналогичный показатель у больных с интерстициальным поражением легких.

Больные ЛАГ, у которых удастся проследить наследственную отягощенность (с семейной фор-

мой ЛАГ), имеют худший прогноз по сравнению с большими идиопатической формой ЛАГ [21].

Портопульмональная гипертензия (ППГ). В британском регистре при наблюдении за больными с портолегочной гипертензией, ассоциированной с циррозом, и ППГ с нецирротическим вкладом показано, что продолжительность жизни больных с ППГ была такая же, как у больных с ЛАГ, ассоциированной с системными заболеваниями, но гораздо хуже, чем при ИЛАГ. Чаще давление в легочной артерии отмечалось у женщин. Стандартные показатели клинико-инструментальной диагностики ЛАГ являлись прогностически значимыми, в том числе и в отношении течения цирроза. Продолжительность жизни у данных больных зависит от тяжести и прогрессирования заболевания печени, при этом лечение гепатита может ухудшить течение легочной гипертензии, кроме того, таким больным невозможно произвести пересадку печени и назначить антагонисты эндотелина из-за их гепатотоксичности [22–24].

Пол и возраст. Женщины заболевают ЛАГ в четыре раза чаще, чем мужчины. Эта закономерность относится и к наследственным формам ЛАГ (за исключением веноокклюзионной болезни легких). Данный факт указывает на «привязку» пенетрантности заболевания к полу больного. В то же время у мужчин данное заболевание протекает более тяжело и начинается, как правило, в более молодом возрасте [25, 26].

Чем в более раннем возрасте развивается ЛАГ, тем тяжелее течение заболевания [27, 28]. Данная закономерность отсутствует у больных с ассоциированной с системным заболеванием легочной гипертензией (здесь развитие ЛАГ в старших возрастных группах ассоциировано с неблагоприятным прогнозом) [29].

Наследственные факторы и течение легочной артериальной гипертензии. Определяющая роль наследственности в течении легочной артериальной гипертензии проявляется уже на уровне расовых различий. Так, принадлежность азиатской расе или наличие африканских корней ассоциировано с существенно менее благоприятным течением заболевания [30]. Однако наиболее существенные различия удастся выявить при проведении генотипирования.

Патологические варианты гена *BMPR2*. В целом, прогноз у больных с врожденной формой ЛАГ хуже, чем у остальных больных. Наибольшее число исследований в данной области посвящено прогнозу заболевания у носителей патологических вариантов гена *BMPR2*. Такое носительство сопровождается более тяжелым течением

заболевания, развитием в более раннем возрасте, быстрым развитием сердечной недостаточности и более высокой частотой ранних фатальных событий. Среди больных легочной гипертензией, имеющих патологический вариант гена *BMPR2*, при проведении вазореактивного теста результат практически всегда отрицательный [27, 28, 31]. При этом морфологическая картина - гипертрофия, апоптоз, фиброз, плотность капилляров, признаки воспаления и сердечного метаболизма — была сходна у носителей мутации и не носителей [32]. Еще более ранним началом и более тяжелым течением характеризуется ЛАГ вследствие патологического варианта гена *ACVRL1*. Однако легочное сосудистое сопротивление и продолжительность жизни у детей с указанными мутациями были значительно ниже, чем у детей без мутаций [33].

Мутации в *KCNA5* также были идентифицированы, прежде всего, как усугубляющие течение ЛАГ у больных с мутацией *BMPR2*, что приводит к более раннему началу и более тяжелому течению болезни [34].

Патологические варианты гена *EIF2AK4*. При семейных формах веноокклюзионной болезни легких выявлены мутации в гене *EIF2AK4*, обнаружение данной мутации также ассоциируется с более ранним началом заболевания по сравнению с не носителями и смертностью в более раннем возрасте [35–37].

Комплексная оценка риска у больного легочной артериальной гипертензией

Первую стратификационную схему разработали на основании данных регистра REVEAL (Registry to Evaluate Early and Long-term PAH Disease Management). В схему были включены следующие параметры — форма ЛАГ, наличие почечной недостаточности, возраст старше 60 лет, функциональный класс, снижение систолического артериального давления менее 110 мм рт.ст., тахикардия (более 92 ударов в минуту), пройденная за 6 мин дистанция, уровень натрийуретического пептида, наличие выпота в перикард, диффузионная способность легких, среднее давление в правом предсердии и легочное сосудистое сопротивление [21].

Однако большее распространение получила оценка риска с использованием факторов, вошедших в Европейские рекомендации 2015 г. (табл. 2).

Данный набор факторов риска прошел валидацию на когорте регистра COMPERA, которая подтвердила правильность такой прогностической классификации [38]. Использовать эту шка-

Факторы риска в соответствии с рекомендациями Европейского кардиологического общества [1]

	Низкий риск (<5% за год)	Промежуточный риск (5-10% за год)	Высокий риск (>10% за год)
	I, II	III	IV
Тест 6-м ходьбы	>440 m	165–440 m	<165 m
Уровень NT-proBNP	<300 ng/L	300–1400 ng/L	>1400 ng/L
Данные ЭхоКГ			
Площадь правого предсердия	<18 cm ²	18–26 cm ²	>26 cm ²
Перикардальный выпот	Нет	Нет или минимальный	Имеется
Гемодинамические параметры			
Давление в правом предсердии	<8mmHg	8–14mmHg	>14mmHg
Сердечный индекс	> 2.5 L/min/m ²	2.0–2.4 L/min/m ²	< 2.0 L/min/m ²
SvO ₂	>65%	60–65%	<60%

лу можно следующим образом – всем факторам риска присваивается от 1 до 3 баллов (1 балл – низкий риск, 2 балла – промежуточный и 3 балла – высокий), затем вычисляется среднее значение из всех имеющихся факторов для конкретного больного. Значение округляется до целого числа. Такое разделение достоверно различает больных ЛАГ (идиопатической, семейной, ассоциированной с системными заболеваниями, врожденными пороками, ВИЧ или с портальной гипертензией, а также ЛАГ, индуцированной лекарствами) [39].

Возможность использования критериев, указывающих на низкий риск развития неблагоприятных исходов, была изучена на 1017 больных ЛАГ. Оказалось, что они лучше всего дискриминируют группу по риску смерти или необходимости трансплантации комплекса сердце-легкие не при первом обследовании, а в том случае, если больной прожил хотя бы год после постановки диагноза ЛАГ. При первом обследовании наиболее значимым фактором оказалась дистанция более 440 м, пройденная больным за 6 мин, при повторном же обследовании такими факторами, кроме шестиминутной дистанции, были I-II функциональный класс, давление в правом предсердии менее 8 мм рт.ст., а также сердечный индекс 2,5 л/мин/м² и более. Лучше всего при дальнейшем наблюдении выживали больные, имевшие все 4 критерия низкого риска [40].

Таким образом, постепенное накопление информации, касающейся течения ЛАГ, дает основу для индивидуализации лечения таких больных и своевременной постановки вопроса в отношении пересадки легких.

Литература

1. Galiè N., Humbert M., Vachiery J.-L. et al. 2015 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. *Eur. Heart Journal*. 2016; 37(1): 67-119, /https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehv317.
2. Weatherald J., Boucly A., Chemla D. S. et al. Prognostic Value of Follow-Up Hemodynamic Variables After Initial Management in Pulmonary Arterial Hypertension. *Circulation*. 2018; 137(7): 693-704, /https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.117.029254.
3. Zelniker T.A., Huscher D., Vonk-Noordegraaf A. et al. The 6MWT as a prognostic tool in pulmonary arterial hypertension: results from the COMPERA registry. *Clin. Res. Cardiol*. 2018; 107(6): 460-470, /https://doi.org/10.1007/s00392-018-1207-5.
4. Tang Y., Yao L., Liu Z. et al. Peak circulatory power is a strong prognostic factor in patients with idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Respir. Med*. 2018; 135: 29-34, /https://doi.org/10.1016/j.rmed.2018.01.003.
5. Fares W.H., Bellumkonda L., Tonelli A.R. et al. Right atrial pressure/pulmonary artery wedge pressure ratio: A more specific predictor of survival in pulmonary arterial hypertension. *The Journal of heart and lung transplantation : the official publication of the International Society for Heart Transplantation*. 2016; 35(6): 760-767, /https://doi.org/10.1016/j.healun.2015.12.028.
6. Chen L., Larsen C.M., Le R.J. et al. The prognostic significance of tricuspid valve regurgitation in pulmonary arterial hypertension. *Clin. Res. J*. 2018; 12(4): 1572-1580, /https://doi.org/10.1111/crj.12713.
7. Austin C., Burger C., Kane G. et al. High-risk echocardiographic features predict mortality in pulmonary arterial hypertension. *Am. Heart J*. 2017; 189: 167-176, /https://doi.org/10.1016/j.ahj.2017.04.013.
8. Hoette S., Creuze N., Gunther S. et al. RV Fractional Area Change and TAPSE as Predictors of Severe Right Ventricular Dysfunction in Pulmonary Hypertension: A CMR Study. *Lung*. 2018; 196(2): 157-164, /https://doi.org/10.1007/s00408-018-0089-7.
9. Hopper R.K., Wang Y., DeMatteo V. et al. Right ventricular function mirrors clinical improvement with use of prostacyclin analogues in pediatric pulmonary hypertension. *Pulm. Circ*. 2018; 8(2): 2045894018759247, /https://doi.org/10.1177/2045894018759247.
10. Whitaker M.E., Nair V., Sinari S. et al. Diabetes Mellitus Associates with Increased Right Ventricular Afterload and Remodeling in Pulmonary Arterial Hypertension. *Am. J. Med*. 2018; 131(6): 702 e707-702 e713, /https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2017.12.046.
11. Brown S.B., Raina A., Katz D. et al. Longitudinal shortening accounts for the majority of right ventricular contraction and improves after pulmonary vasodilator therapy in normal subjects and patients with

- pulmonary arterial hypertension. *Chest*. 2011; 140(1): 27-33, /https://doi.org/10.1378/chest.10-1136.
12. Badagliacca R., Poscia R., Pezzuto B. et al. Prognostic relevance of right heart reverse remodeling in idiopathic pulmonary arterial hypertension. *The Journal of heart and lung transplantation : the official publication of the International Society for Heart Transplantation* 2017, /https://doi.org/10.1016/j.healun.2017.09.026.
13. Mocerri P., Duchateau N., Baudouy D. et al. Three-dimensional right-ventricular regional deformation and survival in pulmonary hypertension. *Eur. Heart. J. Cardiovasc. Imaging*. 2018; 19(4): 450-458, /https://doi.org/10.1093/ehjci/jex163.
14. Frantz R.P., Farber H.W., Badesch D.B. et al. Baseline and Serial Brain Natriuretic Peptide Level Predicts 5-Year Overall Survival in Patients With Pulmonary Arterial Hypertension: Data From the REVEAL Registry. *Chest*. 2018; 154(1): 126-135, /https://doi.org/10.1016/j.chest.2018.01.009.
15. Sargento L., Longo S., Lousada N. et al. Nt-ProBNP, Anaemia and Renal function are independent predictors of hospitalization in outpatients with pulmonary artery hypertension. *Rev. Port. Pneumol* (2006). 2015; 21(1): 46-47, /https://doi.org/10.1016/j.rppnen.2014.09.004.
16. Soon E., Doughty N.J., Treacy C.M. et al. Log-transformation improves the prognostic value of serial NT-proBNP levels in apparently stable pulmonary arterial hypertension. *Pulm. Circ.* 2011; 1(2): 244-249, /https://doi.org/10.4103/2045-8932.83450.
17. Placido R., Cortez-Dias N., Robalo Martins S. et al. Prognostic stratification in pulmonary hypertension: A multi-biomarker approach. *Rev. Port. Cardiol.* 2017; 36(2): 111-125, /https://doi.org/10.1016/j.repc.2016.08.005.
18. Snipelisky D., Jentzer J., Batal O. et al. Serum albumin concentration as an independent prognostic indicator in patients with pulmonary arterial hypertension. *Clin. Cardiol.* 2018; 41(6): 782-787, /https://doi.org/10.1002/clc.22954.
19. Bitker L., Sens F., Payet C. et al. Presence of Kidney Disease as an Outcome Predictor in Patients with Pulmonary Arterial Hypertension. *Am. J. Nephrol.* 2018; 47(2): 134-143, /https://doi.org/10.1159/000487198.
20. Gall H., Felix J.F., Schneck F.K. et al. The Giessen Pulmonary Hypertension Registry: Survival in pulmonary hypertension subgroups. *The Journal of heart and lung transplantation : the official publication of the International Society for Heart Transplantation*. 2017; 36(9): 957-967, /https://doi.org/10.1016/j.healun.2017.02.016.
21. Benza R.L., Gomberg-Maitland M., Miller D.P. et al. The REVEAL Registry risk score calculator in patients newly diagnosed with pulmonary arterial hypertension. *Chest*. 2012; 141(2): 354-362, /https://doi.org/10.1378/chest.11-0676.
22. Sithampanathan S., Nair A., Thirugnanasothy L. et al. Survival in portopulmonary hypertension: Outcomes of the United Kingdom National Pulmonary Arterial Hypertension Registry. *The Journal of heart and lung transplantation : the official publication of the International Society for Heart Transplantation*. 2017; 36(7): 770-779, /https://doi.org/10.1016/j.healun.2016.12.014.
23. Manders E., Bonta P.I., Kloek J.J. et al. Reduced force of diaphragm muscle fibers in patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Am. J. Physiol. Lung. Cell. Mol. Physiol.* 2016; 311(1): L20-28, /https://doi.org/10.1152/ajplung.00113.2016.
24. Robalino B.D., Moodie D.S.: Association between primary pulmonary hypertension and portal hypertension: analysis of its pathophysiology and clinical, laboratory and hemodynamic manifestations. *J. Am. Coll. Cardiol.* 1991; 17(2): 492-498.
25. Assaggaf H., Felty Q.: Gender, Estrogen, and Obliterative Lesions in the Lung. *Int. J. Endocrinol.* 2017; 2017: 8475701, /https://doi.org/10.1155/2017/8475701.
26. Wijeratne D.T., Lajkosz K., Brogly S.B. et al. Increasing Incidence and Prevalence of World Health Organization Groups 1 to 4 Pulmonary Hypertension: A Population-Based Cohort Study in Ontario, Canada. *Circ. Cardiovasc. Qual. Outcomes*. 2018; 11(2): e003973, /https://doi.org/10.1161/CIRCOUTCOMES.117.003973.
27. Evans J.D., Girerd B., Montani D. et al. BMPR2 mutations and survival in pulmonary arterial hypertension: an individual participant data meta-analysis. *The Lancet Respiratory medicine*. 2016; 4(2): 129-137, /https://doi.org/10.1016/S2213-2600(15)00544-5.
28. Treacy C.M., Buasso D.T., Doughty N. et al. P139 Survival of Idiopathic Pulmonary Arterial Hypertension BMPR2 Mutation Carriers Vs BMPR2 Non Carriers. *Thorax*. 2012; 67(Suppl 2): A122.121-A122, /https://doi.org/10.1136/thoraxjnl-2012-202678.422.
29. Morrisroe K., Stevens W., Huq M. et al. Survival and quality of life in incident systemic sclerosis-related pulmonary arterial hypertension. *Arthritis. Res. Ther.* 2017; 19(1): 122, /https://doi.org/10.1186/s13075-017-1341-x.
30. Kawut S.M., Horn E.M., Berekashvili K.K. et al. New predictors of outcome in idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Am. J. Cardiol.* 2005; 95(2): 199-203, /https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2004.09.006.
31. Elliott C.G., Glissmeyer E.W., Havlena G.T. et al. Relationship of BMPR2 Mutations to Vasoreactivity in Pulmonary Arterial Hypertension. *Circulation*. 2006; 113(21): 2509-2515, /https://doi.org/10.1161/circulationaha.105.601930.
32. van der Bruggen C.E., Happe C.M., Dorfmueller P. et al. Bone Morphogenetic Protein Receptor Type 2 Mutation in Pulmonary Arterial Hypertension: A View on the Right Ventricle. *Circulation*. 2016; 133(18): 1747-1760, /https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.115.020696.
33. Pfarr N., Fischer C., Ehlken N. et al. Hemodynamic and genetic analysis in children with idiopathic, heritable, and congenital heart disease associated pulmonary arterial hypertension. *Respir. Res.* 2013; 14: 3, /https://doi.org/10.1186/1465-9921-14-3.
34. Leopold J.A., Maron B.A.: Molecular Mechanisms of Pulmonary Vascular Remodeling in Pulmonary Arterial Hypertension. *International journal of molecular sciences*. 2016; 17(5), /https://doi.org/10.3390/ijms17050761.
35. Eyries M., Montani D., Girerd B. et al. EIF2AK4 mutations cause pulmonary veno-occlusive disease, a recessive form of pulmonary hypertension. *Nature genetics*. 2014; 46(1): 65-69, /https://doi.org/10.1038/ng.2844.
36. Montani D., Girerd B., Jais X. et al. Clinical phenotypes and outcomes of heritable and sporadic pulmonary veno-occlusive disease: a population-based study. *Lancet Resp. Med.* 2017; 5(2): 125-134, /https://doi.org/10.1016/S2213-2600(16)30438-6.
37. Navas Tejedor P., Palomino Doza J., Tenorio Castano J.A. et al. Variable Expressivity of a Founder Mutation in the EIF2AK4 Gene in Hereditary Pulmonary Venocclusive Disease and Its Impact on Survival. *Rev. Esp. Cardiol (Engl Ed)*. 2018; 71(2): 86-94, /https://doi.org/10.1016/j.rec.2017.03.034.
38. Hoepfer M.M., Kramer T., Pan Z. et al. Mortality in pulmonary arterial hypertension: prediction by the 2015 European pulmonary hypertension guidelines risk stratification model. *Eur. Res. J.* 2017; 50(2), /https://doi.org/10.1183/13993003.00740-2017.
39. Kylhammar D., Kjellstrom B., Hjalmarsson C. et al. A comprehensive risk stratification at early follow-up determines prognosis in pulmonary arterial hypertension. *Eur. Heart. J.* 2017; /https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehx257.
40. Boucly A., Weatherald J., Savale L. et al. Risk assessment, prognosis and guideline implementation in pulmonary arterial hypertension. *Eur. Res. J.* 2017; 50(2), /https://doi.org/10.1183/13993003.00889-2017.

Для корреспонденции/Corresponding author
Затеишиков Дмитрий Александрович/ Zateyshchikov Dmitry
dz@bk.ru

Конфликт интересов отсутствует

Методы выявления и оценка риска осложнений при наследственнообусловленных нарушениях липидного обмена во врачебной практике. Обзор литературы

Н.Н. Суворова

ГБУЗ «Городская поликлиника № 62» Департамента здравоохранения Москвы

Methods for identifying and risk assessment of complications in hereditary disorders of lipid metabolism in medical practice. Literature review

N.N. Suvorova

City Polyclinic No. 62 of the Moscow City Health Department

Аннотация

Дислипидемия относится к одним из ведущих модифицируемых факторов риска развития сердечно-сосудистых заболеваний. В современной литературе накапливаются сведения о роли генетических факторов в патогенезе дислипидемий. Семейная гиперхолестеринемия является моногенным заболеванием с преимущественно аутосомно-доминантным типом наследования и сопровождается преждевременным развитием и прогрессированием атеросклероза, повышением риска смертности, как правило, в молодом возрасте. Существующие диагностические алгоритмы выявления семейной гиперхолестеринемии позволяют достичь минимальных рисков развития сердечно-сосудистых заболеваний и обеспечить лучшую терапевтическую стратегию. Использование методик секвенирования следующего поколения в диагностике генетической патологии и дальнейшее накопление данных о предикторах дислипидемий - важные научные направления, целью которых является разработка стратегии раннего начала лечения до появления первых клинических проявлений заболевания и в конечном итоге увеличение продолжительности жизни.

Ключевые слова: семейная гиперхолестеринемия, атеросклероз, дислипидемии, холестерин, липопротеиды низкой плотности, генетический анализ.

Abstract

Dyslipidemia is one of the leading modifiable risk factors for cardiovascular diseases. In the modern literature, information about the role of genetic factors in the pathogenesis of dyslipidemia is accumulated. Familial hypercholesterolemia is a monogenic disease with a predominantly autosomal dominant inheritance and is accompanied by premature development and progression of atherosclerosis, increased mortality risk, usually at a young age. Existing diagnostic algorithms for the detection of familial hypercholesterolemia make it possible to achieve minimal risks of cardiovascular diseases and provide the better therapeutic strategy. The use of next-generation sequencing in the diagnosis of genetic pathology and the further accumulation of data on predictors of dyslipidemia are important scientific directions, the purpose of which is developing an early treatment strategy before the first clinical manifestations of the disease and ultimately increasing life expectancy.

Key words: familial hypercholesterolemia, atherosclerosis, dyslipidemia, cholesterol, low-density lipoproteins, genetic analysis.

Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) остаются ведущей причиной смертности в Российской Федерации. По данным Росстата за 2016 г., смертность от ССЗ составила 616 на 100 000 населения, а абсолютные потери – около 900 000 человек. К ведущим модифицируемым факторам риска, способствующим развитию сердечно-сосудистой патологии, относится дислипидемия [1, 2]. Постоянное накопление информации о патогенезе заболеваний, относимых к группе дислипидемий, привело к пониманию того, насколько значительную роль в их развитии играют генетические факторы.

Семейная гиперхолестеринемия (СГХС) – распространенная моногенная дислипидемия. Ее определяют, как аутосомно-доминантное заболевание, связанное с нарушением метаболиз-

ма липопротеидов, характеризующееся повышением уровня холестерина и липопротеидов низкой плотности (ЛПНП) [3]. Предполагается, что большая часть случаев СГХС вызваны патологическими вариантами генов ЛПНП-рецепторов (LDLR), аполипопротеина В (АПОВ) и пропротеиновой конвертазы субтилизин-кексинового типа 9 (PCSK9) [4]. Считается, что патогенные варианты одного из этих генов выявляются примерно у 70% больных, у которых в соответствии с критериями СГХС она устанавливается как имеющаяся определенно, и у 20% с фенотипически вероятным/возможным диагнозом СГХС. В то же время существенное увеличение числа данных и удешевление диагностики в связи с появлением методик секвенирования следующего поколения де-

лает очевидным тот факт, что в ближайшее время этот список будет существенно расширен.

По некоторым данным [5], в разных популяциях частота встречаемости СГХС колеблется от 1:500 до 1:200 случаев. Результаты многочисленных исследований подтверждают тот факт, что в этой группе лиц атеросклероз начинается существенно раньше, что приводит к повышению смертности в раннем возрасте [6]. Моногенная дислипидемия лежит в основе примерно 15% инфарктов миокарда, произошедших в возрасте до 55 лет.

Несмотря на значимую распространенность СГХС и доступность эффективных методов лечения, это заболевание остается недиагностированным и нелеченным. Согласно некоторым оценкам, СГХС диагностируется не более чем в 20% случаев и лишь малой части этих больных проводится надлежащее лечение.

СГХС – это аутосомно-доминантное заболевание, наследуемое с так называемым эффектом дозы гена, при котором у пациентов с гомозиготной формой заболевания имеется более выраженная симптоматика, чем с гетерозиготной [7]. Во множестве случаев, обозначенных как «гомозиготная СГХС», причиной болезни на самом деле является совокупность гетерозиготных мутаций, что может определять терапевтическую стратегию.

Тяжесть клинической картины «гомозиготной» СГХС зависит не от того, истинна ли гомозиготность, а от того, в какой степени специфическая мутация препятствует метаболизму ЛПНП у конкретного пациента. Другие генетические изменения, которые вызывают не столь значительное повышение уровня холестерина, ЛПНП, также могут влиять на концентрацию ЛПНП у пациентов с СГХС и способствовать повышению сердечно-сосудистого риска [8, 9].

Гетерозиготные пациенты с СГХС имеют высокий уровень ЛПНП с рождения, более высокий риск раннего начала ишемической болезни сердца. У таких пациентов при отсутствии лечения часто встречаются сухожильные ксантомы и часто имеется семейный анамнез гиперхолестеринемии.

Для своевременного обнаружения больных семейной формой дислипидемии наиболее актуальным на сегодняшний день является создание диагностической системы – алгоритма выявления, что позволит сформировать скоординированную схему действий на популяционном и индивидуальном уровне, направленную на устранение или сведение к минимуму рисков развития ССЗ и связанной с ними потери трудоспособности.

Критерии голландской сети липидных клиник

Критерии		Баллы
Семейный анамнез	Родственники 1-й степени родства с ранней ИБС	1
	Родственники 1-й степени родства с ЛПНП > 95 перцентиля (с учетом возраста, пола и страны)	1
	Родственники 1-й степени	2
	Дети до 18 лет с повышенным уровнем ЛПНП	2
Анамнез больного	Ранняя ИБС	2
	Ранняя ЦВБ или периферический атеросклероз	1
Осмотр	Сухожильные ксантомы	6
	Липоидная дуга роговицы у лиц моложе 45 лет	4
Уровень ЛПНП, ммоль/л	> 8,5	8
	6,5-8,4	5
	5,0-6,4	3
	4,0-4,9	1
Генетическое тестирование		
	Выявление известной мутации гена LDLR, APOB или PCSK9	8

Примечание: ИБС – ишемическая болезнь сердца, ЛПНП – липопротеиды низкой плотности, ЦВБ – цереброваскулярная болезнь.

История создания диагностических алгоритмов выявления семейной гиперхолестеринемии связана с разработкой рекомендаций группами американских и европейских экспертов. В настоящее время для диагностики семейной гиперхолестеринемии чаще используются следующие критерии: британские (Simon Broom Registry), голландские (DLCN – Dutch Lipid Clinic Network) и американские (MEDPED – Make Early Diagnosis to Prevent Early Death) [6, 10-12]. Британские и голландские критерии основаны на фенотипических, семейных анамнестических данных и генетических признаках. В зависимости от комбинации этих факторов, согласно голландским критериям, диагноз семейной гиперхолестеринемии может быть определенным, вероятным и возможным (табл. 1), согласно британским (Simon Broom Registry) – определенным и вероятным (табл. 2). Голландские критерии получили более широкое признание благодаря своей простоте и полноте. Одним из преимуществ голландских критериев является то, что они выявляют генный дефект, который приводит к СГХС, что в свою очередь обеспечит пациенту с СГХС лучшую терапевтическую стратегию.

Таблица 2

Критерии регистра SimonBroome

Критерий
Определенная семейная гиперхолестеринемия: Общий холестерин более 7.5 ммоль/л или ЛПНП более 4.9 ммоль/л у взрослых Общий холестерин более 6.7 ммоль/л или ЛПНП более 4.0 ммоль/л у детей до 16 лет
В сочетании с
Сухожильными ксантомами у родственников 1-й или 2-й степени родства
Или
Наличие патологического варианта в одном из генов (LDLR, PCSK9 или APOB)
Возможная семейная гиперхолестеринемия: Общий холестерин более 7.5 ммоль/л или ЛПНП более 4.9 ммоль/л у взрослых Общий холестерин более 6.7 ммоль/л или ЛПНП более 4.0 ммоль/л у детей до 16 лет
В сочетании с
Семейным анамнезом инфаркта миокарда в возрасте до 50 лет (у родственников 2-й степени родства) или до 60 лет (у родственников 1-й степени родства)
Или
Семейный анамнез повышенного урона общего холестерина более 7.5 ммоль/л у взрослых родственников 1-й или 2-й степени родства или более 6.7 ммоль/л у детей в возрасте до 16 лет

Примечание: ЛПНП – липопротеиды низкой плотности

Таблица 3

Диагностические критерии системы MEDPED (США) для выявления семейной гиперхолестеринемии

Возраст, годы	Общий холестерин у родственников 1-й степени родства, ммоль/л	Общий холестерин у родственников 2-й степени родства, ммоль/л	Общий холестерин у родственников 3-й степени родства, ммоль/л	Общий холестерин в популяции, ммоль/л
< 20	5.7	5.9	6.2	7.0
20-29	6.2	6.5	6.7	7.5
30-39	7.0	7.2	7.5	8.8
≥ 40	7.5	7.8	8.0	9.3

Критерии MEDPED наиболее просты для использования, в его основе для постановки диагноза имеет значение только уровень холестерина, стандартизированный по степени родства и возрасту пациента (табл. 3).

Выявление индексного случая (пациент с установленным диагнозом СГХС) связано с проведением так называемого целевого скрининга, под которым понимают оценку на предмет наличия заболевания у больных родственников, состояние которых может быть обусловлено наличием семейной гиперхолестеринемии. Прежде всего, здесь идет речь о больных с ранними проявлениями атеросклероза – острым коронарным синдромом (ОКС), атеротромботическим инсультом и т.д. у мужчин в возрасте до 55 лет, у женщин до 60. При этом границы возраста весьма условны и в разных случаях используются разные значения. Среди больных, у которых инфаркт миокарда развился в возрасте до 45 лет, частота обнаружения семейной гиперхолестеринемии может достигать 9% [13]. Этот факт подтверждается результатами нескольких иссле-

дований в различных странах. Так, в Японии среди больных, перенесших инфаркт миокарда в молодом возрасте, при применении критериев Японской ассоциации атеросклероза частота встречаемости семейной гиперхолестеринемии составляет 5,7% [14]. В регистре EUROSPIRE IV среди перенесших ОКС в возрасте до 50 лет частота встречаемости тех, у кого в соответствии с критериями сети Голландских липидных клиник число баллов превышало 5, составила 15,4%, тех, у кого диагноз не вызывал сомнений (более 8 баллов), оказалось 1,7% [15]. Еще в одном европейском исследовании среди 1451 больного, перенесшего ОКС в раннем возрасте, тех, у кого число баллов по шкале сети Голландских липидных клиник превысило 5, оказалось около 5% [16]. Среди населения Китая доля лиц с наличием определенного или вероятного диагноза семейной гиперхолестеринемии среди «молодых» больных с инфарктом миокарда составляет 7,1% [17]. «Ужесточение» возрастного критерия ранней ишемической болезни сердца приводит к увеличению доли больных с семейной формой ги-

перхолестеринемии. Так, при анализе группы из 320 больных, возраст которых не превышал 35 лет, а повод для госпитализации был ОКС с подъемом сегмента *ST*, у 65 (20,3%) в соответствии с критериями сети Голландских липидных клиник был установлен диагноз определенная/вероятная семейная гиперхолестеринемия и еще у 163 (50,9%) число баллов давало возможность заподозрить заболевание (установлен диагноз возможная семейная гиперхолестеринемия) [18].

Развитием данного подхода является алгоритм, предложенный на основе клинического анализа данных лиц, подвергшихся коронароангиографии. Среди этой группы больных учет возраста выявления заболевания и выраженного повышения ЛПНП позволяет установить семейную форму гиперхолестеринемии в 1 случае из 44 больных, прошедших обследование [19]. Следует отметить, что данные были получены исключительно путем клинической оценки больных. Как правило, поиск патологических вариантов генов, вовлеченных в развитие семейной гиперхолестеринемии, если и проводился, то ограничивался поиском уже известных мутаций у больного, в связи с чем реальная частота заболевания до сих пор остается поводом для дискуссий.

Еще один диагностический алгоритм ведения пациентов с подозрением на семейную гиперхолестеринемия предложен М. Mytilinaiou и соавт. [20]. Его отличительной чертой является четко сформулированная этапность диагностического поиска, что делает этот алгоритм более применимым в реальной врачебной практике. Сам алгоритм состоит из трех основных шагов. Первый шаг – предположение о наличии семейной гиперхолестеринемии – данные, которые врач получает на приеме пациента. К ним относятся сбор анамнестических сведений (наличие у пациента или его родственников атеросклеротических сердечно-сосудистых заболеваний в возрасте моложе 55 лет для мужчин и 60 лет для женщин), результаты осмотра (наличие сухожильных ксантом), данные лабораторной диагностики (повышение уровня ЛПНП > 5 ммоль/л у взрослых или > 4 ммоль/л у детей). После выдвижения предположения о наличии у пациента СГХС врач переходит ко второму шагу, целью которого является подтверждение диагноза СГХС. Во-первых, выполняется оценка пациента по клиническим критериям (Simon-Broome, MEDPED и другим), во-вторых проводится генетическое тестирование. При подтверждении диагноза СГХС происходит переход к третьему шагу – семейному скринингу (авторы рекомендуют проводить скрининг в специализированных липидных центрах).

При использовании генетического анализа (48 известных мутаций гена *LDLR*) частота выявления этой формы семейной гиперхолестеринемии среди больных с «ранним» инфарктом миокарда (у лиц не старше 50 лет) составляет 1,3% против 0,2% в общей популяции [21]. Однако очевиден тот факт, что в подобный анализ не попадают лица с мутациями, не вошедшими в число известных, и больные с поражением других генов, ответственных за развитие семейной гиперхолестеринемии.

При проведении анализа экзота трех генов (*LPLR*, *APOB* и *PCSK9*) целевым секвенированием следующего поколения патологические варианты выявляются примерно в половине случаев при обследовании лиц с определенной/вероятной семейной гиперхолестеринемией. При этом по данным китайских исследователей 67 вариантов были выявлены впервые [22]. Накопление таких данных привело к тому, что была сформулирована концепция «полигенной» гиперхолестеринемии. Участниками «глобального липидного консорциума» было идентифицировано 157 локусов, генетическая вариабельность которых ассоциирована с уровнем холестерина, ЛПНП и риском раннего развития атеросклероза [23]. Очевидно, что такое генетически обусловленное изменение уровня липидов крови может определять разнообразие проявлений СГХС как у имеющих определенный моногенный вариант заболевания, так и в отсутствие значимого дефекта.

Изучение проблемы семейной гиперхолестеринемии привело к появлению новых, эффективных групп гиполипидемических препаратов, таких как ингибиторы микросомального триглицеридпереносящего белка (МТТР) (ломитапид) и ингибиторы *PCSK9* (алирокумаб, эволокумаб) [24]. Эффективность этих препаратов была подтверждена в ходе крупных рандомизированных клинических исследований, что позволило внедрить эти препараты в рутинную практику лечения больных с СГХС [25, 26]. По состоянию на момент написания статьи в России зарегистрированы алирокумаб и эволокумаб. Высокая эффективность новых препаратов в лечении СГХС делает проведение генетического тестирования еще более актуальным. Согласно последним исследованиям, лидирующими странами, использующими генетическое тестирование как пациентов с СГХС, так и их семей, являются Нидерланды, Норвегия, Канада, Австралия и Новая Зеландия, в то время как Россия, США и многие другие страны проводят его лишь в редких случаях [27].

Учитывая возможность применения новых препаратов с доказанной эффективностью, необходимо активное внедрение диагностических алгоритмов диагностики СГХС в рутинную кли-

ническую практику еще на амбулаторном этапе, поскольку начало активного лечения больного СГХС до первых клинических проявлений атеросклероза может существенно повлиять на продолжительность его жизни.

Литература

1. Yusuf S., Hawken S., Ôunpuu S. et al. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case-control study. *Lancet*. 2004; 364(9438): 937-952. doi: 10.1016/S0140-6736(04)17018-9.
2. O'Donnell M.J., Xavier D., Liu L. et al. Risk factors for ischaemic and intracerebral haemorrhagic stroke in 22 countries (the INTERSTROKE study): a case-control study. *Lancet*. 2010; 376(9735): 112-123. doi: 10.1016/S0140-6736(10)60834-3.
3. Bruikman C.S., Hovingh G.K., Kastelein J.J.P. Molecular basis of familial hypercholesterolemia. *Cur. Opin. Cardiol*. 2017; 32(3): 262-266. doi: 10.1097/hco.0000000000000385.
4. Castro A., Johnston T., Hoang L. et al. Genetic Testing for Familial Hypercholesterolemia. *J. Clin. Lipid*. 2018; 12(2): 26-527. doi: 10.1016/j.jacl.2018.03.017.
5. Benn M., Watts G.F., Tybjaerg-Hansen A., Nordestgaard B.G. Mutations causative of familial hypercholesterolaemia: screening of 98 098 individuals from the Copenhagen General Population Study estimated a prevalence of 1 in 217. *Eur. Heart. J*. 2016; 37(17): 1384-1394. doi: 10.1093/eurheartj/ehw028.
6. Watts G.F., Gidding S., Wierzbicki A.S. et al. Integrated guidance on the care of familial hypercholesterolaemia from the International FH Foundation. *Inter. J. Cardiol*. 2014; 171(3): 309-325. doi: 10.1016/j.ijcard.2013.11.025.
7. Sjouke B., Kusters D., Meeike K. et al. Homozygous autosomal dominant hypercholesterolaemia in the Netherlands: prevalence, genotype-phenotype relationship, and clinical outcome. *Eur. Heart. J*. 2015; 36(9): 560-565. doi: 10.1093/eurheartj/ehv058.
8. Do R., Stitzel N.O., Won H-H. et al. Exome sequencing identifies rare LDLR and APOA5 alleles conferring risk for myocardial infarction. *Nature*. 2015; 518(7537): 102-106. doi: 10.1038/nature13917.
9. Futema M., Shah S., Cooper J.A. et al. Refinement of variant selection for the LDL cholesterol genetic risk score in the diagnosis of the polygenic form of clinical familial hypercholesterolemia and replication in samples from 6 countries. *Clin. Chem*. 2015; 61(1): 231-238. doi: 10.1373/clinchem.2014.231365.
10. Goldberg A., Hopkins P., Toth P. et al. Familial hypercholesterolemia: screening, diagnosis and management of pediatric and adult patients: clinical guidance from the National Lipid Association Expert Panel on Familial Hypercholesterolemia. *J. Clin. Lipid*. 2011; 5(3): 133-140. doi: 10.1016/j.jacl.2011.03.001.
11. Ежов М.В., Сергиенко И.В., Рожкова Т.А., Кухарчук В.В., Коновалов Г.А., Мешков А.Н. и др. Диагностика и лечение семейной гиперхолестеринемии (российские рекомендации). *Вестник современной клинической медицины*. 2017; 10(2): 72-79 [Ezhov M.V., Sergienko I.V., Rozhkova T.A., Kukharchuk V.V., Kononov G.A., Meshkov A.N. et al. Diagnostics and treatment of a family hypercholesterolaemia. *Vestnik sovremennoj klinicheskoy mediciny*. 2017; 10(2): 72-79. In Russian]. doi: 10.20969/VSKM.2017.10(2).72-79.
12. Nordestgaard B.G., Chapman M.J., Humphries S.E. et al. Familial hypercholesterolaemia is underdiagnosed and undertreated in the general population: guidance for clinicians to prevent coronary heart disease: Consensus Statement of the European Atherosclerosis Society. *Eur. Heart. J*. 2013; 34(45): 3478-3490. doi: 10.1093/eurheartj/ehv273.
13. Koivisto U.M., Hämmäläinen L., Taskinen M.R. et al. Prevalence of familial hypercholesterolemia among young north Karelian

patients with coronary heart disease: a study based on diagnosis by polymerase chain reaction. *J. Lipid Res*. 1993; 34(2): 269-277.

14. Ohmura H., Fukushima Y., Mizuno A. et al. Estimated Prevalence of Heterozygous Familial Hypercholesterolemia in Patients With Acute Coronary Syndrome. *Intern. Heart J*. 2017; 58(1): 88-94. doi: 10.1536/ihj.16-188.

15. De Backer G., Besseling J., Chapman J. et al. Prevalence and management of familial hypercholesterolaemia in coronary patients: An analysis of EUROASPIRE IV, a study of the European Society of Cardiology. *Atherosclerosis*. 2015; 241(1): 169-175. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2015.04.809.

16. Nanchen D., Gencer B., Auer R. et al. Prevalence and management of familial hypercholesterolaemia in patients with acute coronary syndromes. *Eur. Heart J*. 2015; 36(36): 2438-2445. doi: 10.1093/eurheartj/ehv289.

17. Li S., Zhang Y., Zhu C-G. et al. Identification of familial hypercholesterolemia in patients with myocardial infarction: A Chinese cohort study. *J. Clin. Lipid*. 2016; 10(6): 1344-1352. doi: 10.1016/j.jacl.2016.08.013.

18. Rallidis L.S., Triantafyllis A.S., Tsirebolos G. et al. Prevalence of heterozygous familial hypercholesterolaemia and its impact on long-term prognosis in patients with very early ST-segment elevation myocardial infarction in the era of statins. *Atherosclerosis*. 2016; 249: 17-21. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2016.03.023.

19. Zafir B., Shapira C., Lavie G. et al. Identification and characterization of severe familial hypercholesterolemia in patients presenting for cardiac catheterization. *J. Clin. Lipid*. 2016; 10(6): 1338-1343. doi: 10.1016/j.jacl.2016.08.010.

20. Mytilinaiou M., Kyrou I., Khan M. et al. Familial Hypercholesterolemia: New Horizons for Diagnosis and Effective Management. *Frontiers in pharmacology*. 2018; 9: 707. doi: 10.3389/fphar.2018.00707.

21. Wallace D.F., Subramaniam V.N. Non-HFE haemochromatosis. *World J. Gastroenterol*. 2007; 13(35): 4690-4698. doi: 10.3748/wjg.v13.i35.4690.

22. Li J-J., Li S., Zhu C-G. et al. Familial Hypercholesterolemia Phenotype in Chinese Patients Undergoing Coronary Angiography. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol*. 2017; 37(3): 570-579. doi: 10.1161/atvbaha.116.308456.

23. Willer C.J., Schmidt E.M., Sengupta S. et al. Global Lipids Genetics Consortium. Discovery and refinement of loci associated with lipid levels. *Nature Genetics*. 2013; 45(11): 1274-1283. doi: 10.1038/ng.2797.

24. Ahn C.H., Choi S.H. New drugs for treating dyslipidemia: beyond statins. *Diabet. Metabol. J*. 2015; 39(2): 87-94. doi: 10.4093/dmj.2015.39.2.87.

25. Horwich T.B., Fonarow G.C. Measures of obesity and outcomes after myocardial infarction. *Circulation*. 2008; 118(5): 469-471. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.108.792689.

26. McDonagh M., Peterson K., Holzhammer B., Fazio S. A Systematic Review of PCSK9 Inhibitors Alirocumab and Evolocumab. *J. Manag. Care Spec. Pharm*. 2016; 22(6): 641-653. doi: 10.18553/jmcp.2016.22.6.641.

27. Nordestgaard B.G., Benn M. Genetic testing for familial hypercholesterolaemia is essential in individuals with high LDL cholesterol: who does it in the world? *Eur. Heart J*. 2017; 38(20): 1580-1583. doi: 10.1093/eurheartj/ehx136.

Для корреспонденции/Corresponding author
Суворова Наталья Николаевна / Suvorova Natalia
SuvorovaNN1@zdrav.mos.ru

Конфликт интересов отсутствует

Синдром избыточного бактериального роста в тонкой кишке у больных неалкогольной жировой болезнью печени

М.Д. Ардатская¹, Г.В. Гарушьян², Р.П. Мойсак², Т.Б. Топчий¹

¹ФГБУ ДПО «Центральная государственная медицинская академия» УД Президента России, Москва,

²ФГКУЗ «ГВКГ войск национальной гвардии», Московская область, Балашиха

Prevalence of small intestinal bacterial overgrowth syndrome in patients with nonalcoholic fatty liver disease

M.D. Ardatskaya¹, G.V. Garushyan², R.P. Moysak², T.B. Topchiy¹

¹Central State Medical Academy of Department of Presidential Affairs, Moscow, Russia,

²Central Military Clinical Hospital of National Guard, Moscow region, Balashikha, Russia

Аннотация

Цель исследования – изучить частоту развития синдрома избыточного бактериального роста (СИБР) в тонкой кишке у больных неалкогольной жировой болезнью печени (НАЖБП) различных стадий и оценить влияние терапии с использованием рифаксимина (курсовая терапия) и псиллиума (перманентная терапия).

Обследовано 90 человек, из них 64 мужчины (71,11%), 26 женщин (28,89%) с НАЖБП различных стадий [стеатоз, неалкогольный стеатогепатит (НАСГ) минимальной активности, НАСГ умеренной активности]. Средний возраст больных составил 51,38±7,98 года. Всем пациентам проведен водородный дыхательный тест (ВДТ) с лактулозой для верификации СИБР в тонкой кишке.

Для проведения лечебных мероприятий пациенты НАЖБП разделены на три группы: 1-я группа – 36 человек без СИБР (на фоне модификации образа жизни) получали псиллиум в течение 6 мес; пациентам 2-й группы в дополнение к модификации образа жизни назначали препарат рифаксимин в дозе 800 мг/сут на протяжении 7 дней, а также прием псиллиума в течение всего периода наблюдения (6 мес). Группу сравнения (19 человек) для оценки прогноза течения заболевания составили пациенты НАСГ, отказавшиеся от терапии на разных этапах исследования.

По результатам ВДТ с лактулозой СИБР выявлен у 44 (48,89%) человек. Проведен анализ изменений клинических проявлений СИБР на фоне терапии. В 1-й группе отмечена положительная динамика в виде уменьшения интенсивности симптомов: до лечения жалобы на боли в области живота предъявляли 6 (16,67%) человек, на метеоризм – 5 (13,89%), обстипацию – 2 (5,56%), на диарею – 2 (5,56%), после лечения боли уменьшились у 4 (11,11%), метеоризм – у 4 (11,43%), обстипация и диарея не зафиксированы. Пациенты 2-й группы до лечения предъявляли жалобы на боли в области живота – 20 (57,14%), метеоризм – 17 (48,57%), обстипацию – 14 (40%), диарею – 5 (14,29%). После лечения у всех пациентов 2-й группы отмечена нормализация стула, метеоризм полностью купирован у 13 (37,14%) человек, значительно уменьшился дискомфорт по ходу толстой кишки у 13 больных (37,14%). В группе сравнения наблюдалась отрицательная динамика явлений кишечной диспепсии: количество жалоб на боли в области живота увеличилось с 52,63 до 68,42%, на метеоризм – с 36,84 до 47,37%, на запоры – с 15,79 до 21,05%, на чередование запоров с послаблением – с 5,26 до 15,79%. Динамический контроль параметров ВДТ на 8-е сутки терапии выявил нормализацию показателей у 29 (65,91%), у 4 (9,09%) пациентов с положительным ВДТ показатели снизились с 3-й до 2-й степени, у 2 (4,55%) – с 2-й до 1-й степени. Контрольный ВДТ за 6-месячный период наблюдения показал отсутствие СИБР у всех пациентов 1-й и 2-й терапевтических групп. В то же время в группе сравнения показатели возросли с 52,63 до 63,16%.

Таким образом, пациенты с НАЖБП подлежат обследованию на наличие СИБР с использованием водородного дыхательного теста. По результатам ВДТ у пациентов с НАЖБП различных стадий частота выявления СИБР составила 48,89%. Полученные данные свидетельствуют об эффективности коррекции СИБР у пациентов НАЖБП курсовым приемом рифаксимина и пролонгированным приемом псиллиума (для профилактики рецидивов).

Ключевые слова: НАЖБП, НАСГ, СИБР, микрофлора кишечника, рифаксимин, псиллиум.

Abstract

Aim of investigation: Considering the importance of diagnostics of small intestinal bacterial overgrowth (SIBO) for assessing its impact on clinical manifestations, as well as for the creation of adequate therapy combination, the investigation was devoted to the study of SIBO development frequency in patients NAFLD of different stages.

Material and methods: the study involved 90 persons (64 men (71.11%), 26 women (28.89%) with different stages of NAFLD (steatosis, nonalcoholic steatohepatitis (NASH) of minimal activity, NASH of moderate activity) at the average age of 51.38±7.98 years old.

SIBO was verified by hydrogen breath test with lactulose (LHBT).

According to the treatment type patients with NAFLD were divided in 3 groups. The first group of 36 people without SIBO (on the background of lifestyle modification) received a 6-month intake of psyllium. The second group of 35 people with SIBO in addition to

lifestyle modification received a 7-day course of rifaximin and psyllium during the period of observation (6 months). Comparison group to assess the prognosis of the disease consisted of 19 patients with NASH who refused therapy at different stages of the investigation.

Results: SIBO was detected in 44 (48.89%). We analyzed the dynamics of clinical manifestations of SIBO in the course of therapy. In the group 1 there was a positive dynamics in the form of reducing the intensity of symptoms: before the treatment, complaints on abdominal pain were made by 6 (16.67%) people, flatulence – 5 (13.89%), obstipation – 2 (5.56%), diarrhea – 2 (5.56%), after the treatment of pain decreased in 4 (11.11%), flatulence – 4 (11.11%), obstipation and diarrhea were not recorded. Patients of group 2 before treatment complained on abdominal pain – 20 (57.14%), flatulence – 17 (48.57%), obstipation – 14 (40%), diarrhea – 5 (14.29%). After treatment, all patients of group 2 showed no diarrhea, flatulence was completely suppressed in 13 (37.14%) people, discomfort in the colon significantly decreased – in 13 patients (37.14%). The comparison group showed a negative trend of the symptoms of intestinal dyspepsia: complaints on abdominal pain increased from 52.63% to 68.42%, flatulence – from 36.84% to 47.37%, obstipation – from 15.79% to 21.05%, obstipation and relief interchange – from 5.26% to 15.79%. Dynamic control of LHBT parameters on the 8th day of therapy revealed normalization of its indicators in 29 (65.91%) patients, in 4 (9.09%) patients with positive LHBT its degree decreased from the 3rd to the 2nd, in 2 (4.55%) patients – from the 2nd to the 1st degree. Final LHBT after 6-month period of observation showed absence of SIBO in all patients of group 1 and 2. At the same time, in the comparison group the frequency of SIBO occurrence increased from 52.63% to 63.16%.

Conclusion:

1. The study showed that 48.89% of patients with NAFLD of different stages had concomitant SIBO that increased along the severity of the underlying disease.

2. Therapeutic correction of SIBO significantly reduces the manifestations of intestinal dyspepsia and improves the quality of life of the patients.

Key words: NAFLD, NASH, SIBO, gut microbiome, rifaximin, psyllium.

Интерес ученых во всем мире к роли микробиоты в качестве регулятора процессов обмена и участника становления таких сложных патологических процессов, как инсулинорезистентность, воспаление жировой ткани, активация иммунного воспаления, возрастает лавинообразно, и это неслучайно. Международные крупномасштабные исследования свидетельствуют о том, что микробиота оказывает активное влияние на здоровье человека, а также является ключевым звеном патогенеза многих воспалительных и метаболических заболеваний [1–8].

Взаимоотношения хозяин–микробиота носят сложный характер, реализующийся на многих уровнях (метаболическом, регуляторном, внутриклеточном и генетическом), поэтому нормальный состав кишечной флоры и ее функциональная активность целиком зависят от нормального физиологического состояния макроорганизма. Факторами нарушения микробиоценоза являются: стресс, неадекватное питание, заболевания желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) и других органов, инфекционные болезни, хирургические и медикаментозные вмешательства, в частности, антибактериальные препараты, иммунные нарушения, влияние факторов внешней среды и др. [9, 10].

Общая численность микроорганизмов, обитающих в различных биотопах человеческого организма, достигает величины порядка 10^{15} . Примерно 15–16% микроорганизмов приходится на ротоглотку; урогенитальный тракт, исключая вагинальный отдел (9%), заселен довольно слабо (2%); на кожные покровы приходится 12%. Таким образом, основная часть (более 60%) [11] ми-

крофлоры заселяет различные отделы ЖКТ, наиболее разнообразной и многочисленной является микрофлора толстой кишки (10^{12} КОЕ/мл).

Содержание бактерий в проксимальных отделах тонкой кишки в норме не превышает 10^5 КОЕ/мл. Этот микробиоценоз устойчив благодаря функционированию илеоцекального клапана, адекватной двигательной активности пищеварительного тракта, нормальному уровню секреции соляной кислоты. При нарушении или недостаточности защитных механизмов может возникнуть избыточная контаминация тонкой кишки за счет транслокации грамотрицательной фекальной флоры. Такое патологическое состояние квалифицируется как синдром избыточного бактериального роста (СИБР) [12–14]. Микробиологическим критерием СИБР является присутствие фекальных микроорганизмов в концентрации более 10^5 КОЕ/мл аспириата из тощей кишки [13].

Клинические проявления СИБР неспецифичны, возможно также бессимптомное течение заболевания [15]. При этом распространенность СИБР у практически здоровых пациентов составляет, по данным исследователей, 0 – 20%. Различные патологии ЖКТ сопровождаются СИБР в 70 – 97% случаев [14, 16–18]. Учеными установлено, что частота выявления нарушений микробиоценоза кишечника при заболеваниях печени варьирует от 50 до 100 % случаев [19, 20], причем тяжесть клинических проявлений заболевания нередко связывают с выраженностью изменений микробиоценоза кишечника.

В последнее время наблюдается значительный рост количества пациентов, страдающих неалко-

гольной жировой болезнью печени (НАЖБП), которая становится одним из наиболее частых заболеваний гепатопанкреатодуоденальной системы [21, 22]. По результатам водородного дыхательного теста (ВДТ) у 50-75% больных неалкогольным стеатогепатитом (НАСГ) выявляют избыточную бактериальную пролиферацию в тонкой кишке [23–25]. Максимальная выраженность роста бактерий отмечается у этих больных с исходом в цирроз печени (ЦП). По данным зарубежных исследователей, СИБР выявляется у 49-60% больных ЦП. Отечественными исследователями СИБР обнаружен у 69% больных ЦП [26]. Частота регистрации СИБР возрастает при увеличении класса цирроза по Child-Pugh (30,8% – при классе А, 69,2% – при В и С), при этом все авторы сообщают о корреляции между СИБР и тяжестью заболевания печени [19, 27]. Однако на сегодняшний день проведено недостаточно исследований, посвященных изучению особенностей влияния наличия СИБР на тяжесть течения такого заболевания, как НАЖБП.

Наиболее ценными с точки зрения диагностики СИБР являются водородные дыхательные тесты (ВДТ) с углеводсодержащими субстратами, позволяющие определить концентрацию водорода в выдыхаемом воздухе [13, 18, 28]. Преимуществами этих исследований являются неинвазивность, доступность, легкость выполнения и сравнительно небольшая стоимость.

Для лечения СИБР в настоящее время наиболее часто применяются невсасывающиеся в кишечнике антибиотики широкого спектра действия (рифаксимин). Для восстановления нормальной микрофлоры и профилактики рецидивов СИБР после антибактериального лечения применяют про- и пребиотики [19, 29, 30].

С учетом важности диагностики СИБР для оценки его влияния на клинические проявления, а также для формирования адекватных терапевтических мероприятий нами была поставлена цель: изучить частоту развития СИБР в тонкой кишке у больных НАЖБП различных стадий и оценить влияние терапии с использованием рифаксимины (курсовая терапия) и псиллиума (перманентная терапия).

Критерием включения в исследование являлось наличие НАЖБП различных стадий, верифицированной на основании клинико-лабораторного и инструментального исследования в соответствии с «Клиническими рекомендациями по диагностике и лечению неалкогольной жировой болезни печени Российского общества по изучению печени и Российской гастроэнтерологической ассоциации» [31].

Критерии исключения: пациентов не включали в исследование при установленном употреблении алкоголя в гепатотоксических дозах (для мужчин более 40 мл чистого этанола в день, для женщин более 20 мл чистого этанола в день), наличие признаков патологии печени, отличной от НАЖБП (вирусные гепатиты, алкогольный гепатит, аутоиммунные заболевания печени).

Материалы и методы

В ходе работы обследовано 90 человек, из них 64 мужчины (71,11%), 26 женщин (28,89%) с НАЖБП различных стадий (стеатоз выявлен у 30 пациентов, НАСГ минимальной активности у 30 пациентов, НАСГ умеренной активности у 30 пациентов). Средний возраст больных составил $51,38 \pm 7,98$ года.

До начала исследования пациенты предъявляли следующие жалобы: дискомфорт и боли в животе – 36 (40%), вздутие живота, метеоризм, флатуленция – 29 (32,22%), обстипация – 19 (21,11%), диарея – 9 (10%), чередование запоров с послаблением – 4 (4,44%).

ВДТ проводился на аппарате «Gastrolyzer» (Bedfont Scientific Ltd., Великобритания) с нагрузкой лактулозой в объеме 20 г (30 мл препарата дюфалак, Abbott), после 12-часового голодания. Накануне исследования пациенты соблюдали диету, во время проведения исследования и до него запрещалось курение. Наблюдение за пациентами проводилось в течение 120 мин с измерением уровня градиента водорода (ppm) через каждые 15 мин.

Критериями наличия СИБР у больных считалось возрастание концентрации водорода в выдыхаемом воздухе на 12 ppm от исходного уровня или повышение уровня градиента водорода выше 20 ppm за 90 мин исследования ВДТ. Степень тяжести СИБР оценивалась в зависимости от уровня повышения водорода:

- 1-я степень – повышение от 20 до 50 ppm,
- 2-я степень – повышение от 50 до 100 ppm,
- 3-я степень – повышение более 100 ppm [32].

Для проведения лечебных мероприятий пациенты НАЖБП разделены на три группы: 1-я группа – 36 человек без СИБР (на фоне модификации образа жизни) получали псиллиум в течение 6 мес; пациентам 2-й группы в дополнение к модификации образа жизни назначали препарат рифаксимин в дозе 800 мг/сут на протяжении 7 дней, а также прием псиллиума в течение всего периода наблюдения (6 мес). Группу сравнения – 3-ю (19 человек) для оценки прогноза течения заболевания составили 19 пациентов с НАСГ, отказавшихся от терапии на разных этапах исследования.

Результаты и обсуждение

По результатам ВДТ с лактулозой СИБР выявлен у 44 (48,89%) человек, из них на стадии стеатоза печени СИБР диагностирован у 10 (22,73%) пациентов, при НАСГ минимальной активности - у 14 (31,82%), при НАСГ умеренной активности - у 20 (45,45%), что свидетельствует о взаимосвязи нарушений микробиоценоза кишечника и тяжести течения данного заболевания печени. В целом полученные результаты согласуются с данными, приводимыми в литературе [19, 21, 27].

Для проведения лечебных мероприятий пациенты разделены на три группы. В качестве базовой терапии всем больным с НАЖБП даны рекомендации по модификации образа жизни (в том числе по ограничению общей калорийности рациона на 25% от исходной и по увеличению физической нагрузки), в соответствии с современными рекомендациями [31, 33].

Пациентам 1-й группы – 36 человек без СИБР (из них 20 страдали стеатозом печени, 16 – НАСГ минимальной активности) – в дополнение к модификации образа жизни назначали 6-месячный прием псиллиума в средней дозе 14,3+3,8 г/сут: по 1 пакету 5-6 раз в день за 15 мин до приема пищи в целях обеспечения нормальной работы МК. Присущий псиллиуму пребиотический эффект стимулирует рост бифидобактерий и лактобактерий, нормализуя состав МК, и дает возможность осуществлять профилактику СИБР. Кроме того, положительные эффекты псиллиума на различные звенья метаболической цепи способствуют не только коррекции массы тела, но и улучшению общего состояния печени.

Пациентам 2-й группы (35 человек) с установленным СИБР различной степени тяжести в дополнение к модификации образа жизни назначали препарат рифаксимин в дозе 800 мг/сут на протяжении 7 дней для проведения деконтами-

нации тонкой кишки, а также прием псиллиума в течение всего периода наблюдения (6 мес).

Группу сравнения (19 человек) составили 9 пациентов без СИБР, а также 10 человек с СИБР, отказавшихся от терапии на разных этапах исследования в силу ряда причин, в том числе в связи с неудовлетворительной переносимостью препарата. В данной группе не проводились лечебные мероприятия, направленные на коррекцию микробиоценоза кишечника для оценки прогноза течения заболевания.

После лечения рифаксимином анализировались жалобы больных 2-й группы и проводился динамический контроль параметров ВДТ для оценки влияния комбинированной терапии на течение СИБР как одного из важнейших компонентов развития НАСГ. Получены следующие результаты: у 29 человек СИБР не выявлен; у 6 сохранился положительный повторный ВДТ (из них у 4 пациентов выявлен СИБР 2-й степени и у 2 – СИБР 1-й степени). Следует отметить, что все указанные пациенты страдали НАСГ умеренной степени активности. Пациентам с сохраняющимся СИБР проведен повторный курс санации кишечника рифаксимином на фоне пролонгированного приема псиллиума по представленным выше схемам. Контрольный ВДТ показал отсутствие СИБР у всех 6 больных.

Анализ изменений клинических проявлений на фоне терапии представлен в таблице.

Выявлено, что после проведенного лечения наблюдалась положительная динамика в виде уменьшения интенсивности основных симптомов. В 1-й группе до лечения жалобы на боли в области живота предъявляли 6 (16,67%) человек, на метеоризм, вздутие живота и флатуленцию – 5 (13,89%), обстипацию – 2 (5,56%), на диарею – 2 (5,56%). После лечения боли уменьшились у 4 (11,11%), метеоризм – у 4 (11,11%), об-

Таблица

Динамика клинических проявлений СИБР в тонкой кишке у больных НАЖБП

Жалобы	До лечения			После лечения		
	1-я группа	2-я группа	3-я группа	1-я группа	2-я группа	3-я группа
Дискомфорт/боль в животе	6 (16,67%)	20 (57,14%)	10 (52,63%)	2 (5,56%)	7*,** (20%)	13** (68,42%)
Вздутие живота, метеоризм и флатуленция	5 (13,89%)	17 (48,57%)	7 (36,84%)	1* (2,78%)	4*,** (11,43%)	9** (47,37%)
Обстипация	2 (5,56%)	14 (40%)	3 (15,79%)	0 (0%)	3*,** (8,57%)	4** (21,05%)
Диарея	2 (5,56%)	5 (14,29%)	2 (10,53%)	0 (0%)	0*,** (0%)	2** (10,53%)
Чередование запоров с послаблением	0 (0%)	3 (8,57%)	1 (5,26%)	0 (0%)	1** (2,86%)	3** (15,79%)
СИБР (по результатам ВДТ)	0 (0%)	34 (97,14%)	10 (52,63%)	0 (0%)	0*,** (0%)	12** (63,16%)

* $p < 0,05$ при сравнении показателей до и после лечения в 1-й и 2-й группах.

** $p < 0,05$ при сравнении показателей во 2-й и 3-й группах.

стипация и диарея не зафиксированы. Наибольший регресс маркеров функциональной диспепсии зарегистрирован во 2-й группе. Пациенты данной группы до лечения предъявляли жалобы на боли в области живота — 20 (57,14%), метеоризм — 17 (48,57%), обстипацию — 14 (40%), диарею — 5 (14,29%). После лечения у всех пациентов 2-й группы отмечена нормализация стула, метеоризм полностью купирован у 13 человек, значительно уменьшился болезненный дискомфорт по ходу толстой кишки у 13 больных.

При этом в группе сравнения без лечебных мероприятий, направленных на нормализацию МК, зафиксирована отрицательная динамика: количество жалоб на боли в области живота увеличилось с 52,63 до 68,42%, на метеоризм — с 36,84 до 47,37%, на запоры — с 15,79 до 21,05%, на чередование запоров с послаблением — с 5,26 до 15,79%. Клиническая картина подтверждается результатами контрольного ВДТ: частота СИБР в данной группе возросла на 20%.

Проведенное исследование показало, что практически у половины пациентов с НАЖБП различных стадий имелся сопутствующий СИБР в тонкой кишке, причем наибольшее количество составили больные с НАСГ минимальной и умеренной активности. Связь данной нозологии с СИБР подтверждается целым рядом исследований [23–25, 34]. Наличие СИБР в кишечнике рассматривается в качестве одной из основных причин, способствующих трансформации стеатоза в НАСГ. Показано, что СИБР и транслокация кишечной флоры приводят к развитию оксидативного стресса и активации системного воспалительного ответа. В свою очередь оксидативный стресс индуцирует воспаление через синтез провоспалительных цитокинов. Взаимодействие оксидативного стресса и цитокинов в конечном счете приводит к нарушению равновесия фиброгенез — фибролиз с активацией фиброгенеза в печени. Существование связи между наличием СИБР, воспалением, повреждением печени и дальнейшим фиброгенезом на сегодняшний день доказано в отдельных экспериментах.

В настоящее время вопрос о необходимости коррекции СИБР и эндотоксемии как причины индукции и персистенции воспалительного компонента НАСГ находится в стадии обсуждения. В этих условиях дальнейшее исследование эффективности комбинированной терапии (курсовой прием рифаксимины + пролонгированный прием псиллиума), направленной на коррекцию СИБР и нормализацию качественного и количественного состава микробиоты у пациентов с НАЖБП, является одним из наиболее перспективных направлений.

Выводы

4. Пациенты с НАЖБП подлежат обследованию на наличие СИБР с использованием водородного дыхательного теста.

5. По результатам ВДТ у пациентов с НАЖБП различных стадий частота выявления СИБР составила 48,89%.

6. Исследование показало эффективность коррекции СИБР у пациентов НАЖБП курсовым приемом рифаксимины и пролонгированным приемом псиллиума (для профилактики рецидивов).

Литература

1. Bajaj J.S., Heuman D.M., Hylemon P.B. et al. Altered profile of human gut microbiome is associated with cirrhosis and its complications. *J. Hepatol.* 2014; 60: 940–947.
2. Cani P.D., Possemiers S., Van de Wiele T. et al. Changes in gut microbiota control inflammation in obese mice through a mechanism involving GLP-2-driven improvement of gut permeability. *Gut.* 2009; 58: 1091–1103.
3. Yatsunenkov T. et al. Human gut microbiome viewed across age and geography. *Nature.* 2012; 486: 222–227.
4. Tilg H., Kaser A. Gut microbiome, obesity, and metabolic dysfunction. *J. Clin. Invest.* 2011; 121: 2126–2132.
5. Weinstock G. M. Genomic approaches to studying the human microbiota. *Nature.* 2012; 489: 250–256.
6. Белобородова Н.В. Интеграция метаболизма человека и его микробиома при критических состояниях. *Общая реаниматология.* — 2012; VIII(4): 42–54 [Beloborodova N.V. Integration of metabolism in man and his microbiome in critical conditions. *Obshchaya Reanimatologiya (General Reanimatology).* 2012; VIII(4): 42–54. In Russian].
7. Богданова Н.М., Булатова Е.М., Васиа М.Н. Современный взгляд на микробиоценоз, иммунный ответ и факторы, влияющие на их формирование. *Фундаментальные и прикладные аспекты. Вопросы современной педиатрии.* 2013; 12(4): 18–25 [Bogdanova N.M., Bulatova E.M., Wasia M.N. Modern view on microbiocenosis, immune response and factors influencing on their formation. *fundamental and applied aspects. Current pediatrics.* 2013; 12(4): 18–25. In Russian].
8. Гриневич В.Б., Ткачева О.Н., Егшатын Л.В., Сас Е.И., Ефимов О.И. Вклад кишечной микробиоты в патогенез инсулинорезистентности (обзор литературы). *Профилактическая медицина.* 2015; 1: 54–58 [Grinevich V.N., Tkacheva O.N., Egshatyan L.V., Sas E.I., Efimov O.I. Contribution of the gut microbiota to the pathogenesis of insulin resistance (literature review). *The Russian Journal of Preventive Medicine and Public Health. Profilakticheskaya meditsina.* 2015; 1: 54–58. In Russian].
9. Ардатская М.Д., Минушкин О.Н. Дисбактериоз кишечника: эволюция взглядов. *Современные принципы диагностики и фармакологической коррекции. Consilium Medicum. Гастроэнтерология.* 2006; 2: 4–18 [Ardatskaya M.D., Minushkin O.N. Intestinal dysbacteriosis: the evolution of views. *Modern principles of diagnostics and pharmacological correction. Consilium Medicum. Gastroenterology.* 2006; 2: 4–18. In Russian].
10. Минушкин О.Н., Елизаветина Г.А., Ардатская М.Д. Нарушение баланса микрофлоры и его коррекция. *Эффективная фармакотерапия (Effective Pharmacotherapy).* 2013; 41: 16–22 [Minushkin O.N., Yelizavetina G.A., Ardatskaya M.D. Microbial dysbalance and its correction. *Effectivnaya Farmacoterapiya (Effective Pharmacotherapy).* 2013; 41: 16–22. In Russian].
11. Минушкин О.Н., Кручинина М.А. Синдром избыточного бактериального роста у больных дивертикулярной болезнью толстой кишки. *Кремлевская медицина. Клинический вестник.* 2014; 1: 99–104 [Minushkin O.N., Kruchinina M.A. Syndrome of excess bacterial

growth in the small intestine in patients with diverticular disease of the colon. *Kremlin medicine. Clinical messenger*. 2014; 1: 99–104. In Russian].

12. Kopasova M., Bures J., Cyrany J. et al. Small intestinal bacterial overgrowth syndrome. *World J Gastroenterol*. 2010; 16 (24): 2978–2990.

13. Grace E. et al. Small Intestinal Bacterial Overgrowth. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2013; 38(7): 674–688.

14. Бондаренко В.М., Мацулевич Т.В. Дисбактериоз кишечника как клиничко-лабораторный синдром: современное состояние проблемы. *Руководство для врачей*. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2007. 304 с. [Bondarenko V.M., Matsulevich T.V. Dysbacteriosis of intestine as clinical and laboratory syndrome. М.: Geotar-Media; 2007. 304 p. In Russian].

15. Singh V.V. Small bowel bacterial overgrowth: presentation, diagnoses and treatment. *Curr. Gastroenterol. Reports*. 2003; 5: 365–372.

16. Маев И.В., Самсонов А.А. Терапевтическая тактика при синдроме избыточного бактериального роста в тонкой кишке. *Cosilium Medicum*. 2007; 9(7): 44–50 [Mayev I.V., Samsonov A.A. Therapeutic tactics in the syndrome of bacterial overgrowth in the small intestine. *Cosilium Medicum*. 2007; 9(7): 44–50. In Russian].

17. Sachdev A.H., Pimentel M. Gastrointestinal Bacterial Overgrowth Pathogenesis and Clinical Significance. *Ther. Adv. Chronic. Dis.* 2013; 4(5): 223–231.

18. Минушкин О.Н., Масловский Л.В., Топчий Т.Б., Шапошникова О.Ф., Евсиков А.Е. Распространенность синдрома избыточного бактериального роста в тонкой кишке у пациентов с хроническим панкреатитом. *Медицинский алфавит*. 2017; 9(1): 5–7 [Minushkin O.N., Maslovsky L.V., Topchiy T.B., Shaposhnikova O. F., Evsikov A.E. Prevalence of syndrome of excessive bacterial growth in small intestine in patients with chronic pancreatitis. *Medical Alphabet. Gastroenterology*. 2017; 9(1): 5–7. In Russian].

19. Звягинцева Т.Д., Чернобай А.И., Гриднева С.В. Кишечный микробиом и неалкогольная жировая болезнь печени: патогенетические связи и коррекция пробиотиками. *Здоровье Украины*. 2016; 1(39). <http://health-ua.com/wp-content/uploads/2016/04/44-45.pdf>. [Zvyagintseva T. D., Chernobay A.I., Gridneva S.V. Gut microbiome and non-alcoholic fatty liver disease: pathogenetic connections and probiotic therapy. *Health of Ukraine*. 2016; 1(39). Available from: <http://health-ua.com/wp-content/uploads/2016/04/44-45.pdf>. In Russian].

20. Кравчук Ю.А. Клиничко-морфологические особенности стеатозепатита алкогольной и метаболической этиологии. Дисс. ... докт. мед. наук. С.Пб., 2016. 286 с.

21. Ивашкин В.Т., Драпкина О.М., Маев И.В. и др. Распространенность неалкогольной жировой болезни печени у пациентов амбулаторно-поликлинической практики в Российской Федерации: результаты исследования DIREG 2. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии и колопроктологии*. 2015; 6: 31–41 [Ivashkin V.T., Drapkina O.M., Mayev I.V., Trukhmanov A.S., Blinov D.V., Palgova L.K., Tsukanov V.V., Ushakova T.I. Prevalence of non-alcoholic fatty liver disease in out-patients of the Russian Federation: DIREG 2 study results. *RJGHC*. 2016; 25(6): 31–41. In Russian].

22. Younossi Z.M., Blissett D., Blissett R. et al. The economic and clinical burden of nonalcoholic fatty liver disease in the United States and Europe. *Hepatology*. 2016; 64(5): 1577–1586.

23. Федосьина Е.А., Жаркова М.С., Маевская М.В. Бактериальная кишечная микрофлора и заболевания печени. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии и колопроктологии*. 2009; 19(6): 73–81 [Fedosyina Ye.A., Zharkova M.S., Maevskaya M.V. Bacterial intestinal microflora and diseases of the liver. *RJGHC*. 2009; 19(6): 73–81. In Russian].

24. Костюкевич О.И., Былова Н.А., Симбирцева А.С. Роль кишечной микробиоты в развитии заболеваний печени и желчевыводящих путей. *Российский медицинский журнал*. 2016; 11: 713–720 [Kostyukevich O.I., Bylova N.A., Simbirtseva A.S. The role of gut microbiota in liver and biliary system disorders. *RMJ. Gastroenterology*. 2016; 11: 713–720. In Russian].

25. Sajjad A., Mottershead M., Syn W.K. et al. Ciprofloxacin suppresses bacterial overgrowth, increases fasting insulin but does not correct low acylated ghrelin concentration in non-alcoholic steatohepatitis. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2005; 22: 291–299.

26. Жаркова М.С., Маевская М.В., Ивашкин В.Т. Влияние синдрома избыточного бактериального роста и бактериальной транслокации на течение заболевания у больных циррозом печени. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2012; 22(5): 56–63 [Zharkova M.S., Maevskaya M.V., Ivashkin V.T. The effect of bacterial overgrowth syndrome and bacterial translocation on the course of liver cirrhosis. *RJGHC*. 2012; 22(5): 56–63. In Russian].

27. Luther J., Garber J. J., Khalili H. et al. Hepatic Injury in Nonalcoholic Steatohepatitis Contributes to Altered Intestinal Permeability. *Cellular and molecular gastroenterology and hepatology*. 2015; 1(2): 222–232. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jcmgh.2015.01.001>.

28. Quigley E. M. Small Intestinal Bacterial Overgrowth: What It Is and What It Is Not. E. M. Quigley. *Current Opinion in Gastroenterology*. 2014; 30(2): 141–146.

29. Lauritano E. C., Gabrielli M., Lupascu A. et al. Rifaximin dose-finding study for the treatment of small intestinal bacterial overgrowth. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2005; 22: 31–35.

30. Ардатская М.Д. Синдром избыточного бактериального роста. М.: Форте принт; 2011. 56 с. [Ardatskaya M.D. Syndrome of small intestinal bacterial overgrowth. М.: Forte print; 2011. 56p. In Russian].

31. Клинические рекомендации по диагностике и лечению неалкогольной жировой болезни печени Российского общества по изучению печени и Российской гастроэнтерологической ассоциации. Под ред. В.Т.Ивашкина. *РЖГТК*. 2016; 2: 24–42 [Ivashkin V.T., Maevskaya M.V., Pavlov Ch.S., Tikhonov I.N., Shirokova Ye.N., Buyeverov A.O., Drapkina O.M., Shulpekova Yu.O., Tsukanov V.V., Mammayev S.N., Mayev I.V., Palgova L.K. Diagnostics and treatment of non-alcoholic fatty liver disease: clinical guidelines of the Russian Scientific Liver Society and the Russian gastroenterological association. *RJGHC*. 2016; 2: 24–42. In Russian].

32. Логинов В.А. Синдром избыточного бактериального роста у больных со сниженной кислотопродуцирующей функцией желудка (клиническое значение, диагностика и лечение). Дисс. ... канд. мед. наук. М., 2015. 126 с.

33. EASL–EASD–EASO Clinical Practice Guidelines for the Management of Non-alcoholic Fatty Liver Disease. *J. Hepatol*. 2016; 64: 1388–1402.

34. Болезни печени и желчевыводящих путей: Руководство для врачей. Под ред. В.Т.Ивашкина. 2-е изд., испр. и доп. М.: Изд. Дом «М-Вест», 2005. 536 с. [Ivashkin V.T., editor. Liver diseases and biliary tracts: Manual for physicians. М.: M-Vesti. 2005. 536 p. In Russian].

Для корреспонденции/Corresponding author

Гарушьян Григорий Валерьевич / Garushyan Grigory
garushyan@mail.ru

Конфликт интересов отсутствует

Современные представления о патогенезе хронической нестабильности голеностопного сустава. Обзор литературы

М.А. Куров*, В.Г. Голубев

ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования»
Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва

Modern ideas about the pathogenesis Chronic instability ankle joint. Review of literature

M.A. Kurov*, V.G. Golubev

Russian Medical Academy of Continuous Professional Education of the Ministry of Healthcare
of the Russian Federation, Moscow, Russia

Аннотация

Изучение механизма, определяющего развитие и клинические особенности хронической посттравматической нестабильности голеностопного сустава, является одним из важных направлений травматологии и ортопедии, особенно у спортсменов и лиц с активным образом жизни. Травматические повреждения связок голеностопного сустава влекут за собой тяжелые нарушения функции опоры и движения в суставе, в 20-40% случаев приводят к развитию клинической картины хронической нестабильности голеностопного сустава, к длительной нетрудоспособности, инвалидности, прекращению профессиональной и спортивной карьеры. Механогенез повреждений связочного аппарата голеностопного сустава сложен и обусловлен множеством факторов. Рецидивы повреждения связок приводят к снижению мышечной силы, регистрируется задержка времени отклика мышцы и недостаточность проприоцептивных рецепторов. В обзоре представлены обобщенная информация и анализ литературы по современным аспектам механизма повреждений связок и патогенеза хронической нестабильности голеностопного сустава, в основе которого лежат изменения на уровне проприоцептивных рецепторов мышц. Нашло отражение отношение авторов к исследованиям нервно-мышечного механизма как важного фактора стабилизации связок сустава. Кроме того, кратко освещены современные подходы к методам реабилитации при функциональной нестабильности голеностопного сустава, которые характеризуются высокой эффективностью и оказывают комплексное и многостороннее положительное воздействие на течение заболевания у пациентов с данной нозологией.

Ключевые слова: голеностопный сустав, связки, травма, хроническая нестабильность, нервно-мышечный контроль, мышечные рецепторы, функциональная нестабильность.

Abstract

The study of the mechanism that determines the development and clinical features of chronic post-traumatic ankle instability is one of the important areas of traumatology and orthopedics, especially in athletes and people with an active lifestyle. Traumatic injuries of the ankle ligaments entail severe violations of the function of support and movement in the joint, in 20% -40% of cases leads in patients to the development of the clinical picture of chronic ankle instability, to long-term disability, disability, termination of professional and sports career. The mechanogenesis of damage to the ligamentous apparatus of the ankle is complex and is caused by many factors. The recurrence of damage to the ligaments leads to a decrease in muscle strength, registered the time lag of response of the muscles and failure of proprioceptive receptors. The review presents a summary and analysis of the literature on modern aspects of the mechanism of ligament damage and the pathogenesis of chronic ankle instability, which is based on changes in the level of proprioceptive muscle receptors. The authors attitude to the study of the neuromuscular mechanism as an important factor in the stabilization of the ligaments of the joint is reflected. In addition, modern approaches to rehabilitation methods in functional instability of the ankle joint are briefly described, which are characterized by high efficiency and have a comprehensive and multilateral positive impact on the course of the disease in patients with this nosology.

Key words: ankle joint; ligaments; trauma; chronic instability; neuromuscular control; muscle receptors; functional instability.

Повреждения связок голеностопного сустава (ГСС) являются наиболее распространенными травмами у пациентов с высокой физической активностью, во время занятий спортом или в повседневной деятельности. Наиболее часто травмы связок возникают во время движения в ГСС. В зарубежных публикациях хроническая нестабильность голеностопного сустава (ХНГС) опре-

деляется как субъективное ощущение нестабильности в суставе, связанное с первоначальной травмой связок и последующими рецидивами повреждений связочного аппарата [1].

По данным А. Ваерт и соавт. (2011), в структуре заболеваемости повреждения связок ГСС по частоте занимают второе место после поврежденный связок коленного сустава. Это в значитель-

ной степени связано с повышенными функциональными требованиями к ГСС: на его связочный аппарат падает большая опорная нагрузка [2]. Из повреждений мягкотканых структур области ГСС наибольшего внимания заслуживают изолированные повреждения капсульно-связочного аппарата, которые в структуре травм ГСС составляют 70-75%. Эти травмы регистрируются с частотой в среднем 1 случай на 10 000 человек в день, а симптомы ХНГС встречаются у 40% пациентов [3]. Известно, что ежегодно в США регистрируется около 2 млн случаев острых повреждений связок ГСС, а совокупные затраты на медицинские услуги при этом составляют около 2 млрд \$ в год [4].

Многие исследователи отмечают, что почти у 34% пациентов происходит повторное повреждение ГСС в течение 3 лет после первой травмы [2,5-11]. По мнению R.J. Shakkedu, S. Sheskie (2017), есть основания полагать, что количество рецидивов в отдаленном периоде у таких пациентов способствует ослаблению передней таранно-малоберцовой связки и латерального связочного комплекса [1]. Рецидивы повреждений связок могут изменить биомеханику ГСС, что при недостаточном или неадекватном лечении посттравматической ХНГС приводит к развитию хронического болевого синдрома, мышечной слабости, рецидивирующей нестабильности и дегенеративному артриту ГСС [12]. Кроме того, более чем в 20% случаев острая травма приводит к клинической картине ХНГС с наличием достоверных рентгенографических признаков локального остеопороза [13].

В последнее время отмечается значительный рост популярности различных видов спорта, вследствие чего повысился и уровень спортивного травматизма. В большинстве видов спорта связочный аппарат ГСС постоянно подвергается экстремально высоким нагрузкам. По имеющимся данным, острая травма связок ГСС является наиболее распространенной травмой среди спортсменов и составляет до 40% всех спортивных травм [7,8]. Анализ данных национальной электронной системы регистрации травм США в отношении повреждений связок ГСС за пятилетний период показал, что 49,3% повреждений связок ГСС были связаны с занятиями спортом, из них 41,1% – с баскетболом, 7,9% – с футболом, более половины всех травм были получены при занятиях легкой атлетикой [4]. Большинство авторов отмечают, что наибольшую опасность для повреждений связок ГСС представляют игровые виды спорта, такие, как баскетбол, футбол и волейбол, которые повышают риск получения

травмы [2,5-8,11]. По наблюдениям Н. Polzer и соавт. (2011), в спортивной медицине 85% всех повреждений связок ГСС затрагивают латеральный связочный комплекс, чаще всего переднюю таранно-малоберцовую связку [3].

Мнения о том, что баскетбол является спортом номер один в плане причинения травмы и повреждения связок ГСС, придерживаются Н. Liszka и соавт. (2016) и связывают это с тем, что в баскетболе инверсионная травма ГСС составляет 45% от всех травм, в футболе – до 31%. Исследования, посвященные изучению причин развития ХНГС у спортсменов, проведенные Н. Liszka и соавт. (2016), показывают, что часто именно инверсионная травма приводит к ХНГС с развитием в последующем остеоартрита сустава [12].

На сегодняшний день восстановление функции ГСС приобретает не только медицинское, но и важное социальное значение в связи с тем, что тяжелые повреждения ГСС занимают одно из первых мест среди причин инвалидности, особенно у лиц с активным образом жизни.

Мнения о механизме повреждения связок голеностопного сустава

Изучение механизма, определяющего развитие и клинические особенности хронической посттравматической нестабильности голеностопного сустава, является одним из важных направлений травматологии и ортопедии.

В литературе достаточно подробно освещены вопросы анатомии и биомеханики связочного аппарата ГСС. Большинство работ отечественных авторов посвящено изучению повреждения связок ГСС у пациентов на раннем этапе [14-18]. Нам встретились отдельные публикации, в которых рассматривались исследования патологии связочного аппарата при ХНГС [19,20].

Анализ зарубежных публикаций показывает, что авторы проявляют большой интерес к изучению механизма и патогенеза повреждений ГСС, предложены новые методики изучения механизма повреждений.

Голеностопный сустав (*лат.* – *articulatio talocruralis*) относится к сложным блоковидным суставам с одной степенью свободы, движения в котором осуществляются в сагиттальной плоскости. Ввиду косоного расположения оси движения при сгибании происходит небольшое приведение и супинация стопы, а при разгибании – отведение и пронация [14,15].

Функции и биомеханика голеностопного сустава сложны и многообразны – это функция опоры, переноса тела человека в пространстве, т.е. движения. Движения стопы относительно

костей голени происходят в двух суставах: голеностопном и таранно-пяточном (подтаранном). Функционально они настолько связаны между собой, что некоторые авторы склонны рассматривать их как одно целое, называя их верхним и нижним ГСС, или верхней и нижней камерами этого сустава, при этом верхний называют надтаранным, а нижний – подтаранным [14,17].

Связочный аппарат не только обеспечивает стабильность в ГСС, но и защищает его от внешних воздействий и нефизиологических движений, особенно скручивающего и вращательного характера [21-23]. По некоторым данным, наиболее прочны связки в своей средней части, а в местах прикрепления их прочность уменьшается. Именно здесь происходит отрыв связки от места ее прикрепления или ее отрыв с костным фрагментом или надкостницей [15,17]. Однако на практике во время проведения операции по поводу ХНГС оказывалось, что часто связки ГСС повреждены на всем протяжении [22], реже отмечался отрыв связки от места прикрепления [20,24].

Известно, что ХНГС вызывается комплексным функциональным изменением связок сустава и некоторыми авторами определяется как субъективное ощущение нестабильности ГСС. Так, Р.О. МсКеон и соавт. (2008) характеризуют ХНГС как состояние нестабильности, вызванное опытом многократного повреждения связок ГСС вследствие ограниченного диапазона движений [25].

Традиционно нестабильность ГСС разделяют на три категории: нестабильность при повреждении латерального связочного комплекса, медиального связочного комплекса и связок синдесмоза [1,7,11-13,23].

Повреждения латерального связочного комплекса, особенно передней (*лат.* – *lig. talofibulare anterius*) и задней таранно-малоберцовой (*лат.* – *lig. talofibulare posterius*), пяточно-малоберцовой (*лат.* – *lig. calcaneofibulare*) связок, составляют более 85% всех травм связок ГСС [23,24]. Наиболее показательны данные, которые приводят в своей работе В. Schwieterman и соавт. (2013), согласно которым более заднее расположение латеральной лодыжки увеличивает риск повреждения связок ГСС. Увеличение радиуса кривизны блока таранной кости ведет к дефициту покрытия суставной поверхности, что увеличивает риск повреждения боковых связок, особенно при сгибании стопы [26].

Напротив, повреждения связок синдесмоза и травмы медиального связочного комплекса (*лат.* – *lig. deltoideum*) составляют до 15% всех повреждений связок ГСС. Показано, что данные по-

вреждения исследованы гораздо менее тщательно [20,27,28].

В последнее время вопросы механогенеза повреждений связок ГСС и патогенеза развития ХНГС являются предметом многочисленных исследований. В информационных источниках значительное место отводится обсуждению способов и методов исследования механизма повреждения.

Из литературы известно, что механизмы повреждений связочного аппарата ГСС длительное время исследовались в экспериментах на животных и на трупном материале [29]. Однако J.R. Funk (2011), A. Barg (2013), учитывая анатомо-физиологические особенности строения стопы и ГСС человека, считают недостоверными результаты изучения механизма повреждений связочного аппарата путем изучения биомеханики ГСС на животных [28,30].

Анализ литературы показывает, для стопы и ГСС были разработаны вычислительные модели с различными целями, в том числе с целью прогнозирования травм, но их способность прогнозировать характер повреждения ограничена узким диапазоном условий нагрузки.

Кроме того, J. Kwon и соавт. (2010) предложили, а также применили новую методику изучения механизма повреждения ГСС с использованием видеозаписей травм ГСС во время футбольных матчей [31]. Оценивая такой подход к изучению механизма повреждения связок, J.R. Funk (2011) отметил, что метод позволяет получить ограниченное количество данных о причинах, силе и характере травмы, но в условиях развития современной видеотехники и электроники является перспективным [30].

Таким образом, многие авторы уделяют внимание изучению механизма повреждения связок ГСС. Однако в настоящее время сохраняется преимущество экспериментов на трупном материале ввиду того, что силу и движение, которые испытывает ГСС во время тестирования, можно контролировать и измерять с большой точностью [29].

В настоящее время не существует единого мнения о применении терминологии механизма повреждения связок ГСС. В зарубежных публикациях авторы при обозначении механизма повреждения связочного аппарата ГСС применяют термины «инверсия» и «эверсия». Приведение (аддукция) комбинируется с супинацией, реализуя поворот стопы внутрь. Это – варус (*varus*) стопы, называемый в зарубежной литературе инверсией (*inversio*). Отведение (абдукция) комбинируется с пронацией, производя наружное вра-

шение стопы: это вальгус (valgus) или эверсия (eversio) стопы [30].

Многие исследователи отмечают, что инверсионный механизм повреждения связок ГСС наиболее частый. При варусном (инверсионном) механизме нагрузки страдают таранно-малоберцовая и пяточно-малоберцовая связки [8,12,15]. Объясняется это тем, что наружная лодыжка длиннее внутренней в среднем на 2 см и опускается почти вертикально по отношению к наружной поверхности таранной кости, а внутренняя лодыжка более короткая и расположена под большим углом. Отсюда следует, что супинация стопы более податлива, чем пронация.

Повреждения **латерального связочного комплекса** возникают главным образом при подошвенном сгибании и инверсии [32], которые обычно включают изменение нормального положения стопы и подошвенное сгибание с повышением вращения. При подошвенном сгибании происходит напряжение передней таранно-малоберцовой связки и только потом возникает натяжение пяточно-малоберцовой связки [33]. Вначале разрывается передняя латеральная капсула сустава, затем в 20-25% случаев повреждается пяточно-малоберцовая связка в комбинации с передней таранно-малоберцовой связкой [34].

Данные повреждения часто наблюдаются в совокупности с другой сопутствующей травмой, в частности, связанной с суставной поверхностью купола таранной кости и малоберцовых сухожилий. По некоторым данным, следствием этого являются тракционные повреждения таранной кости с латеральной стороны, а также компрессионные повреждения ее с медиальной стороны и в области внутренней лодыжки [35].

В исследованиях среди спортсменов В. J. McCrisky и соавт. (2015) прослеживают причинно-следственные связи между наиболее часто встречающимися травмами связок ГСС у пациентов с вальгусной установкой стопы или с варусной деформацией голени [7].

Позднее F. Halabchi и соавт. (2016) провели подробное изучение механизма повреждений связок ГСС у групп футболистов и баскетболистов. Полученные результаты они связывают с тем, что вальгусное или варусное положение таранной кости значительно изменяет угол, образованный пяточно-малоберцовой связкой и малоберцовой костью, так как пяточно-малоберцовая связка расслаблена в вальгусной позиции и напряжена в варусной позиции. По мнению авторов, это объясняет возможность травм связок ГСС даже без избыточного сгибания и разгибания стопы [8].

Кроме того, R.J. Shakked и соавт. (2017) отмечают, что варусная нестабильность ГСС перемещает давление на поверхность медиально и приводит к костно-хрящевому патологическому изменению ГСС, особенно медиальной части таранной кости [11]. Сопутствующими травмами при этом могут быть остеохондральные фрагменты таранной кости, компрессия хряща тибиалярной поверхности сустава [28].

В многочисленных публикациях указывается, что до 93% пациентов с ХНГС имеют внутрисуставную патологию [12,23,28,36,37].

Не существует единого мнения о механизме повреждения пяточно-малоберцовой связки ГСС. Так, некоторые исследователи отмечают случаи первичного повреждения пяточно-малоберцовой связки при нейтральном положении стопы. Однако, по данным Л.Н. Анкина и Н.Л. Анкина (2002), изолированный разрыв пяточно-малоберцовой связки практически невозможен [17]. Кроме того, возможен разрыв пяточно-малоберцовой связки независимо от двух других латеральных связок, когда происходит отклонение ГСС назад под воздействием силы [38]. Такая травма, по мнению R.J. Shakked и соавт. (2017), может привести к нестабильности подтаранного сустава при имеющейся нестабильности ГСС [11].

Задняя таранно-малоберцовая связка, по мнению А. Molloy и соавт. (2015), будучи самой крепкой из трех связок, образующих комплекс латеральных связок, повреждается редко [35]. Однако некоторые авторы в исследованиях указывают, что дополнительные связки, наиболее значимая из которых задняя таранно-малоберцовая, повреждаются при нагрузке по комбинированной оси в направлении разгибания-инверсии [39].

Самыми частыми травмами **медиального связочного комплекса** при повреждениях ГСС являются разрывы дельтовидной связки при переломах наружной ротации [28]. Так, в экспериментах *in vitro* во время изолированной эверсии стопы вначале происходит разрыв или отрыв дельтовидной связки, а далее – перелом медиальной лодыжки [38].

Описывая клинический случай, L. DiDomenico и D.N. Butto (2016) указывают, что вальгусный (эверсионный) механизм последовательно приводит к разрыву дельтовидной связки: в первую очередь повреждается большеберцово-пяточный пучок связки (*лат.* – pars tibio calcanea), а затем – остальные части дельтовидной связки [40]. Повреждения дельтовидной связки также возникают и в результате форсированной ротации вокруг комбинированной оси – сгибание/эверсия.

Многие авторы отмечают, что повреждение *межберцовых связок* возникают, как правило, вследствие чрезмерного разгибания и эверсии стопы [41], и связывают это с тем, что таранная кость выталкивается кверху, вклиниваясь между берцовыми костями и смещая малоберцовую кость кнаружи, что приводит к частичному или полному разрыву синдесмоза [15,20,42]. Может повреждаться и дистальный межберцовый синдесмоз с расхождением вилки сустава [20,42]. Кроме того, неправильно проведенная репозиция перелома ГСС может привести к возникновению ХНГС. Нестабильность синдесмоза определяется как хроническая, если она наблюдается на протяжении более 6 мес [43].

Анализ данных экспериментальных исследований показал, что механогенез повреждений связочного аппарата ГСС сложен и обусловлен множеством факторов. Отсутствие значительного мышечного футляра и несоответствие блока таранной кости вилке ГСС во время сгибания и разгибания стопы, наиболее частое повреждение при латеральной травме передней таранно-малоберцовой связки, которая является самой слабой с наименьшей предельной нагрузкой с позиций анатомии, способствуют возникновению различных повреждений связочного аппарата.

Кроме того, показано, что характер повреждения связок ГСС связан не только с условиями нагрузки, но и с индивидуальными и возрастными особенностями ГСС, повседневной или профессиональной деятельностью пациента [1,6,27,41].

Патогенез хронической нестабильности голеностопного сустава

Необходимо отметить, что проблема патогенеза повреждений связок ГСС и развития ХНГС изучается довольно продолжительное время и в нашей стране, и за рубежом. Однако вопросы патогенеза повреждения связок при ХНГС более детально изучены и изложены зарубежными авторами [25,44-47], нам встретились единичные публикации отечественных исследователей [48].

Анализируя данные литературы, следует заметить, что большинство авторов предполагают, что в основе патогенеза ХНГС лежат изменения, обусловленные комплексным функциональным износом связок сустава, в том числе изменения на уровне снижения функции проприоцепции мышц ГСС [25,44]. Известно, что вследствие травматических повреждений связок ГСС возникает повреждение механических рецепторов в суставе, что приводит к функциональной нестабильности. Хотя точные механизмы функ-

циональной нестабильности ГСС еще не выяснены, исследования, проведенные Е.А. Wikstrom и соавт. (2009), показывают, что при повреждении связок ГСС выявляется снижение мышечной силы, регистрируется задержка времени отклика мышцы и недостаточность проприоцептивных рецепторов мышц [44].

Впервые взаимосвязь между повреждением связок ГСС и нервно-мышечным контролем была описана в 1965 г. в работах М.А. Freeman [49].

В своих исследованиях М.А. Freeman (1965), анализируя причины неудачных результатов консервативного лечения пациентов с повреждениями связок ГСС, предъявляющих жалобы на чувство нестабильности в ГСС, предчувствие «подворота» стопы, показал, что данная группа пациентов не в состоянии выполнить модифицированный тест Ромберга (стойка на одной ноге с закрытыми глазами). На основании полученных результатов он пришел к выводу, что при травмах ГСС могут повреждаться «афференты», расположенные в поддерживающих связках. Вследствие этого происходит нарушение проприорецепции, которое может проявляться у пациентов снижением мышечно-суставного чувства. Автор ввел термин «функциональная нестабильность» ГСС, связывая ее с мышечной слабостью [49].

Некоторые авторы определяют проприорецепцию мышц только как способность воспроизводить определенные движения в ГСС. Так, М.С. Носч и Р.О. McKeon (2011) придерживаются мнения о том, что проприоцептивная система состоит из рецепторов, нервных путей, нервных центров, участвующих в восприятии сознательных и бессознательных положений частей тела в пространстве по отношению друг к другу [46].

Однако следует подчеркнуть, что большинство авторов в своих работах в этом направлении подтверждают, что при повреждениях связочного аппарата суставов нижних конечностей происходит «суставная деафферентация», приводящая впоследствии к нарушению точности воспроизведения мышечного усилия, снижению статической и динамической устойчивости, значительному уменьшению времени мышечного ответа, скорости и силы сокращения околосуставных мышц. Это приводит к снижению защитных стабилизирующих и координирующих механизмов сустава [41,47,49].

Способность обнаруживать движения стопы и обеспечить правильную корректировку в ответ на эти движения считается важной в предотвращении травмы. Важно определить положение стопы до ее контакта с поверхностью. Так, ис-

следования по изучению патомеханики повреждений связок и развития ХНГС, проведенные F. Bonnel и соавт. (2010), показывают, что инверсионные повреждения связок ГСС могут произойти из-за неправильного положения стопы до или во время контакта стопы с землей [41].

Наиболее показательные данные, которые приводит F. Bonnel и соавт. (2010), свидетельствуют о том, что в параартикулярных тканях ГС имеется четыре типа рецепторов: нервно-мышечные веретена, тельца Гольджи (расположены на концах сухожилий, регулируют функцию натяжения сухожилий, защищают от перенапряжения), суставные механорецепторы Руффини (чувствительны к скорости, направлению движения, его диапазону, их стимуляция происходит во время экстремальных движений), кожные механорецепторы. Функции, свойственные кожным механорецепторам, участвующим в проприоцепции, детально изучены. Одна часть из них наиболее чувствительна к растяжению кожи (тельца Меркеля, Руффини), другая – более чувствительна к вибрации (тельца Пиччини) [41].

Кожные механорецепторы информируют центральную нервную систему о смещении стопы и контакте ее с землей [50]. На возможность развития ХНГС при нарушении функции кожных проприорецепторов указывают T.Y. Wang и S.I. Lin (2008). Они установили причинно-следственную связь развития ХНГС с повреждением динамических и статических стабилизаторов нижней конечности или тех и других одновременно. Исследуя роль различных источников афферентной информации, авторы отмечают, что мышечные рецепторы играют самую значимую роль в проприоцептивной системе. Отсюда следует, что изменения функционального состояния мышц влияют на мышечно-суставное чувство [50].

В многочисленных исследованиях, проведенных среди групп спортсменов, подробно охарактеризована роль проприоцептивного дефицита, возникающего в результате первичной травмы связок ГСС, в стабильности голеностопа, в развитии нарушений постурального баланса и снижении мышечной силы в суставе. Так, исследованиями было установлено, что спортсмены, в анамнезе которых наблюдалась острая нестабильность ГСС, при проведении стабилотрии показали более высокие результаты осаночного колебания, чем их сверстники в контрольной группе без травм связочного аппарата в анамнезе [8,25,44].

В исследовании с использованием оценки постуральной стабильности возникновения проприоцептивного дефицита среди спортсме-

нов с ХНГС, проведенном В. J. McCrisky и соавт. (2015), получены сходные результаты, что указывает на вероятность нервно-мышечной предрасположенности к травмам связок ГСС определенных групп спортсменов [7]. Кроме того, в других исследованиях отмечено, что мышечная усталость пациентов-спортсменов, потеря силовых качеств, переутомление, плотный график тренировок могут увеличивать нервно-мышечную недостаточность, что в конечном счете способствует возникновению ХНГС после ранее перенесенных повреждений ГСС [52].

Изучение роли проприоцептивного дефицита вследствие острой травмы связок ГСС показало, что происходят морфологические изменения тканей связок и нарушения в сети чувствительных нервов ГСС, что оказывает существенное влияние на постуральную стабильность сустава [51]. Однако некоторые авторы отмечают, что роль этих изменений в развитии клинических проявлений ХНГС изучена еще недостаточно и требуется проведение дальнейших исследований [52].

Для оценки проприоцепции были разработаны методы исследования: системы изокинетического тестирования, стабилотрические пробы, электронейромиография нижних конечностей (ЭМНГ) при беге и прыжках [48].

Многие авторы в публикациях отмечают, что для проведения мероприятий по реабилитации и функциональному восстановлению связочного аппарата при посттравматической ХНГС важны упражнения для укрепления проприоцептивной функции мышц ГСС [47,53-55]. Изучение проприоцептивной функции мышц ГСС показало, что на стабильность ГСС положительное влияние оказывают постоянный баланс, равновесие тела и движения, такие, как ходьба и бег [56]. M.C. Hoch и P.O. McKeon (2011) уделили особое внимание стабильности ГСС. Авторы отмечают, что стабильность ГСС оказывает положительное влияние на постоянный баланс в суставе и, кроме того, может влиять на стабильность таких движений пациента, как ходьба и бег. Пациентам с явлениями ХНГС из-за нестабильности в ГСС и дискомфорта при резких изменениях при ходьбе или при остановке движения свойственно ослабление контроля баланса [46]. Cha (2014), S.Y. Chun (2015) это связывают с тем, что, вероятно, именно увеличение силы мышц ГСС улучшает функциональную стабильность сустава и предотвращает в последующем травмы связок ГСС [57,58].

K. Kewwan и J. Kyoungkyu (2016) для разработки программы реабилитации при ХНГС про-

водили измерения мышечной силы у пациентов и оценили полученные результаты до и после их участия в программе. Авторы отметили, что участие в программе демонстрирует общее укрепление мышц ГСС [59]. Полученные данные согласуются с предыдущими исследованиями К.К. Jeon и соавт. (2015) у 22 пациентов с функциональной нестабильностью ГСС [60]. Кроме того, отмечено, что участие в программе упражнений по реабилитации за короткий период времени улучшает функциональные способности баланса, прочность и гибкость мышц, диапазон движения, время ответной реакции, функцию проприоцепции в нижней конечности. Данные протоколы реабилитации крайне востребованы у спортсменов, поскольку позволяют уменьшить боль в ГСС, восстановить нормальную подвижность суставов, повысить мышечную силу и выносливость. Авторы пришли к выводу, что на современном этапе крайне необходимо формирование алгоритма эффективной программы по реабилитации и функциональному восстановлению при ХНГС у спортсменов и у пациентов с активным образом жизни [59].

Таким образом, программа реабилитации может оказывать специфическое патогенетическое воздействие на определенные звенья патогенеза, что связано с ее влиянием на укрепление проприоцептивной функции мышц ГСС.

Заключение

Анализ проведенных за последнее десятилетие исследований убеждает нас в том, что ХНГС является одной из наиболее сложных и наименее решенных медико-социальных проблем. В большинстве случаев ХНГС развивается у пациентов вследствие перенесенной травмы связок ГСС одной или нескольких его анатомических составляющих – латерального связочного комплекса, медиального или связок синдесмоза.

Среди многочисленных патогенетических факторов, влияющих на формирование и клиническое течение ХНГС, а также социально-трудовой прогноз заболевания, доминирует фактор нарушения проприоцептивной функции мышц ГСС.

На современном этапе большинство авторов сосредоточены на исследованиях нервно-мышечного механизма как важного фактора стабилизации связок сустава. Однако механизм повреждения связок ГСС и патогенез развития ХНГС по-прежнему еще предстоит изучать по разным параметрам. Такой подход, несомненно, положительно повлияет на разработку алгоритма выполнения органосохраняющих операций

на ГСС, что позволит с учетом критериев оптимизации лечебно-хирургической тактики сократить число пациентов, имеющих инвалидность, вернуть пациентов к труду, занятиям спортом.

Литература

1. Shakked R.J., Sheskier S. *Acute and Chronic Lateral Ankle Instability. Diagnosis, Management and New Concepts. Bull. Hosp. Jt. Dis.* 2017; 75(1): 471–480. PMID:28214465.
2. Baert A., Reiser M. *Sports Injuries in Children and Adolescents. Heidelberg: Springer;* 2011; 2: 219–230.
3. Polzer H., Kanz K.G., Prall W.C. et al. *Diagnosis and treatment of acute ankle injuries: development of an evidence-based algorithm. Orthopedic reviews.* 2011; 4(1): 22–32. DOI:10.4081/or.2012.e5.
4. Waterman B.R., Owens B.D., Davey S. et al. *The epidemiology of ankle sprains in the United States. J. Bone Joint. Surg. Am.* 2010; 92(13): 2279–2284. DOI:10.2106/JBJS.I.01537.
5. Chan K.W., Ding B.C., Mroczek K.J. *Acute and chronic lateral ankle instability in the athletes. Bull NYU Hosp. Jt. Dis.* 2011; 69:17–26. PMID: 21332435.
6. Fousekis K., Tsepis E., Vagenas G. *Intrinsic risk factors of noncontact ankle sprains in soccer: a prospective study on 100 professional players. Am. J. Sports Med.* 2012; 40 (8):1842–1850. DOI:10.1177/0363546512449602.
7. McCrisky B.J., Cameron Kl., Orr J.D., Waterman B.R. *Management and prevention of acute and chronic lateral ankle instability in athletic patient populations. World. J. Orthopedics.* 2015; 6(2):161–171. DOI:10.5312/wjo.v6.i2.161.
8. Halabchi F., Angoorani H., Mirshahi M. et al. *The Prevalence of Selected Intrinsic Risk Factors for Ankle Sprain Among Elite Football and Basketball Players. Asian. J. Sports Med.* 2016; 7(3): e. 35287. DOI: 10.5812/asjms.35287.
9. Kerkhoffs G.M., Kennedy J.G., Calder J.D., Karlsson J. *There is no simple lateral ankle sprain. Knee Surg. Sports Traumatol. Arthrosc.* 2016; 24 (4): 941–943. DOI: 10.1007/s00167-016-4043-z.
10. Tiemstra J.D. *Update on acute ankle sprains. Am. Fam. Physician.* 2012; 85: 1170–1176. PMID: 22962897.
11. Shakked R.J., Karnovsky S., Drakos M.C. *Operative treatment of lateral ligament instability. Curr. Rev. Musculoskelet.Med.* 2017; 21: 1007–1011. DOI:10.1007/s12178-017-9391-x.
12. Liszka H., Depukat P., Gadek A. *Intra-articular pathologies associated with chronic ankle instability. Folia Med. Cracov.* 2016; 6: 95–100. PMID: 28013325.
13. Bouche R.T., Richie D., Garrick J.G., Schubert J.M. *Lateral ankle instability. Foot and ankle specialist.* 2013; 23: 463–472.
14. Капанджи А.И. *Нижняя конечность. Функциональная анатомия. 6-е изд. М.: Эксмо; 2010. С.172–197 [Kapandzhi A.I. Lower extremity. Functional anatomy. 6th ed. M.: Eksmo; 2010. p. 172–197. In Russian].*
15. Евсеев В.И., Купкенов И.Э. *Биомеханика повреждений голеностопного сустава. Чебоксары: Изд-во Чувашского ун-та; 2009. 231с. [Evseev V.I., Kupkenov I.E. Biomechanics of ankle injuries. SHeboksary: Izd-vo Chuvashskogo un-ta; 2009. 231s. In Russian].*
16. Дедушкин В.С., Парфеев С.Г. *Повреждения связочного аппарата голеностопного сустава: анализ исходов лечения больных в амбулаторной практике. Амбулаторная хирургия. Стационарозамещающие технологии. 2004; 1–2: 46–50 [Dedushkin V.S., Parfeev S.G. Injuries of the ligamentous apparatus of the ankle: analysis of the outcomes of treatment of patients in outpatient practice. Ambulatoynaya khirurgiya. Statsionarozameshchayushhie tekhnologii. 2004; 1–2: 46–50. In Russian].*
17. Анкин Л.Н., Анкин Н.Л. *Практическая травматология. Европейские стандарты диагностики и лечения. М.: Книга-плюс; 2002. С. 358–384 [Ankin L.N., Ankin N.L. Practical*

- traumatology. *European standards of diagnosis and treatment*. M.: Book-plus; 2002. p. 358–384. In Russian].
18. Миронов С.П., Черкес-Заде Д.Д. Артроскопическая диагностика и лечение застарелых повреждений голеностопного сустава. М.:ООО «Инсвязиздат»; 2003. 132с. [Mironov S.P., SCherkes-Zade D.D. Arthroscopic diagnosis and treatment of chronic ankle injuries. M.: ООО «Insyazizdat»; 2003. 132s. In Russian].
19. Распопова Е.А., Ударцев Е.Ю. Сравнительные аспекты методов диагностики повреждений мягких тканей при травмах голеностопного сустава. *Вестн. хирургии им. И.И. Грекова*. 2005; 164(3): 59–64 [Rasporova E.A., Udartsev E.YU. Comparative aspects of methods of diagnosis of soft tissue injuries in injuries of the ankle. *Vestn. khirurgii im. I.I. Grekova*. 2005; 164(3): 59–64. In Russian].
20. Давтян Г.Г., Гюльназарова С.В. Исходы реконструкции связок дистального синдесмоза при хронической нестабильности голеностопного сустава. *Бюллетень ВСНЦ СО РАМН*. 2011; 3(1): 24–27 [Davtyan G.G., Gyul'nazarova S.V. Outcomes of reconstruction of the ligaments of the distal syndesmosis for chronic instability of the ankle joint. *Byulleten' VSNTS SO RAMN*. 2011; 3(1): 24–27. In Russian].
21. Witchalls J., Waddington G., Blanch P., Adams P. Ankle instability effects on joint position sense when stepping across the active movement extent discrimination apparatus. *J. of Athletic Train*. 2012; 47(6): 627–634. PMID: 23182010.
22. Martin R.L., Davenport T.E., Paulseth S. et al. Ankle stability and movement coordination impairments: ankle ligament sprains. *J. Orthop. Sports. Phys. Ther*. 2013; 43(9): A.1–40. PMID: 24313720.
23. Aynardi M., Pedowitz D.I., Raikin S.M. Subtalar instability. *Foot Ankle Clin*. 2015; 20: 243–252. PMID: 26043241.
24. Ferran N.A., Oliva F., Maffulli N. Ankle instability. *Sports. Med. Arthrosc*. 2009; 17: 139–145.
25. McKeon P.O., Ingersoll C.D., Kerrigan D.C., Saliba E., Bennett B.C., Hertel J. Balance training improves function and postural control in those with chronic ankle instability. *Med. Sci. Sports Exerc*. 2008; 40: 1810–1819. PMID: 18799992.
26. Schwieterman B., Haas D., Columer K., Knupp D., Cook C. Diagnostic accuracy of physical examination tests of the ankle/foot complex: a systematic review. *International journal of sports physical therapy*. 2013; 8(4): 416–426. PMID: 24175128
27. Waterman B.R., Belmont P.J., Cameron K.L. et al. Risk factors for syndesmotic and medial ankle sprain: role of sex, sport and level of competition. *Am. J. Sports. Med*. 2011; 39(5): 992–998. DOI: 10.1177/0363546510391462.
28. Barg A., Knupp M., Hintermann B. Post- traumatic medial ankle instability. *Suomen. Orthop. Traumatol*. 2013; 36: 58–62.
29. Fong D.T., Hong Y., ShimaY. et al. Biomechanics of supination ankle sprain: a case report of an accidental injury event in the laboratory. *Am. J. Sports. Med*. 2009; 37(4): 822–827. DOI: org/10.1177/0363546508328102.
30. Funk J.R. Ankle injury mechanisms: lessons learned from cadaveric studies. *Clin. Anat*. 2011; 5: 350–361. DOI: 10.1002/ca.21112.
31. Kwon J., Chacko A.T., Kadzielski J.J. et al. AppletonPT, Rodriguez EK. A novel methodology for the study of injury mechanism: ankle fracture analysis using injury videos posted on You Tube. *com. J. Orthop. Traum*. 2010; 24(8): 477–482. DOI: 10.1097/BOT.0b013e3181c99264.
32. Bouche R.T., Richie D., Garrick J.G., Schuberth J.M. Lateral ankle instability. *Foot Ankle Special*. 2013; 23: 463–472.
33. Drakos M.C., Behrens S.B., Paller D., Murphy C., DiGiovanni C.W. Biomechanical comparison of an open vs arthroscopic approach for lateral ankle instability. *Foot Ankle Int*. 2014; 35(8): 809 – 815. DOI:10.1177/1071100714535765
34. Kobayashi T., Gamada K. Lateral ankle sprain and chronic ankle instability: A critical review. *Foot Ankle Spec*. 2014; 7(4): 298–326. DOI:10.1177/1938640014539813.
35. Molloy A., Selvan D. Ligamentous injuries of the foot and ankle. *De Lee and Drez's orthopaedic sports medicine*. 4th ed. Philadelphia, PA: Elsevier Saunders; 2015.
36. Al-Mohrej O.A., Al-Kenani N.S. Chronic ankle instability: Current perspectives. *Avicenna J. Med*. 2016; 6: 103–108. DOI:10.4103/2231-0770.191446.
37. Galli M.M., Protzman N.M., Mandelker E.M. et al. Examining the relation of osteochondral lesions of the talus to ligamentous and lateral ankle tendinosis pathologic features: a comprehensive MRI review in an asymptomatic lateral ankle population. *J. Foot Ankle Surg*. 2014; 53(4): 429–433. DOI: 10.1053/j.jfas.2014.03.014.
38. Rigby R., Cottom J.M., Rozin R. Isolated calcaneofibular ligament injury: a report of two cases. *J. Foot Ankle Surg*. 2015; 54(3): 487–489. DOI: 10.1053/j.jfas.2014.08.017.
39. El-Tohamy W.A., El -Mahboub N. The results of surgical of chronic lateral ankle instability with the Evans technique. *Egypt. Orthop. J*. 2016; 51: 1110–1148.
40. DiDomenico L., Butto D.N. Total Ankle Replacement with a Staged Correction of a 20 Degree Post traumatic ankle valgus and medial ankle instability. *Case Report. Clin. Res. On Foot and Ankle*. 2016; 4(1): 232–238. DOI:10.4172/2329-910X.1000179.
41. Bonnel F., Toullec E., Mabit C., Tourne Y. Chronic ankle instability: biomechanics and pathomechanics of ligaments injury and associated lesions. *Orthopaedic. Traumat. Surg. Res*. 2010; 96(4): 424–432. DOI:10.1016/j.otsr.2010.04.003.
42. Hunt K.J. Syndesmosis injuries. *Curr. Rev. Musculoskelet. Med*. 2013; 6: 304–312. PMID: 23949902.
43. van den Bekerom M.P. Diagnosing syndesmotic instability in ankle fractures. *World J. Orthop*. 2011; 2: 51–56. DOI:10.5312/wjo.v2.i7.51.
44. Wikstrom E.A., Naik S., Lodha N., James H., Cauraugh J.H. Balance capabilities after lateral ankle trauma and intervention: a meta-analysis. *Med. Sci. Sports Exerc*. 2009; 41: 1287–1295. PMID: 19461536.
45. Hertel J. Functional Anatomy, Pathomechanics and Pathophysiology of lateral ankle instability. *J. Athl. Train*. 2002; 37(4): 364–375. PMID: 12937557.
46. Hoch M.C., McKeon P.O. Joint mobilization improves spatiotemporal postural control and range of motion in those with chronic ankle instability. *J. Orthop. Res*. 2011; 29: 326–332. PMID: 20886654.
47. McKeon P.O., Hertel J. Systematic review of postural control and lateral ankle instability, part II: is balance training clinically effective? *J. Athl. Train*. 2008; 43(3): 305–315. DOI: 10.4085/1062-6050-43.3.305.
48. Назаров Е.А., Селезнев А.В. Значение стабиллометрии в оценке реакции опоры при патологии голеностопного сустава в клинике ортопедии. В кн.: *Современные диагностические и восстановительные технологии: сб. науч. тр. Под ред. А.В. Соколова. Рязань; 2006; 3: 191–193 [Nazarov E.A., Seleznev A.V. The value of stabilometry in the evaluation of the support reaction in the pathology of the ankle in the clinic of orthopedics. In: Sokolov AV, ed. Modern diagnostic and recovery technologies: sat. nauch. Tr. Ryazan; 2006; 3: 191–193. In Russian].*
49. Freeman M.A. Instability of the foot after injuries to the lateral ligament of the ankle. *J. Bone Joint Surg. (British Volume)*. 1965; 47: 669–677. PMID: 5846766.
50. Wang T.Y., Lin S.I. Sensitivity of plantar cutaneous sensation and postural stability. *Clin. Biomechan*. 2008; 23(4): 493–499. DOI: https://doi.org/10.1016/j.clinbiomech.
51. Stecco C., Macchi V., Porzionato A. et al. The ankle retinacula: morphological evidence of the proprioceptive role of the fascial system. *Cells Tissues Organs*. 2010; 192: 200–210. DOI: 10.1159/000290225.
52. Mohammadi F., Roozdar A. Effects of fatigue due to contraction of vector muscles on the ankle joint position sense in male soccer players. *Am. J. Sports. Med*. 2010; 38: 824–828. PMID:20139329

53. Kim B.J., Lee J.H., Kim C.T., Lee S.M. Effects of ankle balance taping with kinesiology tape for a patient with chronic ankle instability. *J. Phys. Ther. Sci.* 2015; 27: 2405–2406. DOI:10.1589/jpts.27.2405.
54. McKeon J.M., McKeon P.O. Evaluation of joint position recognition measurement variables associated with chronic ankle instability: a meta-analysis. *J. Athl. Train.* 2012; 47: 444–456. PMID:22889661.
55. Sim Y.J., Byun Y.H., J. Yoo J. Comparison of isokinetic muscle strength and muscle power by types of warm-up. *J. Phys. Ther. Sci.* 2015; 27: 1491–1494. DOI:10.1589/jpts.27.1491.
56. Cha Y.J. Isokinetic training effect of ankle positions on knee extensor strength. *J. Phys. Ther. Sci.* 2014; 26: 1465–1467.
57. Chun S.Y. Comparative of angle of calcaneus, balance, circumference of calf and isokinetic strength of ankle on athletic performances in soccer players. *Korean J. Sports Sci.* 2015; 24: 1101–1110.
58. Son S.M., Kang K.W., Lee N.K. et al. Influence of isokinetic strength training of unilateral ankle on ipsilateral one-legged standing balance of adults. *J. Phys. Ther. Sci.* 2013; 25:1313–1315.
59. Kewan K., Kyoungkyu J. Development of an efficient rehabilitation exercise program for functional recovery in chronic ankle instability. *J. Phys. Ther. Sci.* 2016; 28:1443–1447. DOI: 10.1589/jpts.28.1443.
60. Jeon K.K., Kim T.Y., Lee S.H. The effects of a strategic strength resistance exercise program on the isokinetic muscular function of the ankle. *J. Phys. Ther. Sci.* 2015; 27: 3295–3297. DOI: 10.1589/jpts.27.3295.

Для корреспонденции/Corresponding author

Куров Максим Александрович / Kurov Maksim Aleksandrovich
strannik62rus@rambler.ru

Конфликт интересов отсутствует

Нормализация дискоординированной родовой деятельности

Е.Н. Зарубина, С.Ю. Бакланов, А.С. Зыкова, А.Л. Семенова, А.Н. Теплякова, Е.В. Яковлева
ФГБУ «Центральная клиническая больница с поликлиникой» УД Президента РФ, Москва

Managing Discoordinated Labour

E.N. Zarubina, A.S. Zyкова, A.L. Semenova, S.Yu. Baklanov,
A.N. Teplyakova, E.V. Iakovleva
CCH with Outpatient health center, Moscow, Russia

Аннотация

В контролируемое рандомизированное исследование было включено 119 рожениц. В основной группе женщин, роды у которых осложнились дискоординацией родовой деятельности, использование предложенной нами методики с применением комбинированной спинально-эпидуральной анестезии (КСЭА) в сочетании с ранней амниотомией позволило снизить процент оперативного родоразрешения путем кесарева сечения при данной патологии. Более ранняя амниотомия в сочетании с КСЭА является оптимальным подходом к коррекции данной аномалии родовой деятельности.

Ключевые слова: роды, дискоординация родовой деятельности, комбинированная спинально-эпидуральная анестезия (КСЭА), амниотомия.

Abstract

This study included 119 women in labour. In the group of parturient women (n = 57), whose births were complicated by discoordination of labor activity, using the proposed technique with the use of CSEA, it was possible to reduce the percentage of operative by cesarean section. SEA provides adequate pain relief throughout all stages of labor and is the optimal approach to correcting childbirth anomalies.

Key words: childbirth, discoordination of labour, combined spinal epidural anesthesia.

Нарушение сократительной деятельности матки в родах остается одной из ведущих проблем в акушерстве, а предупреждение этой патологии может способствовать снижению перинатальной смертности и серьезных осложнений у матери. Несмотря на значительное количество работ, посвященных изучению дискоординированной родовой деятельности (ДРД), к настоящему времени не только не отмечено снижение частоты, а, напротив, имеется тенденция ее роста. Данная патология является одной из основных причин экстренного оперативного родоразрешения. Частота кесарева сечения при ДРД в России составляет от 10 до 30%, в Канаде и США — до 31%. В странах Европейского Союза при этой патологии процент оперативного родоразрешения равен 15-30% [1-2]. Следует отметить, что в 70-80 % случаев ДРД развивается у первородящих практически здоровых женщин [3].

Увеличение частоты дискоординации родовой деятельности ставит перед врачами задачу своевременной диагностики и коррекции данной патологии. С учетом вышесказанного выработка рациональной акушерской и анестезиологической тактики при аномальном течении родов имеет огромное значение [4-6].

Цель исследования: оптимизировать подходы к лечению дискоординации родовой деятельности на основе применения комбинированной спинально-эпидуральной анестезии (КСЭА) в сочетании с ранней амниотомией.

Материалы и методы

Настоящее исследование проводилось на базе Центра акушерства, гинекологии и вспомогательных репродуктивных технологий Федерального государственного бюджетного учреждения «Центральная клиническая больница с поликлиникой» Управления делами Президента Российской Федерации.

В исследование включено 119 рожениц при первых и повторных своевременных родах, осложнившихся дискоординацией родовой деятельности. В зависимости от используемого метода ведения родов все пациентки были разделены на 2 группы. 1-ю группу (основную) составили 57 женщин, которым с целью коррекции дискоординации родовой деятельности проводили раннюю амниотомию (при открытии маточного зева на 1-3 см) с последующим проведением ранней комбинированной спинально-эпидуральной анестезии (КСЭА); 2-ю группу (сравнения) со-

Таблица 1

Общая характеристика рожениц

	1-я группа – основная, n=57, среднее значение (диапазон)	2-я группа – сравнения, n=62, среднее значение (диапазон)
Возраст, годы	32,3 (21-39)	33,4 (22-39)
Срок гестации, нед	39,3 (38-40)	39,1 (38-40)
Рост, см	163,5 (153-178)	164,1 (154-180)
Масса тела, кг	62,8 (50-94)	61,2 (51-90)

ставили 62 пациентки, роды у которых проводили со своевременной амниотомией (не ранее 5 см открытия маточного зева) и применением эпидуральной анестезии (ЭА).

Критерии включения в исследование: возраст пациентки старше 18 лет, отсутствие гнойно-септических заболеваний, тяжелых осложнений (эклампсия, HELLP-синдром), наличие информированного согласия. Статистическая обработка проводилась на основе двухвыборочного критерия Стьюдента.

Характеристика групп представлена в табл. 1.

Характерным симптомокомплексом ДРД были резко болезненные схватки и/или ригидность маточного зева на фоне повышенного базального тонуса миометрия, увеличение силы схватки, укорочение фазы расслабления, уменьшение паузы между схватками. Очень часто болевой синдром сопровождался тошнотой, рвотой, чувством страха. При влагалищном исследовании отмечалось отсутствие динамики раскрытия шейки матки с плотными краями маточного зева.

При возникновении симптомов дискоординации родовой деятельности у рожениц 1-й группы производилось раннее вскрытие плодного пузыря – амниотомия (при открытии маточного зева на 1-3 см), после чего анестезиолог приглашался в родильный блок не только для обезболивания, но и для ведения родов. Обезболивание методом КСЭА проводилось 0,5% раствором маркаина (спинал Хэви) с последующим введением в эпидуральное пространство 0,2 % раствора ропивакаина.

В периферическую вену устанавливался катетер диаметром не менее 18 G и начиналась инфузия физиологического раствора в среднем темпе. Пациентке в положении сидя в асептических условиях под местной анестезией выполнялась пункция эпидурального пространства на уровне L2-L3 L3-L4 иглой Туохи диаметром 18 G. Через иглу Туохи до получения ликвора вводили иглу для спинномозговой анестезии диаметром 27 G и

длиной 120 мм. По этой игле интратекально вводили растворы маркаина 0,5% — 0,5 мл (2-2,5 мг). После этого извлекали иглу для спинномозговой анестезии и заводили перидуральный катетер в краниальном направлении на 3-4 см. В течение всей процедуры пациентка находилась в положении сидя, что с учетом гипербаричности вводимого раствора обеспечивало блокаду не выше L2-L3. После фиксации перидурального катетера пациентку укладывали на левый бок для предупреждения проявлений аортокавальной компрессии и продолжали инфузию кристаллоидными растворами (стерафундин 500 мл) в среднем темпе.

После достижения положительного эффекта со стороны шейки матки и уменьшения болезненности схваток с целью стимуляции родовой деятельности применялся раствор окситоцина по стандартной методике: 5 Ед окситоцина в 500 мл изотонического раствора со скоростью 2 мЕд/мин (4 капли в минуту) с последующим увеличением скорости инфузии каждые 30 мин на 4 капли в минуту до достижения 3 схваток за 10 мин продолжительностью 40 с и более. Причем при действующей КСЭА ощущение потуг не блокировалось и у роженицы сохранялась возможность координировать свои усилия с началом схваткообразных ощущений.

У рожениц 2-й группы после установления диагноза ДРД амниотомия производилась при открытии маточного зева на 4-5 см и с целью обезболивания осуществлялась ЭА по традиционной методике с последующим введением окситоцина по той же схеме.

Все роды проводились с КТГ-мониторингом за состоянием сердцебиения плода. При появлении признаков гипоксии плода роды заканчивались путем операции кесарева сечения в экстренном порядке.

При применении КСЭА у женщин с дискоординацией родовой деятельности гемодинамические показатели матери оставались стабильными: как в 1-й так и во 2-й группе цифры АД и ЧСС по данным мониторинга наблюдения варьировали в пределах нормы и не требовали дополнительного введения фенилэфрина и атропина.

Результаты и обсуждение

У всех женщин, включенных в исследование, роды прошли без осложнений, региональная анестезия проведена в соответствии с утвержденными методиками.

В результате более раннего обезболивания (при открытии маточного зева на 1-3 см) на фоне

Таблица 2

	1-я группа (n=57)	2-я группа (n=62)	P
Дискоординация родовой деятельности	57	62	0,907
В том числе дистония шейки матки	16	18	
Самопроизвольные роды с оперативным пособием (KIWI)	0	2	0,5
Экстренное кесарево сечение	9	22	0,033

ранней амниотомии в 1-й группе роды путем кесарева сечения закончились у 9 рожениц, а во 2-й – у 22. Показанием к экстренному родоразрешению у пациенток обеих групп явились отсутствие эффекта от коррекции дискоординации родовой деятельности и угроза гипоксии плода (табл. 2).

В случае самопроизвольных родов в обеих группах после выполнения как КСЭА, так и ЭА время от развития эффекта обезболивания до полного открытия шейки матки (10 см) не превышало допустимых пределов. Выявлено статистически значимое отличие во времени раскрытия шейки матки при применении ЭА и СЭА. В исследуемой группе это время составило 172,5 мин и было меньше, чем во 2-й – 192,5 мин.

Достоверных различий в оценке новорожденных по шкале Апгар между группами не выявлено. Оценка по шкале Апгар на 1-й минуте жизни составили: в 1-й группе – $8,0 \pm 0,2$ балла, во 2-ой группе – $7,9 \pm 0,2$ балла и на 5-й минуте – $8,1 \pm 0,1$, $8,9 \pm 0,2$ и $8,9 \pm 0,2$ балла соответственно. Все показатели в группах соответствовали нормальным значениям у здоровых новорожденных.

При выявлении признаков дискоординированной родовой деятельности более раннее вскрытие плодного пузыря уменьшает внутриматочное давление и снижает гипертенус миометрия.

Применение комбинированной спинально-эпидуральной анестезии у женщин с аномалией развития родовой деятельности не влияет на гемодинамические показатели матери, способствует ликвидации дискоординации маточной мускулатуры, уменьшает восприятие болей и снижает эмоциональное напряжение роженицы.

Метод не оказывает отрицательного влияния на основные системы жизнеобеспечения плода и новорожденного, ускоряет процесс раскрытия маточного зева, сокращает продолжительность первого периода, не влияя на течение второго и потуг.

Заключение

Проведенное исследование показало, что применение комбинированной спинально-эпидуральной анестезии в более раннем периоде родов у женщин с дискоординированной родовой деятельностью в сочетании с ранней амниотомией позволяет эффективнее влиять на сократительную деятельность матки, чем традиционное обезболивание родов методом эпидуральной анестезии в активную фазу, снижая при этом частоту кесарева сечения в 2,5 раза.

Литература

1. Савицкий А.Г. Гипертоническая дисфункция матки в современном акушерстве: вопросы патогенеза, терминологии и идентификации. Журнал акушерства и женских болезней. 2006; 55(2): 32-41 [Savitsky A.G. Hypertonic Uterine Dysfunction In Contemporary Obstetrics: Pathogenesis, Terminology And Identification. Journal of Obstetrics and Women's Diseases. 2006; 55(2) : 32-41. In Russian].
2. Козонов Г.Р., Кузьминых Т.У., Толибова Г.Х. Клиническое течение родов и патоморфологические особенности миометрия при дискоординации родовой деятельности. Журнал акушерства и женских болезней. 2015: 39-48 [Kozonov G.R., Kuzminykh T.U., Tolibova G.Kh. The clinical course of labor and pathological features of the myometrium during discoordination of labor activity. Journal Of Obstetrics And Women's Diseases. 2015: 39-48. In Russian].
3. Павлович Е.Р., Ботчей В.М., Подтетнев А.Д. Количественный морфологический анализ миометрия матки первородящих женщин с патологической родовой деятельностью. Дискоординация родовой деятельности. Успехи современного естествознания. 2010; 10: 32-37 [Pavlovich E.R., Botchey V.M., Podtetnev A.D. Quantitative morphological analysis of uterine myometrium of primipara women with pathological labor. Discordination of labor. Successes of modern science. 2010; 10: 32-37. In Russian].
4. Куликов А.В., Шифман Е.М. Обезболивание родов. Клинические рекомендации. Регионарная анестезия и лечение острой боли. 2013; 7(4): 60-70 [Kulikov A.V., Shifman E.M. Pain relief childbirth. Clinical guidelines. Regional anesthesia and acute pain treatment. 2013; 7 (4): 60-70. In Russian].
5. Айламазян Э.К., Полушин Ю.С. Первак В.А. Использование спинальных методов анестезии в акушерстве для профилактики и лечения аномалий родовой деятельности. Журнал акушерства и женских болезней. 2007; 56(3): 14-21 [Aylamazyan E.K., Polushin Yu.S., Pervak V.A. The use of spinal anesthesia methods in obstetrics for prevention and treatment of anomalies of ancient activities. Journal Of Obstetrics And Women's Diseases. 2007; 56(3):14-21. In Russian].
6. Антипин Э.Э., Уваров Д.Н. Эпидуральная анальгезия в первом периоде родов – есть ли альтернатива? Анестезиология и реаниматология. 2014; 1: 18-22 [Antipin E.E., Uvarov D.N., Nedashkovsky E.V., Kushev I.P. Epidural analgesia in the first stage of labor - is there an alternative? Anesthesiology and Intensive Care. 2014; 1: 18-22. In Russian].

Для корреспонденции/Corresponding author
Куров Максим Александрович / Kurov Maksim
strannik62rus@rambler.ru

Конфликт интересов отсутствует

Корреляция параметров самооценки и объективного состояния здоровья у студентов старших курсов медицинских специальностей

В.В. Кузнецов¹, И.Г. Кузина², К.В. Косилов², Е.К. Косилова¹,
Р. Байрамов¹, Е.А. Смирнов¹, Е.В. Каращук¹, А.А. Зайко¹

¹Тихоокеанский государственный медицинский университет, Владивосток,

²Дальневосточный федеральный университет, Владивосток

Correlation of parameters of self-evaluation and objective state of health in students of senior courses of medical specialties

V.V. Kuznetsov¹, I.G. Kuzina², K.V. Kosilov², E.K. Kosilova¹,
R. Bayramov¹, E.A. Smirnov¹, E.V. Karashchuk¹, A.A. Zaiko¹

¹Pacific State Medical University, Vladivostok, Russia,

²Far Eastern Federal University, Vladivostok, Russia

Аннотация

Цель исследования – оценка объективного и субъективного состояния здоровья и их взаимосвязи у студентов старших курсов медицинских специальностей. Исследование проводилось с декабря 2017 г. по июнь 2018 г. в Дальневосточном федеральном университете (ДВФУ) и в Тихоокеанском государственном медицинском университете (ТГМУ). В нем приняли участие 394 студента (средний возраст $21,1 \pm 1,4$ года) с равным представительством по признаку пола, обучающиеся на IV-VI курсах медицинских факультетов и школ. Объективное состояние здоровья оценивалось с использованием информации, содержащейся в медицинской документации форм 025/у; 001-1/у, 062/у.

Для самооценки качества жизни использовалась «Краткая форма самооценки качества жизни, связанного со здоровьем MOS SF-36» (MOS SF - Medical Outcomes Study-Short Form). Данный вопросник валидизирован для использования на территории РФ. Каждый блок самооценки физического и психического статуса оценивался в диапазоне от 0 до 100 баллов. Данные по демографическому и социально-экономическому статусу студентов были собраны с использованием анкеты (Поздеева, 2008; с дополнениями авторов), состоящей из независимых блоков вопросов, касающихся демографического, экономического, финансового, социального статуса. Каждый пункт анкеты оценивается в диапазоне от 0 (минимальное значение) до 5 баллов (максимальное) либо в абсолютных значениях.

Было установлено, что у 67,9% студентов ТГМУ и 61,6% ДВФУ имеются хронические заболевания, преимущественно в компенсированной или субкомпенсированной форме. Наибольший удельный вес в структуре заболеваний имеет патология пищеварительной, дыхательной и мочевыделительной систем.

Общие самооценки по доменам физического и психического здоровья студентов ТГМУ и ДВФУ достоверно не отличались ($65,2/61,7$, $p > 0,05$; $59,1/55,1$, $p > 0,05$). Суммарный усредненный показатель качества жизни, связанного со здоровьем (КЖСЗ), оказался практически одинаковым ($60,4/60,1$, $p > 0,05$) и соответствовал диапазону нормальных значений.

Ряд параметров субъективной самооценки КЖСЗ оказался взаимосвязанным с объективными маркерами состояния здоровья. КЖСЗ оказалось связано с частотой обращаемости к врачу. Индекс коморбидности коррелировал с частотой обращаемости, числом дней пропуска занятий по болезни и средним числом заболеваний. Частота обращаемости за врачебной помощью оказалась взаимосвязанной с числом заболеваний и дней пропуска по болезни. Таким образом, связь между общей субъективной самооценкой здоровья и объективными критериями состояния здоровья демонстрировал только параметр частоты обращаемости по заболеваниям (КЖСЗ/ЧОЗ, $r = 0,48$; $p < 0,05$).

В целом, мы подтвердили данные литературы о высоком уровне хронической заболеваемости у студентов старших курсов медицинских специальностей (61-67%) и преобладании болезней ЖКТ, ДС и МВС в ее структуре. Было установлено, что самооценка КЖСЗ студентов-медиков достоверно входит в диапазон нормальных значений. Также мы впервые установили, что лишь отдельные параметры объективного состояния здоровья коррелируют с КЖСЗ. Так, самооценка качества жизни взаимосвязана с частотой обращаемости за врачебной помощью по заболеваниям ($r = 0,48$, $p < 0,05$), самооценка физического здоровья связана с частотой обращаемости к врачу и индексом коморбидности.

Ключевые слова: состояние здоровья, заболеваемость, студенты медицинских специальностей, самооценка здоровья, взаимосвязь объективного состояния и самооценки здоровья.

Abstract

The purpose of the study is to assess the objective and subjective state of health and their interrelation among senior students of medical specialties. The study was conducted from December 2017 to June 2018 at the Far Eastern Federal University (FEFU) and at the Pacific State Medical University (PSMU). It was attended by 394 students (average age $21.1 (1.4)$ years) with equal representation on the basis of sex, enrolled in 4-6 courses of medical faculties and schools. Objective health status was assessed using the information contained in medical records of forms 025 / у; 001-1 / у, 062 / у.

For the self-assessment of the quality of life, the "Short form of self-assessment of the quality of life related to the health of MOS SF-36" (MOS SF - Medical Outcomes Study-Short Form) was used. This questionnaire has been validated for use on the territory of the Russian Federation. Each block of self-assessment of physical and mental status was assessed in the range from 0 to 100 points.

The data on the demographic and socio-economic status of students were also collected using a questionnaire (Pozdeeva, 2008; with the additions of the authors), consisting of independent blocks of questions relating to demographic, economic, financial, social status. Each item of the questionnaire is estimated in the range from 0 (minimum value) to 5 points (maximum), or in absolute values.

It was found that 67.9% of students of TSMU and 61.6% of FEFU have chronic pathological diseases, mainly in compensated or subcompensated form. The greatest proportion in the structure of diseases is the pathology of the digestive, respiratory and urinary systems.

General self-assessments in the physical and mental health domains of students at PSMU and FEFU did not differ significantly (65,2/61,7, $p < 0,05$; 59,1/55,1, $p < 0,05$). The total averaged index of HRQL turned out to be almost the same (60.4 / 60.1 $p < 0.05$) and corresponded to the range of normal values.

A number of parameters for the subjective self-assessment of HRQL turned out to be interrelated with objective markers of health. HRQL was associated with the frequency of referral to a doctor. The comorbidity index correlated with the frequency of accessibility, the number of days of absenteeism due to illness and the average number of diseases. The frequency of seeking medical help turned out to be interconnected with the number of diseases and days of absence due to illness. Thus, the link between the overall subjective self-esteem of health and objective criteria of health status was demonstrated only by the parameter of the frequency of appealability for diseases (HRQL / THE FREQUENCY OF AMBULANCE SERVICE APPEALABILITY, $r = 0.48$; $p < 0.05$).

In general, we confirmed literature data on the high level of chronic morbidity in senior students of medical specialties (61-67%) and the prevalence of gastrointestinal diseases, respiratory apparatus and urinary system in its structure. It was found that the HRQL self-esteem of medical students was significantly in the range of normal values. We also found for the first time that only a few parameters of an objective state of health correlate with the HRQL. Since the self-assessment of the quality of life is interconnected with the frequency of seeking medical help for diseases ($r = 0.48$, $p < 0.05$), the self-assessment of physical health is associated with the frequency of referring to a doctor and the comorbidity index.

Key words: health status, morbidity, medical students, self-esteem of health, relationship of objective state and self-esteem

Известно, что состояние здоровья и уровень заболеваемости влияют на результаты овладения студентом профессиональными навыками и компетенциями, мотивацию обучения, общую академическую успеваемость. Поэтому состояние здоровья студенческой молодежи находится в центре внимания исследователей и администраторов в области общественного здравоохранения, социологов, психологов, педагогических работников. Между тем до 65% студентов, по данным периодической научной печати, имеют хронические соматические заболевания [1, 2]. Высокий уровень хронической патологии среди студентов, как правило, является следствием множества демографических, социально-экономических, экологических, физиологических, алиментарных, организационно-технических и прочих факторов [3, 4].

Многие отечественные и зарубежные исследователи в настоящее время обращают внимание на самооценку студентами своего качества жизни, связанного со здоровьем.

Объективное состояние здоровья и его субъективное восприятие могут сильно отличаться у одного и того же субъекта, и самоощущение своего физического и психического благополучия представляет собой самостоятельный фактор влияния на академическую успеваемость и успешность обучения [5, 6]. Между тем неверная интерпретация своего состояния, с учетом существенных компенсаторных возможностей молодого организма, может изменить поведение студента в отношении здоровья, привести к формированию неверных поведенческих стратегий [7-9].

Медицинское образование, особенно на старших курсах, связано со значительными, порой чрезмерными избыточными психоэмоциональными, интеллектуальными и физическими нагрузками. Часто старшекурсники медицинских специальностей сталкиваются с серьезными трудностями и проблемами при овладении узкопрофессиональными компетенциями [10-11]. В то же время в имеющейся научной литературе практически отсутствуют данные по анализу влияния субъективной оценки состояния здоровья студентов медицинских направлений на успешность обучения, ее взаимосвязи с объективным состоянием здоровья [12-14].

Исследования самооценки состояния здоровья и качества жизни, связанного со здоровьем (КЖСЗ), в настоящее время являются актуальным направлением исследования мотиваций здоровьесберегающего поведения студенческой молодежи, обучающейся медицинским специальностям [15]. Исходя из предположения, что влияние субъективной самооценки здоровья и качества жизни на правильную самооценку здоровья, а значит, и успешность обучения слабо освещены в текущей научной литературе, мы сформулировали следующую цель исследования: изучить взаимосвязь качества жизни, связанного со здоровьем, с объективным состоянием здоровья у студентов старших курсов медицинских специальностей.

Материалы и методы

Исследование проводилось с 10.12.2017 по 10.06.2018 г. в Дальневосточном федеральном

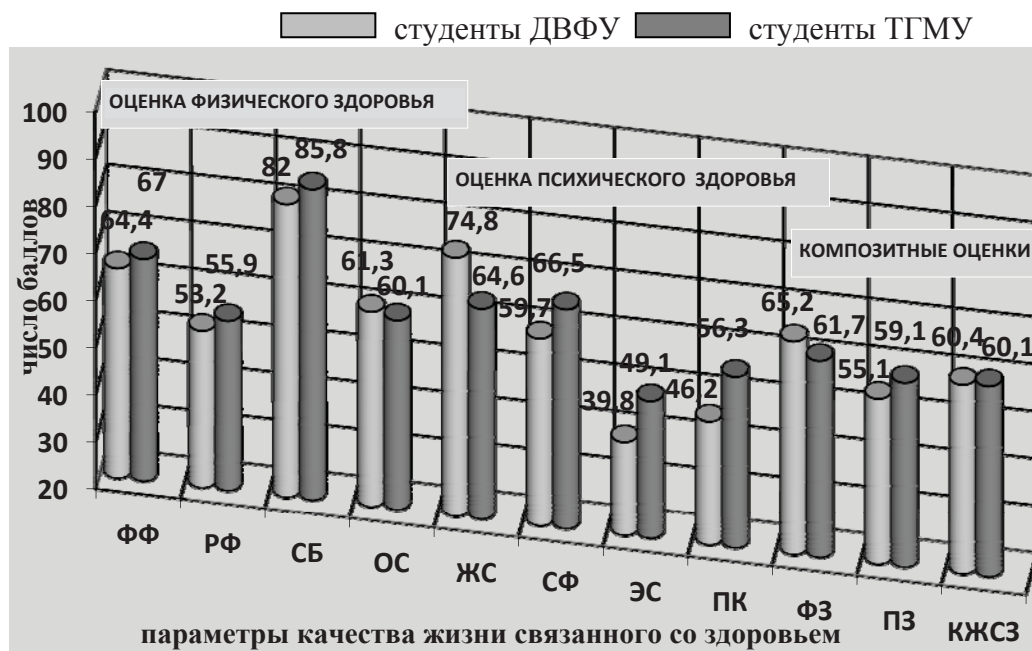


Рисунок. Состояние физического и психического здоровья студентов медицинских специальностей Дальневосточного федерального университета (n=206) и Тихоокеанского государственного медицинского университета (n=188) при самооценке здоровья по вопроснику MOS SF-36v2 (n=394).

Примечание. Вопросник MOS SF-36v2 Health Status Survey - Short Form 36v2 - «Краткая форма самооценки качества жизни, связанного со здоровьем»; Показатели каждой шкалы варьируют между 0 и 100, где 100 означает максимально позитивный ответ.

Подшкала

Физическое здоровье:

ФФ - физическое функционирование

РФ - ролевое функционирование

СБ - соматическая боль

ОС - общее самочувствие

Средние оценки

ФЗ - суммарная самооценка физического здоровья;

ПЗ - суммарная самооценка психического здоровья;

КЖСЗ - композиционная оценка качества жизни связанного со здоровьем.

Подшкала

Психическое функционирование:

ЖС - жизнестойкость

СФ - социальное функционирование

ЭС - эмоциональный статус

ПК - психологический комфорт

ДВФУ - Дальневосточный федеральный университет

ТГМУ - Тихоокеанский государственный медицинский университет

университете (ДВФУ) и Тихоокеанском государственном медицинском университете (ТГМУ). При отборе студентов в обследуемую группу использовалась стратифицированная рандомизация с обеспечением равного гендерного участия. Исследователь, обрабатывавший массивы данных с помощью прикладной статистической программы, не имел возможности определить, к какой выборке принадлежит файл с обезличенными данными. В исследовании приняли участие 394 студента обоих полов обучающихся на старших (IV-VI) курсах на медицинских факультетах в ДВФУ и ТГМУ. Средний возраст студентов составил $21,1 \pm 1,4$ год. Средняя частота отклика составила 90,4 %. Информация о переменных объективного состояния здоровья, демографических и социально-экономических данных представлена на рис. 1.

Критерии включения в группы: обучение медицинским специальностям в ДВФУ/ТГМУ, кри-

терии исключения: академический отпуск по болезни, неуспеваемости, наличие второго высшего образования.

Объективное состояние здоровья исследовалось по стандартизированной медицинской документации: амбулаторным картам пациента (форма 025/у); журналам учета приема больных (форма 001-1/у); врачебно-контрольным картам диспансерного наблюдения (форма 062/у). Расчет индекса коморбидности Чарлсона проводился в соответствии с таблицей рангов хронических заболеваний по листу уточненных диагнозов (форма 025/у).

Для самооценки качества жизни, связанного со здоровьем, использовалось анкетирование студентов по «Краткой форме самооценки качества жизни, связанного со здоровьем MOS SF-36» (MOS SF - Medical Outcomes Study-Short Form). Анкета MOS SF-36 валидизирована и рекомендована для использования в подобных исследо-

Таблица 1

Демографические характеристики, социально-экономический статус и переменные, связанные со здоровьем у студентов старших курсов медицинских специальностей Дальневосточного федерального университета и Тихоокеанского государственного медицинского университета (n=394)

Переменные	Студенты ТГМУ 4-6 курс (n=188)		Студенты ДВФУ 4-6 курс (n=206)	
	M ¹	SD ¹	M	SD
Возраст, лет	21,3	2,1	20,9	1,1
Ежемесячный индивидуальный доход ²	6,17	0,82	5,56	0,73
Ежемесячный доход домохозяйства ²	65,8	5,9	68,5	8,1
Условия проживания ³	3,6	0,6	3,8	0,8
Организационно-бытовые условия обучения ³	3,9	0,3	4,1	0,5
Качество питания ³	3,4	0,4	3,0	0,9
Число хронических заболеваний ⁴	0,7	0,5	0,7	0,6
Индекс коморбидности (Чарлсона) ⁴	0,7	0,5	0,6	0,3
Число обращений к врачу за год ⁴	1,5	0,5	1,1	0,7
Употребление алкоголя ³	0,6	0,6	0,8	0,2
Курение (интенсивность) ³	2,4	0,5	1,9	0,6
Занятия спортом (эпизодов в неделю)	2,4	0,7	2,2	0,4
	N ⁵	%	N ⁵	%
Семейный статус (состоит в браке)	29	15,4	36	17,5
Наличие детей	21	11,2	16	7,8
Проживание в сельской местности	93	49,5	68	33,0*
Проживание в городском округе	95	51,5	138	67,0*
Направление обучения				
медицинская биофизика (ДВФУ)	91	48,4	-	-
медицинская биохимия (ДВФУ)	97	51,6	-	-
педиатрия (ТГМУ)	-	-	71	34,6
лечебное дело (ТГМУ)	-	-	68	33,1
стоматология (ТГМУ)	-	-	87	42,3

Примечание. ¹ Mean (M) - среднее значения показателя в выборке; SD (standard deviation) стандартное отклонение; ² - тысяч рублей; ³ - значение в баллах, от 1 до 5; ⁴ - в единицах; ⁵Number (N) число случаев; *p < 0,05.

ДВФУ - Дальневосточный федеральный университет

ТГМУ - Тихоокеанский государственный медицинский университет

ваниях в Российской Федерации. При самооценке физического состояния и здоровья (ФЗ) студенты отвечали на вопросы из блоков физического функционирования (ФФ), ролевого функционирования (РФ), соматической (телесной) боли (СБ), общего самочувствия (ОС); при самооценке психического статуса отвечали на вопросы из блоков жизнестойкости (ЖС), социального функционирования (СФ), эмоционального статуса (ЭС), психологического комфорта (ПК). Интерпретация результатов осуществлялась в соответствии с рекомендациями авторов анкеты, каждый блок оценивался в диапазоне от 0 до 100 баллов. Среднее значение самооценок физического и психического здоровья соответствовало общей усредненной самооценке качества жизни, связанного со здоровьем респондента.

Информация о демографическом и социально-экономическом статусе респондентов была собрана с помощью специальной анкеты (Поздеева, 2008; с дополнениями авторов), состоящей из независимых блоков вопросов, касающихся демографического, экономического, финансового, социального статуса респондента. Анкета Поздеевой и соавт. также содержит вопросы о качестве образовательного процесса, условиях проживания и обучения, поведении в отношении здоровья, организационно-бытовых условиях и характеристиках учебного процесса. Каждый пункт анкеты оценивается в диапазоне от 0 (минимальное значение) до 5 баллов (максимальное).

Расчет объема выборочной совокупности проводился с учетом стандартного распределе-

Заболеваемость у студентов 4-6 курсов медицинских специальностей Дальневосточного федерального университета и Тихоокеанского государственного медицинского университета (n=394)

Переменные ¹	Студенты ТГМУ (n=188)		Студенты ДВФУ (n=206)	
	№ ²	%	N	%
Болезни сердечно-сосудистой системы ³	11	4.6	7	2.9
Болезни респираторной системы ⁴	23	9.7	19	7.9
Болезни пищеварительной системы ⁵	64	27,0	57	23.8
Болезни мочеполовой системы ⁶	17	7,2	15	6.3
Заболевания опорно-двигательного аппарата и соединительной ткани ⁷	3	1.3	5	2.1
Эндокринные заболевания ⁸	6	2.6	7	2.9
Болезни нервной системы ⁹	18	7.8	8	3.3*
Другие	9	3.8	9	3.7
Всего	161	67,9	127	61,6
Число обращений за мед. помощью ¹⁰	1,7	0,2	1,9	0,5
Индекс коморбидности Чарлсона	1,2	0,4	1,3	0,4
Дней пропуска по болезни за год	12,1	3,4	10,5	2,2

Примечание. ¹ Перечень заболеваний приводится в соответствии с Международной статистической классификацией заболеваний и связанных со здоровьем проблем 9 пересмотра, версия 2010 года; N – число случаев; ³ Глава IX, I00-I99; ⁴ Глава X (J00-J99); ⁵ Глава XI (K00-K93); ⁶ Глава XIV (N00-N99); ⁷ Глава XIII (M00-M99); ⁸ Глава IV (E00-E90); ⁹ Глава VI (G00-G99). ¹⁰ – в год на 1 студента. * $p < 0,05$.

ДВФУ - Дальневосточный федеральный университет

ТГМУ - Тихоокеанский государственный медицинский университет

ния значений подобных параметров в ранее проведенных исследованиях. Для сравнения данных между выборками были приняты доверительная вероятность 95% и доверительный интервал $\pm 5\%$; использовался двусторонний анализ дисперсии (ANOVA). Взаимосвязь переменных оценивалась с использованием коэффициента корреляции Спирмена.

Результаты и обсуждение

Итоговый анализ массива данных показал, что в 16 (4,1%) случаях от респондентов не было получено полных данных в связи с техническими ошибками при заполнении анкет и отказом отвечать на вопросы о вредных привычках, доходах семьи. Тест Вальда показал, что влияние недостающих данных на сравнение параметров незначительно.

В табл. 1 представлены основные демографические характеристики, социально-экономический статус и переменные, связанные со здоровьем, у студентов старших курсов медицинских специальностей исследуемой группы. Достоверных различий между средними значениями переменных в двух выборках не обнаружено, исключение составил параметр проживания в городском округе до поступления в университет.

Среди студентов ДВФУ таких респондентов оказалось достоверно больше (67,0/51,5%, $p < 0,05$).

Данные по заболеваемости студентов старших курсов ТГМУ и ДВФУ представлены в табл. 2. Болезни пищеварительного тракта имели наибольший удельный вес в структуре заболеваемости студентов как ТГМУ, так и ДВФУ (27,0/23,8%, $p > 0,05$). На втором месте по распространенности в выборке оказались болезни системы дыхания - 9,7 и 7,9% соответственно ($p > 0,05$). Значительную распространенность у студентов обоих вузов имели заболевания мочеполовой (7,2/6,3%, $p > 0,05$) и нервной систем (7,8/3,3%, $p > 0,05$). Общий удельный вес хронической заболеваемости у студентов старших курсов ТГМУ составил 67,9%, у студентов ДВФУ – 61,6% ($p > 0,05$). Структура заболеваемости у студентов ТГМУ и ДВФУ достоверно не отличалась.

Рис. 1 демонстрирует соотношение самооценок параметров физического и психического здоровья у студентов старших курсов ТГМУ и ДВФУ. Самооценки по доменам физического и ролевого функционирования, соматической боли и общего самочувствия у студентов обоих вузов оказались практически идентичными и достоверно превышали порог диапазона нормальных значений. Самооценки психического здоровья у студентов ТГМУ оказались несколько выше, чем у

Корреляционная матрица взаимосвязи переменных объективного и субъективных переменных состояния и самооценки здоровья у студентов старших курсов Дальневосточного федерального университета (n=206) и Тихоокеанского государственного медицинского университета (n=188)

Переменные	КЖСЗ	ФЗ	ПЗ	ИК	ЧОЗ	ДП
ФЗ	0.65**					
ПЗ	0.71**	0.54**				
ИК	0.24	0.41*	0.26			
ЧОЗ	0.48*	0.63**	0.15	0.35*		
ДП	0.17	0.15	0.11	0.41*	0.72**	
ЧЗ	0.27	0.23	0.07	0.63**	0.81**	0.34*

Примечание. КЖСЗ – качество жизни, связанное со здоровьем; ФЗ – самооценка физического здоровья; ПЗ – самооценка психического здоровья; ИК – индекс коморбидности Чарлсона; ЧОЗ – частота обращаемости по заболеваниям; ДП – число дней пропуска по болезни в год; ЧЗ – среднее число заболеваний; * $p < 0.05$; ** $p < 0.01$

ДВФУ – Дальневосточный федеральный университет

ТГМУ – Тихоокеанский государственный медицинский университет

ДВФУ – Дальневосточный федеральный университет

ТГМУ – Тихоокеанский государственный медицинский университет

сверстников из ДВФУ, однако достоверно более высокими оказались только самооценки эмоционального статуса (49,1/39,8, $p > 0,05$) и психологического комфорта (56,3/46,2, $p > 0,05$). В целом, общие самооценки физического и психического здоровья студентов ТГМУ и ДВФУ достоверно не отличались (65,2/61,7, $p > 0,05$; 59,1/55,1, $p > 0,05$), а суммарный показатель КЖСЗ оказался практически идентичным (60,4/60,1, $p > 0,05$).

Анализ корреляций нулевого уровня между переменными объективного состояния и самооценки здоровья в объединенной выборке студентов старших курсов ТГМУ и ДВФУ представлен в табл. 3. КЖСЗ оказалось жестко связано с компонентами самооценки физического и психического состояния, а также частотой обращаемости к врачу. Индекс коморбидности коррелировал с частотой обращаемости, числом дней пропуска занятий по болезни и средним числом заболеваний. Частота обращаемости ассоциировалась с числом заболеваний и числом дней пропуска по болезни. Таким образом, жесткую связь между общей субъективной самооценкой здоровья и объективными критериями состояния здоровья демонстрировал только параметр частоты обращаемости по заболеваниям (КЖСЗ/ЧОЗ, $r = 0,48$; $p < 0,05$). Однако самооценка физического здоровья коррелировала с частотой обращаемости к врачу, индексом коморбидности и самооценкой психического здоровья.

Результаты исследования частоты встречаемости и структуры нозологических форм среди студентов младших курсов ТГМУ и ДВФУ подтверждают ранее полученные данные по средней заболеваемости среди студентов медицинских специальностей Дальневосточного федерально-

го округа и в целом по стране [1, 16]. Одним из возможных объяснений может служить предположение о том, что уровень влияния демографических, социально-экономических, экологических, психологических, поведенческих и других параметров примерно одинаков в различных регионах страны (с рядом оговорок и исключений). Одновременно мы констатировали, что уровень хронической патологии среди студентов медицинских специальностей на старших курсах весьма высок. Очевидно, что подобная ситуация требует коррекции и управленческой интервенции для внедрения здоровьесберегающих технологий и программ, которые позволили бы существенно снизить заболеваемость и в конечном счете позитивно повлиять на качество обучения и приобретения основных профессиональных компетенций [16, 18, 19].

Согласно полученным данным, заболевания пищеварительной, респираторной и мочевыделительной систем имеют наибольший удельный вес в структуре заболеваемости. Возможно консультации и наблюдение специалистами соответствующего профиля, проводимые на постоянной основе, позволили бы повлиять на уровень заболеваемости и исправить ситуацию. В то же время наличие хронической патологии этих систем может быть связано с социально-экономическими и организационными условиями – микроклиматом и в целом комфортной средой обучения и проживания, качеством и объемом питания, его доступностью, удобством расписания занятий и т.д. Очевидно, что для оптимизации неблагоприятных факторов, связанных с этим направлением, необходимо вмешательство административных органов учебных заведе-

ний [17, 18]. Сравнительный анализ суммарных самооценок психического и физического здоровья позволил установить, что они не отличаются между собой у студентов разных университетов и находятся в диапазоне нормальных значений. Соответственно общий балл оценки КЖСЗ у студентов разных учебных заведений оказался практически идентичным и примерно соответствующим значениям, полученным ранее другими авторами. Возможно, этот факт отражает относительную стабильность и устойчивость комбинации факторов влияния на КЖСЗ студентов в регионе и стране в целом.

Анализ корреляционных зависимостей нулевого уровня показал, что КЖСЗ связано с частотой обращаемости к врачу, а также, что естественно, с компонентами самооценки физического и психического состояния КЖСЗ. В свою очередь, в соответствии с ранее полученными данными, известно, что обращаемость студентов к врачу представляет собой незначительный процент от реальной потребности в помощи, что во многих случаях связано с неудобством расписания и записи, ленью, надеждой на самопроизвольное излечение, самолечением. Как правило, студент обращается за помощью в случае крайней необходимости, когда его объективное состояние и субъективная самооценка КЖСЗ резко ухудшаются. Возможно, эти представления могут рационально объяснить наличие сильной взаимосвязи между указанными выше параметрами. Корреляция индекса коморбидности с частотой обращаемости к врачу, числом дней пропуска занятий по болезни и средним числом заболеваний выглядит очевидной, как и взаимосвязь частоты обращаемости с числом заболеваний и дней пропуска по болезни.

Дизайн проведенного исследования имеет ограничения. Не был проведен сравнительный анализ объективной и субъективной оценок заболеваемости у студентов технических, гуманитарных и иных специальностей, не связанных с медицинским образованием, а также сопоставление полученных данных с параметрами здоровья студентов младших курсов. Тем не менее эти вопросы могут стать предметом дальнейших исследований.

Полученные результаты могут найти свое применение при оценке заболеваемости, поведенческих мотивов и взаимосвязи объективного состояния здоровья и его субъективного восприятия специалистами лечебно-профилактических учреждений, прикрепленных к вузам, а также социологами, психологами, педагогами, изучающими образовательный процесс. Полученные данные могут быть так же востребованы админи-

страциями медицинских университетов для корректировки учебных расписаний занятий, организации учебного процесса и внедрения здоровьесберегающих технологий в соответствующих образовательных учреждениях.

Выводы

1. Демографические и социально-экономические параметры студентов, а также структура их заболеваемости достоверно не отличаются у студентов медицинских специальностей старших курсов ТГМУ и ДВФУ.

2. Хроническая заболеваемость студентов старших курсов медицинских специальностей находится на уровне 61-67%, что соответствует общероссийским показателям.

3. Студенты медицинских специальностей оценивают качество жизни, связанное со здоровьем, в пределах нормального диапазона значений. Студенты ДВФУ оценивают КЖСЗ в 60,4 балла, студенты ДВФУ – в 60,1 балла.

4. КЖСЗ у студентов старших курсов медицинских специальностей коррелирует с частотой обращаемости по заболеваниям ($r=0,48$, $p<0,05$). Самооценка физического здоровья взаимосвязана с частотой обращаемости к врачу, индексом коморбидности и самооценкой психического здоровья.

Литература

1. Журавлева И.В., Ивахненко Г.А., Иванова Л.Ю., Резникова Т.П., Шиняева О.В., Ковалева А.А., Юсупова М.М., Байков Н.М., Березутский Ю.В., Болховитина Т.С., Карпенко Е.В., Сурмач М.Ю., Шушунова. Здоровье студентов: социологический анализ. Под ред. И.В. Журавлевой. М.: Институт социологии РАН; 2012. 252 с.
2. Бабина В. С. Проблемы здоровья студенческой молодежи. Молодой ученый. 2015; 11: 572-575 [Babina V. S. Problems of health of student youth. Young scientist. 2015; 11: 572-575. In Russian]
3. Бобылева О.В. Состояние здоровья студенческой молодежи как социально-экологическая проблема. Вестник ТГУ. 2013, 18(3): 852-854 [Bobileva O. The state of health of students as a socio-environmental problem. TSU Bulletin. 2013; 16(3): 852-854. In Russian].
4. Били-Лазарь А.А., Хлебутина Э.В., Вольский В.В. Причины ухудшения состояния здоровья студенческой молодежи. Успехи современного естествознания. 2013; 10: 192 [Bili-Lazar A.A., Khlebutina E.V., Volsky V.V. The reasons for the deterioration of the health of students. Successes of modern science. 2013; 10: 192. In Russian].
5. Ирихин Н.В., Журавлев Ю.И., Жернакова Н.И., Чифранова Ж.Ю., Ирихина И.В. Сравнительный анализ объективной и субъективной оценок здоровья студентов в ходе реализации инновационной образовательной программы «Здоровьесбережение». Вестник ТГУ. 2009; 6 (74): 149-153 [Irikhin N.V., Zhurnakova N.I., Chifranova Z.Yu., Irikhina I.V. Comparative analysis of objective and subjective assessments of students' health in the course of the implementation of the innovative educational program "Health Conservation". Bulletin of TSU. 2009; 6 (74): 149-153. In Russian].

6. Корниенко Д.С., Козлов А.И., Отавина М.Л. Взаимосвязь самооценок здоровья и психологического благополучия у практически здоровых и имеющих хронические заболевания молодых людей. *Гигиена и санитария*. 2016; 6: 577-581 [Kornienko D.S., Kozlov A.I., Otavina M.L. Interrelation of self-assessments of health and psychological well-being in practically healthy and having chronic diseases of young people. *Hygiene and sanitation*. 2016; 6: 577-581. In Russian].
7. Сущенко В.П., Болотин А.Э. Педагогическая технология формирования навыков здоровьесберегающего поведения у студентов ВУЗов. *Здоровье - основа человеческого потенциала: проблемы и пути их решения*. 2013; 8 (1): 215-216 [Sushchenko V.P., Bolotin A.E. Pedagogical technology for the formation of skills in health-saving behavior among university students. *Health is the basis of human potential: problems and their solutions*. 2013; 8 (1): 215-216. In Russian].
8. Яковлева Н.В. Особенности и детерминация социальных стереотипов здоровьесбережения в современной России. *Психолого-педагогический поиск*. 2013; 4 (28): 110-117 [Yakovleva N.V. Features and determination of social stereotypes of health preservation in modern Russia. *Psychological and pedagogical search*. 2013; 4 (28): 110-117. In Russian].
9. Роганина М.В., Проценко О.Ю. Некоторые характеристики здоровьесберегающего поведения студентов-медиков. *Бюллетень медицинских интернет-конференций*. 2014; 4 (11): 1125-1126 [Roganina M.V., Protsenko O.Yu. Some characteristics of health-saving behavior of medical students. *Bulletin of medical online conferences*. 2014; 4 (11): 1125-1126. In Russian].
10. Алексеенко С.Н., Дробот Е.В. Категории жизнестойкости и качества жизни у студентов медицинского ВУЗа в сопряженности с самооценкой здоровья. *Земской врач*. 2014; 2 (23): 41-44 [Alekseenko S.N., Drobot E.V. Categories of resilience and quality of life for students of medical universities in conjunction with self-esteem health. *Zemsky doctor*. 2014; 2 (23): 41-44. In Russian].
11. Lyndon M., Henning M., Alyami H. et al. The Impact of a Revised Curriculum on Academic Motivation, Burnout, and Quality of Life Among Medical Students. *Journal of Medical Education and Curricular Development*. 2017; 4: 1-8.
12. Иванова П.Ф., Люкина А.Н., Петрова М.П., Савельев В.Н. Влияние заболеваемости на успеваемость студентов ИГМА лечебного и педиатрического факультетов. *Синергия наук*. 2018; 19: 925-929 [Ivanova P.F., Lyukina A.N., Petrova MP, Saveliev V.N. Influence of morbidity on the academic performance of students of the Institute of Medical and Curative and Pediatric Faculties. *Synergy of Science*. 2018; 19: 925-929. In Russian].
13. Двойников С.И. Анализ состояния здоровья студентов медицинских и фармацевтических колледжей. *Сестринское дело*. 2012; 6: 19-21 [Dvoynikov S.I. Analysis of the health status of students of medical and pharmaceutical colleges. *Nursing* 2012; 6: 19-21. In Russian].
14. Бянкина Л.В., Изотова В.М., Хотимченко А.В., Цуман Н.А. Самооценка здоровья студентами профессиональных учебных заведений Хабаровска как составляющая их психофизиологического состояния. *Научно-теоретический журнал «Ученые записки»*. 2014; 4: 24-28 [Byankina L.V., Izotov V.M., Khotimchenko A.V., Tsuman N.A. Self-assessment of health by students of professional educational institutions of Khabarovsk as a component of their psychophysiological state. *Scientific and theoretical journal "Uchenye zapiski"*. 2014; 4: 24-28. In Russian].
15. Попов В.И., Мелихова Е.П. Изучение и методология качества жизни студентов. *Гигиена и санитария*. 2016; 9: 879-887 [Popov V.I., Melikhova E.P. The study and methodology of the quality of life of students. *Hygiene and sanitation*. 2016; 9: 879-887. In Russian].
16. Миннибаев Т.Ш., Рапопорт И.К., Гончарова Г.А., Чубаровский В.В., Тимошенко К.Т. Состояние здоровья студентов и основные задачи университетской медицины. *Здоровье населения и среда обитания*. 2012; 3: 16-20 [Minnibayev T.Sh., Rapoport I.K., Goncharova G.A., Chubarovskiy V.V., Timoshenko K.T. The state of health of students and the main tasks of university medicine. *Population health and habitat*. 2012; 3: 16-20. In Russian].
17. Борисова Л.М., Белокурова Е.С., Лопатин С.А. Здоровьесберегающие технологии — как профилактические меры по сохранению и укреплению здоровья студентов вузов. *Безопасность жизнедеятельности*. 2014; 8: 21-26 [Borisova L.M., Belokurova E.S., Lopatin S.A. Health-saving technologies - as preventive measures to preserve and promote the health of university students. *Life Safety*. 2014; 8: 21-26. In Russian].
18. Лепихин В.В., Лепихина Т.Л., Карпович Ю.В. Влияние формальных и неформальных институтов на формирование рациональных моделей здоровьесберегающего поведения студентов. *Вестн. ПНИПУ. Безопас. и упр. рисками*. 2015; 2: 136-145 [Lepikhin V. V., Lepikhina T. L., Karpovich Yu. V. The Impact of Formal and Informal Institutions on the Formation of Rational Models of Students' Health-Preserving Behavior. *Vestn. PNRPU. Safe and manag. of risks*. 2015; 2: 136-145. In Russian].
19. Лепихина Т. Л., Пепеляева А. В. Влияние формальных институтов на здоровьесберегающее поведение. *Нац. интересы: приоритеты и безопасность*. 2014; 48: 25-36 [Lepikhina TL, Pepeliaeva A.V. The Impact of Formal Institutions on Health-Saving Behavior. *Nat interests: priorities and security*. 2014; 48: 25-36. In Russian].

Для корреспонденции/Corresponding author
Косилов Кирилл Владимирович / Kosilov Kiril
oton2000@mail.ru

Конфликт интересов отсутствует

Лучевая диагностика воспалительных заболеваний кишечника. Обзор литературы

Э.Г. Кошелев^{1,2}, О.В. Соколова³, Г.Ю. Беляев⁴, А.А. Егоров⁴

¹ФГБУ ДПО «Центральная государственная медицинская академия» УД Президента РФ, Москва,

²ГКБ №1 им. Н.И. Пирогова, Москва,

³ФГБУ «Национальный медико-хирургический центр им. Н.И. Пирогова» МЗ РФ, Москва,

⁴ФГБУ «Поликлиника №2», Москва

Radiological diagnosis of inflammatory bowel disease. Literature review

E.G. Koshelev^{1,2}, O.V. Sokolova³, G.Yu. Belyaev⁴, A.A. Egorov⁴

¹Central State Medical Academy of Department of Presidential Affairs, Moscow, Russia,

²City Clinical Hospital № 1. named N.I. Pirogov, Moscow, Russia,

³National Medical and Surgical Center named after N.I. Pirogov of the Ministry of Healthcare of RF, Moscow, Russia,

⁴Polyclinic №2, Moscow, Russia

Аннотация

На основании анализа иностранной и отечественной литературы авторы описывают эпидемиологию воспалительных заболеваний кишечника (ВЗК), современные взгляды на патогенез заболеваний, приводят существующие классификации ВЗК. Показаны возможности эндоскопических и лучевых методов исследования в диагностике ВЗК, включая традиционные и инновационные методики.

Ключевые слова: диагностика ВЗК, болезнь Крона, язвенный колит, колит, илеоколит, илеит, энтероколит, КТ-энтерография, ирригоскопия, фиброколоноскопия, виртуальная колоноскопия.

Abstract

Based on the analysis of foreign and domestic literature, the authors describe the epidemiology of inflammatory bowel disease (IBD), current views on the pathogenesis of diseases, present the existing classification of IBD. The possibilities of endoscopic and radiation research methods in the diagnosis of IBD, including traditional and innovative techniques, are shown.

Key words: diagnosis of IBD, Crohn's disease, ulcerative colitis, colitis, ileocolitis, ileitis, enterocolitis, CT enterography, irrigoscopy, fibrocolonoscopy, virtual colonoscopy.

Воспалительные заболевания кишечника (ВЗК) - обобщающий термин для хронических воспалительных заболеваний кишечника, поражающих преимущественно подвздошную и толстую кишку, вероятно, аутоиммунного генеза, главным образом при болезни Крона (БК), язвенном колите (ЯК) и недифференцируемом колите (НК). Первое сообщение о ЯК принадлежит профессору К. Рокитянскому, описавшему в 1842 г. морфологическую картину заболевания. БК впервые описана гастроэнтерологом Баррилом Бернардом Кроном вместе с доктором Леоном Гинзбургом и доктором Гордоном Оппенгеймером в 1932 г. Распространенность ЯК и БК среди населения развитых стран, особенно индустриально-урбанизированных, неуклон-

но росла и растет, являясь реальной проблемой здравоохранения.

Актуальность ранней диагностики обусловлена тем, что ВЗК имеют высокий риск развития различных осложнений: кровотечений, дивертикулита, перфораций и свищей, формирования околокишечных инфильтратов, которые нуждаются в своевременной и адекватной диагностике [1]. С развитием разнообразных кишечных и внекишечных проявлений ВЗК представляют одну из наиболее серьезных и нерешенных проблем в современной гастроэнтерологии, что обусловлено высоким и постоянно растущим уровнем заболеваемости, малоизученным этиопатогенезом, непрогнозируемым прогрессированием, сложностями в диагностике и выборе адекватной лечебной тактики [2, 3].

Социальная значимость ВЗК определена преимущественной заболеваемостью лиц трудоспособного возраста и снижением качества жизни из-за хронизации процесса. Результаты крупномасштабных клинико-эпидемиологических исследований свидетельствуют о постоянном росте заболеваемости ВЗК как во всем мире, так и в Российской Федерации. Как правило, ВЗК манифестируют в молодом возрасте у лиц от 20 до 40 лет. От 30 до 50% случаев развития заболевания регистрируются в детской популяции [4]. Заболеваемость ВЗК в Великобритании составляет 400 на 100 000 [5]. Заболеваемость ЯК в Северной Америке составляет 19,2, БК – 20,2 на 100 тыс населения. В развитых странах ЯК преобладает над БК. В прошлые 20 лет частота развития БК в целом превысила показатели частоты ЯК. В развивающихся странах, где стали регистрировать ВЗК, ЯК также встречается чаще. Например, в Индии сообщается об отношении ЯК/БК как 8:1. В 2014 г. наиболее высокие уровни заболеваемости зарегистрированы в Швеции (38,3 на 100 000 населения), Финляндии (26,2 на 100 000 населения) и Венгрии (23 на 100 000 населения) с ежегодным приростом заболеваемости от 5 до 20 случаев на 100 000 населения. [6]. В России также отмечается неуклонный рост заболеваемости ВЗК. По показателю заболеваемости среди европейских стран Россия занимает 10-е место – 5,1 на 100 000 населения. По данным Министерства здравоохранения РФ, прирост заболеваемости ЯК с 2012 по 2015 составил 31,7%, БК – 20,4%. Согласно результатам отдельных эпидемиологических исследований, распространенность ВЗК в России достигает 29,8 на 100 000 населения при ЯК и 4,5 на 100 000 населения при БК [7]. Помимо возможного тяжелого хронического течения ВЗК, в настоящее время определена корреляция с неопластическими изменениями толстой кишки. Риск развития колоректального рака у пациентов с ЯК при длительности заболевания более 30 лет составляет 8,7-50%, при длительности заболевания до 5 лет - 0-5%. При БК риск развития злокачественного образования оценивается от 0,4-2,4 до 4-26,6% [1, 3, 7, 8, 9]. Таким образом, ВЗК правомерно рассматривать как заболевания, повышающие риск развития рака кишечника.

Патогенез ВЗК изучен не полностью. На настоящий момент связать развитие заболевания только с одним этиологическим фактором, например бактериальным или вирусным, генетической предрасположенностью, аутоиммунной или стрессовой реакцией, не представляется возможным. В современном представлении ВЗК принято относить к многофакторным за-

болеваниям, обусловленным сложным аутоиммунным ответом на фоне воздействия факторов внешней среды в наследственно предрасположенном организме. Вследствие такой агрессии клетки иммунной системы начинают атаковать стенку кишечника, возможно, в разной степени, всего желудочно-кишечного тракта. В слизистой оболочке скапливаются лейкоциты, инициирующие воспаление, выделяя провоспалительные цитокины, в частности фактор некроза опухоли. Как итог развивается хроническое воспаление стенки кишечника, опосредованное дисбалансом врожденной и адаптивной иммунных систем [10]. Часть авторов высказывают предположения о роли патогенной микрофлоры в развитии ВЗК, не исключая что ее не удастся обнаружить современными доступными методами. В последнее время появляется все больше данных, свидетельствующих о причастности кишечных бактерий-комменсалов к патогенезу ВЗК. Определена роль и анаэробных бактерий, таких как *Bacteroides* и *Clostridium spp.*, а также грамотрицательных бактерий, в частности *Escherichia coli*. Имеются факты, свидетельствующие о том, что взаимодействие между грамотрицательной бактериальной флорой кишечника и врожденным иммунным ответом – один из важнейших элементов в патогенезе БК [11]. На фоне роста заболеваемости ВЗК отмечается параллельный прирост острых кишечных инфекций. В части исследований отмечено увеличение числа бактериальных антигенов, связанных со слизистой оболочкой кишечника при ВЗК. Ввиду этого предполагается, что изменения в слизистой оболочке кишечника больных ВЗК способствуют тесной ассоциации с ней кишечных бактерий и, несмотря на отсутствие агрессивных патогенных бактерий, эта связь слизистой с комменсальными бактериями может быть потенциальным фактором развития болезни. Однако современными исследованиями определено, что даже при участии инфекционного агента в патогенезе ВЗК существенную роль в развитии играют генетические факторы [10, 11]. Причиной ВЗК является патология двух и более генов, приводящая к поломке сложных путей и иммунных механизмов. С учетом данных полногеномного поиска ассоциаций [genome-wide association studies (GWAS)] имеется предположение, что развитию ВЗК способствует нарушение регуляции врожденного и адаптивного иммунного ответа. На настоящий момент определено порядка двухсот и более локусов генов, ассоциированных с развитием ВЗК [12]. Одними из основных генов, поломка которых стимулирует развитие БК, являются CARD15 и IL-

23R. Определена роль в возникновении и течении БК мутации белка ATG16L1, ответственного за процесс индукции аутофагии [13]. Также развитию БК способствуют мутации в других генах: TNFSF15, CTLA4 и IBD5. На современном этапе роль генетических факторов в развитии БК определена и доказана в большей степени, чем в развитии ЯК. Определено, что повышению предрасположенности к ЯК способствуют мутации генов, отвечающих за поддержание целостности стенки кишечника [14]. Генетиками изучается не только выявление ответственных генов, но и влияние сочетания их полиморфизма на риск развития ВЗК. Отечественными авторами установлено, что усиление тяжести течения ЯК и резистентность к консервативной терапии сопровождаются нарушением местного иммунитета стенки толстой кишки: развитием дисбаланса цитокинов и относительной недостаточности противовоспалительного цитокина (IL10). Также идентифицированы гены, не влияющие на риск развития ВЗК, однако определяющие характер их течения [3]. Таким образом, нарушение местного иммунного ответа встречается при различных ВЗК, генетически опосредовано и с разной частотой. Эти факторы риска, взаимодействуя, способствуют развитию различных заболеваний кишечника. Одним из ведущих звеньев патогенеза, поддерживающих хроническое воспаление стенки толстой кишки при ВЗК, является избыточность молекул адгезии, экспрессированных на поверхности Т-клеток и активирующих их миграцию из сосудистого русла в очаг воспаления [15, 16].

Таким образом, согласно современным представлениям, ВЗК возникает при воздействии факторов внешней среды на фоне наследственной предрасположенности с аномалиями врожденного и адаптивного иммунитета, в совокупности приводящих к хроническому персистирующему воспалению стенки кишечника. Выделение и отграничение ВЗК особенно важно для дифференциации с другими воспалительными заболеваниями кишечника с хорошо известной этиологией, например инфекционной, ишемической или лучевой природой [17].

Симптомы ВЗК, как правило, зависят от локализации области повреждения желудочно-кишечного тракта. Основные нозологии ВЗК: БК и ЯК принято классифицировать по локализации, протяженности, форме процесса, характеру течения и наличию осложнений [1, 2, 18]. Классификация болезни Крона по локализации: илеоколит - илеит - желудочно-дуоденальная форма - еюноилеит - болезнь Крона толстой киш-

Проктит	Поражение ограничено прямой кишкой
Левосторонний колит	Поражение распространяется до левого изгиба толстой кишки (включая проктосигмоидит)
Тотальный колит	Включая субтотальный колит, а также тотальный ЯК с ретроградным илеитом

ки. По протяженности воспаления: ограниченный или локальный процесс (менее 100 см) - распространенный процесс. По форме заболевания (Венская классификация, 1998): фистулообразующая, стриктурообразующая и воспалительно-инфильтративная формы [2, 8].

Для описания протяженности поражения при ЯК применяется Монреальская классификация (см. таблицу), оценивающая протяженность макроскопических изменений при эндоскопическом исследовании толстой кишки [7, 18, 19].

У части больных воспаление кишечника ограничивается поражением прямой кишки (язвенный проктит), в то время как у других при тяжелом течении определяется проксимальное распространение процесса, вплоть до панколита [8, 18]. Отечественными авторами отмечается преобладание при ЯК больных с тотальным колитом – панколитом (55%). Ретроградный илеит, как правило, возникает в 25% случаев панколита при ЯК. Илеоколит диагностируется в 37,6%, а терминальный илеит - в 35,4% случаев БК [1, 19, 20].

Тяжесть заболевания в целом определяется тяжестью текущей атаки, наличием внекишечных проявлений и осложнений, рефрактерностью к лечению, в частности, развитием гормональной зависимости и резистентности. Однако для формулирования диагноза и определения тактики лечения следует определять тяжесть текущего обострения (атаки), для чего используются критерии Truelove-Witts и индекс активности ЯК (индекс Мейо; DAI), как правило, применяемый в клинических испытаниях [1, 18]. Выделяют легкую, среднетяжелую и тяжелую атаки ЯК с учетом контактной ранимости слизистой при эндоскопии: норма – легкая ранимость (1 балл по шкале Schroeder), умеренная ранимость (2 балла по шкале Schroeder), выраженная ранимость (3 балла по шкале Schroeder). Используемая в индексе Мейо шкала оценки состояния слизистой оболочки по Schroeder применяется для оценки эндоскопической активности ЯК с дополнением данными о гиперемии и смазанности сосудистого рисунка слизистой, о наличии эрозий или язв. Выделяют также классификацию ЯК в зависимости от ответа на гормональную тера-

пию, облегчающую выбор рационального лечения [8, 18, 19].

Различия между ВЗК заключаются прежде всего в локализации поражений и морфологических проявлениях, а также в осложнениях. В 10% ВЗК установить окончательный диагноз не представляется возможным за счет перекрывающихся клинических и морфологических признаков ЯК и болезни Крона - неопределенный колит. При ЯК всегда поражается только толстый кишечник, без распространения заболевания на тонкую кишку. В исключительном случае, при «ретроградном илеите», временно может поражаться тонкая кишка, однако это воспаление не является истинным проявлением ЯК [17, 21, 22]. Больные с ЯК имеют повышенный риск формирования опухолей, он составляет 2,1–7,5% от всех болеющих, зависит от длительности болезни, распространения воспаления и активности процесса [7, 18, 23]. Пациенты с первичным склерозирующим холангитом и семейной историей коло ректального рака должны наблюдаться с момента постановки диагноза ЯК [1, 8, 23, 24].

Однозначных диагностических критериев БК нет. Диагноз БК ставится на основании сочетания данных анамнеза, клинической картины и типичных эндоскопических и гистологических изменений [1, 2, 7, 25]. Общепринятыми являются критерии достоверного диагноза БК по Lennard-Jones (1989), включающие определение шести ключевых признаков заболевания:

1. Поражение от полости рта до анального канала: хроническое гранулематозное поражение слизистой оболочки губ или щек; пилорородуоденальное поражение, поражение тонкой кишки, хроническое перианальное поражение.

2. Прерывистый характер поражения.

3. Трансмуральный характер поражения: язвы-трещины, абсцессы, свищи.

4. Фиброз: стриктуры.

5. Лимфоидная ткань (гистология): афтоидные язвы или трансмуральные лимфоидные скопления.

6. Муцин (гистология): нормальное содержание муцина в зоне активного воспаления слизистой оболочки толстой кишки.

7. Наличие саркоидной гранулемы.

Диагноз БК считается достоверным при наличии 3 любых признаков или при обнаружении гранулемы в сочетании с любым другим признаком. С учетом характерной для БК локализации в илеоцекальной области может иметь сходство с клинической картиной аппендицита. БК труднее, чем ЯК, поддается лечению, вплоть до резистентности к терапии. И, в отличие от ЯК, не мо-

жет быть излечена ни терапевтическими, ни хирургическими методами [1, 2, 18, 25].

Диагностика ВЗК сложна тем, что дифференциально-диагностический ряд включает в себя идиопатические воспалительные заболевания кишечника (язвенный колит и болезнь Крона), инфекционные и ишемические колиты, недифференцируемые энтероколиты. Симптомы ВЗК варьируют от умеренных до тяжелых во время рецидивов и могут полностью клинически исчезать или уменьшаться в период ремиссий. Так, боль в животе может отмечаться в 70% случаев БК [5]. Системные же проявления и осложнения ВЗК в крупномасштабном исследовании И.Л. Халиф (2018) определены у 33,5% больных [20]. Ремиссией ЯК считают исчезновение основных клинических симптомов заболевания и заживление слизистой оболочки толстой кишки. На современном этапе при ВЗК выделяют: клиническую ремиссию, эндоскопическую ремиссию с отсутствием макроскопических признаков воспаления и гистологическую ремиссию с отсутствием микроскопических признаков воспаления [1, 2, 8, 17, 23, 26, 27].

Проблема поздней диагностики ВЗК была и остается актуальной в силу повышения частоты неблагоприятных исходов заболевания [28]. Во многом своевременную диагностику затрудняет то, что ВЗК являются системными заболеваниями с крайне разнообразной кишечной и внекишечной симптоматикой. В России средний срок установления диагноза от появления первых симптомов заболевания составляет 1,5 года при ЯК и 3,5 года при БК. В исследованиях зарубежных коллег показано, что у пациентов с БК тонкой кишки в возрасте до 40 лет средний период постановки правильного диагноза порой превышал 24 мес [29].

Для установления диагноза ВЗК обзорная рентгенография брюшной полости, рентгеноконтрастное исследование кишки с бариевой взвесью и фиброколоноскопия рассматриваются как основные инструментальные визуализирующие методы диагностики. Такие методы, как магнитно-резонансная томография (МРТ), компьютерная томография (КТ), ультразвуковое исследование (УЗИ) и трансректальное ультразвуковое исследование (ТРУЗИ) кишечника, фиброгастродуоденоскопия (ФГДС), капсульная эндоскопия и баллонная энтероскопия, клиническими рекомендациями и руководствами определены как дополнительные методы при необходимости дифференциальной диагностики [1, 2, 17, 18, 25].

Обзорную рентгенографию брюшной полости выполняют при установлении диагноза ВЗК и в

случаях тяжелых атак с целью исключения токсической дилатации, перфорации толстой кишки при ЯК, а также с целью исключения или подтверждения кишечной непроходимости при БК. По мнению части отечественных авторов в ряде случаев обзорная рентгенография брюшной полости позволяет установить не только осложнения, но и проявления колита, а также его протяженность [2, 18, 25].

Ирригоскопия и фиброколоноскопия играют главную роль как в скрининговых, так и в диагностических программах. Тем не менее, современный диагностический арсенал предоставляет широкий спектр различных диагностических методик, значимость которых для диагностики воспалительных заболеваний кишечника, конечно, не одинакова. Наиболее широко применяемый метод, как для скрининга заболеваний толстой кишки, так и установления диагноза – это фиброколоноскопия (ФКС). В большинстве литературных источников он характеризуется, как «золотой стандарт» и основа диагностического стандарта в диагностике патологических изменений толстой кишки [1, 2, 7, 18]. Однако, до настоящего времени одним из основных методов лучевой диагностики заболеваний толстой кишки являлось рентгеноконтрастное исследование посредством ретроградного введения бариевой взвеси и воздуха – ирригоскопия [30, 31]. По мнению Шнигер Н.У. (1979) и Рабухиной Н.А. (1985) метод позволяет обнаружить характерные рентгенологические признаки воспалительной трансформации органа при язвенном колите: исчезновение гаустр, равномерное сужение просвета кишки и ее укорочение, зазубренность и нечеткость контуров кишечной трубки, продольную ориентацию складок слизистой оболочки с изменением их структуры по типу мелкой и крупной «сетчатости». Кроме того, метод позволяет установить протяженность поражения кишки по характерным признакам воспаления [31, 32, 33]. С помощью ирригоскопии можно определить характерные признаки болезни Крона, как сегментарное поражение, внутренние и наружные кишечные свищи, глубокие линейные язвы, воспалительные полипы. Однако, по мнению Араблинского В.М. (1983) далеко не всегда диагностируются поверхностные изъязвления, не всегда можно отличить болезнь Крона от неспецифического язвенного колита, особенно при нетипичном проявлении заболевания: левостороннее поражение, отсутствие свищей и стриктур [34]. Ранее, рядом отечественных и зарубежных ученых утверждалось, что при ЯК сочетанное использование ректороманоскопии и

ирригоскопии может быть достаточным для постановки диагноза. Рентгенологическое исследование ранее было ведущим при распознавании острой токсической дилатации толстой кишки при неспецифическом язвенном колите.

Отмечены преимущества ирригоскопии перед ФКС в диагностике патологических процессов в правых отделах толстой кишки, в исследовании селезеночного и печеночного изгибов, так как успешное проведение колоноскопии зависит от многих факторов, применения дополняющих и уточняющих методик. Несмотря на достаточно высокую информативность, существуют ограничения метода ФКС: невозможность проведения может быть обусловлена анатомическими особенностями толстой кишки (долихоколон, мегаколон), выраженным спаечным процессом в полости малого таза, образованиями обтурирующими просвет, а также плохой подготовкой пациента к исследованию [20]. Не будет преувеличением сказать, что основным методом диагностики дивертикулярной болезни является рентгеноконтрастное исследование с барием, позволяющее судить о локализации, состоянии дивертикул и скорости их опорожнения. Рентгенологически дивертикулы представляют собой мешотчатые образования различных размеров, нередко с уровнем жидкости. При неосложненном течении стенки дивертикулярного мешка ровные. Рентгенологическими признаками дивертикулита является нечеткость, зазубренность контура. Колоноскопия, в данном случае, носит вспомогательную роль. Эндоскопически выявляется лишь до 75% дивертикул, выявляемых рентгенологически. Риск осложнений может быть связан с перфорацией стенки кишки и кровотечения после взятия материала, а также с проведением премедикации для снижения дискомфорта во время процедуры. Специфичность биопсии при ФКС в диагностике гранулематозного поражения при БК составляет от 13% до 56% [35].

Язвенный колит и болезнь Крона в отдельных случаях могут иметь поразительно сходную эндоскопическую картину, не имея четких признаков различия, причем подобные изменения могут встречаться при колитах различной этиологии. Только длительное течение заболевания позволяет провести разграничения. В отличие от болезни Крона язвенный колит распространяется от прямой кишки в проксимальном направлении. ЯК и БК являются системными заболеваниями, у некоторых пациентов ЯК комбинируется с мигрирующим полиартритом, сакроилеитом, анкилозирующим спондилитом, увеитом, перихолангитом, склерозирующим холангитом и пора-

жениями кожи, а БК может поражать любой отдел желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), от желудка до прямой кишки включительно [8, 17, 19, 25]. В связи с этим при подозрении на БК в алгоритме диагностических мероприятий обязательным считается исследование тонкой кишки [7]. Однако, как сообщает ряд авторов, ФКС обследование кишки в 27,8% не достигает конечных отделов подвздошной кишки. Применение хромоэндоскопии основано на орошении исследуемой слизистой красителем с возможностью более детальной оценки изменений. Также применяют комбинацию эндоскопии с флюоресценцией [36]. Однако все эти методики ФКС при ВЗК не позволяют оценить состояние всех слоев стенки кишки и изменения за ее пределами. Совокупно оцениваемая диагностическая точность ФКС в сочетании с другими модальностями достигает 90% [37].

Эзофагогастродуоденоскопия (ЭГДС) и рентгеноскопия могут быть полезны при оценке больных с БК и ВЗК с вовлечением верхних отделов желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), проксимальнее связки Treitz, встречающимся у 16% больных с БК, включающим поражение пищевода, желудка и двенадцатиперстной кишки [2, 38, 39]. Эндоскопические находки при обследовании верхних отделов ЖКТ в случае БК включают эритему, афтозные поражения, язвы, стриктуры и свищи. Гистологические находки, соответствующие БК, при ЭГДС включают отек слизистой оболочки, воспаление, эрозии, язвы, сглаженность и деформацию ворсинок двенадцатиперстной кишки, гранулемы. Специфичность определения гранулематозного поражения верхних отделов ЖКТ при БК составляет от 40 до 68% [35]. ФГДС является рутинным исследованием в педиатрической практике диагностики БК, поскольку именно для детей характерно наличие симптомов поражения верхних отделов ЖКТ при БК [25]. Редким, но классическим рентгенографическим признаком является воронкообразная деформация пораженного БК антрального отдела желудка и луковицы двенадцатиперстной кишки, известная как симптом «бараньего рога» (пер. с англ. ram's horn). Эндоскопическое исследование желудка и двенадцатиперстной кишки с биопсией ряд авторов считают «золотым стандартом» при распознавании БК желудка и двенадцатиперстной кишки и придают им решающее значение в верификации данного диагноза [39].

Ректороманоскопия (РРС) как метод визуального осмотра слизистой оболочки прямой кишки и в некоторых случаях дистальных отделов сигмовидной кишки гибким или жестким эн-

доскопом недостаточна для полной оценки и диагностики ВЗК, однако может дать полезную информацию при наличии противопоказаний к колоноскопии [2, 18, 37]. Если «золотым стандартом» диагностики патологии толстой кишки является ФКС, а его дистальных отделов – РРС, то в отношении тонкой кишки долгое время, более 50 лет, основным методом диагностики оставалось рентгенологическое исследование, которое осуществлялось по методикам пассажа бариевой взвеси по желудочно-кишечному тракту с двойным контрастированием и энтерографии – ретроградной или антеградной [40]. В настоящее время в качестве современного и эффективного метода диагностики следует рассматривать баллонную энтероскопию с чувствительностью и специфичностью, достигающими 97%.

Одно- или двухбаллонная энтероскопия (интестиноскопия) включает тотальный эндоскопический осмотр тонкой кишки на всем протяжении, поскольку позволяет расправить складки кишечника и подробно рассмотреть, с возможностью проведения биопсии. Исследование проводится специальным эндоскопом, снабженным двумя баллонами, расположенными на расстоянии друг от друга. Энтероскоп вводится через пищевод, попадает в желудок, после чего переходит в отдел двенадцатиперстной кишки. После прохождения связки Трейтца проводят присборивание тонкой кишки. Далее проводят осмотр с предварительным раздутием и видеофиксацией манипуляции. Ограничивают использование этого метода стойкие сужения кишечника, запоры, спаечный процесс, техническая доступность и трудоемкость [27]. Противопоказаниями, как для ФГДС и колоноскопии, могут служить: общее тяжелое состояние пациента, органная недостаточность, стойкие сужения и спаечный процесс.

Пассаж бария по кишечнику предполагает пероральный прием взвеси бария больным с последующим выполнением серии рентгенограмм. Рентгенография завершается после контрастирования всех отделов тонкой кишки и попадания бария в слепую кишку. Данный рентгенологический метод позволяет провести визуализацию тонкой кишки на всем протяжении, однако не обладает высокой точностью, с возможностью «пропуска» ряда заболеваний, не нарушающих структуру стенки кишки в значительной степени (например, атрофию и легких форм воспаления), в том числе начальных проявлений ВЗК. Так как самое раннее изменение, вызванное БК, происходит в слизистой оболочке и подслизистом слое и состоит из гиперемии и отека, а крошечные афтоидные или поверхностные изъ-

язвления можно увидеть, когда болезнь прогрессирует. Пассаж бария по кишечнику выполняется только после проведения обзорной рентгенографии или рентгеноскопии брюшной полости, при отсутствии признаков осложненного течения ВЗК [1].

Капсульная эндоскопия, разработанная и внедренная Гавриэлем Идданом, доктором Полом Свайном и доктором Аркадием Глуховски, впервые была применена в клинической практике врачей в 2001 г. Появление в эндоскопии видеокапсулы увеличило возможности диагностики, особенно изменений тонкой кишки. К преимуществам беспроводной капсульной эндоскопии относятся ее неинвазивный характер и способность визуализировать проксимальный и дистальный отделы кишечника. При капсульной эндоскопии (КЭ) капсула-передатчик проглатывается после периода голодания до 12 ч и движется через кишечник посредством перистальтики. Таким образом, поверхность слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта может быть изображена в деталях и в видеозаписи, с 2011 г. в формате высокого разрешения. Однако при КЭ нет возможности увеличить поле обзора за счет инсuffляции воздуха или ополаскивания слизистой, с наличием «слепых зон». Кроме того, в отличие от классической эндоскопии биопсия и терапевтические вмешательства при КЭ невозможны. Использование КЭ также противопоказано пациентам с подозрением на обструкцию при БК из-за риска удержания капсулы [41, 42]. Чувствительность КЭ (83%) сопоставима с КТ-энтерографией (83%), но специфичность (53%) самая низкая из всех модальностей, используемых в диагностике ВЗК. Нередко присутствующая при ВЗК ускоренная перистальтика тонкой кишки делает визуальную оценку невозможной.

Ультразвуковое исследование (УЗИ), компьютерная томография (КТ) и магнитно-резонансная томография (МРТ) также используются для оценки состояния органов брюшной полости, в том числе в случаях ВЗК. В США метод выбора - это КТ, в Европе основное внимание уделяется МРТ и УЗИ.

УЗИ как метод аппаратной диагностики патологии полых органов начинает свой путь с 80-х годов. В 1976 г. были опубликованы данные о возможности УЗ-диагностики опухоли толстой кишки при исследовании через переднюю брюшную стенку [43]. Доступность УЗИ, его неинвазивность, возможность полипозиционного сканирования сделали возможным применение метода в диагностике патологических изменений толстой кишки. В настоящее время для иссле-

дования толстой кишки применяют несколько УЗ-методик - исследование ободочной кишки через переднюю брюшную стенку (трансабдоминальное исследование) без подготовки пациента или с наполнением толстой кишки контрастирующим агентом (ультразвуковая ирригоскопия), внутриволостное исследование толстой кишки с помощью ультразвукового эндоскопа. По данным М.В. Ростовцева (2004) и ряда других авторов, чувствительность УЗИ в оценке степени поражения патологическим процессом стенки толстой кишки составляет 97%, а специфичность - до 92%. При этом по показателю определения протяженности поражения стенки кишки чувствительность метода составляла всего 68%, а специфичность - 18%. Достаточно высокую чувствительность метод показывает при опухолевом процессе толстой кишки с экстраорганный инвазией 86% [44]. В диагностике ВЗК чувствительность и специфичность УЗИ находятся в диапазоне от 76 до 92% и зависят от локализации процесса и наличия осложнений [32]. В диагностике БК и его активности чувствительность УЗИ 84%, специфичность 92%, со снижением точности при патологии проксимального отдела. Осложненный дивертикулез ободочной кишки представлен следующими УЗ-признаками: локальным равномерным утолщением кишечной стенки, мелкими копролитами в дивертикулах, узкими и глубокими гаустрами, наличием скоплений жидкости в околокишечных пространствах. Абсцессы, инфильтраты и свищи в брюшной полости определяются при наличии спавшихся между собой кишечных петель и расположенных около них органов, жидкостных образований между ними (или прилежащих к ним), а также при визуализации узких и широких гипоехогенных ходов, соединяющих соседние органы. По данным зарубежных исследователей, показатели чувствительности УЗИ в обнаружении этих изменений составляют от 66 до 100% [43]. Трансректальное УЗИ (ТРУЗИ) обнаруживает свищи при осложненной дивертикулярной болезни сигмовидной кишки с точностью до 90%. При определении активности ВЗК дополнительное использование доплеровского картирования стенки дает полезную информацию, в том числе фиксируется усиленный кровоток в брыжеечных артериях и портальной вене [32].

Компьютерная томография (КТ) целенаправленно для диагностики патологии кишечника применяется с конца XX века, когда появились первые публикации о компьютерно-томографической колонографии (КТК) (или виртуальной колоноскопии). Одна из дискутируемых

тем в методике компьютерно-томографической колонографии - подготовка пациентов к исследованию, так как лишь адекватное ее выполнение позволяет говорить о диагностической ценности метода. Виртуальная колоноскопия или КТ-колонография позволяет оценить внутренний рельеф слизистой. Однако чувствительность и специфичность данного метода достаточно низкие (39%), что на сегодняшний день существенно ограничивает его широкое внедрение в клиническую практику. Основным показанием к проведению КТ является наличие противопоказаний к эндоскопическому обследованию [45]. Благодаря своей доступности КТ является наиболее часто используемым обследованием для оценки всей толстой кишки. Используя ретроградное введение воздуха – колонографию, можно добиться точного трехмерного отображения изменений толстой кишки. Рядом авторов отмечена большая роль КТ в диагностике воспалительных заболеваний кишечника [5].

При ЯК всегда поражается прямая кишка, также могут вовлекаться проксимальные отделы толстой кишки, с частичным или полным поражением ободочной кишки. В 30% случаев поражается только прямая кишка, в 40% воспаление распространяется и на дистальные отделы ободочной кишки и в 30% вовлекается вся толстая кишка. МСКТ с в/в контрастированием позволяет оценить протяженность, толщину и структуру стенки кишечника, перифокальные изменения. МСКТ и МРТ оптимально подходят для оценки ВЗК с внекишечными проявлениями [41, 47]. У пациентов с БК наиболее часто выявляли стриктуры (16,8%) и свищи (6,9%) [20]. Согласно Монреальским критериям при выраженном воспалительном процессе и проксимальной кишечной непроходимости предпочтительно проводить КТ или МРТ-колонографию [8, 21]. Последние годы МСКТ стала чаще использоваться для ранней диагностики ЯК с целью оценки стенки измененной части кишки и внекишечных проявлений ЯК, что позволяет в последующем проводить колоноскопию с расширенной биопсией без осложнений [8, 24]. Пациенты с ЯК имеют повышенный риск формирования опухолей, их доля составляет 2,1–7,5%, от всех болеющих, зависит от длительности болезни, распространения воспаления и активности процесса. Пациенты с первичным склерозирующим колангитом и семейной историей колоректального рака наблюдаются с момента постановки диагноза ЯК [1, 19, 26]. С целью раннего выявления опухолей кишечника у пациентов с ЯК «золотым стандартом» остается колоноскопия с би-

опсией. Однако регулярное проведение колоноскопии с расширенной биопсией делает исследование дорогостоящим. С помощью МСКТ с в/в контрастированием можно диагностировать и стадировать опухолевые процессы. Учитывая локализацию поражения при ЯК по сравнению с болезнью Крона, чаще возникают периаанальные патологические процессы (свищи, инфильтраты). Периаанальная распространенность ВЗК в виде абсцессов или свищей может встречаться у 35-45% пациентов. Эти осложнения хорошо диагностируются лучевыми методами диагностики, что помогает выбрать правильный хирургический доступ [5, 48]. Методы лучевой диагностики не являются альтернативой колоноскопии, но могут использоваться с двойной целью: предположения хронического воспаления с оценкой кишечных и внекишечных проявлений ВЗК, а главным образом позволяют выявить неопластический процесс, когда остальные методы несостоятельны [49]. Отечественными авторами в когортном исследовании ВЗК внекишечные проявления заболевания зарегистрированы у 29,4% больных с ЯК и 41,7% - с БК [20]. Изменения слизистой оболочки в раннюю стадию развития ЯК ниже пространственного разрешения МСКТ. С прогрессированием заболевания зоны изъязвления слизистой оболочки обнажают части кишечной стенки, что приводит к формированию воспалительных псевдополипов, визуализируемых при томографии.

Интрамуральное истончение, перфорации и пневматоз кишечника могут быть обнаружены при МСКТ с токсическим мегаколомом. В связи с этим КТ весьма полезна при определении срочности хирургического вмешательства у больных с неизменными обзорными рентгенограммами органов брюшной полости, но клиническим ухудшением состояния [50]. МСКТ позволяет получить изображение анатомических альтераций, которые лежат в основе довольно существенных морфологических изменений [38]. МСКТ как первичный метод диагностики предпочтителен при невозможности или частичном проведении колоноскопии, за счет полного или частичного стеноза, риске развития колоректального рака, а также у пациентов с панколитом в острой фазе неясной этиологии. Таким пациентам метод МСКТ будет более предпочтителен для определения локализации, протяженности поражения, состояния стенки, просвета кишки, перифокальных и внекишечных изменений [51, 42]. Перифокальные изменения, наблюдаемые при ЯК, включают в себя повышение плотности окологиечного жира до 10-20 HU за счет оте-

ка инфильтрации, регионарной лимфаденопатии. Учитывая, что ЯК начинается с поражения прямой кишки, эти изменения определяются в преректальной области, что приводит к патологическому расширению пресакрального и ретросакрального пространств [47, 49, 51]. В хронических стадиях ЯК воспаление ограничено слизистой оболочкой, с истончением мышечного слоя, наличием тонкой полоски плотности жира между слизистой и мышечной оболочками, которое чаще бывает при ЯК (61%), чем при болезни Крона (8%) [51, 52]. Пациенты с ЯК обычно подвергаются периодической колоноскопии из-за существенного риска колоректального рака. По мнению ряда авторов, использование МСКТ с контрастным усилением должно улучшить диагностику колоректального рака в рамках диагностики воспалительных заболеваний кишечника [49, 51]. У части пациентов с неопределенным колитом наблюдались сочетанные изменения, характерные для БК и ЯК. Увеличение плотности околокишечной клетчатки в области терминального отдела подвздошной кишки, вокруг илеоцекального клапана и брыжейки характерно для БК, тогда как вовлеченное пресакральное пространство характерно для ЯК [38, 50].

В настоящий момент термин НК принят патологами в случаях, когда на основе анамнеза, эндоскопии, гистопатологии и лучевых методов диагностики четко установить диагноз не представляется возможным, так как гистологические и клинические признаки ЯК и БК перекрываются у ~ 6% пациентов [21]. Таким пациентам часть авторов выполняют МСКТ с в/в контрастированием как дополнение к колоноскопии, чтобы определить локализацию, протяженность, состояние стенки и внекишечные изменения [49]. Однако ранние и поверхностные изменения слизистой, увеличенные лимфоидные фолликулы в слизистой оболочке при ЯК и БК не могут визуализироваться при МСКТ. Несмотря на то, что роль МСКТ в современной диагностике заболеваний кишечника определена как дополнительно уточняющая и данный метод несет определенную лучевую нагрузку, она остается основным методом анатомической оценки всех органов, в том числе осложнений заболеваний полых органов.

Магнитно-резонансная томография (МРТ) все шире применяется в диагностике патологических изменений толстой кишки. Для контрастирования просвета толстой кишки применяют воздух или углекислый газ, но в большинстве случаев — жидкости. Применяется и двойное контрастирование [46]. В ряде методик исполь-

зуется внутривенное или эндоректальное введение контрастного вещества на основе водного раствора гадолиния. Чувствительность и специфичность МРТ по данным обзоров составляет 78 и 95% при диагностике болезни Крона. Чувствительность и специфичность МРТ в диагностике ВЗК составляют 67 и 76%, соответственно. По мнению ряда авторов, МРТ имеет диагностическую точность до 93% при диагностике БК и оценки ее фазы [42].

Радионуклидная диагностика при ВЗК небоснованна и невозможна. В литературе встречается ряд работ, посвященных радионуклидной диагностике опухолей желудочно-кишечного тракта путем введения в организм туморотропных радиофармпрепаратов (РФП). Позитронно-эмиссионная томография (ПЭТ) с ^{18}F -FDG позволяет диагностировать КРР при выявлении повышенного накопления РФП в определенном сегменте кишки. Отечественными авторами указывается на то, что ни один из широкодоступных методов лучевой диагностики (КТ, МРТ или УЗИ) не является достаточно точным в оценке поражения регионарных лимфоузлов при колоректальном раке и только ПЭТ КТ является достоверным методом диагностики [9]. Однако сложность выполнения исследования, необходимость специального оборудования и РФП не позволяют широко внедрить данные методики в лечебно-диагностические учреждения.

Таким образом, ВЗК имеют тенденцию к неуклонному росту и большей распространенности в индустриально-урбанизированных странах. ВЗК многофакторно зависимы и возникают на фоне генетически детерминированного нарушения местного иммунитета при воздействии факторов внешней среды. Доказательная диагностика ВЗК базируется на инструментальных методах обследований, с лучшими результатами при применении узконаправленных методик, большая часть которых высокоинформативна в определении осложнений. Однако все использующиеся на сегодняшний день методы и методики диагностики ВЗК, применяемые на определенных этапах, имеют недостатки и ограничения. Ранняя диагностика ВЗК затруднительна ввиду часто встречающейся скудности первичных клинических проявлений, что влечет за собой диагностическую задержку. Целенаправленные обследования при ВЗК проводятся, как правило, на фоне манифестации и нередко хронизации процесса. Использование высокоинформативных методов, таких как МРТ, МСКТ, методически ограничено. Используемый подход в диагностике ВЗК основан на клинико-лабораторных данных и эн-

доскопических методиках, имеющих определенные противопоказания и ограничения. Отсутствие единого подхода и трудности диагностики, поздняя диагностика ВЗК и запоздалое лечение являются порой причинами тяжелого, устойчивого к терапии течения болезни, а также стойкого снижения качества жизни больных, что свидетельствует об актуальности рассмотрения и решения вопроса формирования нового диагностического подхода. Для проведения своевременной ранней диагностики ВЗК должна подлежать рассмотрению возможность разработки нового диагностического алгоритма.

Литература

- Ивашкин В.Т., Лапина Т.Л. ред. Гастроэнтерология. Национальное руководство. Краткое издание: рук. Москва, ГЭОТАР-Медиа, 2012. 480 с. [Ivashkin V.T., Lapina T.L. ed. Gastroenterology. National leadership. Short edition. Moscow, GEOTAR-Media, 2012. 480 p. In Russian].
- Ивашкин В.Т., Шельгин Ю.А., Халиф И.Л., Белоусова Е.А., Шифрин О.С., Абдулганиева Д.И. Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации и ассоциации колопроктологов России по диагностике и лечению болезни Крона. 2017. 29 с. [Ivashkin V.T., Shelygin Yu.A., Khalif I.L., Belousova E.A., Shifrin OS, Abdulganieva D.I. Clinical recommendations of the Russian Gastroenterological Association and the Association of Coloproctologists of Russia for the diagnosis and treatment of Crohn's disease. 2017. 29 p. In Russian].
- Каграманова А.В., Парфенов А.И., Князев О.В. Актуальные проблемы диагностики и терапии воспалительных заболеваний кишечника. Эффективная фармакотерапия. Гастроэнтерология. 2018; 2 (16): 28-36 [Kagramanova A.V., Parfenov A.I., Knyazev O.V. Actual problems of diagnosis and treatment of inflammatory bowel disease. Effective pharmacotherapy. Gastroenterology. 2018; 2 (16): 28-36. In Russian].
- M'Koma A. Inflammatory bowel disease: an expanding global health problem. Clin. Med. Insights. Gastroenterol. 2013; 6: 33-47.
- Assadsangabi A., Lobo A. Diagnosing and managing inflammatory bowel disease. Practitioner. 2013; 257 (1763): 13-18.
- Burisch J., Pedersen N., Cukovic-Cavka S. et al. East-West gradient in the incidence of inflammatory bowel disease in Europe: the ECCO-EpiCom inception cohort. Gut. 2014; 63 (4): 588-597.
- Воробьев Г.И., Халиф И.Л. ред. Неспецифические воспалительные заболевания кишечника. Москва, Миклош, 2008. 400 с. [Vorobiev G.I., Khalif I.L. ed. Nonspecific inflammatory bowel disease. Moscow, Miklos, 2008. 400 p. In Russian].
- Dignass A. et al. Second European evidence-based consensus on the diagnosis and management of ulcerative colitis part 1: definitions and diagnosis. J. Crohns. Colitis. 2012; 6: 965-990, part 2: current management. 2012; 6: 991-1030.
- Михайлов А.И., Долгушин М.Б., Расулов А.О. Роль ПЭТ/КТ в комплексной диагностике колоректального рака. Вестник ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина», 2016; 27 (4): 20-28 [Mikhailov A.I., Dolgushin M.B., Rasulov A.O. The role of PET/CT in the comprehensive diagnosis of colorectal cancer. Journal of N.N. Blokhin RCRC, 2016; 27 (4): 20-28. In Russian].
- Scaldaferri F., Fiocchi C. Inflammatory bowel disease: progress and current concepts of etiopathogenesis. J. Dig. Dis. 2007; 8 (4): 171-178.
- Fava F., Danese S. Intestinal microbiota in inflammatory bowel disease: friend or foe? World J. Gastroenterol. 2011; 17 (5): 557-566.
- Jostins L., Ripke S., Weersma R. et al. Host-microbe interactions have shaped the genetic architecture of inflammatory bowel disease. Nature. 2012; 491 (7422): 119-124.
- Levine B., Mizushima N., Virgin H. Autophagy in immunity and inflammation. Nature. 2011; 469 (7330): 323-335.
- Kaser A., Blumberg R. Autophagy, microbial sensing, endoplasmic reticulum stress, and epithelial function in inflammatory bowel disease. Gastroenterology. 2011; 140 (6): 1738-1747.
- Feagan B., Rutgeerts P., Sands B. et al. Vedolizumab as induction and maintenance therapy for ulcerative colitis. N. Engl. J. Med. 2013; 369 (8): 699-710.
- Peyrin-Biroulet L., Desreumaux P., Sandborn W. et al. Crohn's disease: beyond antagonists of tumour necrosis factor. Lancet. 2008; 372 (9632): 67-81.
- Румянцев В.Г. Язвенный колит: Руководство для врачей. Москва, ООО «Медицинское информационное агентство», 2009. 424 с. [Rumyantsev V.G. Ulcerative colitis: A guide for doctors. Moscow, Medical Information Agency LLC, 2009. 424 p. In Russian].
- Ивашкин В.Т., Шельгин Ю.А., Халиф И.Л., Белоусова Е.А., Шифрин О.С., Абдулганиева Д.И. Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации и ассоциации колопроктологов России по диагностике и лечению взрослых больных язвенным колитом. 2015. 31 с. [Ivashkin V.T., Shelygin Yu.A., Khalif I.L., Belousova E.A., Shifrin OS, Abdulganieva D.I. Clinical recommendations of the Russian Gastroenterological Association and the Association of Coloproctologists of Russia for the diagnosis and treatment of adult patients with ulcerative colitis. 2015. 31 p. In Russian].
- Bousvaros A., Antonioli D., Colletti R. et al. Differentiating ulcerative colitis from Crohn disease in children and young adults: report of a working group of the North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition and the Crohn's and Colitis Foundation of America. J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr. 2007; 44: 653-674.
- Халиф И.Л., Шапина М.В., Головенко А.О. и др. Течение хронических воспалительных заболеваний кишечника и методы их лечения, применяемые в Российской Федерации. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии и колопроктологии 2018; 28 (3): 54-62 [Khalif I.L., Shapina M.V., Golovenko A.O. The course of chronic inflammatory bowel diseases and their treatment methods used in the Russian Federation. Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology and Coloproctology 2018; 28 (3): 54-62. In Russian].
- Stange E., Travis S., Vermeire S. et al. European evidence-based consensus on the diagnosis and management of ulcerative colitis: definitions and diagnosis. J. Crohns. Colitis. 2008; 2: 1-23.
- Кумар В., Аббас А.К., Фаусто Н., Астер Дж.К. Основы патологии заболеваний по Роббинсу и Котрану. Москва, Логосфера, 2016. 616 с. [Kumar V., Abbas A.K., Fausto N., Aster J.K. Basics of disease pathology by Robbins and Kotran. Moscow, Logosphere, 2016. 616 p. In Russian].
- Biancone L., Michetti P., Travis S. et al. For the European Crohn's & Colitis Organisation (ECCO) European evidences based consensus on the management of ulcerative colitis: Special situations. J. Crohns. Colitis. 2008; 2: 63-92.
- Travis S., Stange E., Lemann M. et al. European evidence-based consensus on the management of ulcerative colitis: current management. J. Crohns. Colitis. 2008; 2: 24-62.
- Халиф И.Л., Бернштейн Ч., Елиаким А. и др. Воспалительная болезнь кишечника. Глобальные практические рекомендации Всемирной Гастроэнтерологической Организации. Обновление. WGO. Август 2015. 42 с. [Khalif I.L., Bernstein Ch., Eliakim A. et al. Inflammatory bowel disease. Global practical recommendations of the World Gastroenterological Organization. Update. WGO. August 2015. 42 p. In Russian].
- Fiorino G., Danese S. Diagnostic delay in Crohn's disease: time for red flags. Dig. Dis. Sci. 2016; 61 (11): 3097-3098.
- Вялов С.С. Воспалительные заболевания тонкого кишечника: недифференцированные и недифференцируемые энтерит и энтероколит. Consilium Medicum. 2017; 19 (8): 14-18 [Vyalov S.S. Inflammatory diseases of the small intestine: undifferentiated and

- undifferentiated enteritis and enterocolitis. *Consilium Medicum*. 2017; 19 (8): 14-18. In Russian].
28. Fiorino G., Danese S. Diagnostic delay in Crohn's disease: time for red flags. *Dig. Dis. Sci.* 2016; 61 (11): 3097-3098.
29. Vavricka S., Spigaglia S., Rogler G. et al. Systematic evaluation of risk factors for diagnostic delay in inflammatory bowel disease. *Inflam. Bowel Dis.* 2012; 18 (3): 496-505.
30. Власов П.В., Дементьев Е.З. Одновременное двойное контрастирование толстой кишки. Методические рекомендации. Москва, 1984. 20 с. [Vlasov P.V., Dementiev, E.Z. Simultaneous double-contrast colon. Guidelines. Moscow, 1984, 20 p. In Russian].
31. Рабухина Н. А. Первичное двойное контрастирование желудочно-кишечного тракта. М.: Медицина, 1985. 124 с. [Rabukhina N. A. Primary double contrasting of the gastrointestinal tract. M.: Medicine, 1985. 124 p. In Russian].
32. Сташук Г.А., Дуброва С.Э. Возможности лучевых методов диагностики в диагностике воспалительных заболеваний кишечника. Альманах клинической медицины. 2016; 44 (6): 757-769 [Stashuk G.A., Dubrova S.E. Possibilities of radiation diagnostic methods in the diagnosis of inflammatory bowel diseases. Almanac of clinical medicine. 2016; 44 (6): 757-769. In Russian].
33. Шнигер Н.У. Рентгенодиагностика опухолей прямой и толстой кишок: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. М. Моск. науч.-исслед. рентгено-радиол. ин-т. 1967. 29 с. [Schniger N.U. Radiodiagnosis of rectum and colon tumors: author. dis. DhM. M.: Moskovskiy nauchno-issledovatel'skiy institut rentgeno-radiologii. 1967. 29 p. In Russian].
34. Араблинский В.М., Мушникова В.Н. Рентгенодиагностика заболеваний толстой кишки. Хирургия. 1983; 11: 91-94 [Arablinsky V.M., Mushnikova V.N. Radiodiagnosis of diseases of the colon. Surgery. 1983; 11: 91-94. In Russian].
35. Heresbach D., Alexandre J., Branger B. et al. Frequency and significance of granulomas in a cohort of incident cases of Crohn's disease. *Gut*. 2005; 54: 215-222.
36. Maunoury V., Mordon S., Klein O. et al. Fluorescence endoscopic imaging study of anastomotic recurrence of Crohn's disease. *Gastrointest Endosc.* 1996; 43 (6): 603-604.
37. Terry L. et al. The role of endoscopy in inflammatory bowel disease. *World Journal of Gastrointestinal Endoscopy*. 2015; 81 (5): 1101-1121.
38. Carneiro F., Chaves P., Ensar A. Pathology of the Gastrointestinal Tract. Springer. 2017. 701 p.
39. Rutgeerts P., Onette E., Vantrappen G. et al. Crohn's disease of the stomach and duodenum: a clinical study with emphasis on the value of endoscopy and endoscopic biopsies. *Endoscopy*. 1980; 12: 288-294.
40. Портной Л. М. Современная лучевая диагностика в гастроэнтерологии и гастроэнтероонкологии. М.: Видар-М, 2001. 218 с. [Portnoy L.M. Modern radiology diagnostics in gastroenterology and gastroentero-oncology. M.: Vidar-M, 2001. 218 p. In Russian].
41. Mitselos I. et al. Role of wireless capsule endoscopy in the followup of inflammatory bowel disease. *World J. Gastrointest. Endosc.* 2015; 7: 643.
42. Panes J., Bouhnik Y., Reinisch W. et al. Imaging techniques for assessment of inflammatory bowel disease: joint ECCO and ESGAR evidence-based consensus guidelines. *J. Crohns. Colitis*. 2013; 7: 556-585.
43. Limberg B. Diagnosis of acute ulcerative colitis and colonic Crohn's disease by colonic sonography. *J. Clin. Ultrasound*. 1989; 17 (1): 25-31.
44. Pickhardt P., Arluk G. Increasing exposure of gastroenterology fellows to abdominal imaging. *Gastrointest. Endosc.* 2011; 73 (1): 135-137.
45. Маев И.В., Дичева Д.Т., Андреев Д.Н., Лебедева Е.Г., Баева Т.А. Дивертикулярная болезнь толстой кишки. Учебное пособие для врачей. Москва, ГБОУ ВПО МГМСУ им. А.И. Евдокимова, 2015. 22 с. [Maev I.V., Dicheva D.T., Andreev D.N., Lebedeva E.G., Baeva T.A. Diverticular disease of the colon. A manual for doctors. Moscow, GBOU VPO MSMSU them. A.I. Evdokimova, 2015. 22 p. In Russian].
46. Maccioni F. Double-contrast magnetic resonance imaging of the small and large bowel: effectiveness in the evaluation of inflammatory bowel disease. *Abdom. Imaging*. 2010; 35: 31-40.
47. Patel B., Mottola J., Sahni V. et al. MDCT assessment of ulcerative colitis: radiologic analysis with clinical, endoscopic, and pathologic correlation. *Abdom. Imaging*. 2012; 37: 61-69.
48. Zabana Y., Van Domselaar M., Garcia-Planella E. et al. Perianal disease in patients with ulcerative colitis: a case-control study. *J. Crohns. Colitis*. 2011; 5: 338-341.
49. Regge D., Neri E., Turini F. et al. Role of CT colonography in inflammatory bowel disease. *Eur. J. Radiol.* 2009; 69: 404-408.
50. Federle M., MD Prof. and Ass. Chair for Ed. Dep. of Rad. Stanford University Med. Center Stanford, California, Siva P. Raman, MD Ass. Prof. of Rad. Johns Hopkins Univ. School of Med. Baltimore, Maryland, Diagnostic imaging: gastrointestinal. 3rd Edition. Elsevier. Amirsys, 2015. 1149 p.
51. Norsa A., Tonolini M., Ippolito S. et al. Water enema multidetector CT technique and imaging of diverticulitis and chronic inflammatory bowel diseases. *Insights Imaging*. 2013; 4: 309-320.
52. Ahualli J. The fat halo sign. *Radiology*. 2007; 242: 945-946.

Для корреспонденции / Corresponding author:

Кошелев Эдуард Геннадьевич / Koshelev Eduard
koshelev.69@mail.ru

Конфликт интересов отсутствует

Лучевая диагностика опухолей толстой кишки. Обзор литературы

Г.Ю. Беляев¹, А.А. Егоров¹, С.В. Китаев^{2,4}, Э.Г. Кошелев^{2,3}

¹ФГБУ «Поликлиника №2», Москва,

²ФГБУ ДПО «Центральная государственная медицинская академия» УД Президента РФ, Москва,

³ГКБ №1 им. Н.И. Пирогова, Москва,

⁴Клинико-диагностический центр МЕДСИ, Москва

Radiological diagnosis of colon tumors. Review

G.Yu. Belyaev¹, A.A. Egorov¹, S.V. Kitaev^{2,4}, E.G. Koshelev^{2,3}

¹Polyclinic №2, Moscow, Russia,

²Central State Medical Academy of Department of Presidential Affairs, Moscow, Russia,

³City Clinical Hospital № 1. named N.I. Pirogov, Moscow, Russia,

⁴MEDSI, Moscow, Russia

Аннотация

На основании обширного обзора иностранной и отечественной литературы рассматривается тема лучевой диагностики опухолей толстой кишки, ее особенностей с учетом применения современных методов и методик. Авторами определена актуальность проблемы, приведены статистические данные на основе когортных исследований в России и за рубежом. Проведено сравнение лучевых методов и методик, намечены возможные пути совершенствования ранней лучевой диагностики опухолей толстой кишки.

Ключевые слова: диагностика, опухоль толстой кишки, аденокарцинома толстой кишки, карциноид толстой кишки, ГИСТ толстой кишки, лимфома толстой кишки.

Abstract

Based on an extensive review of foreign and domestic literature, the topic of radiation diagnosis of colon tumors, its features, taking into account the application of modern methods and techniques, is considered. The authors determined the urgency of the problem, provide statistical data based on cohort researchers in Russia and abroad. Comparison of radiation methods and techniques was carried out, possible ways of improving the early radiation diagnosis of colon ovals were outlined.

Key words: diagnostics, colon tumor, colon adenocarcinoma, colon carcinoid, colon GIST, colon lymphoma.

Говоря о лучевой диагностике патологии толстой кишки, прежде всего подразумевается диагностика онкологических заболеваний. Однако неспецифический язвенный колит, болезнь Крона рассматриваются большинством авторов и ВОЗ как предраковые заболевания. Злокачественные эпителиальные опухоли толстой кишки входят в число так называемых онкологических лидеров. Около 10-12% всех опухолевых локализаций - это рак толстой кишки [1, 2]. Ежегодно в мире регистрируется более 800 тыс. новых (первичных) случаев КРР и 440 тыс. летальных исходов [3, 4]. Заболеваемость раком слепой и ободочной кишки достигла 11,6 случая на 100 тыс. населения среди мужчин и 9,2 на 100 тыс. - среди женщин, а раком прямой кишки - 11 случаев на 100 тыс. у мужчин и 7,1 на 100 тыс. - у женщин. По последним данным, в европейских странах и США первичные заболевания КРР выявляются с частотой 50-75 на 100 тыс. населения, а в России за последние 10 лет (2000-2010) ежегодно их насчитывается до 40-46 тыс. [5]. В России за

2004-2009 гг. отмечен значительный прирост распространенности злокачественных новообразований прямой и ободочной кишок (в 2009 г. 102,2 на 100 000) населения [6]. В развитых странах опухоли чаще локализуются в ободочной кишке, чем в прямой (соотношение 2:1), в развивающихся странах это соотношение равно 1:1 [7-9]. В структуре онкологической заболеваемости и смертности в США, по данным Surveillance Epidemiology and End Results за 2013 г., КРР занимает 3-е место, одинаково часто встречаясь среди женщин и мужчин [10], в странах Центральной и Восточной Европы находится на 2-м месте после рака легкого у мужчин и рака молочной железы у женщин [11]. В России за последние 20 лет рак толстой кишки по этим показателям переместился с 6-го на 4-е место у женщин и на 3-е место у мужчин, уступая лишь раку легкого, раку желудка и раку молочной железы [6, 12]. Так, за 2015 г. было диагностировано 36 494 случаев заболеваний злокачественными новообразованиями ободочной кишки, из них в 8% имелась I ста-

дия, в 37,3% – II, в 25,1% – III, и в 27,7 – IV, у 2% стадия была не установлена. Обращает на себя внимание тот факт, что у 60-80% больных с впервые установленным диагнозом ККР выявляется в III или IV стадиях заболевания [7, 13].

Период от первого обращения пациента к врачу до постановки диагноза колоректального рака (КРР), по данным отечественной литературы, составляет от 2 до 21 мес (в среднем 4-9 мес), лишь в 20% случаев рака ободочной кишки диагноз был поставлен в первые дни после обращения [14]. Рак ободочной кишки диагностируется на I стадии заболевания в 2,9% случаев, на III стадии - в 49,7%, IV стадии – 39,1%, показатель 5-летней выживаемости после радикальных операций составляет 68,7% [6]. Рак ободочной кишки в IV стадии в московских стационарах был диагностирован у 30% больных [9]. Данные показатели незначительно улучшились в настоящее время - по данным В.И. Чиссова и соавт., выявляемость КРР на I-II стадиях в Российской Федерации составляет только 37% случаев, что значительно ниже аналогичного показателя в странах Европейского Союза – 68% случаев I-II стадий от общего числа впервые выявленных заболевших КРР [15].

Наиболее широко применяемый метод выявления и диагностики заболеваний толстой кишки - колоноскопия. В большинстве источников литературы он характеризуется как «золотой стандарт» в диагностике патологических изменений толстой кишки, и в частности колоректального рака [13, 16]. Колоноскопия (фиброколоноскопия – ФКС) позволяет выявить и удалить полипы, а также произвести биопсию опухоли, расположенной в толстой кишке. В настоящее время нет данных о рандомизированных исследованиях, посвященных оценке влияния колоноскопии на заболеваемость или уровень смертности от КРР, при этом, по данным математического моделирования (из United States National Polyp Study), отдаленные результаты полипэктомии показывают почти 90% случаев снижения заболеваемости КРР и летальных исходов от него. Несмотря на достаточно высокую информативность, существуют и определенные ограничения методики. Например, невозможность проведения ФКС может быть обусловлена анатомическими особенностями толстой кишки (долихоколон, мегаколон), выраженным спаечным процессом в полости малого таза, образованиями толстой кишки, обтурирующими ее просвет, а также плохой подготовкой пациента к исследованию. Кроме того, по результатам ряда исследований, при ФКС не определяется от 10 до 20% патологических изменений толстой кишки [17]. Кроме того, все же возможна ложноотрицательная диа-

гностика в 6–27% случаев, в зависимости от размеров образования [18]. Опухоль чаще всего не выявляется при эндоскопической колоноскопии в связи с подслизистым ростом опухоли, недостаточной подготовкой пациента, сложностью осмотра изгибов кишки, долихоколоном, неадекватной интерпретацией находок, отрицательными результатами биопсии [19]. При колоноскопии возможны и осложнения – кровотечение, перфорация [20–23]. Риск осложнений может быть связан с инвазивностью методики: перфорация стенки кишки, кровотечения после полипэктомии, а также с проведением премедикации пациенту, которая используется для снижения дискомфорта во время процедуры. Успешное проведение колоноскопии зависит от многих факторов, включающих и подготовку кишки, наличие седации, особенности методики исследования, возможности применения уточняющих методик, биопсии, удаления новообразований, других лечебных манипуляций [16, 20, 23].

Длительное время одним из основных методов лучевой диагностики заболеваний толстой кишки являлось рентгеноконтрастное исследование посредством ретроградного введения бариевой взвеси и воздуха - ирригоскопия. Наиболее сложными отделами для рентгенодиагностики «малого» рака являются прямая кишка и ректосигмоидный отдел, так как достаточно большой объем ампулы прямой кишки и наличие повышенного тонуса в этой области маскируют слабовыраженные симптомы опухоли, а использование компрессии весьма ограничено. Несмотря на противоречивость данных литературы, рентгенологический метод исследования толстой кишки имеет ряд преимуществ перед фиброколоноскопией: доступность, неинвазивность, практически полное отсутствие осложнений [14, 18, 24].

Однофотонную эмиссионную компьютерную томографию (ОФЭКТ) можно использовать в диагностике первичного и вторичного бластоматозного поражения толстой кишки. По данным ряда авторов, используя ОФЭКТ с радиофармпрепаратом (РФП) ^{201}Tl , можно проводить дифференциальную диагностику рецидива опухоли толстой кишки на фоне послеоперационных изменений [24, 25]. Однако сложность выполнения исследования, необходимость специального оборудования и сложности получения РФП не позволяют широко внедрить данные методики в лечебно-диагностические учреждения.

Несмотря на относительную «молодость» методики, уже в 1976 г. Н.Th. Lutz, R. Petzoldt были опубликованы данные о возможности ультразвуковой (УЗ) диагностики опухоли толстой кишки при исследовании через переднюю брюшную стен-

ку [26]. Доступность ультразвукового исследования (УЗИ), его неинвазивность, возможность полипозиционного сканирования сделали возможным применение метода в диагностике патологических изменений толстой кишки. В настоящее время для визуализации изменений толстой кишки применяют несколько УЗ-методик: исследование ободочной кишки через переднюю брюшную стенку - трансабдоминально, без подготовки пациента или с наполнением толстой кишки контрастирующим агентом - ультразвуковая ирригоскопия, внутривидовое исследование толстой кишки с помощью ультразвукового эндоскопа - трансректальное УЗИ (ТРУЗИ) [27, 28]. По данным М.В. Ростовцева и соавт., чувствительность УЗИ в оценке степени поражения патологическим процессом стенки толстой кишки составила 97%, специфичность - 92%, при этом по показателю протяженности поражения стенки кишки чувствительность метода составила 68%, а специфичность - всего 18% [18]. Достаточно высокую чувствительность метод показывает в выявлении прорастания опухолей толстой кишки за пределы толстой кишки и метастатического поражения региональных лимфатических узлов с чувствительностью соответственно 86 и 85%. Чувствительность метода ультразвуковой ирригоскопии с наполнением толстой кишки специальной жидкой эхоконтрастной диагностической средой составляет 82% в определении рака ободочной кишки, специфичность - 74% [22]. При применении методики ультразвуковой колоноскопии точность метода в определении наличия или отсутствия опухолевой инвазии в стенку кишки составляет 91,6%, чувствительность в визуализации пораженных региональных лимфатических узлов - 90,9%, специфичность - 74,4% [27].

Рентгеновская компьютерная томография (КТ) является одним из самых информативных методов лучевой диагностики заболеваний органов брюшной полости и малого таза [29]. В нашей стране возможности КТ в первичной диагностике КРР были всесторонне изучены А.А. Дмитращенко и представлены в докторской диссертации еще в 1995 г. [30]. Тем не менее до настоящего времени в колопроктологии компьютерная томография в основном применяется для выявления вторичных изменений в органах брюшной полости и малого таза при колоректальном раке, оценки распространенности патологического процесса [18]. Чувствительность КТ в выявлении увеличенных лимфатических узлов в брюшной полости и в полости малого таза при колоректальном раке, по данным ряда авторов, достигает 95%, при этом отмечается достаточно низкая специфичность метода - до 33%, чувствительность в выявлении метастазов в печень ди-

аметром 10-12 мм и более при раке толстой кишки - до 73%, специфичность - до 99%. Эффективность компьютерной томографии в определении местных рецидивов рака прямой кишки составляет около 94% [31]. По данным ряда авторов, при компьютерной томографии стадию рака толстой кишки можно установить примерно в 64% случаев (А, В и С стадии по Dukes), стадию D устанавливают в 100% случаев. Компьютерная томография как первичный метод диагностики предпочтителен при невозможности или частичном проведении колоноскопии за счет полного или частичного стеноза. У пациентов с риском развития КРР метод компьютерной томографии предпочтителен для определения локализации, протяженности поражения, состояния стенки, просвета кишки, перифокальных, внекишечных изменений [32, 33]. Анализируя возможности КТ в оценке местного распространения опухолей толстой кишки, можно сказать, что метод позволяет определить границы опухоли, степень прорастания и распространение на прилежащие структуры и органы. Определять прорастание по слоям с целью разграничения T1 и T2 при внутривенном контрастном усилении мало перспективно, так как, с одной стороны, стенка толстой кишки не является многослойной структурой в отличие от стенки желудка, а с другой - разграничение между степенью инвазии для выбора оперативного вмешательства не имеет значения [31, 34].

В конце XX века появились первые публикации о виртуальной колоноскопии (ВКС). Большинство работ касаются изучения ВКС-семиотики полипов и колоректального рака [35-37]. Исследования, в которых ВКС применялась для выявления полипов и рака, показали, что при наличии полипов больших размеров (10 мм и более) чувствительность и специфичность составили 93 и 97% соответственно [38]. При сочетании полипов больших и средних размеров (6 мм и более) чувствительность и специфичность метода снижались до 86%. При исследовании полипов разных размеров разброс показателей чувствительности (45-97%) и специфичности (26-97%) становился значительным. В то время как чувствительность ВКС при выявлении рака и больших полипов является вполне удовлетворительной, при определении полипов размерами 6-9 мм ее нельзя признать таковой. ВКС менее чувствительна к неопухолевым образованиям, чем к аденомам того же размера, и, возможно, это связано с нечеткой формой больших гиперпластических полипов и их тенденцией к растяжению вместе с кишечной стенкой. Чувствительность ВКС в выявлении гиперпластических полипов составляет 72,2-76,2%, тогда как для аденоматозных - 85,7-92,2% [35,

38]. Препятствием для использования ВКС при проведении скрининга у пациентов с высоким риском заболеть КРР являются затруднения в диагностике плоских образований в толстой кишке [36]. Плоскими считаются образования высотой менее 3 мм или образования высотой менее половины их ширины. Размер большинства плоских образований менее 10 мм [31, 39].

В диагностике патологических изменений толстой кишки в настоящее время все шире применяют метод магнитно-резонансной томографии (МРТ). В источниках литературы есть сведения о МР-колонографии, выполненной на томографах с напряженностью магнитного поля 1 Тл и более. В ряде методик с внутривенным или эндоректальным введением контрастного вещества на основе водного раствора гадолиния для контрастирования толстой кишки применяют воздух или углекислый газ, но в большинстве случаев – жидкости [18]. При использовании методики так называемого «светлого просвета» (bright lumen), когда МР-колонография выполняется после проведения клизмы на основе водного раствора гадолиния (около 40 мл 0,5 молярного гадолиния на 2 л воды, 60 мл на 3 л воды), чувствительность метода составляет 6% в выявлении полипов менее 5 мм, 61% – полипов 6–9 мм в диаметре, 96% – полипов более 10 мм. По данным W. Ajaj и соавт. (2003), применение методики «темного просвета» (dark lumen) при МР-колонографии, когда исследование проводят после проведения клизмы с водой (около 2 л воды) и внутривенного введения контрастного вещества на основе гадолиния, чувствительность метода в определении полипов диаметром 5 мм составляет 93% [40].

Несмотря на достаточно широкий арсенал лучевых и инструментальных методов диагностики заболеваний толстой кишки, в большинстве случаев выявление раковых заболеваний приходится на поздние стадии, что требует изыскания новых методических подходов, способствующих раннему выявлению.

Доступным и неионизирующим УЗ-методом возможно выявление изменений с низким показателем точности в определении распространенности процесса. Широко распространенные МРТ и КТ в диагностике заболеваний толстой кишки не являются стандартом. Узконаправленные методики КТ- и МР- колоноскопии высокоинформативны, однако применяются целенаправленно, как уточняющие. Учитывая высокую медико-социальную значимость воспалительных заболеваний и объемных образований толстой кишки, а также более широкое использование в современной практике КТ, оценка возможностей стандартного протокола

исследования органов брюшной полости и изучение его диагностической ценности в определении патологии толстой кишки являются актуальными задачами, решение которых будет способствовать своевременному выявлению онко- и предраковых заболеваний, соответственно корректному выбору тактики лечения.

Литература

1. Buecher B., Bezjeau S., Dufilhol C. et al. Emerging concepts in colorectal serrated polyps. *Gastroenterol. Clin. Biol.* 2007; 31 (1): 39-54.
2. Хомутова Е.Ю., Игнат'ев Ю.Т., Филиппова Ю.Г., Скрипкин Д.А. Возможности виртуальной колоноскопии в скрининге колоректального рака и аденоматозных полипов. *Медицинская визуализация.* 2009; 1: 67-75 [Khomutova Ye. YU., Ignat'yev YU. T., Filippova YU. G., Skripkin D. A. Possibilities of virtual colonoscopy in screening colorectal cancer and adenomatous polyps. *Medical imaging.* 2009; 1: 67-75. In Russian].
3. Адлер Г. Болезнь Крона и язвенный колит. Пер. с нем. М.: Гэотар - мед, 2001. 527 с. [Adler G. Crohn's disease and ulcerative colitis. Translation from german. Moscow, «Geotar - med», 2001. 527 p. In Russian].
4. Александров В.Б., Комаров Ф.И. и Рапопорт. С.И. ред. Колоректальный рак. В кн.: *Руководство по гастроэнтерологии.* М.: Медицинское информационное агентство, 2010. 859 с. [Aleksandrov V. B. Komarov F. I. i Rapoport. S. I. ed. Colorectal cancer. Guide to gastroenterology. Moscow, Medical Information Agency, 2010. 859 p. In Russian].
5. Хатъков И.Е., Каграманова А.В., Захаржевская Н.Б. и др. Современные принципы скрининга, диагностики и терапии колоректального рака. *Терапевт. архив.* 2016; 2: 90-96 [Khat'kov I. Ye., Kagramanova A. V., Zakharzhevskaya N. B. et al. Modern principles of screening, diagnosis and treatment colorectal cancer. *Therapist. Archive.* 2016; 2: 90-96. In Russian].
6. Давыдов М.И. ред. Статистика злокачественных новообразований в России и странах СНГ в 2009. *Вестник РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН,* 2011. 170 с. [Davydov M. I. ed. Statistics of malignant neoplasms in Russia and the CIS countries in 2009. *JOURNAL of N. N. Blokhin RCRC RAMS,* 2011. 170 p. In Russian].
7. Bond J. H. Colon polyps and cancer. *Endoscopy.* 2005; 37 (3): 208-212.
8. Бондаренко В.М., Мацулевич Т.В. Дисбактериоз кишечника как клинико-лабораторный синдром. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2007. 300 с. [Bondarenko V. M., Matsulevich T. V. Intestinal dysbacteriosis as a clinical laboratory syndrome. Moscow, GEOTAR-Media, 2007. 300 p. In Russian].
9. Залит Н.Ю., Пророков В.В., Ананьев В.С. и др. Заболеваемость и первичная множественность рака ободочной кишки. *Клиническая медицина.* 2006; 2: 15–19 [Zalit N. Yu., Prorokov V. V., Ananiev V. S. The incidence and primary multiplicity of colon cancer. *Clinical Medicine* 2006; 2: 15–19. In Russian].
10. Seigel R., Naishadham D., Jemal A. Cancer statistics, 2013. *A. Cancer J. Clin.* 2013; 63: 11-30; *American Cancer Society. Cancer facts and figures 2011-2013.* Atlanta (Ga): Amer. Cancer Soc.
11. Pathology and genetics of tumours of the digestive system (IARC WHO classification of tumours). *World Health Organization.* October 2010.
12. Каприн А.Д., ред. Старинский Г.В. и Петров В.В. ред. Состояние онкологической помощи населению России в 2015 году. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена филиал ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России, 2016. 236 с. [Kaprin AD, ed. Starinsky G. V. and Petrov V. V. ed. The state of cancer care for the population of Russia in 2015. Moscow: Moscow Research Institute for them. P. A. Herzen, branch of

the Federal State Budgetary Institution "NMIRTS" of the Ministry of Health of Russia, 2016. 236 p. In Russian].

13. Harris J.K., Froehlich F., Wietlisbach V. et al. Factors associated with the technical performance of colonoscopy: An EPAGE Study. *Dig. Liver Dis.* 2007; 39 (7): 67889.

14. Семюкин Е.И. Колопроктология. М.: Медпрактика, 2004. 234 с. [Semionkin E.I. Coloproctology. Moscow, Medpraktika, 2004. 234 p. In Russian].

15. Чиссов В.И., Старинский В.В., Мамонтов А.С., Данилова Т.В. Алгоритмы выявления онкологических заболеваний у населения Российской Федерации. Методические рекомендации. Москва, МНИОИ им. П.А. Герцена, 2009. 38 с. [Chissov V.I., Starinsky V.V., Mamontov A.S., Danilova T.V. Algorithms for detecting cancer in the population of the Russian Federation. Guidelines. Moscow, Moscow Research Institute them. P.A. Herzen, 2009. 38 p. In Russian].

16. Сотников В.Н., Разживина А.А., Веселов В.В., Кузьмин А.И. Колоноскопия в диагностике заболеваний толстой кишки. М.: Эспирант, 2006. 280 с. [Sotnikov V.N., Razzhivina A.A., Veselov V.V., Kuzmin A.I. Colonoscopy in the diagnosis of diseases of the colon. Moscow, Espirant, 2006. 280 p. In Russian].

17. Niwa H. Endoscopy of the colon. *Gastroenterol. Endosc.* 1965; 7: 402-408.

18. Ростовцев М.В., Щипкова Е.В., Надвикова Е.А. К вопросу об алгоритме обследования больных раком толстой кишки. *Вестник рентгенологии и радиологии.* 2003; 5: 43-46 [Rostovtsev M.V., Shchipkova E.V., Nadvikova E.A. To the question about the algorithm of examination of patients with colon cancer. *Vestnik rentgenologii i radiologii.* 2003; 5: 43-46. In Russian].

19. Осипенко М.Ф. Клинико-патогенетическая характеристика аномалий ободочной кишки у взрослых: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. Новосибирск, 2001. 44 с. [Osipenko M.F. Clinical and pathogenetic characteristics of colon abnormalities in adults. *MhD (Medical)*, Novosibirsk, 2001. 44 p. In Russian].

20. Anderson M.L., Pasha T.M., Leighton J.A. Endoscopic perforation of the colon: lessons from a 10-year study. *Am. J. Gastroenterol.* 2000; 95 (12): 3418-3422.

21. Ваганов Ю.Е. Ультразвуковая колоноскопия в диагностике эпителиальных новообразований толстой кишки: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М.: 2002. 18 с. [Vaganov Yu.E. Ultrasonic colonoscopy in the diagnosis of colon epithelial neoplasms: *MhD (Medical)* Moscow, 2002. 18 p. In Russian].

22. Левченко С.В. Дивертикулез ободочной кишки и его осложнения у лиц старших возрастных групп. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2007. 1: 295-296. [Levchenko C.V. Colon diverticulosis and its complications in the older age groups. *Experimental and clinical gastroenterology.* 2007. 1: 295-296. In Russian].

23. Мьякина Л.М., Филин А.В., Орлов О.Ю. и др. Применение методов хромоскопии при эндоскопических исследованиях желудочно-кишечного тракта. *Клиническая эндоскопия.* 2006; 3 (9): 6-15 [Myaikina L.M., Filin A.V., Orlov O.Yu. et al. The use of chromoscopy methods in endoscopic studies of the gastrointestinal tract. *Clinical endoscopy.* 2006; 3 (9): 6-15. In Russian].

24. Минько Б.А., Пручанский В.С., Кушнеров А.И., Костенников Н.А. Комплексная лучевая диагностика новообразований ободочной и прямой кишки и их осложнений. СПб.: СПбМАПО, 2005. 163 с. [Minko B.A., Pruchansky V.S., Kushnerov A.I., Kostennikov N.A. Comprehensive radiological diagnosis of colorectal tumors and their complications. SPb. SPbMAPO, 2005. 163 p. In Russian].

25. Михайлов А.И., Долгушин М.Б., Расулов А.О. Роль ПЭТ/КТ в комплексной диагностике колоректального рака. *Вестник ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина»*, 2016; 27 (4): 20-28 [Mikhailov A.I., Dolgushin M.B., Rasulov A.O. The role of PET/CT in the comprehensive diagnosis of colorectal cancer. *JOURNAL of N.N. Blokhin RCRC RAMS*, 2016; 27 (4): 20-28. In Russian].

26. Petzoldt R., Lutz H., Strunz U. Ultrasonic diagnosis of the tumors in the lower abdomen. *Med. Welt.* 1976; 27(7): 300-302.

27. Limberg B. Diagnosis of acute ulcerative colitis and colonic Crohn's disease by colonic sonography. *J. Clin. Ultrasound.* 1989; 17 (1): 25-31.

28. Кушнеров А. И., Минько В. С., Пручанский В. С., Матвеев Е.В. Ультразвуковое исследование в диагностике тонко- и толстокишечной непроходимости. *Вестник рентгенологии и радиологии.* 2002; 5: 39-45 [Kushnerov A.I., Minko V.S., Pruchansky V.S., Matveev E.V. Ultrasound examination in the diagnosis of small and large intestinal obstruction. *Vestnik rentgenologii i radiologii.* 2002; 5: 39-45. In Russian].

29. Котляров П.М., Примак Н.В., К.Е. Флеров К.Е. и др. МСКТ в диагностике метастатического поражения лимфатических узлов при раке толстой кишки. *Мед. визуализация.* 2013; 5: 93-101 [Kotlyarov P.M., Primak N.V., K.E. Flerov K.E., et al. MSCT in the diagnosis of metastatic lymph node lesions in colon cancer. *Medical imaging.* 2013; 5: 93-101. In Russian].

30. Дмитрищенко А.А. Возможности компьютерной томографии на различных этапах диагностики и лечения рака толстой кишки: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. 1995. 7-30 [Dmitrashenko A.A. The possibilities of computed tomography at various stages of diagnosis and treatment of colon cancer *MhD (Medical)*. 1995. 7-30. In Russian].

31. Mulhall B.P., Veerappan G.R., Jackson J.L. Meta-analysis: computed tomographic colonography. *Ann. Intern. Med.* 2005; 142 (8): 635-650.

32. Norsa A.H., Tonolini M., Ippolito S. et al. Water enema multidetector CT technique and imaging of diverticulitis and chronic inflammatory bowel diseases. *Insights Imaging.* 2013; 4: 309-320.

33. Panes J., Bouhnik Y., Reinisch W. et al. Imaging techniques for assessment of inflammatory bowel disease: joint ECCO and ESGAR evidence-based consensus guidelines. *J. Crohns Colitis*, 2013; 7: 556-585.

34. Китаев В.М., Китаев С.В. Компьютерная томография в гастроэнтерологии. М.: МЕДпресс-информ, 2016. 195 с. [Kitaev V.M., Kitaev S.V. Computed tomography in gastroenterology. Moscow, MEDpress-inform, 2016. 195 p. In Russian].

35. Pickhardt P.J., Kim D.H. CT colonography: pitfalls in interpretation. *Radiol. Clin. North Am.* 2013; 51 (1): 69-88.

36. Pickhardt P.J., Kim D.H. Performance of CT colonography for detecting small, diminutive, and flat polyps. *Gastrointest. Endosc. Clin. N. Am.* 2010; 20 (2): 209-226.

37. Taylor S.A. et al. Polyp detection with CT colonography: primary 3D endoluminal analysis versus primary 2D transverse analysis with computer-assisted reader software. *Radiology.* 2006; 239 (3): 759-767.

38. Wang Z. et al. Reduction of false positives by internal features for polyp detection in CT-based virtual colonoscopy. *Med. Phys.* 2005; 32 (12): 3602-3616.

39. O'Brien M.J. et al. The National Polyp Study. Patient and polyp characteristics associated with high-grade dysplasia in colorectal adenomas. *Gastroenterology.* 1990; 98 (2): 371-379.

40. Ajaj W., Pelster G., Treichel U. et al. Dark lumen magnetic resonance colonography: comparison with conventional colonoscopy for the detection of colorectal pathology. *Gut.* 2003; 52:1738-1743.

Для корреспонденции / Corresponding author:
Кошелев Эдуард Геннадьевич / Koshelev Eduard
koshelev.69@mail.ru

Конфликт интересов отсутствует

Лучевая диагностика опухолей тонкой кишки. Обзор литературы

Э.Г. Кошелев^{1,2}, О.В. Соколова³, Г.Ю. Беляев⁴, А.А. Егоров⁴

¹ФГБУ ДПО «Центральная государственная медицинская академия» УД Президента РФ, Москва,

²Городская клиническая больница №1 им. Н.И. Пирогова, Москва,

³ФГБУ «Национальный медико-хирургический центр им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва,

⁴ФГБУ «Поликлиника №2», Москва,

Radiological diagnosis of tumors of the small intestine. Review

E.G. Koshelev^{1,2}, O.V. Sokolova³, G.Yu. Belyaev⁴, A.A. Egorov⁴

¹Central State Medical Academy of Department of Presidential Affairs, Moscow, Russia,

²City Clinical Hospital №1. named N.I. Pirogov, Moscow, Russia,

³National Medical and Surgical Center named after N.I. Pirogov of the Ministry of Healthcare of RF, Moscow, Russia,

⁴Polyclinic №2, Moscow, Russia

Аннотация

Авторы на основании обширного обзора иностранной и отечественной литературы рассматривают тему лучевой диагностики опухолей тонкого кишечника, особенности диагностики в разрезе используемых современных методов и методик, их предпочтительности при различных нозологиях. На основании обзора определены проблемы диагностики и пути совершенствования диагностики опухолей тонкого кишечника.

Ключевые слова: диагностика, КТ-энтерография, опухоль тонкой кишки, аденокарцинома тонкой кишки, карциноид тонкой кишки, ГИСТ тонкой кишки, лимфома тонкой кишки, гемангиома тонкой кишки, полипы тонкого кишечника.

Abstract

The authors, on the basis of an extensive review of foreign and domestic literature, consider the topic of radiation diagnosis of tumors of the small intestine, features of diagnosis in the context of the used modern methods and techniques, their preference in various nosologies. Based on the review, the problems of diagnosis and ways to improve the diagnosis of tumors of the small intestine are identified.

Key words: diagnosis, CT enterography, tumor of the small intestine, adenocarcinoma of the small intestine, carcinoid of the small intestine, GIST of the small intestine, lymphoma of the small intestine, small intestinal hemangioma, polyps of the small intestine.

Тонкая кишка в наименьшей степени подвержена опухолевому поражению. По результатам многочисленных исследований, опухоли тонкой кишки составляют 0,1% всех опухолей желудочно-кишечного тракта (ЖКТ). По данным исследований D. Schottenfeld и соавт. (2009), заболеваемость раком тонкой кишки составила 1,9% на 100 000 мужчин и 1,4% на 100 000 женщин [1]. В 2013 г. в США первичный рак тонкой кишки был диагностирован приблизительно в 8800 случаев при равномерном распределении между мужчинами и женщинами. Низкую частоту большинство авторов связывают с отсутствием условий для застоя содержимого в тонкой кишке, а следовательно, процессов разложения и гниения. Кроме того, предполагается, что наличие большого количества антигенов и защитных энзимов в слизистой оболочке способствует детоксикации канцерогенов [2]. Вместе с тем установлено, что риск развития рака повышается при наследственной предрасположенности (наследственный неполипозный колорек-

тальный рак); аденоматозном полипозе; синдроме Пейтца-Егерса (пигментация кожи и слизистых оболочек в сочетании с полипозом желудочно-кишечного тракта); болезни Крона; глютенчувствительной целиакии (глютенная энтеропатия, поражение ворсинок эндогенными токсическими веществами, содержащими глютен). Однако, несмотря на относительно низкую заболеваемость опухолями тонкой кишки, во всем мире сохраняется высокая смертность. В США в 2013 г. от рака тонкой кишки умерли 1170 больных [3]. В Российской Федерации смертность от рака тонкой кишки была минимальна в 2007 г. – 498, достигнув максимума в 2011 г. – 569 случаев. В 2015 г. смертность от рака тонкой кишки отмечена в 534 случаях, без прироста кумулятивного риска за 10 лет в группах обоего пола, составившего 0,05%. Кумулятивный риск рака тонкой кишки превалировал в мужской группе, составив 0,07% [4].

В 2016 г. смертность от рака тонкой кишки в Англии, по данным Cancer Reserch United

Kingdom (CR UK), составила 516 случаев с положительным трендом 37% с 1970 г. (исследование рака в Великобритании: [сайт]. URL <https://www.cancerresearchuk.org>).

Опухоли тонкой кишки по морфологическому строению очень разнообразны, описано приблизительно 40 гистологических типов, которые возникают из эпителиального и мезенхимального компонентов и разделяются на злокачественные и доброкачественные формы. Среди злокачественных опухолей чаще других встречаются аденокарциномы, карциномы, лимфомы и саркомы. С 70-х годов отмечается преобладание уровня аденокарцином и карцином тонкой кишки, с 0,3 до 2 на 100 000, с преобладанием среди мужского контингента [5–7]. По базе данных по данным Surveillance Epidemiology and End Results (SEER) в 2016 г. доля аденокарцином и карцином составила 37%, лимфом – 17,3%, стромальных опухолей – 8,4% от всех образований тонкой кишки (SEER - эпидемиологическая статистика в США: [сайт]. URL <https://seer.cancer.gov>). Доброкачественные опухоли могут возникать как из эпителиального, так и из любого мезенхимального компонента стенки тонкой кишки, формируя липомы, миомы, фибромы, нейрофибромы, ангиомы.

Опухоль, локализованная в тонкой кишке, практически диагностируется крайне редко, так как не имеет яркой симптоматики и часто протекает под маской других заболеваний. На ранней стадии опухоль тонкой кишки обычно протекает бессимптомно. Более 90% больных с опухолями тонкой кишки имели возраст 60–70 лет [7]. Среди наиболее распространенных клинических симптомов при опухолях тонкой кишки многие авторы отмечают боль в животе (42–83%), потерю массы тела (23–87%), пальпируемое образование в животе (19–29%), анемию (18–75%), тошноту/рвоту (27–34%), кровотечение (13–68%), тонкокишечную непроходимость (16–65%), желтуху (18–30%), анорексию (18–25%) [8, 9]. Многие пациенты с диагностированными опухолями наблюдались с диагнозом “невроз” или “синдром раздраженного кишечника” [10]. Время постановки диагноза опухоли тонкой кишки от первых признаков заболевания составляет в среднем 6–8 мес [9, 11]. Большинство опухолей чаще обнаруживалось в ходе оперативного вмешательства по поводу тонкокишечной непроходимости или кровотечения. Предоперационный диагноз устанавливается у 35–72% пациентов с подозрением на опухоль тонкой кишки [12, 13].

Основная роль в диагностике опухолей тонкой кишки принадлежит методам медицинской визуализации – рентгенологическому, эндоскопическому, МРТ, УЗИ. Традиционные рентгенологические

методы исследования - зондовая энтерография (ретроградная или антеградная), еще недавно считавшиеся основными, несмотря на возможность выполнения тотальной энтероскопии, стали применяться ограниченно. Причина тому не только высокая лучевая нагрузка, малая специфичность, инвазивность, но и трудоемкость методик. Вместе с тем, по мнению А.Н. Михайлова, зондовая энтерография остается основным методом исследования состояния рельефа слизистой оболочки тонкой кишки. Метод весьма достоверен при наличии очевидных изменений, это дефекты наполнения, сужение просвета кишки, снижение эластичности стенки, деформация рельефа слизистой оболочки, изменение анатомического положения, формы и контуров кишки [14, 15].

В отличие от традиционного рентгенологического исследования компьютерная томография (КТ) обладает высоким пространственным разрешением и контрастом, позволяет определить как местное распространение опухоли, так и ее генерализацию. Особенно это актуально в диагностике опухолей тонкой кишки, поскольку эти опухоли труднодоступны для выявления традиционными методами диагностики - эндоскопическими и рентгенологическими [2]. С развитием мультисрезовых компьютерных томографов в широкую практику внедрены специализированные методики исследования тонкой кишки – КТ-энтеролиз и КТ-энтерография. Отличаются эти методики тем, что при КТ-энтеролизе нейтральное контрастное вещество (вода, метилцеллюлоза и 0,1% раствор соли бария) или положительное контрастное вещество (4–15% растворы бария и 12% водорастворимый контрастный препарат) вводится в проксимальные отделы тощей кишки, т.е. за связку Трейтца [16]. При КТ-энтерографии нейтральный или положительный контрастный препарат принимается перорально. Здесь важно подчеркнуть, что заполнение тонкой кишки контрастным веществом не следует сочетать с внутривенным болюсным усилением, поскольку контрастный препарат уменьшает градиент между контрастируемой стенкой кишки и контрастным содержимым в просвете кишки [2, 17]. Недостатком энтеролиза является инвазивность и необходимость привлечения к исследованию врача-эндоскописта для проведения зонда за связку Трейтца через фибродуоденоскоп. Одним из недостатков КТ - энтерографии является недостаточное расправление дистальной части подвздошной кишки, что обычно преодолевается путем приема большого объема нейтрального контраста (воды) или водорастворимого контраста, обычно более 2 л. Продолжительность КТ-энтерографии составляет 40–60 мин, что сочетается с большой лучевой нагрузкой.

Если 20 лет назад метод трансабдоминального ультразвукового исследования (УЗИ) ограничивался выявлением крупных опухолей, кишечной непроходимости и болезни Крона, то с внедрением современных ультразвуковых аппаратов с высокочастотными датчиками значительно улучшается визуализация патологии тонкой кишки в режиме реального времени [18, 19]. УЗИ обеспечивает корреляцию между клинической симптоматикой и эхографической картиной исследуемого сегмента кишечника (максимальная болезненность, резистентность, сжимаемость, наличие или отсутствие перистальтики) и позволяет оценивать не только эндо- и экзофитные изменения стенки, но и перифокальные изменения в прилежащей клетчатке. Широкая доступность, относительно низкая стоимость исследования, неинвазивность, отсутствие лучевой нагрузки делают этот метод хорошей альтернативой компьютерной или магнитно-резонансной томографии, особенно у молодых пациентов и беременных женщин [20]. Высокочастотные УЗ - датчики с рабочей частотой более 7,5 МГц позволяют визуализировать все 5 слоев стенки, что соответствует анатомическим слоям [21]. У высокочастотных датчиков есть существенный недостаток в виде неудовлетворительной визуализации глубоких структур и при обследовании пациентов с ожирением. Вместе тем интерпретация получаемого ультразвукового изображения кишечных петель достаточно сложна, что ведет к частым ложноположительным и ложноотрицательным результатам. Однако для скрининга и наблюдения динамики изменений при воспалительных процессах тонкой кишки УЗИ все шире находит применение как доступный метод без ионизирующей нагрузки на пациента [18].

С появлением энтероскопов стала возможной эндоскопическая диагностика тонкой кишки дистальнее связки Трейтца. В настоящее время применяется метод активной энтероскопии, который позволяет осмотреть и проксимальные отделы тощей кишки до 100 см за связкой Трейтца, и дистальный отдел подвздошной кишки за илеоцекальным клапаном приблизительно на таком же расстоянии. Разновидностью энтероскопии является интраоперационная и капсульная энтероскопия. Это наиболее совершенный метод эндоскопии, диагностическая ценность составляет 96–100% [22, 23]. Однако интраоперационную эндоскопию нельзя отнести к методам дооперационной диагностики, поскольку исследование осуществляется в ходе оперативного вмешательства.

Внедрение в клиническую практику в 2001 г. видеокапсульной эндоскопии стало революционным событием в диагностике заболеваний тонкой

кишки. Видеокапсульная эндоскопия является неинвазивным методом осмотра всех отделов тонкой кишки, который хорошо переносится пациентами. Диагностическая ценность видеокапсульной эндоскопии, по результатам проведенных исследований, составляет 63–90% [24–26]. Данный метод позволяет без лучевой нагрузки оценивать состояние слизистой оболочки тонкой кишки на всем протяжении и выявлять изменения структуры, цвета, поверхностных повреждений в виде дефектов, полиповидных образований, следы кровотечения, причины задержки продвижения капсулы и т. д. [24]. Однако у данного метода есть ограничения к проведению и осложнения, которые не позволяют в полном объеме выполнить исследование. К недостаткам метода необходимо отнести возможность получения ложноотрицательных (до 18,9%) и ложноположительных результатов в связи с невозможностью взятия биоптата с последующей гистологической верификацией. Другой не менее важный недостаток метода – невозможность определить локализацию выявленной патологии. Для оценки локализации поражения предлагается сопоставлять время появления новообразования на экране монитора со временем прохождения видеокапсулы через тонкую кишку или ориентироваться на графическую функцию локализации, однако этот метод также далек от совершенства. Одним из серьезных осложнений при прохождении капсулы по тонкой кишке является ее задержка в просвете кишки, и это может существенно изменить тактику ведения пациента, вплоть до неотложного оперативного вмешательства. По данным публикаций, задержка капсулы встречается с частотой 10–25% и является лидирующей среди всех причин осложнений видеокапсульной эндоскопии [24, 25].

В связи с развитием методов медицинской визуализации относительная частота диагностики первичных опухолей тонкой кишки, по данным литературы, за последние 20 лет выросла: аденокарциномы – с 24 до 52%, злокачественного карциноида – с 17 до 41%, лимфомы – с 12 до 29% и саркомы – с 11 до 20% [1, 5, 6, 11, 27]. В доступной современной литературе чаще рассматриваются такие основные формы опухолей тонкой кишки, как аденокарцинома, карциноид, гастроинтестинальная стромальная опухоль, вторичное поражение и лимфома.

Аденокарцинома чаще всего локализуется в двенадцатиперстной кишке (ДПК). Несмотря на то, что ДПК составляет 4% от всей длины тонкой кишки, частота возникновения аденокарциномы в этом отделе равна 3,0 на 1 000 000. В тощей кишке эта опухоль обычно локализуется дистальнее связки Трейтца на протяжении 30 см (встречаемость 1,2

на 1 000 000). Аденокарциномы терминального отдела подвздошной кишки являются наименее распространенными (частота 0,9 на 1 000 000), за исключением пациентов с болезнью Крона [1, 27]. На сегодняшний день не вызывает сомнения корреляция между воспалительными изменениями тонкой кишки (болезнь Крона) и малигнизацией. Наряду с местными и системными воспалительными осложнениями, возникающими у лиц с болезнью Крона, у части пациентов в пораженном участке кишки возникает злокачественное перерождение. По результатам исследований разных авторов, при болезни Крона риск развития злокачественного образования составляет от 0,4-2,4 до 4,0-26,6%. В популяционных исследованиях пациентов с болезнью Крона в тонкой кишке указывается, что относительный риск развития аденокарциномы увеличивается в 10-40 раз [28]. Отмечается, что вероятность развития рака увеличивается с продолжительностью заболевания. В качестве другой причины относительно частой локализации аденокарциномы в дистальном отделе тонкой кишки называют переход рака слепой кишки на стенку и серозную оболочку терминального отдела подвздошной кишки.

Макроскопическая картина раковой опухоли тонкой кишки зависит от анатомического типа роста. Эндофитные формы имеют вид короткой стриктуры с нависающими иногда подрытыми краями и локальным утолщением стенки кишки более 10-15 мм, в иностранной литературе такой вид опухоли называют “огрызок яблока”. Циркулярное сужение просвета может вызвать тонкокишечную непроходимость с прстенотическим расширением просвета более чем на 3 см. Экзофитные формы имеют вид узла с мягкотканной плотностью. Они образуют дефект наполнения с перифокальной перестройкой рельефа слизистой, часто визуализируется типичная картина депо бария за счет некроза с наличием на этом фоне бластоматозного вала [15, 29]. Дуоденальные аденокарциномы чаще локализуются в области ампулы фатерова соска, имеют экзофитный характер роста: папиллярный или полипоидный, тогда как более дистальные поражения имеют тенденцию к эндофитному росту. Аденокарцинома не гипervasкулярная опухоль, поэтому при контрастном усилении она проявляется легкой гиперденсностью относительно неизменной стенки кишки, в большей степени такому усилению подвергаются эндофитные формы. Контрастное усиление экзофитных опухолей часто мало отличается от усиления неизменной стенки кишки. Аденокарцинома обычно метастазирует в регионарные лимфоузлы и печень [2, 11, 27].

Карциноидные опухоли тонкой кишки являются редкими нейроэндокринными злокачественны-

ми образованиями. Они составляют 2% от всех желудочно - кишечных опухолей. За последние десятилетия частота карциноидных опухолей увеличилась, в некоторых исследованиях превышая частоту аденокарцином, что позволяет относить их к наиболее распространенным злокачественным опухолям тонкой кишки. Карциноиды разделяют на высокодифференцированные – известные как карциноид - и низкодифференцированные - нейроэндокринные карциномы. Наиболее распространенной локализацией данного вида опухоли является червеобразный отросток. Вторым по частоте местом локализации считается дистальный отдел подвздошной кишки. Желудок, толстая и прямая кишка - редкие места локализации. Поражения обычно носит сегментарный характер [2, 6].

При рентгенологическом исследовании карциноид в ранней стадии выглядит как полиповидный округлый дефект наполнения, чаще в дистальной части подвздошной кишки. Опухоли менее 2 см обычно обнаруживаются случайно. Слизистые и подслизистые карциноиды без десмопластических изменений неотличимы от других опухолей, таких как желудочно-кишечные стромальные опухоли (GIST), липомы, аденомы, подслизистые метастазы и лимфома. При изъязвлении подслизистые карциноиды имеют вид округлых или овальных дефектов наполнения с четкими ровными контурами на фоне деформированных складок в виде двух концентрических контрастных полос (симптом мишени или бычьего глаза), которые также можно увидеть при метастатическом поражении кишечника, лимфоме и саркоме Капоши [12].

Картина этих опухолей при КТ и МРТ достаточно специфична. Во-первых, на момент выявления, как правило, уже имеются метастазы в лимфатических узлах брыжейки. Причем метастазы в лимфатических узлах обычно визуализируются лучше первичной опухоли, поскольку они имеют относительно крупные размеры (до 1,5-2,0 см по короткому диаметру), часто превосходящие размеры первичной опухоли, и формируют цепочку, направленную к корню брыжейки. В пораженных лимфатических узлах могут образовываться кальцинаты. Во-вторых, вокруг первичного опухолевого узла и лимфатических узлов развивается активный десмопластический процесс, который ведет к скручиванию брыжейки и частому формированию кишечной непроходимости по типу закрытой петли. Часто опухоль сопровождается мезентериальным фиброзом в виде уплотнения структуры брыжейки и появления спикурообразного рисунка. В основе этих изменений также лежит десмопластическая реакция, проявляющаяся расширением сосудов, отеком, разрастанием соединительной ткани. Фиброз брыжей-

ки скручивает пораженный сегмент кишки, что ведет к формированию тонкокишечной непроходимости по типу закрытой петли. Распространяясь ретроперитонеально, фиброз сдавливает мочеточник. Описанная картина считается патогномоничной для карциноида [2]. В-третьих, эта опухоль и ее метастазы гиперваскулярны. Поэтому интенсивное контрастное усиление интрамурального образования и метастазов в брыжейку является отличительной особенностью опухоли, при внутривенном контрастировании, в артериальную фазу узлы активно накапливают контрастное вещество. Метастазирует опухоль в лимфатические узлы и в печень. Приблизительно в 5% опухолей у больных развивается карциноидный синдром. Причиной является выход вазоактивных веществ из опухоли в системный кровоток [6, 21]. Такое часто встречается у пациентов с наличием метастазов в печени. Симптомы включают покраснение, понос, реже бронхоспазм и сердечную недостаточность. Сердечная недостаточность является результатом серотонин-индуцированного фиброза клапанов сердца, в частности трикуспидального и легочного клапанов.

Гастроинтестинальная стромальная опухоль (ГИСО) представляют собой гетерогенную группу мезенхимальных (стромальных или соединительнотканых) опухолей со специфическими гистологическими характеристиками, которые поражают желудочно-кишечный тракт. В 10–30% первичных случаев диагностируют злокачественные ГИСО, хотя во всех остальных случаях опухоли также обладают злокачественным потенциалом [18]. Частота встречаемости ГИСО составляет 10–20 случаев на 1 000 000 населения в год. В США ежегодно регистрируется около 5000–6000 новых случаев подобных заболеваний. Аналогичный показатель в России составляет 2000–2500 случаев. Распространенность ГИСО одинакова в разных географических районах и этнических группах населения. Одинаково часто поражаются мужчины и женщины. Медиана возраста пациентов с ГИСО приходится на 55–65 лет, редко на лиц моложе 40 лет. Наиболее часто опухоль выявляют в желудке (60–70%), за ним следует тонкая кишка (25–35%), причем ДПК находится на 2-м месте (после желудка) по частоте локализации. Толстая кишка и пищевод поражаются редко (5 и <2% соответственно). ГИСО также образуются в сальнике, брыжейке тонкой кишки и забрюшинном пространстве. Предполагается, число внеорганных локализаций может быть больше, чем считалось ранее. Например, некоторые авторы указывают на то, что в 1/3 случаев забрюшинные лейомиосаркомы являются ГИСО.

При обычном морфологическом исследовании большинство ГИСО классифицируются как

веретенноклеточный (70%), эпителиоидный (20%) и смешанный (10%) варианты [30]. При рентгенологических исследованиях (энтерография, КТ-энтерография) опухоль имеет вид хорошо ограниченной экзофитной массы. Часто наблюдается изъязвление слизистой и некроз в центре опухоли, сообщающийся с просветом. В некротическую полость опухоли может попадать газ и контрастное вещество, симулируя расширение просвета. Обструкция наблюдается редко, поскольку ГИСО, особенно ее злокачественные формы, не растет в просвет тонкой кишки, в отличие от аденокарциномы, однако может наблюдаться аневризматическая дилатация кишки. Некоторые редкие формы опухоли могут обызвестляться. При контрастном усилении часть опухолей активно накапливает контрастный препарат и принимает вид гиперденсивного образования. Другие, преимущественно фиброзные формы при контрастном усилении окрашиваются слабо. По данным лучевых исследований провести дифференциальную диагностику между доброкачественной и злокачественной формами опухоли трудно [2]. Многие авторы в качестве критерия диагностики указывают размер – опухоли менее 2,0 см, как правило, доброкачественные, более 5,0 см – злокачественные [30–36]. Подобно саркомам, ГИСО в основном метастазирует гематогенным путем, причем до 90 % метастазов образуется в печени [35]. Метастазы в печень, как правило, гиперваскулярные и могут быть пропущены на одной порталльной венозной фазе КТ. После химиотерапии метастазы могут стать гиподенсивными или даже кистозными. Возможны имплантационные метастазы по брюшине и сальнику. Брыжечные или метастазы в сальнике чаще встречаются при рецидивах заболевания, они часто подвержены центральному некрозу. Считается, что причиной таких метастазов является распространение опухоли во время операции. По лимфатическим путям опухоль не распространяется, если имеется лимфоаденопатия – ГИСО исключается [35, 37, 38]. Существует широкий диапазон в дифференциальной диагностике ГИСО, которая включает в себя истинную лейомиосаркому, лейомиому, шванному, злокачественную меланому и фиброматоз [30–34, 38].

Лимфомы – это первичные злокачественные опухоли лимфатической системы, включающие в себя болезнь Ходжкина (лимфогранулематоз) и гетерогенную группу новообразований под общим названием «неходжкинские лимфомы». Лимфоидная инфильтрация желудочно-кишечного тракта более характерна для неходжкинской лимфомы [13, 22, 39]. Среди экстранодальных поражений при лимфомах наиболее часто вовлекается желудочно-

кишечный тракт и прежде всего желудок. Лимфома тонкой кишки встречается редко, с преимущественной локализацией поражения в подвздошной кишке. Различают первичную (40-50%), вторичную (20-30%) и генерализованную (20%) формы поражения. Первичная лимфома тонкой кишки составляет только 0,5% от всех злокачественных опухолей. Вторичная лимфома, как правило, представляет собой распространенный процесс и характеризуется мультицентричностью поражения стенки кишечника. В настоящее время отмечается рост первичных лимфом желудочно-кишечного тракта у больных ВИЧ. У этой группы больных могут поражаться любые отделы желудочно-кишечного тракта, но наиболее часто в процесс вовлекается желудок и терминальный отдел подвздошной кишки [40]. Основными видами лимфом являются: инфильтрирующая форма, полипоидальная форма и мультифокальная форма с наличием множественных узловых дефектов стенки кишки с образованием язв и свищей [41]. В связи с разнообразными морфологическими видами имеет разнообразную рентгенологическую картину. В зависимости от вида на КТ опухоль проявляется узловой инфильтрацией, или утолщением стенки кишки в пределах сегмента, или распространенной формой поражения. Поражается подслизистый слой кишки, его инфильтрация ведет к утолщению стенки. Узловые формы имеют вид однородного солидного узла, около 5 см в диаметре, со слабым накоплением контрастного препарата, преимущественно по периферии в виде тонкого ободка, который отображает неизмененную слизистую оболочку. При других формах разрастание лимфоидной ткани, сопутствующая инфильтрация подслизистого слоя ведут к утолщению стенки, что и вызывает изъязвление и даже может привести к перфорации. Характерным считается аневризматическое расширение места поражения по типу «аневризматической дилатации», за счет распространения опухоли из подслизистого слоя на мышечный [2, 39, 41, 42]. Оно обусловлено разрушением межмышечного нервного сплетения стенки кишки, которое способствует расширению просвета. При некрозе опухоли может сформироваться полость, сообщающаяся с просветом кишки, при этом всегда есть опасность перфорации в брюшную полость, особенно на фоне химио- или лучевой терапии. Непроходимость тонкой кишки при лимфоме встречается редко, даже если опухоль имеет большие размеры, по сравнению с аденокарциномой [36]. Лимфома с высокой степенью злокачественности при макроскопическом исследовании часто имитирует рак. В отличие от рака лимфома не вызывает тонкокишечной непроходимости. В диагностике помогают

другие находки, например, значительное увеличение лимфатических узлов, спленомегалия.

Метастазы в брюшину тонкой кишки. Самыми распространенными источниками метастазирования в брюшину тонкой кишки являются ЖКТ, женская репродуктивная система, меланома, однако распространение по брюшине и серозным оболочкам (перитонеальный канцероматоз) могут иметь почти все злокачественные опухоли [2, 15, 36]. Метастаз в серозную оболочку тонкой кишки – самая частая злокачественная причина тонкокишечной непроходимости, превосходит по частоте первичную опухоль тонкой кишки. Метастатическое поражение серозной оболочки может циркулярно охватывать и обтурировать просвет тонкой кишки или вызывать мягкотканное утолщение ее стенки или листков брыжейки. Внутрибрюшинные имплантационные метастазы проявляются диффузным утолщением листка брюшины и асцитом. Имплантационные метастазы развиваются из клеток, которые отделяются от материнской опухоли и распространяются по брюшной полости. В дальнейшем из них образуются опухолевые узелки, что ведет к утолщению брюшины. При контрастном усилении наблюдается повышенное окрашивание пораженной метастазами брюшины. Лучевыми методами визуализируется только выраженная степень утолщения брюшины, при этом поверхность серозных оболочек становится неровной, к ней нередко подпаиваются прилежащие органы. Мелкие просовидные высыпания, не приводящие к существенному утолщению листков, лучевыми методами не определяются, однако является вторичный признак – это жидкостные скопления в брюшной полости [2, 21].

Доброкачественные опухоли тонкой кишки относятся к группе относительно редких заболеваний. Несмотря на то, что тонкая кишка представляет собой 3/4 всей длины пищеварительного тракта и более 90% его площади, опухоли этой части ЖКТ встречаются лишь в 0,5-3,5% случаев [43]. Они могут развиваться практически из любых тканей стенки кишки. К новообразованиям эпителиального типа относятся ворсинчатые, тубуловорсинчатые и тубулярные аденомы (аденоматозные полипы). Аденома имеет вид полиповидного образования с тонкой ножкой или широким основанием. Аденоматозные полипы часто подвергаются малигнизации. Опухоли неэпителиального типа представлены лейомиомами, шванномами, липомами, сосудистыми опухолями (гемангиомами, лимфангиомами). Лейомиома имеет структуру узла без капсулы, чаще растет в подслизистом слое. Лейомиомы больших размеров могут вызывать сдавление кишки и соседних органов, изъязвляться и вызы-

вать массивные кишечные кровотечения. Шваннома (неврилеммома) - инкапсулированная доброкачественная опухоль, исходящая из нервных элементов. Липома локализуется в любом отделе тонкой кишки, но наиболее часто выявляется в ДПК. Эта опухоль представляет собой образование из жировой ткани, четко отграниченное капсулой; образуется и растет в подслизистом слое; при достижении больших размеров может вызывать кишечную непроходимость. В редких случаях может развиваться липоматоз. Сосудистые опухоли тонкой кишки (капиллярные и кавернозные гемангиомы, лимфангиомы), как правило, являются врожденными, часто имеют множественный характер. Гемангиомы растут из подслизистого слоя и, как правило, в просвет кишки. Нередко бывают множественными. Излюбленной локализацией сосудистых опухолей является тощая кишка. Различают кавернозные, капиллярные ангиомы и телеангиэктазии. Описаны гломусные опухоли тонкой кишки разной формы — ангиолейомиоматозная опухоль с распадом гемангиоэндотелиома [2, 36]. Известны случаи множественных гемангиом и диффузных гемангиом желудочно-кишечного тракта. Распространенные и множественные гемангиомы тонкой кишки встречаются при врожденных ангиодисплазиях - синдроме Паркса Вебера—Клиппеля и наследственной телеангиэктазии [21, 42]. Сосудистые опухоли тонкой кишки опасны развитием кишечного кровотечения.

До настоящего времени в литературе отсутствует широкое обсуждение эффективности различных методов в выявлении опухолей тонкой кишки. Указывается, что диагностическая точность клинических данных при опухолях этой локализации составляет около 60%. Вместе с тем в условиях специализированного лечебного учреждения точность традиционной зондовой энтерографии достигает 95% [39], однако в амбулаторной практике эта методика не получила широкого применения. Трансабдоминальное УЗИ имеет низкую чувствительность — 26% [17, 18, 20]. Большие надежды возлагаются на новые методики: КТ- и МРТ-энтеролиз и КТ- МРТ-энтерографию с внутривенным контрастированием. В исследовании D.D.T. Maglante и соавт. [21, 28] показана чувствительность и специфичность КТ-энтерографии 85 и 97% соответственно. По данным других авторов, чувствительность КТ-энтеролиза с внутривенным контрастированием для выявления утолщения стенки составляет 89%, при патологическом накоплении контрастного вещества измененной стенкой — 79%, при выявлении аденопатии — 64%. Показатели МР-энтеролиза с внутривенным контрастированием значительно ниже: выявление утолщения стенки составля-

ет 60%, патологического накопления контрастного вещества стенкой кишки — 56%, выявление аденопатии - 14% [45, 46]. С другой стороны, имеются сообщения, что КТ-энтеролиз не эффективен для диагностики кровотечений неизвестной этиологии [25, 29, 45]. Не вызывает сомнения, что КТ и МРТ в силу высокого пространственного и контрастного разрешения, возможности мультипланарной реконструкции в настоящее время являются методами выбора для оценки стенки тонкой кишки, для исключения неопластического или воспалительного процесса и получают дальнейшее развитие.

Литература

1. Schottenfeld D., Beebe-Dimmer J.L., Vigneau F.D. The epidemiology and pathogenesis of neoplasia in the small intestine. *Ann. Epidemiol.* 2009; 19: 58-69.
2. Кутаев В.М., Кутаев С.В. Компьютерная томография в гастроэнтерологии. М.: МЕДпресс-информ, 2016. 200 с. [Kitaev V.M., Kitaev S.V. CT scan in gastroenterology. Moscow, MEDpress-inform, 2016. 200 p. In Russian].
3. Siegel R., Naishadham D., Jemal A. Cancer statistics, 2013. *CA Cancer. J. Clin.* 2013; 63: 11-30.
4. Агеева Л.И., Александрова Г.А., Зайченко Н.М., Кириллова Г.Н., Леонов С.А., Огрызко Е.В. и др. Под ред. Г.К. Оксенюйт. *Здравоохранение в России 2017. Москва, стат.сб., Росстат, 2017. 170 с.* [Ageeva L.I., Alexandrova G.A., Zaichenko N.M., Kirillova G.N., Leonov S.A., Ogryzko E.V. et al. ed. *Oksenyoyt G.K. Health care in Russia 2017. Moscow, Stat. Sb., Rosstat, 2017. 170 p. In Russian.*]
5. Bilimoria K.Y., Bentrem D.J., Wayne J.D. et al. Small bowel cancer in the United States: Changes in epidemiology, treatment, and survival over the last 20 years. *Ann. Surg.* 2009; 249 (1): 63-71.
6. Cross A.J., Hollenbeck A.R., Park Y.A. large prospective study of risk factors for adenocarcinomas and malignant carcinoid tumors of the small intestine. *Cancer Causes Control.* 2013; 24: 1737-1746.
7. Awrich A.E., Irish C.E., Vetto R.M. et al. A twenty-five year experience with primary malignant tumors of the small intestine. *Surg. Gynecol. Obstet.* 1980; 151: 9-14.
8. Ouriel K., Adams J.T. Adenocarcinoma of the small intestine. *Am. J. Surg.* 1984; 147: 66-71.
9. Zollinger R.M., Sternfeld W., Schreiber H. Primary neoplasm's of the small intestine. *Am. J. Surg.* 1986; 151: 654-658.
10. Hancock R.J. An 11-year review of primary tumors of the small bowel including the duodenum. *Can. Med. Assoc. J.* (1970); 103: 1177-1179.
11. Bauer R.L., Palmer M.L., Bauer A.M. et al. Adenocarcinoma of the small intestine: 21-year review of diagnosis, treatment, and prognosis. *Ann. Surg. Oncol.* 1994; 1(3): 183-188.
12. Romano S., De Lutio E., Rollandi G.A. et al. Multidetector computed tomography enteroclysis (MDCT-E) with neutral enteral and IV contrast enhancement in tumor detection. *Eur. Radiol.* 2005; 15: 1178-1183.
13. Scholz F.J., Vincent M.E. The stomach. In: Putman C.E., Ravin C.E. (ed.) *Textbook of diagnostic imaging.* Saunders, Philadelphia, 1994; 713-741.
14. Panes J., Bouhnik Y., Reinisch W. et al. Imaging techniques for assessment of inflammatory bowel disease: joint ECCO and ESGAR evidence-based consensus guidelines. *J. Crohn's Colitis.* 2013; 7: 556-585.
15. Михайлов А.Н. Рентгенодиагностика основных болезней тонкой кишки. Минск, 1985. 144 с. [Mikhailov A.N. *Radiodiagnosis of the main diseases of the small intestine.* Minsk, 1985. 144 p. In Russian].

16. Kolodziej M., Annabhani A., Sqsadek M. CT enteroclysis in the diagnostics of smallbowe diseases. *Pol. J. Radiol.* 2012; 75 (2): 66–72.
17. Gourtsoyiannis N., Ji H., Odze R.D. Malignant small intestinal neoplasm. In: Baert AL, Sartor K, editors. *Radiological imaging of the small intestine.* Berlin, Springer-Verlag, 2002. pp. 399–428.
18. Epifanio M., Sgnaolin V., Baldisserotto M. The Role of Ultrasound in Intestinal Inflammatory Processes in Children and Adolescents. *Open J. Radiol.* 2013; 3: 215–221.
19. Kralik R., Trnovsky P., Kopacova M. Transabdominal ultrasonography of small bowel. *Gastroenterol. Res. Pract.* 2013; 2013 (2): 896704.
20. Kimmey M.B., Martin R.W., Haggitt R.C. et al. Histologic correlates of gastrointestinal ultrasound images. *Gastroenterology.* 1989; 96 (2): 433–441.
21. Портной Л.М. Современная лучевая диагностика в гастроэнтерологии и гастроэнтероонкологии. М.: Видар-М, 2001. 218 с. [Portnoy L.M. Modern radiology diagnostics in gastroenterology and gastroentero-oncology. Moscow, Vidar-M, 2001. 218 p. In Russian].
22. Buneton J.N., Manzino J.J., Caramella E. Gastrointestinal lymphomas. In: Bruneton J.N., Schieder M. (ed.) *Radiology of lymphomas.* Springer, Berlin, Heidelberg, New York, 1986. 144 p.
23. Cave D., Legnani P., de Franchis R., Lewis B. ICCCE consensus for capsule retention. *Endoscopy.* 2005; 37: 1065–1067.
24. Pennazio M., Rondonotti E., de Franchis R. Capsuleendoscopy in neoplastic diseases. *World J. Gastroenterol.* 2008; 14 (34): 5245–5253.
25. Rajesh A., Maglinte D.T. Multislice CT enteroclysis technique and clinical applications. *Clin. Radiol.* 2006; 1: 31–39.
26. Иванова Е.В., Федоров Е.Д., Юдин О.И. и др. Роль энтероскопии в диагностике опухолей и предопухолевых заболеваний тонкой кишки. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии.* 2011; 21 (4): 66–74 [Ivanova E.V., Fedorov E.D., Yudin O.I. and others. The role of enteroscopy in the diagnosis of tumors and pretumor diseases of the small intestine. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology.* 2011; 21 (4): 66–74. In Russian].
27. Verma D., Stroehlein J.R. Adenocarcinoma of the small bowel: a 60-yr perspective derived from M. D. Anderson Cancer Center tumor registry. *Am. J. Gastroenterol.* 2006; 101: 1647–1654.
28. Friedman S. Cancer in Crohn's disease. *Gastroenterol. Clin. North. Am.* 2006; 35: 621–639.
29. Paulsen S.R., Huprich J.E., Fletcher J.G. et al. CT enterography as a diagnostic tool in evaluating small bowel disorders: review of clinical experience with over 700 cases. *Radiographics.* 2006; 26: 641–657.
30. Гастроинтестинальные стромальные опухоли (диагностика, лечение). Практические рекомендации. Москва, ГУ Российский НЦ им. Н.Н.Блохина РАМН, 2008. 53 с. [Gastrointestinal stromal tumors (diagnosis, treatment). Practical recommendations. Moscow, Russian State Scientific Center named after. NNBlokhina RAMS, 2008. 53 p. In Russian].
31. Miettinen M., Sarlomo-Rikala M., Lasota J. Gastrointestinal stromal tumors: Recent advances in understanding of their biology. *Hum. Pathol.* 1999; 30: 1213–1230.
32. Nishida T., Hirota S. Biological and clinical review of stromal tumors in the gastrointestinal tract. *Histol. Histopathol.* 2000; 15: 1293–1301.
33. Sepe P.S., Brugge W.R. A guide for the diagnosis and management of gastrointestinal stromal cell tumors. *Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol.* 2009; 6 (6): 363–371.
34. Steigen S.E., Eide T.J. Gastrointestinal stromal tumors (GISTs): a review. *APMIS* 2009; 117 (2): 73–86.
35. Маландин А.Г., Меркулов И.А., Иванов Ю.В., Пастухов А.И. Гастроинтестинальные стромальные опухоли (GIST): особенности диагностики и лечения. *Хирургия. Журнал им. Н.И.Пирогова.* 2012; 3: 32–41 [Malandin A.G., Merkulov I.A., Ivanov Yu.V., Pastukhov A.I. Gastrointestinal stromal tumors (GIST): features of diagnosis and treatment. *Surgery. Journal them. N.I.Pirogov.* 2012; 3: 32–41. In Russian].
36. Парфенов А.И. Энтерология: Руководство для врачей. 2-е изд. М.: ООО Медицинское информационное агентство, 2009. 880 с. [Parfenov A.I. Enterology: A Guide for Doctors. 2nd ed. Moscow, Medical Information Agency LLC, 2009. 880 p. In Russian].
37. Кригер А.Г., Старков Ю.Г., Кармазановский Г.Г., Берелавичус С.В., Горин Д.С., Солодкий А.В. и др. Диагностика и тактика хирургического лечения гастроинтестинальной стромальной опухоли. *Хирургия. Журнал им. Н.И.Пирогова.* 2014; 1: 15–20 [Krieger A.G., Starkov Y.G., Karmazanovsky G.G., Berelavichus S.V., Gorin D.S., Solodky A.V. et al. Diagnosis and tactics of surgical treatment of gastrointestinal stromal tumor. *Surgery. Journal them. N.I.Pirogov.* 2014; 1: 15–20. In Russian].
38. Овчинников В.А., Абеlevich А.И., Володин А.Н., Артифексова А.А., Кузнецов С.С. Гастроинтестинальные стромальные опухоли: клинические маски, диагностика, лечение. *Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова.* 2009; 7: 63–65 [Ovchinnikov V.A., Abelevich A.I., Volodin A.N., Artifeksova A.A., Kuznetsov S.S. Gastrointestinal stromal tumors: clinical masks, diagnosis, treatment. *Surgery. Journal them. N.I. Pirogov.* 2009; 7: 63–65. In Russian].
39. Ghai S., Pattison J., Ghai S. et al. Primary gastrointestinal lymphoma. Spectrum of imaging findings and pathologic correlation. *Radiographics.* 2007; 27: 1371–1388.
40. Federle M.P. A radiologist looks at AIDS: imaging evaluation based on symptom complexes. *Radiology.* 1988; 166: 553–562.
41. Boudiaf M., Jaff A., Soyer P. et al. Small-bowel diseases: prospective evaluation multi-detector row helical CT enteroclysis in 107 consecutive patients. *Radiology.* 2004; 233: 338–344.
42. Torres W.E., Gedgudas McClees R.K. Lymphoma. In: Gore R.M., Levine M.S., Laufer I. (ed.) *Textbook of gastrointestinal radiology.* Saunders, Philadelphia, 1994; 2570 p.
43. Topalak Ö., Gonen C., Obuz F. et al. Diffuse cavernous hemangioma of the rectosigmoid colon with extraintestinal involvement. *Turk. J. Gastroenterol.* 2006; 17 (4): 308–312.
44. Masselli G., Gualdi G. MR imaging of the small bowel. *Radiology.* 2012; 264: 333–348.
45. Sailer J., Peloschek P., Schober E. et al. Diagnostic value of CT enteroclysis compared with conventional enteroclysis in patients with Crohn's disease. *A.J.R.* 2005; 185: 1575–1581.
46. Schmidt S., Felley C., Meuwly J-Y. et al. CT enteroclysis: technique and clinical applications. *Eur. Radiol.* 2006; 16: 648–660.

Для корреспонденции / Corresponding author:
Кошелев Эдуард Геннадьевич / Koshelev Eduard
koshelev.69@mail.ru

Конфликт интересов отсутствует

Ранняя диагностика внематочной беременности с помощью инновационной технологии соноэластографии

В.Е. Гажонова^{1,2}, С.О. Чуркина¹, Д.С. Титов², С.С. Маркова², А.В. Зубарев¹

¹ФГБУ ДПО «Центральная государственная медицинская академия» УД Президента РФ, Москва,

²ФГБУ «Объединенная больница с поликлиникой» УД Президента РФ, Москва

Early diagnosis of the extrauterine pregnancy with new technology sonoelastography

V. Gazhonova^{1,2}, S. Churkina¹, S.S. Markova², A. Zubarev¹

¹Central State Medical Academy of Department of Presidential Affairs, Moscow, Russia

²FGBU «OBP», Moscow, Russia

Аннотация

Цель: изучить соноэластограмму эктопически расположенного плодного яйца у пациенток с установленным диагнозом внематочной беременности и сопоставить УЗ-данные с интраоперационными и патоморфологическими данными.

Компрессионную соноэластографию выполняли эндокавитальным датчиком 8-4 МГц (EUP – V53W, Hitachi) на УЗ-аппарате EUB-HI VISION 900 and HI VISION Preirus (Hitachi Medical Corporation) 75 женщинам с подтвержденной внематочной беременностью. Соноэластограммы плодного яйца и контралатеральной зоны регистрировали перед операцией. Уровень β -ХГЧ в крови и моче измеряли в день госпитализации пациентки. Все пациентки оперированы лапароскопически. УЗ-результаты сопоставляли с данными операции и ретроспективно проанализированы двумя радиологами. Рассчитывали внутриклассовый коэффициент каппа межэкспертной согласованности.

Уровень β -ХГЧ у 34 пациенток превышал 1000 мЕ/мл, у 41 был ниже 1000 мЕ/мл. У 45 эктопическое плодное яйцо располагалось слева и у 30 – справа. Тип соноэластограммы «голубой глаз» был зарегистрирован во всех случаях у пациенток с внематочной беременностью и отсутствовал при исследовании контралатеральной трубной зоны. Средний диаметр данной структуры равнялся 0,8 см (от 0,5 до 2,5см).

Мы предлагаем использовать соноэластограмму «голубой глаз» для выявления эктопической беременности.

Ключевые слова: внематочная беременность, эктопическое плодное яйцо, ультразвуковая эластография, соноэластография.

Abstract

To evaluate the sonoelastographic (SE) pattern of the gestational sac in women with proved ectopic pregnancy (EP) and compare findings with final surgical and histopathology results.

SE was performed in 75 women with EP on EUB-HI VISION 900 and HI VISION Preirus (Hitachi Medical Corporation) with endocavity transducer 8-4 MHz (EUP – V53W, Hitachi). SE images of the region with the gestational sac and contralateral side were recorded before the operation. Urinary and serum β -hSG levels were measured at the day of patient's hospitalization. All women were laparoscopically operated. SE data was assessed by comparing the findings with surgery results and retrospectively reviewed by 2 radiologists. Inter-observer agreement was calculated.

34 EP were above 1000mIU/ml, 41 EP were lower than 1000mIU/ml. 45 left sided and 60 right sided EPs were found. The "blue eye" sign (BS) was seen in every case of EP by SE in the region of the ectopic gestational sac and absent in the contralateral side. The mean size of the BS measured 0,8sm (range from 0,5sm to 2,5sm).

We proposed to use the sign "blue eye" in the suspected cases for EP.

Key words: extrauterine pregnancy, ectopic gestational sac, Ultrasound elastography, sonoelastography.

Внематочная беременность представляет серьезную угрозу для жизни женщины. Относительный риск летального исхода при этой патологии примерно в 10 раз выше, чем при родах, и в 50 раз выше, чем при искусственном аборте [1-3]. На сегодняшний день внематочными оказываются 1,4-1,6 % всех беременностей [1-3]. Прогрессирующее увеличение внематочных беременностей обусловлено, с одной стороны, возрастанием частоты индукций овуляции в программах вспомогательных репродуктивных технологий, а с другой – ростом числа беременных

старшей возрастной группы (от 35 лет) с наличием сопутствующей гинекологической патологии: миомы матки, эндометриоза, хронических воспалительных заболеваний [4].

Раннее выявление внематочной беременности, полноценное представление о локализации и размерах эктопического плодного яйца, правильная трактовка и дифференциация генеза различных внематочных образований определяют эффективное и максимально органосохраняющее лечение, предотвращают необоснованное хирургическое лечение, а также позволяют

не только снижать смертность, но и сохранять репродуктивное здоровье женщины. В настоящее время УЗ-диагностика нашла широкое применение в качестве метода первичной и уточняющей диагностики внематочной беременности. Благодаря высокой информативности, неинвазивности, отсутствию лучевой нагрузки, возможности многократного повторения ультразвуковое исследование получило широкое распространение как наиболее экономичный, простой и в то же время достоверный метод визуализации органов малого таза.

Комбинация лабораторных данных уровня бета-ХГЧ с результатами полостного ультразвукового исследования обеспечивает более раннюю и точную диагностику внематочной беременности [5]. Плодное яйцо при маточной беременности должно быть всегда видимо в полости матки при трансвагинальном УЗИ при уровне бета-ХГЧ более 1000 мЕ/мл [6,7]. Точность трансвагинального УЗИ в выявлении эктопической беременности, по данным ряда авторов, варьирует в значительных пределах – от 63 до 99%, и точность диагностики зависит во многом от экспертного уровня врача, проводящего исследование и огромного спектра ультразвуковых признаков внематочной беременности [5-8]. Однако, несмотря на достаточное количество публикаций и научных работ, существуют сложности эхографического распознавания эктопической беременности, которые, безусловно, снижают информативность УЗ-метода. К сожалению, 20-30% всех случаев внематочной беременности остаются нераспознанными при ультразвуковом исследовании [7]. Очень ранний срок беременности, сходство ультразвуковых признаков с трубной или овариальной патологией, ожирение, множественная миома матки могут снижать информативность УЗИ в выявлении эктопической беременности [8].

Все это свидетельствует об актуальности поиска новых методов ранней диагностики эктопической беременности. Одним из таких методов может стать соноэластография, которая использует принцип сопоставления плотности тканей и проводится в режиме реального времени во время обычного трансвагинального УЗИ. О возможностях применения этого метода в гинекологии сообщалось в ряде научных статей [10-13].

Учитывая важность проблемы ранней диагностики внематочной беременности, изучение возможностей дополнительной ультразвуковой методики - соноэластографии является, безусловно, актуальной задачей. Включение оценки эластичности тканей в комплекс ультразвукового исследования женщины может ощутимо повысить ди-

агностическую эффективность УЗ-метода.

Целью нашей работы было изучение возможности новой методики соноэластографии при диагностике внематочной беременности.

Материалы и методы

Исследования проведены у 375 женщин, поступивших в стационар в экстренном порядке с подозрением на осложненную беременность малого срока и различными жалобами. Уровень бета-ХГЧ крови был от 350 до 11 030 мЕ/л (см. таблицу). Возраст исследуемых женщин составил $30,7 \pm 6,7$ года (от 19 до 39 лет).

Таблица

Параметры уровня бета-ХГЧ и частота встречаемости клинических жалоб у пациенток с подозрением на внематочную беременность

Число наблюдений $\Sigma = 375$	Жалобы	Уровень бета-ХГЧ, мЕ/л
210	Метроррагия Боли Головокружение Аменорея	3050-11030
90	Метроррагия Боли Аменорея	1500-3049
48	Боли Аменорея	750-1500
20	Аменорея	350-749
7	Боли внизу живота Менструальный цикл сохранен	150-349

Всем пациенткам проводилось трансвагинальное УЗ-исследование на аппаратах HI VISION 900, HI VISION Preirus (Hitachi Medical Corporation) со встроенной программой эластографии, с использованием эндокавитального датчика с частотой 8-4 МГц (EUP – V53W, Hitachi).

Первоначально всем женщинам проводилось стандартное трансвагинальное УЗИ в В-режиме. После проведения соответствующих измерений и поиска плодного яйца выполнялась соноэластография. Область интереса заключалась в окне опроса (region of interest – ROI), оптимизировались параметры режима соноэластографии: мощность, интенсивность, механический индекс. Выбирались оптимальные параметры давления на исследуемую часть органа так, чтобы степень компрессии равнялась 3 или 4 баллам. Оценивались результаты эластографии, степень сжимаемости ткани, наличие стабильных при сканировании в режиме реального времени участков высокой или низкой плотности. При отсутствии визуализации в В-режиме плодного яйца где-либо окно опроса устанавливалось в проекции маточ-

ных труб, в позадиматочном пространстве и в латеральных отделах малого таза. Все результаты записывались в виде клипов или статических изображений на жесткий диск аппарата для последующей оценки.

Результаты и обсуждение

В 75 случаях диагноз внематочной беременности подтвердился, пациентки были оперированы. В 70 случаях плодное яйцо располагалось в различных отделах маточных труб, в 2 случаях – в шейке и в 3 случаях – в ректовагинальной складке. У 300 женщин диагностирована маточная беременность. У 34 женщин с внематочной беременностью и превышением уровня бета-ХГЧ 1000 мЕ/мл плодное яйцо было выявлено в различных отделах маточной трубы уже на первом этапе с использованием В-режима и режима УЗ-ангиографии. Средний внутренний диаметр плодного яйца в этих случаях был от 0,8 до 2,5 см. У этих пациенток была изучена соноэластографическая картина внематочной беременности. В результате во всех 34 случаях в проекции маточных труб была получена устойчивая соноэластографическая картина: округлое высокоплотное образование, расположенное между маткой и яичником, картировавшееся синим цветом в

центре, окруженное четким высокоэластичным ободком красного цвета на фоне окружающих его эластичных тканей - «blue-eye» (рис. 1).

С учетом 100% сходства эластограмм внематочной беременности данные характеристики были использованы нами для исключения признаков внематочной беременности и выявления признаков внематочной беременности и выявления признаков плодного яйца вне полости матки у остальных женщин (41) с уровнем бета-ХГЧ менее 1000 мЕ/мл. Внутренний диаметр плодного яйца у них составил от 0,5 до 1,2 см. У 22 пациенток плодное яйцо располагалось в различных отделах маточной трубы (рис. 2), в 2 случаях – в шейке и в 3 наблюдениях – в ректовагинальной складке (рис. 3).

Сравнительный анализ диагностической эффективности показал, что включение в комплексное ультразвуковое исследование эластографии для диагностики внематочной беременности повышает чувствительность метода с 85 до 100%, специфичность – с 33 до 86%, точность – с 73 до 96%, прогностичность положительного результата – с 81 до 95%, прогностичность отрицательного результата – с 40 до 100%.

В результате проведенного исследования были получены данные, свидетельствующие о высокой степени чувствительности соноэласто-

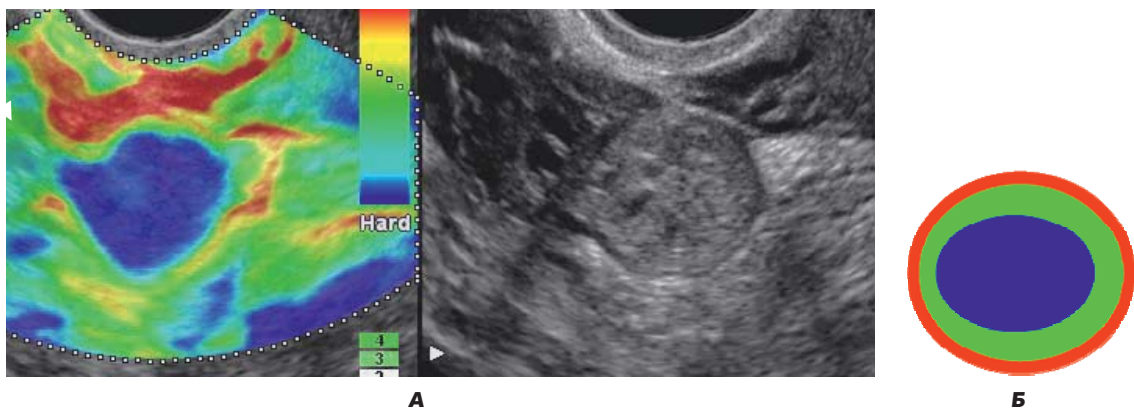


Рис. 1. А - соноэластограмма трубной беременности справа; Б – эластографический тип плотный, с эластичным периферическим ободком.

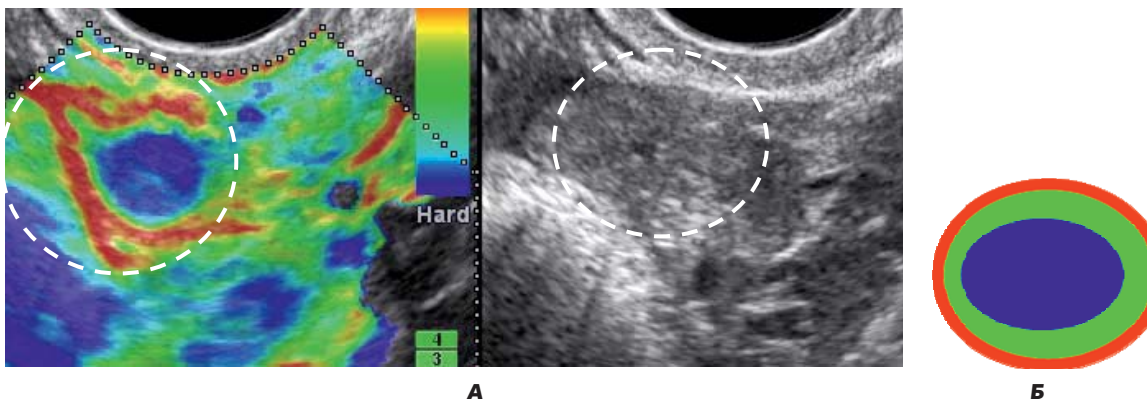


Рис. 2. А - соноэластограмма трубной беременности слева; Б – режим ЦДК; В - эластографический тип плотный, с эластичным периферическим ободком.

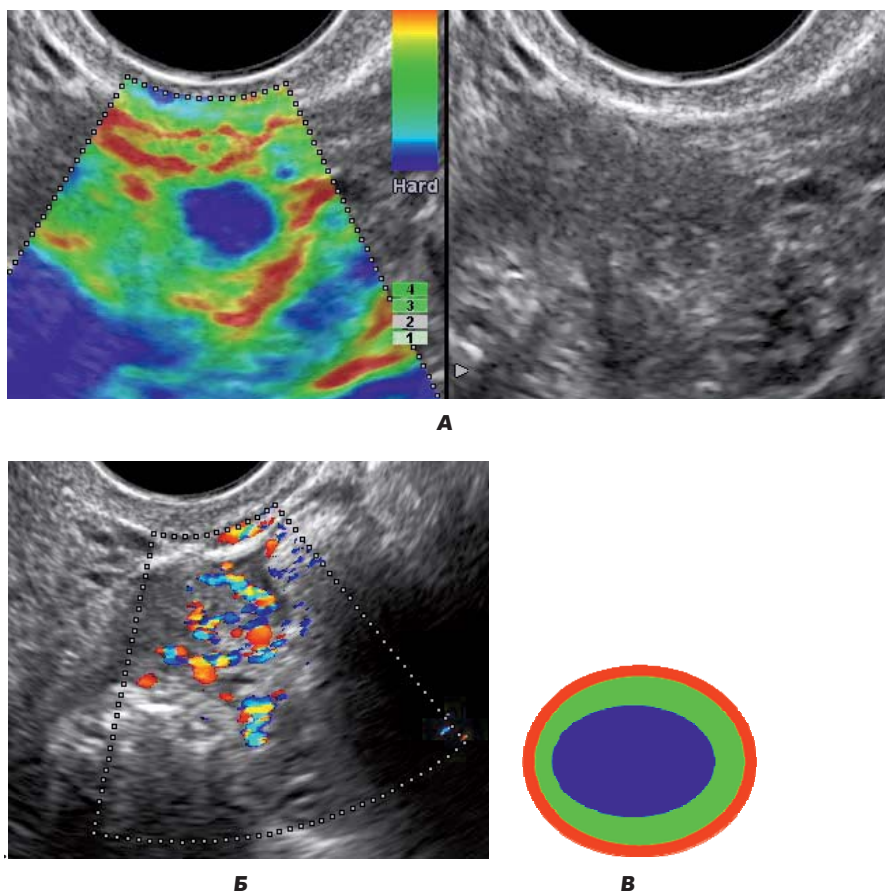


Рис. 3. А - соноэластограмма брюшной беременности; Б - режим ЦДК; В - эластографический тип плотный, с эластичным периферическим ободком.

графии в диагностике внематочной беременности. Соноэластография позволяла в 100% случаев точно диагностировать внематочную беременность при умеренном повышении β -ХГЧ менее 1000 мЕ/мл, при котором визуализация плодного яйца с применением стандартных режимов визуализации была еще не доступна.

В последнее десятилетие наметилась устойчивая тенденция к росту случаев внематочной беременности [1-3]. В основном за счет возросшего числа и доступности вспомогательных репродуктивных технологий (программы ЭКО, индукции овуляции, ИКСИ), широкого применения комбинированных оральных контрацептивов, внутриматочных гормональных контрацептивов, лапароскопии и реконструктивной хирургии на маточных трубах [1,2]. На ранних стадиях картина внематочной беременности бывает стертой или не выраженной. Клинические симптомы развиваются позднее, в среднем сроке 7,2 нед после первого дня последней менструации, когда возрастает опасность разрыва маточной трубы или трубного аборта. У любой женщины с наличием маточного кровотечения с положительным тестом на беременность нужно исключить внематочную беременность. Ультразвуковым признаком внематоч-

ной беременности является наличие четкой кольцевидной формы плодного яйца вне полости матки. Аномальный прирост уровня бета-ХГЧ также помогает в данных случаях. Но все же чаще диагноз остается неясным и требует выжидательной тактики и повторного анализа на уровень бета-ХГЧ, повторного трансвагинального УЗИ, что повышает риск развития осложнений.

До 95% всех внематочных беременностей – трубные, в основном в ампулярном отделе, реже в шейке, в интерстициальном отделе маточных труб, яичнике и перитонеально. Визуализация плодного яйца в матке виртуально исключает внематочную беременность, так как частота гетеротопической беременности в популяции очень низкая (1/7000-1/30 000). Но отсутствие маточной беременности указывает на вероятность диагностики внематочной беременности при повышении уровня бета-ХГЧ. В ряде случаев поиск внематочной беременности может не привести к положительным результатам, несмотря на тщательный мониторинг. Такое описано в литературе с частотой встречаемости около 20% из всех случаев внематочных беременностей [7], но в случае применения соноэластографии этот процент значительно снижается [8,9].

Улучшение диагностики эктопической беременности произошло с внедрением трансвагинального УЗИ. В нашей работе трансвагинальное УЗИ позволило выявить плодное яйцо даже на более раннем сроке, когда уровень бета-ХГЧ не превышал 1000 мЕ/мл.

Мы провели исследования у 375 женщин с признаками осложненной беременности раннего срока. Мы разделили их на группы согласно уровню бета-ХГЧ (до 1000 мЕ/мл и выше). Согласно публикациям, если бета-ХГЧ достиг уровня выше 1000 мЕ/мл, то плодное яйцо должно быть видно в матке при трансвагинальном УЗИ [6]. В нашей работе у 41 женщины уровень бета-ХГЧ был ниже 1000 мЕ/мл и у 34 – выше этого показателя. Разделив таким образом всех женщин с внематочной беременностью на группы, мы показали значимость соноэластографии для выявления ранних стадий внематочной беременности.

Основываясь на четком признаке соноэластограммы типа «голубой глаз», разработанном нами в ранних работах [11,12], у 34 пациенток с точной визуализацией плодного яйца в В-режиме, мы использовали этот признак для поиска эктопического плодного яйца у остальных женщин (41).

В случаях расположения плодного яйца вне полости матки определялась стабильно плотная, с ободком высокой эластичности округлая структура. Этот признак мы называли «голубой глаз», он с высокой точностью характеризовал наличие плодного яйца. Этот признак был выявлен у 36 женщин с уровнем бета-ХГЧ менее 1000 мЕ/мл с внематочной беременностью. В остальных 5 случаях этот признак имел нечеткие характеристики либо был очень мал для его индентификации. Эти случаи были определены как возможная эктопическая беременность и направлены на наблюдение. Через 1-2 дня соноэластограмма типа «голубой глаз» была более четкой, что подтвердило диагноз.

Заключение

Таким образом, трансвагинальная ультразвуковая соноэластография является передовой методикой при исследовании пациенток с подозрением на внематочную беременность. Внематочная беременность характеризуется высокой степенью эластичности ткани, что находит свое отражение на соноэластограмме в виде стабильного картирования синими оттенками в центре, с наличием высокоэластичного ободка, тип «blue-eye». Если эти признаки выявляются неубедительно, то рекомендуется повторить исследование через 1-2 дня.

Литература

1. Nederlof K.P., Lawson H.W., Safilas A.F. et al. (1970-1987) Ectopic pregnancy surveillance. US, MMWR CDC Surveill Sum 39 (SS-4): 9-17.
2. Centers for Disease Control. Ectopic pregnancy - United States, 1988-1989. MMWR CDC Surveill Sum. 1992; 41: 591-594.
3. Frates M.C., Laing F.C. Sonographic evaluation of ectopic pregnancy: an update. AJR 1995; 165:251-259.
4. Pellerito J.S., Taylor KJW, Quedens-Case C. et al. Ectopic pregnancy: evaluation with Endovaginal color flow imaging. Radiology. 1992; 183: 407-411.
5. Wojak J.C., Clayton M.J., Nolan T.E. Outcomes of ultrasound diagnosis of ectopic pregnancy: dependence on observer experience. Invest Radiol. 1995; 30: 115-117.
6. Cacciatore B., Stenman U.H., Yostalo P. Diagnosis of ectopic pregnancy by vaginal ultrasonography in combination with a discriminatory serum hSG level of 1000 IU/I [IRP]. Br. J. Obstet. Gynaecol. 1990; 97: 904-908.
7. Frates M.C., Laing F.C. Sonographic evaluation of ectopic pregnancy: an update. AJR. 1995; 165: 251-259.
8. Brown D.L., Doubilet P.M. Transvaginal sonography for diagnosing ectopic pregnancy: positivity criteria and performance characteristics. J. Ultrasound. Med. 1994; 13: 259-266.
9. Fleischer A.C., Pennel R.G., McKee M.S. et al. Ectopic pregnancy: features at transvaginal sonography. Radiology. 1990; 174: 375-378.
10. Thomas A. et al. Real-time sonoelastography of the cervix: tissue elasticity of the normal and abnormal cervix. Acta Radiol. 2007; 14: 193-200.
11. Чуркина С.О., Савинова Е.Б., Хохлова Е.А., Антошечкина М.А., Гажонова В.Е., Зубарев А.В. Соноэластография в ранней диагностике внематочной беременности. Кремлевская медицина. Клинический вестник. 2009; 3: 37-40 [Churkina S.O., Savinova E.B., Khokhlova E.A., Antoshechkina M.A., Gajonova V.E., Zubarev A.V. Sonoelastography in the early diagnosis of ectopic pregnancy. Kremlin Medicine Journal. 2009; 3: 37-40. In Russian.] <http://kremlin-medicine.ru/index.php/km/article/view/504>
12. Шишкина Т.Ю., Аксенова В.Б. Соноэластография в дифференциальной диагностике внематочной беременности: Тезисы I Национального конгресса онкология репродуктивных органов: от профилактики и раннего выявления к эффективному лечению. М.: КВАЗАР, 2016. 189-190 [Shishkina T.Y., Aksenova V.B. Sonoelastography in the differential diagnosis of ectopic pregnancy. In: Abstracts of I National Congress Oncology of the reproductive organs: from prevention and early detection to effective treatment. M.: Kvazar, 2016. 189-190. In Russian.]

Для корреспонденции/Corresponding author

Гажонова Вероника Евгеньевна/ Gajhonova Veronika vx969@yandex.ru

Конфликт интересов отсутствует

Рентгенодиагностика субакромиального импиджмент-синдрома

В.Е. Гажонова^{1,2}, М.В. Емельяненко², Е.М. Бачурина², М.П. Онищенко²

¹ФГБУ «Объединенная больница с поликлиникой» УД Президента РФ, Москва,

²ФГБУ ДПО «Центральная государственная медицинская академия» УД Президента РФ, Москва

Radiographic diagnostics in subacromial impingement syndrome (SIS)

V. Gazhonova^{1,2}, M. Emelianenko², E. Bachurina², M.P. Onishchenko²

¹FGBU «OBP», Moscow, Russia,

²Central State Medical Academy of Department of Presidential Affairs, Moscow, Russia

Аннотация

Цель исследования: усовершенствование алгоритма рентгенодиагностики плечевого сустава у пациентов с синдромом прижатия ротаторов плеча или субакромиальным импиджмент-синдромом (СИС).

279 пациентов с болью в плечевом суставе (средний возраст $57,3 \pm 12,8$ года) были обследованы комплексно с помощью рентгенографии, УЗИ, МРТ, МСКТ- или МР-артрографии, лечебно-диагностической артроскопии. У всех пациентов на рентгенограмме на рабочей станции были измерены углы и расстояния: наклон акромиона (НА), акромиально-плечевое расстояние, критический плечевой угол акромиона (КПУА), угол отклонения акромиона (УОА). Оценивались достоверность различных средних значений данных показателей у группы пациентов с разрывами вращательной манжеты плеча (ВМП) и без таковых. Изучалась ретестовая воспроизводимость измерений с расчетом каппа Коэна. Сопоставлялась информативность наиболее значимых показателей в прогнозировании разрыва ВМП с расчетом площади (AUC) под ROC-кривыми.

КПУА и НА продемонстрировали высокую стабильность значений, не зависящую от возраста, высокую воспроизводимость при повторных измерениях. Среди пациентов, у которых КПУА был больше 35° , частота разрыва ВМП составила 74%. У пациентов с разрывами СММ наблюдались более высокие показатели КПУА ($36,70 \pm 2,61^\circ$) и более низкие значения угла НА ($23,67 \pm 3,07^\circ$), чем у пациентов без разрыва СММ. УОА (определяющий тип акромиона) продемонстрировал корреляцию с возрастом пациента и среднюю воспроизводимость при повторных измерениях.

НА (измеряемый на рентгенограмме «на вылет») и КПУА (измеряемый на прямой рентгенограмме) могут быть рекомендованы для клинического применения для выявления группы пациентов с СИС и для прогнозирования разрыва СММ.

Ключевые слова: субакромиальный импиджмент-синдром, вращательная манжета плеча (ВМП), рентгенография плечевого сустава, акромион, критический плечевой угол акромиона, наклон акромиона, разрывы ВМП.

Abstract

The purpose: Optimization of radiographic study of the shoulder in patients with SIS and estimation of the clinical value of radiographic measurements in SIS diagnosis and rotator cuff tears (RCT).

Materials and methods: 279 patients with a painful shoulder mean age $57,3 \pm 12,8$ y.o. underwent a complex study including radiography, ultrasound, MRI, MDCT- or MR-arthrography, arthroscopy. Special angles and distances were estimated on a Radiographic Work Station acromion tilt (AT), acromio-humeral distance, critical shoulder angle (CSA), lateral acromion angle. Mean values of these parameters were compared between patients with RCT and without. Test-retest reproducibility were calculated with Kohen's kappa. Diagnostic value of the most informative parameters was compared with estimation of AUC under the ROC curve.

Results: CSA and AT tilt demonstrated the best stability, independency with age, and excellent test-retest reproducibility. In all patients with CSA more then 35, the frequency of RCT was 74%. In patients with RCT were detected higher values of CSA ($36,70 \pm 2,61^\circ$) and lower values of AT ($23.67 \pm 3.07^\circ$), then in patients without tears. Lateral acromion angle (acromion type) demonstrated correlation with patient's age and moderate reproducibility in test-retest studies.

Conclusion: AT (measured on the outlet X-ray view) and CSA (measured in direct views) could be recommended for clinical use for evaluation of patients with SIS and prognosing RCT.

Key words: subacromial impingement syndrome, rotator cuff, radiography of the shoulder, acromion, critical shoulder angle, acromion tilt, rotator cuff tears.

Хроническая боль в плече — наиболее частая причина обращения пациентов к ортопеду-травматологу, в большинстве случаев причиной его служит подакромиальный синдром прижатия ротаторов плеча, заболевание кодирующееся как

М 75.1 по шифру МКБ-10. В иностранной литературе это заболевание встречается как субакромиальный импиджмент-синдром (СИС) [1]. Некоторые считают, что ведущими причинами СИС являются анатомические особенности строения

плечелопаточного и акромиально-ключичного сочленений, приводящие к сужению субакромиального пространства и изменению кинематики плеча, что провоцирует переднюю нестабильность и возникновение разрыва вращательной манжеты плечевого сустава [2].

Сторонниками этой теории были предложены многочисленные методики измерений углов и расстояний при рентгенографии для прогнозирования разрыва ВМП [3-11]. Значимость этих измерений не всегда однозначна. В первую очередь нет четких критериев измерений углов и расстояний для прогноза разрыва ротатора, а также не изучена ретестовая воспроизводимость этих измерений. В нашей предыдущей работе из многочисленного спектра рентгенодиагностических углов и расстояний были выделены наиболее значимые показатели при субакромиальном импиджмент-синдроме [12]. В данной работе обсуждается роль и значимость каждого показателя при прогнозе разрыва ротаторов плечевого сустава.

Цель исследования: усовершенствование алгоритма рентгенодиагностики плечевого сустава у пациентов при СИС.

Материалы и методы

Настоящее исследование соответствовало этическим стандартам локального этического комитета ФГБУ «ЦГМА» УД Президента РФ (протокол № 5 –Л/18 от 02.10.2018 г.), разработанным в соответствии с Хельсинской декларацией Всемирной медицинской ассоциации «Этические принципы проведения научных медицинских исследований с участием человека» с поправками 2000 г. и «Правилами клинической практики в Российской Федерации», утвержденными Приказом Минздрава РФ от 19.06.2003 г. № 266. Все лица, участвовавшие в исследовании, дали информированное согласие на участие в исследовании. 279 пациентов с хроническими болями в плечевом суставе длительностью более 3 мес, отсутствием костно-травматических изменений на рентгенограмме плечевого сустава при первичном дообследовании в виде стандартной рентгенографии были включены в комплексное проспективное исследование, проходившее на базе Федерального государственного бюджетного учреждения «Объединенная больница с поликлиникой» Управления делами Президента РФ с 2015 по 2018 г. Комплексное исследование включало клинический осмотр, тестирование по шкале ASES, УЗИ, рентгенографию и МРТ. Критериями исключения были опухоли или метастазы в кости скелета, наличие противопоказаний

к МРТ, ревматоидный артрит, переломы костей верхнего плечевого пояса, радикулопатия, отсутствие информированного согласия либо отказ от одного из исследований, либо положительные тесты на повреждение ВМП, либо выявленные ранее изменения сухожилий ВМП при МРТ или УЗИ и отсутствие костных травматических изменений.

Из 279 пациентов мужчин было 145 (52%), женщин – 134 (48%), средний возраст составил $57,3 \pm 12,8$ года (от 18 до 83 лет). Большинство пациентов (78,6%) относились к старшей возрастной категории (от 50 до 80 лет). Профессиональная занятость среди больных была следующей: пенсионеры по возрасту – 142 (51%) человека, рабочие – 25 (9%), служащие – 100 (36%), домохозяйки – 12 (4%). В 51% случае отсутствовала четкая связь между началом болей в плечевом суставе и моментом травмы.

Клинический осмотр включал проведение специфических тестов ортопедом-травматологом. Уровень болевого синдрома оценивался с помощью специальной валидированной шкалы оценки уровня болей в плече (Ш ОБП) [13]. Признаки импиджмент-синдрома выявлялись при рентгенографии плечевого сустава.

Рентгенография плечевого сустава выполнялась на аппарате AXIOM Luminos dRF фирмы Siemens. Дополнительная проекция по L. Bigliane и соавт. (1986) – «на вылет» [14], выполнялась с использованием специальной укладки. Пациент исследуемым суставом прислонялся к вертикальной стойке под углом 45° , трубка была скошена в краниокаудальном направлении под углом 15° , центральный луч направлялся на медиальный край лопатки. У всех пациентов рассчитывались специальные углы и расстояния на стандартном рентгеновском снимке и на специальном дополнительном в проекции «на вылет». Наклон акромиона (НА) – угол, определяющий нижнюю акромиальную протрузию. Он измерялся на рентгенограмме «на вылет». Первая линия проводилась через нижний контур дистальной части акромиона, вторая – через нижний край клювовидного отростка и нижний край дуги акромиона. Угол при пересечении двух линий считался углом наклона акромиона (НА). Акромиально-плечевое расстояние (АПР), которое свидетельствовало о миграции головки плечевой кости вверх, измерялось также на рентгенограмме «на вылет». Это расстояние между нижним краем акромиона и наиболее верхней точкой суставной поверхности головки плечевой кости. Критический плечевой угол акромиона (КПУА), определяющий боковую акромиальную протрузию, из-

мерялся на рентгенограмме в прямой передне-задней проекции. Первая линия проводилась через наиболее выступающую точку дуги акромиона и через нижний отдел гленоида. Вторая линия проходила через суставную впадину лопатки. В точке пересечения линий был угол КПУА. Угол отклонения акромиона (УОА), определяющий тип акромиона, измерялся также на рентгенограмме в прямой проекции. Первая линия проводилась через середину заднего ската акромиона, вторая - через середину переднего конца акромиона. Угол, полученный в точке пересечения двух линий, рассматривался как угол отклонения переднего ската акромиона. УОА до 15° соответствовал 1-му типу акромиона, УОА от 16 до 30° - 2-му типу акромиона, УОА более 30° - 3-му типу акромиона.

Все измерения производились на рабочей станции независимо двумя врачами-рентгенологами, стаж работы от 4 до 38 лет. Истинное заключение выбиралось по консенсусу. Повторные измерения проводились одним из врачей через 1 нед.

Верифицирующими методами для диагностики разрыва ВМП были УЗИ и МРТ, МСКТ-артрография или диагностическая артроскопия.

Статистические расчеты проводились с использованием программы MedCalcSoftware (M.Tschopp & P.Pfiffner). Описательная статистика (среднее значение и стандартное отклонение) проводилась для количественных значений. Изучались различия основных параметров, определяемых при рентгенографии у пациентов с наличием разрыва ВМП и без такового с помощью *t*-теста Стьюдента. Изучалась достоверность различий средних значений показателей в группах. Уровень значимости $p < 0,05$ считался статистически значимым. Для оценки ретестовой воспроизводимости рассчитывался коэффициент внутриклассовой корреляции (ИСС) с измерением каппа Коэна.

Результаты и обсуждение

Разрывы сухожилий ВМП были выявлены у 150 больных (54%): полный разрыв сухожилий ВМП – у 50 больных, частичный разрыв СНМ – у 100 пациентов, у остальных 129 (46%) пациентов разрывы отсутствовали.

Средние значения показателей **НА**, **КПУА** различались достоверно между группами с разрывами и без. **КПУА** значимо различался в группе с наличием разрыва ВМП и без ($p > 0,0001$): $36,70 \pm 2,61^\circ$ (95% ДИ $36,06-37,34^\circ$) в группе с разрывами и $34,13 \pm 2,54^\circ$ (95% ДИ $33,47 - 34,78^\circ$) в группе без разрывов (табл. 1).

Таблица 1

Значение показателей, рассчитываемых при рентгенографии плечевого сустава у пациентов с разрывом ВМП и без него (mean±SD)

Расчетные параметры	Разрыв ВМП	Нет разрыва	Значение P*
НА	23,67±3,07	26,11±6,02	0,0001
АПР	4,12±1,83	5,83±1,80	0,0573
КПУА	36,70±2,61°	34,13±2,54°	0,0001
УОА	24,71±4,07°	18,61±5,21°	0,0498

* Значимость различий коэффициента Стьюдента между группой с разрывом и без такового.

НА значимо различался в группе с наличием разрыва ВМП и без него ($p > 0,0001$): в группе с разрывами $23,67 \pm 3,07$ и $26,11 \pm 6,02$ в группе без разрывов.

УОА (тип акромиона) также отличались в группах. При наличии разрыва ВМП на 14% чаще в нашей работе встречались акромионы 2-го и 3-го типов (68% против 54%). Все остальные показатели различались с низкой достоверностью.

Показатель **УОА** в отличие от **КПУА**, **НА** и **АПР** продемонстрировал прямую корреляцию с возрастом пациентов ($r=0,21$, $P=0,009$). Это свидетельствовало об изменчивости значений **УОА** и требовало коррекции значений в зависимости от возраста при разработке рекомендаций для его использования в клинике.

Ретестовая согласованность была значительно выше у таких показателей, как **НА** и **КПУА** (более 0,9). Анализ межэкспертной согласованности показал, что наиболее хорошая согласованность была продемонстрирована при измерении **КПУА** (каппа – **0,96**). Для показателя **АПР** каппа Коэна составила 0,8-0,85. Все остальные продемонстрировали среднюю воспроизводимость (табл. 2).

Площадь (AUC) под ROC-кривой для диагностики разрыва при использовании **КПУА** составила 0,733 (95% ДИ 0,655 - 0,803) (рисунок).

Таблица 2

Значение каппа Коэна показателей, рассчитываемых при рентгенографии плечевого сустава

Расчетные параметры	Ретестовая согласованность каппа Коэна
НА	0,90
НАП	0,58
АПР	0,85
КПУА	0,96
УОА	0,58

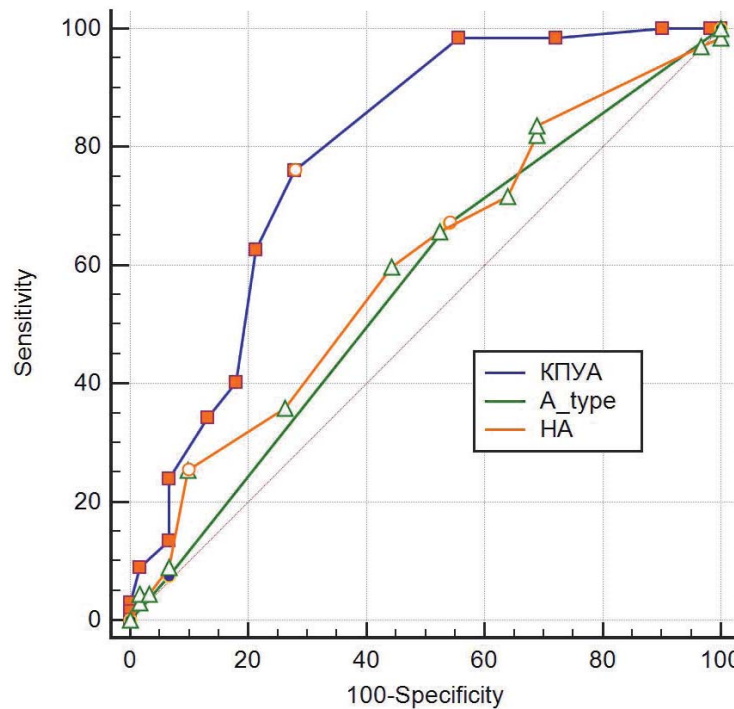


Рисунок. Сопоставление ROC-кривых для показателей КПУА, типа акромиона и НА.

При пороге отсечения в 35° чувствительность составила 76% и специфичность – 65%. Из всех пациентов, у которых КПУА был более 35°, у 78% были разрывы сухожилий ВМП. При сопоставлении площадь (AUC) под ROC-кривой для типа акромиона и НА оказалась значительно ниже (табл. 3).

Таблица 3

Значения AUC для показателей КПУА, типа акромиона, НА в диагностике разрыва ВМП

Показатели	AUC	95% ДИ	Значения P
КПУА	0,788	0,707 - 0,856	0,001
Тип акромиона	0,563	0,473 - 0,651	0,001
НА	0,597	0,506 - 0,682	0,001

Болевая контрактура плечевого сустава у пациентов с СИС приводит к резкому снижению качества жизни и инвалидизации пациентов в возрасте 40-60 лет, ведущих активный образ жизни. В последние годы была выделена значимость анатомического строения акромиона и суставного отдела лопатки в возникновении данного болевого синдрома [3-13]. На сегодняшний момент установлены многочисленные рентгенодиагностические показатели, определяющие вариabельность анатомических взаимоотношений в суставе [6]. Была также установлена связь некоторых показателей с разрывом ВМП [3-6, 8-10]. Установлено, что значения КПУА более 35° ассо-

цируются с разрывом ВМП [8]. Также определено преимущество рентгенографии перед МРТ в измерении данного угла [15].

Средние значения КПУА в нашей работе также были значительно выше у пациентов с разрывами ВМП (36,70±2,61°), чем без них. Такие же высокие показатели КПУА упоминались у пациентов с разрывами ВМП в работах В.К. Моог и соавт. (38°) [4,5], М. Daggett и соавт. (37.9°) [8], L. Cherchi и соавт. КПУА в группе с разрывами составил 36.4±4.4° и без – 33.3±3.8° [9], что подтверждает гипотезу о том, что КПУА связан с разрывами ВМП. Из всех пациентов, у которых КПУА был больше 35°, частота разрыва ВМП составила 84% по данным В.К. Моог и соавт. [4, 5], 68% по данным L. Cherchi и соавт. [9] и 74,4% по нашим данным [12].

Все эти исследования внесли вклад в понимание механизма развития СИС и последующего разрыва ВМП. Ослабление мышечного корсета и дегенеративно-дистрофические изменения приводят к дисбалансу кинематики плечевого сустава, передневерхней плечелопаточной нестабильности, которая компенсаторно ограничивается формированием корако-акромиальной энтезопатии, костными «шипами» под акромиальным отделом, приводя к сужению субакромиального пространства и образуя порочный круг.

Заключение

Таким образом, всем пациентам с подозрением на наличие СИС выполняют рентгеногра-

фию плеча в прямой проекции с измерением КПУА, АПР. При наличии признаков СИС для более точной оценки ключично-акромиального отдела, анатомических особенностей акромиона выполняют дополнительный снимок в проекции «на вылет» с измерением УОА. Пациентам группы риска в обязательном порядке выполняют на этапах дообследования УЗИ и/или МРТ с целью исключения повреждений хрящевого и капсульно-связочного аппарата.

Литература

1. Khan Y., Nagy M.T., Malal J., Waseem M. The painful shoulder: shoulder impingement syndrome. *Open Orthop. J.* 2013; 7: 347–351. <https://doi.org/10.2174/1874325001307010347>
2. Mackenzie T.A., Herrington L., Horsley I., Cools A. An evidence-based review of current perceptions with regard to the subacromial space in shoulder impingement syndromes: Is it important and what influences it? *Clin. Biomech.* 2015; 30: 641–648.
3. Nyffeler R.W., Werner C.M.L., Sukthankar A. et al. Association of a large lateral extension of the acromion with rotator cuff tears. *J. Bone. Joint. Surg. Am.* 2006; 88 (4): 800–805–11.
4. Moor B.K., Bouaicha S., Rothenfluh D.A. et al. Is there an association between the individual anatomy of the scapula and the development of rotator cuff tears or osteoarthritis of the glenohumeral joint? A radiological study of the critical shoulder angle. *Bone Joint J.* 2013; 95-B (7): 935–941.
5. Moor B.K., Wieser K., Slankamenac K. et al. Relationship of individual scapular anatomy and degenerative rotator cuff tears. *J. Shoulder. Elbow. Surg.* 2014; 23: 536–541 <https://doi.org/10.1016/j.jse.2013.11.008>
6. Fujisawa Y., Mihata T., Murase T. et al. Three-dimensional analysis of acromial morphologic characteristics in patients with and without rotator cuff tears using a reconstructed computed tomography model. *Am. J. Sports. Med.* 2014; 42: 2621–2626. <https://doi.org/10.1177/0363546514544683>
7. Michener L.A., Subasi Yesilyaprak S.S., Seitz A.L. et al. Supraspinatus tendon and subacromial space parameters measured on ultrasonographic imaging in subacromial impingement syndrome. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc.* 2015; 23: 363–369. <https://doi.org/10.1007/s00167-013-2542-8>
8. Daggett M., Werner B., Collin P. et al. Correlation between glenoid inclination and critical shoulder angle: a radiographic and computed tomography study. *J. Shoulder. Elbow. Surg.* 2015; 24 (12): 1948–1953.
9. Cherchi L., Ciornohac J.F., Godet J. et al. Critical shoulder angle: Measurement reproducibility and correlation with rotator cuff

tendon tears. *Orthopaedics & Traumatology: Surg. Res.* 2016; 102 (5): 559–562.

10. Balke M., Liem D., Greshake O. et al. Differences in acromial morphology of shoulders in patients with degenerative and traumatic supraspinatus tendon tears. *Knee Surg Sports Traumatol. Arthrosc.* 2016; 24: 2200–2205. <https://doi.org/10.1007/s00167-014-3499-y>

11. Li X., Xu W., Hu N. et al. Relationship between acromial morphological variation and subacromial impingement: A three-dimensional analysis *Plos ONE* 2017; 12(4): e0176193. DOI: 10.1371/journal.pone.0176193

12. Гажонова В.Е., Бачурина Е.М., Емельяненко М.В., Попова И.Э., Соина Т.А., Курносова И.М. Значимость рентгенографических показателей для выявления анатомических изменений в плечелопаточном и акромиальном отделах у пациентов с субакромиальным импиджмент синдромом и разрывами вращательной манжеты плеча. *Медицинская визуализация.* 2018; 22(3): 98–108 [Gazhonova V.E., Bachurina E.M., Emelianenko M.V., Popova I.E., Soina T.A., Kurnosova I.M. Value of radiographic measurements in depiction of glenohumeral and acromial anatomical changes in patients with subacromial impingement syndrome and rotator cuff tears. *Medical Visualization.* 2018; (3): 98–108. In Russian] <https://doi.org/1607-0763-2018-3-98-108>

13. Емельяненко М.В., Лазко Ф.Л., Гажонова В.Е. Валидация русскоязычной шкалы-опросника уровня боли в плечевом суставе для выявления пациентов с субакромиальным импиджмент-синдромом. *Траumatология и ортопедия России.* 2018; 24(2): 80–94 [Emel'yanenko M.V., Lazko F.L., Gazhonova V.E. Validation of the russian shoulder pain level test-questionary for detection of patients with subacromial impingement syndrome. *Traumatology and Orthopedics of Russia.* 2018; 24(2): 80–94. In Russian.] <https://doi.org/10.21823/2311-2905-2018-24-2-80-94>.

14. Bigliani L., Morrison D., April E. The morphology of the acromion and its relationship to rotator cuff tears. *Orthop. Trans.* 1986; 10: 216.

15. Spiegl U.J., Horan M.P., Smith S.W. et al. The critical shoulder angle is associated with rotator cuff tears and shoulder osteoarthritis and is better assessed with radiographs over MRI. *Knee Surg. Sports. Traumatol. Arthrosc.* 2015; 1–8, 10.1007/s00167-015-3587-7

Для корреспонденции/Corresponding author

Гажонова Вероника Евгеньевна/ Gazhonova Veronika
vx969@yandex.ru

Конфликт интересов отсутствует

Оценка результатов лечения аномалий прикуса с помощью элайнеров

О.П. Шулепова, А.П. Чегодаева

ФГБУ ДПО «Центральная государственная медицинская академия» УД Президента РФ, Москва

Evaluation of treatment results of malocclusion with aligners

O.P. Shulepova, A.P. Chegodaeva

Central State Medical Academy of Department of Presidential Affairs, Moscow, Russia

Аннотация

Для пациентов элайнеры, с эстетической точки зрения, являются более привлекательными ортодонтическими аппаратами, чем брекет-система. Благодаря внедрению в повседневную лабораторную практику 3D-технологий в нашей стране лечение с помощью элайнеров стало более доступным. Однако опыт по данному методу лечения накоплен небольшой, особенно по разработке собственных подходов без участия иностранных компаний. Это подтверждается анализом немногочисленной литературы по данной теме. Соответственно, сложно судить об эффективности лечения с помощью элайнеров и стабильности результатов, а значит, требуется тщательный анализ метода.

Цель исследования: изучить характер изменений зубных дуг в горизонтальной плоскости после выравнивания зубов на цифровых моделях челюстей пациента для повышения качества лечения с помощью элайнеров.

Изучено 60 протоколов лабораторного этапа лечения аномалий прикуса с помощью элайнеров. Группа исследованных (взрослые, м./ж.) была разделена на две подгруппы: 1-я – нейтральное соотношение зубных рядов и легкая степень скученности, 2-я – средняя степень скученности и/или незначительное несоответствие зубных рядов в сагитальном направлении. При оценке результатов между группами учитывались частота и объем сепарации зубов, срок лечения по количеству кап. Движения зубов в горизонтальной плоскости осуществлялись в программе 3ShapeOrthoAnalyzer с 6-ю степенями свободы. В ходе исследования проведены измерения зубных рядов и расчеты по 4-10 параметрам, в том числе предложенные нами диагональные размеры моляр-премоляр справа и слева. Статистическая обработка по методу Стьюдента проведена в I группе данных начала лечения и II группе после лабораторного этапа.

Визуально во всех случаях менялась форма зубных дуг, однако достоверные различия получены только по ширине обеих зубных дуг и по диагональным размерам верхнего зубного ряда, которые не превысили 1,5 мм. В то же время анализ протоколов группы в целом выявил частоту встречаемости более 50% случаев, объем сепарации до 6 мм и срок лечения до 2 лет. Также отмечена более объемная коррекция верхнего зубного ряда, чем нижнего, а расширение зубной дуги более выраженное в области премоляров, чем моляров.

Выявленные закономерности позволяют рекомендовать диагональные размеры верхней зубной дуги как приоритетные при оценке результатов лабораторного этапа лечения аномалий прикуса. Полученные ориентиры можно использовать для дальнейших исследований и повышения качества планирования лечения.

Ключевые слова: лабораторный этап, лечение с помощью элайнеров, диагональный размер зубной дуги.

Abstract

Relevance. From the aesthetic point of view, for patients, the aligners are more attractive orthodontic appliances than the bracket system. Thanks to the introduction of 3D technologies into everyday laboratory practice, treatment in our country with the help of aligners has become more affordable. However, experience with this method of treatment has been gained little, especially in developing its own approaches without the participation of foreign companies. This is confirmed by the analysis of literature on this topic. Accordingly, it is difficult to judge the effectiveness of treatment with the help of aligners and the stability of the results, which means that the method requires careful analysis. Objective: to study the nature of changes in dental arches in the horizontal plane after alignment of the teeth on digital models of the patient's jaws to improve the quality of treatment with the help of aligners. Materials and methods. Studied 60 protocols of the laboratory stage of bite anomalies treatment with the help of aligners. The group studied (adults, m / f.) Was divided into two subgroups: 1 - neutral ratio of dentition and mild degree of crowding, 2 - moderate degree of crowding and / or slight disparity of dentition in the sagittal direction. When assessing the results between groups, the frequency and volume of tooth separation, the duration of treatment by the number of kapps were taken into account. The movements of teeth in the horizontal plane were carried out in the 3ShapeOrthoAnalyzer program with 6 degrees of freedom. In the course of the study, measurements of the dentition and calculations on 4-10 parameters were carried out, including the diagonal dimensions proposed by us for molar-premolar on the right and left. Student's statistical treatment was carried out in group I of the start of treatment data and group II after the laboratory stage. Results. Visually, in all cases, the shape of the dental arches changed, however, significant differences were obtained only in the width of both dental arches and in the diagonal dimensions of the upper dentition, which did not exceed 1.5 mm. At the same time, an analysis of the protocols of the group as a whole revealed the frequency of occurrence in more than 50% of cases, the volume of separation up to 6 mm and the duration of treatment up to 2 years. Also, a more volumetric correction of the upper

dentition than the lower one was noted, and the expansion of the dental arch was more pronounced in the area of premolars than molars. Conclusion The revealed patterns allow us to recommend the diagonal dimensions of the upper dental arch, as priorities, when evaluating the results of the laboratory stage of bite anomalies treatment. The obtained guidelines can be used for further research and improving the quality of treatment planning.

Key words: laboratory stage, treatment with the help of aligners, diagonal size of the dental arch.

За последние годы среди врачей- ортодонтосов возрос интерес к таким аппаратам, как элайнеры, потому что они более привлекательны для пациентов ортодонтического профиля. По сути это комплект капп из полимерных материалов, используемых для перемещения зубов. Как правило, ортодонтические лаборатории предоставляют услугу не только по их изготовлению, но также и по планированию лечения, так как это два взаимозависимых процесса.

Технология подразумевает воспроизведение в компьютерной программе моделей зубов пациента в цифровом виде, проведение перемещений зубов с целью выравнивания и улучшения их взаимоотношений. На каждый дозируемый сдвиг зубов в 3D-принтере печатается шаблон зубного ряда и штампуются каппа. Лечение заключается в последовательной смене капп. Очевидно, что результат лечения на 100% зависит от качества лабораторного этапа.

В отечественной литературе встречается некоторый анализ технологии изготовления элайнеров и использования их в лечении [1], оценка практических результатов их применения [2], изучение аспекта качества лечения с помощью элайнеров [3]. С.Коваль в статье отмечает важность соблюдения границ альвеолярных отростков и тонуса околоушных мышц при перемещениях зубов. Очевидно, что данное утверждение является основополагающим принципом лечения всех стоматологов, в том числе ортодонтосов [4,5]. Чрезмерное отклонение зубов в вестибулярном направлении может привести к рецидиву, поэтому мы решили изучить характер перемещений зубов на цифровых моделях и полученных в результате этого изменений зубных дуг.

Цель исследования: изучить характер изменений зубных дуг в горизонтальной плоскости после выравнивания зубов на цифровых моделях челюстей пациента для повышения качества лечения с помощью элайнеров.

Материалы и методы

Изучены цифровые диагностические модели, составляющие - протоколы лабораторного этапа лечения 60 пациентов обоего пола в возрасте 18-35 лет с аномалиями прикуса и незначительной степенью выраженности симптомов. Виртуальные перемещения зубов проводились на цифровых моделях в программе 3ShapeOrthoAnalyzer в ортодонтической ла-

боратории «Ортодепо» (Москва). Измерения зубных рядов проводились по методу Пона в трансверсальном направлении, по методу Коргхауза и Шварца в сагиттальном [6]. Также нами предложено измерение диагонального расстояния между моляром одной стороны и премоляром другой справа и слева.

Критерии включения:

- наличие всех постоянных зубов;
- легкая степень выраженности ортодонтической патологии;
- отсутствие дефектов зубных дуг.

Критерии исключения:

- первичная адентия моляров и премоляров;
- вторичная адентия моляров и премоляров.

Диагностические модели были разделены на две подгруппы в зависимости от степени выраженности аномалии: 1-я – с легкой степенью (30 случаев); 2-я – со средней степенью (30 случаев).

В подгруппах встретились следующие сочетания симптомов: 1 – нейтральное соотношение зубных рядов, легкая степень скученности зубов; 2 – нейтральное соотношение зубных рядов и средняя степень скученности зубов и/или незначительные несоответствия смыкания зубных рядов в сагиттальном направлении, выраженные в большем сужении зубных дуг и вариабельности размеров переднего отрезка.

Во всех случаях окончанием лабораторного этапа лечения считалось выравнивание контуров зубных дуг, определяемое визуально, и достижение фиссуно-бугоркового смыкания зубных рядов (рис. 1).

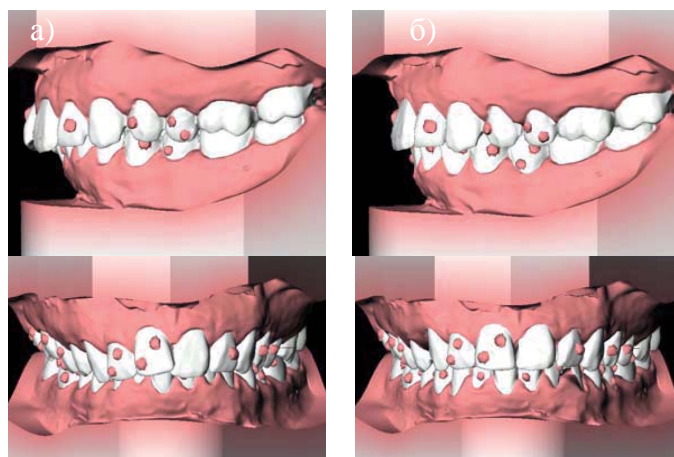


Рис. 1. Пример лабораторного этапа лечения с помощью элайнеров: а – аномалия прикуса; б – получение фиссуно-бугорковых контактов.

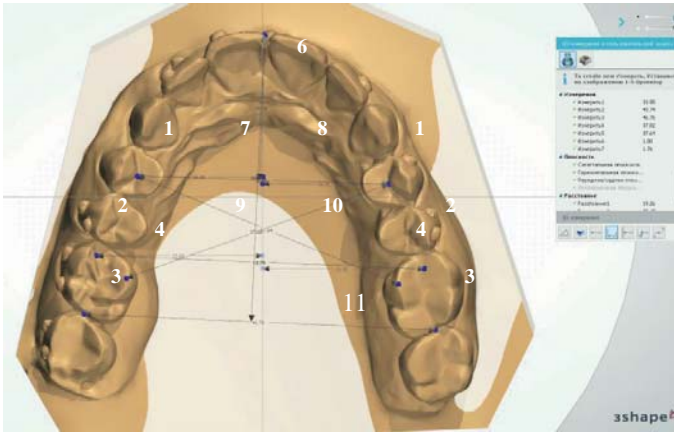


Рис. 2. Референтные точки и линии на верхней челюсти: 1 – середина фиссуры первых премоляров; 2 – середина фиссуры между передними буграми первых моляров; 3 – дистальная контактная точка первых моляров; 4 – вершина переднего небного бугра первых моляров; 5 – точка на вестибулярной поверхности резцов; 6 – линия небного шва, как срединно-сагиттальная линия; 7,8,9,10 – перпендикуляры к линии 6 из фиссурных точек на молярах и премолярах; 11 – линия, обозначающая уровень дистальных краев верхних первых моляров.



Рис. 3. Референтные точки и линии на нижней челюсти: 1 – дистальная контактная точка первых премоляров; 2 – дистальный щечный бугор первых моляров; 3 – дистальная контактная точка первых моляров; 4 – точка на вестибулярной поверхности между центральными резцами; 5 – продольная ось нижнего зубного ряда, проведенная через точку 4; 6 – линия, обозначающая уровень дистальных краев первых премоляров; 7 – линия, обозначающая уровень дистальных краев первых моляров.

Движения зубов осуществлялись с 6-ю степенями свободы в программе 3ShapeOrthoAnalyzer, в которой синхронно отображаются любые линейные и угловые отклонения в положении каждого зуба, значения которых автоматически переносятся в таблицы. В то же время плоскостные измерения зубной дуги рассчитывались вручную, для чего использовали референтные точки и линии по Пону, Коргхаузу, а также Шварцу.

Поскольку торто-аномалии верхних моляров и сужение верхнего зубного ряда в области премоляров встречаются достаточно часто, дополнительно в исследование были включены диагональные расстояния от первого моляра одной стороны до первого премоляра с другой (справа налево и слева направо). Для получения данных размеров на первых премолярах использовали стандартно середину фиссуры зуба, а на первых молярах – вершину переднего небного бугра, через которую проходит максимальная по длине траектория движения при устранении торто-аномалии (рис. 2).

На нижней челюсти использованы только стандартные измерения, как показано на скрин-шоте (рис. 3).

Также была изучена асимметрия в положении зубов между правой и левой стороной, обусловленная нарушением порядка и сроков прорезывания постоянных зубов, которая по статистике реже встречается на нижней челюсти [5]. Поэтому интерес вызвала частота встречаемости асимметрии зубных рядов в сагиттальном и трансверсальном направлениях только на верхней челюсти, которая рассчитывалась относительно срединно-сагиттальной линии, как разница между значением ширины правой и левой стороны зубного ряда в области моляров и премоляров и как величина несовпадения этих перпенди-

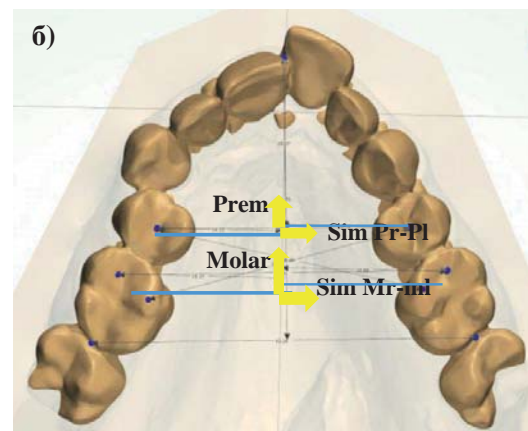
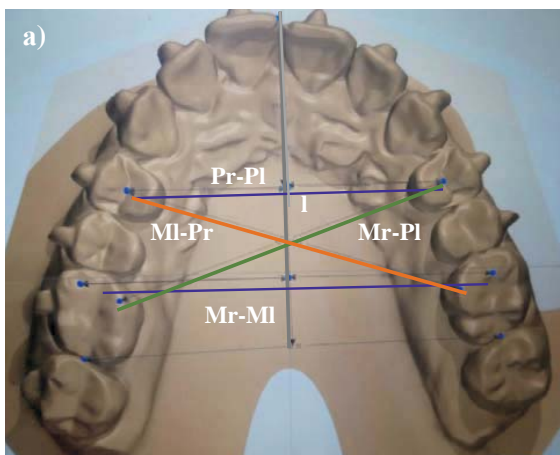


Рис. 4. Измерение параметров зубного ряда на верхней челюсти: а) Pr-Pl – ширина в области премоляров; Mr-Ml – ширина в области моляров; l – длина переднего отрезка зубного ряда; L – проекционная длина зубного ряда; б) Sim.Pr-Pl – разница между шириной зубной дуги в области премоляров справа и слева (линии 7 и 8 рис. 3); Prem – величина несовпадения линий 7 и 8 по небному шву; Sim.Mr-Ml – разница между шириной зубной дуги в области премоляров справа и слева (линии 9 и 10 рис. 3); Molar – величина несовпадения линий 9 и 10 по небному шву.

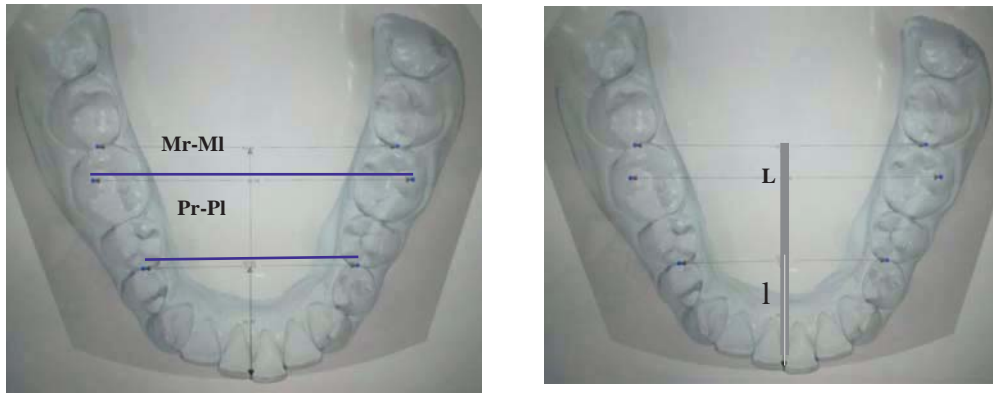


Рис. 5. Измерение параметров зубного ряда на нижней челюсти: Pr-PI – ширина в области премоляров; Mr-Ml – ширина в области моляров; l – длина переднего отрезка зубного ряда; L – проекционная длина зубного ряда.

куляров, указывающая на мезиальный сдвиг боковых зубов (рис. 4, 5). При постановке референтных точек в программе автоматически выстраивались референтные линии и определялся размер полученных отрезков. Значения заносились в общую таблицу, но с учетом подгрупп. Всего измерения зубных дуг были проведены по 10 параметрам на верхней челюсти и по 4 на нижней челюсти. Сравнивались 2 группы данных: I – значения до лабораторного этапа лечения; II – значения после виртуального перемещения зубов. При этом находили разницу путем вычитания значений группы I из значений группы II.

Полученные данные обработаны статистически по методу Стьюдента для среднестатистических значений двух независимых рядов показателей с использованием *t*-критерия Стьюдента. Достоверные различия установлены при уровне значимости $p < 0,05$.

Также были проанализированы дополнительные способы устранения скученности и асимметрии зубных рядов в указанной выше лаборатории.

Результаты и обсуждение

В результате визуальной оценки во всех случаях в процессе лабораторного этапа лечения аномалий прикуса с помощью элайнеров были достигнуты следующие лечебные цели: выравнивание

контуров зубных рядов и правильный фиссуробугорковый контакт (рис. 6).

Анализ протоколов показал, что вмешательство в каждом случае проводилось на обеих челюстях, но преобладание количества капт на верхней челюсти свидетельствовало о большей коррекции верхнего зубного ряда, чем нижнего. Изменения конфигурации зубной дуги в трансверсальной плоскости косвенно подтвердили расчеты (табл. 1), по которым мы сделали предварительные выводы о более равномерном увеличении дуги на нижней челюсти, о более выраженных изменениях дуги на верхней челюсти и больших по величине изменениях в области премоляров, чем моляров, на обеих челюстях.

Тенденции в характере изменений формы и размера зубной дуги выявились в 1-й подгруппе и подтвердились расчетами во 2-й. Так, общей тенденцией для всей группы стало увеличение диаметра зубной дуги на обеих челюстях.

Разница между подгруппами определилась по следующим аспектам лечения: в 1-й сепарация апроксимальных поверхностей зубов проводилась в 54% случаев, ее объем в среднем составил 3-4 мм по зубной дуге, срок лечения – 0,6-1 год; во 2-й сепарация – в 76% случаев, объем – в среднем 5-6 мм по зубному ряду, срок лечения – 0,8-2 года. Из вышесказанного следует, что по мере увеличения ску-

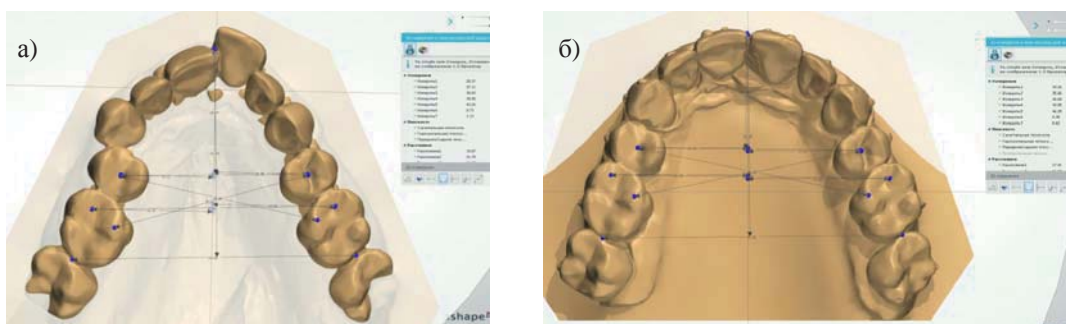


Рис. 6. Пример устранения выраженной деформации зубной дуги. Случай из 2-й подгруппы (скриншоты): а – до лечения; б – после лечения.

Таблица 1

Изменение параметров зубных дуг по величине после лабораторного этапа лечения легкой степени скученности зубов

Параметры зубных рядов			Средние значения различий показателей до и после лабораторного этапа, мм
Верхний зубной ряд	Ширина	Pr-Pl	0,97*
		Mr-Ml	0,72*
	Длина	l	0,22
		L	0,09
	Диагональ	Mr-Pl	0,74*
		Ml-Pr	0,77*
Нижний зубной ряд	Ширина	Pr-Pl	0,34*
		Mr-Ml	0,24*
	Длина	l	0,25
		L	0,25

Примечания. * - достоверные значения при $p < 0,05$.

ченности зубов, а значит, дефицита места проблема решалась путем увеличения объема сепарации эмали.

Так как в результате вычитания значений показателей асимметрии зубных дуг до лечения из значений после лечения получался отрицательный результат, то закономерно было предположить, что выраженность асимметрии после выравнивания уменьшалась.

Чтобы представить степень изменений асимметрии сравнили их диапазоны: величина несоответствия перпендикуляров 7 и 8, 9 и 10 (см. рис. 1) в трансверсальном направлении составила 0,11-2,96 мм в области премоляров и 0,1-4,72 мм в области моляров. Величина их несоответствия в сагиттальном направлении составила 0,04-3,55 мм в области премоляров и 0,8-4,42 мм в области моляров. Действительно, после лечения диапазон значений уменьшился. Однако значения t -критерия Стьюдента для параметров Sim Pr-Pl, Sim Mr-Ml, Prem, Molag (см. рис. 4) вышли за пределы табличных данных при $p < 0,05$, поэтому среднестатистические значения показателей асимметрии зубных дуг интерпретировались как недостоверные. Случайными величинами также оказались изменения длин l и L как на верхней, так и на нижней челюсти (см. табл. 1).

Достоверность установлена в отношении следующих параметров: ширины верхней и нижней зубных дуг в области премоляров и моляров, а также диагональных размеров верхней дуги (табл. 2). По-

Таблица 2

Изменение параметров зубных дуг по величине после лабораторного этапа лечения легкой степени скученности зубов

Параметры верхней и нижней зубной дуги по ширине и верхней по диагонали		Средне-статистическое значение различий показателей до и после лечения, мм
Pr-Pl	верхний	1,22*
	нижний	0,6*
Mr-Ml	верхний	1,04*
	нижний	0,49*
Ml-Pl		0,98*
Mr-Pl		1,05*

Примечания. * - достоверные значения при $p < 0,05$.

лученные данные сопоставили с характером и степенью перемещений зубов. Выявили движения преимущественно в горизонтальной плоскости следующих направлений: изнутри кнаружи, косо-направленно и с поворотом по оси.

Так как виртуальное движение зубов носило сложный, непрямой характер, а наибольшие изменения выявлены в области премоляров, то именно диагональные размеры зубной дуги моляр/премоляр рекомендованы как приоритетные.

В изученных случаях для диагностики использовались только двухмерные изображения, а в качестве ориентира для выравнивания зубных рядов — функция программы «идеальная дуга», построенная по окклюзионным контактам на цифровой модели. В то время как за рубежом для более эффективного планирования лечения давно и успешно используется сопоставление двух- и трехмерных изображений, связь между которыми возможно установить именно через окклюзиограммы [7]. Так как программа 3ShaprOrthoAnalyzer позволяет работать с 3D-технологиями, для повышения качества лечения необходимо расширить и углубить диагностику на лабораторном этапе.

Беспокойство вызывает вертикальный компонент перемещения зубов, а именно вопрос урегулирования окклюзионных контактов. Известно, что даже при незначительных смещениях зубов в горизонтальной плоскости контакты между верхним и нижним зубными рядами нарушаются. И пренебречь этим фактом, значит, получить нестабильность смыкания зубов, чреватую осложнениями со стороны мышц и суставов [10].

Прежде чем оценивать результат виртуальных перемещений, необходимо обращать внимание на существующие технические трудности при

сканировании и воспроизведении зубов пациента в программе, как отмечают некоторые авторы [8]. Очевидно, что эффективность лечения с помощью капп зависит от первой стадии лабораторного этапа. Необходимо достигать высочайшей точности при отображении рельефа зубов. Спорным также является вопрос об эффективности лечения сагиттальных аномалий прикуса с помощью элайнеров. Если в изученных нами случаях дистальное перемещение проводилось редко, то по данным К.А. Брылиной со ссылкой на иностранные источники, дистализацию с помощью элайнеров компании «Invisaling» можно провести на 2.25–2.52 мм, применяя вертикальные прямоугольные аттачменты в области первых и вторых моляров [9].

На практике для изготовления термоформируемых аппаратов используются разные по толщине и качеству полимерные материалы и программы [2]. Если в лаборатории «Ортодепо» между каппами заложено перемещение зуба 0,2 мм с поворотом по оси 2°, то в других лабораториях приняты другие критерии. К сожалению, в отечественной литературе не найдены сведения о сравнительном анализе эффективности лечения разновидностями данных аппаратов. Следовательно, исследования необходимо продолжать.

Выводы

1. При лечении аномалий прикуса с легкой и средней степенью выраженности с помощью элайнеров зубоальвеолярная компенсация проводится в основном за счет верхнего зубного ряда.

2. После лабораторного этапа оба зубных ряда увеличиваются преимущественно в переднем отделе за счет увеличения диаметра дуги.

3. Для оценки изменений верхней зубной дуги рекомендовано применение диагональных параметров моляр/премоляр.

Литература

1. Макеева И.М., Геворкян Т.В., Геворкян О.В. Основные методики изготовления элайнеров. Показания и противопоказания к их применению. *Ортодонтия*. 2012; 4 (60): 36–40 [Makeeva I.M., Gevorgyan T.V., Gevorgyan O.V. The main methods of manufacturing aligners. Indications and contraindications to their use. *Orthodontics*. 2012; 4 (60): 36–40. In Russia].

2. Арсенина О.И., Ряховский А.Н., Сафарова Н.М., Шихин К.М. Опыт использования корректирующих капп для устранения скученности положения передней группы зубов. *Ортодонтия*. 2014; 1 (65): 35–43 [Arsenina O.I., Ryakhovsky A.N., Safarova

N.M., Shishkin K.M. Experience in the use of corrective caps to prevent crowded anterior teeth. 2014; 1(65): 35–43. In Russia].

3. Коваль С. Минимально инвазивная эстетическая ортодонтия. *Эстетическая стоматология*. 2015; 1–2: 52–56 [Koval S. Minimally invasive aesthetic orthodontics. *Aesthetic dentistry*. 2015; 1–2: 52–56. In Russia].

4. Леманн К., Хелвиг Э. Основы терапевтической и ортопедической стоматологии. Под ред. С.И.Абакарова, В.Ф.Макеева. Пер. с нем. Львов: ГалДент, 1999. 265 с. [Lehmann K., Helwig E. Fundamentals of restorative dentistry and prosthodontics. Edited by S.I. Abakarov, V.F. Makeyeva. Trans. Form German – Lviv: GalDent; 1999. h.298 drawing.]

5. Акодис З.М., Анжеркушян Г.А., Арсенина О.И., Бычкова В.М., Верас Э.Я., Виноградова Т.Ф. И др. Руководство по ортодонтии. Под ред. проф. Ф.Я.Хорошилкиной. М.: Медицина, 1982, 464 с. [Akodis Z.M., Angekushyan G.A., Arsenina O.I., Bychkova V.M., Veras E.Ya., Binogradova T.F. and etc. Guide to orthodontics. Edited by prof. F.Ya.Khoroshilkina. M.: Medicine; 1982. 464 h., ill. In Russia].

6. Персин Л.С. Ортодонтия. Современные методы диагностики аномалий зубных рядов и окклюзии: учебное пособие. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2017. 160 с.: ISBN 978-5-9704-4208-1 [Persin L.S., *Orthodontics. Modern methods of diagnostics of anomalies of dentition and occlusion: school-book*. M.: GEOTAR-Media; 2017. 160 h.: ill/ ISBN 978-5-9704-4208-1].

7. Нанда Р. Биомеханика и эстетика в клинической ортодонтии. Пер. с англ. А.В.Коваленко. М.: МЕДпресс-информ, 2009. 388 с. ISBN 5-98322-529-4 [Nanda R. Biomechanics and aesthetics in clinical orthodontics. Trans. From English A.V.Kovalenko. M.: MEDpress-inform.: 2009. 388 h.: ill. ISBN 5-98322-529-4].

8. Антосик Р.М. Анализ эффективности ортодонтического лечения пациентов со скученностью зубов на элайнерах, изготовленных по 3-D и DPM-технологии. *Вестник науки и образования*. 2018; 2, 1 (37): 88–90 [Antosik R.M. Analysis of the effectiveness of orthodontic treatment of patients with crowding of teeth on aligners, prepared according to the 3-D and DPM-technology. *Bulletin of Science and Education*. 2018; T.2, 1(37): 88–90. In Russia].

9. Брылина К.А. Эффективное применение элайнеров INVISALING при дистальном движении моляров верхней челюсти: обзор современной иностранной научной литературы. Главный врач Юга России. 2017. 18–23 [Brylina K.A. Effective use of INVISALING aligners in the distalmovement of molars of the upper jaw: a review of modern scientific literature. *Chief Physician of the South of Russia*. 2017: 18–23. In Russia].

10. Girardot R. Andrew, Editor Jr. Gold-directed orthodontics., Copyright 2013, printed in USA. ISBN: 978-1-626620-192-7.

Для корреспонденции/Corresponding author
Шулепова Ольга Петровна/Olga Shulepova
shulepova_orto@mail.ru

Конфликт интересов отсутствует

Современные фармакофизиотерапевтические технологии в лечении хронического верхушечного периодонтита

Э.М. Орехова, А.А. Романовская

ФГБ ДПО «Центральная государственная медицинская академия» УД Президента РФ, Москва

Modern pharmaco-physiotherapeutic technologies in the treatment of chronic upper-periodic periodontitis

E.M. Orekhova, A.A. Romanovskaya

Central State Medical Academy of Department of Presidential Affairs, Moscow, Russia

Аннотация

В статье отражены результаты комплексного применения полихроматического некогерентного излучения и стоматологического геля «Холисал» с целью купирования клинических признаков локального воспаления и выраженности воспалительно-деструктивных изменений в пародонте у больных хроническим верхушечным периодонтитом. Авторами доказано, что разработанный комплекс, включающий применение полихроматического некогерентного излучения и стоматологического геля «Холисал» при обострении хронического верхушечного периодонтита, вызывает более выраженный противовоспалительный эффект по сравнению с применением стоматологического геля «Холисал» и особенно стандартным эндодонтическим лечением, что подтверждается данными стоматологического обследования, пародонтального индекса Russel, количественного и цитологического исследования десневой жидкости. Исследования проведены у 120 больных хроническим верхушечным периодонтитом.

Ключевые слова: хронический верхушечный периодонтит, фармако-физиотерапевтические технологии, полихроматическое некогерентное излучение, стоматологический гель «Холисал», противовоспалительный эффект.

Abstract

The article reflects the results of the complex use of polychromatic non-coherent radiation and dental gel "Cholisal" in order to relieve clinical signs of local inflammation and the severity of inflammatory-destructive changes in periodontitis in patients with chronic apical periodontitis. The authors proved that the developed complex, including the use of polychromatic non-coherent radiation and the dental gel "Cholisal" during exacerbation of chronic apical periodontitis, causes a more pronounced anti-inflammatory effect, compared with the use of the dental gel "Cholisal" and especially standard endodontic treatment, which is confirmed by the data of the dental examination, periodontal index Russel, quantitative and cytological study of gingival fluid. Studies were conducted on 120 patients with chronic apical periodontitis.

Key words: chronic apical periodontitis, pharmaco-physiotherapy technologies, polychromatic incoherent radiation, dental gel "Cholisal", anti-inflammatory effect.

Одним из распространенных заболеваний в структуре стоматологической патологии является хронический верхушечный периодонтит (ХВП), частота которого, по данным разных авторов, составляет от 30 до 48%. ХВП является одной из частых причин обострения хронических и развития острых воспалительных заболеваний челюстно-лицевой области [1-3]. Несмотря на достаточно высокую эффективность консервативной терапии периодонтитов (75-85%), в ряде случаев за счет особенностей анатомического строения корневых каналов зубов эндодонтическое лечение может быть затруднено или даже невозможно, а у 8-12% пациентов спустя 6-12 мес и более после завершения эндодонтического лечения за счет длительности процесса регенерации могут возникать очаги деструкции периапикальной области [4].

Однако сложность получения пролонгированного антибактериального эффекта при помощи

действия на систему корневых каналов пломбировочных паст и препаратов, появление антибиотикоустойчивых и антибиотикозависимых штаммов, возросшая трудность применения противовоспалительных средств, угнетающих иммунитет, даже при применении некоторых методов физиотерапии в лечении ХВП [5-9], диктуют острую необходимость разработки сочетанных фармакофизиотерапевтических методов с целью получения противовоспалительного, иммунокорригирующего и остеорегенерирующего эффектов при лечении хронического верхушечного периодонтита [2,10].

Этими свойствами в полной мере обладают полихроматическое некогерентное излучение [11-18] и стоматологический гель «Холисал» [17].

Цель исследования: дать научное обоснование комплексного применения полихроматического некогерентного излучения и стоматологического

геля «Холисал» у больных верхушечным периодонтитом.

Задача исследования: изучить влияние комплексного применения полихроматического некогерентного излучения и стоматологического геля «Холисал» на клинические признаки локального воспаления и выраженность воспалительно-деструктивных изменений в пародонте у больных хроническим верхушечным периодонтитом по данным стоматологического обследования, пародонтального индекса Russel, количественного и цитологического исследования десневой жидкости.

Материал и методы

В исследование было включено 120 больных с хроническим верхушечным периодонтитом, у которых было пролечено 168 зубов однокорневых – 71 (42,3 %), многокорневых – 97 (57,7 %). Среди пациентов было 46 мужчин и 74 женщины, средний возраст составил $39,9 \pm 2,7$ года. В 11,7% случаев клинико-рентгенологическая характеристика хронического верхушечного периодонтита была представлена фиброзным периодонтитом, в 61,7% случаев – гранулирующим и в 26,6% – гранулематозным периодонтитом (по классификации И.Г. Лукомского).

Критерии включения пациентов в исследование:

- верифицированный диагноз по МКБ-10;
- добровольное письменное согласие на участие в исследовании в течение всего периода лечения;
- соматически здоровые мужчины и женщины в возрасте от 18 до 45 лет;
- наличие не более 2 околоверхушечных деструктивных очагов;

Критерии невключения в исследование:

- заболевания пародонта;
- съемные протезы и ортодонтические конструкции;
- аллергическая реакция на «Холисал»;
- беременность и период лактации;
- общие противопоказания к светолечению;
- относительные противопоказания к физиотерапии.

Критерии исключения из исследования:

- отказ или нарушение условий исследования;
- острые воспалительные заболевания.

В соответствии с задачами исследования больные методом простой рандомизации в зависимости от применяемого метода лечения были разделены на 3 сопоставимые по клинико-функциональным характеристикам группы.

I группа основная – 40 больных, которым проводилось комплексное лечение с применением

стоматологического геля «Холисал» и полихроматического некогерентного излучения на фоне эндодонтического лечения.

II группа сравнения – 40 больных, которым проводилось лечение с использованием стоматологического геля «Холисал» в комплексе с эндодонтическим лечением.

III группа контрольная – 40 больных, которым применялся базовый эндодонтический лечебный комплекс.

Всем пациентам, включенным в исследование, проводилось:

- общеклиническое стоматологическое обследование с оценкой состояния слизистой оболочки вокруг пораженного зуба, состояния пломб, перкуссии зубов;
- оценка распространенности и выраженности воспалительно-деструктивных изменений в пародонте с использованием пародонтального индекса (ПИ) по Russel (1956);
- количественное и цитологическое исследование десневой жидкости.

Методики лечения

Методика местного применения стоматологического геля «Холисал»

Перед нанесением стоматологического геля «Холисал» проводили предварительную обработку десны 3% раствором перекиси водорода и 5,25% гипохлорита натрия, затем на изолированный от слюны участок десны с оральной и вестибулярной стороны вокруг поврежденного зуба наносили гель (выдавливая из тюбика 1 см) в виде аппликации (в условиях стоматологического кабинета) или слегка втирая (в домашнем режиме), экспозиция составляла по 2 мин 3 раза в день, на курс 10 ежедневных процедур.

Методика комбинированного применения полихроматического некогерентного излучения и стоматологического геля «Холисал»

После нанесения стоматологического геля «Холисал» на слизистую десны сразу без временного интервала воздействовали полихроматическим некогерентным излучением от аппарата БИОПТРОН Компакт III (Швейцария). Воздействие осуществляли с оральной и вестибулярной стороны десны на расстоянии 1–3 см в течение 2 мин на поле с общей продолжительностью не более 10 мин. Курс лечения состоял из 10 ежедневных процедур.

В этот период проводились проба на герметичность и пломбирование канала гуттаперчивыми штифтами.

Статистическая обработка полученных данных осуществлялась с использованием статистических

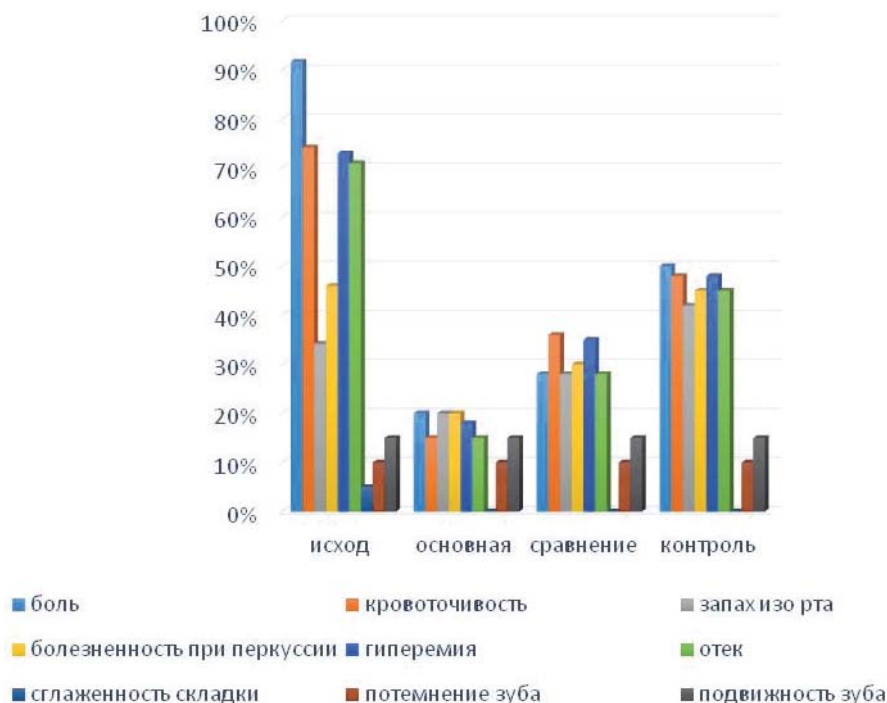


Рис. 1. Динамика основных клинических проявлений хронического верхушечного периодонтита после 5 процедур комплексного применения полихроматического некогерентного излучения и «Холисал».

пакетов Microsoft Excel 2007 и StatSoft Statistica v 6,0 и включала расчеты средней арифметической (M), среднего квадратичного отклонения (σ), ошибки средней арифметической (m). Достоверность различий определялась по t -критерию Стьюдента для независимых выборок; различия оценивались как достоверные при $p < 0,05$; при распределении варианта, отличного от нормального, применялся непараметрический критерий U Манна-Вилкоксона–Уитни (Венчиков А.И., Венчиков В.А., 1974).

Результаты и обсуждение

В исходном состоянии все обследованные больные предъявляли различные жалобы, характерные для обострения хронического верхушечного периодонтита, такие как боль различного характера - в 91,7% случаев, кровоточивость десен при чистке зубов - в 74,2%, неприятный запах изо рта - в 34,2% случаев, подвижность зубов - в 18,2%.

При объективном обследовании у 45,8% пациентов отмечались болезненность пораженного зуба при перкуссии, гиперемия и незначительный отек слизистой оболочки полости рта в 73,3 и 70,8% случаев соответственно, отек межзубных сосочков и десневого края в 35% случаев, сглаженность переходной складки в 5% случаев, потемнение коронки причинного зуба и его подвижность в 10 и 15% случаев соответственно.

Все больные, включенные в исследование, процедуры комплексного полихроматического неко-

герентного излучения и холисала переносили хорошо и ни на процедуре, ни в период последующего развития каких-либо негативных явлений, которые требовали бы отмены назначенного лечения не наблюдалось.

После 5 процедур наиболее выраженный регресс клинической симптоматики отмечается у больных основной группы, в которой клинические проявления заболевания встречались в среднем в 15-20% случаев, а после курса лечения все субъективные и объективные признаки локального воспаления встречались лишь в 5% случаев (рис. 1).

В группе сравнения также отмечался достаточный регресс клинической симптоматики, однако как после 5 процедур, так и после курса лечения в среднем еще в 25-30 и 15-20% соответственно отмечались отдельные симптомы заболевания, а у больных контрольной группы после курса лечения еще в 35-40% случаев наблюдались проявления заболевания.

Таким образом, анализ регресса основных клинических проявлений хронического верхушечного периодонтита после курса лечения выявил достоверно значимое преимущество комплексного применения полихроматического некогерентного излучения и стоматологического геля «Холисал» в купировании основных признаков локального воспаления по сравнению с локальным применением стоматологического геля «Холисал» и особенно стандартного эндодонтического лечения.

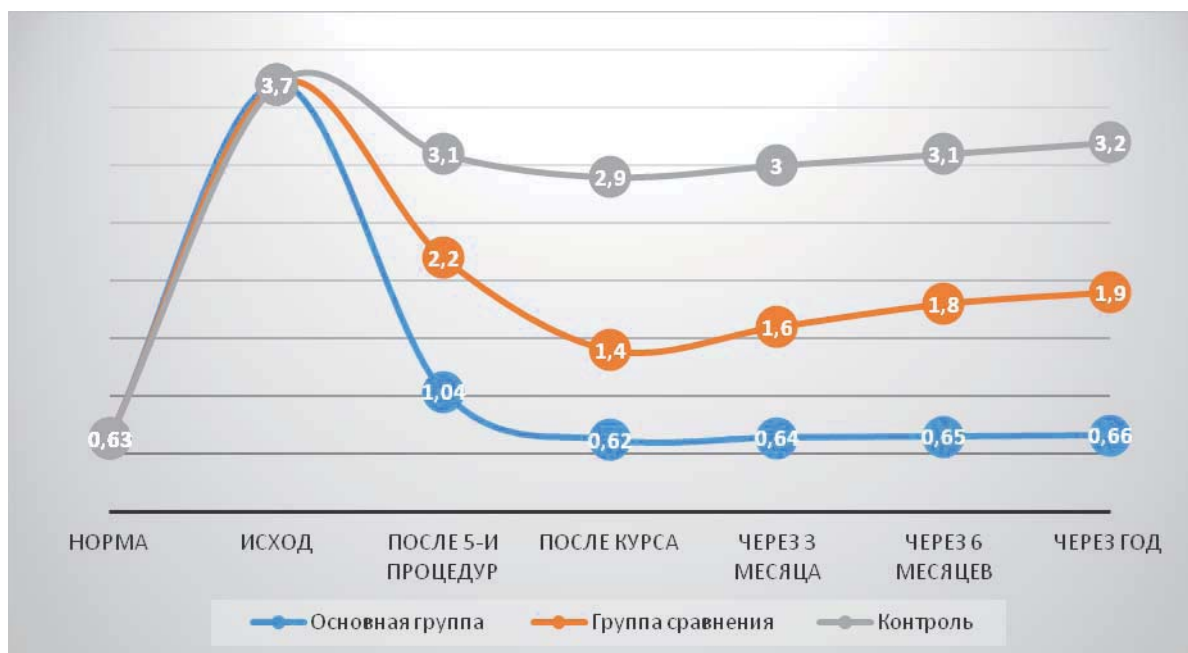


Рис. 2. Динамика показателей индекса Рассела у больных хроническим верхушечным периодонтитом в различные сроки лечения.

Для объективизации выраженности локального воспаления в тканях пародонта нами был применен широко известный пародонтальный индекс (ПИ) по Расселу, который в исходном состоянии был достоверно выше нормы в 5,87 раза ($3,7 \pm 0,5$ по сравнению с $0,63 \pm 0,01$ в норме, $p < 0,001$), что характеризует активность воспалительного процесса в тканях пародонта у обследованных больных как средней степени тяжести (рис. 2).

Как свидетельствуют данные рис. 2, после 5 процедур комплексного применения холисала и полихроматического поляризованного света отмечалось снижение индекса Рассела более чем в 3 раза ($1,04 \pm 0,01$ по сравнению с $0,63 \pm 0,01$ в норме, $p < 0,001$), а после курса лечения он достиг нормальных значений и сохранялся на достигнутом уровне в течение всего периода наблюдения (до 1 года).

В группе сравнения был получен менее выраженный эффект и изучаемый индекс хотя и снизился после курса лечения в 1,68 раза, однако за весь период наблюдения он не достиг референтных значений ($1,9 \pm 0,02$ через год после лечения по сравнению с $0,63 \pm 0,01$ в норме, $p < 0,001$).

Еще менее значимая динамика наблюдалась у больных контрольной группы, в которой за весь период наблюдения показатель еще достоверно отличался от значений как в основной группе, так и в группе сравнения и оставался значительно выше нормальных значений ($2,9 \pm 0,02$ — после курса лечения и $3,2 \pm 0,02$ — через год после проведенного лечения, $p < 0,001$).

Таким образом, комплексное применение полихроматического некогерентного излучения и холисала при хроническом верхушечном периодонтите вызывает более выраженный и стойкий противовоспалительный эффект, чем в группе сравнения и особенно в контроле, что подтверждалось динамикой показателей пародонтального индекса (ПИ) по Расселу и сохранением эффекта на протяжении всего периода наблюдения.

Согласно данным литературы, при обострении хронического или при развитии острого периодонтита отмечаются различные сдвиги, которые зависят от давности воспалительного процесса и от различной иммунологической реактивности организма и проявляются в основном увеличением экссудата и числа нейтрофильных лейкоцитов, клеток и волокон, в связи с чем нами было проведено цитологическое исследование с определением количества десневой жидкости и содержания в ней основных маркеров воспаления (нейтрофилов, лимфоцитов и эпителиальных клеток) до и после лечения у больных, включенных в исследование.

В исходном состоянии отмечалось достоверное повышение в 2,4 раза количества десневой жидкости ($0,82 \pm 0,06$ мг при норме $0,34$ мг ($p < 0,001$), а также повышение в 1,29 количества нейтрофилов ($64,8 \pm 0,4\%$ при норме $50,2\%$ ($p < 0,01$) и в 1,57 раза лимфоцитов ($3,6 \pm 0,05\%$ при норме $2,3\%$ ($p < 0,01$)) на фоне снижения в 1,49 раза эпителиальных клеток — до $31,2 \pm 0,2\%$ при норме $46,6\%$ ($p < 0,001$), что согласуется с данными литературы и свидетельствует о наличии воспалительного процесса в периапикальной области (см. таблицу).

Динамика основных маркеров воспаления у больных хроническим периодонтитом под влиянием различных методов лечения (M±m)

		Количество десневой жидкости (мг)	Эпителиальные клетки (%)	Количество нейтрофилов (%)	Количество лимфоцитов (%)
Норма		0,34	46,6	50,2	2,3
Исход		0,82±0,06 P1***	31,2±0,2 P1**	64,8±0,4 P1**	3,6±0,05 P1***
После лечения	основная	0,38±0,01 P2***	46,1±0,2 P2**	50,5±0,4 P2**	2,4±0,07 P2***
	сравнение	0,56±0,02 P1*, P2*, P3*	40,1±0,7 P1*, P2*, P3*	56,2±0,2 P1*, P2*, P3*	2,9±0,05 P1*, P2*, P3*
	контроль	0,78±0,03 P1***, P2∞	33,4±0,05 P1**, P2∞, P3**	61,6±0,2 P1**, P2∞, P3**	3,5±0,06 P1**, P2∞, P3**
Через 6 мес	основная	0,36±0,01 P2***	44,4±0,1 P2**	51,6±0,2 P2**	2,5±0,03 P2***
	сравнение	0,65±0,01 P1*, P2*, P3*	37,1±0,6 P1*, P2*, P3*	57,7±0,3 P1*, P2*, P3*	3,0±0,03 P1*, P2*, P3*
	контроль	0,81±0,02 P1***, P2∞	32,9±0,03 P1**, P3**	62,5±0,3 P1**, P3**	3,4±0,02 P1**, P3**
Через год	основная	0,37±0,01 P2***	44,9±0,1 P2**	52,0±0,2 P2**	2,6±0,03 P2***
	сравнение	0,66±0,01 P1*, P2*, P3*	36,2±0,3 P1*, P2*, P3*	58,8±0,3 P1*, P2*, P3*	3,1±0,01 P1*, P2*, P3*
	контроль	0,80±0,02 P1***, P2∞	32,2±0,03 P1**, P3**	63,7±0,4 P1**, P3**	3,6±0,04 P1**, P3**

Примечание: P1 - достоверность различий по сравнению с нормой; P2 – до и после лечения; P3 – по сравнению с основной группой; P < - * - 0,05 ; ** - 0,01; *** - 0,001; ∞ - тенденция.

Под влиянием разработанного лечебного комплекса у больных основной группы отмечалась более выраженная положительная динамика, что выражалось в снижении количества десневой жидкости, нейтрофилов и лейкоцитов на фоне повышения количества эпителиальных клеток до значений физиологической нормы. В группе сравнения также отмечалась положительная динамика, однако после курса лечения все изучаемые показатели еще достоверно отличались от значений нормы. В контрольной группе показатели цитологической картины десневой жидкости имели лишь положительную тенденцию.

Как свидетельствуют данные таблицы, при изучении показателей цитологического исследования у больных хроническим верхушечным периодонтитом в отдаленные сроки после лечения, лишь у пациентов, получавших разработанный комплекс, включающий комбинированное применение полихроматического некогерентного излучения и стоматологического геля «Холисал» в течение всего периода наблюдения (до года) сохранялись полученные результаты, в то время как у больных группы сравнения хотя и отмечалась достоверная положительная динамика как качественных, так и количественных показателей, однако они, как и после курса лечения, значительно отличались от нормы, имея отрицательную тенденцию с увеличе-

нием срока после лечения. У больных контрольной группы все изучаемые показатели уже через 6 мес практически приблизились к исходным.

Таким образом, применение разработанного лечебного комплекса, основанного на комбинированном применении полихроматического некогерентного излучения и стоматологического геля «Холисал» у больных хроническим верхушечным периодонтитом вызывает выраженный противовоспалительный эффект, который подтверждается достоверным уменьшением количества десневой жидкости и восстановлением в ней количества эпителиальных клеток, лимфоцитов и нейтрофилов до уровня здоровых лиц.

Вывод

Применение разработанного лечебного комплекса, основанного на комбинированном применении полихроматического некогерентного излучения и стоматологического геля «Холисал» у больных хроническим верхушечным периодонтитом, дает выраженный противовоспалительный эффект, что подтверждается снижением в 5,85 раза показателя пародонтального индекса по Расселу (0,62±0,01 по сравнению с исходным - 3,7±0,5, p<0,001) и данными количественного и качественного исследования десневой жидкости в виде не только достоверного уменьшения ее количества (в

2,16 раза, $p < 0,001$), но и восстановления в ней количества эпителиальных клеток, лимфоцитов и нейтрофилов до уровня здоровых лиц.

Литература

1. *Терапевтическая стоматология. Болезни зубов: учебник: в 3 ч. Под ред. Е.А. Волкова, О.О. Янушевича. М.: ГЕОТАР-Медиа, 2013. Ч.1. 168 с. ISBN: 978-5-9704-2629-6.*
2. *Терапевтическая стоматология. Национальное руководство. Под ред. Л.А. Дмитриевой, Ю.М. Максимовского. М.: ГЕОТАР-Медиа; 2009. 912 с. ISBN: 978-5-9704-1084-4.*
3. *Терапевтическая стоматология: Учебник для медицинских вузов. Под ред. Е.В. Боровского. М.: Медицинское информационное агентство; 2011. 840 с. ISBN: 978-5-8948-1726-2.*
4. *Темкин Э.С., Тригосос Н.Н. Механизмы генерализации воспалительного процесса при верхушечном периодонтите и патогенетическое обоснование лечения. Волгоград: Бланк; 2008. 142 с.*
5. *Геворкян А.А. Электрофорез (депофорез) гидроокиси меди кальция при лечении острого и обострения хронического периодонтита, в ранее некачественно леченных зубах: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 2002. 19 с.*
6. *Кнапповост А. Депофорез гидроокиси меди-кальция. Маэстро стоматологии. 2002; 3: 99-103 [Knappovost A. Depophoresis of copper-calcium hydroxide. Maestro stomatologii. 2002; 3: 99-103. In Russian].*
7. *Кравченко В.В. Обоснование системы дифференцированного применения методов фототерапии в комплексе с пелоидо- и фармакотерапией при заболеваниях пародонта: Автореф. дис. ... докт. мед. наук. М., 2009. 48 с.*
8. *Морозова Г.А. Ортопедические методы и лазерное излучение в системе комплексной терапии генерализованного пародонтита: Автореф. дис. ...канд. мед. наук. Смоленск, 1998. 17 с.*
9. *Муравьянникова Ж.Г. Основы стоматологической физиотерапии. Ростов н/Д: Феникс; 2002. 320 с. ISBN 5-222-02656-6.*
10. *Дмитриева Л.А., Селезнева Т.В. Новые тенденции в лечении верхушечного периодонтита. Эндодонтия today. 2004; 1-2: 30-31 [Dmitrieva L.A., Selezneva T.V. New tendencies in apical periodontitis treatment. Endodontiya today. 2004; 1-2: 30-31. In Russian].*
11. *Зазулевская Л.Я. Светотерапия «Биоптрон» — новое слово в пародонтологии: Материалы науч.-практ. конференции «Новые направления в использовании светотерапии «Биоптрон»; 2008. с.24-26.*
12. *Злобина С.В. Применение прибора «Биоптрон компакт» в стоматологической практике: Материалы науч.-практ. конфе-*

ренции «Новые направления в использовании светотерапии «Биоптрон», 2008. с.27-28.

13. *Иванова И.И., Родионов А.Д. Комплексное применение полихроматического некогерентного излучения и поверхностной ферментативноактивной повязки ПАМ-Т при гнойных процессах челюстно-лицевой области. Физиотерапия, бальнеология и реабилитация. 2017; 16(5): 265-269 [Ivanova I.I., Rodionov A.D. Complex application of polychromatic incoherent radiation and surface enzyme-active pump tissue ПАМ-Т in the purulent processes of the maxillofacial region. Fizioterapiya, bal'neologiya i reabilitatsiya. 2017; 16(5): 265-269. In Russian].*

14. *Корчажкина Н.Б., Олесова В.Н., Кравченко В.В., Жазалева З.З., Рубанченко А.А., Петрова М.С., Парникова Т.Г. и др. Применение полихроматического поляризованного некогерентного излучения аппарата «Биоптрон» в клинической стоматологии. Методические рекомендации. М.; 2010. 30 с.*

15. *Мамаева Н.Н. Отчет о работе по изучению клинической эффективности лампы «Bioptron compact» в стоматологической практике. Результаты использования и методики применения прибора «Биоптрон» в клинической практике российских врачей; 2008. с.46.*

16. *Пономаренко Г.Н. Лечебные эффекты неселективной хромотерапии: Материалы науч.-практ. конференции «Новые направления в использовании светотерапии Биоптрон»; 2008. с.32-33.*

17. *Ртицев С.Н. Применение фотофореза холисала для профилактики послеоперационных осложнений после дентальной имплантации: Автореф. дис. ...канд. мед. наук. М., 2009. 24 с.*

18. *Самойлова К.А. Механизмы противовоспалительного, иммуномодулирующего, ранозаживляющего и нормализующего обмен веществ действия света прибора «Биоптрон»: Материалы науч.-практ. конференции «Новые направления в использовании светотерапии «Биоптрон»; 2008. с.10-14.*

Для корреспонденции/Corresponding author
Орехова Элеонора Михайловна/ Orekhova Eleonora
kaffizio@gmail.com

Конфликт интересов отсутствует

Комплексная терапия псориаза, протекающего на фоне метаболического синдрома

Е.В. Донцова¹, О.Ю. Олисова², Л.С. Круглова³

¹ФГБОУ ВО «Воронежский государственный медицинский университет им. Н.Н. Бурденко»
Министерства здравоохранения Российской Федерации, Воронеж,

²Первый московский медицинский университет им. И.М. Сеченова, Москва,

³ФГБ ДПО «Центральная Государственная медицинская академия» УД Президента РФ, Москва

Comprehensive treatment of psoriasis, occurring on the background of metabolic syndrome

E.V. Dontsova¹, O.Yu. Oliyova², L.S. Kruglova³

¹Voronezh State Medical University named after N. N. Burdenko, Moscow, Russia,

²I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russia,

³Central State Medical Academy of Department of Presidential Affairs, Moscow, Russia

Аннотация

Псориаз встречается у пациентов с метаболическим синдромом (МС) в 1,4 – 4,5 раза чаще, чем в популяции в целом, при этом вопросы эффективной терапии при данной коморбидности недостаточно разработаны. Под наблюдением находилось 312 больных вульгарным псориазом с метаболическим синдромом. Сравнивали эффективность стандартной медикаментозной терапии псориаза (СТ, n=51) с комбинированными лечебными методиками с применением фотодинамической терапии (IPL+СТ, n=50), семакса (IPL+C+СТ, n=52). Определение общей окислительной способности сыворотки крови (ООС), окисленных липопротеинов низкой плотности (окисленные ЛПНП), общей антиоксидантной способности сыворотки крови (ОАС), супероксиддисмутазы (СОД), β-эндорфина крови проводили энзиматическим методом. Для определения уровня депрессии, тревоги, личностной и реактивной тревожности использованы шкалы самооценки Цунга, Спилбергера–Ханина. Включение в лечебный комплекс IPL-терапии позволяет достичь PASI90 и 100 у большинства пациентов, использование интраназального введения семакса по 600 мг/сут у больных псориазом с МС обеспечило выраженный антиоксидантный эффект, коррекцию гормональных нарушений оси «гипофиз-надпочечники», повышение уровня β-эндорфина крови, снижение выраженности психосоматических расстройств и значительное уменьшение кожных проявлений дерматоза по индексу PASI. Методика комбинированного лечения псориаза, протекающего на фоне МС, оказывает наиболее выраженное положительное влияние на состояние перекисного окисления липидов, антиоксидантную защиту, уровень кортизола, АКТГ, β-эндорфина крови, психосоматический статус, клинические проявления заболевания.

Ключевые слова: псориаз, метаболический синдром, IPL-терапия, семакс, перекисное окисление липидов, АКТГ, кортизол, β-эндорфин, тревога, депрессия.

Abstract

Abstract. Reasoning. Psoriasis occurs in patients with metabolic syndrome (MS) 1.4–4.5 times more often than in the general population, and the issues of effective therapy for this comorbidity are not well developed.

Material and methods: 312 patients with psoriasis vulgaris with metabolic syndrome were under the supervision. We compared the effectiveness of standard drug therapy (CT, n = 51) with combined treatment techniques using photodynamic therapy (IPL + CT, n = 50), Semax (IPL + C + CT, n = 52). Determination of total oxidative ability of serum (OOS), oxidized low-density lipoproteins (oxidized LDL), total serum antioxidant ability (OAC), superoxide dismutase (SOD), and blood β-endorphin were performed by an enzymatic method. To determine the level of depression, anxiety, personal and reactive anxiety, Zung and Spilberger-Hanin self-assessment scales were used.

Results: the inclusion of IPL-therapy in the medical complex allows reaching PASI90 and 100 in most patients, the use of intranasal administration of Semax at 600 mg / day in patients with MS with psoriasis provided a pronounced antioxidant effect, correction of hormonal disorders of the pituitary-adrenal axis, β-Endorphine, reducing the severity of psychosomatic disorders and a significant decrease in dermal manifestations of dermatosis using the PASI index. Conclusions: the method of combined treatment of psoriasis occurring on the background of MS has the most pronounced positive effect on lipid peroxidation, antioxidant protection, cortisol level, ACTH, β-endorphin, psychosomatic status, clinical manifestations of the disease.

Key words: Psoriasis, metabolic syndrome, IPL therapy, semax, lipid peroxidation, ACTH, cortisol, β-endorphin, anxiety, depression.

Псориаз как заболевание с мультифакторным патогенезом часто ассоциируется с различными коморбидными заболеваниями. В настоящее время одним из частых коморбидных состояний псориаза является метаболический синдром (МС) [1, 2]. Псориаз встречается у пациентов с метаболическим синдромом в 1,4–4,5 раза чаще, чем в популяции в целом [3]. Наряду с этим у пациентов с псориазом чаще, чем в популяции, встречаются такие компоненты МС, как ожирение, артериальная гипертензия, гипертриглицеридемия, снижение уровня ХС ЛПВП, нарушенная толерантность к глюкозе [4, 5]. Патогенетическая связь псориаза и МС в последние годы привлекает повышенное внимание исследователей. Одними из общих патогенетических механизмов данных видов патологии являются хроническое воспаление и инсулинорезистентность [6]. Жировая ткань, секретируя такие адипокины, как лептин, адипонектин, висфатин и другие, регулирует липидный и углеводный обмен и потенцирует системное воспаление и эндотелиальную дисфункцию [7].

В лечении распространенных форм псориаза применяется системная терапия, включающая иммуносупрессивные препараты (метотрексат, циклоспорин А), моноклональные антицитоклиновые антитела, ретиноиды (ацитретин), а также фототерапия. Методы ультрафиолетовой фототерапии (УФВ 311 нм, ПУВА-терапия) достаточно эффективны при псориазе, однако работы по изучению эффективности применения некогерентного широкополосного света IPL-терапии носят единичный характер и данные вопросы требуют дальнейшего исследования. Для IPL-терапии практически отсутствуют противопоказания, что делает данный вид физиовоздействий обоснованным для пациентов с коморбидной патологией, когда базисные препараты противопоказаны. В то же время коррекция метаболических нарушений у данной категории пациентов является неотъемлемой частью терапевтического комплекса.

Материалы и методы

Под наблюдением находилось 153 больных с распространенной формой псориаза и метаболическим синдромом (средний возраст $54,5 \pm 6,77$ года; женщин – 85, мужчин – 68). Длительность заболевания у пациентов составляла от 5 до 36 лет (в среднем $13,9 \pm 2,5$ года). Больные были рандомизированы на 3 группы в зависимости от проводимого лечения. 1-я группа - 51 больной псориазом с МС получали только стандартную медикаментозную терапию (СТ) - гипосенсибилизирующие, детоксицирующие, топи-

ческие средства. 2-я группа - 50 больных получали IPL-терапию и стандартное медикаментозное лечение (IPL+СТ). 3-я группа - 52 больных получали IPL-терапию, семакс и стандартную медикаментозную терапию (IPL+C+СТ). Контрольную группу составили 50 здоровых лиц аналогичного пола и возраста. Определение общей окислительной способности сыворотки крови (ООС), общей антиоксидантной способности сыворотки крови (ОАС), окисленных липопротеинов низкой плотности (ЛПНП-ок), супероксиддисмутазы (СОД), β -эндорфина проводили энзиматическим методом на анализаторе ИФА-ридер «Униплан» компании «Пикон» (Россия). Концентрацию в крови кортизола, АКТГ определяли на автоматическом иммунохемилюминесцентном анализаторе Immulite 2000 (DPC, США).

Для определения уровня депрессии и тревоги использованы шкалы самооценки Цунга личностной (ЛТ) и реактивной (РТ) тревожности - шкала, предложенная С.Д. Spielberger и соавт. (1970), адаптированная Ю.Л. Ханиным (1976).

IPL-терапия проводилась с использованием светового когерентного излучения в двух диапазонах – 400 ± 2 и 660 ± 2 нм. Для проведения процедур использовалась система Harmony XL AFT VP 540 компании Alma Lasers; сертификат качества ISO 9001: 2000, ISO 13485: 2003, MDD 93/42 приложение стандартов II, регистрационный номер медицинского изделия ФСЗ 2008/03484. Семакс (0,1% раствор, ЗАО Инновационный научно-производственный центр «Пептоген», Москва) вводился больным интраназально в точной дозе 600 мкг в течение 10 дней. Проводили 3 курса с интервалом 1 мес.

Результаты исследования

В табл. 1 и 2 представлены результаты исследования системы перекисного окисления липидов и психонейрогормонального статуса больных псориазом с метаболическим синдромом. Установлено, что для больных псориазом и МС в сравнении с группой здоровых лиц характерны: активация окислительных процессов на фоне снижения антиоксидантных механизмов, гормональный дисбаланс с увеличением в крови уровня АКТГ и снижением уровня кортизола, психосоматические расстройства с повышением уровня тревоги, личностной и реактивной тревожности, депрессии на фоне снижения уровня β -эндорфина крови. Изучение дерматологического статуса больных свидетельствовало о наличии тяжелой формы заболевания: индекс PASI составил $19,5 \pm 3,6$; $17,4 \pm 3,8$ и $18,2 \pm 2,9$ балла соответственно. После терапии в 1-й группе ин-

Динамика показателей ПОЛ у больных псориазом с МС под влиянием различных видов лечения

Группы обследованных		Показатели			
		ООС, мкмоль/л	ЛПНП-ок, нг/мл	ОАС, мкмоль/л	СОД, нг/мл
Здоровые лица		1,97±0,51	62,2±8,9	68±8,9	1±0,2
СТ	до лечения	4,98±0,54*	143,0±16,4*	25,2±7,5*	0,32±0,14*
	после лечения	4,89±0,55*	141,3±16,1*	25,6±7,4*	0,31±0,12*
IPL+СТ	до лечения	5,04±0,62*	143,8±16,5*	25,7±8,2*	0,33±0,11*
	после лечения	3,66±0,44*#	110,4±12,7*#	39,0±9,0*#	0,53±0,12*#
IPL+C+СТ	до лечения	4,93±0,62*	143,9±16,1*	25,7±7,1*	0,33±0,11*
	после лечения	2,19±0,36*#	75,15±7,1*#	55,9±7,0*#	0,77±0,17*#

* $p < 0,05$ – достоверность различий относительно здоровых лиц;

$p < 0,05$ – достоверность различий с показателями до лечения в соответствующей группе.

декс PASI снизился на 44,1% и составил 10,9±1,5 балла. После терапии во 2-й группе индекс PASI снизился на 70,1% и составил 5,2±1,7 балла. После терапии в 3-й группе индекс PASI снизился на 82,9% и составил 3,1±1,8 балла.

При анализе влияния различных методик лечения на состояние окислительных процессов и активность антиоксидантной системы организма было установлено (табл. 1), что общая окислительная способность сыворотки крови больных псориазом с МС в группе СТ не изменилась (снижение на 1,8%, $p > 0,05$). Во 2-й и 3-й группах данный показатель снизился на 27,6% ($p < 0,05$) и на 55,6% ($p < 0,001$) соответственно.

Уровень ЛПНП-ок, представляющих собой продукт перекисного окисления липидов, в группе СТ не изменился (снижение на 1,2%, $p > 0,05$). Во 2-й группе снижение ЛПНП-ок составило 34,7% ($p < 0,05$). Общая антиоксидантная способность сыворотки крови также не изменилась в 1-й группе СТ (снижение на 1,6%, $p > 0,05$). Значительный прирост ОАС крови зафиксирован в 3-й группе - на 83,7% ($p < 0,05$).

Особенностью динамики супероксиддисмутазы в 1-й группе было отсутствие статистически значимого прироста данного показателя ($p > 0,05$). При лечении с применением IPL увеличение активности СОД было сопоставимым: во 2-й группе - на 60,6% ($p < 0,05$), в 3-й группе - на 133,3% ($p < 0,05$). Следовательно, наиболее эффективно снизить процессы ПОЛ и активировать антиоксидантную систему крови позволили лечебные методики с дополнительным одновременным применением IPL-терапии и семакса на фоне стандартной терапии.

В табл. 2 представлена динамика уровня кор-

тизола, АКТГ, β-эндорфина крови и показателей психосоматического статуса больных псориазом с МС при различных видах лечения.

При анализе содержания в крови больных псориазом с МС кортизола - гормона оси «гипофиз-надпочечники» (табл. 2) в 1-й группе не было получено статистически значимых его изменений ($p > 0,05$ для обоих показателей). Достоверное увеличение в крови уровня кортизола отмечено во 2-й группе - на 28,2% ($p < 0,05$), в 3-й группе - на 39,9% ($p < 0,05$). Что же касается уровня АКТГ в крови, то во всех группах, кроме СТ (снижение соответственно на 1,9%, $p > 0,05$), произошло достоверное его снижение - на 30,7% ($p < 0,05$) и на 40,1% ($p < 0,05$) соответственно.

При анализе влияния проводимой терапии на уровень эндогенного нейропептида β-эндорфина оказалось, что при таких вариантах лечения, как СТ, его исходное значение значимо не изменилось ($p > 0,05$). Во 2-й и 3-й группах уровень в крови β-эндорфина повысился на 45,2% ($p < 0,05$) и 57,8% ($p < 0,05$) соответственно. Как видно из табл. 2, во всех группах больных псориазом с МС после терапии было статистически значимое уменьшение уровня тревоги, но различной степени. Сопоставимый эффект уменьшения уровня тревоги отмечен в 1-й группе (СТ) - снижение соответственно на 31,2% по отношению к исходному состоянию ($p < 0,05$), в группах 2-й и 3-й - 63,6% ($p < 0,05$) и 79,3% ($p < 0,05$), что соответствовало значению уровня тревоги у лиц контрольной группы ($p > 0,05$). Исходный уровень депрессии достоверно снизился во всех группах. В количественном отношении уменьшение среднего балла депрессии в группе СТ составило 26,7% ($p < 0,05$), IPL+СТ - 56,4% ($p < 0,05$), а при комби-

Динамика уровня кортизола, АКТГ, β -эндорфина крови и психоземональных показателей у больных псориазом с МС под влиянием различных видов лечения

Группы обследованных		Показатели				
		Кортизол, мкг/дл	АКТГ, пг/мл	β -эндорфин, мкг/мл	Тревога, баллы	Депрессия, баллы
Здоровые лица		16 \pm 1,05	13,4 \pm 1,09	5,6 \pm 0,28	16,7 \pm 3,61	25,2 \pm 3,5
СТ	до лечения	8,97 \pm 1,19*	26,72 \pm 1,95*	2,89 \pm 0,47*	77,83 \pm 7,46*	81,8 \pm 7,98*
	после лечения	8,93 \pm 1,21*	26,22 \pm 1,93*	2,91 \pm 0,46*	53,55 \pm 7,43*#	59,96 \pm 8,08*#
IPL+СТ	до лечения	9,03 \pm 1,2*	26,81 \pm 1,89*	2,90 \pm 0,44*	77,5 \pm 8,42*	81,4 \pm 7,62*#
	после лечения	10,74 \pm 1,23*#	20,7 \pm 1,70*#	3,58 \pm 0,51*#	36,59 \pm 8,4*#	43,47 \pm 6,07*
C+IPL+СТ	до лечения	8,97 \pm 1,13*	26,81 \pm 2,01*	2,89 \pm 0,43*	77,36 \pm 8,27*	81,3 \pm 7,79#
	после лечения	12,55 \pm 1,15*#	16,07 \pm 0,98*#	4,56 \pm 0,55*#	16,01 \pm 7,33#	25,69 \pm 5,58#

* $p < 0,05$ – достоверность различий относительно здоровых лиц;

$p < 0,05$ – достоверность различий с показателями до лечения в соответствующей группе.

нированной терапии – 68,4% ($p < 0,05$), что соответствовало значению уровня депрессии у здоровых лиц ($p > 0,05$).

Заключение

Методика комбинированного лечения псориаза, протекающего на фоне метаболического синдрома, с применением наряду со стандартной медикаментозной терапией IPL-терапии и семакса позволяет достичь PASI 90 и 100 у большинства пациентов и оказывает наиболее выраженное положительное влияние на состояние перекисного окисления липидов, антиоксидантную защиту, гормональный и нейропсихосоматический статус, клинические проявления заболевания.

Литература

1. Лыкова С.Г., Спицына А.В., Моржанаева М.А. Метаболический синдром и псориаз как коморбидные состояния. Дальневосточный медицинский журнал. 2017; 1: 93-98 [Lykova S. G., Spitsyna A.V., Morzhanayeva M.A. Metabolic syndrome and psoriasis as comorbid states. Far East medical magazine. 2017;1:93-98. In Russian].
2. Salihbegovic E.M, Hadzigraphic N., Cickusic A.J. Psoriasis and metabolic syndrome. Med. Archiv. 2015; 69(2): 85–87.
3. Singh S.M., Narang T., Dogra S. et al. Psychiatric morbidity in patients with psoriasis. Cutis. 2016; 97(2): 107-112.

4. Uczniak S., Gerlicz Z.A., Kozłowska M, Kaszuba A. Presence of selected metabolic syndrome components in patients with psoriasis vulgaris. Postepy Dermatologii I Alergologii. 2016; 33(2): 114-119. doi.org/10.5114/ada.2016.59153.

5. Микрюков А.В. Особенности течения псориаза у больных с избыточной массой тела и ожирением. Клиническая дерматология и венерология. 2013; 6: 52-56 [Mikryukov A.V. Features of a course of psoriasis at patients with the excess body weight and obesity. Clinical dermatology and venereology. 2013; 6: 52-56. In Russian].

6. Brito-Luna M.J., Villanueva-Quintero D.G., Sandoval-Talamantes A.K. et al. Correlation of IL-12, IL-22, and IL-23 in patients with psoriasis and metabolic syndrome. Preliminary report. Cytokine. 2016;85:130-136. doi.org/10.1016/j.cyto.2016.06.020

7. Chiricozzi A, Raimondo A., Lembo S. et al. Crosstalk between skin inflammation and adipose tissue-derived products: pathogenic evidence linking psoriasis to increased adiposity. Expert Rev Clin Immunol. 2016; 12(12): 1130-1299. doi.org/10.1080/17446666.2016.1201423.

Для корреспонденции / Corresponding author
Круглова Лариса Сергеевна / Kruglova Larisa
kruglovals@mail.ru

Конфликт интересов отсутствует

Анализ распределения полиморфизмов генов MMP1, XRCC1, HFE (2), GSTT у пациентов с инволютивными изменениями кожи в зависимости от морфотипа

О.В. Тарасова, М.Г. Кручинская, М.А. Авагумян

³ФГБ ДПО «Центральная государственная медицинская академия» УД Президента РФ, Москва

Analysis of the polymorphisms distribution of the genes MMP1, XRCC1, HFE (2), GSTT in patients with involutive skin changes depending on the morphotype

O.V. Tarasova, M.G. Kruchinskaya, M.A. Avagumyan

Central State Medical Academy of Department of Presidential Affairs, Moscow, Russia

Аннотация

В настоящее время активно изучаются вопросы влияния различных факторов на инволютивные процессы с определением окружения и компонентов внеклеточного матрикса в свете генетической детерминанты функциональной активности клеток кожи: регуляция апоптоза, хроническое воспаление. Однако данные вопросы требуют дальнейших исследований и анализа, что обуславливает актуальность исследования. Цель исследования – изучить полиморфизм генов MMP1, XRCC1, HFE (2), GSTT и провести анализ их ассоциации у пациентов с различными морфотипами старения кожи. В амбулаторных условиях под наблюдением находилось 38 пациентов с различными морфотипами старения, которые были разделены на 3 группы: мелкокоморщинистый морфотип, смешанный морфотип, деформационный морфотип. У всех пациентов был проведен буккальный соскоб стерильными ватными палочками для взятия материала на исследование с последующим генетическим анализом полиморфизма генов HFE (2), XRCC1, MMP1, GSTT. У пациентов с мелкокоморщинистым морфотипом отмечалось высокое значение шифра аллелей генов MMP1, XRCC1, GSTT, в то же время шифр аллеля гена HFE (rs1799945) и HFE (rs1800562) показал средние значения. У пациентов со смешанным морфотипом отмечалось высокое значение шифра аллелей генов MMP1, HFE (rs1799945) и HFE (rs1800562), GSTT, в то же время шифр аллеля гена XRCC1 показал средние значения. У пациентов с деформационным морфотипом отмечалось высокое значение шифра аллелей генов MMP1, XRCC1, GSTT, в то же время шифр аллеля гена HFE (rs1799945) и HFE (rs1800562) показал средние значения.

Ключевые слова: инволютивные изменения кожи, морфотипы старения, полиморфизм генов, HFE (2), XRCC1, MMP1, GSTT.

Abstract

Relevance. Currently, the influence of various factors on involutive processes with the definition of the environment and components of the extracellular matrix in the light of the genetic determinant of the functional activity of skin cells: the regulation of apoptosis, chronic inflammation is being actively studied. However, these issues require further research and analysis, which determines the relevance of the research. Objective: To study the polymorphism of the MMP1, XRCC1, HFE (2), GSTT genes and to analyze their associations in patients with different morphotypes of skin aging. Material and methods. In the outpatient setting, under observation there were 38 patients with different morphotypes of aging, who were divided into 3 groups: a small wrinkled morphotype, a mixed morphotype, a deformation morphotype. All patients underwent buccal scraping with sterile cotton buds to take the material for the study, followed by genetic analysis of the polymorphism of the HFE (2), XRCC1, MMP1, GSTT genes. The results of the study. In patients with a fine wrinkled morphotype, a high value of the cipher alleles of the MMP1, XRCC1, GSTT genes was noted, while the cipher of the HFE (rs1799945) and HFE (rs1800562) gene alleles showed average values. In patients with a mixed morphotype, a high cipher value for the alleles of the genes MMP1, HFE (rs1799945) and HFE (rs1800562), GSTT was noted, while the cipher of the XRCC1 gene allele showed average values. In patients with a deformation morphotype, a high value of the cipher of the alleles of the MMP1, XRCC1, GSTT genes was noted, while the cipher of the HFE (rs1799945) and HFE (rs1800562) gene alleles showed average values.

Key words: involutive skin names, aging morphotypes, gene polymorphism, HFE (2), XRCC1, MMP1, GSTT.

В настоящее время косметология представляет собой самостоятельную научную дисциплину, бурно развивающуюся высокотехнологичную область медицины. Фундаментальные исследования в области генетики, биохимии и биофизики кожи привели к появлению уникальных информативных методов диагностики и малоинвазивных омолаживающих технологий. Клиниче-

ские проявления старения кожи приводят к снижению самооценки и качества жизни, поэтому данное направление эстетической медицины характеризуется высокой социальной востребованностью. Проблема коррекции инволютивных изменений занимает значительное место в современной физиотерапии и косметологии. В соответствии с современной классификацией выде-

ляются различные морфотипы, которые отличаются не только клиническими признаками, но и по-разному реагируют на методы аппаратной и инъекционной эстетической коррекции [1]. Общеизвестными основными причинами развития инволютивных изменений кожи считаются хроническое воздействие факторов окружающей среды и прежде всего ультрафиолетового (УФ) излучения и генетические факторы [2]. Каждый из вышеобозначенных факторов в одно и то же время участвует в формировании возрастных изменений, однако, по-видимому, именно генетическая составляющая определяет различия в морфотипах. В настоящее время активно изучаются вопросы влияния различных факторов на инволютивные процессы с определением окружения и компонентов внеклеточного матрикса в свете генетической детерминанты функциональной активности клеток кожи: регуляция апоптоза, хроническое воспаление. Кроме того, исследования последних лет показали, что белки внеклеточного матрикса кожи, которые отвечают за формирование его структуры и трансдукцию сигнальных клеточных путей, могут непосредственно влиять и на процессы старения [3,4]. Однако данные вопросы требуют дальнейших исследований и анализа, что обуславливает актуальность исследования.

Цель исследования: изучить полиморфизм генов MMP1, XRCC1, HFE (2), GSTT и провести анализ их ассоциации у пациентов с различными морфотипами старения кожи.

Материал и методы

В амбулаторных условиях под наблюдением находилось 38 пациентов с различными морфотипами старения. Все пациенты в зависимости от морфотипа кожи (классификация Юсовой Ж.Ю., 2016) были распределены на 3 группы:

1-я группа: пациенты с мелкоморщинистым морфотипом (12 пациентов, 31,5%);

2-я группа: пациенты со смешанным морфотипом (14 пациентов, 36,8%);

3-я группа: пациенты с деформационным морфотипом (12 пациентов, 31,5%).

У всех пациентов был проведен буккальный соскоб стерильными ватными палочками для взятия материала на исследование с последующим генетическим анализом полиморфизма генов HFE (2), XRCC1, MMP1, GSTT.

Клиническая картина при различных морфотипах отличается преобладанием тех или иных симптомов. Так при мелкоморщинистом морфотипе отмечается ксероз с признаками обезвоживания. В анамнезе преобладают жалобы на чув-

ство стянутости, сухость, постоянную потребность в нанесении увлажняющих средств. Для этого типа старения характерны нарушения пигментации, выраженные «гусиные лапки» в периорбитальной области, морщинистость верхнего и нижнего века, «гофре» в области верхней губы и области подбородка. Дерма у таких пациентов тонкая, подкожная жировая клетчатка развита слабо, поэтому вплетение мимических мышц в кожу вызывает выраженную экспрессию, образуя в этих местах микроразрывы волокнистых структур.

При смешанном морфотипе имеется сочетание признаков и мелкоморщинистого, и деформационного типа. Дерма в определенных участках, в средней трети, как правило, имеет достаточную толщину, тогда как в других зонах тонкая, со снижением толщины подкожной жировой клетчатки. Поэтому на разных участках лица отмечаются проявления деформационного (в средней трети лица) и морщинистого (периорбитальная область, лоб) морфотипов старения. Как правило, для такого типа старения характерна тонкая кожа с гиперкератозом, пигментацией, выраженными «гусиными лапками» в периорбитальной области, складчатость верхнего и нижнего века, периоральной области, а также пастозность, выраженность носогубной складки, нарушение овала лица.

Деформационный морфотип клинически проявлялся снижением упругости мягких тканей лица и шеи. Как правило, структуры на лице выражены массивно (плотная кожа, выраженные жировые пакеты), поэтому данные проявления связаны с гравитационной составляющей. Для деформационного морфотипа характерны пастозность, выраженность глубоких складок, птоз тканей, что ведет к изменению овала лица, избытку кожи в области век, появлению двойного подбородка, обвисанию кожи нижней трети лица. Очень часто имеют место проявления купероза. Мелкие морщины, как правило, отсутствуют. Это связано в первую очередь с тем, что дерма достаточно выражена по толщине и мимические мышцы, вплетаясь в кожу, не имеют достаточных ресурсов к экспрессии.

Такие различия в клинической картине могут иметь в качестве предикторов определенные генетические маркеры, определяющие предрасположенность к тому или иному типу старения кожи. Исследования в данном направлении имеют перспективу для разработки алгоритма дифференцированного применения различных методов эстетической коррекции.

Метод генетического анализа

В работе были использованы реактивы: Tween 20 (Serva, USA), SDS, Tris-base (ICN, USA), акриламид (ICN, USA), N,N- метилен бисакриламид (ICN, USA), ПСА (Sigma), ТЭМЕД (Reanal). Ферменты: Taq-полимераза (ИХБФМ), лизоцим (Serva), протеиназа К (Serva). Все остальные реактивы: KCl, MgCl₂, (NH₄)₂SO₄, ЭДТА, NaCl, NaAc, NaOH, HCl были отечественного производства и имели категорию не ниже осч. Дезоксинуклеотидтрифосфаты (dNTP) и олигонуклеотидные праймеры были синтезированы в ИХБФМ СОРАН.

Генотипирование однонуклеотидных замен в генах HFE (rs1799945), HFE (rs1800562), XRCC1 (rs25487), MMP1 (rs1799750), GSTT (POL_GF_49) проводили методом генотипирования однонуклеотидных замен в режиме реального времени с использованием конкурирующих TaqMan-зондов, комплементарных полиморфным участкам ДНК. Зонды отличаются по структуре на один нуклеотид, соответствующий SNP (находится в центре олигонуклеотидного зонда). В реакционной смеси зонды конкурируют друг с другом за гибридизацию с матрицей. При полной комплементарности матрицы и зонда гибридизация будет эффективнее, чем в случае неполной комплементарности. Следовательно, накопление флюоресцентного сигнала, соответствующего полностью комплементарному зонду, будет преобладать.

Основным параметром, который учитывали для каждой из реакций, являлось соотношение значений флюоресценции (relative fluorescence unit, или RFU) в диапазонах эмиссии красителей FAM и R6G. Так, для генотипа C/C (MMP1) интенсивность флюоресценции увеличивалась преимущественно в диапазоне R6G, при генотипе T/T (MMP1) интенсивность флюоресценции увеличивалась преимущественно в диапазоне FAM, при гетерозиготном генотипе интенсивность флюоресценции увеличивалась в обоих диапазонах.

Важным критерием достоверности генотипирования служила кластеризация генотипов в группы, строившаяся на основе показателей интенсивности флюоресценции (в относительных единицах флюоресценции - RFU).

Каждый образец амплифицировался с использованием пары праймеров и двух зондов, несущих «гаситель» на 3'-конце и разные флюоресцентные красители (FAM либо R6G) на 5'-конце. Общий объем реакционной смеси составлял 25 мкл, смесь содержала 40-100 нг ДНК; 300 нМ каждого праймера; по 100-200 нМ Taqman-зондов, конъю-

гированных с FAM или R6G; 200 мкМ-ные dNTP, амплификационный буфер термостабильную Taq-полимеразу – 0,5 ед. акт. /реакц.

ПЦР проводилась в следующих условиях: начальная денатурация 3' при 96 °С; затем 40 циклов, включающих денатурацию при 96°С – 8", отжиг праймеров и последующую элонгацию при 60°С – 35" (каждый шаг сопровождался регистрацией флюоресцентного сигнала в диапазонах, соответствующих интервалам флюоресценции флюорофоров FAM и R6G).

Типирование полиморфных локусов HFE (rs1799945), HFE (rs1800562), XRCC1 (rs25487), MMP1 (rs1799750), GSTT (POL_GF_49) проводили методом Fluorescent melt curve analysis (FMCA) с использованием флюоресцентно-меченого олигонуклеотидного зонда с последующим плавлением амплификационных продуктов и анализом кривых плавления. Суть метода заключается в том, что участок гена, содержащий полиморфную замену, амплифицируется с использованием прямого и обратного праймеров, при этом для преимущественной наработки одной из цепей концентрация одного из праймеров в несколько раз превышает концентрацию другого (лимитирующий праймер). В амплификационную смесь также добавляется олигонуклеотидный зонд, комплементарный полиморфному участку нарабатываемой цепи и несущий на 5'-конце флюоресцентную метку, а на 3'-конце – тушитель флюоресценции. Далее амплификационная смесь инкубируется при температуре, позволяющей зонду образовать дуплекс с наработанной цепью, и плавится со съемом сигнала в режиме реального времени. Кинетика плавления дуплекса различается благодаря полной или неполной гибридизации зонда с амплификационным продуктом, содержащим полиморфную замену, что позволяет определить генотип образца. В случае полной гибридизации температура, при которой цепи плавилась, была выше, чем в случае неполной. Краситель флюоресцировал с разной интенсивностью в зависимости от того, прикреплен ли зонд к ДНК или нет, соответственно в момент плавления дуплекса флюоресценция резко падала.

Полимеразную цепную реакцию проводили в конечном объеме 20 мкл, содержащем 65 мМ Tris-HCl, 16 мМ (NH₄)₂SO₄; 0,05% Tween 20; 3 мМ MgCl₂, 0.2 мМ dNTP, 20-100 нг ДНК, 1 ед. акт. KlenTaq-ДНК-полимеразы и растворы олигонуклеотидных праймеров и зондов в следующих концентрациях: лимитирующий праймер – 0.1 мМ, избыточный праймер - 1 мМ и зонд - 0.1 мМ. Амплификация проводилась с помощью ам-

плификатора iCycler iQ5 (Bio-Rad, США) в следующих условиях: начальная денатурация 3' при 96°C; затем 55 циклов, включающих денатурацию при 96°C-8 с, отжиг праймеров и последующую элонгацию при 58°C- 20 с (каждый шаг сопровождался регистрацией флуоресцентного сигнала в диапазонах, соответствующих интервалам флуоресценции используемых флуорофоров), затем проводилась денатурация полученных амплификационных продуктов при 96°C – 20 с, гибридизация с зондом при 40°C – 20 с и съем кривой плавления полученных гибридных молекул в диапазоне 40–80°C с шагом 0,5°C в течение 10 с.

Для генотипа C/C интенсивность флуоресценции снижалась преимущественно при температуре 540, при генотипе G/G интенсивность флуоресценции снижалась преимущественно при температуре 640, при гетерозиготном генотипе интенсивность флуоресценции снижалась в обоих диапазонах.

Оценка результатов исследования проводилась по трехбальному шифру:

1 - гомозигота частый аллель (норма/норма), что соответствует отсутствию повышенного риска развития исследуемого признака (риск «среднепопуляционный»);

2 - гетерозигота (норма/мутация), что соответствует умеренному риску развития исследуемого признака;

3 - гомозигота редкий аллель (мутация/мутация), что соответствует значительному риску развития исследуемого признака (ген в отношении данного признака является фактором риска возникновения заболевания).

Результаты исследования полиморфизма генов MMP1, XRCC1, HFE (2), GSTT у пациентов с различными морфотипами кожи.

Было проведено исследование полиморфизма следующих генов:

Ген MMP1 – при воздействии УФ-излучения резко увеличивается его экспрессия, следствием чего является усиление активности ферментов, способных оказывать разрушающее воздействие на внеклеточный матрикс. Вследствие этого происходит деградация коллагена, а также фрагментарное разрушение и повреждение базальной мембраны, благоприятствующее проникновению меланина и меланоцитов в дерму. Это может способствовать возникновению стойкой гиперпигментации, хронического воспаления.

Ген XRCC1 (ген репарации ДНК) и ген BLM (кодирует белок, участвующий в поддержании стабильности ДНК в процессе ее репликации). При понижении активности вышеуказанных генов способность к репаративным процессам по-

нижена, следствием чего является накопление повреждений в ДНК.

Ген HFE – ассоциация с наследственным гемохроматозом. Полиморфизм HFE приводит к избыточному поглощению железа в желудочно-кишечном тракте, что опосредованно может способствовать возникновению гиперпигментации. Дефект гена HFE имеет широкое распространение в северо-европейских популяциях.

Ген GSTT – отвечает за активность фермента глутатион-S-трансферазы. При дефекте гена GSTT или его мутации данный фермент не образуется, вследствие чего значительно снижается нейтрализация токсичных соединений и снижается возможность эффективной коррекции оксидативного стресса.

Сравнительный анализ полиморфизмов генов MMP1, XRCC1, HFE (2), GSTT определил статистически значимую разницу в распределении аллелей между тремя группами пациентов (табл. 1).

1-я группа: ген MMP1: шифр аллеля 3 определен у 11 пациентов (91,6%), шифр аллеля 2 – у 1 пациента (8,4%), шифр аллеля 1 – у 0 (0%) пациентов; ген XRCC1: шифр аллеля 3 определен у 10 пациентов (83,4%), шифр аллеля 2 – у 1 пациента (8,3%), шифр аллеля 1 – у 1 пациента (8,3%); ген HFE (rs1799945): шифр аллеля 3 определен у 1 пациента (8,3%), шифр аллеля 2 – у 2 пациентов (16,7%), шифр аллеля 1 – у 9 пациентов (75%); ген HFE (rs1800562): шифр аллеля 3 определен у 0 пациентов (0%), шифр аллеля 2 – у 2 пациентов (16,6%), шифр аллеля 1 – у 10 (83,4%) пациентов; ген GSTT: шифр аллеля 3 определен у 5 пациентов (41,6%), шифр аллеля 2 – у 4 пациентов (33,3%), шифр аллеля 1 – у 3 пациентов (25,1%).

2-я группа: ген MMP1: шифр аллеля 3 определен у 12 пациентов (85,7%), шифр аллеля 2 – у 2 пациентов (14,3%), шифр аллеля 1 – у 0 пациентов (0%); ген XRCC1: шифр аллеля 3 определен у 1 пациента (7,3%), шифр аллеля 2 – у 2 пациентов (14,2%), шифр аллеля 1 – у 11 пациентов (78,5%); ген HFE (rs1799945): шифр аллеля 3 определен у 10 пациентов (71,6%), шифр аллеля 2 – у 2 пациентов (14,2%), шифр аллеля 1 – у 2 пациентов (14,2%); ген HFE (rs1800562): шифр аллеля 3 определен у 11 пациентов (78,5%), шифр аллеля 2 – у 3 пациентов (21,5%), шифр аллеля 1 – у 0 пациентов (0%); ген GSTT: шифр аллеля 3 определен у пациентов 9 (64,2%), шифр аллеля 2 – у 4 пациентов (28,5%), шифр аллеля 1 – у 1 пациента (7,3%).

3-я группа: ген MMP1: шифр аллеля 3 определен у 2 пациентов (16,6%), шифр аллеля 2 – у 2 пациентов (16,6%), шифр аллеля 1 – у 8 пациентов (66,8%); ген XRCC1: шифр аллеля 3 опреде-

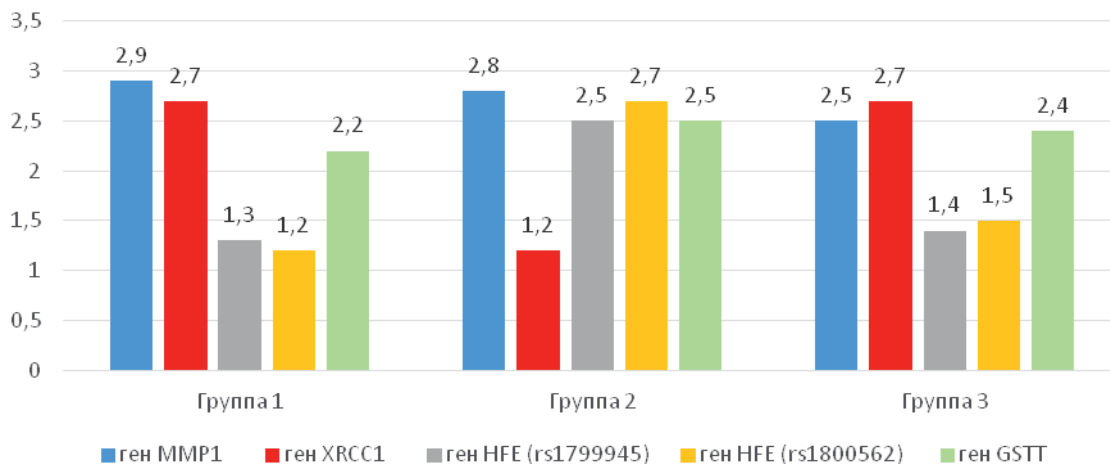


Рисунок. Среднее значение шифра аллелей генов MMP1, XRCC1, HFE (2), GSTT у пациентов с различными морфотипами кожи.

лен у 9 пациентов (75%), шифр аллеля 2 – у 3 пациентов (25%), шифр аллеля 1 – у 0 пациентов (0%); ген HFE (rs1799945): шифр аллеля 3 определен у 3 пациентов (25%), шифр аллеля 2 – у 2 пациентов (16,6%), шифр аллеля 1 – у 7 пациентов (58,4%); ген HFE (rs1800562): шифр аллеля 3 определен у 1 пациента (8,3%), шифр аллеля 2 – у 4 пациентов (33,4%), шифр аллеля 1 – у 7 пациентов (58,3%); ген GSTT: шифр аллеля 3 определен у 7 пациентов (58,3%), шифр аллеля 2 – у 3 пациентов (25%), шифр аллеля 1 – у 2 пациентов (16,6%).

При этом у пациентов из 1-й группы среднее значение шифра аллеля гена MMP1 составило $2,9 \pm 0,1$ ($p < 0,01$), гена XRCC1 – $2,7 \pm 0,1$ ($p < 0,01$), гена HFE (rs1799945) – $1,3 \pm 0,1$ ($p < 0,01$), гена HFE (rs1800562) – $1,2 \pm 0,1$ ($p < 0,01$), гена GSTT – $2,2 \pm 0,1$ ($p < 0,01$). У пациентов из 2-й группы среднее значение шифра аллеля гена MMP1 составило $2,8 \pm 0,1$ ($p < 0,01$), гена XRCC1 – $1,2 \pm 0,1$ ($p < 0,01$), гена HFE (rs1799945) – $2,5 \pm 0,1$ ($p < 0,01$), гена HFE (rs1800562) – $2,7 \pm 0,1$ ($p < 0,01$), гена GSTT – $2,5 \pm 0,1$ ($p < 0,01$). У пациентов из 3 груп-

пы среднее значение шифра аллеля гена MMP1 составило $2,5 \pm 0,1$ ($p < 0,01$), гена XRCC1 – $2,7 \pm 0,1$ ($p < 0,01$), гена HFE (rs1799945) – $1,4 \pm 0,1$ ($p < 0,01$), гена HFE (rs1800562) – $1,5 \pm 0,1$ ($p < 0,01$), гена GSTT – $2,4 \pm 0,1$ ($p < 0,01$) (см. рисунок).

Выводы

1. Соответственно, у пациентов с мелкопористым морфотипом отмечалось высокое значение шифра аллелей генов MMP1, XRCC1, GSTT, в то же время шифр аллеля гена HFE (rs1799945) и HFE (rs1800562) показал средние значения.

2. У пациентов со смешанным морфотипом отмечалось высокое значение шифра аллелей генов MMP1, HFE (rs1799945) и HFE (rs1800562), GSTT, в то же время шифр аллеля гена XRCC1 показал средние значения.

3. У пациентов с деформационным морфотипом отмечалось высокое значение шифра аллелей генов MMP1, XRCC1, GSTT, в то же время шифр аллеля гена HFE (rs1799945) и HFE (rs1800562) показал средние значения.

Таблица

Частота встречаемости полиморфных вариантов генов MMP1, XRCC1, HFE (2), GSTT у пациентов с различными морфотипами кожи, %

Группы пациентов и результаты сравнения групп	Гены														
	ген MMP1			ген XRCC1			ген HFE (rs1799945)			ген HFE (rs1800562)			ген GSTT		
	шифр аллеля			шифр аллеля			шифр аллеля			шифр аллеля			шифр аллеля		
	1	2	3	1	2	3	1	2	3	1	2	3	1	2	3
1-я группа	0/12 0%	1/12 8,4%	11/12 91,6%	1/12 8,3%	1/12 8,3%	10/12 83,4%	9/12 75%	2/12 16,7%	1/12 8,3%	10/12 83,4%	2/12 16,6%	0/12 0%	3/12 25,1%	4/12 33,3%	5/12 41,6%
2-я группа	0/14 0%	2/14 14,3%	12/14 85,7%	11/14 78,5%	2/14 14,2%	1/14 7,3%	2/14 14,2%	2/14 14,2%	10/14 71,6%	0/14 0%	3/14 21,5%	11/14 78,5%	1/14 7,3%	4/14 28,5%	9/14 64,2%
3-я группа	2/12 16,6%	2/12 16,6%	8/12 66,8%	0/12 0%	3/12 25%	9/12 75%	7/12 58,4%	2/12 16,6%	3/12 25%	7/12 58,3%	4/12 33,4%	1/12 8,3%	2/12 16,6%	3/12 25%	7/12 58,3%

4. Результаты проведенного генетического исследования могут быть рекомендованы для идентификации полиморфизма генов MMP1, XRCC1, HFE (2), GSTT, что позволит определять у пациентов генетические предикторы эффективности различных методов эстетической коррекции инволютивных изменений кожи.

Литература

1. Потехаев Н.Н., Круглова Л.С., Юсова Ж.Ю. Лазерные и клеточные технологии в коррекции возрастных изменений кожи. Инъекционные методы в косметологии. 2016; 1: 58-61 [Potekhaev N.N., Kruglova L.S., Yusova Zh.Yu. Laser and cellular technologies in the correction of age-related skin changes. Injection methods in cosmetology. 2016; 1: 58-61. In Russian.].

2. Потехаев Н.Н., Круглова Л.С. Лазер в дерматологии и косметологии. Москва: Capital Press; 2015: 289 с. [Potekhaev N.N., Kruglova L.S. Laser in dermatology and cosmetology. Moscow : Capital Press; 2015: 289 p. In Russian.].

3. Юсова Ж.Ю. Дифференцированное использование метода лазерофореза аутологичной плазмы с клетками крови при различных морфотипах инволютивных изменений кожи. Вестник последипломного медицинского образования. 2017; 1: 31-35 [Yusova Z.Yu. Differentiated use of autologous plasma laser phoresis with blood cells with different morphotypes of involutive skin changes. Bulletin of postgraduate medical education . 2017; 1: 31-35. In Russian.].

4. Zouboulis C. Clinical aspect and molecular diagnostics of skin aging. Clinics in dermatology. 2011; 29: 3–14.

Для корреспонденции / Corresponding author

Тарасова Ольга Викторовна / Tarasova Olga

1107@gmail.com

Конфликт интересов отсутствует

Фотодинамическая терапия: оценка эффективности при инволютивных изменениях кожи

А.Г. Стенько¹, Н.В. Бочкова², Индилова Н.И.¹

¹АО «Институт пластической хирургии и косметологии», Москва,

²ФГБУ ДПО «Центральная государственная медицинская академия» УД Президента РФ, Москва

Photodynamic therapy: evaluation of efficacy in involutive skin changes

A.G. Stenko¹, N.V. Bochkova²

¹Institute of plastic surgery and cosmetology, Moscow, Russia

²Central State Medical Academy of Department of Presidential Affairs, Moscow, Russia

Аннотация

Прогнозируя неуклонное и долгосрочное изменение демографических процессов, все большую значимость и актуальность приобретают научные исследования по разработке новых методов восстановительной коррекции инволютивных изменений кожи, направленных на обеспечение улучшения качества жизни и социально-экономической интеграции возрастного населения. Под наблюдением находилось 38 пациентов с признаками инволютивных изменений кожи (35 женщин, 3 мужчины). В зависимости от возраста пациенты были распределены на 2 подгруппы: А подгруппа – пациенты в возрасте от 40 до 49 лет, В подгруппа – в возрасте 50 – 55 лет. Всем пациентам проводилась фотодинамическая терапия с использованием светового когерентного излучения в двух диапазонах – 400 ± 2 и 660 ± 2 нм и топического фотосенсибилизатора хлорина Е6. Клинические методы включали: оценку признаков старения кожи и степень их выраженности по визуально-аналоговой шкале (ВАШ), а также дерматоскопию, корнеометрию, вапориметрию, себуметрию, рН-метрию, кутометрию. Применение фотодинамической терапии показало высокий эффект в отношении всех оцениваемых признаков инволютивных изменений кожи. У пациентов возрастной подгруппы до 49 лет результаты были статистически значимыми для показателей ксероза, увлажненности, цвета и тургора кожи ($p < 0,01$), пигментации и эластичности кожи ($p < 0,01$). У пациентов подгруппы старше 50 лет результаты были статистически значимыми для показателей ксероза, увлажненности ($p < 0,01$), пигментации и тургора кожи ($p < 0,02$), а также эластичности кожи ($p < 0,01$). При этом глубина и ширина морщин снизились в среднем на 18 и 12% соответственно. Фотодинамическая терапия является высокоэффективной в отношении эстетической коррекции инволютивных изменений кожи.

Ключевые слова: инволютивные изменения, фотодинамическая терапия, качественные характеристики кожи.

Abstract

Relevance. Predicting the steady and long-term change of demographic processes, scientific research on the development of new methods for the restorative correction of involutive skin changes, aimed at ensuring an improvement in the quality of life and the socio-economic integration of the age population, is becoming more and more important. Materials and methods. The study included 38 patients with signs of involutive skin changes (35 women, 3 men). Depending on age, the patients were divided into 2 subgroups: A subgroup - patients aged 40 to 49 years, B subgroup - aged 50 - 55 years. All patients received photodynamic therapy using coherent light radiation in two ranges - 400 ± 2 nm and 660 ± 2 nm and topical photosensitizer chlorin E6. Clinical methods included: assessment of signs of aging of the skin and the degree of their severity on a visual-analogue scale (VAS), dermatoscopy, corneometry, vaporimetry, sebimetry, pH-metry, cutometry. The results of the study. The use of photodynamic therapy showed a high effect in relation to all evaluated signs of involutive changes in the skin. In patients of the age subgroup up to 49 years old, the results were statistically significant for the indicators of xerosis, moisture, color and skin turgor ($p < 0.01$), pigmentation and skin elasticity ($p < 0.01$). In patients over 50 years old, the results were statistically significant for xerosis, moisture content ($p < 0.01$), pigmentation and skin turgor ($p < 0.02$), and skin elasticity ($p < 0.01$). At the same time, the depth and width of wrinkles decreased on average by 18% and 12%, respectively. Conclusions. Photodynamic therapy is highly effective in aesthetic correction of involutive changes in the skin.

Key words: involutive changes, photodynamic therapy, skin quality.

Старение организма является сложным многофакторным генетически детерминированным этапом онтогенеза, который сопровождается закономерным развитием возрастных изменений во всех органах и системах человеческого организма [1,2]. Изучение феномена старения, а также его медицинских, социальных и экономических аспектов носит междисциплинарный характер и приобретает все большее значение в свете

современной демографической структуры общества [3]. Прогнозируя неуклонное и долгосрочное изменение демографических процессов, все большую значимость и актуальность приобретают научные исследования по разработке новых методов восстановительной коррекции инволютивных изменений кожи, направленных на обеспечение улучшения качества жизни и социально-экономической интеграции возраст-

ного населения [4]. Возрастные изменения кожи, сопровождаются не только развитием морфобиологических нарушений, но также оказывают негативное влияние на психоэмоциональную сферу и социальную активность личности [5]. В связи с этим научная разработка современных физиотерапевтических методов, направленных на эффективную коррекцию инволютивных изменений кожи, представляет собой актуальную проблему восстановительной медицины и косметологии.

Цель исследования: на основании изучения качественных характеристик кожи научно обосновать целесообразность применения фотодинамической терапии в коррекции инволютивных изменений кожи.

Материал и методы

Критерии включения в исследование: возраст пациентов от 40 до 55 лет, признаки хроностарения и фотоповреждения кожи, подписанное информированное согласие, высокая комплаентность. Критерии невключения в исследование: наличие противопоказаний для проведения процедур фотодинамической терапии (ФДТ).

Под наблюдением находилось 38 пациентов с признаками инволютивных изменений кожи (35 женщин, 3 мужчины). В зависимости от возраста пациенты были распределены на 2 подгруппы: А подгруппа – пациенты в возрасте от 40 до 49 лет, В подгруппа – в возрасте 50 – 55 лет.

Всем пациентам проводилась фотодинамическая терапия с использованием светового когерентного излучения в двух диапазонах – 400 ± 2 и 660 ± 2 нм и топического фотосенсибилизатора хлорина Е6.

Клинические методы включали: оценку признаков старения кожи и степени их выраженности по визуально-аналоговой шкале (ВАШ), дер-

матоскопию (Aramo SG и программного обеспечения «Skin XP Pro») с целью определения выраженности морщин и пигментации (в условных единицах). Проводилась корнеометрия (Corneometer CM 825), вапориметрия (теваметрия) (Tewameter TM300), себуметрия (Sebumeter SM 815), pH-метрия (Skin-pH-Meter® PH 905), кутометрия (Cutometr MPA 580). Значения, принятые за норму для качественных характеристик кожи, определялись у 10 добровольцев в возрасте 40-49 лет и у 10 добровольцев в возрасте 50-55 лет. Контрольные точки в исследовании: до терапии, через 3 мес. Анализ и обработка статистических данных выполнялись с программным обеспечением STATISTICA 6.0 и BMDP для IBMPC с применением общепринятых статистических методов.

Результаты исследования

Анализ полученных данных клинических и специальных методов исследования показал значительное снижение выраженности всех клинических признаков инволютивных изменений кожи после проведения фотодинамической терапии в обеих возрастных подгруппах. Наибольший регресс отмечался в отношении таких симптомов, как ксероз, пигментация и снижение тургора, эластичности. Более существенные статистически значимые положительные изменения данных показателей ($p < 0,01$) были зафиксированы у пациентов А подгруппы в сравнении с пациентами В подгруппы (рис. 1,2).

По данным цифровой дерматоскопии наблюдалась положительная динамика в отношении степени выраженности морщин у всех пациентов вне зависимости от возраста. Однако показатель глубины морщин у пациентов в А подгруппе в 1,3 раза достоверно превысил данный показатель в В подгруппе. Подобная динамика отмеча-

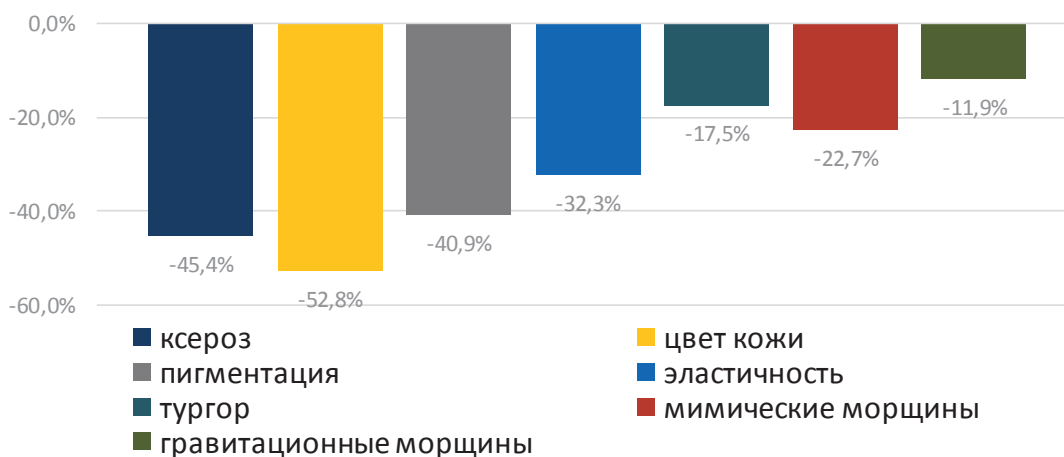


Рис. 1. Динамика степени выраженности клинических признаков инволютивных изменений кожи по данным динамики индекса VAS у пациентов А подгруппы после ФДТ (3 мес).

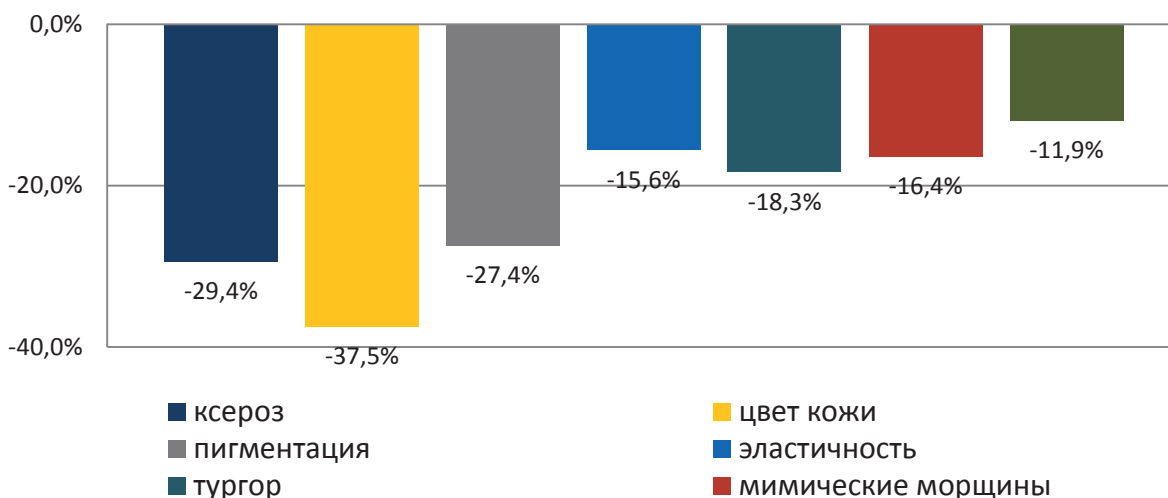


Рис. 2. Динамика степени выраженности клинических признаков инволютивных изменений кожи по данным динамики индекса VAS у пациентов В подгруппы после ФДТ,

лась в отношении показателя ширины морщин, который улучшился в 1,4 раза более значимо у пациентов А подгруппы по сравнению с подгруппой В (табл. 1). Таким образом, в результате коррекции инволютивных изменений кожи методом ФДТ, по данным цифровой дерматоскопии, удалось достичь уменьшения степени выраженности морщин в среднем на 18% в подгруппе А и на 12% в подгруппе В.

Для процесса старения характерно снижение влажности кожи, при этом в соответствии с критериями оценки в А подгруппе данный показатель соответствовал «низкому нормальному» ($48,3 \pm 3,2$ усл.ед.), в В подгруппе - «низкому» ($40,3 \pm 3,1$ усл.ед.) уровню. Оценка динамики по-

казателя влажности кожи на фоне фотодинамической терапии показала тенденцию к повышению, наиболее выраженную в А подгруппе. Показатель трансэпидермальной потери воды у всех пациентов отличался в сторону повышения, наиболее существенное увеличение данного параметра регистрировалось у пациентов старшей возрастной подгруппы и в 1,6 раза превысило значения, принятые за норму. После проведения терапии ТЭПВ значительно снизилась в данной возрастной подгруппе до значений, близких к средненормальным ($17,2 \pm 1,5$). У пациентов А подгруппы до лечения увеличение ТЭПВ по отношению к средненормальному было менее выражено, чем в старшей возрастной подгруппе, и на

Таблица 1

Динамика показателей степени выраженности морщин (глубины и ширины) до и после (3 месяца) ФДТ по данным цифровой дерматоскопии

Показатели степени выраженности морщин	А подгруппа			В подгруппа		
	до	после	значение <i>p</i>	до	после	значение <i>p</i>
Глубина (мкм)	$31,01 \pm 1,48$	$26,85 \pm 1,53$	$p < 0,01$	$34,57 \pm 1,45$	$30,07 \pm 1,46$	$p < 0,01$
Ширина (мкм)	$0,156 \pm 0,004$	$0,137 \pm 0,004$	$p < 0,01$	$0,162 \pm 0,005$	$0,141 \pm 0,005$	$p < 0,01$

Таблица 2

Динамика функциональных параметров состояния кожи до и после фракционной микроигольчатой радиочастотной терапии

Функциональные параметры состояния кожи	А подгруппа			В подгруппа		
	до	после	значение <i>p</i>	до	после	значение <i>p</i>
Влажность	$48,3 \pm 3,2$	$60,8 \pm 4,1$	$p < 0,01$	$40,3 \pm 3,1$	$53,4 \pm 4,5$	$p < 0,01$
ТЭПВ	$15,3 \pm 1,7$	$9,4 \pm 1,6$	$p < 0,02$	$22,9 \pm 1,5$	$15,4 \pm 1,9$	$p < 0,05$
Жирность	$192,9 \pm 43,5$	$205 \pm 51,3$	$p < 0,05$	$164,3 \pm 52,2$	$177,5 \pm 48,3$	$p < 0,02$
pH-метрия	$5,89 \pm 0,04$	$5,48 \pm 0,02$	$p < 0,05$	$6,02 \pm 0,05$	$5,81 \pm 0,03$	$p < 0,05$
Эластичность	$0,57 \pm 0,11$	$0,82 \pm 0,13$	$p < 0,01$	$0,55 \pm 0,08$	$0,74 \pm 0,11$	$p < 0,01$

фоне лечения оказалась в пределах нормальных ($9,4 \pm 1,6$) значений. При оценке функциональных параметров кожи до восстановительной коррекции было выявлено достоверное снижение, коррелирующее с увеличением возраста (в пределах нормальных значений) продукции себума, после лечения в подгруппах отмечалось увеличение продукции себума. При измерении исходных значений рН кожи отмечалось смещение в сторону защелачивания разной степени выраженности во всех возрастных подгруппах. На фоне терапии уровень рН приближал к 5,5. Эластичность кожи, наряду с вышеописанными параметрами, снижалась с увеличением возраста. По результатам кутометрии, после ФДТ было отмечено значительное повышение параметра общей эластичности в А подгруппе более чем на 40% и более чем на 33% в В подгруппе (табл. 2).

Таким образом, при коррекции инволютивных изменений кожи методом ФДТ наблюдается положительная динамика вышеописанных функциональных параметров кожи, что свидетельствует о восстановлении нарушенных с возрастом барьерных и биомеханических свойств кожи.

Заключение

Применение фотодинамической терапии показало высокий эффект в отношении всех оцениваемых признаков инволютивных изменений кожи. У пациентов возрастной подгруппы до 49 лет результаты были статистически значимыми для показателей ксероза, увлажненности, цвета и тургора кожи ($p < 0,01$), пигментации и эластичности кожи ($p < 0,01$). У пациентов подгруппы старше 50 лет результаты были статистиче-

ски значимыми для показателей ксероза, увлажненности ($p < 0,01$), пигментации и тургора кожи ($p < 0,02$), а также эластичности кожи ($p < 0,01$). При этом глубина и ширина морщин снизились в среднем на 18 и 12% соответственно.

Литература

1. Анисимов В.Н. Молекулярные и физиологические механизмы старения. 2 т. 2-е изд., перераб. и доп. Наука. 2008; 1: 69-70 [Anisimov V.N. Molecular and physiological mechanisms of aging. 2 t. 2nd ed., Pererab. and add.-Science. 2008; 1: 69-70. In Russian.].
2. Аравийская Е.Р. Руководство по дерматокосметологии. Е.Р. Аравийская, Е.В. Соколовский. СПб: Фолиант; 2008: 110-291 [Arabiyskaya E.R. Guide. Dermatocosmetology. E.R. Arabianskaya, E.V. Sokolovsky. SPb: Folio; 2008: 110-291. In Russian.].
3. Разумов А.Н. Современные методы диагностики и физиотерапевтические методы коррекции возрастных изменений кожи. А.Н. Разумов, Е.С. Васильева. Физиотерапевт. 2010; (10): 38-46 [Razumov A.N. Modern methods of diagnosis and physiotherapy methods for the correction of age-related skin changes. A.N. Razumov, E.S. Vasiliev. Fizioterapevt (Physio). 2010; (10): 38-46. In Russian.].
4. Круглова Л.С., Шептуй О.В., Жукова О.В. Современный взгляд на фототехнологии при фотоиндуцированном повреждении и хроностарении кожи. Физиотерапевт. 2014; 4: 51-63 [Kruglova LS, Shepty OV, Zhukova OV. Modern view on photo technology with photoinduced damage and chrono-aging of the skin. Fizioterapevt (Physio). 2014; 4: 51-63. In Russian.].
5. Proksch E. Aged skin and skin care. Z. Gerontol. Geriatr. 2015; 48(4): 325-330.

Для корреспонденции / Corresponding author
Стенько Анна Германовна / Stenko Anna
Stenko1@rambler.ru

Конфликт интересов отсутствует

Современные возможности использования комбинированных лазерных технологий в коррекции инволютивных изменений мягких тканей лица

Н.Е. Мантурова¹, И.В. Брагина²

¹АО «Институт пластической хирургии и косметологии», Москва,

²ФГБУ ДПО «Центральная государственная медицинская академия» УД Президента РФ, Москва

Modern possibilities of using combined laser technologies in the correction of involutive changes in the face soft tissues

N.E. Manturova¹, I.V. Bragina²

¹Institute of plastic surgery and cosmetology, Moscow, Russia,

²Central State Medical Academy of Department of Presidential Affairs, Moscow, Russia

Аннотация

Перспективные направления современной эстетической медицины включают использование комбинированных методов, позволяющих воздействовать на различные морфоструктуры кожи, что значительно повышает эффективность и способствует пролонгации полученного результата. Возможности аппаратной косметологии шагнули далеко вперед и зачастую могут конкурировать с хирургическими вмешательствами. В этом отношении именно лазерные технологии являются технологией выбора при коррекции возрастных изменений. Под наблюдением находилось 116 пациентов в возрасте от 45 до 50 лет с инволютивными изменениями кожи лица, которые в зависимости от морфотипа кожи были распределены на 3 группы. Всем пациентам проводили комбинированную лазерную терапию в 4 этапа с воздействием на кожу и слизистую полости рта. В работе использовались Er:YAG лазер режим SMOOTH и Basic, Nd:YAG, режим Frac3 и PIANO. Применение комбинированного метода у пациентов с различными морфотипами инволютивных изменений способствует выраженному улучшению качественных характеристик кожи, что подтверждается повышением индекса дерматологического статуса при деформационном морфотипе на 41,6%, при мелкоморщинистом морфотипе – на 28,2%, при смешанном - на 29,8%. Под влиянием комбинированной лазеротерапии отмечается восстановление эпидермально-дермальной структуры кожи, что подтверждается увеличением толщины эпидермиса и дермы, а также коэффициента ультразвуковой плотности дермы. Комбинированная методика является высокоэффективной в отношении эстетической коррекции инволютивных изменений кожи у пациентов с различными морфотипами кожи лица.

Ключевые слова: инволютивные изменения, морфотипы старения, лазерная терапия, Er:YAG, Nd:YAG, качественные характеристики кожи, ультразвуковое сканирование.

Abstract

Relevance. Promising areas of modern aesthetic medicine include the use of combined methods that allow you to influence different skin morphostructures, which significantly increases the effectiveness and contributes to the prolongation of the result. The possibilities of hardware cosmetology have leaped forward and often can compete with surgical interventions. In this regard, it is laser technology that is the technology of choice in the correction of age-related changes. Materials and methods. The study included 116 patients aged 45 to 50 years with involutive changes in the skin of the face, which, depending on the morphotype of the skin, were divided into 3 groups. All patients underwent combined laser therapy in 4 stages with effects on the skin and oral mucosa. Er: YAG laser mode SMOOTH and Basic, Nd: YAG, Frac3 mode and PIANO mode were used. The results of the study. The use of the combined method in patients with various morphotypes of involutive changes contributes to a pronounced improvement in the quality characteristics of the skin, as evidenced by an increase in the dermatological status index with a deformation morphotype by 41.6%, with a small wrinkle morphotype by 28.2%. Under the influence of combined laser therapy, the epidermal-dermal structure of the skin is restored, as evidenced by an increase in the thickness of the epidermis and dermis, as well as the coefficient of ultrasound density of the dermis. Conclusions. The combined technique is highly effective in aesthetic correction of involutive skin changes in patients with different facial skin morphotypes.

Key words: involutive changes, aging morphotypes, laser therapy, Er:YAG, Nd:YAG, skin quality, ultrasound scan.

В последнее время среди аппаратных методов коррекции большое значение придается лазерным технологиям, в том числе и высокоинтенсивным [1]. Изначально использование высокоинтенсивного лазера при шлифовке (абляции) имело большое количество осложнений. В дальнейшем технологии были усовершенствованы и

на сегодняшний день представлены современными технологиями, когда воздействие проводят множественными расфокусированными микролучами в одном импульсе, что сделало методику более щадящей с использованием достаточной мощности [2]. Фракционный аблятивный метод оказался высокоселективным, осложнений

стало гораздо меньше, но тем не менее воздействие остается агрессивным и требует достаточных резервов дермы для восстановления структур [3]. Кроме того, при различных типах старения кожи, ответный потенциал дермы проявляет себя по-разному. Так, например, при деформационном типе реабилитационный период более короткий и клинический ответ более выраженный [4]. А при мелкоморщинистом типе потенциала ответа недостаточно и гораздо чаще встречаются осложнения в виде гиперпигментации, усиления сухости кожи, эластоз и рубцовые деформации [2,4]. В последнее время очень много работ посвящено вопросам реабилитации и, как следствие, разработке комбинированных и сочетанных методов, позволяющих не только улучшить прогноз достаточно агрессивных методик, но и приводящих к усилению клинического ответа [3].

Цель исследования: разработать комбинированную методику с использованием Er:YAG и Nd:YAG лазеров при воздействии на кожу лица и слизистую полости рта и оценить ее эффективность при различных морфотипах кожи.

Материалы и методы

Под наблюдением находилось 116 пациентов в возрасте от 45 до 50 лет с инволютивными изменениями кожи лица. Критерии включения в исследование: пол – женский и мужской, возраст – 45-50 лет, подписанное информированное согласие. Критерии невключения: заболевания кожи в активной фазе, герпетические и другие инфекционные процессы на коже в период обострения, общие инфекционные заболевания, хронические соматические заболевания в стадии обострения, психические заболевания, прием антидепрессантов, препаратов, воздействующих на центральную нервную систему, эпилепсия, склонность к образованию келлоидных рубцов, онкологические заболевания, прием ретиноидов, фотосенсибилизаторов, беременность, патология свертывающей системы крови (тромбоцитопения, гемодинамическая нестабильность, антифосфолипидный синдром, антикоагулянтная терапия), выраженная иммунодепрессия, заболевания соединительной ткани (синдром Элерса-Данлоса, склеродермия).

В зависимости от морфотипа кожи (актуализированная классификация Ж.Ю. Юсова, 2017) пациенты были разделены на 3 группы: 1-я группа – деформационный морфотип, 2-я группа – мелкоморщинистый морфотип, 3-я группа – смешанный морфотип. Морфотипы определялись клинически при визуальном осмотре и дерматоскопии. Всем пациентам проводилась одно-

кратная процедура комбинированной лазерной терапии по разработанной авторской методике, которая позволяет воздействовать не только на эпидермальные слои кожи, но и на дерму.

Протокол проведения процедуры: после очищения кожи и местной анестезии осуществляется воздействие фракционным лазером Er:YAG, параметры воздействия: 7-10 Дж/см², режим SMOOTH. Обработка слизистых оболочек полости рта проводилась последовательно по зонам: внутренняя область щек, внутренняя область верхней губы, внутренняя область нижней губы, щеки: обработка осуществлялась в 4 прохода, количество импульсов в одну точку – 4, губы: обработка осуществлялась в 4 прохода, количество импульсов в одну точку – 4. Второй этап Nd:YAG, режим Frac3, количество проходов – 5, параметры воздействия: R33 – пятно d 4 мм, 35 Дж/см², 0,3 мс, 10-15 Гц мощность 25-70 Дж/см² (зависит от эритематозной реакции). Третий этап: Nd:YAG режим PIANO (1-2 прохода), количество проходов зависит от реакции тканей пациента и определяется ощущением приятного глубокого тепла, параметры воздействия: R33 – пятно d 9 мм, 130 Дж/см², 5 с. Четвертый этап: Er:YAG технология Ultra Light Peel режим Basic, один проход без перекрытия, R11 – d 7 мм, 1 Дж/см², 2 Гц. Данная методика позволяет воздействовать на глубину от 5 до 150 мкм, затрагивая все слои кожи.

Оценка эффективности проводилась через 1 мес после процедуры. Для оценки состояния кожи был проведен визуальный тест исследователем по 3-балльной системе для следующих параметров: цвет, рельеф, птоз мягких тканей лица, компрессионный тест. При анализе данного теста подсчитывались баллы. Максимальное количество баллов составляет 12, минимальное – 4.

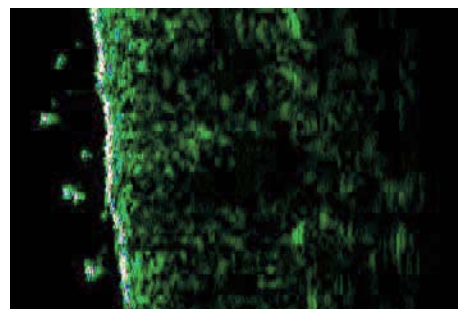
Для оценки эффективности процедур определяли морфологическую структуру кожи на основании данных высокочастотного ультразвукового сканирования (толщина и акустическая плотность эпидермально-дермальных слоев кожи). Измерение проводилось с помощью аппарата DUB Skin scanner 22-75 (ТМ, Германия), датчик 75 МГц (Регистрационное удостоверение МЗ № ФС 2005/1123 от 17.08.2005). В аппарате имеется В-режим сканирования, который дает возможность построения двумерного изображения в цвете вертикального среза дермы на глубину проникновения ультразвуковой волны (около 4,5 мм), ширина сканируемого участка 12,8 мм. Разрешение используемого аппарата составляет 21 мкм. Используемый неинвазивный метод позволяет определить состояние внутренней структуры дермы и оценить происходящие измене-

ния в тканях в динамике. Для описания структуры дермы использовалось деление ткани на две зоны: А_н – плотность акустическая зоны нижней половины, А_в – плотность зоны верхней половины. Кроме того, в аппарате предусмотрена функция оценки выраженности микрорельефа, акустической плотности, толщины и ультразвуковой структуры эпидермиса и дермы. При проведении сравнительного анализа толщины и плотности дермы исследования проводились в одной и той же точке: линия крыло носа-козелок – верхняя граница, 2 см отступя от крыла носа сканировалась кожа в квадрате 3×3 см. Данный участок был выбран с учетом максимальных инволютивных признаков ввиду отсутствия связочного аппарата в данной зоне и выраженности гравитационного воздействия на ткани.

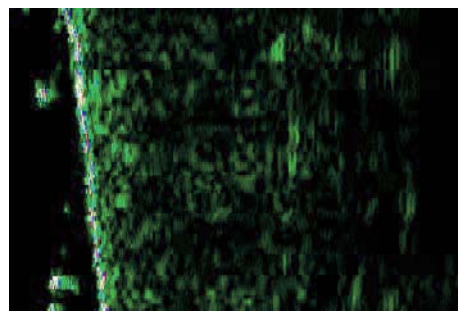
Результаты исследования

Компрессионный тест в I группе улучшился 1,5 раза, в II группе – в 1,3 раза и в III группе – в 1,2 раза. Цвет кожи согласно тесту улучшился в I группе на 23,7%, в II группе и в III группе еще в более значительной степени - на 34,8 и 32,4% соответственно. Рельеф кожи улучшился достоверно значимо во всех группах – 25,2; 33,6 и 31,8% соответственно. Птоз мягких тканей лица значительно уменьшился. Так данный показатель улучшился в I группе на 49,4%, однако при морщинистом и смешанном типах не в столь значительной степени: - 22,1 и 23,9%. Суммарный индекс в I группе улучшился на 41,6%, в II группе – на 28,2%, в III группе – на 29,8% (табл. 1).

До проведения комбинированной лазерной терапии на ультразвуковой картине при деформационном морфотипе определялись признаки межклеточного отека, структуры неоднородны и гипохогенны, отмечалось уменьшение толщины дермы при сниженной ее акустической плотности, эпидермис не имел достоверно значимых измене-



до



после

Рис. 1. Пример ультразвукового исследования кожи лица у пациента с деформационным морфотипом до и после проведения комбинированной лазеротерапии.

ний. После эстетической коррекции наблюдалось уплотнение дермы, что выражалось в увеличении акустической плотности ткани (табл. 2). Микрорельеф после проведенного лечения в данной группе выравнивался, что положительно сказывалось на клиническом эстетическом эффекте (рис. 1).

Ультразвуковая картина при мелкоморщинистом типе характеризовалась линейными структурами в эпидермисе, визуализировались множественные участки с высокой степенью разволокненности, истончением и уменьшением акустической плотности дермы, широкой субэпидермальной гипохогенной полосой. У пациентов с мелкоморщинистым морфотипом старения толщина дермы и акустическая плотность также были снижены, тогда как эпидермис был с при-

Таблица 1

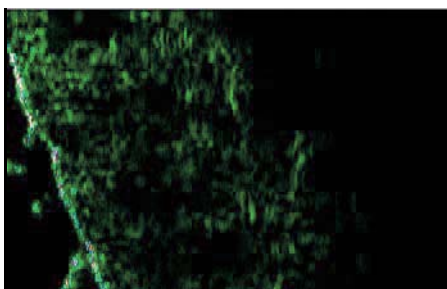
Динамика составляющих индекса оценки качественных характеристик кожи у пациентов с инволютивными изменениями до и после комбинированной лазерной терапии

Параметр (баллы)	I группа (n=39)	II группа (n=35)	III группа (n=42)
	деформационный морфотип	мелкоморщинистый морфотип	смешанный морфотип
Компрессионный тест	1,62±0,08/2,46±0,07**	2,44±0,07/3,21±0,05*	1,95±0,05/2,39±0,04**
Цвет	1,52±0,05/2,07±0,04**	1,36±0,06/2,12±0,08*	1,41±0,06/2,14±0,03*
Рельеф	1,53±0,06/2,04±0,04**	1,25±0,11/1,89±0,06*	1,37±0,05/2,02±0,08*
Птоз мягких тканей лица	1,45±0,07/2,88±0,11*	2,32±0,07/3,04±0,04*	2,19±0,05/2,92±0,11*
Суммарный индекс	5,31±0,06/9,11±0,23**	6,75±0,08/9,42±0,15*	6,71±0,08/9,53±0,06*

Примечание: P1 – сравнение с исходными показателями; * - p<0,05; ** - p<0,01.

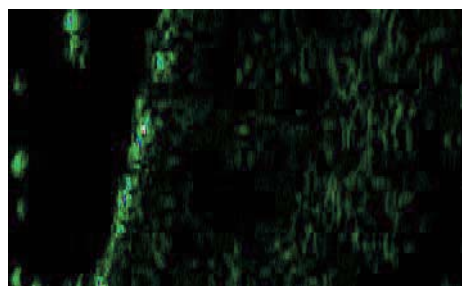


до

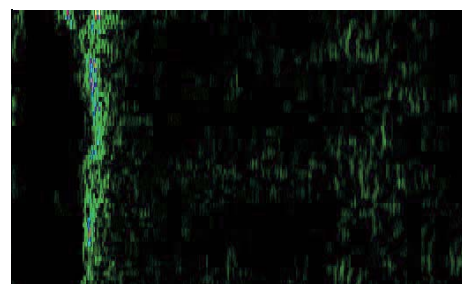


после

Рис. 2. Пример ультразвукового исследования кожи лица у пациента с мелкоморщинистым морфотипом до и после проведения комбинированной лазеротерапии.



до



после

Рис. 3. Пример ультразвукового исследования кожи лица у пациента со смешанным типом до и после проведения комбинированной лазерной терапии.

знаками кератоза. После эстетической коррекции наблюдались значительное увеличение акустической плотности и тенденция к уменьшению проявлений кератоза. Микрорельеф кожи при этом выравнивался (рис. 2).

При смешанном морфотипе визуализировалась неоднородная, гипэхогенная структура с субэпидермальной гипэхогенной полосой, истончением и уменьшением плотности дермы. эпидермис имел признаки незначительного кератоза в виде утолщения и уплотнения. После комбинированной лазеротерапии признаки кератоза значительно уменьшились, акустическая плотность дермы увеличилась, при этом толщина дермы также имела тенденцию к увеличению. После проведения процедур в данной группе микрорельеф кожи значительно выравнивался (рис. 3).

Таким образом, анализируя полученные данные ультразвукового сканирования, можно констатировать высокую эффективность разработанного комбинированного метода у пациентов с инволютивными изменениями кожи лица при различных морфотипах, что подтверждалось достоверно значимым изменением толщины эпидермиса и дермы, а также коэффициента ультразвуковой плотности дермы.

Выводы

1. Комбинированная методика, является высокоэффективной в отношении эстетической коррекции инволютивных изменений кожи у пациентов с различными морфотипами кожи лица.

2. Применение комбинированного метода у пациентов с различными морфотипами инволютивных изменений способствует более выражен-

Таблица 2

Данные УЗ сканирования у пациентов с инволютивными изменениями кожи лица до и после комбинированной лазерной терапии ($M \pm m$)

Параметр	1 группа	2 группа	3 группа
	Деформационный морфотип	Мелкоморщинистый морфотип	Смешанный морфотип
Толщина эпидермиса, мкм	71,272±0,362/ 73,386±0,221*	69,954±0,308/ 71,285±0,452*	70,406±0,302/ 74,285±0,452*
Толщина дермы, мкм	1468,287±0,279/ 1499,863±0,358*	1291,155±0,285/ 1458,863±0,471*	1252,317±0,294/ 1469,548±0,358*
Коэффициент ультразвуковой плотности дермы, %	1,061±0,137/ 1,961±0,128*	1,271±0,144/ 1,582±0,329*	1,252±0,235/ 1,931±0,311*
Микрорельеф	Выражен/ Слабовыражен	Слабовыражен/ Слабовыражен	Выражен/ Слабовыражен

Примечание: * $p < 0,001$, сравнение с показателем до лазеротерапии.

ному улучшению качественных характеристик кожи, что подтверждается повышением индекса дерматологического статуса при деформационном морфотипе на 41,6%, при мелкоморщинистом морфотипе на 28,2%, при смешанном - на 29,8%.

3. Под влиянием комбинированной лазеротерапии у пациентов с инволютивными изменениями кожи лица вне зависимости от исходного морфотипа отмечается восстановление эпидермально-дермальной структуры кожи, что подтверждается увеличением толщины эпидермиса и дермы, а также коэффициента ультразвуковой плотности дермы.

Литература

1. Лазер-светолечение: Т. 1. Под ред. Дэвида Дж. Голдберга; пер. с англ. под общей редакцией В.А. Виссарионова. М.: ООО Рид Элсивер, 2010; 187с. [*Procedures in Cosmetic Dermatology: Laser and Lights. V.1, ed. David J. Goldberg. Elsevier Inc. 2010. 187p.*]

2. Prieto V.G., Diwan A.H., Shea C.R. et al. *Effects of intense pulsed light and the 1,064 nm Nd:YAG laser on sun-damaged human skin: histologic and immunohistochemical analysis. Dermatol. Surg.* 2005. May; 31(5): 522-525.

3. Потехаев Н.Н., Круглова Л.С. *Лазер в дерматологии и косметологии. М.: Capital Press, 2015. 289 с. [Potekaev N.N., Kruglova L.S. Laser in dermatology and cosmetology. M.: Capital Press; 2015. 289 p. In Russian.]*

4. *Косметология: теория и практика: учеб. метод, и практ. пособие. О. Ферзтек, В. Ферзтекова, Д. Шрадек и др. Прага: LEKOCE, 2002. 378с. [Cosmetology: theory and practice: studies. method, and practical allowance. O. Ferzhtek, V. Ferzhtekova, D. Shramek, etc. Prague: LEKOCE; 2002. 378 p. In Russian.]*

Для корреспонденции / Corresponding author

Брагина Ирина Юрьевна / Bragina Irina
braginaiu@mail.ru

Конфликт интересов отсутствует

Дифференцированное применение высокоинтенсивной лазеротерапии у пациентов с различными морфотипами старения

М.В. Кручинская, И.Ю. Брагина, М.А. Авагумян

ФГБУ ДПО «Центральная государственная медицинская академия» УД Президента РФ, Москва

Differentiated use of high-intensity laser therapy in patients with various morphotypes of aging

M.G. Kruchinskaya, I.U. Bragina, M.A. Avagumyan

Central State Medical Academy of Department of Presidential Affairs, Moscow, Russia

Аннотация

Цель работы – оценить эффективность применения неодимового и эрбиевого лазера у пациентов с различными морфотипами кожи. Под наблюдением находилось 112 пациентов с различными морфотипами: 39 (34,8%) пациентов – мелкоморщинистый (подгруппа А), 42 (37,5%) пациентов – деформационный (подгруппа В) и 31 (27,7%) пациент (подгруппа С) – смешанный. Возраст пациентов варьировал от 40 до 50 лет. У пациентов 1-й группы использовался Er:YAG-лазер (длина волны 2940 нм), в методе фракционного фототермолиза. У пациентов 2-й группы использовался Nd:YAG. Анализ данных индекса клинических симптомов VAS у пациентов 1-й группы с деформационным и смешанным морфотипами были статистически значимыми ($p < 0,01$) для показателей ксероза, цвета и пигментации кожи (в сравнении с неодимовым лазером), тургора и эластичности кожи (в сравнении с мелкоморщинистым морфотипом). У пациентов с мелкоморщинистым морфотипом показал, что результаты были статистически значимыми ($p < 0,01$) для показателей ксероза (в сравнении с другими морфотипами), пигментации и тургора кожи (в сравнении с терапией неодимовым лазером), а также эластичности кожи (в сравнении с обеими подгруппами). Сравнительный анализ выраженности клинических симптомов у пациентов после терапии неодимовым лазером показал снижение выраженности всех клинических признаков инволютивных изменений кожи в большей степени у пациентов с мелкоморщинистым морфотипом. У пациентов с данными морфотипами результаты были статистически значимыми ($p < 0,01$) для показателей ксероза, цвета и пигментации кожи (в сравнении с эрбиевым лазером), тургора и эластичности кожи (в сравнении с деформационным подтипом). Анализ динамики показателей ДИКЖ свидетельствовал о положительном эффекте различных видов лазеротерапии в отношении качества жизни пациентов, однако применение эрбиевого лазера было более эффективно при деформационном морфотипе, неодимового – у пациентов, получивших процедуры неодимовым лазером.

Ключевые слова: инволютивные изменения кожи, морфотипы старения, высокоселективный фракционный лазер, Nd:YAG лазер, Er:YAG лазер.

Abstract

Abstract. The aim of the work is to evaluate the efficiency of using a neodymium and erbium laser in patients with different skin morphotypes. Material and methods. 112 patients with different morphotypes were under observation: 39 (34.8%) patients were fine-wrinkled (subgroup A), 42 (37.5%) patients were deformed (subgroup B) and 31 (27.7%) patients (subgroup C) - mixed. The age of patients ranged from 40 to 50 years. In patients of group 1: Er: YAG laser (wavelength 2940 nm), in the method of fractional photothermolysis. In patients of group 2, Nd: YAG was used. The results of the study. Analysis of the VAS clinical symptom index data in patients with group 1 with deformational and mixed morphotypes were statistically significant ($p < 0.01$) for xerosis, color and skin pigmentation (compared with neodymium laser), turgor and skin elasticity (compared with fine wrinkled morphotype). Results. Analysis of the VAS clinical symptom index data in patients of group 1 with deformational and mixed morphotypes was statistically significant ($p < 0.01$) for xerosis, color and skin pigmentation (compared with neodymium laser), turgor and skin elasticity (compared with fine wrinkled morphotype). In patients with a fine wrinkled morphotype, the results were statistically significant ($p < 0.01$) for xerosis (compared with other morphotypes), pigmentation and skin turgor (compared with neodymium laser therapy), as well as skin elasticity (compared to both subgroups). A comparative analysis of the severity of clinical symptoms in patients after treatment with neodymium laser showed a decrease in the severity of all clinical signs of involutive changes in the skin to a greater extent in patients with shallow imorotype. In patients with these morphotypes, the results were statistically significant ($p < 0.01$) for xerosis, color and skin pigmentation (compared with the erbium laser), turgor and skin elasticity (compared with the deformation subtype). Conclusion. An analysis of the dynamics of the DUCG indices testified to the positive effect of various types of laser therapy in relation to the quality of life of patients, however, the use of erbium laser was more effective with a deformation morphotype, neodymium in patients who received the procedure with a neodymium laser.

Key words: involutinal skin changes, highly-selective fractional laser. aging morphotypes, highly selective fractional laser, Nd:YAG laser, Er:YAG laser.

Увеличение продолжительности жизни и активного периода жизнедеятельности человека, влияние таких негативных факторов, как стресс, проживание в мегаполисе и отрицательное воздействие факторов окружающей среды, в том числе ультрафиолетовых лучей (злоупотребление солнцем), действие которых приводят к преждевременному старению кожи, обуславливает актуальность исследований в области эстетической медицины [1,2]. Для коррекции инволютивных изменений кожи используется широкий спектр методов эстетической коррекции: инъекционные, аппаратные, уходовые косметологические [3]. Вопрос индивидуального подбора методов коррекции напрямую зависит от степени выраженности инволютивных изменений и преобладания тех или иных морфофункциональных признаков.

Профессиональный научный подход, прежде всего, предполагает четкое описание инволютивных изменений и их классификацию. Хотя споры по стандартизации в косметологии ведутся очень активно и среди ведущих специалистов нет единого мнения по необходимости введения новой классификации, предложенной Юсовой Ж.Ю. вариант опирается на общие тенденции и связь того или иного морфотипа с нарушением в разных звеньях микроциркуляции, ультраструктуры кожи и качественных характеристик и подразумевает три основных морфотипа – мелкоморщинистый, деформационный и смешанный [4].

Из всех методов коррекции возрастных изменений кожи лазерное омоложение можно отнести к наиболее эффективным и универсальным методам. Точками их приложения являются практически все хромофоры кожи – вода, гемоглобин, меланин, коллаген. Селективность лазерного воздействия позволяет подобрать индивидуальную схему лечения любых типов старения кожи, а также сопровождающих их эстетических недостатков (табл. 1) [5].

Наиболее универсальными лазерами для коррекции инволютивных изменений можно счи-

тать неодимовый и эрбиевый, так как их механизм действия позволяет воздействовать на основные симптомы инволютивных изменений [1]. Однако их эффективность различна у пациентов, что по-видимому, можно объяснить исходными различиями морфоструктуры кожи в зависимости от морфотипа. В этой связи актуальным является выявление предикторов эффективности данных лазеров.

Цель работы – оценить эффективность применения неодимового и эрбиевого лазера у пациентов с различными морфотипами кожи.

Материал и методы

Под наблюдением находилось 112 пациентов с различными морфотипами: 39 (34,8%) пациентов – с мелкоморщинистым (подгруппа А), 42 (37,5%) пациента – деформационным (подгруппа В) и 31 (27,7%) пациент (подгруппа С) – со смешанным. Возраст пациентов варьировал от 40 до 50 лет. Оценка инволютивных изменений кожи проводилась с помощью дерматоскопии и клинических шкал (VAS).

У пациентов 1-й группы использовался Er:YAG-лазер (длина волны 2940 нм) в методе фракционного фототермолиза. Параметры воздействия: размер пятна – 11x11 мм, плотность обработки – 49 и 81 точка на площадь 121 мм², энергия импульса – до 1400 мДж, частота импульсов – до 2 Гц. Проводилась однократная процедура. У пациентов 2-й группы использовался Nd:YAG (длина волны 1064 нм). Параметры воздействия: количество проходов 5, R33 – пятно d 4 мм, флюэнс 35 Дж/см², 0,3 мс, частота 10-15 Гц. Проводился курс процедур в количестве 3 с интервалом 2 нед. Оценка результатов лазеротерапии проводилась через 2 мес после окончания курса по данным динамики индекса VAS (выраженность симптомов) и ДИКЖ (дерматологический индекс качества жизни).

Результаты исследования

Сравнительный анализ выраженности клинических симптомов у пациентов всех трех под-

Таблица 1

Клинические признаки старения и выбор метода фототерапии для коррекции инволютивных изменений в зависимости от преобладания клинических признаков

Клинический признак	Вид фототерапии
Телеангиэктазии	Импульсный лазер на красителях (PDL), КТФ (калий-титанил фосфат, КТР), интенсивный импульсный свет (IPL), Nd:YAG
Гиперпигментация	PDL, КТР, IPL, Q-switched Nd:YAG. IPL, ФДТ
Нежные морщины	Неабляционные лазеры с длиной волны 1064, 1320, 1450, 1540 нм
Умеренные морщины	Абляционные лазеры – эрбиевый (Er:YAG) и углекислотный (CO ₂), включая фракционные.
Выраженные морщины, птоз	Фракционные абляционные лазеры (Er:YAG и CO ₂), радиочастотные устройства (Thermage, Face tite)

Fotona
choose perfection

Более 50 лет
лидерства
в инновациях

**БЕЗУПРЕЧНЫЕ
СТАНДАРТЫ КАЧЕСТВА
ЛАЗЕРНОЙ КОСМЕТОЛОГИИ
В ВАШЕЙ КЛИНИКЕ**

ЭФФЕКТИВНО ► ПРОСТО ► БЕЗОПАСНО

**Все достижения
лазерной эстетики
в одной системе**

55 технологий

Не имеющие
аналогов методики
3D и 4D омоложение
FT-скульптор

**ЛУЧШИЙ
ТЕХНОЛОГИЧЕСКИЙ
ЛАЗЕР**
ПО ВЕРСИИ AESTHETIC
INDUSTRY AWARDS



SP Dynamis
для эстетики,
хирургии,
гинекологии

ПОЧЕМУ ФОТОНА?

ДВЕ ЛАЗЕРНЫЕ СИСТЕМЫ В ОДНОМ КОРПУСЕ: эрбиевый и неодимовый лазеры

МНОГОФУНКЦИОНАЛЬНАЯ КЛИНИКА в одном аппарате: адаптируемость системы под потребности клиники

УВЕЛИЧЕНИЕ КОЛИЧЕСТВА ПЕРВИЧНЫХ КЛИЕНТОВ за счет расширения спектра услуг, более 55 монопроцедур и множество их комбинаций

ВЫСОКАЯ РЕНТАБЕЛЬНОСТЬ: низкая себестоимость процедур, отсутствие расходных материалов и скрытых затрат

БЫСТРАЯ ОКУПАЕМОСТЬ за 9-12 месяцев, возврат инвестиций обеспечивает 270 процедур

УНИКАЛЬНОСТЬ НА РЫНКЕ: получение выраженного результата за одну процедуру на лазере Fotona

ДОСТУПНОСТЬ ПРОЦЕДУР различным категориям клиентов

УДОБСТВО РАБОТЫ для врачей



Москва (495) 734 99 77
Санкт-Петербург (812) 320 99 09
www.medicallasers.ru

Узнать больше
и получить
до **2 300 000**
рублей
ВЫГОДУ СЕЙЧАС



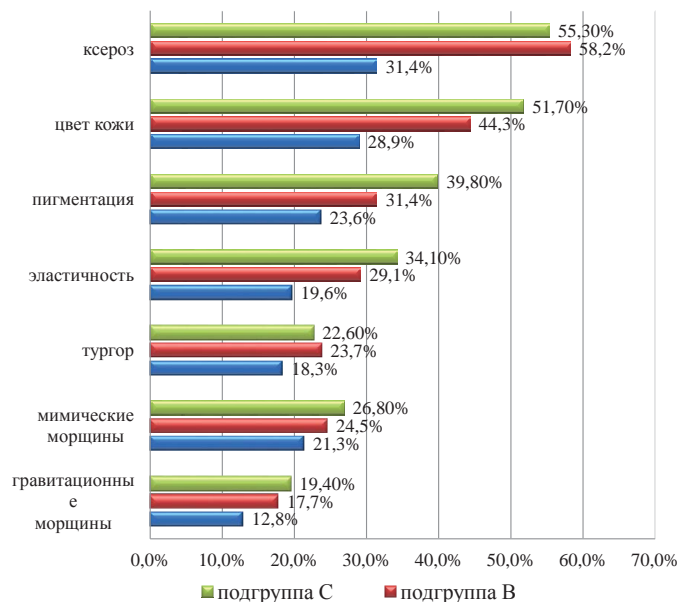


Рис. 1. Динамика степени выраженности клинических признаков инволютивных изменений кожи по данным динамики индекса VAS у пациентов 1-й группы с различными морфотипами под действием Er:YAG-лазера.

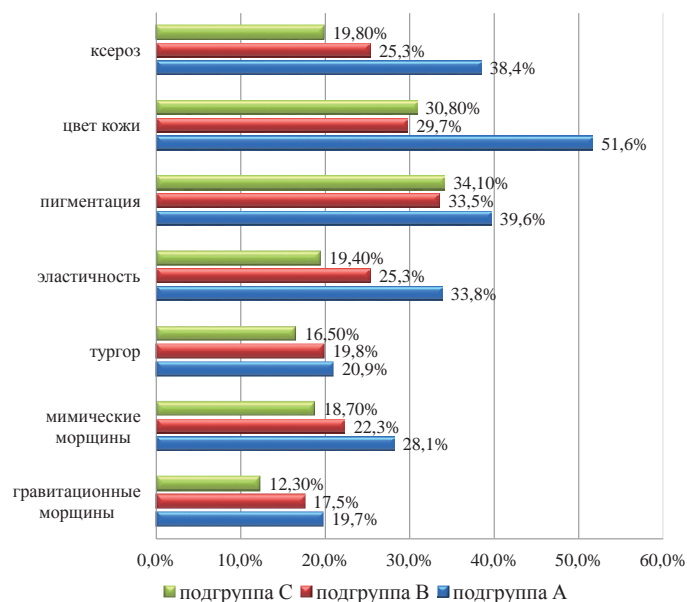


Рис. 2. Динамика степени выраженности клинических признаков инволютивных изменений кожи по данным динамики индекса VAS у пациентов 2-й группы с различными морфотипами под действием Nd:YAG-лазера.

групп 1-й группы, по данным обработки результатов опросника VAS, после терапии эрбиевым лазером показал снижение выраженности всех клинических признаков инволютивных изменений кожи, в большей степени у пациентов с деформационным и смешанным морфотипом. Наблюдаемые различия могут быть связаны с большими компенсаторными возможностями при этих морфотипах. Напротив, в силу физиологически обусловленной ограниченности компенсаторных возможностей у пациентов с мелкоморщинистым морфотипом эффект оказался ниже.

У пациентов в В и С подгруппах результаты были статистически значимыми ($p < 0,01$) для показателей ксероза, цвета и пигментации кожи (в сравнении с неодимовым лазером), тургора и эластичности кожи (в сравнении с подгруппой А). У пациентов А подгруппы результаты были статистически значимыми ($p < 0,01$) для показателей ксероза (в сравнении с подгруппой В и С), пигментации и тургора кожи (в сравнении с терапией неодимовым лазером), а также эластичности кожи (в сравнении с обеими подгруппами) (рис. 1).

Сравнительный анализ выраженности клинических симптомов у пациентов 2-й группы, по данным обработки результатов индекса VAS, после терапии неодимовым лазером показал снижение выраженности всех клинических признаков инволютивных изменений кожи, в большей степени у пациентов с мелкоморщинистым и смешанным морфотипом. Наблюдаемые различия могут быть связаны с большей глубиной проникновения данного лазера. У пациентов в А и В подгруппах результаты были статистически значимыми ($p < 0,01$) для показателей ксероза, цвета и пигментации кожи (в сравнении с эрбиевым лазером), тургора и эластичности кожи (в сравнении с подгруппой С). У пациентов А подгруппы результаты были статистически значимыми ($p < 0,01$) для всех показателей в сравнении с подгруппой В и С и терапией неодимовым лазером (рис. 2).

Анализ динамики показателей ДИКЖ свидетельствовал о положительном эффекте различных видов лазеротерапии в отношении качества жизни пациентов, однако применение эрбиево-

Таблица 2

Сравнительные данные показателей ДИКЖ (баллы) у пациентов с различными морфотипами под действием эрбиевого лазера (1-я группа) и неодимового лазера (2-я группа)

	До лечения	После лечения		До лечения	После лечения
1А	13,4±0,8	8,6± 0,3 P<0,01	2А	12,7±0,4	2,2 ± 0,4 P<0,05
1В	14,1±0,5	4,8± 0,4 P<0,05	2В	13,5±0,5	4,7 ± 0,3 P<0,01
1С	13,2±0,6	2,8± 0,4 P<0,01	2С	15,8±0,9	6,4 ± 0,3 P<0,05

го лазера было более эффективно при деформационном морфотипе, неодимового - у пациентов, получивших процедуры неодимовым лазером (табл. 2).

Выводы

1. Результаты индекса клинических симптомов VAS у пациентов с деформационным и смешанным морфотипами были статистически значимыми ($p < 0,01$) для показателей ксероза, цвета и пигментации кожи (в сравнении с неодимовым лазером), тургора и эластичности кожи (в сравнении с мелкоморщинистым морфотипом). У пациентов с мелкоморщинистым морфотипом результаты были статистически значимыми ($p < 0,01$) для показателей ксероза (в сравнении с другими морфотипами), пигментации и тургора кожи (в сравнении с терапией неодимовым лазером), а также эластичности кожи (в сравнении с обеими подгруппами).

2. Сравнительный анализ выраженности клинических симптомов у пациентов после терапии неодимовым лазером показал снижение выраженности всех клинических признаков инволютивных изменений кожи, в большей степени у пациентов с мелкоморщинистым и смешанным морфотипом. У пациентов с данными морфотипами результаты были статистически значимыми ($p < 0,01$) для показателей ксероза, цвета и пигментации кожи (в сравнении с эрбиевым лазером), тургора и эластичности кожи (в сравнении с деформационным подтипом).

3. Анализ динамики показателей ДИКЖ свидетельствовал о положительном эффекте различных видов лазеротерапии в отношении качества жизни пациентов, однако применение эрбиевого лазера было более эффективно при деформационном морфотипе, неодимового - у пациентов, получивших процедуры неодимовым лазером.

Литература

1. Sell D.R. *Gerontology*, Sell D.R., Monnier V.M. *Gerontology*. 2012; 58: 227-237.
2. Zachary C.B. *Facial Rejuvenation: 40th Anniversary Review. Semin Cutan Med Surg.* 2016; 35(6): 122-124.
3. Surber C. *Principles of skin care in the elderly.* C. Surber. S. Brandt, A. Cozzio. J.G. Kottner. *Ital. Dermatol. Venereol.* 2015; 150 (6): 699-716.
4. Юсова, Ж. Ю., Ю. А. Галлямова, М. А. Шафранская. Сравнительные исследования коррекции сенильных изменений кожи с применением фракционного аблятивного фототермолиза и инъекций аутологичной плазмы с активатором. *Физиотерапевт.* 2015; 3: 20–25 [Yusova Zh. Yu., Gallyatova Yu. A., Shafranskaya M.A. A comparative study of correction of senile skin changes with fractional ablative laser treatment, and injections of autologous plasma with activator. *Fizioterapevt (Physio).* 2015; 3: 20–25. In Russian.]
5. Потеекаев Н.Н., Круглова Л.С. *Лазер в дерматологии и косметологии.* М.: Capital Press, 2015; 289 с. [Potekaev N.N., Kruglova L.S. *Laser in dermatology and cosmetology.* М.: Capital Press, 2015; 289 p. In Russian.]

Для корреспонденции / Corresponding author
Брагина Ирина Юрьевна / Bragina Irina
braginaiu@mail.ru

Конфликт интересов отсутствует



**На 79 году жизни скончался
член редакционной коллегии журнала**

ФОМИНЫХ ВИКТОР ПЕТРОВИЧ

Не стало Виктора Петровича Фоминых. Трудно поверить в то, что оборвалась жизнь этого полного сил и кипучей энергии человека. Неординарная мощная личность, масштаб которой трудно переоценить, выдающийся организатор здравоохранения, талантливый клиницист и ученый.

Фоминых В. П. родился 20 мая 1940 г. в Воронеже. В 1963 г. окончил Воронежский государственный медицинский институт, с 1965 по 1967 г. проходил подготовку в аспирантуре, в 1968 г. защитил кандидатскую диссертацию, имел научное звание доцента.

С 1967 по 1971 г. Фоминых В.П. работал в должности ассистента кафедры детской хирургии Центрального института усовершенствования врачей, а с 1971 по 1973 г. - в должности старшего научного сотрудника Центральной научно-исследовательской лаборатории Четвертого Главного Управления при Министерстве здравоохранения СССР.

В период с 1973 по 2013 г. Фоминых В.П. работал в Центральной клинической больнице, пройдя путь от заведующего отделением анестезиологии и реанимации до главного врача корпуса № 10 (операционно-реанимационного).

За многолетний добросовестный труд Виктор Петрович был награжден Орденом Ленина, Почетным знаком «Управление делами Президента Российской Федерации», значком «Отличник здравоохранения», знаком отличия «За заслуги в области здравоохранения», значком «За добросовестный труд» Управления делами Президента Российской Федерации.

Виктор Петрович работал в редакционной коллегии «Кремлевской медицины» с самого начала существования журнала. За многие годы при его участии были изданы многочисленные статьи по интенсивной терапии, анестезиологии и реаниматологии. Активно редактировал и рецензировал статьи до последних дней, несмотря на тяжелую болезнь. Редакция высоко ценит вклад Виктора Петровича в работу журнала.

Фоминых Виктор Петрович навсегда останется в памяти и в сердцах его коллег и пациентов.