

Лечащий Врач

Медицинский научно-практический журнал № 7 2021



КАРДИОЛОГИЯ. АНГИОЛОГИЯ

РЕВМАТОЛОГИЯ

- Антикоагулянтная терапия при ОКС и COVID-19
- Сердечно-сосудистые последствия COVID-19
- Лечение гипертонии у больных с метаболическим синдромом
- Изменения сердца у беременных с сердечно-сосудистыми заболеваниями
- Поражение сердца при гипертонии у лиц с дисплазией соединительной ткани
- Новые тенденции антитромботической терапии
- МикроРНК как предиктор сердечно-сосудистых заболеваний

- Эффективность внутрисуставных инъекций гиалуроновой кислоты при остеоартрите
- Аппараты пассивной реабилитации
- Клинические случаи применения SYSADOA в комплексной терапии остеоартрита
- Применение эфирных масел при дорсопатиях

Актуальная тема

- Необходимость создания новой классификации ожирения

Журнал входит в перечень изданий, рекомендованных
Высшей аттестационной комиссией (ВАК)

Подписные индексы:

Объединенный каталог «Пресса России» 38300

«Каталог российской прессы» 99479

Каталог ФГУП «Почта России» П1642

ISSN 1560 5175

2 1007



9 771560 517000



• **НОВОСТИ МЕДИЦИНЫ** • **СТАТЬИ** • **ИССЛЕДОВАНИЯ** • **КАЛЕНДАРЬ СОБЫТИЙ**
Нас читают более 15 000 профессионалов ежедневно.

ПРИСОЕДИНЯЙТЕСЬ К ГРУППЕ ПРОФЕССИОНАЛОВ



События



<https://vk.com/public141934954>



<https://ru-ru.facebook.com/groups/lvrach/>

ЕЖЕНЕДЕЛЬНЫЙ ДАЙДЖЕСТ

Подписывайтесь и не пропускайте главное!



Лечащий Врач

Июль 2021, № 7

Журнал входит в перечень изданий, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией (ВАК)

Кардиология. Ангиология**Cardiology. Angiology**

Антикоагулянтная терапия у пациентов с острым коронарным синдромом и COVID-19/ Ю. Н. Панина, В. И. Вишнеvский5

Anticoagulant therapy in patients with acute coronary syndrome and COVID-19/ Yu. N. Panina, V. I. Vishnevskij5

Сердечно-сосудистые последствия перенесенного COVID-19: патогенез, диагностика и лечение/ Л. В. Мельникова, Т. В. Лохина, Н. В. Беренштейн, М. Г. Иванчукова8

Cardiovascular consequences of COVID-19: pathogenesis, diagnosis and treatment/ L. V. Melnikova, T. V. Lokhina, N. V. Berenshtein, M. G. Ivanchukova ..8

Оценка факторов риска и клинической эффективности лечения артериальной гипертонии у больных метаболическим синдромом/ Э. И. Полозова, В. В. Скворцов, Е. В. Пузанова, А. А. Сеськина, Н. С. Нефедов14

Assessment of risk factors and clinical effectiveness in the treatment of arterial hypertension in patients with the metabolic syndrome/ E. I. Polozova, V. V. Skvortsov, E. V. Puzanova, A. A. Seskina, N. S. Nefedov.14

Структурно-функциональные изменения сердца при беременности у женщин с сердечно-сосудистыми заболеваниями/ А. А. Аракелянц, Т. Е. Морозова, Е. А. Барабанова, Е. О. Самохина18

Structural and functional heart features in pregnancy with concomitant cardiovascular diseases/ A. A. Arakelyants, T. E. Morozova, E. A. Barabanova, E. O. Samokhina18

Оценка субклинического поражения сердца как органа-мишени при артериальной гипертензии у лиц молодого возраста с дисплазией соединительной ткани/ М. И. Шупина, Ю. В. Терещенко, В. В. Потапов, Г. И. Нечаева24

Assessment of subclinical hypertension-mediated heart damage in young adults with connective tissue dysplasia/ M. I. Shupina, Yu. V. Tereschenko, V. V. Potapov, G. I. Nechaeva24

Новые тенденции анти тромботической терапии в сосудистой неврологии/	
Е. А. Широков	30

New trends in antithrombotic therapy in vascular neurology/	E. A. Shirokov	30
--	----------------------	----

МикроРНК как предиктор сердечно-сосудистых заболеваний/	
У. А. Халилова, В. В. Скворцов	34

Micro-RNA as a predictor of cardiovascular diseases/	U. A. Khalilova,
V. V. Skvortsova	34

Ревматология

Rheumatology



Эффективность внутрисуставных инъекций высокомолекулярной гиалуроновой кислоты при остеоартрите коленных и тазобедренных суставов/	Л. И. Алексеева, Н. Г. Кашеварова	39
---	---	----

Efficacy of intra-articular of high molecular weight hyaluronic acid injections in in osteoarthritis of the knee and hip/	L. I. Alekseeva, N. G. Kashevarova	39
--	--	----

Аппараты пассивной реабилитации суставов ORMED FLEX.	46
--	----

ORMED FLEX devices for passive joint rehabilitation	46
--	----

Достижения, события, факты	48
---	----

Achievements, developments, facts.	48
--	----

Клинические случаи применения SYSADOA в комплексной консервативной терапии пациента с остеоартритом коленного сустава/	О. А. Каплунов,
К. О. Каплунов	49

Clinical cases of SYSADOA use in complex conservative therapy of patients with knee osteoarthritis/	O. A. Kaplunov, K. O. Kaplunov	49
--	--------------------------------------	----

Результативный способ локального применения эфирных масел при дорсопатиях/	Л. Г. Агасаров, Т. В. Кончугова, Т. В. Апханова, Б. С. Базарова, А. А. Марьяновский	54
---	---	----

Effektive way of local use of essential oils in dorsopathia/	L. G. Agasarov,
T. V. Konchugova, T. V. Apkhanova, B. S. Bazarova, A. A. Maryanovsky	54

Актуальная тема

Topical theme

Обоснование необходимости создания новой классификации ожирения/	
С. В. Миклишанская, Е. А. Золозова, А. А. Орловский, Г. В. Шлевкова, Н. А. Мазур	58

Justification of the need to create a new classification of obesity/	S. V. Miklishanskaya, E. A. Zolozova, A. A. Orlovsky, G. V. Shlevkova, N. A. Mazur	58
---	--	----

Новости

News

Достижения, события, факты	63
---	----

Achievements, developments, facts.	63
--	----

Интервью

Interview

Вакцинация: есть ли отличия в прививочных календарях?	64
--	----

Vaccination: are there any differences in immunization schedules?	64
--	----

Антикоагулянтная терапия у пациентов с острым коронарным синдромом и COVID-19

Ю. Н. Панина¹, кандидат медицинских наук
В. И. Вишневский, доктор медицинских наук, профессор
ФГБОУ ВО ОГУ им. И. С. Тургенева, Россия, Орел

Резюме. По мере того как пандемия COVID-19 продолжает разворачиваться, растет и уровень понимания этиопатогенеза, диагностики и лечения данного заболевания. На сегодняшний день становится ясным, что инфекция, вызванная SARS-CoV-2, предрасполагает к состоянию гиперкоагуляции с некоторыми тромботическими событиями, включая острый коронарный синдром. Однако несмотря на то, что пандемия началась более года назад, неопределенность в отношении антикоагулянтной терапии у пациентов с COVID-19 продолжает преобладать. Учитывая, что в настоящее время нет стандартизированного подхода к антикоагулянтной терапии у пациентов с острым коронарным синдромом и COVID-19, нами был проведен обзор научной литературы по данной проблеме. В результате исследования было выявлено, что тактика ведения пациентов с острым коронарным синдромом и COVID-19 в целом не отличается от стандартно принятой. Однако следует уделять особое внимание лекарственным взаимодействиям между антитромбоцитарными препаратами, антикоагулянтами и терапией COVID-19. Также мы отметили, что помимо антикоагулянтных и противовоспалительных свойств гепарины обладают прямым противовирусным эффектом. Все пациенты с инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST должны получать стандартную медикаментозную терапию, которая включает нефракционированный гепарин. У пациентов с инфарктом миокарда без подъема сегмента ST с ранней инвазивной стратегией рекомендуется использовать нефракционированный гепарин вместо низкомолекулярного гепарина в качестве антикоагулянта выбора. При этом использование у пациентов с инфарктом миокарда без подъема сегмента ST и COVID-19 низкомолекулярного гепарина предпочтительнее, чем нефракционированного гепарина.

Ключевые слова: COVID-19, антикоагулянтная терапия, острый коронарный синдром, нефракционированный гепарин, анти-тромбоцитарные препараты, тромболитическая терапия, тропонин, чрескожное коронарное вмешательство.

Для цитирования: Панина Ю. Н., Вишневский В. И. Антикоагулянтная терапия у пациентов с острым коронарным синдромом и COVID-19 // Лечащий Врач. 2021; 7 (24): 5-7. DOI: 10.51793/OS.2021.24.7.001

Anticoagulant therapy in patients with acute coronary syndrome and COVID-19

Yu. N. Panina¹, V. I. Vishnevskij
Orel State University named after I. S. Turgenev, Orel, Russia

Abstract. As the COVID-19 pandemic continues to unfold, the level of understanding of the etiopathogenesis, diagnosis and treatment of this disease is also growing. To date, it is becoming clear that infection caused by SARS-CoV-2 is a predisposition to a state of hypercoagulation with some thrombotic events, including acute coronary syndrome. However, despite the fact that the pandemic began 1 year ago, uncertainty about anticoagulant therapy in patients with COVID-19 continues to prevail. Given that there is currently no standardized approach to anticoagulation in patients with ACS and COVID-19, we conducted a review of the scientific literature on this problem. As a result of the study, it was found that the management tactics of patients with ACS and COVID-19 generally do not differ from the standard accepted ones. However, special attention should be paid to drug interactions between antiplatelet drugs, anticoagulants, and COVID-19 therapy. We also noted that in addition to anticoagulant and anti-inflammatory properties, heparins have a direct antiviral effect. All patients with ST-segment elevation myocardial infarction should receive standard medical therapy, which includes unfractionated heparin. In patients with non-ST-elevation myocardial infarction with an early invasive strategy, it is recommended to use heparin instead of low-molecular-weight heparin as the anticoagulant of choice. At the same time, the use of low-molecular-weight heparin in patients with myocardial infarction without ST-segment elevation and COVID-19 is preferable to unfractionated heparin.

Keywords: anticoagulant therapy, acute coronary syndrome, COVID-19, troponin, unfractionated heparin, antiplatelet drugs, thrombolytic therapy, percutaneous coronary intervention.

For citation: Panina Yu. N., Vishnevskij V. I. Anticoagulant therapy in patients with acute coronary syndrome and COVID-19 // Lechaschy Vrach. 2021; 7 (24): 5-7. DOI: 10.51793/OS.2021.24.7.001

Текущая пандемия, вызванная новым коронавирусом (COVID-19), уже охватила более 200 стран со 116 млн инфицированных людей и вызвала более 2,6 млн смертей. Отметим, что пандемия коронавируса ока-

зала беспрецедентное влияние на систему здравоохранения, включая службу неотложной кардиологии.

Сердечно-сосудистые осложнения, такие как острый коронарный синдром (ОКС), часто встречаются у пациентов с COVID-19 и могут вызывать необратимое повреждение миокарда [1, 2] или быстро прогрессировать до кардиогенного

¹ Контактная информация: doc.panina@yandex.ru

шока и смерти [3, 4]. При этом G. Lippi и соавт. [5] связывают повреждение миокарда с тяжелой инфекцией COVID-19, поскольку пациенты с высоким уровнем тропонина в сыворотке крови чаще нуждались в интенсивной терапии.

Э. Х. Анаев и Н. П. Княжеская [6] отмечают, что в тяжелых случаях COVID-19 приводит к коагулопатии, которая является предиктором более высокой смертности и требует проведения антикоагулянтной терапии.

В связи с вышесказанным ведение пациентов с ОКС и COVID-19 претерпело некоторые изменения как в диагностике, так и в лечении с начала пандемии [7]. Поэтому целью данного исследования стал анализ особенностей антикоагулянтной терапии у пациентов с ОКС и COVID-19 по данным научной литературы.

Материалы и методы исследования

В базах данных MedLine, PubMed, Cochrane Library и e-library по ключевым словам был проведен поиск среди англо- и русскоязычных работ, опубликованных в период с января 2005 по март 2021 г.

Результаты и обсуждение

На сегодняшний день имеются данные о том, что пациенты с COVID-19 часто страдают серьезной инфекционной коагулопатией и повышенным риском тромбоза [8]. В связи с этим антикоагулянты могут иметь положительный эффект, снижая бремя тромботических заболеваний и гиперактивность коагуляции, а также способны оказывать положительное прямое противовоспалительное действие против развития сепсиса и острого респираторного дистресс-синдрома. Известно, что гепарины, включая нефракционированный гепарин (НФГ) и низкомолекулярный гепарин (НМГ), обладают несколькими неантикоагулянтными свойствами и могут оказывать противовоспалительное действие. Так, гепарины блокируют Р-селектин, взаимодействие тромбоцитов и нейтрофилов [9], подавляя реакцию нейтрофилов [10] и снижают высвобождение ИЛ-1 β , ИЛ-6, Е-селектина и молекулы клеточной адгезии 1 (ICAM-1) [11]. J. Bester и соавт. [12] отмечают, что ИЛ-1 β , ИЛ-6 и ИЛ-8 могут вызывать гиперкоагуляцию, приводя к рассеянному сгусткам фибрина. При этом пациенты с тяжелой формой COVID-19 имеют более высокий уровень ИЛ-6: это позволяет предположить, что статус гиперкоагуляции у пациентов с COVID-19 может быть связан с повышенным уровнем цитокинов [13].

Отметим, что повышенный уровень цитокинов так же, как и высокие маркеры повреждения миокарда у пациентов с ОКС и COVID-19, как правило, неспецифичен. К примеру, повышенный уровень тропонина связан с плохими исходами в ряде исследований COVID-19 [5]. Однако дифференциальный диагноз повышенного уровня тропонина при COVID-19 широк [14] и включает неспецифическое повреждение миокарда, нарушение функции почек (приводящее к накоплению тропонина), миокардит, тромбоэмболию легочной артерии и инфаркт миокарда (ИМ) [15]. Точно так же повышение натрийуретических пептидов неспецифично [16], и рассмотрение тромботических событий следует предпринимать только в соответствующем клиническом контексте.

Согласно временным клиническим рекомендациям Минздрава России (версия 10 от 08.02.2021) тактика ведения пациентов с ОКС и COVID-19 не должна отличаться от стандартно принятой. Пациенты с ОКС и подозрением на COVID-19 должны направляться в стационары для проведения чрескожного коронарного вмешательства [17]. По данным Американской коллегии кардиологов (American College

of Cardiology, ACC), Американской ассоциации кардиологов (American Heart Association, АНА) и Европейского общества кардиологов (European Society of Cardiology, ESC) терапия ОКС при COVID-19 также является стандартной. При этом следует назначать двойную антитромбоцитарную терапию и антикоагулянтную терапию полной дозой, если нет противопоказаний [18]. У пациентов с предполагаемым повышенным риском кровотечения следует рассматривать схемы с менее сильными антитромбоцитарными препаратами, такими как клопидогрел, учитывая, что геморрагические осложнения не являются редкостью. Особое внимание следует также уделять лекарственным взаимодействиям между антитромбоцитарными средствами, антикоагулянтами и терапией COVID-19 (табл.). В целом для большинства препаратов характерно отсутствие клинически значимого взаимодействия.

R. A. Watson и соавт. [19] рекомендуют всем пациентам с COVID-19 с подозрением на ОКС немедленно назначать ацетилсалициловую кислоту без кишечнорастворимой оболочки 162–325 мг, если нет противопоказаний, а затем бессрочно принимать низкие дозы ацетилсалициловой кислоты. Применять ингибиторы P2Y₁₂ (клопидогрел, тикагрелор или прасугрел) у этих пациентов следует под руководством кардиолога с продолжительностью терапии в течение 1 года в большинстве случаев. Больным, получавшим антикоагулянтную терапию до ОКС, следует использовать тройную терапию в течение как можно более короткого периода времени. Режим перорального антикоагулянта прямого действия с клопидогрелом с короткой продолжительностью приема ацетилсалициловой кислоты в настоящее время считается стандартом лечения. При этом следует избегать тройной терапии с варфарином [20].

Все пациенты с ИМ с подъемом сегмента ST (ИМпST) должны получать стандартную медикаментозную терапию, включая полную дозу ацетилсалициловой кислоты, статины, НФГ и нитраты, если позволяет гемодинамика. Необходимо отметить, что в эпоху COVID-19 ведется активная дискуссия о передовых методах лечения пациентов с ИМ со стойким подъемом сегмента ST на ЭКГ, а также о сравнении фибринолитической терапии и первичного чрескожного коронарного вмешательства. Основываясь на первом опыте в Китае, было рекомендовано лечить все ИМпST с помощью тромболитической терапии, учитывая ее эффективность и простоту применения в условиях пандемии [21].

У пациентов с ИМ без подъема сегмента ST (ИМбпST) с ранней инвазивной стратегией R. A. Watson и соавт. [19] рекомендуют использовать гепарин вместо НМГ в качестве антикоагулянта выбора из-за способности титровать лекарство и измерять степень антикоагуляции при катетеризации. При этом использование у пациентов с ИМбпST и COVID-19 НМГ предпочтительнее, чем НФГ, из-за простоты введения и отсутствия титрования [19].

Обратим внимание на то, что помимо антикоагулянтных и противовоспалительных свойств благоприятное влияние гепарина на пациентов с COVID-19 можно объяснить и другими механизмами. В настоящее время антикоагулянты исследуются на предмет потенциального использования в качестве прямых противовирусных агентов из-за их ингибирующего действия на адгезию SARS-CoV-2. Прямой противовирусный эффект гепаринов связан с гепарансульфатом. Известно, что гепарансульфат действует как начальная точка контакта между клетками-мишенями и SARS-CoV-2. Было показано, что гепарины эффективно конкурируют с гепарансульфатом и тем самым ослабляют прикрепление SARS-CoV-2 и инфицирование клеток. Более того, SARS-CoV-2 характеризуется наличием

Таблица

Лекарственные взаимодействия между антитромбоцитарными средствами, антикоагулянтами и препаратами для лечения COVID-19 [17] / Drug interactions between antiplatelet agents, anticoagulants, and drugs for the treatment of COVID-19 [17]

Препарат	Фавипиравир	Ремдесивир	Гидроксихлорохин	Тоцилизумаб, сарилумаб	Барицитиниб	Дексаметазон
Аценокумарол	↔	↔	↔	↓	↔	↑
Апиксабан	↔	↔	↑	↓	↔	↓
Ацетилсалициловая кислота	↔	↔	↔	↔	↔	
Клопидогрел	↔	↔	↔	↓	↔	
Дабигатран	↔	↔	↑	↔	↔	↓
Дипиридамол	↔	↔	↔	↔	↔	
Эноксапарин	↔	↔	↔	↔	↔	
Фондапаринукс	↔	↔	↔	↔	↔	
НФГ	↔	↔	↔	↔	↔	
Прасургел	↔	↔	↔	↓	↔	
Ривароксабан	↔	↔	↑	↓	↔	↓
Стрептокиназа	↔	↔	↔	↔	↔	
Тикагрелор	↔	↔	↔	↓	↔	
Варфарин	↔	↔	↔	↓	↔	↑
↑	Повышает экспозицию антитромботического препарата					
↓	Снижает экспозицию антитромботического препарата					
↔	Не влияет на экспозицию антитромботического препарата					
	Препараты не следует назначать одновременно					
	Препараты могут потенциально взаимодействовать, может потребоваться коррекция дозы и мониторинг					
	Препараты слабо взаимодействуют					
	Препараты не взаимодействуют					

нескольких белков Spike (S), выступающих на поверхности вириона. Каждый S-белок состоит из двух субъединиц (S1 и S2). Субъединица S1 имеет рецептор-связывающий домен, который взаимодействует с основным рецептором клетки-хозяина — рецептором ангиотензинпревращающего фермента (АПФ). С. J. Mycroft-West et al. [22] сообщали, что связывающий домен рецептора SARS-CoV-2 S1 связывается гепарином и что при связывании индуцируются значительные структурные изменения, что дает доказательства прямого противовирусного эффекта НМГ у пациентов с COVID-19. Кроме того, было показано, что фактор Ха способствует активации проникновения SARS-CoV-2 в клетки [23]. При этом НФГ и НМГ являются ингибиторами фактора Ха, что может расширить показания для применения антикоагулянтной терапии у пациентов с COVID-19 и ОКС.

Выводы

1. Тактика ведения пациентов с ОКС и COVID-19 в целом не отличается от стандартно принятой.
2. Особое внимание при выборе антикоагулянтной терапии следует уделять лекарственным взаимодействиям.
3. Помимо антикоагулянтных и противовоспалительных свойств гепарины обладают прямым противовирусным эффектом.
4. У пациентов с ИМбпСТ с ранней инвазивной стратегией рекомендуется использовать гепарин вместо низкомолекулярного гепарина. При этом использование у пациентов с ИМбпСТ и COVID-19 НМГ предпочтительнее, чем НФГ.
5. Пациентам с COVID-19, получавшим антикоагулянтную терапию до ОКС, следует использовать тройную терапию в течение как можно более короткого периода времени. Режим

перорального антикоагулянта прямого действия с клопидогрелом с короткой продолжительностью приема ацетилсалициловой кислоты является стандартом лечения. ■

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ. Авторы статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

CONFLICT OF INTERESTS. Not declared.

Литература/References

1. Huang C. et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China // The lancet. 2020; 395 (10223): 497-506.
2. Montone R. A. et al. Myocardial and microvascular injury due to coronavirus disease 2019 // European Cardiology Review. 2020; 15: e52.
3. Wang D. et al. Clinical characteristics of 138 hospitalized patients with 2019 novel coronavirus-infected pneumonia in Wuhan, China // Jama. 2020; 11 (323): 1061-1069.
4. Zhou F. et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study // The lancet. 2020; 395 (10229): 1054-1062.
5. Lippi G., Lavie C. J., Sanchis-Gomar F. Cardiac troponin I in patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19): evidence from a meta-analysis // Progress in cardiovascular diseases. 2020. S. 390-391.
6. Анаев Э. Х., Князешская Н. П. Коагулопатия при COVID-19: фокус на антикоагулянтную терапию // Практическая пульмонология. 2020; 1: 11-14. [Anayev E. Kh., Knyazheskaya N. P. Koagulopatiya pri COVID-19: fokus na antikoagulyantnyuyu terapiyu [Coagulopathy in COVID-19: focus on anticoagulant therapy] // Prakticheskaya pul'monologiya. 2020; 1: 11-14.]
7. Zeng J., Huang J., Pan L. How to balance acute myocardial infarction and COVID-19: the protocols from Sichuan Provincial People's Hospital // Intensive care medicine. 2020; 6 (46): 1111-1113.
8. Tang N. et al. Abnormal coagulation parameters are associated with poor prognosis in patients with novel coronavirus pneumonia // Journal of thrombosis and haemostasis. 2020; 4 (18): 844-847.

Полный список литературы смотрите на нашем сайте <https://www.lvrach.ru/>

Сердечно-сосудистые последствия перенесенного COVID-19: патогенез, диагностика и лечение

Л. В. Мельникова*,¹, доктор медицинских наук, профессор

Т. В. Лохина**, доктор медицинских наук

Н. В. Беренштейн**, кандидат медицинских наук

М. Г. Иванчукова**

* ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, Москва, Россия

** ПИУВ – филиал ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, Пенза, Россия

Резюме. В статье представлен обзор научной литературы, содержащий данные о патогенезе, диагностике и лечении сердечно-сосудистых последствий перенесенной новой коронавирусной инфекции. Поражение сердца наблюдается у 7-28% госпитализированных пациентов с COVID-19. Поражение миокарда при воздействии коронавирусной инфекции может быть реализовано посредством двух патологических механизмов: прямое повреждение миокарда вследствие взаимодействия SARS-CoV-2 с миокардиальными рецепторами ангиотензинпревращающего фермента 2, а также косвенное повреждение миокарда, которое может быть вызвано цитокинами и другими провоспалительными факторами, нарушением микроциркуляции, гипоксическими изменениями кардиомиоцитов. Частыми аритмическими осложнениями COVID-19 бывают фибрилляция предсердий и желудочковая экстрасистолия. Несмотря на многочисленные публикации о поражении сердца в острой фазе этого заболевания, данные о сохраняющихся после выздоровления нарушениях недостаточны, клинические рекомендации по ведению таких пациентов отсутствуют. На основе приведенного клинического случая описаны механизмы комбинированной терапии бисопрололом и амлодипином частой желудочковой экстрасистолии, возникшей после перенесенного COVID-19.

Ключевые слова: COVID-19, постковидный синдром, сердечно-сосудистые осложнения, бисопролол, амлодипин, желудочковая экстрасистолия, артериальная гипертензия.

Для цитирования: Мельникова Л. В., Лохина Т. В., Беренштейн Н. В., Иванчукова М. Г. Сердечно-сосудистые последствия перенесенного COVID-19: патогенез, диагностика и лечение // Лечащий Врач. 2021; 7 (24): 8-13. DOI: 10.51793/OS.2021.24.7.002

Cardiovascular consequences of COVID-19: pathogenesis, diagnosis and treatment

L. V. Melnikova*,¹, T. V. Lokhina**, N. V. Berenshtein**, M. G. Ivanchukova**

* Federal State Budgetary Educational Institution of Further Professional Education «Russian Medical Academy of Continuous Professional Education» of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Moscow, Russia

** Penza Institute for Further Training of Physicians – Branch of the Further Professional Education «Russian Medical Academy of Continuous Professional Education» of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Penza, Russia

Abstract. The paper presents an overview of the scientific literature containing data on the pathogenesis, diagnosis and treatment of cardiovascular consequences of a new coronavirus infection. Heart damage is observed in 7-28% of hospitalized patients with COVID-19. Myocardial damage when exposed to coronavirus infection can be realized through two pathological mechanisms: direct myocardial damage due to the interaction of SARS-CoV-2 with myocardial ACE2 receptors, as well as indirect myocardial damage, which can be caused by cytokines and other pro-inflammatory factors, microcirculation disorders, hypoxic changes cardiomyocytes. Frequent arrhythmic complications of COVID-19 are atrial fibrillation and ventricular premature beats. Despite numerous publications on heart damage in the acute phase of this disease, data on disorders remaining after recovery are insufficient, there are no clinical recommendations for the management of such patients. Based on the given clinical case, mechanisms of combination therapy of bisoprolol and amlodipine of frequent ventricular extrasystolia, which arose after COVID-19, are described.

Keywords: COVID-19, long-COVID, cardiovascular complications, bisoprolol, amlodipine, ventricular extrasystolia, arterial hypertension.

For citation: Melnikova L. V., Lokhina T. V., Berenshtein N. V., Ivanchukova M. G. Cardiovascular consequences of COVID-19: pathogenesis, diagnosis and treatment // Lechaschy Vrach. 2021; 7 (24): 8-13. DOI: 10.51793/OS.2021.24.7.002

¹ Контактная информация: lumel2408@yandex.ru

Пандемия COVID-19, вызванная коронавирусом *SARS-CoV-2*, продемонстрировала широкий спектр его проявлений, включая сердечно-сосудистые. Встречаемость поражения сердца при этом колеблется от 7% до 28% госпитализированных пациентов, что зависит от тяжести заболевания анализируемого контингента [1-5]. В зависимости от особенностей повреждения миокарда, включая инфаркт миокарда 1-го или 2-го типа, миокардит, васкулит, лекарственное воздействие или другие механизмы, у выздоровевших пациентов могут длительное время наблюдаться субклинические или явные сердечно-сосудистые нарушения. Последствиями тяжелого острого респираторного синдрома могут быть сердечная недостаточность, аритмии, боли в груди, одышка [6]. Так, в исследовании Yvonne M. J. Goërtz и соавт., основанном на анкетировании 2113 больных, перенесших COVID-19, показано, что через 79 дней от начала болезни у 44% лиц сохранялись жалобы на стеснение в груди, у 32% — на сердцебиение [7].

Порой сложно дифференцировать изменения, обусловленные инфекцией, и обострение хронического сердечно-сосудистого заболевания (ССЗ), предшествовавшего ей. Известно, что наличие коморбидных ССЗ, например, артериальной гипертензии, увеличивает риск тяжелого течения COVID-19 и влияет на его прогноз [8]. В настоящее время нет систематизированных данных, описывающих динамику состояния у пациентов, перенесших сердечно-сосудистые осложнения после COVID-19. Национальным институтом здравоохранения и медицинского обслуживания Соединенного королевства (NICE) выделен постковидный синдром, характеризующийся признаками и симптомами, которые развиваются во время или после COVID-19, продолжают более 12 недель и не объясняются альтернативным диагнозом. Среди сердечно-сосудистых проявлений постковидного синдрома наиболее часто регистрируются кардиалгии, в том числе ощущения сдавления в груди, и учащенное сердцебиение [9].

Вопросы клинической оценки сердечно-сосудистых проявлений постковидного синдрома и тактики его лечения неизбежно встают перед врачами общей практики, терапевта-

ми, кардиологами. Назначение лекарственных препаратов должно быть пересмотрено с учетом особенностей патогенеза заболевания.

Механизмы сердечно-сосудистого поражения при COVID-19

Поражение миокарда при воздействии коронавирусной инфекции может быть реализовано посредством двух патологических механизмов [10]. Во-первых, это прямое повреждение миокарда вследствие взаимодействия *SARS-CoV-2* с миокардиальными рецепторами ангиотензинпревращающего фермента 2 (АПФ2). Во-вторых, косвенное повреждение миокарда может быть вызвано цитокинами и другими провоспалительными факторами, нарушением микроциркуляции, гипоксическими изменениями кардиомиоцитов [11, 12]. Помимо перечисленного, нельзя не упомянуть и о лекарственном воздействии препаратов, применяемых при COVID-19, которые удлиняют интервал QT и могут иметь проаритмическую предрасположенность [13].

Исследования показали, что при проникновении *SARS-CoV-2* в клетку большую роль играют ионы кальция. Предполагается, что вирусу необходимо два иона Ca^{2+} для слияния с клеткой на этапе входа (рис. 1). Некоторые блокаторы кальциевых каналов, такие как нимодипин, мемантин, уменьшают проникновение вируса в клетку [14].

SARS-CoV-2 вызывает ряд патофизиологических процессов, включающих гиперсимпатикотонию, гиперкоагуляцию, системное воспаление, эндотелиальную дисфункцию [15, 16]. Гиперактивация симпатической нервной системы неизбежно развивается

у больных COVID-19 за счет многих факторов: гиперактивации иммунной системы, выделения огромного количества цитокинов, интерлейкина-6, факторов некроза опухоли альфа, гипоксии, что, в свою очередь, способствует повреждению миокарда и более тяжелому течению заболевания. Частыми осложнениями COVID-19 бывают фибрилляция предсердий, желудочковая экстрасистолия [17]. Магнитно-резонансное исследование сердца пациентов, излечившихся от COVID-19, обнаруживает отек миокарда, фиброз и нарушение функции левого и правого желудочков [18, 19], что может быть морфологическим субстратом сердечно-сосудистых проявлений перенесенной коронавирусной инфекции.

Лечение сердечно-сосудистых осложнений, связанных с COVID-19

Лечение острого воспаления и повреждения сердца при COVID-19 достаточно широко исследуется и описано в литературе. Так, опубликованное научное заявление Американской кардиологической ассоциации рекомендует применять начальный протокол лечения кардиогенного шока у пациентов с фульминантным миокардитом, включающий введение инотропов и/или вазопрессоров и механическую вентиляцию легких [20]. Лечение долгосрочных проявлений поражений сердца, обусловленных COVID-19, изучено недостаточно и преимущественно заключается в симптоматической терапии [21].

Клинический случай

Больная Д., 43 года, обратилась впервые к кардиологу 15 апреля 2021 г. с жалобами на колющие, ноющие, иногда жгучие боли в области сердца и в межлопаточной области, не связанные с какими-либо провоцирующими факторами, продолжительностью от нескольких минут до 1-2 часов, купирующиеся самостоятельно; чувство учащенного сердцебиения, лабильность артериального давления (АД), перебои в сердце. Подобные симптомы появились с конца октября 2020 г. и усилились в течение последних 2 недель. Ранее жалоб со стороны сердечно-сосудистой системы не было, считала себя практически здоровой, отмечала высокую толерантность к физическим

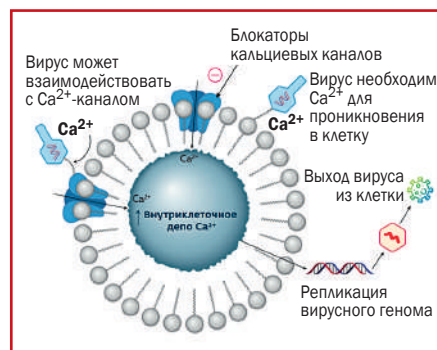


Рис. 1. Особенности проникновения *SARS-CoV-2* в клетку / Features of *SARS-CoV-2* penetration into the cell

нагрузкам, при ежегодных медицинских осмотрах патологии не выявлялись.

В сентябре 2020 г. перенесла коронавирусную инфекцию COVID-19 (лабораторно подтвержденную), осложненную двусторонней полисегментарной пневмонией. Из протокола спиральной компьютерной томографии органов грудной клетки (сентябрь 2020 г.): «Площадь поражения паренхимы правого легкого 20%, левого легкого — 5%. Заключение: признаки двусторонней полисегментарной пневмонии, высокая вероятность вирусной пневмонии COVID-19). Степень поражения легких — КТ-1». Лечилась амбулаторно, принимала ольсесемитавир 75 мг 2 раза в сутки, назально — интерферон альфа-2b, затем левофлоксацин 500 мг + цефтриаксон 2 г/сут 10 дней, ацетилцистеин, витамин D.

С октября 2020 г. отмечала появление многочисленных симптомов: ощущение учащенного сердцебиения, кардиалгии, снижение АД до 100/70 мм рт. ст. и повышение до 150/90 мм рт. ст. (при повышении АД принимала каптоприл); частые цефалгии (снялись приемом анальгетиков), ощущение головокружения, не связанное с изменениями АД или другими провоцирующими факторами; ежедневные многократные «приливы», ощущение жара в области лица, повышенная потливость; «летучие» артралгии (локтевые, лучезапястные, коленные суставы, шейно-грудной отдел позвоночника); миалгии (преимущественно в мышцах шеи, плечевого пояса, верхних и нижних конечностей); эпизодически появлялись отеки стоп, голеней (без четких провоцирующих факторов); эмоциональная лабильность, снижение настроения, тревога, рассеянность, быстрая утомляемость, снижение концентрации внимания. Обращалась неоднократно к терапевту, проходила обследование по назначению гинеколога, хирурга, невролога. Выполнялись электрокардиография (повторно в динамике), лабораторные тесты (анализы крови, в том числе оценивались тропонин, С-реактивный белок, анализы мочи, оценка гормонов щитовидной железы и половых гормонов), инструментальные исследования (ультразвуковое исследование органов малого таза, брюшной полости и забрюшинного пространства, щитовидной железы,

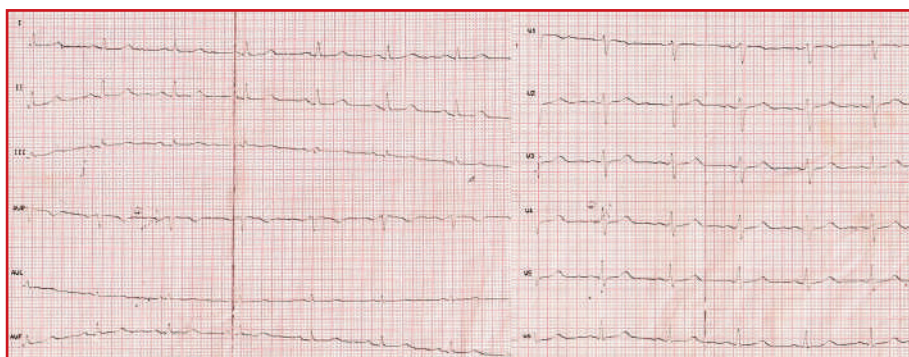


Рис. 2. Электрокардиограмма больной Д. / Patient's D. electrocardiogram

сосудов брахиоцефального ствола и нижних конечностей; магнитно-резонансная томография позвоночника). Значимых отклонений по данным обследований не выявлялись. Назначались седативная терапия, витаминотерапия (D, группы B), нестероидные противовоспалительные средства, физиотерапия, массаж, курсами метаболические препараты. Интенсивность большинства вышеописанных жалоб постепенно уменьшилась в течение последующих 4-5 месяцев, сохранялись жалобы на эпизоды учащенного сердцебиения, перебои в работе сердца, лабильность АД.

При осмотре состояние удовлетворительное. Сознание ясное, ориентирована. Кожные покровы чистые, отеков нет. ИМТ 36 кг/м². В легких перкуторно над всеми полями ясный легочный звук, дыхание везикулярное, хрипы не выслушиваются. Частота дыхательных движений в покое 18 в 1 минуту. При перкуссии левая граница смещена до срединно-ключичной линии. Тоны сердца приглушены, ритмичные. Частота сердечных сокращений (ЧСС) — 90 в 1 минуту.

Пульс — 80 в 1 минуту. Артериальное давление — 150/90 мм рт. ст. Язык чистый, влажный. Живот симметричный, в акте дыхания участвует, при пальпации мягкий, безболезненный. Печень не увеличена. Мочеиспускание свободное, безболезненное.

Анализ крови и мочи — без особенностей. Кровь на тропонины — 0,001 нг/мл. Кровь на IgG к SARS-CoV-2 (ИФА) — положительный, коэффициент позитивности (КП) — 15,9.

Электрокардиография: ритм синусовый, ЧСС — 83 уд./мин. в 1 минуту. Нормальное положение электрической оси сердца (рис. 2). Эхокардиография: размеры камер не увеличены, индекс массы миокарда левого желудочка — 92 г/м², гипердинамический синдром. Суточное мониторирование ЭКГ (рис. 3): основной ритм — синусовый. ЧСС_{ср.} — 82/мин, максимальная ЧСС — 145 уд./мин, минимальная ЧСС — 51 уд./мин. Циркадный индекс — 1,5. Продолжительность тахикардии с ЧСС — 90-100/мин — 3 ч 17 мин, с ЧСС — 100-120 уд./мин — 55 мин, с ЧСС — 120-150 уд./мин — 4 мин (все эпизоды тахикардии днем).

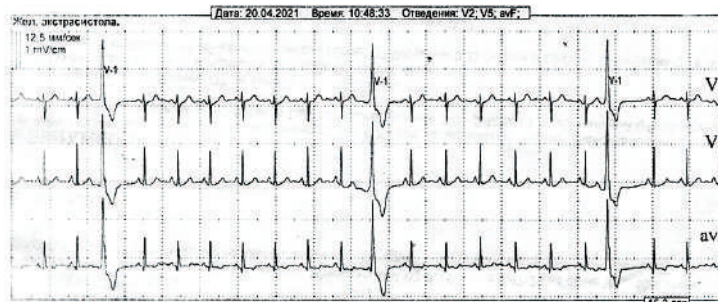


Рис. 3. Суточное мониторирование ЭКГ больной Д. Желудочковая экстрасистолия / Patient's D. 24-hour ECG monitoring. Ventricular premature beats

Зарегистрировано 2892 одиночных желудочковых экстрасистолы (преимущественно в дневные часы), 7 одиночных наджелудочковых экстрасистол. Максимальная продолжительность QTc — 0,42 сек (ночью). Суточное мониторирование АД: зарегистрирована лабильная систолическая артериальная гипертензия 1-й степени в дневные часы. Степень ночного снижения систолического АД — 12% (диппер), ночного снижения диастолического АД — 13% (диппер).

Выставлен диагноз: «Гипертоническая болезнь I стадии, II степени, риск 3. Состояние после перенесенной коронавирусной инфекции в сентябре 2020 года. Постковидный синдром. Осложнения: желудочковая экстрасистолия».

Больной было назначено лечение: рациональная диета с ограничением соли, селективные β-адрено-блокаторы и дигидропиридиновые блокаторы кальциевых каналов с титрацией и последующим переводом на фиксированную комбинацию — Конкор АМ, метаболические препараты, иглорефлексотерапия, физиотерапия, массаж шейно-воротниковой зоны. На фоне проводимого лечения отмечалась положительная динамика, АД в пределах нормы — 130/80 мм рт. ст. По данным суточного мониторирования ЭКГ в динамике: средняя ЧСС — 64 уд./мин, одиночных желудочковых экстрасистол — 68 в сут.

Обсуждение

Лечение сердечно-сосудистых проявлений после перенесенного COVID-19 представляет собой непростую задачу. В настоящее время клинические рекомендации по лечению постковидного синдрома не разработаны. Большинство доступных отчетов о наблюдениях за больными с аритмией содержат сведения о развитии осложнения в острой фазе коронавирусной инфекции [22], поэтому значение COVID-19 в патофизиологии нарушений ритма у выздоровевших пациентов неизвестно.

В представленном клиническом случае у пациентки, ранее не наблюдавшейся по поводу ССЗ, сразу после перенесенного COVID-19 появились жалобы на частые перебои в работе сердца и впервые возникла артериальная гипертензия. При обследовании выявлена частая желудочковая экстрасистолия. Известно проаритмическое действие некоторых препа-

ратов, применяющихся для лечения коронавирусной инфекции. В анализируемом случае для лечения двусторонней пневмонии применялся курс антибиотикотерапии, включавший цефалоспорины и фторхинолоны. Токсическое влияние фторхинолонов на сердце проявляется в появлении аритмий на фоне удлинения интервала QT, что встречается также при применении макролидов, гидроксиклорохина. Механизм данного нарушения был описан в работе J. Kang и соавт. [23]. Доказано индуцирование фторхинолонами мутаций в гене, названном *human ether-a-go-go-related*, или *HERG*, который контролирует одну из субъединиц калиевых каналов, участвующую в переносе ионов ионизированного калия в кардиомиоцит. Мутация приводит к нарушению проникновения калия внутрь клетки и увеличению периода реполяризации, удлинению интервала QT на электрокардиограмме, а клинически может приводить к желудочковой аритмии. Для азитромицина также описано влияние на калиевые и магниевые каналы, изменяющее содержание ионов в эукариотических клетках миокарда [24].

Несмотря на то, что в момент обследования у пациентки интервал QT не был удлинён, необходимо было назначать препараты, которые, обладая антиаритмическим действием, не увеличивают период реполяризации. Известно, что эффективными средствами лечения желудочковых нарушений ритма сердца у больных с приобретенными формами синдрома удлинения интервала QT являются бета-блокаторы в сочетании с препаратами магния [25]. Кроме того, в описываемом случае не исключается многофакторное влияние перенесенной инфекции на патогенез наблюдаемых нарушений ритма. Так, в исследовании S. T. Lau и соавт. описывалось, что у пациентов, выздоравливающих после инфекции, вызванной вирусами группы SARS, отмечалось сердцебиение в виде тахикардии в покое или при легкой физической нагрузке. Возможными причинами, по мнению авторов, были нарушение функции легких и сердца, дисфункция щитовидной железы, анемия, вегетативная дисфункция и состояние тревоги [26].

Применение бета-адреноблокаторов у пациентов с артериальной гипертензией и желудочковой экс-

трасистолией обусловлено их следующими эффектами: уменьшением сердечного выброса в результате ослабления сократительной способности миокарда левого желудочка и урежением ЧСС, торможением секреции ренина, увеличением высвобождения вазодилатирующих веществ, уменьшением общего периферического сосудистого сопротивления и влиянием на сосудодвигательные центры продолговатого мозга. Эта группа препаратов оказывает положительное влияние на ренин-ангиотензин-альдостероновую систему наряду со способностью подавлять активность симпатoadреналовой системы [27], что обуславливает их эффективность при сердечно-сосудистых проявлениях постковидного синдрома. Так, по наблюдениям P. Gao у критически тяжелых больных, госпитализированных по поводу COVID-19, желудочковые тахикардии ассоциировались с 3-кратным увеличением риска летальности, в то время как прием бета-адреноблокаторов снижал ее на 80% [28]. Важным является использование кардиоселективных препаратов, не оказывающих негативного влияния на гладкую мускулатуру бронхов. Например, одним из самых высокоселективных бета-блокаторов является бисопролол, селективность которого к β1-адренорецепторам более чем в 3 раза превосходит таковую у метопролола.

Учитывая возможные метаболические нарушения в кардиомиоцитах вследствие гипоксии, обусловленной COVID-19, целесообразным было назначение кардиотропных препаратов и препаратов с антиангинальным эффектом. В этом отношении стоило обратить внимание на группу дигидропиридиновых блокаторов кальциевых каналов, ярким представителем которых является амлодипин. Он в незначительной степени влияет на сократимость миокарда и не влияет на функцию синусового узла и атриовентрикулярную проводимость, что наряду с его антигипертензивным и антиангинальным действием оказывает благоприятный эффект на состояние миокарда после повреждения [29]. В исследовании Chi Peng, включающем 4569 пациентов, госпитализированных по поводу COVID-19, процент смертности у больных, принимавших блокаторы кальциевых каналов, был в 3 раза

меньше в сравнении с теми, кто их не принимал [30].

Частым проявлением постковидного синдрома являются нарушения, обусловленные прямым действием коронавируса на симпатическую нервную систему [31], симптомы чего наблюдались у нашей пациентки. На фоне лечения мы наблюдали уменьшение жалоб на головную боль, головокружение, раздражительность, эмоциональную лабильность. Целесообразность указанной терапии подтверждается исследованием И. Л. Запесочной и соавт. [32], которые описали положительный эффект комбинированного назначения кардиоселективного бета-адреноблокатора бисопролола и дигидропиридинового блокатора кальциевых каналов амлодипина на параметры церебрального кровотока, проявляющегося улучшении доплерографических показателей.

Таким образом, у пациентов с кардиологическими проявлениями постковидного синдрома оптимальным решением является применение фиксированной комбинации амлодипина и бисопролола, которая представляется на сегодняшний день наиболее эффективной и безопасной в силу особенностей препаратов, ее составляющих. Влияя на различающиеся механизмы проникновения вируса в клетку, эта комбинация препаратов приводит к снижению инфекционности SARS-CoV-2, положительно влияет на исходы заболевания и уменьшает сердечно-сосудистые проявления постковидного синдрома.

Вывод

Лечение сердечно-сосудистых проявлений перенесенной новой коронавирусной инфекции COVID-19 должно быть основано на патофизиологических механизмах выявленных нарушений. Применение комбинированного сочетания селективных бета-блокаторов и дигидропиридиновых блокаторов кальциевых каналов при желудочковых нарушениях ритма и артериальной гипертензии существенно расширяет возможности терапии постковидного синдрома. ■

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ. Авторы статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

CONFLICT OF INTERESTS. Not declared.

Литература/References

1. Akhmerov A., Marbán E. COVID-19 and the heart // *Circ. Res.* 2020; 126: 1443-1455.
2. Liu P. P., Blet A., Smyth D. et al. The science underlying COVID-19: implications for the cardiovascular system // *Circulation.* 2020; 142: 68-78.
3. Wang D., Hu B., Hu C. Clinical characteristics of 138 hospitalized patients with 2019 novel coronavirus-infected pneumonia in Wuhan, China // *JAMA.* 2020; 323 (11): 1061-1069.
4. Guo T., Fan Y., Chen M. et al. Cardiovascular implications of fatal outcomes of patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19) // *JAMA Cardiol.* 2020; 5 (7): 811-818.
5. Shi S., Qin M., Shen B. et al. Association of cardiac injury with mortality in hospitalized patients with COVID-19 in Wuhan, China // *JAMA Cardiol.* 2020; 5 (7): 802-810.
6. Richter D., Guasti L., Koehler F. et al. Late phase of COVID-19 pandemic in General Cardiology. A position paper of the ESC Council for Cardiology Practice // *ESC Heart Fail.* 2021 Jun 25.
7. Goërtz Y. M. J., Van Herck M., Delbressine J. M. et al. Persistent symptoms 3 months after a SARS-CoV-2 infection: the post-COVID-19 syndrome? // *ERJ Open Res.* 2020 Oct 26; 6 (4): 00542-2020.
8. Mitrani R. D., Dabas N., Goldberger J. J. COVID-19 cardiac injury: Implications for long-term surveillance and outcomes in survivors // *Heart Rhythm.* 2020; 17 (11): 1984-1990.
9. COVID-19 rapid guideline: managing the long-term effects of COVID-19. London: National Institute for Health and Care Excellence (UK); 2020 Dec 18.
10. Zheng Y., Ma Y., Zhang J. et al. COVID-19 and the cardiovascular system // *Nat Rev Cardiol.* 2020; 17: 259-260.
11. Huang C., Wang Y., Li X. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China // *Lancet.* 2020; 6736: 1-10.
12. Kochi A. N., Tagliari A. P., Forleo G. B. et al. Cardiac and arrhythmic complications in patients with COVID-19 // *J Cardiovasc Electrophysiol.* 2020; 31 (5): 1003-1008.
13. Chorin E., Wadhvani L., Magnani S. et al. QT interval prolongation and torsade de pointes in patients with COVID-19 treated with hydroxychloroquine/azithromycin // *Heart Rhythm.* 2020; 17 (9): 1425-1433.
14. Danta C.C. Calcium Channel Blockers: A Possible Potential Therapeutic Strategy for the Treatment of Alzheimer's Dementia Patients with SARS-CoV-2 Infection. // *ACS Chem Neurosci.* 2020 Aug 5; 11(15): 2145-2148.
15. Porzionato A., Emmi A., Barbon S. et al. Sympathetic activation: a potential link between comorbidities and COVID-19 // *FEBS J.* 2020; 287(17): 3681-3688.
16. Talasz A. H., Kakavand H., Van Tassel B. et al. Cardiovascular Complications of COVID-19: Pharmacotherapy Perspective // *Cardiovasc Drugs Ther.* 2021; 35 (2): 249-259.
17. Suthahar N., Meijers W.C., Sillje H.H.W. et al. From inflammation to fibrosis-molecular and cellular mechanisms of myocardial tissue remodelling and perspectives on differential treatment opportunities // *Curr Heart Fail Rep.* 2017; 14: 235-250.
18. Huang L., Zhao P., Tang D. et al. Cardiac Involvement in Patients Recovered From COVID-2019 Identified Using Magnetic Resonance Imaging // *JACC Cardiovasc Imaging.* 2020; 13 (11): 2330-2339.
19. Puntmann V. O., Carerj M. L., Wieters I. et al. Outcomes of Cardiovascular Magnetic Resonance Imaging in Patients Recently Recovered From Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) // *JAMA Cardiol.* 2020; 5 (11): 1265-1273.
20. Kociol R. D., Cooper L. T., Fang J. C. Recognition and initial management of fulminant myocarditis: a scientific statement from the American Heart Association // *Circulation.* 2020; 141: e69-e92.
21. Siripanthong B., Nazarian S., Muser D., et al. Recognizing COVID-19-related myocarditis: The possible pathophysiology and proposed guideline for diagnosis and management // *Heart Rhythm.* 2020; 17 (9): 1463-1471.
22. Lakkireddy D. R., Chung M. K., Gopinathannair R. et al. Guidance for cardiac electrophysiology

- during the COVID-19 pandemic from the Heart Rhythm Society COVID-19 Task Force; Electrophysiology Section of the American College of Cardiology; and the Electrocardiography and Arrhythmias Committee of the Council on Clinical Cardiology, American Heart Association // Heart Rhythm. 2020; 17 (9): e233-e241.
23. *Kang J., Wang L., Chen X-L.* et al. Interactions of a series of fluoroquinolone antibacterial drugs with the human cardiac K⁺ channel HERG // Mol. Pharmacol. 2001; 59: 122-126.
 24. *Ray W. A., Murray K. T., Hall K.* et al. Azithromycin and the risk of cardiovascular death // N. Engl. J. Med. 2012; 366 (20): 1881-1890.
 25. *Остроумова О. Д.* Удлинение интервала QT // Русский медицинский журнал. Кардиология. 2001; 18: 750.
[*Ostroumova O. D.* Udlineniye intervala QT [Prolongation of the QT interval] // RMJ. Kardiologiya. 2001; 18: 750.]
 26. *Lau S. T., Yu W. C., Mok N. S.* et al. Tachycardia amongst subjects recovering from severe acute respiratory syndrome (SARS) // Int J Cardiol. 2005; 100: 167-169.
 27. *Недогода С. В.* Фиксированная комбинация бисопролола и амлодипина: новые возможности антигипертензивной терапии // Фарматека. 2013; 6 (259): 90-97.
[*Nedogoda S. V.* Fiksirovannaya kombinatsiya bisoprolola i amlodipina: novyye vozmozhnosti antipigipertenzivnoy terapii [Fixed combination of bisoprolol and amlodipine: new possibilities of antihypertensive therapy] // Farmateka. 2013; 6 (259): 90-97.]
 28. *Gao P., Wu W., Tian R.* et al. Association between tachyarrhythmia and mortality in a cohort of critically ill patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19) // Ann Transl Med. 2021; 9(10): 883.
 29. *Golgsmith S. R.* Effect of amlodipine and felodipine on sympathetic activity and baroreflex function in normal humans // Am J Hypertens. 1995; 8 (9): 902-908.
 30. *Peng C., Wang H., Guo Y.F.* et al. Calcium channel blockers improve prognosis of patients with coronavirus disease 2019 and hypertension // Chin Med J (Engl). 2021; Jun 16: 134(13): 1602-1609.

31. Новикова Л. Б., Акопян А. П., Шарипова К. М. и соавт. Неврологические и психические расстройства, ассоциированные с COVID-19 // Артериальная гипертензия. 2020; 26 (3): 317-326. [Novikova L. B., Akopyan A. P., Sharapova K. M. i soavt. Nevrologicheskiye i psikhicheskiye rasstroystva, assotsiirovannyye s COVID-19 [Neurological and mental disorders associated with COVID-19] // Arterial'naya gipertenziya. 2020; 26 (3): 317-326.]
32. Запесочная И. Л., Автандилов А. Г. Динамика показателей цере-

брального кровотока при комбинированной терапии амлодипином и бисопрололом // Клиническая медицина. 2016; 94 (9): 908-914.
[Zapechoynaya I. L., Avtandilov A. G. Dinamika pokazateley tserebral'nogo krvotoka pri kombinirovannoy terapii amlodipinom i bisoprololom [Dynamics of cerebral blood flow indicators in combination therapy with amlodipine and bisoprolol] // Klinicheskaya meditsina. 2016; 94 (9): 908-914.]

[illegible]

Оценка факторов риска и клинической эффективности лечения артериальной гипертензии у больных метаболическим синдромом

Э. И. Полозова^{*}, ¹, доктор медицинских наук, профессор

В. В. Скворцов^{**}, доктор медицинских наук

Е. В. Пузанова^{*}

А. А. Сеськина^{*}

Н. С. Неведов^{*}

^{*} ФГБОУ ВО МГУ им. Н. П. Огарёва, Саранск, Россия

^{**} ФГБОУ ВО ВолгГМУ МЗ РФ, Волгоград, Россия

Резюме. Высокая распространенность метаболического синдрома во всем мире, неуклонный рост заболеваемости у людей разных возрастных групп делают его одной из самых серьезных проблем в клинике внутренних болезней и позволяют по праву считать неинфекционной эпидемией XXI века. Учитывая, что одним из основных компонентов метаболического синдрома является артериальная гипертензия, целью работы явилось изучение и оценка факторов риска и эффективности лечения артериальной гипертензии у больных метаболическим синдромом. В исследовании приняли участие 110 пациентов с верифицированным диагнозом артериальной гипертензии II стадии и метаболическим синдромом. Все пациенты из группы исследования находились на стационарном лечении в ГБУЗ РМ «Республиканская клиническая больница № 5» г. Саранска с 2018 по 2020 гг. Проведена оценка факторов риска и проанализировано лечение артериальной гипертензии у больных метаболическим синдромом. Клиническое исследование показало, что наиболее распространенными факторами риска неблагоприятного прогноза у пациентов с метаболическим синдромом и артериальной гипертензией выступают психоэмоциональный стресс, избыточная масса тела, гиподинамия и наследственная отягощенность по артериальной гипертензии и метаболическому синдрому. Назначаемая в стационаре пациентам с метаболическим синдромом для лечения артериальной гипертензии комбинированная гипотензивная терапия была рациональной в 100% случаев. Стационарное лечение больных метаболическим синдромом было эффективным, что определялось снижением артериального давления до уровня целевых значений в средние сроки $5,86 \pm 0,94$ дня. **Ключевые слова:** метаболический синдром, артериальная гипертензия, гипотензивная терапия, лечение, эффективность.

Для цитирования: Полозова Э. И., Скворцов В. В., Пузанова Е. В., Сеськина А. А., Неведов Н. С. Оценка факторов риска и клинической эффективности лечения артериальной гипертензии у больных метаболическим синдромом // Лечащий Врач. 2021; 7 (24): 14-17. DOI: 10.51793/OS.2021.24.7.003

Assessment of risk factors and clinical effectiveness in the treatment of arterial hypertension in patients with the metabolic syndrome

E. I. Polozova^{*}, ¹, V. V. Skvortsov^{**}, E. V. Puzanova^{*}, A. A. Seskina^{*}, N. S. Nefedov^{*}

^{*} National Research Ogarev Mordovia State University, Saransk, Russia

^{**} Volgograd State Medical University, Volgograd, Russia

Abstract. The high prevalence of metabolic syndrome worldwide, the steady growth of morbidity in people of different age groups makes it one of the most serious problems in the clinic of internal diseases, rightfully considering it an epidemic of the 21st century. Taking into account that one of the main components of the metabolic syndrome is arterial hypertension, we studied and assessed the risk factors and effectiveness of the treatment of arterial hypertension in patients with metabolic syndrome. Purpose of the paper: To assess the risk factors and effectiveness of the treatment of arterial hypertension in patients with the metabolic syndrome. The study involved 110 patients with a verified diagnosis of Stage II arterial hypertension and metabolic syndrome. All patients in the study group were treated as inpatients at Saransk Republican Clinical Hospital № 5 during the period 2018-2020. Risk factors were assessed and the treatment of arterial hypertension in patients with metabolic syndrome was analysed. The clinical study showed that the most common risk factors for adverse prognosis in patients with metabolic syndrome and arterial hypertension are psycho-emotional stress, excess body weight, hypodynamia and hereditary burden of arterial hypertension and metabolic syndrome. Inpatient treatment of arterial hypertension in patients with the metabolic syndrome with combined hypotensive therapy was rational in 100% of cases. Inpatient treatment of patients with metabolic syndrome was effective, which was determined by a reduction in blood pressure to the level of target values. The average time of blood pressure reduction in the patients of the analyzed group was $5,86 \pm 0,94$ days.

Keywords: metabolic syndrome, arterial hypertension, antihypertensive therapy, treatment, effectiveness.

For citation: Polozova E. I., Skvortsov V. V., Puzanova E. V., Seskina A. A., Nefedov N. S. Assessment of risk factors and clinical effectiveness in the treatment of arterial hypertension in patients with the metabolic syndrome // Lechaschy Vrach. 2021; 7 (24): 14-17. DOI: 10.51793/OS.2021.24.7.003

¹ Контактная информация: ellanac78@mail.ru

Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) выступают важнейшей общемировой и национальной проблемой современной медицины. При этом лидирующие позиции в структуре данной патологии, безусловно, сохраняет артериальная гипертензия (АГ) [1], которая ежегодно становится одной из значимых причин летальности во всем мире. У коморбидных пациентов с АГ и метаболическими нарушениями прогноз значительно ухудшается [2]. Вопрос изучения аспектов сочетанного течения заболеваний сердечно-сосудистой системы (ССС) и метаболических нарушений имеет уже 60-летнюю историю. В 1980-х годах впервые появилось название этой коморбидной патологии — метаболический синдром (МС). В литературе он иногда встречается также под именем синдрома Х или дисметаболического синдрома [3]. В настоящее время понятие МС объединяет различные метаболические факторы риска, такие как нарушение углеводного, липидного, пуринового обмена и АГ, регистрируемые одновременно у одного пациента [4]. МС в настоящее время весьма распространен. Его выявляют у 20-30% населения в промышленно развитых странах [5]. Прогнозы свидетельствуют о неуклонном ежегодном росте количества пациентов с МС, число которых к 2025 г. может превысить 500 млн [3].

В связи с вышесказанным становится понятно, что МС является социально значимой проблемой, решение которой заключается во внедрении в практическое здравоохранение ведущих методов первичной профилактики ожирения и сахарного диабета, в том числе среди детей и молодежи [6]. Основой профилактики возникновения МС является пропаганда здорового образа жизни, правильного питания и повышения роли физической культуры и спорта. В настоящее время существуют эффективные способы диагностики и медикаментозного лечения всех составляющих МС (ожирения, АГ, нарушений углеводного и липидного обмена), и научная работа в этом направлении продолжается [7].

МС часто впервые клинически начинает проявляться повышением артериального давления (АД). АГ на фоне метаболических нарушений нередко осложняется формированием рефрактерной ее формы, а также ранними поражениями органов-мишеней — развитием гипертрофии левого желудочка, почечной гиперfiltrации и микроальбуминурии, снижением эластичности аорты и артерий [8]. При сочетании АГ и метаболических

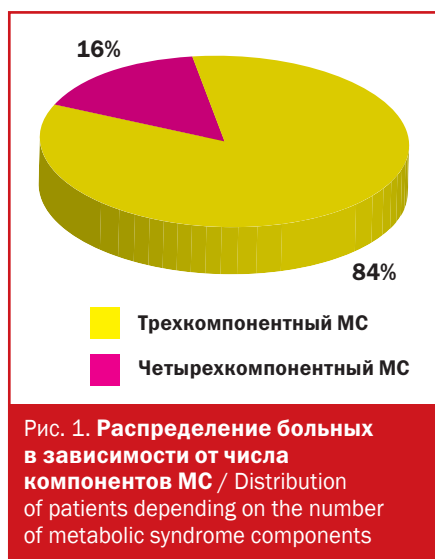


Рис. 1. Распределение больных в зависимости от числа компонентов МС / Distribution of patients depending on the number of metabolic syndrome components

нарушений происходит более выраженное поражение органов-мишеней [9].

Ранняя диагностика и жесткий контроль цифр АД у пациентов с МС и АГ необходимы для предотвращения серьезных повреждений и осложнений со стороны органов-мишеней. Важность проблемы определяется тем, что коррекция АД и поддержание его на целевом уровне достигаются только у небольшого числа пациентов с АГ [10]. Поэтому к гипотензивной терапии, применяемой для коррекции АГ у больных с метаболическими нарушениями, должны предъявляться особые требования, определяющие не только ее воздействие на основные звенья патогенеза АГ, но и возможность оказывать влияние на спектр метаболических нарушений, тем самым предупреждая раннее повреждение и способствуя регрессу уже име-

ющихся повреждений органов-мишеней, что в общей сложности внесет свой вклад в снижение общего риска дебюта и прогрессирования ССЗ и смертности от них [11].

Целью данной работы было провести оценку факторов риска и эффективности лечения АГ у больных МС.

Материал и методы исследования

В исследование вошли 110 пациентов с АГ II стадии и МС. Все они находились на стационарном лечении в ГБУЗ РМ «Республиканская клиническая больница № 5» Саранска в период с 2018 по 2020 гг. Исследование было одобрено локальным этическим комитетом Медицинского института ФГБОУ ВО МГУ имени Н. П. Огарёва.

Гендерная градация обследуемых пациентов была следующей: 68 человек составляли женщины (62%) и 42 человека — мужчины (38%). Среднее значение возраста обследуемых составило $66,7 \pm 5,9$ года. АГ 2-й степени была зарегистрирована у 17% больных, 3-й степени — у 83% пациентов.

В зависимости от числа компонентов МС преобладающее место заняли пациенты с трехкомпонентным метаболическим синдромом (84%) (рис. 1).

При проведении исследования оценивали наличие факторов риска (наследственная отягощенность по АГ и МС, курение, злоупотребление алкоголем, подверженность психоэмоциональным нагрузкам, гиподинамия), жалобы, длительность АГ, регулярность приема гипотензивных препаратов.

С целью уточнения степени ожирения на основе антропометрических параметров рассчитывали индекс массы тела



Рис. 2. Распространенность факторов неблагоприятного прогноза АГ у больных МС / Prevalence of factors of unfavorable prognosis of arterial hypertension in patients with metabolic syndrome



Рис. 3. Распределение больных с избытком массы тела по степени ожирения / Distribution of overweight patients according to the degree of obesity

(ИМТ) по формуле: $\text{ИМТ} = \text{масса тела (кг)} / \text{рост (м)}^2$.

Оценивались степень АГ, динамика систолического (САД) и диастолического (ДАД) АД при поступлении, в процессе лечения и при выписке; достижение целевого уровня АД, день нормализации АД, стойкость достигнутого целевого уровня АД; группы препаратов, применяемых для лечения АГ в стационаре, рациональность комбинаций гипотензивных препаратов.

Полученные данные были статистически обработаны с использованием программы MS Excel и стандартного программного пакета Statistica 10.0. При нормальном распределении применялся критерий Стьюдента (t). Различия были признаны достоверными при $p < 0,05$.

Результаты

Проведенные исследования показали, что большинство больных имели значительное число факторов, неблагоприятно влияющих на прогноз АГ. Подверженность частым психоэмоциональным нагрузкам обнаружена у 76%, а избыточная масса тела — у 64% пациентов. В 50% случаев имела место гиподинамия. Отягощенную наследственность по АГ имели 45%, а по МС — 32% больных. Курение как фактор риска отмечено у 22% больных, злоупотребление алкоголем — у 10% пациентов (рис. 2).

При расчете ИМТ — показателя, позволяющего оценить степень ожирения, среди обследуемых пациентов у 5% был выявлен нормальный вес; предожирение отмечено в 30% случаев; ожирение 1-й степени — у 38% больных; ожирение 2-й степени — в 23% случаев; ожирение 3-й степени — у 4% больных (рис. 3). Среднее значение ИМТ составило $33,41 \pm 2,58$.

Таким образом, по данным исследования первое место по распространенности занимают такие факторы риска, как отягощенная наследственность по АГ и МС, психоэмоциональный стресс и избыточная масса тела.

Среди обследованных больных АГ и МС в терапевтическом отделении ГБУЗ РМ «Республиканская клиническая больница № 5» Саранска регулярно принимали антигипертензивные средства на амбулаторном этапе лечения только 60% больных; периодически при повышении АД — 34% пациентов, не принимали антигипертензивные препараты 6% больных (рис. 4).

Важный фактор контроля за качеством лечения — регулярное ежедневное измерение АД — имел место в 59% случаев, 33% больных измеряли АД периодически 1-2 раза в неделю, при этом

8% пациентов вообще не измеряли АД самостоятельно (рис. 5).

Таким образом, у обследованных нами больных АГ и МС наблюдались значительное количество факторов, неблагоприятно влияющих на прогноз болезни, а также низкая приверженность к систематическому лечению и самоконтролю АД на амбулаторном этапе лечения.

На следующем этапе исследования нами оценена проводимая в стационаре терапия. Было установлено, что для лечения АГ пациентам в условиях стационара назначались антигипертензивные препараты следующих групп: ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ), антагонисты рецепторов ангиотензина II (АРА), бета-адреноблокаторы (β-АБ), антагонисты кальция (АК), агонисты имидазольных рецепторов (АИР), диуретики.

Во всех случаях применялась рациональная комбинированная гипотензивная терапия. Наиболее часто в стационаре назначались следующие комбинации: β-АБ + иАПФ; β-АБ + иАПФ + диуретик; β-АБ + АРА; иАПФ + диуретик; β-АБ + АК (дигидропиридин) + АРА; β-АБ + АРА + диуретик; β-АБ + АРА + АК (дигидропиридин) + диуретик.

В ходе настоящего исследования нами проанализированы цифры САД и ДАД при поступлении пациентов в стационар и на момент их выписки, определены сроки снижения АД до целевого уровня. Среднее значение САД при поступлении составило $168,75 \pm 3,89$ мм рт. ст., показатель среднего ДАД — $99,40 \pm 2,18$ мм рт. ст. К моменту выписки из стационара среднее САД достоверно снизилось до $130,25 \pm 1,03$ мм рт. ст. ($p < 0,05$), ДАД — до $79,30 \pm 0,58$ мм рт. ст. ($p < 0,05$) (рис. 6).

За время лечения произошло достоверное снижение САД на 22,8% ($p < 0,05$), ДАД — на 20,2% ($p < 0,05$). В соот-

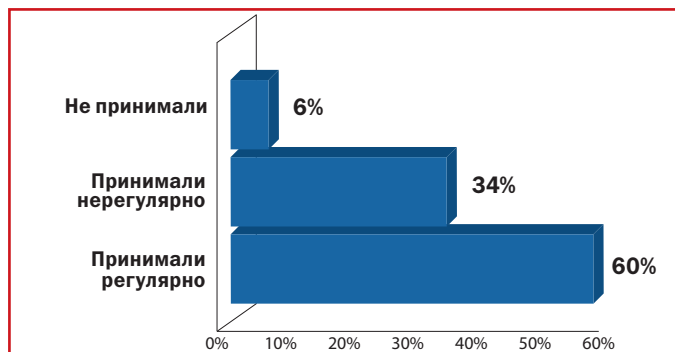


Рис. 4. Распределение больных по регулярности приема гипотензивных препаратов на амбулаторном этапе лечения / Distribution of patients according to the regularity of taking antihypertensive drugs at the outpatient stage of treatment

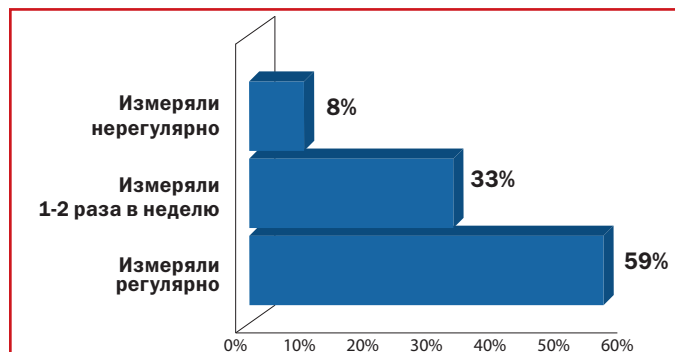


Рис. 5. Распределение больных по регулярности измерения АД на амбулаторном этапе лечения / Distribution of patients according to the regularity of blood pressure measurements at the outpatient stage of treatment

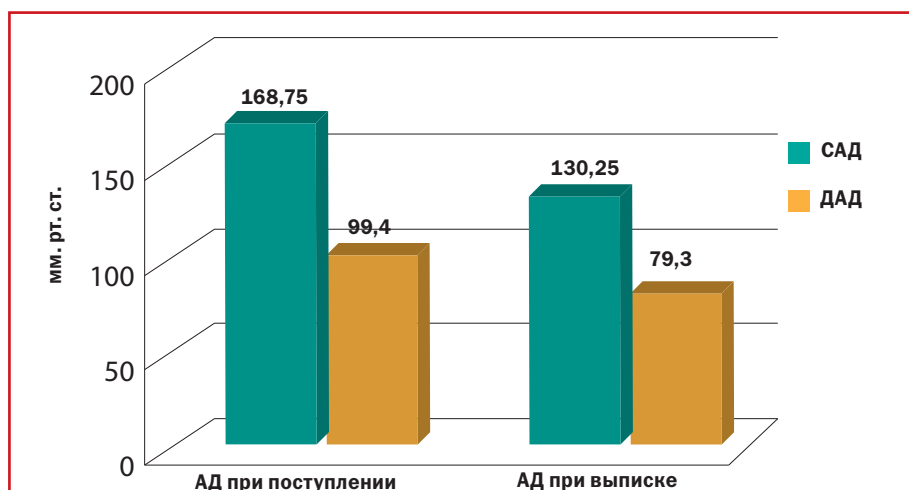


Рис. 6. Динамика среднего САД и ДАД (* $p < 0,05$, достоверность различий по сравнению с данными при поступлении) / Dynamics of mean systolic and diastolic blood pressure (* $p < 0,05$, reliability of)

ветствии с клиническими рекомендациями при лечении АГ у больных МС необходимо достигать целевого уровня АД, что позволяет обеспечить максимально низкий риск развития осложнений со стороны ССС. Средние сроки достижения целевого уровня АД у больных АГ и МС составили $5,86 \pm 0,94$ дня.

Средние сроки снижения АД при назначении основных комбинаций гипотензивных препаратов были следующими:

- β -АБ + иАПФ — на 5,66 сут;
- β -АБ + АРА — на 6,11 сут;
- АРА + диуретик — на 5,44 сут;
- иАПФ + диуретик — на 4,33 сут;
- иАПФ + АК — на 7,5 сут;
- β -АБ + АК (дигидропиридин) + АРА — на 4,5 сут;
- АИР + иАПФ + β -АБ — на 7,32 сут;
- иАПФ + АК + диуретик — на 7,11 сут;
- β -АБ + АРА + диуретик — на 4,35 сут;
- β -АБ + иАПФ + диуретик — на 4,5 сут;
- β -АБ + АРА + АК (дигидропиридин) + диуретик — на 6,8 сут.

Обсуждение

В ходе исследования было выявлено, что наиболее существенными факторами риска в отношении неблагоприятного прогноза у больных АГ и МС выступают отягощенная наследственность по АГ и МС, психоэмоциональный стресс, избыточная масса тела и гиподинамия. Учитывая, что некоторые из перечисленных факторов риска относятся к модифицируемым, важной задачей при ведении больных должна выступать активная позиция врачей амбулаторно-поликлинического звена по их устранению.

Антигипертензивная терапия, безусловно, является значимым компонентом комплексного лечения больных, имеющих МС. Рациональная и оптимальная комбинация гипотензивных препаратов у таких пациентов позволяет профилактировать развитие сердечно-сосудистых катастроф и фатальных событий, а также влиять на ключевой фактор патогенеза МС — инсулинорезистентность, скорректировать показатели липидного и углеводного обмена, структуру и функцию резистивных сосудов.

Проведенное исследование продемонстрировало недостаточную приверженность к лечению и контролю артериальной гипертензии больных МС на амбулаторном этапе. Оценка стационарного лечения больных анализируемой группы продемонстрировала высокую ее эффективность, а также соответствие клиническим рекомендациям. При лечении АГ у пациентов с МС из основных классов гипотензивных препаратов использовались иАПФ, β -АБ, АРА, АК и диуретики. Отмечена рациональность комбинаций гипотензивных препаратов, что способствовало достижению целевого уровня АД.

Выводы

1. Наиболее распространенными факторами риска неблагоприятного прогноза у больных АГ и МС являются отягощенная наследственность по АГ и МС, психоэмоциональный стресс, избыточная масса тела и гиподинамия.
2. Назначаемая в стационаре пациентам с МС для лечения АГ комбинированная гипотензивная терапия была рациональной в 100% случаев.

3. Лечение больных МС в условиях стационара было эффективным с достижением целевых цифр АД.

4. Средние сроки снижения АД у больных МС составили $5,86 \pm 0,94$ дня.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ. Авторы статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

CONFLICT OF INTERESTS. Not declared.

Литература/References

1. Морозова Т. Е., Сычев Д. А., Ших Н. В. Фармакогенетические подходы к прогнозированию эффективности и безопасности фармакотерапии артериальной гипертензии // Лечащий Врач. 2016; 3: 77-81.
[Morozova T. Ye., Sychev D. A., Shikh N. V. Farmakogeneticheskiye podkhody k prognozirovaniyu effektivnosti i bezopasnosti farmakoterapii arterial'noy gipertenzii [Pharmacogenetic approaches to predicting the efficacy and safety of pharmacotherapy of arterial hypertension] // The Lechaschi Vrach Journal. 2016; 3: 77-81.]
2. Фоминых Ю. А., Успенский Ю. П., Соусова Я. В., Гулунов З. Х. Коморбидность при метаболическом синдроме: решенные и нерешенные вопросы // University therapeutic journal. 2019; 1 (1): 84-101.
[Fominykh Yu. A., Uspenskiy Yu. P., Sousova Ya. V., Gulunov Z. Kh. Komorbidnost' pri metabolicheskom sindrome: reshenyye i nereshennyye voprosy [Comorbidity in metabolic syndrome: resolved and unresolved issues] // University therapeutic journal. 2019; 1 (1): 84-101.]
3. Agudelo G. M., Bedoya G., Estrada A. et al. Variations in the prevalence of metabolic syndrome in adolescents according to different criteria used for diagnosis: which definition should be chosen for this age group? // Metabolic Syndrome and Related Disorders. 2014; 12 (4): 202-209.
4. Wong R. J. Trends in prevalence of the metabolic Syndrome-Reply // J. Am. Med. Assoc. 2015; 9 (314): 950-951.
5. Ротарь О. П., Либис Р. А., Исаева Е. Н. и др. Распространенность метаболического синдрома в разных городах РФ // Рос. кардиол. журн. 2012; 2 (94): 55-62.
[Rotar' O. P., Libis R. A., Isayeva Ye. N. i dr. Rasprostranennost' metabolicheskogo sindroma v raznykh gorodakh RF [Prevalence of metabolic syndrome in different cities of the Russian Federation] // Ros. kardiolog. zhurn. 2012; 2 (94): 55-62.]
6. Rochlani Y., Pothineni N. V., Kovelamudi S., Mehta J. L. Metabolic syndrome: pathophysiology, management, and modulation by natural compounds // Ther. Adv. Cardiovasc. Dis. 2017; 8 (11): 215-225.
7. Redon J., Cifkova R., Laurent S. et al. The metabolic syndrome in hypertension: European society of hypertension position statement // J. Hypertens. 2008; 10 (26): 1891-1900.

Полный список литературы смотрите на нашем сайте <https://www.lvrach.ru/>

Структурно-функциональные изменения сердца при беременности у женщин с сердечно-сосудистыми заболеваниями

А. А. Аракелянц¹, кандидат медицинских наук

Т. Е. Морозова, доктор медицинских наук, профессор

Е. А. Барабанова, кандидат медицинских наук

Е. О. Самохина, кандидат медицинских наук

ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И. М. Сеченова Минздрава России, Москва, Россия

Резюме. У здоровой женщины при нормально протекающей беременности структурно-функциональные изменения сердца носят адаптивный характер, выражены незначительно и полностью нормализуются после родов. У беременной с теми или иными заболеваниями сердца адаптационные возможности снижены, поэтому на любом этапе беременности могут возникать патологические изменения, осложняющие ее течение и приводящие к неблагоприятным исходам. Кроме того, при любой беременности возможно развитие новых заболеваний сердца, которые могут быть фатальными. Вот почему эхокардиографическая оценка структурно-функциональных изменений сердца является необходимой как при нормальной беременности, так и на фоне сопутствующих сердечно-сосудистых заболеваний.

Ключевые слова: беременность, эхокардиография, пороки сердца, перипартальная кардиомиопатия, сердечно-сосудистый риск.

Для цитирования: Аракелянц А. А., Морозова Т. Е., Барабанова Е. А., Самохина Е. О. Структурно-функциональные изменения сердца при беременности у женщин с сердечно-сосудистыми заболеваниями // Лечащий Врач. 2021; 7 (24): 18-23. DOI: 10.51793/OS.2021.24.7.004

Structural and functional heart features in pregnancy with concomitant cardiovascular diseases

A. A. Arakelyants¹, T. E. Morozova, E. A. Barabanova, E. O. Samokhina

I. M. Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russia

Abstract. In a healthy woman with a normal pregnancy, structural and functional changes in the heart are adaptive in nature, are slight and are completely normalized after childbirth. A pregnant woman with heart diseases has reduced adaptive capacity, therefore, at any stage of pregnancy, pathological changes can occur that complicate its course and lead to adverse outcomes. In addition, any pregnancy may develop new heart diseases, which can be fatal. That is why an echocardiographic assessment of structural and functional changes in the heart is necessary both during normal pregnancy and in the background of concomitant cardiovascular diseases.

Keywords: pregnancy; echocardiography; heart diseases; peripartal cardiomyopathy; cardiovascular risk.

For citation: Arakelyants A. A., Morozova T. E., Barabanova E. A., Samokhina E. O. Structural and functional heart features in pregnancy with concomitant cardiovascular diseases // Lechaschy Vrach. 2021; 7 (24): 18-23. DOI: 10.51793/OS.2021.24.7.004

Важное значение эхокардиографии (ЭхоКГ) в обследовании беременных для выявления структурно-функциональных изменений сердца сегодня не вызывает сомнений, а ее место определено рядом современных клинических рекомендаций. Так, в 2018 г. были опубликованы пересмотренные рекомендации Европейского общества кардиологов (ESC) по ведению пациенток с сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ) во время беременности [1], в которых подтверждены, а также уточнены основные положения по применению ЭхоКГ в этой группе женщин. Чуть раньше были утверждены российские национальные рекомендации «Диагностика и лечение сердечно-сосудистых заболеваний при беременности» [2], обобщившие отечественные и наиболее значимые зарубежные клинические рекомендации за 2011-2017 гг.

Кроме того, в последние годы вышли системные обзоры и метаанализы, посвященные внутрисердечной гемодинамике, ремоделированию сердца, сердечно-сосудистой патологии у беременных, в той или иной мере рассматривающие вопросы, связанные с анализом и интерпретацией данных, получаемых при ЭхоКГ. В связи с этим целью данной статьи является рассмотрение ключевых моментов, знание которых необходимо врачам так называемой «мультидисциплинарной команды» (кардиолог, акушер-гинеколог, анестезиолог-реаниматолог и другие привлекаемые специалисты) для оценки состояния сердца при планировании, во время и после беременности.

Определение сердечно-сосудистого риска при планировании беременности

На сегодня, по данным статистики здравоохранения и исходя из клинической практики, установлено, что в целом

¹ Контактная информация: nxtrimma@mail.ru

сердечно-сосудистая патология выявляется не менее чем у 10% беременных и стойко занимает второе, после анемии, место среди экстрагенитальной патологии [2, 3]. Это артериальная гипертензия (АГ), врожденные и приобретенные пороки сердца (ВПС и ППС соответственно), нарушения ритма сердца, кардиомиопатии и некоторые другие заболевания. Характер болезни и функциональное состояние сердца определяют течение беременности, риск осложнений, а иногда и противопоказания для беременности. В связи с этим при планировании беременности целесообразна оценка сердечно-сосудистого материнского риска.

Определение риска у женщин детородного возраста с ССЗ следует проводить по модифицированной классификации Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) (табл. 1) [1]. Наряду с этим риск следует уточнить по наличию предикторов осложнений, значение которых было доказано в исследова-

ниях CARPREG, ZAHARA и ROPAC. Данные предикторы риска осложнений у матери с сердечно-сосудистой патологией изложены в табл. 2.

Как видно из приведенных таблиц, и классификация ВОЗ, и перечень предикторов осложнений в значительной степени базируются на выявляемых и рассчитываемых при ЭхоКГ структурно-морфологических признаках поражения сердца и аорты, дисфункции желудочков, давления в легочной артерии. Так, например, при болезнях аорты (в эту группу включают бicuspidальный аортальный клапан, синдромы Марфана, Элерса–Данлоса и другие) при отсутствии ее дилатации материнский риск считают низким, но его оценивают как очень высокий при дилатации свыше 45–50 мм в зависимости от патологии. По совокупности признаков, указывающих на возможность диссекции аорты, беременность противопоказана. Такое же значение имеют количественные ЭхоКГ-показатели,

Таблица 1

Модифицированная классификация ВОЗ сердечно-сосудистого риска материнской смертности и увеличения заболеваемости / Modified WHO classification of cardiovascular risk of maternal mortality and increased morbidity

Риск ВОЗ I (отсутствует)	• Неосложненные, слабо или умеренно выраженные: ◦ стеноз легочной артерии; ◦ открытый артериальный проток; ◦ пролапс митрального клапана • Успешно оперированный порок сердца: ◦ септальные дефекты; ◦ открытый артериальный проток; ◦ аномальный дренаж легочных вен • Изолированные предсердные или желудочковые экстрасистолы
Риск ВОЗ II (низкий)	• Неоперированный септальный дефект • Коррегированная тетрада Фалло • Большинство аритмий (наджелудочковые аритмии) • Синдром Шерешевского–Тёрнера без дилатации аорты
Риск ВОЗ II-III (промежуточный)	• Легкая дисфункция левого желудочка (ЛЖ) – фракция выброса ЛЖ > 45% • Гипертрофическая кардиомиопатия • Заболевания естественных или биологических клапанов, не рассматриваемые как риск I или IV (легкий митральный стеноз, умеренный аортальный стеноз) • Синдром Марфана и другие наследственные болезни грудной аорты без дилатации аорты • Диаметр аорты < 45 мм при двустворчатом клапане аорты • Оперированная коарктация аорты • Дефект предсердно-желудочковой перегородки
Риск ВОЗ III (значительный)	• Умеренная дисфункция ЛЖ (фракция выброса ЛЖ – 30–45%) • Ранее перенесенная перипаритальная кардиомиопатия без остаточной дисфункции ЛЖ • Механический искусственный клапан сердца • Системный правый желудочек (ПЖ) с нормальной и незначительно сниженной функцией желудочка • Операция Фонтена при удовлетворительном состоянии пациента и нормальной функции сердца • Неоперированные «цианотические» пороки сердца • Другие сложные ВПС • Умеренный митральный стеноз • Тяжелый бессимптомный аортальный стеноз • Дилатация аорты 40–45 мм при синдроме Марфана и других наследственных болезнях грудной аорты. • Дилатация аорты 45–50 мм при двустворчатом клапане, синдроме Шерешевского–Тёрнера (индекс размера аорты 20–25 мм/м²), тетраде Фалло (< 50 мм) • Желудочковая тахикардия
Риск ВОЗ IV (крайне высокий риск; беременность противопоказана; в случае наступившей беременности необходимы врачебные консультации о ее прерывании)	• Любая легочная артериальная гипертензия (среднее АД > 25 мм рт. ст.) • Выраженная дисфункция желудочка (фракция выброса ЛЖ < 30%, класс NYHA III-IV) • Предшествующая перипаритальная кардиомиопатия с любой остаточной дисфункцией ЛЖ • Выраженный митральный стеноз • Выраженный симптомный аортальный стеноз • Системный ПЖ с умеренным или выраженным снижением функции желудочка • Синдром Марфана и другие наследственные болезни грудной аорты с дилатацией аорты > 45 мм • Дилатация аорты > 50 мм при двустворчатом клапане аорты, тетраде Фалло • Дилатация аорты при синдроме Шерешевского–Тёрнера (индекс размера аорты > 25 мм/м²), тетраде Фалло (< 50 мм) • Сосудистая форма синдрома Элерса–Данлоса • Выраженная коарктация аорты • Любые осложнения у пациенток с операцией Фонтена

такие как фракция выброса левого желудочка (ФВЛЖ), площадь клапанного отверстия.

Риск оценивают не только перед первой, но и каждой последующей беременностью. Необходимость переоценки понятна, так как состояние сердца может измениться и во время наступившей беременности, и после нее в силу разных обстоятельств.

Структурно-функциональные изменения сердца при нормально протекающей беременности

Первое ЭхоКГ-обследование беременной обычно проводят при сроке 12 недель и в последующих триместрах повторяют по мере необходимости при наличии показаний [2].

Во время беременности у здоровой женщины объем жидкости увеличивается на 40–100%, а объем циркулирующей крови — на 30–50%, что неизбежно приводит к увеличению преднагрузки [4]. Первые изменения можно определить при ЭхоКГ уже на 5-й неделе гестации, когда определяется увеличение ударного объема, сердечного выброса в среднем на 20%. К 20-й неделе гестации сдвиги увеличиваются, и прирост этих показателей может быть на 30–50% выше по сравнению с начальными. К концу I триместра отчетливо регистрируется увеличение размеров левого предсердия, к концу II триместра — возможно увеличение размеров и объемов левого желудочка, которые постепенно увеличиваются вплоть до родов [5]. В III триместре увеличивается индекс сферичности ЛЖ. При сравнении показателей в наибольшей степени увеличиваются объемы ЛЖ — на 30–50%, в меньшей степени его размеры — в среднем на 11% [5]. При этом они не выходят за пределы общепринятой нормы.

В эти же сроки описывается «физиологическая гипертрофия беременных» (pregnancy-induced hypertrophy), при которой увеличивается толщина стенок ЛЖ и масса миокарда. Максимальная масса миокарда определяется в III триместре беременности. Общий прирост массы миокарда иногда составляет до 70–80% по отношению к исходной [6, 7]. Важно, что нарушений функции сердца при этом не возникает.

В I триместре доплерография может выявлять увеличение скорости раннего диастолического наполнения (V_e) и снижение скорости кровотока в систолу предсердий

(V_a) трансмитрального диастолического потока. В конце II и III триместре возрастает вклад сокращения левого предсердия в наполнение левого желудочка, что отражается в увеличении скорости V_a и, соответственно, относительном снижении отношения E/A . Удлиняется время изоволюметрического сокращения (IVRT) и время замедления потока (DT), но время ускорения (AT) остается стабильным [7]. В I триместре немного нарастает скорость систолического и одновременно снижается скорость диастолического кровотока в легочных венах. Важно, что эти изменения происходят у беременных с нормальным АД или незначительно повышенным диастолическим АД вследствие экспрессии фетальных генов, физиологических гормональных сдвигов. Описано снижение систолической продольной деформации базальных, срединных и апикальных сегментов левого желудочка и систолической деформации правого желудочка, которые выявляются при более углубленном исследовании с использованием режимов strain, strain-rate. Вместе с этим никаких существенных изменений радиальной и циркулярной деформации желудочков не регистрируют [8]. Следует отметить, что снижение это незначительно, кратковременно, не сопровождается какими-либо клиническими симптомами и самопроизвольно проходит без лечения.

Систолическое давление в легочной артерии увеличивается иногда до 40 мм рт. ст. Немного, на 2–3 мм, увеличивает размер корня аорты. Возможно появление митральной и трикуспидальной регургитации 1–2 степени [1].

Все эти изменения обратимы. Полная нормализация отмечается к 3–6 месяцам после родоразрешения. Описаны наблюдения, в которых восстановление регистрировалось только через 1 год.

Сердечная гемодинамика при многоплодной беременности

Сердечная гемодинамика при одноплодной и многоплодной беременности имеет ряд отличий. Это связано с более высокими показателями уровней периферического сосудистого сопротивления артериальному кровотоку в плодово-плацентарной циркуляции, что можно рассматривать как адаптационную реакцию в условиях ее повышенного функционального напряжения при многоплодии. Если в I триместре беременности показатели маточно-плацентарной гемодинамики при многоплодной и одноплодной беременностях существенно не различаются, то в дальнейшем происходит интенсивное снижение сосудистой резистентности кровотока в маточных артериях, что приводит к изменению гемодинамических показателей, которые в большей степени выражены при многоплодной беременности. Так, масса ЛЖ при беременности увеличивается примерно на 50% из-за увеличения конечно-диастолического и конечно-систолического его размера.

При многоплодной беременности объем циркулирующей крови стремительно нарастает во II–III триместрах беременности и к 34-й неделе увеличивается на 50–70% от исходных значений. Подобные изменения ведут к значительному увеличению работы сердца, при этом ударный объем сердца увеличивается более чем на 30%, частота сердечных сокращений возрастает на 15–20%, а общее периферическое сопротивление уменьшается примерно на 25%.

Беременные с артериальной гипертензией

Выделяют следующие клинические варианты АГ при беременности:

Таблица 2

Предикторы риска осложнений у матери с кардиоваскулярной патологией* / Predictors of the risk of complications in a mother with cardiovascular disease*

Сердечно-сосудистые события в анамнезе (сердечная недостаточность, транзиторная ишемическая атака, инсульт до беременности или аритмии)
Исходный функциональный класс ХСН III–IV по NYHA
Умеренная или тяжелая обструкция кровотока в левых камерах сердца (площадь митрального отверстия < 2 см ² , аортального — < 1,5 см ² , максимальный градиент давления в выносящем тракте ЛЖ > 30 мм рт. ст., определяемые по данным ЭхоКГ)
Снижение систолической функции ЛЖ (фракция выброса < 40%)
Легочная гипертензия
Уровень натрийуретического пептида > 128 пг/мл
Курение
Механические протезы клапанов сердца
Оперированный или неоперированный цианотический порок сердца
Примечание. * На основании исследований CARPREG, ZAHARA, ROPAC.

- АГ, имевшаяся до беременности;
- хроническая АГ;
- гипертоническая болезнь или симптоматическая АГ;
- гестационная АГ;
- хроническая АГ, осложнившаяся преэклампсией;
- преэклампсия/эклампсия.

Определение или уточнение поражения сердца как органа-мишени при АГ, то есть выявление гипертрофии ЛЖ в совокупности с оценкой систолической и диастолической функции миокарда, являются первоочередными задачами ЭхоКГ при ведении больных с АГ и необходимы для получения дополнительной информации о прогнозе и риске. При выявлении гипертрофии необходимо проводить дифференциальный диагноз с физиологической гипертрофией миокарда (pregnancy-induced hypertrophy), которая выявляется со II триместра, и эта гипертрофия носит, как правило, концентрический характер. Кроме того, данные ряда исследований демонстрируют, что во время беременности, осложненной гипертонией, масса миокарда левого желудочка и относительная толщина стенок увеличиваются больше, чем во время нормотензивной беременности [9].

Перипартальная кардиомиопатия

Заболевание, которое возникает исключительно во время беременности или в послеродовом периоде (в интервале между последними месяцами беременности и сроком до 5 месяцев после родов). Данные о ее частоте противоречивы: от 1 случая на 3000–4000 беременностей до 1 случая на 15 000 родов [10], что, возможно, свидетельствует о трудностях диагностики. Данную патологию подозревают во всех случаях, когда у беременной появляются признаки сердечной недостаточности, нарушения ритма сердца, а также если состояние после родов медленно нормализуется. Риск возникновения перипартальной кардиомиопатии увеличен у женщин старше 30 лет при многоплодной беременности, преэклампсии, у больных с бронхиальной астмой, анемией.

ЭхоКГ имеет приоритетное значение в выявлении перипартальной кардиомиопатии. Диагноз устанавливают на основании совокупности клинических и ЭхоКГ-критериев [10, 11]:

1. Сердечная недостаточность:
 - последний месяц беременности;
 - 5 месяцев после родов.
2. Отсутствие предшествующих болезней сердца.
3. Отсутствие определенных причин болезни, кроме беременности.
4. Явные ЭхоКГ-признаки дисфункции ЛЖ:
 - фракция выброса менее 45% и/или фракционное укорочение менее 30%;
 - конечный диастолический диаметр ЛЖ больше 2,7 см/м².

При сниженной фракции выброса (< 35%) в полости ЛЖ образуются тромбы, являющиеся причиной тромбоэмболий.

Выздоровление и возврат к норме достигается у большинства, но не у всех женщин, и в ряде случаев функция сердца имеет положительную динамику, но только до определенных значений фракции выброса. При неполном выздоровлении («выздоровление с дефектом») перипартальная кардиомиопатия может вновь возникать при последующих беременностях [10].

Таким образом, диагноз перипартальной кардиомиопатии ставится методом исключения при отсутствии признаков всех других возможных причин систолической недостаточности. Вот почему в каждом случае необходима очень внимательная ЭхоКГ-оценка структуры и функции сердца, сопоставление

полученных данных с предыдущими (наилучшее — с протоколом ЭхоКГ до беременности), чтобы дифференцировать имеющуюся картину с изменениями, происходящими при тяжелой преэклампсии, других формах кардиомиопатий, при врожденной и приобретенной патологии сердца, а также с тромбоэмболией легочной артерии, инфарктом миокарда, внутрисердечными образованиями, сепсисом.

Беременные с пороками сердца

В структуре всех ССЗ у беременных, по разным данным, 30–50% составляют ВПС, около 15% — ППС [12, 13].

Установление диагноза, оценка анатомии клапана, гемодинамики, степени тяжести порока, в том числе с точки зрения показаний к кардиохирургической коррекции во время беременности (например, баллонной комиссуротомии), наблюдение беременных в послеоперационном периоде — вот задачи, которые стоят перед ЭхоКГ-исследованием [2].

В последние десятилетия значительно возросло число беременных с ВПС, благодаря широкому внедрению кардиохирургических методов коррекции. Прооперированные в раннем детстве девочки достигают детородного возраста. Их клиническое состояние, качество жизни часто бывают вполне удовлетворительными для того, чтобы планировать беременность.

Первоначально беременные с ранее подтвержденными ВПС должны быть обследованы эхокардиографически при сроке до 10–12 недель беременности для определения прогноза возможности вынашивания беременности [2]. По результатам обследования коллегиально вместе с кардиологом, акушером-гинекологом и при необходимости — кардиохирургом выносится заключение о наличии или отсутствии противопоказаний к беременности, необходимости кардиохирургического лечения.

Далее при нормальном течении беременности, отсутствии риска или низком риске ЭхоКГ выполняют в 18–22 и 27–32 недели, а также перед родами. Большая кратность ЭхоКГ определяется клиническим состоянием, типом порока сердца. Зачастую именно ЭхоКГ-заключение является решающим в вопросах дальнейшей тактики ведения беременности и досрочного родоразрешения по медицинским показаниям. Кесарево сечение целесообразно пациенткам с острой рефрактерной сердечной недостаточностью, тяжелым аортальным стенозом, тяжелой формой легочной гипертонии (включая синдром Эйзенменгера) или острой сердечной недостаточностью.

Митральный стеноз

В структуре ППС у беременных митральный стеноз занимает первое место (около 60%) и является наиболее опасным, с ним связаны серьезные, иногда фатальные осложнения [14]. Нередко данный порок впервые диагностируют именно во время беременности. Это связано с тем, что он длительное время остается бессимптомным. При площади митрального отверстия больше 1,5 см² течение беременности близко к обычному. Однако умеренный и тяжелый стеноз (площадь клапанного отверстия меньше 1,5 см²) ассоциирован с клиническими проявлениями (прежде всего одышкой) и высоким риском таких осложнений, как отек легких, нарушения ритма сердца, прогрессирующая сердечная недостаточность.

ЭхоКГ-оценка морфологии клапана у беременных с митральным стенозом имеет особое значение. От того, каковы изменения клапана, есть ли кальциноз створок, зависит необходимость проведения баллонной митральной

комиссуротомии. В настоящее время эта операция выполняется успешно при любом сроке беременности, при этом общая материнская летальность не превышает 1% (несколько выше, до 2%, при кальцинозе створок), гибель плода составляет около 2%, а уровень послеоперационных осложнений низкий. В то же время при открытой комиссуротомии и протезировании клапана гибель плода возникает в 10-30% случаях. Кроме того, при установке клапанных протезов в дальнейшем будет требоваться прием антикоагулянтов [15].

Кратность проведения ЭхоКГ зависит от тяжести митрального стеноза, состояния гемодинамики. При легком митральном стенозе, стабильном состоянии беременной обследования выполняют в каждом триместре и перед родами. При умеренном и тяжелом — не реже одного раза в два месяца или ежемесячно [2, 14].

Митральная недостаточность

Недостаточность митрального клапана у беременных обычно бывает ревматического генеза, а также обусловленная пролапсом митрального клапана, в том числе вследствие миксоматозной дегенерации. Встречается также функциональная регургитация при врожденных пороках сердца, в том числе оперированных в детском возрасте.

В отличие от митрального стеноза, осложнения у беременных с этим пороком нечасты, что объясняется хорошей адаптацией к нагрузке объемом в результате снижения общего периферического сосудистого сопротивления при беременности и, соответственно, уменьшения объема регургитации.

При ЭхоКГ устанавливают степень тяжести регургитации, размеры полостей сердца. При планировании беременности пациенткам со среднетяжелой и тяжелой регургитацией рекомендуется выполнение пробы с физической нагрузкой.

Во время беременности почти во всех случаях отмечается нарастание степени регургитации, размеров левых полостей сердца. Риск осложнений зависит от тяжести регургитации и функции ЛЖ. Заметим, что митральная регургитация препятствует образованию тромбов в левых отделах сердца. При легкой и среднетяжелой регургитации ЭхоКГ повторяют каждый месяц, при тяжелой — не реже одного раза в 2 месяца [2, 14].

Стеноз аортального клапана

При планировании беременности рекомендовано определить степень аортального стеноза, а также уточнить адаптационный резерв сердечно-сосудистой системы, проведя пробу с физической нагрузкой. Так, для легкого аортального стеноза характерна хорошая адаптация к нагрузке объемом, отсутствие симптомов, благоприятное течение беременности. Напротив, при тяжелом аортальном стенозе адаптация сердца к нагрузке намного хуже, но, несмотря на это, также возможно благоприятное течение беременности. При ЭхоКГ у планирующих беременность пациенток с аортальным стенозом фиксируют внимание на функции ЛЖ. При нарушенной систолической функции, согласно рекомендациям, целесообразна вальвулопластика или протезирование аортального клапана всем пациенткам с тяжелым аортальным стенозом с клиническими симптомами, а также с бессимптомным пороком, но нарушенной функцией ЛЖ или снижением толерантности к физической нагрузке. В противном случае беременность не рекомендуется.

При ЭхоКГ в случаях аортального стеноза отмечается увеличение размеров ЛЖ и предсердия, среднего и максимального градиента давления от триместра к триместру [16]. Площадь

аортального отверстия, фракция выброса, как правило, не изменяются.

ЭхоКГ выполняют при тяжелом аортальном стенозе ежемесячно, в остальных случаях — один раз в триместр [2, 14].

Аортальная недостаточность

При тяжелой аортальной регургитации с дисфункцией ЛЖ и острой аортальной регургитации беременность переносится плохо. Поэтому таким пациенткам необходимо обследование до беременности. Акцентируют внимание на определении степени тяжести регургитации, измерении размеров и функции ЛЖ, размеров аорты. При выявлении тяжелой регургитации в сочетании с нарушением функции или дилатацией ЛЖ нужна коррекция порока до наступления беременности [16] в связи с высоким риском развития сердечной недостаточности. ЭхоКГ пациенткам с легкой и среднетяжелой регургитацией проводят каждые 3 месяца, но при тяжелой регургитации периодичность устанавливают индивидуально, исходя из состояния женщины и течения беременности [2, 14].

Трикуспидальная недостаточность

Трикуспидальная регургитация у беременных в абсолютном большинстве случаев бывает функциональной вследствие перегрузки правого желудочка давлением и/или объемом. Однако при выраженной дилатации клапанного кольца (≥ 40 мм), среднетяжелой и тяжелой трикуспидальной регургитации пациентку следует консультировать с кардиохирургами для решения вопроса об оперативном вмешательстве. При планировании беременности у пациенток с тяжелой регургитацией рекомендована операция до беременности.

Дилатация восходящей аорты

Дилатация восходящей аорты выявляется примерно у 50% беременных с бicuspidальным аортальным клапаном. В этих случаях особо внимательно контролируют размеры аорты при каждом ЭхоКГ-обследовании [17]. Если у женщины, планирующей беременность, диаметр восходящей аорты ≥ 50 мм ($27,5 \text{ мм/м}^2$), то независимо от наличия симптомов нужно обсуждать возможность оперативного вмешательства до беременности, так как степень дилатации может увеличиваться и есть риск ее диссекции. Риск расслоения стенки аорты выше при синдроме Марфана, Элерса—Данлоса.

Женщинам с расширением корня аорты свыше 40 мм, дилатацией восходящей аорты рекомендовано проводить ЭхоКГ каждые 4-8 недель и через 6 месяцев после родов [17]. Нарастание размера во время беременности считают фактором риска диссекции аорты. Пациенткам с диаметром аорты более 45 мм, с синдромом Марфана, у которых диаметр аорты составляет 40-45 мм, острой или хронической расширяющейся аневризмой аорты целесообразно оперативное родоразрешение.

Заключение

Таким образом, ЭхоКГ-исследование является необходимым для оценки структурно-функционального состояния сердца во время беременности, особенно у женщин с сердечно-сосудистой патологией в анамнезе. Кратность обследования и алгоритм индивидуальны и зависят от тяжести сопутствующей патологии [18]. Правильная интерпретация полученных ЭхоКГ-изменений позволяет врачу сделать вывод о нормальном либо патологическом воздействии

на сердце происходящих изменений в организме женщины. Проведение ЭхоКГ является обязательным для оценки материнского риска, определения показаний/противопоказаний к вынашиванию беременности, а также способа родоразрешения. ■

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ. Авторы статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

CONFLICT OF INTERESTS. Not declared.

Литература/References

- 2018 ESC Guidelines for the management of cardiovascular diseases during pregnancy // *European Heart Journal*. 2018; 39 (34): 3165-3241. DOI: 10.1093/eurheartj/ehy340ESC.
- Диагностика и лечение сердечно-сосудистых заболеваний при беременности 2018. Национальные рекомендации. Разработаны Комитетом экспертов Российского кардиологического общества (РКО). Секция заболевания сердечно-сосудистой системы у беременных // *Российский кардиологический журнал*. 2018; 3 (155) 91-134.
[Diagnostika i lechenie serdechno-sosudistyx zabolevanii pri beremennosti 2018. Natsional'nye rekomendatsii. Razrabotany Komitetom ekspertov Rossiiskogo kardiologicheskogo obshchestva (RKO). Sektsiya zabolevaniia serdechno-sosudistoi sistemy u beremennykh [Diagnosis and treatment of cardiovascular diseases during pregnancy 2018. National guidelines. Developed by the Committee of experts of the Russian society of cardiology (RSC). Section of cardiovascular diseases in pregnant women] // *Rossiiskii kardiologicheskii zhurnal*. 2018; 3 (155): 91-134. (In Russian.)] DOI: 10.15829/1560-4071-2018-3-91-134.
- Tsiaras S., Poppas A. Cardiac disease in pregnancy: value of echocardiography // *Curr Cardiol Rep*. 2010; 12 (3): 250-256. DOI: 10.1007/s11886-010-0106-9.
- Narayanan M., Elkayam U., Naqvi T. Z. Echocardiography in Pregnancy: Part 2 // *Curr Cardiol Rep*. 2016; 18 (9): 90. DOI: 10.1111/echo.13242.
- Savu O., Jurcuț R., Giuscă S., van Mieghem T. et al. Morphological and functional adaptation of the maternal heart during pregnancy // *Circ Cardiovasc Imaging*. 2012; 5 (3): 289-297. DOI: 10.1161/CIRCIMAGING.111.970012.
- Li J., Umar S., Amjadi M., Iorga A., Sharma S., Nadadur R. D., Regitz-Zagrosek V., Eghbali M. New frontiers in heart hypertrophy during pregnancy // *Am J Cardiovasc Dis*. 2012; 2 (3): 192-207.
- Schannwell C. M., Zimmermann T., Schneppenheim M., Plehn G., Marx R., Strauer B. E. Left Ventricular Hypertrophy and Diastolic Dysfunction in Healthy Pregnant Women // *Cardiology*. 2002; 97: 73-78. DOI: 10.1159/000057675.
- Cong J., Fan T., Yang X., Squires J. W., et al. Structural and functional changes in maternal left ventricle during pregnancy: a three-dimensional speckle-tracking echocardiography study // *Cardiovasc Ultrasound*. 2015; 13: 6. DOI:10.1186/1476-7120-13-6.
- De Haas S., Ghossein-Doha C., Geerts L., van Kuijk S. M. J., van Drongelen J., Spaanderman M. E. A. Cardiac remodeling in normotensive pregnancy and in pregnancy complicated by hypertension: systematic review and meta-analysis // *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2017; 50 (6): 683-696. DOI: 10.1002/uog.17410.
- Arany Z. Understanding Peripartum Cardiomyopathy // *Annu Rev Med*. 2018; 69: 165-176. DOI: 10.1146/annurev-med-041316-090545.
- Bauersachs J., Arrigo M., Hilfiker-Kleiner D., Veltmann C., et al. Current management of patients with severe acute peripartum cardiomyopathy: practical guidance from the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology Study Group on peripartum cardiomyopathy // *Eur J Heart Fail*. 2016; 18 (9): 1096-105. DOI: 10.1002/ejhf.586.
- Nanna M., Stergiopoulos K. Pregnancy Complicated by Valvular Heart Disease: An Update // *Journal of the American Heart Association*. June 2014, Wolters Kluwer Health. DOI: 10.1161/jaha.113.000712.
- Pessel C., Bonanno C. Valve disease in pregnancy // *Semin Perinatol*. 2014; 38 (5): 273-284. S0146-0005(14)00034-2.10.1053/j.semperi.2014.04.016.
- Leśniak-Sobelga A., Tracz W., Kostkiewicz M., Podolec P., Pasowicz M. Clinical and echocardiographic assessment of pregnant women with valvular heart diseases- maternal and fetal outcome // *Int J Cardiol*. 2004; 94 (1): 15-23. OpenUrl CrossRef PubMed.
- Roeder H. A., Kuller J. A., Barker P. C., James A. H. Maternal valvular heart disease in pregnancy // *Obstet Gynecol Surv*. 2011; 66 (9): 561-571. DOI:10.1097/OGX.0b013e318238605d.
- Windram J. D., Colman J. M., Wald R. M., Udell J. A., Siu S. C., Silversides C. K. Valvular heart disease in pregnancy // *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2014; 28 (4): 507-518. DOI: 10.1016/j.bpobgyn.2014.03.009.
- Shim W. J. Role of echocardiography in the management of cardiac disease in women // *J Cardiovasc Ultrasound*. 2014; 22 (4): 173-179. DOI: 10.4250/jcu.2014.22.4.173.
- Горохова С. Г., Морозова Т. Е., Аракелянц А. А., Барабанова Е. А., Дьяконова Е. Г. Алгоритм эхокардиографического исследования у беременных // *Российский кардиологический журнал*. 2018; 23 (12): 75-82.
[Gorokhova S. G., Morozova T. E., Arakelians A. A., Barabanova E. A., D'iaconova E. G. Algoritm ekhokardiograficheskogo issledovaniia u beremennykh/ Algorithm of echocardiography in pregnant women // *Russian Journal of Cardiology*. 2018; (12): 75-83. (In Russian.)]

Оценка субклинического поражения сердца как органа-мишени при артериальной гипертензии у лиц молодого возраста с дисплазией соединительной ткани

М. И. Шупина¹, кандидат медицинских наук

Ю. В. Терещенко, кандидат медицинских наук

В. В. Потапов, кандидат медицинских наук

Г. И. Нечаева, доктор медицинских наук

ФГБОУ ВО ОмГМУ Минздрава России, Омск, Россия

Резюме. С целью оценки особенностей опосредованного артериальной гипертензией (АГ) поражения сердца у лиц молодого возраста с АГ и дисплазией соединительной ткани (ДСТ) проведено эхокардиографическое обследование 574 человек в возрасте от 18 до 29 лет. При анализе полученных данных обнаружено, что у молодых людей с АГ и ДСТ толщина межжелудочковой перегородки, стенок левого желудочка, массы и индексированных показателей массы левого желудочка не достигают общепризнанной единой верхней границы нормы. Это ведет к систематической гиподиагностике поражения сердца как органа-мишени, некорректной оценке стадии АГ и неадекватной тактике ведения этих пациентов.

Ключевые слова: гипертензия, молодые люди, сердце, дисплазия соединительной ткани.

Для цитирования: Шупина М. И., Терещенко Ю. В., Потапов В. В., Нечаева Г. И. Оценка субклинического поражения сердца как органа-мишени при артериальной гипертензии у лиц молодого возраста с дисплазией соединительной ткани // Лечащий Врач. 2021; 7 (24): 24-29. DOI: 10.51793/OS.2021.24.7.005

Assessment of subclinical hypertention-mediated heart damage in young adults with connective tissue dysplasia

M. I. Shupina¹, Yu. V. Tereschenko, V. V. Potapov, G. I. Nechaeva

FSBEI HE Omsk State Medical University of the Ministry of Health, Omsk, Russia

Abstract. In order to assess the features of hypertension-mediated heart damage in young adults with hypertension and connective tissue dysplasia (CTD), an echocardiographic examination of 574 people aged 18 to 29 years was performed. It was revealed that young adults with hypertension and CTD have lower levels of the interventricular septum and left ventricle walls thickness, left ventricle mass and its indexes than in hypertensive patients without CTD, and these parameters do not reach the generally recognized upper limit of the norm. This leads to systematic underdiagnosis of hypertension-mediated heart damage, incorrect assessment of the stage of hypertension, and inadequate management for these patients.

Keywords: hypertension, young people, heart, connective tissue dysplasia.

For citation: Shupina M. I., Tereschenko Yu. V., Potapov V. V., Nechaeva G. I. Assessment of subclinical hypertention-mediated heart damage in young adults with connective tissue dysplasia // Lechaschy Vrach. 2021; 7 (24): 24-29. DOI: 10.51793/OS.2021.24.7.005

Повреждение органов-мишеней (ПОМ) при артериальной гипертензии (АГ) сопряжено с повышенным сердечно-сосудистым риском и смертностью, а их профилактика должна стать терапевтической мишенью и суррогатным маркером контроля артериального давления (АД). Если у возрастных пациентов с АГ весь смысл терапевтических вмешательств заключается в предупреждении тяжелых сердечно-сосудистых событий, то у субъектов молодого возраста с АГ в первую очередь следует сосредоточиться на предотвращении развития опосредованного гипертензией повреждения органов-

мишеней, поскольку именно структурно-функциональные изменения в них развиваются задолго и предшествуют большинству кардиоваскулярных событий. Во всех актуальных клинических рекомендациях опосредованное АГ повреждение органов-мишеней в виде электро- или эхокардиографической гипертрофии левого желудочка (ЛЖ), хронической болезни почек или прогрессирующей ретинопатии рассматривается в качестве действенного модификатора сердечно-сосудистого риска, оцениваемого системой SCORE, и по этой причине рекомендуется к выявлению у всех пациентов с АГ [1-3].

Одним из основных органов-мишеней при АГ является сердце, и гемодинамическая перегрузка, вызванная высоким АД,

¹ Контактная информация: mshupina@mail.ru

приводит к ремоделированию ЛЖ. Важную роль при этом играет ряд негемодинамических факторов: пол, этническая принадлежность, ожирение, сахарный диабет, избыточное потребление соли, а также генетические и нейрогуморальные факторы [4]. Соответственно, отчетливый структурный геометрический паттерн ЛЖ, наблюдаемый при АГ, есть результат сложного взаимодействия между многочисленными переменными. Но непреложным остается факт, что именно повышенное АД является ключевым гемодинамическим фактором ремоделирования ЛЖ.

В соответствии с текущими российскими и европейскими клиническими рекомендациями, диагностический подход в отношении риска сердечно-сосудистых заболеваний у бессимптомных пациентов с АГ предусматривает использование эхокардиографии (уровень доказательности — класс Ib). При этом в качестве основного критерия гипертрофии ЛЖ выступает индекс массы миокарда ЛЖ, рассчитываемый с учетом роста. Привычное нормирование на площадь поверхности тела (ППТ) рекомендуется использовать только при нормальной массе тела, так как при ожирении повышенная ППТ искажает значение индекса и способствует недооценке степени гипертрофии ЛЖ [1, 3].

Структурно-функциональное ремоделирование ЛЖ при дисплазии соединительной ткани (ДСТ) является актуальной проблемой современной кардиологии. К настоящему времени накоплен фактический материал об особенностях ремоделирования миокарда ЛЖ при синдромных и несиндромных формах ДСТ, протекающих с вовлечением сердечно-сосудистой системы. Структурно-функциональной основой ремоделирования ЛЖ при ДСТ считается генетически детерминированная интеграция молекулярно-клеточных, метаболических, морфологических изменений миокарда, проводящей системы, фиброзного каркаса и внеклеточного матрикса [5]. Ремоделирование ЛЖ при несиндромных формах ДСТ проявляется малыми аномалиями развития сердца и нарушением гемодинамической функции клапанного и подклапанного аппарата ЛЖ. Изменение геометрии ЛЖ при ДСТ, как правило, предшествует его диастолической дисфункции, снижению фракции выброса, нарушениям внутрисердечной и общей гемодинамики [6].

По нашим данным, распространенность АГ среди молодых людей (18–29 лет) с ДСТ составляет 8,1% (мужчины — 11,8%, женщины — 5,6%) [7]. Вопрос об особенностях диагностики субклинического поражения сердца вследствие АГ у лиц с ДСТ стоит достаточно остро. Проблема заключается в трудностях диагностики ремоделирования миокарда у субъектов с ДСТ в условиях повышенной нагрузки давлением. В частности, не ясно, каким образом подходить к оценке стадийности АГ у пациентов с ДСТ и, соответственно, принимать экспертные решения в отношении профориентации, пригодности к воинской службе и т. п. Применимы ли для пациентов с АГ и ДСТ клинические рекомендации по оценке субклинических ПОМ при АГ и достаточно ли простой экстраполяции данных, полученных при исследовании популяции лиц с эссенциальной АГ? В связи с этим нам представилось актуальным изучить структурно-функциональные особенности ЛЖ и исследовать возможность применения на практике современных клинических рекомендаций по оценке состояния сердца как субклинического ПОМ при АГ у молодых субъектов с недифференцированной ДСТ.

Целью исследования явилась оценка субклинического поражения сердца у лиц молодого возраста с АГ на фоне маловыраженных форм ДСТ.

Материалы и методы исследования

В основу исследования положены данные, полученные при обследовании 574 лиц молодого возраста (18–29 лет), участников одномоментного исследования «случай-контроль».

Общие критерии включения: возраст 18–29 лет, информированное согласие на участие в исследовании.

Общие критерии исключения: наличие заболеваний/состояний, требующих постоянной или временной терапии, а также любые острые или обострение хронических заболеваний на момент включения в исследование; тяжелые сопутствующие заболевания; прием любых лекарственных препаратов; злоупотребление или подозрение на злоупотребление алкоголем или наркотическими веществами; беременность и лактация.

Все участники исследования были рандомизированы на 4 группы.

Первую группу составили 100 здоровых нормотензивных субъектов без признаков ДСТ (средний возраст — 20,6 (19,0; 22,0) года; 51,9% мужчин).

Вторую группу составили 214 нормотензивных пациентов с маловыраженными признаками ДСТ (средний возраст — 20,4 (19,0; 22,0) года; 50,5% мужчин). Дополнительные критерии включения: наличие признаков ДСТ [8]. Дополнительные критерии исключения: наследственные синдромы патологии соединительной ткани у пациента и/или родственников первой линии родства; выраженные варианты ДСТ.

Третью группу составили 93 пациента с маловыраженными признаками ДСТ и АГ (средний возраст — 20,9 (19,0; 23,0) года; 51,0% мужчин).

Дополнительные критерии включения: наличие признаков ДСТ, АГ. Дополнительные критерии исключения: наследственные синдромы патологии соединительной ткани у пациента и/или родственников первой линии родства; выраженные варианты ДСТ; симптоматическая АГ; прием препаратов, способствующих повышению АД; прием антигипертензивных препаратов на момент включения в исследование.

Четвертую группу составили 167 пациентов с АГ без признаков ДСТ (средний возраст 20,4 (19,0; 22,0) года; 51,5% мужчин). Дополнительные критерии включения: АГ. Дополнительные критерии исключения: симптоматическая АГ; прием препаратов, способствующих повышению АД; прием антигипертензивных препаратов на момент включения в исследование.

Исследование было одобрено Комитетом по этике ФГБОУ ВО ОмГМУ Минздрава России. Информированное согласие было подписано всеми участниками исследования.

Вопрос о наличии ДСТ решали в соответствии с алгоритмом, предполагающим суммирование прогностических коэффициентов каждого выявленного признака ДСТ. При достижении диагностического порога от +17 до +23 диагностировали маловыраженные (прогностически благоприятные) варианты ДСТ, при значении порога более +23 диагностировали выраженные (прогностически неблагоприятные) варианты ДСТ [8].

Вес и рост измеряли с точностью до 0,1 кг и 0,1 см соответственно, участники исследования находились в легкой одежде и без обуви. Индекс массы тела (ИМТ) рассчитывали как вес (кг), разделенный на рост, возведенный во вторую степень (m^2). ППТ рассчитывали по формуле: $ППТ = 0,007184 \times \text{рост (см)}^{0,725} \times \text{вес (кг)}^{0,425}$.

Клиническое АД регистрировали с помощью стандартизированного автоматического электронного сфигмоманометра (НЕМ-907; Omron), который уже был ранее валидизирован в соответствии с протоколом с особым акцентом на амбулаторные измерения [9]. АД измеряли согласно протоколу [3]. АГ была диагностирована как САД ≥ 140 мм рт. ст. и (или)

ДАД ≥ 90 мм рт. ст. Нормотензивные представители группы контроля имели САД < 120 мм рт. ст. и ДАД < 80 мм рт. ст.

Всем участникам помимо общеклинического обследования была проведена эхокардиография в соответствии с национальными и международными рекомендациями [10, 11]. Эхокардиографическое исследование проводилось на сканерах экспертного класса фирмы Toshiba. Морфометрические измерения ЛЖ проводились под контролем синхронно записываемой ЭКГ в конце диастолы из парастеральной продольной позиции на уровне малой оси ЛЖ, соответствующей кончикам створок митрального клапана, а также из апикальной 4-камерной позиции. Измерения фактически визуализируемых размеров по определяемой границе кровь/ткань проводились в М-режиме под контролем В-режима, а в случае получения «косого» среза использовались прямые 2D-измерения. При измерении толщины стенок ЛЖ и межжелудочковой перегородки (МЖП) тщательно исключались трабекулы (в том числе модераторный пучок правого желудочка) и элементы хорд митрального клапана. Масса миокарда ЛЖ (ММЛЖ) рассчитывалась по формуле $ASE: MMLJ = 0,8 \times \{1,04[(KDP + 3SLJ + MJJP)^3 - (KDP)^3]\} + 0,6$; где КДР — конечный диастолический размер, ЗСЛЖ — толщина задней стенки ЛЖ в диастолу, МЖП — толщина межжелудочковой перегородки в диастолу. Нормирование ММЛЖ проводилось на ППТ — ММЛЖ/ППТ, а также на рост — ММЛЖ/рост, ММЛЖ/рост^{2,7}. ММЛЖ классифицировалась как нормальная при колебаниях в пределах 67–162 г у женщин, 88–224 г у мужчин. Индексы ММЛЖ расценивались как нормальные при нахождении в следующих диапазонах: для ММЛЖ/ППТ — 43–95 г/м² у женщин и 49–115 г/м² у мужчин; для ММЛЖ/рост — 41–99 г/м для женщин и 52–126 г/м для мужчин; для ММЛЖ/рост^{2,7} — 18–44 г/м^{2,7} для женщин и 20–48 г/м^{2,7} для мужчин. В качестве коридора нормы для КДР рассматривались значения 3,9–5,3 см для женщин и 4,2–5,9 см для мужчин; для КДР/рост — 2,5–3,2 см/м для женщин и 2,4–3,3 см/м для мужчин; для КДР/ППТ — 2,4–3,2 см/м² для женщин и 3,2–3,4 см/м² для мужчин. Объем ЛЖ в конце диастолы (конечно-диастолический объем, КДО) рассчитывался по методу Simpson в двух взаимно перпендикулярных плоскостях, при этом за нормальные значения принимались 56–104 мл для женщин и 67–155 мл — для мужчин, при нормировании КДО/ППТ — 35–75 мл/м² независимо от пола. Индекс относительной толщины стенок ЛЖ (ИОТ) рассчитывался как отношение удвоенной толщины ЗСЛЖ к КДР; в качестве верхней границы нормы рассматривали значение $\geq 0,43$. В качестве нижней границы нормы при оценке среднegrupповых и индивидуальных значений ИОТ принимали 0,22 для женщин и 0,24 для мужчин. Оценка геометрии ЛЖ проводилась с использованием ИОТ и ММЛЖ/ППТ, при этом выделялись следующие типы геометрии: нормальная геометрия ЛЖ (ИОТ = N, ММЛЖ/ППТ = N), концентрическое ремоделирование (ИОТ $> N$, ММЛЖ/ППТ = N), концентрическая гипертрофия (ИОТ $> N$, ММЛЖ/ППТ $> N$), эксцентрическая гипертрофия (ИОТ = N, ММЛЖ/ППТ $> N$).

Пролапс митрального клапана диагностировался при регистрации систолического смещения его створок за линию фиброзного митрального кольца более чем на 2 мм в продольной парастеральной позиции. Вывод о наличии митральной регургитации I степени делали при площади струи регургитации < 4 см², соотношении площади струи к площади левого предсердия $< 20\%$, радиусе проксимальной части струи регургитации < 5 мм и ширине минимальной части сходящегося потока < 3 мм. Наличие митральной регургитации II степени констатировали при площади струи регургитации 4–7 см², соотношении площади струи к площади левого предсердия

20–40%, радиусе проксимальной части струи регургитации 5–9 мм и ширине минимальной части сходящегося потока 3–6 мм. Дополнительной хордой ЛЖ считали нитчатую (сухожильную) структуру в полости ЛЖ, расположенную между стенкой ЛЖ и МЖП или головкой папиллярной мышцы.

Статистические методы исследования

При обработке данных использовали пакеты прикладных программ Statistica 6.0, SPSS 10.05. Поскольку характер распределения был отличен от нормального, результаты представлены как Me (LQ; HQ), где Me — медиана, LQ — нижний (25-й) квартиль, HQ — верхний (75-й) квартиль. Для сравнения количественных данных рассчитывались значения показателей Манна–Уитни (U). Сравнение качественных признаков проводилось с использованием критерия хи-квадрат (χ^2) с поправкой Йейтса на непрерывность, а также углового критерия Фишера (ф). Во всех процедурах анализа критический уровень значимости нулевой статистической гипотезы (p) принимали равным 0,05.

Результаты

При сравнении групп выявлено, что при сопоставимом возрасте лица, имеющие признаки ДСТ, независимо от уровня АД имели более высокий рост и более низкий вес (табл. 1). Соотношение между ростом и весом было таково, что у гипертонзивных пациентов, имевших признаки ДСТ, за счет роста ППТ оказалась выше, чем у обычных гипертоников. Группы лиц с АГ (с ДСТ и без нее) были сопоставимы по уровню систолического, диастолического АД и частоты сердечных сокращений (ЧСС). Группы лиц с ДСТ (с АГ и без нее) были сопоставимы по диагностическому коэффициенту ДСТ и системной вовлеченности соединительной ткани.

Группа лиц с АГ

Анализ морфометрических характеристик ЛЖ у лиц с АГ показал, что среднegrupповые значения толщины задней стенки ЛЖ и МЖП находились на верхней границе нормы, а ММЛЖ и ее индексированные показатели (ММЛЖ/ППТ, ММЛЖ/рост, ММЛЖ/рост^{2,7}) — в пределах референсных значений (табл. 2). При анализе индивидуальных показателей удалось диагностировать субклинические признаки гипертрофии ЛЖ у незначительной доли субъектов с АГ: в 5,39% случаев — по индексу ММЛЖ/ППТ, в 10,78% случаев — по индексу ММЛЖ/рост и в 7,78% случаев — по индексу ММЛЖ/рост^{2,7}. Между тем толщина стенок сердца, равно как и ММЛЖ и ее нормированные показатели, у субъектов с АГ статистически значимо превышали данные здоровых сверстников.

Размеры и объемы полости ЛЖ в группе АГ также были в рекомендуемом диапазоне нормы. Однако при сравнении со здоровыми сверстниками выявлено, что у молодых гипертоников поперечные размеры полости ЛЖ (переднезадний КДР и медиально-латеральный — короткая ось) не отличались от группы контроля, но ее длина была статистически значимо больше, за счет чего получен больший объем ЛЖ в конце диастолы (КДО).

При анализе относительной толщины стенок ЛЖ выявлена склонность к повышенным значениям ИОТ: в среднем по группе этот показатель был близок к верхней границе нормы, но при индивидуальной оценке ИОТ превышал рекомендуемый диапазон ($\geq 0,43$) в 23,35% случаев. Относительно группы контроля ИОТ был существенно выше.

Оценка геометрии ЛЖ показала наличие концентрического ремоделирования у 17,96% субъектов с АГ, концентрической гипертрофии — у 5,39%. В остальных 76,65% случаев имела место нормальная геометрия ЛЖ. Случаев эксцентрической гипертрофии в группе АГ не наблюдалось.

Таблица 1

Антропометрические параметры и уровень АД у лиц молодого возраста с АГ и/или ДСТ / Anthropometric parameters and blood pressure level in young people with hypertension and/ or CTD

Параметр	Здоровые, К (n = 100)	ДСТ, группа 1 (n = 214)	АГ + ДСТ, группа 2 (n = 93)	АГ, группа 3 (n = 167)	p			
					К-1	К-2	1-2	2-3
Возраст, годы	21,0 (19,0; 22,0)	20,4 (19; 22)	21,0 (19,0; 23,0)	20,0 (19,0; 22,0)	0,0543	0,0785	0,0589	0,0812
Рост, см	178,5 (168,8; 183,0)	180,5 (172; 190)	183 (177,0; 189,0)	171,0 (164,0; 178,0)	0,0000	0,0000	0,0534	0,0000
Вес, кг	64,0 (58,0; 70,0)	61,0 (54,0; 65,0)	61,0 (56,0; 65,0)	65,0 (57,0; 73,5)	0,0001	0,0001	0,0746	0,0000
ППТ, м ²	1,79 (1,67; 1,91)	1,77 (1,64; 1,91)	1,80 (1,69; 1,89)	1,75 (1,63; 1,90)	0,0672	0,0831	0,0561	0,0020
ИМТ, кг/м ²	20,56 (19,64; 21,67)	18,50 (17,71; 19,03)	18,14 (17,64; 18,87)	22,21 (19,63; 24,88)	0,0000	0,0000	0,0262	0,0001
САД, мм рт. ст.	118,0 (112,0; 121,0)	108,0 (103,0; 114,0)	147,0 (143,0; 150,0)	145,0 (142,0; 148,0)	0,0000	0,0000	0,0000	0,0714
ДАД, мм рт. ст.	76,0 (70,0; 80,0)	66,0 (62,0; 70,0)	92,0 (87,0; 95,0)	93,0 (90,0; 95,0)	0,0000	0,0000	0,0000	0,0822
ЧСС, уд./мин	71,0 (66,0; 75,0)	78,8 (75; 83)	79,0 (75,0; 83,0)	78,0 (72,5; 84,0)	0,0000	0,0000	0,1904	0,1904
ДК ДСТ	0,0	22,2 (18,4; 22,6)	21,9 (17,63; 22,7)	0,0	—	—	0,0822	—
СВСТ, балл	0,0	6,0 (5,0; 8,0)	6,0 (4,8; 8,0)	0,0	—	—	0,0941	—

Примечание. ИМТ — индекс массы тела, ППТ — площадь поверхности тела, САД — систолическое артериальное давление, ДАД — диастолическое артериальное давление, ЧСС — частота сердечных сокращений; ДК ДСТ — диагностический коэффициент ДСТ; СВСТ — системная вовлеченность соединительной ткани.

Группа лиц с АГ и ДСТ

Анализ морфометрических показателей ЛЖ у лиц с АГ на фоне ДСТ выявил, что все параметры, подтверждающие наличие гипертрофии ЛЖ, — толщина стенок ЛЖ, МЖП, ММЛЖ и ее индексы — в среднем по группе соответствовали коридору нормы. Более того, установлено, что индексированные значения массы миокарда в данной группе не только не превышали (0%), но в ряде случаев были ниже референсных значений (в 1,08%; 6,45% и 30,11% случаев для ММЛЖ/ППТ, ММЛЖ/рост и ММЛЖ/рост^{2,7} соответственно). Обращает внимание, что ММЛЖ и ее нормированные показатели у лиц с АГ и ДСТ были существенно меньше, чем у представителей группы АГ (p = 0,000), но при этом не достигли уровня ММЛЖ здоровых нормотензивных пациентов контрольной группы (p = 0,000), хотя при сравнении с нормотензивными субъектами группы ДСТ имели статистически значимо большую массу миокарда (p = 0,000).

Размер полости ЛЖ в трех взаимно перпендикулярных плоскостях у субъектов с АГ на фоне ДСТ в среднем по группе также находился в пределах референсных значений. При индивидуальной оценке установлено, что в ряде случаев КДР в абсолютном выражении и относительно ППТ и роста был ниже рекомендуемых значений (в 3,22%; 3,22% и 15,06% случаев для КДР, КДР/ППТ и КДР/рост соответственно). При этом полость ЛЖ была значимо меньше, чем у гипертоников без ДСТ (p = 0,04; p = 0,001; p = 0,001 для КДР, короткой оси и длины ЛЖ соответственно), и практически равна таковой у нормотензивных лиц с проявлениями ДСТ.

Значения ИОТ в группе АГ и ДСТ находились четко в рекомендованном коридоре нормы, при этом относительная толщина стенок была существенно меньше, чем у гипертоников без признаков ДСТ. Оценка геометрии ЛЖ обнаружила, что

у пациентов группы АГ и ДСТ в 100% случаев уровни ИОТ и ММЛЖ/ППТ свидетельствовали о нормальной геометрии ЛЖ.

Обсуждение

При определении поражения сердца как органа-мишени при АГ наибольшее внимание уделяется оценке толщины МЖП и стенок ЛЖ, ММЛЖ и индексированных ее показателей. Непрерывная связь между АД и риском развития сердечно-сосудистых событий была показана во всех возрастах и во всех этнических группах и наблюдается в широком диапазоне уровней АД.

В нашем исследовании у субъектов с АГ и ДСТ при любом способе нормирования массы миокарда (ППТ, рост, рост^{2,7}) явных признаков ГЛЖ ни в среднем по группе, ни при индивидуальном анализе получено не было. Основные морфометрические показатели — абсолютная и относительная толщина стенок ЛЖ, размер и объем его полости находились в пределах общепринятых референсных значений, обуславливая в каждом конкретном случае вывод об отсутствии АГ-ассоциированного повреждения сердца у пациентов с ДСТ. Более того, в ряде случаев нормированные показатели ММЛЖ были существенно ниже рекомендуемых значений: у трети пациентов с АГ и признаками ДСТ при нормировании ММЛЖ на рост в дробной степени 2,7 полученный индекс был ниже нормы (< 18 г/м^{2,7} для женщин, < 20 г/м^{2,7} для мужчин). Это представляется особенно важным, так как в последних рекомендациях Европейского общества кардиологов (ESC/ESH-2018) и РКО (2020) именно этот индекс считается предпочтительным для диагностики АГ-опосредованного поражения сердца.

Истинное положение вещей раскрылось лишь при сравнении группы АГ и ДСТ со сверстниками-гипертониками, но без ДСТ, либо нормотензивными пациентами, но с ДСТ. Так, несмотря на то, что толщина стенок ЛЖ и ММЛЖ у субъектов группы

АГ и ДСТ была существенно меньше, чем в группе АГ, между тем все эти параметры значимо превышали таковые у нормотензивных пациентов с ДСТ. Очевидно, что ожидаемый при нагрузке давлением «прирост» массы миокарда ЛЖ в группе АГ и ДСТ все же имел место (и это отчетливо видно при сравнении с нормотензивной группой ДСТ), но так и не достиг уровня ММЛЖ здоровых сверстников, что, по всей видимости, связано с обусловленной ДСТ ограниченной способностью миокарда к параллельному добавлению саркомеров. Факт прироста ММЛЖ у лиц с АГ и ДСТ, во-первых, подтверждает наличие у них поражения сердца как органа-мишени при «нормальных» значениях указанных морфометрических показателей, а во-вторых, имеет большое значение, так как даже незначительное изменение ММЛЖ в пределах нормальных значений может служить прогностическим признаком повышенного риска сердечно-сосудистых осложнений [1-3].

Необходимо подчеркнуть, что даже при отсутствии ДСТ у лиц молодого возраста с АГ установить поражение сердца как органа-мишени при эхокардиографии удалось лишь в небольшом проценте случаев — 5,39-10,78% в зависимости от способа нормирования ММЛЖ. Относительная толщина стенок помогла в диагностике ремоделирования миокарда в этой группе только в $\approx 1/5$ случаев. Таким образом, выявление толщины стенок на верхней границе нормы при АГ

у молодых пациентов не должно рассматриваться как вариант здорового сердца. Важно понимать, что у молодых людей с АГ, особенно в сочетании с ДСТ, изменения ММЛЖ происходят внутри коридора нормы. Соответственно, они не могут быть оценены с помощью даже современных эхокардиографических протоколов. Принимая во внимание, что выделить вектор в направлении увеличения массы миокарда ЛЖ пациентами с АГ и ДСТ нам удалось только в результате межгрупповых сравнений, оценка индексов ММЛЖ по имеющимся в настоящее время нормативам не вполне приемлема для этой категории пациентов при оценке у них стадии заболевания и определении тактики ведения. Процесс развития АГ-опосредованного повреждения сердца протекает непрерывно, но критерные субклинические признаки II стадии АГ у пациентов с ДСТ устанавливаются гораздо позднее. Поэтому в диагностике гипертрофии ЛЖ у молодых субъектов с АГ и ДСТ ввиду медленной динамики ММЛЖ, нормированной на рост или ППТ, особенно при относительно небольшом стаже заболевания, предпочтительно, по всей видимости, ориентироваться на толщину стенок ЛЖ и МЖП.

Относительная толщина стенок ЛЖ имеет важное значение для соответствующей классификации геометрических паттернов ЛЖ [11]. По мере прогрессирования АГ у молодых людей без признаков ДСТ ИОТ постепенно становится выше,

Таблица 2

Морфометрические параметры и функциональные характеристики сердца представителей исследуемых групп /
Morphometric parameters and functional characteristics of the heart in studied groups

Параметр	Здоровые, К	ДСТ, группа 1	ДСТ АГ, группа 2	АГ, группа 3	p				
					К-1	К-2	К-3	1-2	2-3
МЖП, см	0,80 (0,75; 0,80)	0,67 (0,64; 0,69)	0,75 (0,70; 0,75)	1,0 (0,9; 1,0)	0,000	0,001	0,000	0,000	0,000
ЗСЛЖ, см	0,80 (0,75; 0,81)	0,68 (0,65; 0,70)	0,75 (0,70; 0,77)	0,99 (0,95; 1,0)	0,000	0,000	0,001	0,000	0,000
ММЛЖ, г	122,42 (114,82; 125,57)	94,96 (85,24; 101,39)	110,88 (103,02; 116,62)	161,30 (147,78; 172,32)	0,000	0,000	0,001	0,000	0,000
ММЛЖ/ППТ, г/м ²	67,52 (63,44; 73,66)	52,87 (47,17; 57,29)	61,32 (55,84; 66,68)	91,02 (85,07; 96,83)	0,000	0,000	0,001	0,000	0,000
ММЛЖ/рост, г/м	68,86 (65,61; 72,64)	52,03 (47,07; 56,21)	60,60 (55,44; 64,66)	93,88 (87,30; 99,05)	0,000	0,000	0,001	0,000	0,000
ММЛЖ/рост ^{2,7} , г/м ^{2,7}	26,09 (23,46; 29,82)	18,88 (16,56; 21,10)	21,52 (19,58; 23,99)	37,33 (34,42; 40,47)	0,000	0,000	0,000	0,000	0,078
КДР ЛЖ, см	4,73 (4,61; 5,00)	4,66 (4,47; 4,79)	4,70 (4,55; 4,82)	4,76 (4,59; 4,89)	0,001	0,066	0,801	0,012	0,038
Короткая ось ЛЖ, см	4,00 (3,84; 4,13)	3,89 (3,69; 4,09)	3,95 (3,77; 4,10)	4,03 (3,89; 4,17)	0,019	0,039	0,087	0,806	0,001
Длина ЛЖ, см	7,43 (7,10; 7,66)	7,30 (7,00; 7,58)	7,29 (7,01; 7,45)	7,59 (7,37; 7,89)	0,046	0,001	0,001	0,888	0,001
КДР/ППТ, см/м ²	2,65 (2,46; 2,90)	2,58 (2,45; 2,77)	2,59 (2,49; 2,77)	2,69 (2,52; 2,93)	0,079	0,082	0,031	0,855	0,001
КДР/рост, м	2,69 (2,54; 2,84)	2,55 (2,44; 2,67)	2,58 (2,47; 2,70)	2,77 (2,67; 2,87)	0,001	0,001	0,000	0,186	0,000
КДО, мл	105,88 (96,81; 113,44)	86,60 (78,63; 94,87)	88,4 (79,04; 98,74)	116,83 (99,56; 133,32)	0,000	0,001	0,017	0,105	0,000
КДО/ППТ, мл/м ²	57,89 (54,85; 63,72)	48,78 (43,61; 53,10)	47,98 (44,7; 55,17)	66,87 (56,26; 75,39)	0,000	0,001	0,001	0,475	0,000
ИОТ	0,34 (0,31; 0,36)	0,29 (0,27; 0,30)	0,32 (0,30; 0,33)	0,41 (0,39; 0,42)	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000

Примечание. МЖП — межжелудочковая перегородка, ЗСЛЖ — задняя стенка левого желудочка, ММЛЖ — масса миокарда левого желудочка, ППТ — площадь поверхности тела, КДР — конечный диастолический размер, ЛЖ — левый желудочек, ИС — индекс сферичности, КДО — конечный диастолический объем, ИОТ — индекс относительной толщины стенок левого желудочка.

обуславливая изменение геометрии ЛЖ сначала в виде концентрического ремоделирования, а затем и концентрической гипертрофии [12]. В нашем исследовании доля пациентов с АГ, имеющих измененную геометрию ЛЖ, была менее 1/4, что вполне соотносится с данными литературы. Возможно, именно на основании такого небольшого распространения критериев концентрического ремоделирования и гипертрофии принято считать, что в молодом возрасте ПОМ еще отсутствует.

У молодых людей с АГ и ДСТ процесс изменения относительной толщины стенок имеет ту же направленность, но не диагностируется, поскольку, во-первых, слабо выражен, а во-вторых, происходит в диапазоне нормальных значений. Тем более что коридор нормы в современных рекомендациях для ИОТ достаточно широкий – 0,22/0,24–0,42. При использовании подхода к оценке геометрии, предложенного W. H. Gaasch с соавт. [11, 13], коридор нормальных значений для ИОТ суживается нижней границей нормы 0,32, но и такой уровень ИОТ является относительно высоким для лиц с ДСТ, изначально имеющих тонкие стенки ЛЖ. Обсуждение преимуществ и недостатков использования этого подхода в оценке геометрии ЛЖ у лиц с АГ и ДСТ – тема наших следующих публикаций.

Выводы

1. При течении АГ на фоне ДСТ постепенное формирование утолщения стенок ЛЖ и МЖП происходит так же, как и в общей популяции гипертоников (т. е. без ДСТ). Но из-за изначально малой толщины стенок сердца этот процесс длительное время остается недиагностированным. Даже при очевидных признаках ремоделирования миокарда ЛЖ у этой когорты пациентов толщина МЖП, стенок ЛЖ, ММЛЖ и ее индексированные показатели не достигают общепризнанной единой верхней границы нормы, что ведет к систематической гиподиагностике поражения сердца как органа-мишени, некорректной оценке стадии АГ и неадекватной тактике ведения этих пациентов.

2. Выявление толщины стенок на верхней границе нормы при АГ в молодом возрасте не должно рассматриваться как вариант здорового сердца. Принимая во внимание, что вектор в направлении роста массы миокарда у молодых людей с ДСТ и небольшим стажем АГ возможно обнаружить только при детальном исследовании и межгрупповом сравнении, оценка индексов ММЛЖ по имеющимся в настоящее время нормативам не вполне приемлема для данной категории пациентов при определении стадии заболевания и тактики ведения. ■

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ. Авторы статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

CONFLICT OF INTERESTS. Not declared.

Литература/References

- Williams B., Mancia G., Spiering W. et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Society of Hypertension (ESH) // *European Heart Journal*. 2018; 39: 3021–3104. DOI: 10.1093/eurheartj/ehy339.
- Piskorz D. Hypertensive Mediated Organ Damage and Hypertension Management. How to Assess Beneficial Effects of Antihypertensive Treatments? // *High Blood Press Cardiovasc Prev*. 2020; 27 (1): 9–17. DOI: 10.1007/s40292-020-00361-6.
- Рекомендации РКО, одобренные научно-практическим советом Минздрава РФ «Артериальная гипертензия у взрослых», 2020. 136 с. [Rekomendatsii RKO, odobrennyye nauchno-prakticheskim sovetom Minzdrava RF «Arterial'naya gipertenziya u vzroslykh»] [Recommendations of the RCS,

approved by the scientific and practical council of the Ministry of Health of the Russian Federation «Arterial hypertension in adults»], 2020. p 136]

- Nadruz W. Myocardial remodeling in hypertension // *J Hum Hypertens*. 2015; 29: 1–6.
- Яковлев В. М., Нечаева Г. И., Мартынов А. И. и др. Дисплазия соединительной ткани в практике врачей первичного звена здравоохранения. Рук-во для врачей. М.: КСТ Интерфорум, 2016. 520 с. [Yakovlev V. M., Nechayeva G. I., Martynov A. I. i dr. Displaziya soyedinitel'noy tkani v praktike vrachey pervichnogo звена zdravookhraneniya. Ruk-vo dlya vrachey. [Dysplasia of connective tissue in the practice of primary care physicians. Manual for doctors.] M.: KST Interforum, 2016. p 520]
- Яковлев В. М., Ягода А. В., Гусев С. В. Визуально-биофизическая диагностика асимметричной гипертрофии миокарда левого желудочка при дисплазии соединительной ткани сердца // *Медицинский вестник Северного Кавказа*. 2013; 1 (8): 23–26. [Yakovlev V. M., Yagoda A. V., Gusev S. V. Vizual'no-biofizicheskaya diagnostika asimmetrichnoy gipertrofii miokarda levogo zheludochka pri displazii soyedinitel'noy tkani serdtsa [Visual-biophysical diagnosis of asymmetric hypertrophy of the left ventricular myocardium in dysplasia of the connective tissue of the heart] *Meditsinskiy vestnik Severnogo Kavkaza*. 2013; 1 (8): 23–26]
- Шупина М. И., Нечаева Г. И., Логинова Е. Н., Дорохов Г. Ю. Распространенность артериальной гипертензии и факторов сердечно-сосудистого риска у лиц молодого возраста с дисплазией соединительной ткани // *Лечащий Врач*. 2016; 2: 1–3. [Shupina M. I., Nechayeva G. I., Loginova Ye. N., Dorokhov G. Yu. Rasprostranennost' arterial'noy gipertenzii i faktorov serdechno-sosudistogo riska u lits molodogo vozrasta s displaziyei soyedinitel'noy tkani [Prevalence of arterial hypertension and cardiovascular risk factors in young people with connective tissue dysplasia.] *The Lechaschi Vrach Journal*. 2016; 2: 1–3.]
- Мартынов А. И., Нечаева Г. И., Акатова Е. В. и др. Клинические рекомендации Российского научного медицинского общества терапевтов по диагностике, лечению и реабилитации пациентов с дисплазиями соединительной ткани (первый пересмотр) // *Медицинский вестник Северного Кавказа*. 2018; 1–2 (13): 137–209. [Martynov A. I., Nechayeva G. I., Akatova Ye. V. i dr. Klinicheskiye rekomendatsii Rossiyskogo nauchnogo meditsinskogo obshchestva terapevtov po diagnostike, lecheniyu i reabilitatsii patsiyentov s displaziymi soyedinitel'noy tkani (pervyy peresmotr) [Clinical guidelines of the Russian Scientific Medical Society of Physicians for the diagnosis, treatment and rehabilitation of patients with connective tissue dysplasia (first revision)] *Meditsinskiy vestnik Severnogo Kavkaza*. 2018; 1–2 (13): 137–209.]
- O'Brien E., Petrie J., Littler W. et al. The British Hypertension Society protocol for the evaluation of automated and semi-automated blood pressure measuring devices with special reference to ambulatory systems // *J Hypertens*. 1990; 8: 607–619.
- Рекомендации по количественной оценке структуры и функции камер сердца // *Российский кардиологический журнал*. 2012; 3 (95, прил. 1): 1–28. [Rekomendatsii po kolichestvennoy otsenke struktury i funktsii kamer serdtsa [Recommendations for the quantitative assessment of the structure and function of the heart chambers] *Rossiyskiy kardiologicheskii zhurnal*. 2012; 3 (95, pril. 1): 1–28.]
- Lang R. M., Badano L. P., Mor-Avi V. et al. Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults: An update from the American society of echocardiography and the European association of cardiovascular imaging // *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2015; 16: 233–271. DOI: 10.1016/j.jacc.2011.07.022.
- Yildiz M., Oktay A. A., Stewart M. H. et al. Left ventricular hypertrophy and hypertension // *Progress in Cardiovascular Diseases*. 2020; 63: 10–21. DOI 10.1016/j.pcad.2019.11.009.
- Gaasch W. H., Zile M. R. Left Ventricular Structural Remodeling in Health and Disease With Special Emphasis on Volume, Mass, and Geometry // *J Am Coll Cardiol*. 2011; 17 (58): 1733–1740.

Новые тенденции анти тромботической терапии в сосудистой неврологии

Е. А. Широков, доктор медицинских наук, профессор

ФГБВОУ ВМА им. С. М. Кирова (филиал) Минобороны России, Москва, Россия

Резюме. В последние годы впервые в странах с развитой экономикой и высоким уровнем доходов достигнуто снижение заболеваемости инсультом. Тенденция к снижению сердечно-сосудистой заболеваемости в экономически развитых странах мира доказывает эффективность превентивной стратегии, основанной на модификации основных факторов риска и применении современных лекарственных препаратов (антигипертензивных, гиполипидемических и анти тромботических). Успехи превентивной медицины связаны с новыми медицинскими технологиями и новыми, более эффективными лекарственными препаратами — антикоагулянтами и антиагрегантами. Анти тромботическая терапия для предупреждения первого или повторного инсульта является важнейшим направлением первичной и вторичной профилактики сердечно-сосудистых заболеваний. Автор статьи обобщает и анализирует новые тенденции анти тромботической терапии в клинической практике. Основные изменения анти тромботической стратегии касаются первичной профилактики инсульта, ведения больных с транзиторными ишемическими атаками и ранней вторичной профилактики.

Ключевые слова: инсульт, профилактика инсульта, анти тромботическая терапия.

Для цитирования: Широков Е. А. Новые тенденции анти тромботической терапии в сосудистой неврологии // Лечащий Врач. 2021; 7 (24): 30-33. DOI: 10.51793/OS.2021.24.7.006

New trends in antithrombotic therapy in vascular neurology

E. A. Shirokov

FGBOU S. M. Kirov Military Medical Academy (branch) Russian Ministry of Defense, Moscow, Russia

Abstract. In recent years, for the first time in developed economies and high-income countries, a reduction in the incidence of stroke has been achieved. The trend towards a decrease in cardiovascular morbidity in economically developed countries of the world proves the effectiveness of a preventive strategy based on the modification of the main risk factors and the use of modern drugs (antihypertensive, hypolipidemic and antithrombotic). The success of preventive medicine is associated with new medical technologies and new more effective drugs — anticoagulants and antiplatelet agents. Antithrombotic therapy for the prevention of the first or repeated stroke is the most important area of primary and secondary prevention of cardiovascular diseases. The author summarizes and analyzes new trends in antithrombotic therapy in clinical practice. The main changes in the antithrombotic strategy relate to the primary prevention of stroke, management of patients with transient ischemic attacks, and early secondary prevention.

Keywords: stroke, stroke prevention, antithrombotic therapy.

For citation: Shirokov E. A. New trends in antithrombotic therapy in vascular neurology // Lechaschy Vrach. 2021; 7 (24): 30-33. DOI: 10.51793/OS.2021.24.7.006

Ишемический инсульт (ИИ) и последствия острых нарушений мозгового кровообращения (ОНМК) в последние десятилетия составляют основное препятствие для увеличения продолжительности жизни человека. Инсульт (И) занимает второе место среди причин смерти и первое — среди причин стойкой утраты трудоспособности. Неуклонный рост заболеваемости инсультом и смертности от цереброваскулярных заболеваний сохранялся еще в начале XXI века, а эпидемиологические прогнозы предвещали катастрофическое увеличение в популяции болезней, ассоциированных с атеросклерозом. Однако новые медицинские технологии в коронарной кардиологии, а затем и в сосудистой неврологии продемонстрировали возможность изменить эти негативные тенденции. Обнаружилось, что в развитых странах с высоким уровнем доходов населения

снизилась летальность от инсульта, а затем стала уменьшаться и заболеваемость [1]. Впервые профилактические программы, основанные на доказательствах, продемонстрировали эффективность и способность оказывать заметное влияние на развитие сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) и их осложнений. Заметным качественным этапом развития превентивной ангионеврологии стала разработка концепции гетерогенности инсульта и общепринятой этиологической классификации (TOAST), которая отражает современные представления о причинах и механизмах острой церебральной ишемии (ОЦИ) [2]. Развитие и внедрение в клиническую практику новых методов визуализации сердца, мозга и сосудов подтвердило, что в большинстве случаев ИИ непосредственно связаны с тромботической окклюзией артерий головного мозга, обусловленной атеросклерозом или кардиогенной эмболией.

Хотя соотношения подтипов ИИ в значительной степени разные в разных странах и возрастных группах, инсульты,

обусловленные внутрисосудистым тромбообразованием, составляют около 70% всех ИИ [3]. В этой связи антитромботическая стратегия представляется доминирующей в превентивных и лечебных программах, что подчеркнуто в новых клинических рекомендациях American Heart Association/American Stroke Association 2021 (Ассоциации американских кардиологов/Американской ассоциации по борьбе с инсультом). Современная антитромботическая стратегия в сосудистой неврологии в последние годы изменяется в направлении дифференцированной превентивной терапии инсульта у больных с разными причинами и механизмами цереброваскулярной патологии. В неврологию пришли новые высокоэффективные антикоагулянты и антиагреганты различных фармацевтических групп. Более осторожным стал подход к назначению антитромботических препаратов в первичной профилактике инсульта. Изменились принципы ведения больных с транзиторными ишемическими атаками (ТИА). Обсуждаются вопросы эскалации и деэскалации антитромботической терапии в зависимости от баланса рисков тромбозов и кровотечений. Это требует от врачей новых знаний и умения формировать обоснованную стратегию ведения больного с учетом рисков и ожидаемой эффективности лечения.

Антитромботическая терапия для предупреждения первого сосудистого события

В сосудистой неврологии под первичной профилактикой традиционно понимают меры по изменению образа жизни и методы лечения, направленные на предупреждение первого сосудистого события. Хотя в профилактической медицине понятия первичной и вторичной профилактики обычно трактуются шире, принято считать, что если больной не переносил ТИА или инсульта, то все меры по предупреждению ОНМК проводятся в рамках первичной профилактики [4–6]. Противоречия такого подхода становятся более очевидными, если сосудистые события возникают за пределами церебрального сосудистого бассейна (острый и хронический коронарный синдром, тромбоз глубоких вен нижних конечностей, тромбоз сосудов глаза и др.).

В соответствии с действующими клиническими рекомендациями антикоагулянты назначают больным при обнаружении кратковременных эпизодов фибрилляции предсердий, активная антитромбоцитарная терапия может обсуждаться у больных с выраженным атеросклерозом, нестабильным и осложненным атеросклеротическими бляшками, даже если эти патологические процессы протекают бессимптомно [7, 8]. Биомаркеры, характеризующие течение патологического процесса и клинические риски, выходят на первый план и заменяют формальные представления о первичной профилактике, основанные на фактах о перенесенных сосудистых событиях. Больной, не переносивший ТИА или инсульт, может быть подвергнут оперативному вмешательству и агрессивной антитромботической терапии, а другому пациенту могут быть рекомендованы меры по коррекции образа жизни без назначения лекарств. Объективизация этих решений достигается применением шкал и алгоритмов, в основу которых положены результаты многочисленных клинических исследований высокой степени достоверности [9].

Золотым стандартом антитромботической терапии для предупреждения первого сосудистого события по праву считается ацетилсалициловая кислота (АСК или Аспирин), которая назначается в кардиологических дозах 81–325 мг в сутки. В последние годы практика безрецептурного назначения АСК «по возрасту» подвергается обоснованным сомнениям, несмотря на большой опыт применения этого лекарства в клинической практике. АСК в первичной профилактике ССЗ применяется более 30 лет, причем первые крупные рандомизированные кли-

нические исследования (РКИ) продемонстрировали хороший превентивный потенциал в виде снижения относительного риска ССЗ на 27%. Однако через 20 лет сходные по дизайну РКИ (The Japanese Primary Prevention Project – JPPP, The Aspirin for Asymptomatic Atherosclerosis trial – AAA и другие) показали снижение превентивной эффективности АСК до 6% [10].

Субанализ старшей возрастной группы (> 70 лет) в исследовании JPPP обнаружил достоверное повышение вероятности внутричерепных и гастроинтестинальных кровотечений при длительном применении АСК [10]. РКИ, результаты которых были опубликованы в 2018 г. (ARRIVE, ASCEND), подтвердили тенденцию к снижению эффективности АСК в программах предупреждения первого сосудистого события [11, 12]. Последний метаанализ (13 РКИ, n = 164 225, средний возраст – 62 года) показал, что АСК в первичной профилактике ССЗ имеет умеренную эффективность, но длительное применение препарата увеличивает опасность кровотечений [13]. Для предупреждения одного первого сосудистого события необходимо провести лечение 265 больных, а до развития одного большого кровотечения – 210. Уменьшение превентивного потенциала АСК объясняется сутью современной оптимальной медикаментозной терапии больных с сердечно-сосудистой патологией, которая предполагает применение антигипертензивных и гиполипидемических препаратов вместе с антиагрегантами, что, естественно, снижает долю АСК в превентивном потенциале общей лечебной стратегии.

Таким образом, новые тенденции антитромботической терапии характеризуются отказом от превентивного медикаментозного лечения «по возрасту» и «по диагнозу». Целесообразность применения антикоагулянтов и антиагрегантов определяется индивидуальными рисками, которые принято оценивать с помощью шкал и алгоритмов с учетом биомаркеров, характеризующих течение патологического процесса.

Инсульт и ТИА

Антитромботическая стратегия в остром периоде ИИ основывается на применении тканевых активаторов плазминогена (tPA) в кратчайшие сроки после появления первых симптомов ОЦИ. Кроме тромболитической терапии, АСК в суточной дозе 81–325 мг оказывает существенное влияние на исходы, если препарат назначен в первые 48 часов (класс I, уровень A). Другие антитромботические средства (антикоагулянты или антиагреганты) не рекомендованы в остром периоде ИИ в связи с высокой вероятностью кровотечений, в том числе в области ишемического очага [14]. Препараты АСК назначают в качестве единственного антитромботического средства как можно раньше или через 24 часа после проведения тромболиза. Внутривенная тромболитическая терапия (вТЛТ) является наиболее эффективным и перспективным методом лечения больных с ИИ. Однако в реальной клинической практике вТЛТ получают менее 10% больных.

Это связано с проблемами организации неотложной помощи и многочисленными противопоказаниями к проведению этого метода лечения. Следовательно, АСК является единственной альтернативой вТЛТ для большинства больных. Метаанализ сравнительной эффективности и безопасности АСК (48 часов) и вТЛТ (4,5 часа) показал, что количество больных с хорошим функциональным исходом после тромболиза увеличивается в 10 раз. Более вероятный хороший функциональный исход – это и есть преимущество вТЛТ, для которого предпринимаются активные усилия по организации медицинской помощи больным в специализированных сосудистых центрах. Однако и АСК оказывает заметное влияние на исходы ОНМК. АСК в остром периоде ИИ на 5% снижает летальность и оказывает существенное влияние на частоту повторных сосудистых событий [14].

АСК ассоциируется с незначительным увеличением числа внутричерепных кровоизлияний. ТЛТ увеличивает вероятность кровоизлияния в мозг или клинически значимой геморрагической трансформации ишемического очага в 25 раз. В целом для больных с ИИ АСК полезна и безопасна как в качестве основного антитромботического средства, так и после ТЛТ.

Вопрос о целесообразности назначения антитромботических препаратов больным с внутримозговым кровоизлиянием (ВМК) не получил отражения в клинических рекомендациях. С одной стороны, пациенты с ВМК часто имеют высокий и очень высокий сердечно-сосудистый риск и получают антитромботические препараты совершенно обоснованно, с другой — антикоагулянты и антиагреганты увеличивают риск всех кровотечений и применение таких препаратов у больных с состоявшимся кровотечением (кровоизлиянием) представляется неуместным. Парадокс разрешается просто — любое кровотечение увеличивает риск тромбозов. Поэтому восстановление антитромботической терапии больным с любыми кровотечениями является необходимостью.

Сроки восстановления антикоагуляции после ВМК у больных с фибрилляцией предсердий, протезированными клапанами и другими заболеваниями сердца, требующими постоянной антитромботической терапии, не установлены. Они определяются балансом риска тромбозов и кровотечений [9]. Убедительных данных о целесообразности применения АСК в остром периоде геморрагического инсульта нет. Однако результаты исследования RESTART (2019 г.) показали, что применение антиагрегантов в остром и подостром периоде геморрагического инсульта приводит к лучшим исходам по сравнению с группой больных, не получавших антитромботическую терапию [16]. Вероятно, это связано с эффективным предупреждением всех сосудистых событий, в том числе острого коронарного синдрома, тромбоза вен и др. Активность антитромботической терапии в остром периоде инсульта ограничена обширными повреждениями мозга, в пределах которых возможно геморрагическое пропитывание зоны ишемии или повторное кровоизлияние. Эта опасность существенно уменьшается у больных с ТИА и малыми инсультами, что открывает возможности для более агрессивного лечения.

ТИА — гетерогенный клинический синдром, характеризующийся кратковременной, полностью обратимой неврологической симптоматикой, обусловленной сердечно-сосудистой патологией. Агрессивная антитромботическая стратегия ТИА имеет чрезвычайно высокий превентивный потенциал: более 20% больных с ИИ ранее перенесли ТИА [3]. Субкомпенсированная церебральная ишемия оставляет больному хорошие шансы избежать сосудистой катастрофы с необратимыми последствиями и предоставляет врачу шанс реализовать все возможности современных методов лечения.

В последние годы среди специалистов сформировалось общее мнение, что больные с клиническими признаками ТИА должны в кратчайшие сроки получать тромбоцитарные антиагреганты в нагрузочных дозах в виде моно- или комбинированной терапии [17–21]. АСК в суточной дозе 150–325 мг была и остается золотым стандартом лечения ТИА. Двойная антитромбоцитарная терапия (ДАТ) АСК + клопидогрел имеет очевидные преимущества по эффективности предупреждения повторных сосудистых событий перед монотерапией АСК, снижая вероятность повторных сосудистых событий примерно на 30% [19, 21]. Однако ДАТ увеличивает риск внутричерепных кровоизлияний (ВЧК) и других кровотечений. Это существенно ограничивает применение комбинированной антитромботической терапии и требует оптимизации лечения с целью сохранения баланса «польза/риск».

И хотя действующие клинические рекомендации позволяют назначать ДАТ больным с ТИА и малыми ИИ, безопаснее начать лечение с приема нагрузочной дозы АСК (300–325 мг), а клопидогрел (как второй компонент ДАТ) в нагрузочной дозе 300 мг включить в схему лечения после МРТ (КТ) [17]. Результаты нейровизуализации могут ограничить агрессивность лечения в связи с наличием у больного биомаркеров высокого риска ВЧК. В последние годы оценка биомаркеров высокого риска ВЧК по данным МРТ включена в рекомендованные алгоритмы ведения больных с ОНМК [9, 17]. Биомаркерами высокого риска ВМК принято считать выраженные атрофические процессы с расширением периваскулярных пространств и желудочков мозга, следы мелких кровоизлияний (особенно в затылочных долях). Существенные ограничения для агрессивной антитромбоцитарной терапии связаны с возрастом — после 75 лет такое лечение становится более рискованным. Ограничение продолжительности лечения двумя антиагрегантами до трех недель уменьшает вероятность всех кровотечений у неврологических больных [14, 17, 21]. В последние годы в качестве второго компонента ДАТ рассматривается более эффективный по сравнению с клопидогрелом ингибитор пуриновых рецепторов — тикагрелор. Исследование THALES продемонстрировало преимущества комбинации АСК + тикагрелор у больных с ТИА и легкими ИИ перед монотерапией АСК. При этом увеличение эффективности лечения сопровождалось повышением вероятности кровотечений, хотя и незначительным [22].

Таким образом, новая тенденция антитромботической стратегии в острой фазе инсульта заключается в том, чтобы активизировать лечение у больных с ТИА и малыми инсультами, используя для этого различные варианты комбинированной антитромбоцитарной терапии на короткий период времени. Целесообразность такой стратегии связана с очень высоким риском повторных сосудистых событий после ТИА именно в первые дни после появления симптомов ОЦИ [23–25].

Вторичная профилактика инсульта

Вторичная профилактика — это система медицинских мер, направленных на предупреждение повторных сосудистых событий у больных, которые перенесли ТИА или инсульт. Современные клинические рекомендации по вторичной профилактике обращают внимание на необходимость коррекции факторов сердечно-сосудистого риска для пациентов, перенесших ТИА или инсульт как наиболее надежный путь решения превентивных задач [3]. Среди медикаментозных стратегий антитромботической терапии во вторичной профилактике занимает ключевое место, поскольку вероятность всех сосудистых событий, связанных с тромбозами и тромбоэмболиями, у таких пациентов многократно возрастает [3, 23].

По окончании острого периода инсульта врач, как правило, получает достаточную информацию о вероятных причинах и механизмах ОНМК, эффективности антитромботической терапии и возможных рисках дальнейшего лечения. Выбор антитромботической стратегии в рамках вторичной профилактики зависит прежде всего от патогенетического подтипа ИИ. Если в клинических рекомендациях 2014–2017 гг. использовался термин «некардиоэмболический» ИИ, объединявший все ОНМК, не связанные с кардиоэмболией, то в новых документах 2021 г. все патогенетические подтипы ИИ разделены. Дифференцированная терапия с индивидуальным выбором наиболее эффективных и безопасных антитромботических средств — новая тенденция вторичной профилактики. Например, для больных с атеросклерозом внутримозговых артерий в зависимости от градации стеноза и степени сердечно-

сосудистого риска могут быть использованы различные дозы АСК (до 325 мг) как в виде монотерапии, так и в сочетании с другими антиагрегантами (клопидогрел, цилостазол, тикагрелор). Тикагрелор в дозе 90 мг 2 раза в день в составе ДАТ впервые упоминается в клинических рекомендациях для лечения неврологических больных, если речь идет о выраженных атеросклеротических стенозах внутримозговых артерий.

Для пациентов, перенесших атеротромботический инсульт с признаками атеросклероза крупных экстракраниальных артерий, обсуждаются методы реваскуляризации как наиболее перспективное решение проблемы, а выбор антитромбоцитарных препаратов не регламентируется. Для больных, перенесших лакунарный инсульт, цилостазол отмечен как антиагрегант, имеющий преимущества перед другими антитромботическими средствами. Новые клинические рекомендации не делают предпочтений для каких-либо антикоагулянтов (апиксабан, дабигатран, эдоксабан, ривароксабан, варфарин) во вторичной профилактике кардиоэмболического инсульта, оставляя выбор конкретного препарата за врачом.

Комбинированная антитромбоцитарная терапия (АСК + клопидогрел, АСК + дипиридамола, АСК + тикагрелор) в сосудистой неврологии не является рутинным подходом к ведению больных, но обладает более высокой эффективностью в сравнении с монотерапией. Метаанализ, в котором были сопоставлены различные варианты комбинированной антитромбоцитарной терапии с монотерапией АСК или клопидогрелом, показал очевидное преимущество ДАТ в отношении предупреждения повторных сосудистых событий при незначительном увеличении всех кровотечений [26]. Однако применение ДАТ в неврологии по мнению экспертов должно быть ограничено короткими сроками (21-90 дней) и обосновано высоким риском развития повторного инсульта [3, 17, 18, 21].

В этой связи для повышения эффективности и безопасности лечения принято выделять период ранней вторичной профилактики инсульта (90 дней). Этот период характеризуется высокой вероятностью тромботических осложнений и требует более активного ведения больного — эскалации лечения. В более поздние сроки — месяцы и годы после ОНМК — вопросы безопасности лечения становятся более актуальными и возникает необходимость деэскалации антитромботической терапии. Длительное лечение проводится одним из антикоагулянтов, если причиной инсульта была кардиоэмболия.

В старших возрастных группах для снижения риска кровотечений могут быть использованы редуцированные дозы антикоагулянтов. Выбор тромбоцитарных антиагрегантов зависит от патогенетического подтипа перенесенного инсульта. Для пациентов с выраженными атеросклеротическими изменениями крупных артерий предпочтительнее АСК (81-325 мг в сутки) или клопидогрел (75 мг в сутки). Клопидогрел имеет небольшое преимущество перед АСК по безопасности и показывает лучшую эффективность у больных с сахарным диабетом [26]. Монотерапия цилостазолом может оказаться лучшим выбором для больных с признаками церебральной микроангиопатии и нетромботической окклюзии мелких артерий.

Таким образом, вторичная профилактика инсульта в современных условиях — это сложная лечебная стратегия, которая учитывает вероятность повторных сосудистых событий, риски кровотечений и вероятные механизмы обострения заболевания.

Заключение

В большинстве стран мира отмечается рост заболеваемости инсультом, что требует увеличения эффективности существующей системы профилактики. Тенденция к снижению ССЗ

в экономически развитых странах мира доказывает эффективность превентивной стратегии, основанной на модификации основных факторов риска и применении современных лекарственных препаратов (антигипертензивных, гиполипидемических и антитромботических). Антитромботическая терапия для предупреждения первого или повторного инсульта является важнейшим направлением первичной и вторичной профилактики ССЗ. В последние годы в связи с разработкой и внедрением в клиническую практику новых антикоагулянтов и антиагрегантов существенно расширяются возможности антитромботической терапии. Новые тенденции в первичной профилактике инсульта заключаются в более осторожном применении антикоагулянтов и антиагрегантов. Не возрастные или нозологические критерии определяют показания к превентивному медикаментозному лечению, а биомаркеры, характеризующие особенности течения заболевания у каждого пациента. Выявление и адекватное лечение больных с ТИА имеет огромный превентивный потенциал. Действующие клинические рекомендации расширили возможности антитромботической терапии у больных с малыми ИИ и ТИА — ДАТ в кратчайшие сроки после появления первых симптомов ОЦИ обеспечивает лучшие результаты, чем монотерапия АСК. Стратегия вторичной профилактики зависит от патогенетического подтипа перенесенного инсульта. Ранняя вторичная профилактика предполагает более активное ведение больных с применением в некоторых случаях комбинированной антитромботической терапии. Приоритетом длительного лечения в позднем постинсультном периоде является безопасность. ■

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ. Автор статьи подтвердил отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

CONFLICT OF INTERESTS. Not declared.

Литература/References

- Li L., Scott C. A., Rothwell P. M. Trends in Stroke Incidence in High-Income Countries in the 21st Century Population-Based Study and Systematic Review // *Stroke*. 2020; 51: 00-00. DOI: 10.1161/STROKEAHA.119.028484.
- The Publications Committee for the Trial of ORG 10172 in Acute Stroke Treatment (TOAST) Investigators. Low molecular weight heparinoid, ORG 10172 (danaparoid), and outcome after acute ischemic stroke: a randomized controlled trial // *JAMA*. 1998; 279: 1265-1272.
- Kleindorfer D. O. et al. 2021 Guideline for the Prevention of Stroke in Patients With Stroke and Transient Ischemic Attac. A Guideline From the American Heart Association/American Stroke Association // *Stroke*. 2021; 52: 00-00. DOI: 10.1161/STR.0000000000000375.
- Бойцов С. А., Чукалин А. Г., Арутюнов Г. П. с соавт. Профилактика хронических неинфекционных заболеваний. Рекомендации. М., 2013. 40 с. [Boitsov S. A., Chuchalin A. G., Arutunov G. P. с соавт. Profilaktika chronicheskikh neinfekzionnich zabolevanii. [Prevention of chronic non-communicable diseases. Recommendations.] Moskva, 2013. 40 s.]
- Инсульт: современные подходы диагностики, лечения, профилактики: методические рекомендации / Под ред. Хасановой Д. Р., Данилова В. И. 2014. 248 с. [Insult: sovremennye podchodi diagnostiki, lechenia, profilaktiki: metodicheskie rekomendatzii [Stroke: modern approaches to diagnosis, treatment, prevention: guidelines] pod red. Chasanovoi D. R., Danilova V. I. 2014. 248 s.]
- Berger J. S., Jordan C. O., Lloyd-Jones D., Blumenthal R. S. Screening for cardiovascular risk in asymptomatic patients // *J Am Coll Cardiol*. 2010; 55 (12): 1169-1177. DOI: 10.1016/j.jacc.2009.09.066.
- Tuna M. A., Rothwell P. M. Diagnosis of non-consensus transient ischaemic attacks with focal, negative, and non-progressive symptoms: population-based validation by investigation and prognosis // *Lancet*. 2021; 397 (10277): 902-912. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)31961-9.

Полный список литературы смотрите на нашем сайте <https://www.lvrach.ru/>

МикроРНК как предиктор сердечно-сосудистых заболеваний

У. А. Халилова

В. В. Скворцов¹, доктор медицинских наук

ФГБОУ ВО ВолГМУ Минздрава России, Волгоград, Россия

Резюме. Сердечно-сосудистые заболевания, особенно ишемическая болезнь сердца (ИБС), являются наиболее распространенными заболеваниями во всем мире. Более 50% смертности приходится на данную патологию. В последние десятилетия существует тенденция к «омоложению» сердечно-сосудистых заболеваний — прежде всего гипертонической болезни и ИБС, что вызывает особую тревогу. Общеизвестно, что основным этиологическим моментом развития ИБС является атеросклероз. ИБС включает в себя целый ряд клинических диагнозов (стенокардия, инфаркт миокарда и т. д.) и связана с атеросклерозом, распространенным дегенеративным заболеванием, при котором липиды и фиброзный матрикс откладываются в артериальной стенке с формированием атероматозной бляшки. Разрыв нестабильных бляшек в коронарных артериях приводит к высвобождению тромбогенного содержимого в просвет сосуда, приводя к тромбозу коронарных артерий, окклюзии и последующему инфаркту миокарда — критическому состоянию с высокой смертностью [5]. Несмотря на большое количество известных факторов риска, влияющих на развитие данного заболевания, существуют данные, подтвержденные крупными исследованиями, о наличии генетической предрасположенности к нему.

Ключевые слова: атеросклероз, сердечно-сосудистые болезни, генетические факторы, ишемическая болезнь сердца, ген, полиморфизм, микроРНК, атеротромботическая болезнь, острый инфаркт миокарда, тромбоцит, коагуляция, гемостаз, скрининг, ранняя диагностика, биомаркеры, сердечные тропонины.

Для цитирования: Халилова У. А., Скворцов В. В. МикроРНК как предиктор сердечно-сосудистых заболеваний // Лечащий Врач. 2021; 7 (24): 34-38. DOI: 10.51793/OS.2021.24.7.007

Micro-RNA as a predictor of cardiovascular diseases

U. A. Khalilova, V. V. Skvortsova¹

Volgograd State Medical University, Volgograd, Russia

Abstract. Cardiovascular diseases, especially coronary heart disease (CHD), are the most common diseases worldwide. More than 50% of mortality occurs in this pathology. In recent decades, there is a tendency to «rejuvenate» cardiovascular diseases — primarily hypertension and CHD, which is of particular concern [6, 8]. It is generally recognized that atherosclerosis is the main etiological moment in the development of coronary heart disease. CHD includes a number of clinical diagnoses (angina pectoris, myocardial infarction, etc.) and is associated with atherosclerosis, a common degenerative disease in which lipids and the fibrous matrix are deposited in the arterial wall with the formation of an atheromatous plaque. Rupture of unstable plaques in the coronary arteries leads to the release of thrombogenic contents into the lumen of the vessel, leading to coronary artery thrombosis, occlusion and subsequent myocardial infarction, critical state with high mortality [5]. Despite the large number of known risk factors affecting the development of this disease, there is evidence, confirmed by large studies, about the presence of a genetic predisposition to this disease.

Keywords: atherosclerosis, cardiovascular diseases, genetic factors, ischemic heart disease, gene, polymorphism, micro-RNA, atherothrombotic disease, acute myocardial infarction, platelet, coagulation, hemostasis, screening, early diagnosis, biomarkers, cardiac troponins.

For citation: Skvortsov V. V., Khalilova U. A. Micro-RNA as a predictor of cardiovascular diseases // Lechaschy Vrach. 2021; 7 (24): 34-38. DOI: 10.51793/OS.2021.24.7.007

В настоящее время современные генетические технологии распознали гены, участвующие в регуляции эмбрионального развития сосудов и сердца (васкулогенез и ангиогенез). Кроме того, изучены и расшифрованы карты генов врожденных аномалий крупных сосудов и пороков сердца. Благодаря молекулярной генетике выявлены основные нарушения электрофизиологии сердца (аритмий и кардиомиопатий) и решены основные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) мультифакториальной природы — атеросклероза, артериальной гипертензии (АГ), ишемической болезни сердца (ИБС) [28, 29].

Как же все-таки наследуются мультифакториальные болезни (МФЗ) сердца и сосудов и как отличить их от моногенных заболеваний? Во-первых, генетическая диагностика и медико-генетическое консультирование осуществляются совершенно иным способом. Во-вторых, огромную роль в этиологии и патогенезе данной группы болезней играет взаимосвязь многочисленных модифицированных (курение, пищевые привычки и двигательная активность, стресс, дислипидемия, АГ, ожирение и характер распределения жира в организме, сахарный диабет) и немодифицированных (мужской пол, отягощенный наследственный анамнез, возраст) факторов риска ССЗ. Вот почему генетическая расшифровка этих заболеваний оставляет желать лучшего. Однако надежда

¹ Контактная информация: vskvortsov1@ya.ru

возлагается именно на генетические технологии, которые показывают неплохие результаты в расшифровке основных пусковых механизмов развития МФЗ сердечно-сосудистой системы (ССЗ) [26, 27].

Рассмотрим основные задачи молекулярно-генетических исследований в кардиологии:

1) изучение патофизиологии болезней на молекулярном уровне дает возможность идентифицировать болезни разной этиологии, распознать основные метаболические пути, выявить новые молекулы, определяющие метаболические пути, разработать новые методы лечения на основе обнаруженных мишеней;

2) создание генетических тестов выявляет лиц, склонных к заболеванию, проведение фармакогенетического тестирования важно и для эффективной терапии [19].

Подавляющее большинство ССЗ по своей генетической природе относятся к полигенным заболеваниям. Широкая часть популяции представлена полиморфизмом генов, ответственных за предрасположенность к данной группе болезней. Среди здоровой популяции аллели, ассоциированные с МФЗ, встречаются с частотой около 10% [13, 14]. В отличие от моногенных заболеваний (наследуемых по законам Менделя), в основе которых лежат редко встречающиеся мутации «главных» генов, частота появления которых достаточно высока, проявления МФЗ (полигенные заболевания, представленные множеством аллелей генов) по отдельности незначительны, в связи с чем болезнь является результатом аддитивного действия неблагоприятной комбинации (генетических ансамблей) функционально патогенных аллелей у конкретного человека.

К примеру, в развитии ИБС играет роль взаимодействия гена конкретного человека и факторов внешней среды. Современная теория патогенеза атеросклероза позволяет определить группы кандидатных генов, нарушения структуры и функции которых принимают участие в патогенезе атерогенных заболеваний, включая ИБС [51].

Ученые признают, что в патогенезе, а также в ближайшем и отдаленном прогнозах ССЗ имеют значение многочисленные анамнестические, клинические, биохимические и функциональные факторы. Однако нет единого мнения отечественных и зарубежных экспертов о степени вклада этих факторов в формирование отдаленных исходов [15].

Человека нельзя назвать идеальным объектом генетического исследования, потому что у него маленькое количество потомков, большой хромосомный ряд, недопустимо экспериментальное скрещивание и относительно поздно включается репродуктивная функция. С точки зрения медицинской генетики существует несколько методов исследования человека — генеалогический (семейный), близнецовый, цитогенетический, биохимический и популяционно-статистический [40].

С помощью близнецового метода удалось внести существенный вклад в изучение связи между генетическими факторами и острым коронарным синдромом (ОКС) помимо тех исследований, которые проводились другими методами медицинской генетики. Благодаря им также осуществлялись семейные исследования [4].

В настоящий момент клиническая медицина активно использует генетические методы для решения ряда следующих задач:

- диагностика наследственных и инфекционных заболеваний;
- патогенетическое лечение наследственных заболеваний;

- генотерапия наследственных, вирусных и онкологических болезней;
- производство лекарств на основе генной инженерии;
- первичная и вторичная профилактика наследственных заболеваний [2].

Благодаря идеям «новой биологии» в последние годы в медицине появилось новое направление — генетическая кардиология, которая включает в себя концепции и технологии молекулярной генетики для изучения этиологии и патогенеза клинического полиморфизма ССЗ у человека. Впервые были исследованы молекулярные основы семейных случаев ЭКГ-синдрома удлиненного интервала QT (LQTS) и кардиомиопатий [3].

Результаты генетических исследований дают нам полное представление о биологической сущности ССЗ, позволяют проводить раннюю диагностику, адекватное лечение и профилактику, что в итоге влияет на улучшение качества жизни больных [39].

Основная тактика в поиске генетических факторов риска развития МФЗ — это анализ генов (анализ ассоциаций полиморфизма генов), которые играют важную роль в развитии заболеваний [9]. В ходе генетического анализа ССЗ кардиологи и генетики сталкиваются с несколькими феноменами, затрудняющими процесс изучения и расшифровки полученных данных, а именно:

- 1) клинический полиморфизм моногенных форм;
- 2) генетическая гетерогенность большинства моногенных заболеваний;
- 3) клинический континуум МФЗ;
- 4) гетерогенность МФЗ по многим генам [19].

Как говорилось ранее, многие менделирующие (моногенные) заболевания относятся к ранним формам ССЗ, например, семейная гиперхолестеринемия. Однако в большинстве случаев ранних ССЗ тип наследования менее простой. Генетическая склонность к ИБС обусловлена сложными взаимодействиями множества генов, а также факторами окружающей среды, образа жизни, случайными факторами. Таким образом, ССЗ, ассоциированные с атеросклерозом, — это МФЗ. Точные механизмы этих взаимодействий пока недостаточно хорошо изучены. Вероятно, поэтому семейный анамнез в настоящее время не включен наряду с другими установленными факторами риска, такими как дислипидемия, АГ и курение, в большинство широко применяемых алгоритмов оценки сердечно-сосудистого риска (SCORE и др., исключение составляет алгоритм PROCAM) [12].

Предполагается, что расшифровка генома человека представит медицинскому сообществу огромный спектр всех важнейших вариантов генетических дефектов, создающих предрасположенность к развитию коронарных заболеваний сердца и ассоциированных с атеросклеротическими ССЗ [34, 38]. Наиболее частым ССЗ во всем мире является острый инфаркт миокарда (ОИМ), который представляет собой главную угрозу здоровью человека. Благодаря ранней диагностике и своевременной терапии повреждение сердечной мышцы сводится к минимуму, что в свою очередь помогает значительно снизить смертность и улучшить прогноз.

В настоящий момент анализ сердечного тропонина Т (сTnT) является золотым стандартом диагностики ОИМ. Хотя сердечный тропонин помог клиницистам своевременно ставить диагноз и снижать смертность [11], но что делать с ложноположительными результатами у пациентов с хронической стабильной ИБС? Кроме того, уровень тропонина может повышаться и при других состояниях, таких как поврежде-

дение скелетных мышц [17], почечная недостаточность [18], сердечная недостаточность [19, 20] и другие повреждения, связанные с питанием. По данным многих авторов, ложноположительные результаты наблюдались и у здоровых лиц. Несмотря на то, что серийный анализ сердечного тропонина, с одной стороны, повышает его специфичность, но, с другой стороны, он может вызвать задержку в диагностике и лечении ОИМ. Отсюда следует, что необходимы новые биомаркеры с высокой чувствительностью и специфичностью, которые позволили бы проводить раннюю диагностику ОИМ и тем самым повышать выживаемость, избегать осложнений и улучшать качество жизни [31, 32].

В последние несколько лет были исследованы нуклеиновые кислоты, в частности микроРНК как биомаркер с повышенной чувствительностью и специфичностью при диагностике и прогнозировании различных заболеваний, в том числе сердечно-сосудистых.

МикроРНК представляет собой РНК, содержащую от 20 до 24 нуклеотидов, которые не обладают потенциалом кодировать белки, однако могут отрицательно регулировать гены. Действие микроРНК опосредовано их неполной гибридизацией с 3'-нетранслируемой областью целевой мРНК, имеющей комплементарные сайты [16].

Необходимо отметить, что микроРНК легко обнаружить в образцах крови, что позволяет использовать их в качестве биомаркеров заболеваний. Их стабильность в периферической крови осуществляется благодаря транспорту молекулами-носителями, такими как ЛПВП, белки, аргонант-2, экзосомы. В этом обзоре мы разберем экспрессию различных микроРНК, участвующих в дифференцировке кардиомиоцитов, в регуляции свертывающей системы крови и других биологических процессах, которые приводят непосредственно к ОИМ. Цель состоит в том, чтобы с помощью биомаркеров провести раннюю диагностику инфаркта миокарда, в результате чего мы сможем, в лучшем случае, избежать некроза миокарда, в худшем — сохранить большую часть рабочего миокарда благодаря своевременной диагностике. В итоге обоих сценариев мы получаем снижение смертности и улучшение качества жизни [24].

Разрыв атеросклеротической бляшки сопровождается активацией каскада коагуляции крови, агрегации тромбоцитов с образованием тромба, блокирующего просвет сосуда [1]. Данные процессы регулируются биомаркерами кровообращения. В результате происходит ремоделирование эндотелия сосудов, что сопровождается увеличением концентрации маркеров воспаления и факторов свертывания крови. Остро возникший и резко выраженный дисбаланс между потребностью сердечной мышцы в кислороде и его доставкой приводит к ОИМ [22].

В работах ряда авторов говорится о роли микроРНК в метаболических процессах, которые приводят к некрозу кардиомиоцитов. Однако нет прямой связи между состоянием бляшки и наличием ишемии на уровне миокарда. Как и в случае высокочувствительных сердечных тропонинов, циркулирующие микроРНК в основном используются для оценки некроза миоцитов, который возникает после разрыва бляшки.

По данным последних исследований известно, что в качестве биомаркеров ОИМ могут быть использованы четыре специфических микроРНК — микроРНК-1, микроРНК-133а, микроРНК-208 и микроРНК-499. МикроРНК-1, микроРНК-133а представляют собой специфичные для мышц микроРНК, которые регулируют рост и дифференцировку кардиомио-

цитов [36, 37]. Они обильно представлены как в скелетных мышцах, так и в кардиомиоцитах [21, 23]. МикроРНК-208а, микроРНК-208b и микроРНК-499 являются кардиоспецифичными микроРНК, которые имеют общие интроны с MYH6, MYH7 и MYH7b соответственно. MYH6 и MYH7 кодируют α - и β -изоформы тяжелой цепи сердечного миозина соответственно [40].

Несколько исследований продемонстрировали связь между ОИМ и микроРНК-208b. У пациентов с ОИМ, перенесших чрескожное коронарное вмешательство (ЧКВ), наблюдается 500-тысячекратное увеличение концентрации циркулирующей микроРНК-208b. В это исследование были включены пациенты, имеющие несколько факторов риска: перенесенный ОИМ (10,6%), шунтирование коронарной артерии (7,1%) и чрескожная транслюминальная коронарная ангиопластика (10,8%).

В другом исследовании отмечалось увеличение в 3000 раз концентрации циркулирующей микроРНК-208b у пациентов с ОИМ с меньшими сердечно-сосудистыми факторами риска [19]. Кроме того, еще в одном клиническом испытании у группы пациентов с ОИМ, поступивших в больницу общего профиля, наблюдалось уже 40-кратное повышение концентрации микроРНК-208b [25]. При этом концентрация циркулирующей микроРНК-208b у пациентов с ОИМ была значительно выше, чем у больных с болью в груди и нестабильной стенокардией [48].

Как правило, пациенты со слабовыраженной симптоматикой и незначительными изменениями на ЭКГ обычно не включаются в группу исследования пациентов с ОИМ, перенесших ЧКВ. Такое разделение групп позволяет получить более достоверные данные по изменениям концентрации биомаркеров при ОИМ.

Существует значительная корреляция между концентрациями микроРНК-208b и сердечного тропонина Т в плазме крови [10, 43]. Это позволяет предположить, что микроРНК-208b может нести прогностическую ценность. Необходимы дальнейшие исследования, чтобы подтвердить корреляцию между наличием осложнений ОИМ, таких как гипотензия и аритмия, и первичными исходами для пациентов, такими как уровень смертности.

Однако в случае определения микроРНК-208b с помощью количественного анализа ПЦР в реальном времени (RT-qPCR) возможны ограничения в точной диагностике ОИМ, поскольку концентрации в плазме могут быть слишком низкими. По крайней мере, у 20% пациентов с ОИМ могут быть обнаружены неопределяемые концентрации циркулирующей микроРНК-208b [50]. Подобные концентрации микроРНК-208b могут быть обнаружены как у пациентов с ОИМ, так и у здоровых людей [33].

В другом исследовании отмечалось четырехкратное увеличение концентрации микроРНК-208 в посмертном миокарде пациентов, умерших от ОИМ, по сравнению с пациентами, умершими от несердечных заболеваний [47]. В моделях ОИМ на животных концентрация микроРНК-208 в кровообращении достигает пика примерно через 3 часа и снижается до исходных цифр через 24 часа [35]. Это может свидетельствовать о том, что изменение экспрессии микроРНК-208 в периферической крови времязависимое. Отсюда следует, что в исследуемых группах необходимо соблюдать временные рамки определения концентрации микроРНК-208. Несоответствия во временных точках измерения в разных группах исследования способны объяснить степень перекрытия наблюдаемой концентрации, а также разные резуль-

таты, представленные в этих исследованиях [7, 8], что требует дальнейшего изучения.

В исследовании при участии пациентов с инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST максимальное значение сердечного тропонина I достигло своего пика через 180 минут, а микроРНК-133а и микроРНК-1 достигли максимума концентрации через 156 ± 72 мин от появления симптомов. Концентрации микроРНК-1 и микроРНК-133а в плазме возвращаются к исходному уровню через 12 часов, и обе микроРНК также обнаруживаются в моче через 24 часа после появления симптомов [49].

В недавнем исследовании у пациента с ОИМ, развившимся на фоне транскоронарной абляции гипертрофии перегородки по поводу обструктивной гипертрофической кардиомиопатии, циркулирующая микроРНК-1 достигла своего пика примерно через 75 минут, тогда как микроРНК-133а и микроРНК-208 повышаются и выходят на плато через 75 и 105 минут соответственно [45].

Идентификация микроРНК, которые участвуют в ранних событиях разрыва бляшки, будет иметь важное значение для диагностики ОИМ на его ранних стадиях. Обогащенная эндотелием микроРНК-126, которая не участвует в регуляции атеросклеротического поражения, при этом снижается на 78% в течение 4 часов после начала ОИМ [44].

Концентрация микроРНК-126 в плазме также снижается на 30% у пациентов с ИБС [43]. В исследовании на основе микрочипов у пациентов с ОИМ наблюдалось двукратное увеличение циркулирующих концентраций микроРНК-145, которая участвует в репарации неоинтимы [32, 33]. Повышенные концентрации циркулирующей микроРНК-145 могут отражать увеличение транскрипции после повреждения эндотелия.

Кроме того, концентрация циркулирующей микроРНК-145 снижается на 50% у стабильных пациентов с ИБС по сравнению со здоровым контролем [42]. Четкой связи между циркулирующей микроРНК-145 и ОИМ пока не известно. По последним данным, был идентифицирован целый ряд других микроРНК, которые не регулируются при ОИМ. Причем большое количество этих микроРНК (микроРНК-663b, микроРНК-145, микроРНК-1291, микроРНК-30с, микроРНК-134, микроРНК-186, микроРНК-223, микроРНК-1915 и микроРНК-181с) имеют неизвестные функции в регуляции каскада реакций при заболеваниях ССС. Кроме того, циркулирующие микроРНК также могут предоставить прогностическую информацию после перенесенного ОИМ. К примеру, микроРНК-155 и микроРНК-380 показали соответственно четырехкратное и трехкратное увеличение у пациентов, умерших от сердечных приступов в течение 1 года после перенесенного ОИМ, по сравнению с выжившими аналогичного возраста [30].

Заключение

Таким образом, эра генетических исследований с каждым годом идет вперед. В частности, изучение микроРНК поможет в будущем докторам точно диагностировать ОИМ. Кроме того, многие микроРНК с точностью помогут дифференцировать боли в груди. Исследования роли молекул микроРНК при ССЗ с диагностическими маркерами позволят принципиально изменить современные медицинские перспективы таких больных, тем самым улучшив качество их жизни и увеличив ее продолжительность [46].

В настоящий момент исследователи продолжают изучать действие микроРНК при ССЗ. Методы, позволяющие точно

и быстро измерять микроРНК для диагностики ССЗ (в частности ОИМ), станут важной целью, которую необходимо достичь в будущем. Однако для достижения конечных результатов и выявления нового биомаркера в целях скрининга заболеваний ССС необходимы более крупные исследования [41]. ■

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ. Авторы статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

CONFLICT OF INTERESTS. Not declared.

Литература/References

1. Parahuleva M. S., Euler G., Mardini A. et al. Identification of microRNAs as potential cellular monocytic biomarkers in the early phase of myocardial infarction: a pilot study // *Scientific Reports*. 2017; 7 (1): 15974.
2. Wu A. H. B., Christenson R. H., Greene D. N., Jaffe A. S., Kavsak P. A., Ordonez-Llanos J., Apple F. S. Clinical laboratory practice recommendations for the use of cardiac troponin in acute coronary syndrome: expert opinion from the Academy of the American Association for clinical chemistry and the task force on clinical applications of cardiac bio-markers of the International Federation of clinical chemistry and laboratory medicine // *Clin. Chem.* 2018; 64: 645-655.
3. Thygesen K. What's new in the fourth universal definition of myocardial infarction? // *Eur. Heart J.* 2018; 39: 3757-3758.
4. De Filippi C., Seliger S. The cardiac troponin renal disease diagnostic conundrum: past, present, and future // *Circulation*. 2018; 137: 452-454.
5. Gori M., Senni M., Metra M. High-sensitive cardiac troponin for prediction of clinical heart failure: are we ready for prime time? // *Circulation*. 2017; 135: 1506-1508.
6. Seliger S. L., Hong S. N., Christenson R. H., Kronmal R., Daniels L. B., Lima J. A. C., de Lemos J. A., Bertoni A., de Filippi C. R. High-sensitive cardiac troponin T as an early biochemical signature for clinical and subclinical heart failure: MESA (multiethnic study of atherosclerosis) // *Circulation*. 2017; 135: 1494-1505.
7. Thygesen K., Alpert J. S., Jaffe A. S., Chaitman B. R., Bax J. J., Morrow D. A., White H. D. Fourth universal definition of myocardial infarction // *Circulation*. 2018; 138: e618-e651.
8. Clerici A., Zaninotto M., Ripoli A., Masotti S., Prontera C., Passino C., Plebani M. The 99th percentile of reference population for cTnI and cTnT assay: methodology, pathophysiology and clinical implications // *Clin. Chem. Lab. Med.* 2017; 55: 1634-1651.
9. Cavender M. A., White W. B., Jarolim P., Bakris G. L., Cushman W. C., Kupfer S., Gao Q., Mehta C. R., Zannad F., Cannon C. P., Morrow D. A. Serial measurement of high-sensitivity troponin I and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus in the EXAMINE trial (examination of cardiovascular outcomes with alogliptin versus standard of care) // *Circulation*. 2017; 135: 1911-1921.
10. Sze J., Mooney J., Barzi F., Hillis G. S., Chow C. K. Cardiac troponin and its relationship to cardiovascular outcomes in community populations – a systematic review and meta-analysis // *Heart Lung Circ.* 2016; 25: 217-228.
11. Willeit P., Welsh P., Evans J. D. W., Tschiderer L., Boachie C., Jukema J. W., Ford I., Trompet S., Stott D. J., Kearney P. M., Mooijart S. P., Kiechl S., Di Angelantonio E., Sattar N. High-sensitivity cardiac troponin concentration and risk of first-ever cardiovascular outcomes in 154,052 participants // *J. Am. Coll. Cardiol.* 2017; 70: 558-568.
12. Marjot J., Kaier T. E., Martin E. D., Reji S. S., Copeland O., Iqbal M., Goodson B., Hamren S., Harding S. E., Marber M. S. Quantifying the release of biomarkers of myocardial necrosis from cardiac myocytes and intact myocardium // *Clin. Chem.* 2017; 63: 990-996.
13. Sorensen N. A., Neumann J. T., Ojeda F., Schwemer T., Renne T., Schnabel R. B., Zeller T., Karakas M., Blankenberg S., Westermann D. Challenging the 99th percentile: a lower troponin cutoff leads to low mortality of chest pain patients // *Int. J. Cardiol.* 2017; 232: 289-293.
14. Bustin S. A., Wittwer C. T. MIQE: a step toward more robust and reproducible quantitative PCR // *Clin. Chem.* 2017; 63: 1537-1538.

15. Chiarella-Redfern H. H., Rayner K. J., Suuronen E. J. Spatio-temporal expression patterns of microRNAs in remodelling and repair of the infarcted heart // *Histol. Histopathol.* 2015; 30: 141-149.
16. Chiarella-Redfern H. H., Rayner K. J., Suuronen E. J. Spatio-temporal expression patterns of microRNAs in remodelling and repair of the infarcted heart // *Histol. Histopathol.* 2015; 30: 141-149.
17. Benning L., Robinson S., Follo M., Heger L. A., Stallmann D., Duerschmied D., Hortmann M. Digital PCR for quantifying circulating microRNAs in acute myocardial infarction and cardiovascular disease // *Journal of Visualized Experiments.* 2018; 137: e57950.
18. Gallo W., Esguerra J. L. S., Eliasson L., Melander O. miRNA483-5p associates with obesity and insulin resistance and independently associates with new onset diabetes mellitus and cardiovascular disease // *PLOS One.* 2018; 13: e206974.
19. Hollander J. E., Than M., Mueller C. State-of-the-art evaluation of emergency department patients presenting with potential acute coronary syndromes // *Circulation.* 2016; 134: 547-564.
20. Ibanez B., James S., Agewall S., Antunes M. J., Bucciarelli-Ducci, C., Bueno, H., ESC Scientific Document Group, A. 2017 ESC guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation: The task force for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC) // *European Heart Journal.* 2018; 39: 119-177.
21. Katta S., Karnewar S., Panuganti D., Jerald M. K. S., Sastry B. K. S., Kotamraju S. Mitochondria-targeted esculetin inhibits PAI-1 levels by modulating STAT3 activation and miR-19b via SIRT3: Role in acute coronary artery syndrome // *Journal of Cellular Physiology.* 2018; 233: 214-225.
22. Leistner D. M., Boeckel J. N., Reis S. M., Thome C. E., De Rosa R., Keller T., Zeiher A. M. Transcoronary gradients of vascular miRNAs and coronary atherosclerotic plaque characteristics // *European Heart Journal.* 2016; 37: 1738-1749.
23. Li X., Kong D., Chen H., Liu S., Hu H., Wu T., Lu Z. miRNA155 acts as an anti-inflammatory factor in atherosclerosis-associated foam cell formation by repressing calcium-regulated heat stable protein 1 // *Scientific Reports.* 2016; 6: 21789.
24. Li S., Lee C., Song J., Lu C., Liu J., Cui Y., Chen H. Circulating microRNAs as potential biomarkers for coronary plaque rupture // *Oncotarget.* 2017; 8: 48145-48156.
25. Robinson S., Follo M., Haenel D., Mauler M., Stallmann D., Tewari M., Hortmann M. Droplet digital PCR as a novel detection method for quantifying microRNAs in acute myocardial infarction // *International Journal of Cardiology.* 2018; 257: 247-254.
26. Roffi M., Patrono C., Collet J. P., Mueller C., Valgimigli M., Andreotti F., ESC Scientific Document Group, J. J. 2015 ESC guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation: Task force for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC) // *European Heart Journal.* 2016; 37: 267-315.
27. Wang K. J., Zhao X., Liu Y. Z., Zeng Q. T., Mao X. B., Li S. N., Chen Z. J. Circulating MiRNA19b-3p, MiRNA134-5p, and MiRNA186-5p are promising novel biomarkers for early diagnosis of acute myocardial infarction // *Cellular Physiology and Biochemistry.* 2016; 38: 1015-1029.
28. Zhironov I. V., Kochetov A. G., Zaseeva A. V. et al. MicroRNA in the diagnosis of chronic heart failure: state of the problem and the results of a pilot study // *Systemic Hypertension.* 2016; 13 (1): 39-46.
29. Kochetov A. G., Lyang O. V., Gimadiev R. R. et al. Expression of circulating microRNA in chronic heart failure in patients with cardiovascular pathologies // *Laboratory Services.* 2016; 1: 26-32.
30. Rupaimoole R., Slack F. J. MicroRNA therapeutics: towards a new era for the management of cancer and other diseases // *Nat Rev Drug Discov.* 2017; 16: 203-222.
31. Kervadec A., Bellamy V., El Harane N., Arakélian L., Vanneaux V., Cacciapuoti I., et al. Cardiovascular progenitor-derived extracellular vesicles recapitulate the beneficial effects of their parent cells in the treatment of chronic heart failure // *J Heart Lung Transplant.* 2016; 35: 795-807.
32. Joanne P., Kitsara M., Boitard S.-E., Naemetalla H., Vanneaux V., Pernot M., et al. Nanofibrous clinical-grade collagen scaffolds seeded with human cardiomyocytes induces cardiac remodeling in dilated cardiomyopathy // *Biomaterials.* 2016; 80: 157-168.
33. Liu X., Yuan L., Chen F., Zhang L., Chen X., Yang C., et al. Circulating miR-208b: a potentially sensitive and reliable biomarker for the diagnosis and prognosis of acute myocardial infarction // *Clin Lab.* 2017; 63: 101-109.
34. Zhang W. Q., Xie B. Q. A meta-analysis of the relations between blood microRNA-208b detection and acute myocardial infarction // *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2017; 21 (4): 848-854.
35. Wang Q., Ma J., Jiang Z., Wu F., Ping J., Ming L. Identification of microRNAs as diagnostic biomarkers for acute myocardial infarction in Asian populations: a systematic review and meta-analysis // *Medicine (Baltimore).* 2017; 96: e7173.
36. Yuan L., Liu X., Chen F., Zhang L., Chen X., Huang Q., et al. Diagnostic and prognostic value of circulating microRNA-133a in patients with acute myocardial infarction // *Clin Lab.* 2016; 62: 1233-1241.
37. Cortez-Dias N., Costa M. C., Carrilho-Ferreira P., Silva D., Jorge C., Calisto C., et al. Circulating miR-122-5p/miR-133b ratio is a specific early prognostic biomarker in acute myocardial infarction // *Circ J.* 2016; 80: 2183-2191.
38. Truscott M., Islam A. B., Frolov M. V. Novel regulation and functional interaction of polycistronic miRNAs // *RNA.* 2016; 22: 129-138.
39. Dall C., Khan M., Chen C.-A., Angelos M. G. Oxygen cycling to improve survival of stem cells for myocardial repair: a review // *Life Sci.* 2016; 153: 124-131.
40. Zong L., Zhu Y., Liang R., Zhao H.-B. Gap junction mediated miRNA intercellular transfer and gene regulation: a novel mechanism for intercellular genetic communication // *Sci Rep.* 2016; 6: 19884.
41. Danese E., Montagnana M. An historical approach to the diagnostic biomarkers of acute coronary syndrome // *Ann Transl Med.* 2016; 4: 194.
42. García-Giménez J. L., Mena-Mollá S., Beltrán-García J., Sanchis-Gomar F. Challenges in the analysis of epigenetic biomarkers in clinical samples // *Clin Chem Lab Med.* 2017; 55 (10): 1474-1477.
43. Nagalingam R. S., Safi H. A., Czubyrt M. P. Gaining myocytes or losing fibroblasts: challenges in cardiac fibroblast reprogramming for infarct repair // *J Mol Cell Cardiol.* 2016; 93: 108-114.
44. Rizzacasa B., Morini E., Mango R. et al. miR-423 is differentially expressed in patients with stable and unstable coronary artery disease: a pilot study // *PLoS One.* 2019; 14 (5): e0216363.
45. Poller W., Dimmeler S., Heymans S. et al. Non-coding RNAs in cardiovascular diseases: diagnostic and therapeutic perspectives // *European Heart Journal.* 2018; 39 (29): 2704-2716.
46. Zhu L., Liu F., Xie H., J. Feng Diagnostic performance of microRNA-133a in acute myocardial infarction: a metaanalysis // *Cardiology Journal.* 2018, vol. 25.
47. Liu G., Niu X., Meng X., Zhang Z. Sensitive miRNA markers for the detection and management of NSTEMI acute myocardial infarction patients // *Journal of Thoracic Disease.* 2018; 10 (6): 3206-3215.
48. Xue S., Liu D., Zhu W. et al. Circulating miR-17-5p, miR-126-5p and miR-145-3p are novel biomarkers for diagnosis of acute myocardial infarction // *Frontiers in Physiology.* 2019; vol. 10.
49. Xue S., Zhu W., Liu D. et al. Circulating miR-26a-1, miR-146a and miR-199a-1 are potential candidate biomarkers for acute myocardial infarction // *Molecular Medicine.* 2019; 25 (1): 18.
50. Fan P. C., Chen C. C., Peng C. C. et al. A circulating miRNA signature for early diagnosis of acute kidney injury following acute myocardial infarction // *Journal of Translational Medicine.* 2019; 17 (1): 139.
51. Khan J., Lieberman J. A., Lockwood C. M. Variability in, variability out: best practice recommendations to standardize pre-analytical variables in the detection of circulating and tissue microRNAs // *Clin Chem Lab Med.* 2017; 55: 608-621.

Эффективность внутрисуставных инъекций высокомолекулярной гиалуроновой кислоты при остеоартрите коленных и тазобедренных суставов

Л. И. Алексеева^{*, **, 1}, доктор медицинских наук, профессор

Н. Г. Кашеварова^{*}, кандидат медицинских наук

^{*} ФГБНУ НИИР им. В. А. Насоновой, Москва, Россия

^{**} ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, Москва, Россия

Резюме. Наличие болевого синдрома и нарастание функциональной недостаточности суставов — наиболее частые причины обращения пациентов за медицинской помощью. В настоящее время, учитывая рост распространенности остеоартрита, необходим более активный мультимодальный подход к ведению пациентов с учетом их индивидуальных особенностей и потребностей. Основными целями терапии остеоартрита являются: уменьшение боли, сохранение или улучшение функции суставов, предотвращение нарастания функциональной недостаточности, улучшение качества жизни, связанного со здоровьем, и уменьшение/предотвращение структурного прогрессирования заболевания. В статье представлены данные об одном из эффективных и безопасных методов лечения остеоартрита коленных и тазобедренных суставов — внутрисуставном введении гиалуроновой кислоты, который обеспечивает значительное снижение боли, улучшение функции сустава, способствует снижению потребности в нестероидных противовоспалительных препаратах и замедлению прогрессирования заболевания. Полученные результаты исследований свидетельствуют о хорошем и длительном симптоматическом эффекте препарата, высоком профиле безопасности и возможности его использования в широкой клинической практике.

Ключевые слова: остеоартрит, коленные суставы, тазобедренные суставы, гиалуроновая кислота, внутрисуставные инъекции.

Для цитирования: Алексеева Л. И., Кашеварова Н. Г. Эффективность внутрисуставных инъекций высокомолекулярной гиалуроновой кислоты при остеоартрите коленных и тазобедренных суставов // Лечащий Врач. 2021; 7 (24): 39-44. DOI: 10.51793/OS.2021.24.7.008

Efficacy of intra-articular of high molecular weight hyaluronic acid injections in in osteoarthritis of the knee and hip

L. I. Alekseeva^{*, **, 1}, N. G. Kashevarova^{*}

^{*} V. A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow, Russia

^{**} Department of Rheumatology, Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia

Abstract. The presence of pain syndrome and an increase in functional insufficiency of the joints are the most frequent reasons for patients seeking medical help. Currently, given the growing prevalence of osteoarthritis, a more active multimodal approach to patient management is needed, taking into account their individual characteristics and needs. The main goals of osteoarthritis therapy are: pain relief; maintaining or improving joint function; preventing the build-up of functional impairment, improving health-related quality of life, and reducing/preventing structural progression of the disease. The article presents data on one of the effective and safe methods of treating osteoarthritis of the knee and hip joints — intra-articular administration of hyaluronic acid, which provides a significant reduction in pain, improvement of joint function; helps to reduce the need for NSAIDs and slow the progression of the disease. The obtained research results indicate a good and long-term symptomatic effect of the drug, a high safety profile and the possibility of its use in wide clinical practice.

Keywords: osteoarthritis, knee joints, hip joints, hyaluronic acid, intra-articular injections.

For citation: Alekseeva L. I., Kashevarova N. G. Efficacy of intra-articular of high molecular weight hyaluronic acid injections in in osteoarthritis of the knee and hip // Lechaschy Vrach. 2021; 7 (24): 39-44. DOI: 10.51793/OS.2021.24.7.008

¹ Контактная информация: dr.alekseeva@gmail.com

Остеоартрит (ОА) — самое частое заболевание суставов, в основе которого лежит поражение всех компонентов сустава, в первую очередь хряща, а также субхондральной кости, синовиальной оболочки, связок, капсулы, околосуставных мышц, приводящее к развитию болевого синдрома, снижению функциональной активности и качества жизни пациента. Наиболее часто поражаются нагрузочные суставы (коленные, тазобедренные и суставы кистей). Распространенность ОА различна в зависимости от изучаемой популяции и применяемого эпидемиологического метода. Так, заболеваемость ОА коленных суставов (ОАК) при использовании для диагностики как клинических и рентгенологических критериев, так и их комбинации составляет от 1,5% до 42,4%. Распространенность ОАК нарастает с увеличением возраста больных, причем она выше у лиц женского пола. Распространенность ОА суставов кистей варьирует от 2,0% до 16,3%, это заболевание также чаще выявляется у женщин и имеет возрастную зависимость. Поражение тазобедренных суставов диагностируют значительно реже, чем ОАК и суставов кистей. Причем многие исследователи не находят значимых гендерных различий при ОА данной локализации [1].

Согласно исследованию Global Burden of Disease 2010 г., из 291 нозологии ОАК и тазобедренных суставов занимает 11-е место по количеству случаев инвалидизации пациентов в мире и 38-е — по числу лет, прожитых с инвалидностью. Распространенность ОАК была 3,8% (95% ДИ 3,6–4,1%), а тазобедренных — 0,85% (95% ДИ 0,74–1,02%) [2].

Крупное популяционное когортное исследование ($n = 1163$) продемонстрировало, что пациенты с ОА тазобедренных суставов имеют более высокий риск смертности по сравнению с популяцией в целом (1,55, 95% ДИ 1,41–1,70). Авторы выделили основные предикторы смертности у данных пациентов: мужской пол (1,59, 95% ДИ 1,30–1,96), сахарный диабет (1,95, 95% ДИ 1,31–2,90), сердечно-сосудистые заболевания (1,38, 95% ДИ 1,12–1,71), наличие онкологической патологии (2,28, 95% ДИ 1,50–3,47), о которых сообщалось на исходном уровне, и выраженное нарушение функции суставов, препятствующее нормальному движению (1,48, 95% ДИ 1,17–1,86). Причем при более выраженной функциональной недостаточности (ФН) риск смертности был выше ($p < 0,001$) [3].

Наличие болевого синдрома и нарастание ФН суставов — наиболее частые причины обращения пациентов за медицинской помощью. В настоящее время, учитывая рост распространенности ОА, необходим более активный мультимодальный подход к ведению пациентов с учетом их индивидуальных особенностей и потребностей.

Основными целями терапии ОА являются:

- уменьшение боли;
- сохранение или улучшение функции суставов;
- предотвращение нарастания ФН;
- улучшение качества жизни, связанного со здоровьем;
- уменьшение/предотвращение структурного прогрессирования заболевания.

Данная терапия включает комбинацию нефармакологических и фармакологических методов лечения и персонализированно назначается в зависимости от степени поражения суставов.

За последнее время ведущие международные и российские сообщества — Международное общество по изучению остеоартрита (Osteoarthritis Research Society International, OARSI, 2019 г.) [4], Европейское общество по клиническим и экономическим аспектам остеопороза, остеоартрита и мышечно-скелетных заболеваний (European Society for Clinical and Economic

Aspects of Osteoporosis, Osteoarthritis and Musculoskeletal Diseases, ESCEO, 2019 г.) [5], Американская коллегия ревматологии (American College of Rheumatology, ACR, 2019 г.) [6], Европейская антиревматическая лига (European League Against Rheumatism, EULAR, 2018 г.) [7], Ассоциация ревматологов России (АРР, 2016 г.) [8] и др. предлагают обновленные рекомендации по ведению больных с ОА. Комплексный план лечения у отдельного пациента должен включать образовательные, поведенческие, психосоциальные и физические вмешательства, а также использование локальных, пероральных и внутрисуставных препаратов. Рекомендации ACR по лечению ОА суставов кистей, коленных и тазобедренных суставов предлагают использовать различные варианты немедикаментозных и фармакологических методов терапии через различные временные промежутки в зависимости от характера течения заболевания пациента [6], поскольку одни больные могут достигать адекватного ответа на терапию после назначения одного ее метода, в то время как другим для достижения оптимальных результатов может потребоваться последовательное или комбинированное применение различных способов лечения.

Рекомендации OARSI 2019 г. подчеркивают важность немедикаментозных методов, включающих обучение пациентов, снижение веса (при избыточной массе тела), физические упражнения и уменьшение нагрузки на коленные суставы при ОА данной локализации [4]. В описательном обзоре представлены все возможные факторы риска ОА, часть из которых поддается модификации. Авторы утверждают, что целостный подход к лечению ОАК может состоять из упражнений по укреплению четырехглавой мышцы бедра, дополненных правильной диетой, направленной на снижение веса, профессиональной реабилитацией, лечением сопутствующих заболеваний и ортопедической коррекцией [9]. Программа модификации индивидуальных факторов риска должна быть разработана в соответствии с предпочтениями и привычками пациента, местом работы, историей болезни и общим состоянием здоровья.

Пошаговая медикаментозная терапия ОА прекрасно представлена в рекомендациях ESCEO, 2019 г., а первый ее шаг — назначение симптоматических препаратов замедленного действия (SYSADOA, Symptomatic Slow Activity Drugs for Osteoarthritis), которые определены как «базисные» средства лечения ОА. Препараты данной группы обладают не только анальгетическим и противовоспалительным эффектами, но и болезнью-модифицирующим действием, иными словами, способны замедлять прогрессирование заболевания.

Помимо пероральных SYSADOA к этой группе относятся и внутрисуставные (в/с) лекарственные средства, например, препараты гиалуроновой кислоты (ГиК), которые широко и успешно используются в реальной клинической практике. Их назначают при неэффективности предшествующей терапии, при наличии противопоказаний к приему нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) и др.

ГиК была открыта К. Майером (К. Meyer) и Дж. Пальмером (John W. Palmer) в 1934 г. [10] и в настоящее время продолжает привлекать пристальное внимание химиков, биохимиков, биоинженеров и других исследователей из различных научных областей. Она является важным компонентом экстрацеллюлярного матрикса, обнаруживается и внутри клеток [11]. Содержание ГиК в тканях различно: например, гребни петуха содержат 7,50 мг/мл, пуповина плода — 4,10 мг/мл, синовиальная жидкость суставов человека — 1,50–3,60 мг/мл, стекловидное тело — 0,14–0,34 мг/г, дерма и эпидермис — 0,20–0,50 и 0,10 мг/г соответственно [12]. ГиК может быть животного

происхождения, а также полученная на основе бактерий, например, рода *Streptococcus* (*uberis*, *equisimilis*, *zooepidermicus*, *pyogenes*, *equi*), *Pasteurella multocida* и *Corynebacterium glutamicum*; зеленых водорослей *Chlorella*; сахаромицет (*Cryptococcus neoformans*); моллюсков (двусторчатый моллюск *Mytilus galloprovincialis*). В то же время ГиК не обнаружена у грибов, насекомых или растений [13-16].

В зависимости от источника своего происхождения ГиК имеет различную молекулярную массу. Выше всего она у ГиК, полученной из животных материалов. Например, петушиные гребни содержат ГиК массой 1200 кДа, пупочные канатики — 3400 кДа, стекловидное тело крупного рогатого скота — 770-1700 кДа. Напротив, бактериальная ГиК имеет молекулярную массу от 1000 до 4000 кДа, однако ферментативный метод позволяет получать полисахариды с диапазоном молекулярной массы от 550 кДа до 2500 кДа. Молекулярная масса ГиК зависит также от некоторых других условий: например, в синовиальной жидкости здорового человека она равна 6000-7000 кДа, а при ревматоидном артрите — меньше или равна 3000-5000 кДа [17].

Наличие ГиК во многих тканях определяет ее широкое использование в медицине в качестве протеза синовиальной жидкости при лечении заболеваний суставов; в косметологии и эстетической медицине — в качестве кожных наполнителей и в офтальмологии — в качестве искусственной слезы. Внутрисуставная терапия — локальный метод лечения, позволяющий избежать нежелательных явлений (НЯ), часто наблюдаемых при применении системных препаратов, в частности НПВП [18].

В настоящее время во многих клинических исследованиях и метаанализах продемонстрировано существенное превосходство препаратов ГиК над плацебо и НПВП при ОАК. Так, R. R. Vannuri и соавт. в проведенном метаанализе при участии 606 пациентов с ОА показали, что в/с введение ГиК было эффективно в плане уменьшения боли через 4 недели от начала лечения (ES = 0,31; 95% ДИ 0,17-0,45), а максимальная эффективность достигалась через 8 недель (ES = 0,46; 95% ДИ 0,28-0,65), и эффект сохранялся до 24 недель (ES = 0,21; 95% ДИ 0,10-0,31). И хотя препараты ГиК характеризуются медленным началом действия, их максимальная эффективность была выше, чем у анальгетиков, например, парацетамола (ES = 0,13; 95% ДИ 0,04-0,22), неселективных НПВП (ES = 0,29; 95% ДИ 0,22-0,35) и ингибиторов ЦОГ-2 (ES = 0,44; 95% ДИ 0,33-0,55) [19]. В другом метаанализе продемонстрировано преимущество ГиК над плацебо в течение 3 месяцев наблюдения по анальгетическому действию (ES = 0,34; 95% ДИ 0,26-0,42) [20]. На основании системного обзора 137 исследований (33 243 больных ОА) было установлено, что ГиК не только значительно снижает боль и улучшает функцию сустава, но и снижает потребность в обезболивающих препаратах, замедляет прогрессирование заболевания и отодвигает необходимость в оперативном лечении [21]. Существуют немногочисленные данные о влиянии ГиК на течение ОА. Так, ретроспективное наблюдение 45 малайзийских пациентов с ОАК показало, что 11 больных (24,4%) после в/с введения ГиК больше не нуждались в дальнейшем лечении ОА [22].

Кроме того, препараты ГиК имеют низкую частоту НЯ, сопоставимую с плацебо (чаще всего быстро проходящие местные реакции — боль, отек и артралгии), поэтому они могут быть альтернативой обезболивающим препаратам, особенно у пожилых больных с высокой коморбидностью, и, более того, дают возможность отсрочить необходимость в эндопротезировании (ЭПС) коленных суставов от 2 до 3,6 года [23-26].

Препараты ГиК, также как и другие SYSADOA, обладают хондропротективным (снижение апоптоза и увеличение пролиферации хондроцитов, подавление экспрессии ММП-13, увеличение синтеза протеогликанов/гликозаминогликанов), анальгетическим и противовоспалительным (уменьшение активности ИЛ-1 β , ИЛ-6 и др.) действием [27].

В литературе имеется большое количество исследований, продемонстрировавших эффективность и безопасность в/с инъекций ГиК при лечении ОА разных локализаций.

Препарат Гиалон (Fidia Farmaceutici S.p.A.) представляет собой стерильный апиогенный вязкоупругий раствор, изготовленный из натриевой соли ГиК, полученной путем бактериальной ферментации с высоким молекулярным весом в диапазоне 1500-2000 кДа, который широко используется в лечении ОА. Это новое линейное, т. е. несшитое химическое производное ГиК, демонстрирующее уникальные реологические свойства, сходные с нативной ГиК в синовиальной жидкости. Препарат Гиалон (60 мг/4 мл) вводится в сустав однократно, курс проводят 1-2 раза в год. Для трехкратного введения, а также после артроскопии применяется препарат Хиалубрикс (30 мг/2 мл) [28].

В нескольких наблюдательных и контролируемых клинических исследованиях доказана эффективность и безопасность препарата. Так, в многоцентровом крупномасштабном наблюдательном исследовании 1523 пациента (81,3% с ОАК) получили три внутрисуставных инъекции Хиалубрикс и наблюдались в течение шести недель. Интенсивность боли и ФН оценивались по визуальной аналоговой шкале (ВАШ) как в начале, так и в конце лечения. 91,2% пациентов сообщили о значительном уменьшении боли на фоне терапии, а 85,3% — о значительном улучшении или полном восстановлении подвижности сустава по сравнению с тем, что было до начала лечения [29].

В работе С. Фоти (С. Foti) и соавт. приняли участие 1266 пациентов из 47 центров с ОА различной локализации (коленный сустав — 82,0% от общего числа суставов; тазобедренный сустав — 9,0%; плечевой — 6,3%; предплюсне-предплюсневый сустав — 1,5%; запястно-пястный сустав — 1,2%). Препарат вводился в/с 1 раз в неделю в течение 3 недель в соответствующей размеру сустава дозе. Результаты показали статистически значимое улучшение по сравнению с исходным визитом при оценке боли, ФН и качества жизни. Частота НЯ составила 0,8% (95% ДИ от 0,4 до 1,5). Сообщалось о 13 НЯ, 12 из которых были легкой или средней степени тяжести. Серьезных НЯ отмечено не было [30].

В многоцентровом, рандомизированном, открытом контролируемом исследовании, в которое было включено 100 пациентов, Ф. Приано (F. Priano) и соавт. установили, что больные, получавшие ГиК после менискэктомии (N = 51), испытывали значительно меньшую боль при ходьбе, в состоянии покоя, во время активных движений и имели лучшую подвижность суставов, чем пациенты, не получавшие инъекций ГиК (N = 49) [31].

Дж. Филардо (G. Filardo) и соавт. сравнили инъекцию плазмы, обогащенной тромбоцитами (PRP), с инъекцией препарата Хиалубрикс 30 мг для лечения ОАК. При всех контрольных визитах (через 2, 6 и 12 месяцев после лечения) исследователи отметили, что 3 еженедельные инъекции ГиК (2 мл/30 мг каждая, N = 89) были так же эффективны, как и 3 еженедельные инъекции PRP по 5 мл (N = 94) [32]. Данные исследования показали, что Хиалубрикс имеет хороший профиль безопасности, НЯ в основном имели незначительные клинические проявления (покраснение, зуд или боль в месте инъекции).

Частота НЯ в крупных исследованиях варьировала от 0,5% до 0,8% [29, 30].

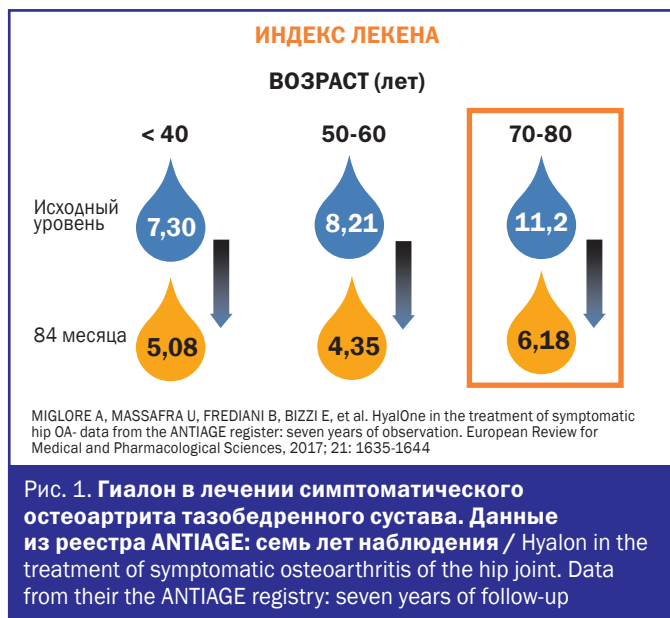
Внутрисуставное введение ГиК в тазобедренные суставы стало более востребовано при использовании ультразвукового (УЗ) контроля, так как УЗ-наведение улучшает и повышает точность доставки препарата, помогает при повторных инъекциях, что очень важно при длительном лечении ОА тазобедренного сустава. Так, в открытом исследовании А. Мильоре (А. Migliore) и соавт. 1906 пациентов (4002 инъекции), которым вводили ГиК под УЗ-контролем, подтвердили, что данные инъекции эффективны, хорошо переносятся с небольшими и исключительно местными НЯ, что позволяет проводить длительное лечение ОА [33, 34].

Далее А. Мильоре и соавт. изучили эффективность однократного в/с введения препарата Гиалон (4 мл/60 мг) у 344 пациентов с ОА тазобедренных суставов 1-3 стадии по Келлгрэну и Лоуренсу. Препарат вводился каждые 6, а при необходимости — каждые 3 месяца под УЗ-контролем. Длительность исследования составила 18 месяцев. Результаты показали значительное снижение как индекса Лекена и боли по ВАШ, так и потребности в НПВП во всех временных точках по сравнению с исходным уровнем. К концу 18-месячного периода наблюдения только 3% пациентов подверглись хирургическому лечению (ЭПС тазобедренного сустава) [35].

В 2011 г. эти результаты были подтверждены в проспективном когортном исследовании с участием пациентов с симптоматическим ОА тазобедренных суставов I, II, III или IV стадий по Келлгрэну—Лоуренсу в возрасте ≥ 40 лет, испытывающих боль в течение как минимум одного года. В работе приняли участие 120 пациентов, которым вводили Гиалон 4 мл/60 мг в/с каждые 6 месяцев, а при необходимости — каждые 3 месяца под УЗ-контролем, причем наблюдение длилось тоже в течение 18 месяцев. Статистически значимое снижение альгофункциональных показателей отмечалось через 3 месяца после первой инъекции. Через 12 месяцев у 80% пациентов симптомы уменьшились более чем на 30%. Достигнутые результаты сохранялись с течением времени на фоне повторных инъекций, выполняемых не реже одного раза в 6 месяцев. НЯ были незначительными и встречались примерно в 3% случаев [36].

Такие наблюдения свидетельствуют о том, что повторные в/с инъекции Гиалона у пациентов с ОА тазобедренных суставов сохраняют длительный анальгетический эффект и возможность снизить прием НПВП, что особенно важно у пожилых пациентов с сопутствующими заболеваниями.

Терапевтическая эффективность препарата также была подтверждена в двойном слепом контролируемом исследовании по сравнению с в/с введением анестетика мепивакаина гидрохлорида у пациентов с ОА тазобедренных суставов. Основная цель исследования заключалась в сравнении альгофункционального индекса Лекена в двух группах через 6 месяцев наблюдения после первой инъекции. Вторичные цели заключались в сравнении двух групп по интенсивности боли, потребности в НПВП и общей субъективной и объективной глобальной оценке состояния. Было включено 42 пациента, 85,7% из которых имели ОА 3-й стадии. Через 3 и 6 месяцев наблюдения отмечалось значимое снижение индекса Лекена в обеих группах по сравнению с исходным уровнем, однако препарат ГиК значительно превосходил мепивакаин в обеих временных точках — $7,09 \pm 3,78$ и $5,15 \pm 5,15$ и $3,94 \pm 2,58$ против $7,75 \pm 4,15$ и $6,53 \pm 4,33$ и $6,41 \pm 4,14$ соответственно. Боль тоже значительно уменьшилась по сравнению с исходным уровнем и была гораздо слабее в основной группе — $6,4 \pm 1,94$ и $4,3 \pm 2,58$ и $4,5 \pm 1,96$ против $6,0 \pm 1,34$



и $4,5 \pm 2,63$ и $5,0 \pm 2,41$ соответственно. У всех пациентов снизилась потребность в НПВП, а также в обеих группах отмечалось улучшение субъективной и объективной глобальных оценок состояния, но без статистически значимых различий. Серьезных НЯ отмечено не было [37].

Для оценки влияния терапии на замедление прогрессирования заболевания и/или возможности задержки замены сустава авторами было проведено дополнительное исследование длительностью 48 месяцев. Шесть независимых ортопедов оценивали 176 пациентов с ОА тазобедренных суставов — кандидатов на ЭПС, получавших внутрисуставные инъекции ГиК под контролем УЗИ каждые 6 месяцев с дополнительными инъекциями каждые 3 месяца при необходимости. 159 из 176 (90%) через 24 месяца и 144 (82%) пациента через 48 месяцев не подверглись ЭПС. Таким образом, было показано, что регулярные в/с инъекции препарата Гиалон могут отсрочить проведение ЭПС у больных симптоматическим ОА тазобедренных суставов [38].

В 2017 г. были опубликованы результаты длительного 7-летнего исследования, собранные из реестра Национальной ассоциации внутрисуставной терапии тазобедренного сустава с ультразвуковым контролем (ANTIAGE) по оценке эффективности в/с инъекций препарата Гиалон (60 мг/4 мл), повторяемых не менее 2 раз в год у большой когорты пациентов с ОА тазобедренных суставов под контролем УЗИ. Значения индекса Лекена, боли по ВАШ, потребность в НПВП оценивались каждые 3 месяца до конца периода наблюдения. Рентгенологическое обследование проводилось через каждые 24 месяца. 1022 включенных пациента были распределены по возрасту, полу и индексу массы тела (ИМТ). Гиалон продемонстрировал эффективность во всех возрастных группах, в том числе у пожилых пациентов (рис. 1). Показатели боли значительно сильнее уменьшились (46,7%) у пациентов от 40 лет и моложе. У больных старше 70 лет также наблюдалось соответствующее ослабление боли с постепенным уменьшением до 25%. Пациенты из группы старше 80 лет продемонстрировали улучшение функциональных показателей примерно в 45% случаев при последнем контрольном посещении, при оценке с другими возрастными категориями — от 34% до 50%. При избыточном весе и ожирении различий по полу не было.

Тем не менее у женщин отмечались более высокий исходный уровень боли и потребность в НПВП по сравнению с мужчинами, у которых через 84 месяца уровень индекса Лекена оказался более низким. Авторы предположили, что наблюдаемые различия способны помочь в выявлении больных, лучше отвечающих на лечение препаратами ГиК.

Полученные результаты свидетельствуют о том, что все пациенты, независимо от возраста или ИМТ, отметили значительное улучшение по всем оцениваемым показателям через 6 месяцев после лечения, и, что наиболее важно, на фоне повторных инъекций ГиК такое улучшение сохранялось в течение последующих 6,5 лет. За 7 лет ни разу не сообщалось о системных или тяжелых местных НЯ. Некоторые пациенты после инъекции испытывали боль, которая длилась от нескольких часов до нескольких дней. Таким образом, исследование показало, что Гиалон, демонстрируя отличный профиль безопасности, не терял эффективности после повторных инъекций в течение многих лет [39].

Вместе с тем внутрисуставное введение препаратов, в том числе ГиК, должно проводиться по строгим показаниям и в специальных условиях, поскольку безопасность любого метода является одним из главных принципов проводимого лечения. В 2020 г. на конгрессе EULAR были представлены рекомендации по внутрисуставному введению препаратов, созданные экспертами из 8 стран (рис. 2). Использование этих рекомендаций позволит стандартизировать данную процедуру, что будет способствовать повышению эффективности и лучшей безопасности этого уже признанного метода лечения.

Таким образом, результаты проведенных исследований демонстрируют высокую симптоматическую эффективность

препарата Гиалон при ОАК и тазобедренных суставов: значимое уменьшение боли, улучшение функции суставов, снижение потребности в НПВП, что в свою очередь приводит к уменьшению НЯ, вызванных приемом препаратов данной группы, что очень важно у мультиморбидных больных ОА. Препарат обладает высокой безопасностью и может применяться в разных возрастных группах. Повышение мобильности пациентов приводит к улучшению качества жизни и, как следствие, может снизить немедикаментозные затраты, связанные с оказанием им помощи. Такая терапия может длиться годами, не теряя своей пользы и не вызывая значимых НЯ. Кроме того, Гиалон обладает болезнью-модифицирующим действием, поскольку отдалает необходимость проведения ЭПС. ■

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ. Авторы статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

CONFLICT OF INTERESTS. Not declared.

Литература/References

1. *Алексеева Л. И., Таскина Е. А., Кашеварова Н. Г.* Остеоартрит: эпидемиология, классификация, факторы риска и прогрессирования, клиника, диагностика, лечение // Современная ревматология. 2019; 13 (2): 9-21. [Alekseeva L. I., Taskina E. A., Kashevarova N. G. Osteoarthritis: epidemiology, classification, risk factors, and progression, clinical presentation, diagnosis, and treatment] // Modern Rheumatology Journal. 2019; 13 (2): 9-21. (In Russ.) Available from: <https://doi.org/10.14412/1996-7012-2019-2-9-21>.
2. *Cross M., Smith E., Hoy D., et al.* The global burden of hip and knee osteoarthritis: estimates from the global burden of disease 2010 study // Ann Rheum Dis. 2014; 73 (7): 1323-1330. DOI: 10.1136/annrheumdis-2013-204763.
3. *Nüesch E., Dieppe P., Reichenbach S. et al.* All cause and disease specific mortality in patients with knee or hip osteoarthritis: population based cohort study // BMJ. 2011; 342: d1165. DOI: 10.1136/bmj.d1165.
4. *Bannuru R. R., Osani M. C., Vaysbrot E. E. et al.* OARSI guidelines for the non-surgical management of knee, hip, and polyarticular osteoarthritis // Osteoarthritis Cartilage. 2019; 27 (11): 1578-1589. DOI: 10.1016/j.joca.2019.06.011.
5. *Bruyère O., Honvo G., Veronesi N. et al.* An updated algorithm recommendation for the management of knee osteoarthritis from the European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis, Osteoarthritis and Musculoskeletal Diseases (ESCEO). Semin Arthritis Rheum // Semin Arthritis Rheum. 2019; pii: S0049-0172 (19): 30043-30045. DOI: 10.1016/j.semarthrit.2019.04.008.
6. *Kolasinski L. Sharon, Neogi T., Hochberg C. Marc. et al.* 2019 American College of Rheumatology/Arthritis Foundation Guideline for the Management of Osteoarthritis of the Hand, Hip, and Knee // Arthritis Care & Research. 2020; 1-14. DOI: 10.1002/acr.24131.
7. *Kloppenborg M., Kroon Féline P. B., Blanco J. Francisco et al.* // Ann Rheum Dis. 2019; 78: 16-24. DOI: 10.1136/annrheumdis-2018-213826.
8. Министерство здравоохранения Российской Федерации. Остеоартроз. Клинические рекомендации. М., 2016. [Ministry of Health of the Russian Federation. Osteoarthritis. Clinical recommendations. M., 2016.]

- Пациент должен быть хорошо информирован о природе вмешательства, потенциальных рисках и пользе, должно быть подписано информированное согласие
- Оптимальные условия для внутрисуставного лечения:
 - Специально подготовленный, чистый, индивидуальный, хорошо освещенный кабинет
 - Условия для асептического проведения процедуры
 - Медсестра
 - Набор для экстренной помощи
- Точность введения зависит от сустава, места введения и профессиональной подготовки врача, при возможности необходимо использовать УЗ-навигацию
- Во время беременности необходимо уточнить, безопасен ли вводимый препарат для матери и плода
- Всегда должна использоваться асептическая техника введения
- Пациенту необходимо объяснить плюсы и минусы локальной анестезии
- Пациенты с диабетом, особенно при недостаточно хорошо контролируемом, должны быть предупреждены о риске транзиторной гипергликемии после внутрисуставного введения ГиК, о необходимости дополнительного контроля уровня глюкозы в течение трех дней после инъекции
- Внутрисуставное введение не противопоказано пациентам с нарушением свертывания крови или получающим антиагрегантную терапию, кроме случаев с высоким риском кровотечения
- Внутрисуставное введение может проводиться более чем за 3 месяца до планируемого эндопротезирования
- Решение о повторном внутрисуставном введении нужно принимать с учетом пользы от предыдущих введений и индивидуальных факторов (варианты лечения, препараты, системное лечение, сопутствующие заболевания)
- Избегать повышенных нагрузок на сустав в течение 24 часов после инъекции, иммобилизация не рекомендуется

Рис. 2. Рекомендации EULAR по внутрисуставному лечению артропатий / EULAR recommendations for intra-articular arthropathy treatment

9. Georgiev T., Angelov A. K. Modifiable risk factors in knee osteoarthritis: treatment implications // *Rheumatol Int.* 2019; 39 (7): 1145-1157. DOI: 10.1007/s00296-019-04290-z.
10. Meyer K., Palmer J. The polysaccharide of the vitreous humor // *J. Biol. Chem.* 1934; 107: 629-634.
11. Necas J., Bartosikova L., Brauner P., Kolar J. Hyaluronic acid (hyaluronan): A review // *Vet. Med.* 2008; 53: 397-411. DOI: 10.17221/1930-VETMED.
12. Kogan G., Šolté L., Stern R., Mendichi R. Hyaluronic acid: A biopolymer with versatile physico-chemical and biological properties. In: Pethrick R. A., Ballada A., Zaikov G. E., editors. *Handbook of Polymer Research: Monomers, Oligomers, Polymers and Composites.* Nova Science Publishers; Hauppauge, NY, USA: 2007. P. 393-439.
13. Fallacara A., Baldini E., Manfredini S., Vertuani S. Hyaluronic Acid in the Third Millennium // *Polymers (Basel)*. 2018; 10 (7).
14. De Oliveira J. D., Carvalho L. S., Gomes A. M., Queiroz L. R., Magalhães B. S., Parachin N. S. Genetic basis for hyper production of hyaluronic acid in natural and engineered microorganisms // *Microb Cell Fact.* 2016; 15 (1): 119.
15. Wang Y., Hu L., Huang H., Wang H., Zhang T., Chen J., Du G., Kang Z. Eliminating the capsule-like layer to promote glucose uptake for hyaluronan production by engineered *Corynebacterium glutamicum* // *Nat Commun.* 2020; 11 (1): 3120.
16. Boeriu C. G., Springer J., Kooy F. K., van den Broek L. A. M., Eggink G. Production methods for hyaluronan // *Int. J. Carbohydr. Chem.* 2013; 2013: 1-14. DOI: 10.1155/2013/624967.
17. Laurent T. C., Laurent U. B., Fraser J. R. The structure and function of hyaluronan: An overview // *Immunol Cell Biol.* 1996; 74 (2): A1-7.
18. Burmester G., Lanås A., Biasucci L., Hermann M., Lohmander S., Olivieri I., Scarpignato C., Smolen J., Hawkey C., Bajkowski A., Berenbaum F., Breedveld F., Dieleman P., Dougados M., MacDonald T., Mola E. M., Mets T., van den Noortgate N., Stoevelaar H. The appropriate use of non-steroidal anti-inflammatory drugs in rheumatic disease: opinions of a multidisciplinary European expert panel // *Ann Rheum Dis.* 2011; 70 (5): 818-822.
19. Bannuru R. R., Natov N. S., Obadan I. E., Price L. L., Schmid C. H., McAlindon T. E. Therapeutic trajectory of hyaluronic acid versus corticosteroids in the treatment of knee osteoarthritis: a systematic review and meta-analysis // *Arthritis Rheum.* 2009; 61: 1704-1711. DOI: 10.1002/art.24925.
20. Narayanan S., Suhail A., Harjeet S., Shahril Y., Masbah O. Efficacy of intra-articular injection of hyaluronic acid in the treatment of knee osteoarthritis // *Malaysian Orthop J.* 2009; 3 (1): 19-23. DOI: 10.5704/MOJ.0905.002.
21. Bannuru R. R., Schmid C. H., Kent D. M., Vaysbrot E. E., Wong J. B., McAlindon T. E. Comparative effectiveness of pharmacologic interventions for knee osteoarthritis: a systematic review and network meta-analysis // *Ann Intern Med.* 2015; 162 (1): 46-54.
22. Richette P., Chevalier X., Ea H. K., Eymard F., Henrotin Y., Ornetti P., et al. Hyaluronan for knee osteoarthritis: an updated meta-analysis of trials with low risk of bias // *Rheum Musculoskelet Dis.* 2015; 1: e000071.
23. Delbarre A., Amor B., Bardoulat I., Tetafort A., Pelletier-Fleury N. Do intra-articular hyaluronic acid injections delay total knee replacement in patients with osteoarthritis – A Cox model analysis // *PLoS One.* 2017; 12 (11): e0187227.
24. Cooper C., Rannou O. I. S., Richette P., Ere O. B., Al-daghri N., Altman R. O. Y. D., et al. Use of Intraarticular hyaluronic acid in the Management of Knee Osteoarthritis in clinical practice // *Arthritis Ann Intern Med Care Res.* 2017; 69 (9): 1287-1296. DOI: 10.1002/acr.23204.
25. Altman R., Lim S., Steen R. G., Dasa V. Hyaluronic acid injections are associated with delay of Total knee replacement surgery in patients with knee osteoarthritis: evidence from a large U.S. health claims database // *PLoS One.* 2015; 10 (12): e0145776. DOI: 10.1371/journal.pone.0145776.
26. Altman R., Fredericson M., Bhattacharyya S. K., Bisson B., Abbott T., Yadalam M. B. A. S., et al. Association between hyaluronic acid injections and time-to-Total knee replacement surgery // *J Knee Surg.* 2016; 29 (7): 564-570. DOI: 10.1055/s-0035-1568992.
27. Altman R. D., Manjoo A., Fierlinger A., Niazi F., Nicholls M. The mechanism of action for hyaluronic acid treatment in the osteoarthritic knee: a systematic review // *BMC Musculoskelet Disord.* 2015; 16: 321. DOI: 10.1186/s12891-015-0775-z.
28. Finelli I., Chiessi E., Galesso D., Renier D., Paradossi G. A new viscosupplement based on partially hydrophobic hyaluronic acid: a comparative study // *Biorheology.* 2011; 48 (5): 263-75.
29. Schieb F. Intraartikulärrinjizierte-Hyaluronsäure-beiarthropathien // *Arthritis Rheum.* 2003; 6: 338-340.
30. Foti C., Cisari C., Carda S., Giordan N., Rocco A., Frizziero A., Della Bella G. A prospective observational study of the clinical efficacy and safety of intra-articular sodium hyaluronate in synovial joints with osteoarthritis // *Eur J Phys Rehabil Med.* 2011; 47 (3): 407-415.
31. Priano F., Guelfi M. Efficacy of intra-articular hyaluronic acid (Hyalubrix®) in arthroscopy // *Artroscopia.* 2007; 8: 1-12.
32. Filardo G., Di Matteo B., Di Martino A., et al. Platelet-Rich Plasma Intra-articular Knee Injections Show No Superiority Versus Viscosupplementation: A Randomized Controlled Trial // *Am J Sports Med.* 2015; 43 (7): 1575-1582.
33. Migliore A., Martin L. S., Alimonti A., et al. Efficacy and safety of viscosupplementation by ultrasound-guided intra-articular injection in osteoarthritis of the hip // *Osteoarthritis Cartilage.* 2003; 11 (4): 305-306.
34. Migliore A., Tormenta S., Laganà B., et al. Safety of intra-articular hip injection of hyaluronic acid products by ultrasound guidance: an open study from ANTIAGE register // *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2013; 17 (13): 1752-1759.
35. Migliore A., Bizzi E., Massafra U., et al. 18 months followup after intra-articular administration of Hyalubrix® in 344 patients with symptomatic osteoarthritis of the hip // *Osteoarthritis and Cartilage.* 2008; 16 (S4): S118-S119.
36. Migliore A., Massafra U., Bizzi E., et al. Intra-articular injection of hyaluronic acid (MW 1,500-2,000 kDa; HyalOne) in symptomatic osteoarthritis of the hip: a prospective cohort study // *Arch Orthop Trauma Surg.* 2011; 131 (12): 1677-1685.
37. Migliore A., Massafra U., Bizzi E., et al. Comparative, double-blind, controlled study of intra-articular hyaluronic acid (Hyalubrix) injections versus local anesthetic in osteoarthritis of the hip // *Arthritis Res Ther.* 2009; 11 (6): R183.
38. Migliore A., Bella A., Bisignani M., et al. Total hip replacement rate in a cohort of patients affected by symptomatic hip osteoarthritis following intra-articular sodium hyaluronate (MW 1,500-2,000 kDa) ORTOBRIX study // *Clin Rheumatol.* 2012; 31 (8): 1187-1196.
39. Migliore A., Massafra U., Frediani B., et al. HyalOne® in the treatment of symptomatic hip OA – data from the ANTIAGE register: seven years of observation // *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2017; 21 (7): 1635-1644.



Гиалон

Натуральный высокомолекулярный гиалуронат натрия



Для
однократного
внутрисуставного
введения

- Натуральная гиалуроновая кислота¹
- Высокомолекулярная фракция¹
- Обезболивающий эффект²
до 12 месяцев

Могут потребоваться дополнительные курсы лечения после первого применения для поддержания положительного эффекта в течение длительного времени в зависимости от индивидуальных потребностей

НЕ ЯВЛЯЕТСЯ ЛЕКАРСТВЕННЫМ СРЕДСТВОМ
НЕОБХОДИМО ОЗНАКОМИТЬСЯ С ИНСТРУКЦИЕЙ

1. Инструкция по применению медицинского изделия «Протез синовиальной жидкости Гиалон»

2. Migliore A et al. J Biol Regul Homeost Agents.

ООО «Фидиа Фарма Раша», 123610, Москва, Краснопресненская наб., д.12, подъезд 6, офис 1132.
Тел.: +7 495 249 54 95. E-mail: info@fidiapharma.ru. www.fidiapharma.ru

Информация для специалистов

Реклама

РУ №РЗН 2019/8676 от 29 июля 2019 года

Аппараты пассивной реабилитации суставов ORMED FLEX

Для устранения тугоподвижности суставов после травм и операций используют аппараты для роботизированной механотерапии конечностей марки Ormed Flex. Применение этих аппаратов способствует скорейшему снижению отека, а также оттоку жидкости из сустава

Для устранения тугоподвижности суставов после травм и операций используют аппараты для роботизированной механотерапии конечностей марки Ormed Flex. Применение этих аппаратов способствует скорейшему снижению отека, а также оттоку жидкости из сустава.

Ormed Flex используются в самом раннем периоде реабилитации и существенно сокращают сроки восстановления. Увеличение объема движений при использовании аппаратов становится заметно уже после первых сеансов.

Для достижения наибольшего эффекта рекомендуется начинать занятия после операции как можно раньше. Хорошо поддаются лечению на аппаратах контрактуры различного происхождения: после длительной иммобилизации в гипсе, после травм и ожогов, при некоторых нейрогенных заболеваниях.

Важной особенностью реабилитации на тренажерах Ormed Flex является то, что характеристика занятий (скорость, амплитуда, продолжительность) подбирается строго индивидуально для каждого пациента в зависимости от основного заболевания. Благодаря этому достигается абсолютная безболезненность и безопасность процедуры, что является необходимым условием для расслабления мышц. Отсутствие болевых ощущений настраивает пациента на продолжение реабилитации и дает незамедлительные результаты. Увеличение объема движений, уменьшение отека и боли заметны уже после первых сеансов. Аппараты Ormed Flex — это новинка российского производства. Они разработаны в сотрудничестве с практикующими врачами травматологами-ортопедами, прошли технические и клинические испытания в действующих медицинских центрах и полностью соответствуют требованиям к современному оборудованию. Производятся Научно-внедренческим предприятием «Орбита», которое уже 30 лет поставляет на рынок аппараты серии ORMED.

Основными моментами, предполагающими использование пассивных движений при реабилитации, являются:

- при отсутствии движений подвижность сустава значительно ухудшается, возникает контрактура;
- двигательная активность косвенно улучшает питание суставного хряща, стимулируя движение синовиальной жидкости внутри сустава;
- синовиальная мембрана должна свободно скользить по поверхности сустава и обладать высокой степенью адгезии с прилегающей хрящевой тканью.

Непрерывные пассивные движения:

- улучшают питание и метаболизм суставов;
- стимулируют образование клеток гиалинового хряща суставной поверхности из недифференцированной мезенхимальной ткани, что приводит к регенерации сустава. Процесс происходит значительно быстрее, чем при иммобилизации сустава или при активной двигательной терапии;
- предотвращают образование внутрисуставных спаек и посттравматических артрозов;
- ускоряют заживление связок и сухожилий в конечности;
- предотвращают атрофию мышц, в отличие от иммобилизации сустава гипсовыми повязками;

- способствуют быстрому восстановлению хряща и мягких тканей сустава.

Очень важно начинать терапию с помощью пассивных движений уже в первую неделю после операции. Это является залогом успешного выздоровления.

Важные преимущества использования аппаратов для пассивных движений при реабилитации суставов — безопасность и безболезненность!

Во время процедуры пациент получает возможность полностью расслабить поврежденную конечность. Скорость и объем движений устанавливаются очень точно, врач может увеличивать углы разработки постепенно, ориентируясь на возможности и самочувствие пациента.

Именно поэтому использование аппаратов роботизированной терапии является наиболее оптимальным методом, превосходящим выполнение упражнений с помощью врача.

Показания к применению аппаратов для роботизированной механотерапии Ormed Flex в клинической практике:

- растяжения связок и ушибы суставов верхних и нижних конечностей;
- состояния после внутрисуставных вмешательств (артроскопия, артротомия и др.);
- оперативные вмешательства на связочном аппарате и мягких тканях в области сустава;
- лечение постиммобилизационных и посттравматических контрактур;
- восстановление двигательной функции после операций эндопротезирования;
- стимуляция репаративных процессов и восстановление двигательной функции суставов;
- при острых и хронических дегенеративно-воспалительных заболеваниях.

Противопоказаниями к использованию аппаратов являются:

- острый период воспалительного процесса;
- спастический паралич;
- нестабильный остеосинтез;

Данное оборудование входит в приказы об оснащении:

- Приказ МЗ РФ от 31.07.2020 г. № 788н «Об утверждении Порядка организации медицинской реабилитации взрослых»;
- Приказ Минздрава России от 29.12.2012 N 1705н «О порядке организации медицинской реабилитации»;
- Приказ МЗ РФ от 22.08.2019 № 665н «Об утверждении перечня медицинских изделий для дооснащения (обеспечения) детских поликлиник и детских поликлинических отделений медицинских организаций, подведомственных органам исполнительной власти субъекта Российской Федерации, и (или) медицинских организаций муниципальной системы здравоохранения, расположенных на территории субъекта Российской Федерации»;
- Приказ МЗ РФ от 31.12.2016 № 260н «Об утверждении ведомственной целевой программы "Развитие материально-технической базы детских поликлиник и детских поликлинических отделений медицинских организаций"».



БОЛЕЕ 30 ЛЕТ ВОЗВРАЩАЕМ РАДОСТЬ ДВИЖЕНИЯ ШАГ ЗА ШАГОМ

НОВЫЙ УНИКАЛЬНЫЙ АППАРАТ ORMED Flex F01 Active

Аппарат с биологической обратной связью, для пассивной и активно-пассивной разработки суставов для взрослых и детей.

Позволяет проводить реабилитацию после травм, операций, заболеваний коленного и тазобедренного суставов.

Показан для восстановления объема движений после инсульта.

- ПАССИВНАЯ РАЗРАБОТКА СУСТАВОВ БЕЗ БОЛИ
- АКТИВНЫЙ РЕЖИМ С КОНТРОЛЕМ ДВИЖЕНИЙ
- ТОЧНАЯ ДОЗИРОВКА НАГРУЗКИ НА МЫШЦЫ
- ИНДИВИДУАЛЬНАЯ НАСТРОЙКА ПОД ПАЦИЕНТА
- ЗАПИСЬ ПРОЦЕДУР НА СТАНДАРТНЫЙ USB НОСИТЕЛЬ



Приглашаем на обучение врачей и средний медицинский персонал по программе: «Работа на аппаратах серии «ORMED». Заявки на обучение присылайте на e-mail: ormed@ormed.ru Подробности по тел.: 8(347)227-54-00

- **ORMED Flex F01**
для коленного и тазобедренного суставов



- **ORMED Flex F02**
для голеностопного сустава



- **ORMED Flex F03**
для локтевого сустава



- **ORMED Flex F04**
для плечевого сустава



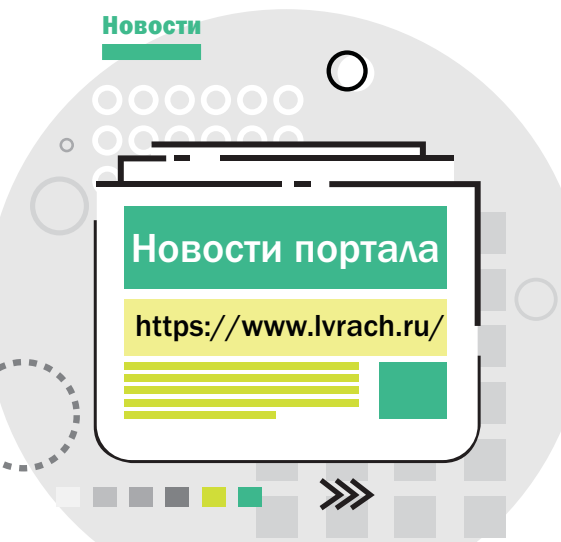
- **ORMED Flex F05**
для лучезапястного сустава



По приказу №788н от 31.07.2020 «О порядке организации медицинской реабилитации для взрослых». По приказу №665н от 22.08.2019 «Об оснащении детских поликлиник»

☎ 8-800-700-86-96
✉ ormed@ormed.ru
📍 Россия, 450095, РБ, г. Уфа, ул. Центральная 53/3

🌐 www.ormed.ru
📺 vk.com/ormedtm
📺 [ormedorbita](https://www.instagram.com/ormedorbita)



Новости педиатрии. Расширение спектра антимикробного действия, улучшение фармакокинетических параметров и профиля безопасности антибиотиков привели к их повсеместному использованию не только среди взрослого населения, но и у детей. Однако частое назначение антибиотиков в критические периоды развития может повышать риск хронических заболеваний в раннем детстве: по данным из *Mayo Clinic Proceedings*, назначение 1-2 препаратов увеличивало вероятность бронхиальной астмы и целиакии, а более 3 — астмы, атопического дерматита и лишнего веса; у девочек частое применение антибиотиков в детстве повышало риск атопического дерматита, целиакии и СДВГ, а у мальчиков вызывало метаболические нарушения. Авторами из *JAMA Pediatrics* были проанализированы тяжелые осложнения использования пероральных глюкокортикостероидов (ГКС) у детей — коэффициенты частоты встречаемости побочных эффектов в период до 30 дней после использования ГКС в сравнении с временным периодом до лечения составили 1,41 — для желудочно-кишечных кровотечений, 2,02 — для сепсиса и 2,19 — для пневмонии. Полученные данные призывают к более осторожному и взвешенному использованию этой группы препаратов. В работе из журнала *EMBO Molecular Medicine* были получены любопытные результаты оценки показателей метаболизма и уровня важнейших микро- и макроэлементов у детей в возрасте 1,5-7 лет, придерживающихся веганской, вегетарианской или смешанной диеты. С деталями указанных исследований можно ознакомиться в новостном разделе портала «Лечащий врач».

Новости кардиологии. Исследование метаболизма у взрослых часто направлено на изучение «парадокса ожирения» — на нашем портале критике этой теории посвящен не один материал. Помимо к вопросу ожирения подошли не-

мецкие ученые из Института по проблемам питания Поттсдам-Ребрюке. Они решили дать новое и простое определение понятию «метаболически здоровое ожирение» для более точной идентификации лиц с повышенным риском развития сердечно-сосудистых заболеваний и общей смертности. Актуальное исследование указывает на высокую значимость соотношения окружности талии и бедер в качестве важнейшего показателя центрального ожирения, в отличие от широко используемого охвата талии. Об этом же идет речь в новом руководстве по ожирению и сердечно-сосудистым заболеваниям Американской кардио-логической ассоциации. В этой связи интересно ознакомиться с результатами исследования лираглутида — полученные данные указывают на то, что поддерживать массу тела после похудения эффективнее при помощи комбинированного подхода физическими нагрузками и лираглутидом, чем монотерапией одним из представленных методов.

Возвращаясь к теме побочных эффектов, следует отметить исследование из журнала *CMAJ*: канадские ученые показали, что тиазидные диуретики, широко используемые в терапии артериальной гипертензии, могут увеличивать риск развития некоторых видов рака кожи. Данный эффект может быть связан со свойством диуретиков усиливать восприимчивость кожи к солнечному свету.



В Москве прошла акция, направленная на повышение осведомленности широкой общественности о рассеянном склерозе. В день акции на постаментах памятников пяти известным деятелям культуры и искусства появились оранжевые ленты — символ Дня борьбы с рассеянным склерозом. Привлечение внимания к этому заболеванию должно поддержать тысячи людей, живущих с рассеянным склерозом, напомнить о важности своевременной диагностики.

В этой связи возрастает ценность альтернативных методов лечения артериальной гипертензии. Среди них можно выделить денервацию почечных артерий — данный метод продемонстрировал эффективность в снижении артериального давления у пациентов с резистентной гипертензией (в среднем на 8 мм рт. ст.) по сравнению с фиктивной процедурой в группе контроля (в среднем на 3 мм рт. ст.). Также отметим результаты исследования LITE, согласно которым высокоинтенсивные упражнения по сравнению с низкоинтенсивными улучшали показатели теста с 6-минутной ходьбой у пациентов с заболеванием артерий нижних конечностей. Однако профилактика сердечно-сосудистых заболеваний не решает всех проблем кардиологии и качественный скрининг продолжает играть важную роль в их ранней диагностике. Рандомизированное клиническое исследование из *JAMA Cardiology* указывает на хорошую переносимость и высокую диагностическую значимость длительного ЭКГ-мониторирования. Оно позволило в 10 раз чаще выявлять фибрилляцию предсердий и своевременно начинать антикоагулянтную терапию.

Новости онкологии. Парадоксально, но активные скрининговые мероприятия не всегда дают ожидаемый результат. В этом убедились исследователи из Университетского колледжа Лондона. В своей работе, опубликованной в *The Lancet*, они показали, что никакой из методов скрининга на рак яичников, в том числе мультимодальный, не снижал смертности от этого заболевания, хотя и улучшал его раннюю выявляемость. Более однозначные новости касаются исследований о колоректальном раке: фундаментальные работы открывают новые звенья патогенеза этого заболевания, указывая на роль инфламмосом и провоспалительных цитокинов, а в более практических исследованиях появились сведения о том, что употребление коровьего молока и говядины (данные *PNAS*), а также сахаросодержащих напитков (данные *BMJ Gut*) повышает риск развития этого заболевания. Кроме того, учеными из Института фармакологических исследований в Милане была в очередной раз показана роль аспирина в снижении риска онкологических заболеваний — на этот раз рака органов желудочно-кишечного тракта.

Подготовил Илья Левашов

Чтобы быть в курсе
актуальной научной повестки,
следите за новостями
на портале «Лечащий врач»

Клинические случаи применения SYSADOA в комплексной консервативной терапии пациента с остеоартритом коленного сустава

О. А. Каплунов¹, доктор медицинских наук, профессор

К. О. Каплунов, кандидат медицинских наук

ФГБОУ ВО Волгоградский ГМУ, Волгоград, Россия

Резюме. В статье рассматриваются вопросы обоснованности и эффективности применения препарата замедленного действия (SYSADOA) при лечении больных с клинически выраженными стадиями остеоартрита коленного сустава (II–III степени по классификации Келлгрена–Лоуренса), развившимися в различном возрасте при различных коморбидных обстоятельствах. Целью исследования было оценить эффект применения Алфлутопа в составе комплексной терапии в отношении функционального статуса пораженного сустава на 4-й неделе наблюдения. В первом случае анамнестически установлено, что у больного двумя годами ранее имела место аллергическая реакция немедленного типа на повторное внутрисуставное введение дериватов гиалуроновой кислоты (ГК), а глюкокортикостероиды (ГКС) невозможно было применять ввиду риска рецидива остеомиелита. Во втором случае у пожилого мужчины с тяжелой соматической патологией (сахарный диабет 1 типа, бронхиальная астма) была диагностирована клинически выраженная стадия гонартрита (III степень по Келлгрену–Лоуренсу), применению хондропротектора предшествовали три двухнедельных курса консервативной терапии с применением дериватов ГК в комбинации с внутрисуставными ГКС, при этом значимой динамики добиться не удалось. Наконец, в третьем случае женщине с посттравматическим гнойным гонартритом в анамнезе была противопоказана инъекционная форма ГКС, а по социально-экономическим причинам не было возможности использовать гиалуронаты. С учетом этих обстоятельств во всех рассматриваемых ситуациях использовалась комбинация НПВП + препарат замедленного действия (SYSADOA) (на старте – внутрисуставно, затем внутримышечно). В результате изучения клинической эффективности предложенной схемы терапии у пациентов с наличием артритического компонента заболевания были установлены позитивные результаты медикаментозной терапии: к концу курса терапии амплитуда движений и выраженность болевого синдрома продемонстрировали более значимые позитивные изменения, чем лабораторные данные. Учитывая невозможность применения дериватов ГК, а также ГКС, использование SYSADOA в сложных с точки зрения коморбидности случаях является ведущим компонентом эффективной комплексной консервативной терапии остеоартрита коленного сустава.

Ключевые слова: остеоартрит, гонартроз, SYSADOA.

Для цитирования: Каплунов О. А., Каплунов К. О. Клинические случаи применения SYSADOA в комплексной консервативной терапии пациентов с остеоартритом коленного сустава // Лечащий Врач. 2021; 7 (24): 49–52. DOI: 10.51793/OS.2021.24.7.009

Clinical cases of SYSADOA use in complex conservative therapy of patients with knee osteoarthritis

O. A. Kaplunov¹, K. O. Kaplunov

Volgograd state medical University, Volgograd, Russia

Abstract. The article discusses the validity and the effectiveness of the use of symptomatic slow-acting drugs for osteoarthritis (SYSADOA) in the treatment of patients with clinically pronounced stages of knee osteoarthritis (II–III degrees according to the Kellgren–Lawrence classification), developed at different ages under different comorbid circumstances. The aim of the study was to evaluate the effect of the use of Alflutop as part of complex therapy in relation to the functional status of the affected joint at the 4th week of the follow-up. In the first case, it was anamnestically established that the patient had an immediate allergic reaction to repeated intra-articular administration of hyaluronic acid derivatives two years earlier, and GCS (glucocorticosteroids) could not be used due to the risk of recurrence of osteomyelitis. In the second case, an elderly man with severe somatic pathology (type 1 diabetes, bronchial asthma) was diagnosed with a clinically pronounced stage of gonarthrosis (grade III according to Kellgren–Lawrence), the use of SYSADOA was preceded by 3 two-week courses of conservative therapy using hyaluronic acid derivatives in combination with intra-articular corticosteroids, while significant results could not be achieved. Finally, in the third case, a man with a history of idiopathic purulent gonarthrosis was contraindicated to the injectable forms of GCS, and for socio-economic reasons it was not possible to use hyaluronates. Considering these circumstances, the combination of NSAIDs + SYSADOA was used in all the above mentioned cases (at the start – intra-articular, then intramuscularly). As a result of studying the clinical effectiveness of the proposed therapy regimen in patients with the presence of an arthritic component of the disease, positive results of the drug therapy were established: by the end of the course of therapy, the amplitude of movements and the severity of the pain syndrome showed more significant positive changes vs laboratory parameters. Given the impossibility of using derivatives of HA, as well

¹ Контактная информация: volortho@mail.ru

as GCS, the use of a SYSADOA in our comorbid cases is the only possible component of an effective complex conservative therapy for knee osteoarthritis.

Keywords: osteoarthritis, gonarthrosis, SYSADOA.

For citation: Kaplunov O. A., Kaplunov K. O. Clinical cases of SYSADOA use in complex conservative therapy of patients with knee osteoarthritis // *Lechaschy Vrach*. 2021; 7 (24): 49-52. DOI: 10.51793/OS.2021.24.7.009

Остеоартрит (ОА, коды по МКБ-10: M15-M19) является наиболее распространенным заболеванием суставов, характеризующимся разрушением суставного хряща, воспалением синовиальной оболочки и ремоделированием субхондральной кости [1]. Процесс характеризуется болью и тугоподвижностью в суставах, приводящими к нарушению функции и ухудшению качества жизни. Заболеваемость ОА растет по многим причинам, в том числе из-за старения и коморбидности популяции [2].

Несмотря на высокую актуальность проблемы, до настоящего времени в РФ не разработано согласованной стратегии оказания медицинской помощи данной категории пациентов. Действующие стандарты (от 2005 г.) стационарной помощи больным с артрозами и гонартрозом в частности содержат устаревшие сведения и требуют пересмотра [3, 4], при этом более актуальный вариант от 2012 г. регламентирует исключительно первичную медико-санитарную помощь [5]. В указанных документах фигурируют лишь симптоматические препараты, этиопатогенетическая терапия не указана. Имеющиеся относительно современные федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению ОА (2016) не нашли широкого применения в клинической практике и через 5 лет после выхода также требуют доработки.

Тем не менее различные профессиональные сообщества разработали рекомендации для стандартизации доступных вариантов лечения [6-8]. Среди них наиболее востребованными оказались документы Европейского общества по клиническому и экономическим аспектам остеопороза, остеоартрита и заболеваний опорно-двигательной системы (ESCEO, 2019). В актуальной версии рекомендаций комбинация методов лечения, включая нефармакологические и фармакологические вмешательства, остается ключевой.

Фармакотерапия ОА крупных суставов представляет собой пошаговую (ступенчатую) схему, при этом обновленный алгоритм обосновывает необходимость базисной терапии препаратами SYSADOA уже на первом этапе лечения. Указывается, что комбинация запатентованного кристаллического глюкозамина сульфата (пКГС) и хондроитина сульфата (ХС) не может быть рекомендована для длительного лечения ОА. Также на I-м этапе рекомендуется использовать топические нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП).

При неэффективности I-го этапа предлагается шаг 2 — оральные формы НПВП, внутрисуставное применение солей гиалуроновой кислоты (ГК) и/или глюкокортикостероидов (ГКС). Рекомендуется использование ГКС у пациентов с противопоказаниями к приему НПВП или если у больного сохраняются симптомы, несмотря на применение НПВП.

При безуспешности предыдущего этапа — опиоидные анальгетики (трамадол), а также дулоксетин (шаг 3). При неэффективности всех перечисленных терапевтических мер воздействия рекомендуется хирургическое лечение — эндопротезирование (шаг 4). Следует отметить, что рабочая группа ESCEO настоятельно рекомендует проводить эндопротезирование суставов у пациентов с ОА лишь на конечной стадии.

Целью данного исследования было изучить обоснованность и эффективность сочетанного применения целекоксиба и Алфлутопа в качестве схемы терапии ОА коленного сустава клинически выраженных стадий в отношении боли и функционального статуса пораженного сустава, а также профилактики прогрессирования патологического процесса путем оценки объективных данных (включая УЗИ) и лабораторной картины в начале лечения и на 4-й неделе терапии.

Материал и методы исследования

Проведено комплексное изучение материалов амбулаторных карт пациентов 1) К., 43 года, 2) С., 74 года, 3) М., 55 лет, а именно: результатов клинических, лабораторных (общеклинических, биохимических) и инструментальных (УЗИ пораженного сустава) методов исследований пациентов. Терапия заключалась в сочетанном приеме оригинальных препаратов из разных фармакологических групп: представителем НПВП был выбран целекоксиб в форме таблеток в дозе 200 мг/сутки в 2 приема курсом 14 дней. Вторым компонентом был избран Алфлутоп, оригинальный препарат группы SYSADOA, предназначенный как для внутримышечного, так и для внутрисуставного применения согласно инструкции производителя. Вводить его начинали по 1 мл внутрисуставно, курсом из 6 инъекций с интервалом 3-4 дня. Затем препарат продолжали вводить внутримышечно, также по 1 мл, в количестве 10 инъекций. Учитывая относительно длительное применение НПВП, с целью гастропротекции больные принимали перорально омепразол — по 20 мг 2 раза в сутки в течение всего курса терапии.

Хондропротектор Алфлутоп — препарат, активным компонентом которого является биоактивный концентрат из мелких морских рыб. Концентрат содержит мукополисахариды (хондроитина сульфат), аминокислоты, ионы натрия, калия, кальция, магния, железа, меди и цинка. Алфлутоп предотвращает разрушение макромолекулярных структур нормальных тканей, стимулирует процессы восстановления в интерстициальной ткани и ткани суставного хряща, что объясняет его обезболивающее действие. Противовоспалительное действие и регенерация тканей основаны на угнетении активности гиалуронидазы и нормализации биосинтеза ГК. Оба эти эффекта синергичны и обуславливают активацию восстановительных процессов в тканях (в частности, восстановление структуры хряща). Применяется у взрослых при следующих состояниях и заболеваниях: первичный и вторичный остеоартроз различной локализации (коксартроз, гонартроз, артроз мелких суставов); остеохондроз; спондилез. Противопоказан при повышенной чувствительности к компонентам препарата, беременности, в период грудного вскармливания и в детском возрасте до 18 лет (из-за отсутствия клинических данных у данной категории пациентов).

Оценка эффективности терапии проводилась по клиническим, параклиническим и лабораторным критериям. Клинически констатировали изменение объема движений больного сустава (амплитуда в градусах) и динамику синовита по данным УЗИ. Динамика болевого синдрома оценивалась

по визуально-аналоговой шкале (ВАШ). Все критерии изучали перед началом лечения и на 4-й неделе от начала терапии. Оценка неспецифического воспалительного процесса проводилась по показателям скорости оседания эритроцитов (СОЭ) и С-реактивного белка (СРБ).

Описание клинических случаев

1. Пациент К., 43 года, при первичном обращении жаловался на чувство дискомфорта в области коленного сустава справа, болевой синдром стартового характера и при физической нагрузке, ограничение движений в суставе.

Из анамнеза болезни известно, что в 4 года перенес гематогенный остеомиелит дистального метаэпифиза правой бедренной кости, осложнившийся гнойным артритом коленного сустава. Своевременно начатое хирургическое лечение в объеме декомпрессивной остеоперфорации и активного дренирования полости коленного сустава на фоне антибактериальной терапии и иммобилизации конечности привело к купированию острых воспалительных явлений.

По прошествии более 20 лет от дебюта остеомиелита пациента начали беспокоить боли в области правого коленного сустава, появилась контрактура сустава смешанного типа. После рентгенологического обследования был выставлен сопутствующий диагноз: вторичный ОА коленного сустава справа, II степени по классификации Келлгрена–Лоуренса. Имело место неоднократное внутрисуставное введение дериватов ГК, в ходе проведения очередного курса возникла аллергическая реакция немедленного типа, проявившаяся в виде отека и гиперемии тканей коленного сустава, а также упорного синовита без признаков бактериальной инфекции. Реакция была купирована введением преднизолона и хлоропирамина внутримышечно.

После первого обращения в нашу клинику 2 года назад, учитывая высокий риск применения ГКС ввиду угрозы рецидива гнойного процесса и невозможности назначения дериватов ГК, больному была назначена консервативная терапия по схеме: НПВП (целекоксиб перорально в дозе 200 мг/сутки в 2 приема курсом 14 дней) + парентеральный SYSADOA (Алфлутоп по 1 мл внутримышечно, курс 20 инъекций, ежедневно). По окончании указанного курса больной отмечал позитивный эффект, сохраняющийся более 10 месяцев, в виде субъективного уменьшения болевого синдрома в области пораженного сустава и некоторое увеличение амплитуды движений. Однако около полугода назад отметил усиление обозначенных ранее жалоб,

на рентгенологической картине было выявлено прогрессирование деструктивного процесса до II–III степени по классификации Келлгрена–Лоуренса, в связи с чем повторно обратился за медицинской помощью.

Из анамнеза жизни известно, что больной отмечал нечастые ОРВИ. Гемотрансфузии, туберкулез, венерические заболевания отрицает. Аллергологический, онкологический анамнезы не отягощены. Лекарственная непереносимость солей ГК. Из эпидемиологического анамнеза известно, что контакт с лихорадящими больными пациент отрицает. Санитарно-гигиенические условия жизни удовлетворительные.

При объективном исследовании состояние расценено как удовлетворительное. По органам и системам – без особенностей.

2. Пациент С., 74 года. Предъявлял жалобы на интенсивные боли в обоих коленных суставах. Анамнестически установлено, что пациент страдает идиопатическим гонартризмом более 20 лет, около 5 лет назад была диагностирована III степень патологического процесса по Келлгрена–Лоуренсу. За последний год трижды амбулаторно лечился двухнедельными курсами с применением дериватов гиалуроновой кислоты в комбинации с внутрисуставными ГКС, при этом значимой динамики добиться не удавалось. Учитывая тяжелую соматическую патологию (СД I типа, бронхиальная астма) от хирургического лечения было решено отказаться. Объективный статус соответствовал наличию коморбидной патологии.

3. Пациентка М., 55 лет. Отмечала умеренные боли в области коленных суставов билатерально, больше слева, усиливающиеся при активной физической нагрузке. Из анамнеза известно, что год назад больная перенесла левосторонний посттравматический гнойный артрит, получала стационарное лечение в объеме артротомии и дренирования полости коленного сустава на фоне массивной антибиотикотерапии. Воспалительный процесс удалось стойко купировать. При госпитализации был выставлен диагноз: «Левосторонний посттравматический гнойный гонартризм, II степень по Келлгрена–Лоуренсу». Учитывая характер воспалительного процесса, применение ГКС было противопоказано, а по социально-экономическим причинам не было возможности использовать гиалуронаты. Объективный статус был без особенностей.

До начала терапии, схема которой изложена в разделе «Материал и методы исследования», были отмечены уровни исходных характеристик, представленные в таблице. Динамика исследуемых критериев в процессе терапии также представлена в таблице.

Показатели исследуемых критериев при поступлении и их динамика / Indicators of the studied criteria upon admission and their dynamics

Таблица

Пациент	Период	Амплитуда движений голени (градусы)		Оценка боли (ВАШ, мм)	Синовит (по данным УЗИ)			Лабораторные показатели	
		Сгибание	Разгибание		Минимальный	Умеренный	Выраженный	СОЭ (мм/ч)	СРБ (мг/л)
1	До терапии	97	170	81	–	–	Да	27	10
	4-я неделя терапии	70	175	65	–	Да	–	20	8
2	До терапии	112	163	92	–	–	Да	42	22
	4-я неделя терапии	94	169	77	–	–	Да	30	17
3	До терапии	80	174	70	–	Да	–	19	6
	4-я неделя терапии	61	178	54	Да	–	–	15	5

По окончании курса реабилитации у всех больных наблюдали значимое увеличение амплитуды сгибания и разгибания в коленном суставе. Также во всех случаях значение индекса боли по шкале ВАШ существенно снизилось. При этом активность синовиита на УЗИ в двух случаях из трех уменьшилась на одну стадию. Лабораторные данные при наличии позитивной динамики все же не достигли нормальных значений.

Таким образом, к концу наблюдения все исследуемые критерии имели позитивную динамику по сравнению с исходными значениями. Необходимо отметить, что при сопоставимой клинической эффективности схема консервативной терапии с включением в качестве SYSADOA препарата Алфлутоп в комбинированной внутрисуставной/внутримышечной версии назначения с точки зрения фармакоэкономических показателей существенно превосходит таковую при использовании дериватов ГК. Так, курсовая стоимость терапии Алфлутопом, по данным сервиса Apteka.ru, составляет около 2 тыс. руб., при этом двукратная инъекция раствора натрия гиалуроната (1,5%) будет стоить пациенту приблизительно 20 тыс. руб. Отсюда можно заключить, что применение Алфлутопа в качестве SYSADOA является вполне оправданным в сравнении с дериватами ГК с точки зрения как фармакоэкономики, так и с клинической точки зрения.

Выводы

1. При выборе тактики консервативного лечения пациентов с клинически выраженными стадиями гонартрита на амбулаторном этапе следует выделять категорию больных с преобладанием в клинической картине фазы обострения по типу артритической, характеризующейся стойким синовиитом и воспалительными лабораторными изменениями.

2. В результате проведенной комплексной консервативной терапии исследуемые клинические и лабораторные критерии имели позитивную динамику по сравнению с исходными значениями.

3. Применение Алфлутопа в качестве SYSADOA в нашем случае представляется единственно возможным, поскольку пациенты имели обстоятельства, препятствующие применению дериватов ГК и ГКС.

4. При очевидной клинической эффективности и, учитывая фармакоэкономические преимущества, использование Алфлутопа в сравнении с препаратами ГК представляется более оправданным. ■

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ. Авторы статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

CONFLICT OF INTERESTS. Not declared.

Литература/References

1. Головач И. Ю. Остеоартрит: фундаментальные и прикладные аспекты этиопатогенеза заболевания. Ничего не стоит на месте // Украинский ревматологический журнал. 2014; 2 (56): 4-11.
[Golovach I. Y. Osteoarthritis: fundamental and applied issues of the disease's etiopathogenetics. Nothing ever stands still] // Ukrains'kii revmatologichnii zhurnal. 2014; 2 (56): 4-11 (in Russ.).]
2. Vos T., Flaxman A. D., Naghavi M., et al. Years lived with disability (YLDs) for 1160 sequelae of 289 diseases and injuries 1990–2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010 // Lancet. 2012; 380: 2163-96.

3. Приказ Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации от 11 февраля 2005 года № 123 «Об утверждении стандарта медицинской помощи больным артрозами» (дата обращения 10.12.2020).
[Prikaz Ministerstva zdravooxraneniya i social'nogo razvitiya Rossijskoj Federacii ot 11 fevralja 2005 goda № 123 «Ob utverzhdenii standarta medicinskoj pomoshhi bol'nym artrozami» [Order of the Ministry of Health and Social Development of the Russian Federation dated February 11, 2005 No. 123 «On approval of the standard of medical care for patients with arthrosis»] (date of access 10.12.2020).]
4. Приказ Министерства здравоохранения и социального развития РФ от 11 августа 2005 года № 508 «Об утверждении стандарта медицинской помощи больным гонартрозом» (дата обращения 10.12.2020).
[Prikaz Ministerstva zdravooxraneniya i social'nogo razvitiya RF ot 11 avgusta 2005 goda № 508 «Ob utverzhdenii standarta medicinskoj pomoshhi bol'nym gonartrozom» [Order of the Ministry of Health and Social Development of the Russian Federation of August 11, 2005 No. 508 «On approval of the standard of medical care for patients with gonarthrosis»] (date of access 10.12.2020).]
5. Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 20 декабря 2012 г. № 1132н «Об утверждении стандарта первичной медико-санитарной помощи при первичном коксартрозе, ревматоидном артрите, подагре с поражением тазобедренных суставов, остеонекрозе и кистах головки бедренной кости» (дата обращения 10.12.2020).
[Prikaz Ministerstva zdravooxraneniya Rossijskoj Federacii ot 20 dekabrja 2012 g. № 1132n «Ob utverzhdenii standarta pervichnoj mediko-sanitarnoj pomoshhi pri pervichnom koksartroze, revmatoidnom artrite, podagre s porazheniem tazobedrennyh sustavov, osteonekroze i kistah golovki bedrennoj kosti» [Order of the Ministry of Health of the Russian Federation of December 20, 2012 No. 1132n «On approval of the standard of primary health care for primary coxarthrosis, rheumatoid arthritis, gout with damage to the hip joints, osteonecrosis and cysts of the femoral head»] (date of access 10.12.2020).]
6. Алексеева Л. И. Обновление клинических рекомендаций по лечению больных остеоартритом 2019 года // РМЖ. 2019; 4: 2-6.
[Alekseeva L. I. Obnovlenie klinicheskikh rekomendatsii po lecheniyu bolnykh osteoartritom 2019 goda [Clinical guidelines update on the treatment of patients with osteoarthritis in 2019] // RMZH. 2019; 4: 2-6 (in Russ.).]
7. Головач И. Ю., Егудина Е. Д., Тер-Вартанян С. Х. Тактика ведения пациентов с остеоартритом коленного сустава в соответствии с рекомендациями современных медицинских обществ: акцент на ESCO-2019 // Травма. 2019; 20 (4): 23-38.
[Golovach I. Yu., Egudina E. D., Ter-Vartanyan S. H. Taktika vedeniya patsientov s osteoartritom kolennogo sustava v sootvetstvii s rekomendatsiyami sovremennykh meditsinskikh obshchestv: akcent na ESCO-2019 [Management of patients with knee osteoarthritis in accordance with the recommendations of the modern medical societies: focus on ESCO 2019] // Travma. 2019; 20 (4): 23-38 (in Russ.).]
8. Sharma V., Anuvat K., John L., Davis M. Scientific American Pain Management – Arthritis of the knee. Decker: Pain related disease states, 2017. 276 p.

КОРОТКИЙ КУРС ЛЕЧЕНИЯ

2 мл в/м через день №10¹



УМЕНЬШАЕТ боль уже на второй неделе применения²

ЗАМЕДЛЯЕТ прогрессирование остеоартрита³

ВОССТАНАВЛИВАЕТ уровень защитных Рg в слизистой желудка, сниженный на фоне приема НПВП⁴

1. Инструкция по медицинскому применению препарата. 2. Левин О.С. и др. Эффективность Алфлутопа при хронической вертеброгенной люмбоишиалгии по данным двойного слепого плацебо-контролируемого исследования // Научно-практическая ревматология. 2004; №4. 3. Алексеева Л.И., Шарапова Е.П., Таскина Е.А. и др. Многоцентровое слепое рандомизированное плацебо-контролируемое исследование симптом- и структурно-модифицирующего действия препарата Алфлутоп у больных остеоартрозом коленных суставов // Научно-практическая ревматология. 2014; №52(2): 174–177. DOI: 14412/1995-4484-2014-174-177. 4. Дроздов В.Н. и др. Возможности снижения риска НПВП-гастропатии у больных остеоартритом // РМЖ. 2019; 12: 74–78.

ИНФОРМАЦИЯ ДЛЯ СПЕЦИАЛИСТОВ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ

РЕКЛАМА РУ П N012210/01



BIOTENOS, 115432, Москва,
пр-т Андропова, д. 18, корп. 6,
тел. +7(495)150-24-71

alflutop.ru
ЗдоровьеСуставов.рф

Результативный способ локального применения эфирных масел при дорсопатиях

Л. Г. Агасаров^{*, **, 1}, доктор медицинских наук, профессор

Т. В. Кончугова^{*, **, 1}, доктор медицинских наук, профессор

Т. В. Апханова^{**, 1}, кандидат медицинских наук

Б. С. Базарова^{**, 1}

А. А. Марьяновский^{***}, доктор медицинских наук, профессор

^{*} ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И. М. Сеченова, Москва, Россия

^{**} ФГБУ НМИЦ РК Минздрава России, Москва, Россия

^{***} ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н. И. Пирогова Минздрава России, Москва, Россия

Резюме. Целью работы явился анализ механизмов и результативности двух используемых при дорсопатиях методов стимуляции эфирными маслами — общеизвестного, в виде массажа, и предлагаемого, являющегося вариантом биопунктуры. Под наблюдением находились 90 пациентов в возрасте до 65 лет с обострением пояснично-крестцовой дорсопатии, в ходе клинического обследования которых применяли тесты «Многостороннее исследование личности» и «Самочувствие — активность — настроение». Электрофизиологические техники были представлены термографией, реовазо- и доплерографией артерий нижних конечностей. Все пациенты, распределенные на три группы, получали базовое лечебное воздействие. Дополнительно к этому в двух первых группах использовали смесь эфирных масел: в 1-й группе путем зонального массажа, во 2-й — биопунктуры, нанося на точки рефлексотерапии. В 3-й, контрольной, группе применяли парфюмерную субстанцию, не обладающую лечебным действием. Коррекция состояла из 10 чередуемых через день процедур. Динамика клинических показателей подтвердила достоверно большую результативность обоих способов использования масел, обеспечивающих улучшение в 60% и 63,3% наблюдений против 49,9% в 3-й группе. Верификацией эффективности воздействия служили положительные сдвиги показателей термо- и реограмм, а также, в меньшей степени, — доплерограмм. С другой стороны, в двух первых группах прослеживались различия в темпах достижения анальгезии, с преимуществом 2-й группы. Эти данные согласовывались с тенденцией к нормализации психического фона именно у этих пациентов, подтвержденной в ходе патофизиологического тестирования. В целом в пользу перспектив применения эфирных масел по правилам биопунктуры свидетельствует психорегулирующее влияние данной технологии, опосредованно затрагивающее и уровень болевого порога. Здесь в качестве значимых лечебных механизмов, помимо собственно рефлексотерпевых, можно предполагать прямое влияние низких дозировок масел (как слабоэнергетических факторов) на ольфакторную систему.

Ключевые слова: дорсопатии, рефлексотерапия, биопунктура, эфирные масла, психологическое тестирование.

Для цитирования: Агасаров Л. Г., Кончугова Т. В., Апханова Т. В., Базарова Б. С., Марьяновский А. А. Результативный способ локального применения эфирных масел при дорсопатиях // Лечащий Врач. 2021; 7 (24): 54-57. DOI: 10.51793/OS.2021.24.7.010

Effective way of local use of essential oils in dorsopathia

L. G. Agasarov^{*, **, 1}, T. V. Konchugova^{*, **, 1}, T. V. Apkhanova^{**, 1}, B. S. Bazarova^{**, 1}, A. A. Maryanovsky^{***}

^{*} I. M. Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russia

^{**} FSBI National Medical Research Center for Rehabilitation and Balneology of the Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia

^{***} N. I. Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

Abstract. The aim of the work was to analyze the mechanisms and effectiveness of dorsopathy in two ways of dredging exposure to essential oils: the known and proposed, rules-oriented biopuncture. Materials and methods. 90 patients under the age of 65 with aggravation of lumbar dorsopathy were monitored, which included tests of «Multi-Personality Study» and «Self-Education-Activity-Mood» during the survey. Electro-physiological techniques were represented by the thermography, reovaso- and dopplerography of the arteries of the lower extremities. All patients, divided into three groups, received a basic therapeutic effect. In addition, the first two groups used a mixture of essential oils: in the 1st group by massage, in the 2nd — stimulating the points of reflexotherapy. In the 3rd, the control group, used a perfume substance that does not have a therapeutic effect. The correction consisted of 10 procedures alternating through the day. The results of the study and the conclusion. The dynamics of the main indicators confirmed the reliably high performance of both oil use options — in the form of improvements in 60% and 63,3% of observations against 49,9% in the 3rd group. The verification of this was a positive change in the indicators of thermo- and reograms. On the other hand, the first two groups showed differences in the pace of achieving sustained analgesia, with the advantage of the 2nd group. These data were consistent with the tendency to normalize the mental background

¹ Контактная информация: lev.agasarov@mail.ru

in these patients, confirmed by psychological testing. In general, the results of the study reflect the prospects for widespread use of essential oils in accordance with biopuncture rules, in favor of which evidence of the psycho-regulating effect of technology, indirectly affecting the level of pain threshold. Here, as a significant mechanism, in addition to the actual reflex, it is possible to assume the direct effect of low dosages of oils on the olfactory system

Keywords: dorsopathy, essential oils, reflexology, biopuncture, psychological testing.

For citation: Agasarov L. G., Konchugova T. V., Apkhanova T. V., Bazarova B. S., Maryanovsky A. A. Effective way of local use of essential oils in dorsopathia // *Lechaschy Vrach*. 2021; 7 (24): 54-57. DOI: 10.51793/OS.2021.24.7.010

Частота выявления, затяжное течение и, как правило, терапевтическая резистентность пояснично-крестцовых дорсопатий позволяют отнести данные состояния к разряду значимых медико-социальных проблем [2]. Этот факт определяет перспективность разработки новых или усовершенствование существующих методов лечения и реабилитации данного контингента. К подобным, причем недостаточно изученным (и, как следствие, мало востребованным), относится накожная аппликация эфирных, или ароматических, масел [5-7]. Одним из известных способов их применения является зональный массаж, инициирующий рефлекторный ответ в виде блокировки болевых сигналов на уровне спинного мозга, а также антигистаминный и противовоспалительный эффекты [3, 4]. Однако эти звенья (за исключением аромаобусловленной психорелаксации) характерны для всех видов физического воздействия [1] и в том числе рефлексотерапии. Более того, раздражение маслами кожных зон, включающих в себя и точки рефлексотерапии, сближает данный подход с биопунктурой — стимуляцией упомянутых точек различными агентами [1]. Внешние различия здесь касаются площади воздействия: если в ходе биопунктуры афферентный поток ограничен ареалом точки, измеряемым в миллиметрах, то в случае массажа — уже области в десятках квадратных сантиметров.

С учетом этого нами предложен новый способ лечения пациентов с дорсопатией путем стимуляции эфирными маслами микрзон, соответствующих точкам рефлексотерапии, и выполняемой по правилам биопунктуры, т. е. с выбором комплекса сегментарных и отдаленных локусов. В связи с этим целью исследования, выполняемого в рамках текущего государственного задания НМИЦ «Реабилитация и курортология», явилась оценка механизмов и результативности двух используемых при дорсопатиях видов воздействия эфирными маслами — общеизвестного, посредством зонального массажа, и предлагаемого, базирующего на правилах биопунктуры.

Материалы и методы исследования

Под наблюдение было отобрано 90 лиц (51 женщина и 39 мужчин) в возрастном диапазоне от 31 до 65 лет, госпитализированных в связи с дебютом или (преимущественно) затяжным обострением пояснично-крестцовой дорсопатии. При этом у 61 пациента выявлены рефлекторные, 29 — корешковые вертеброгенные синдромы. Патологические изменения в тканях позвоночника фиксировали посредством рентгеновских томографических техник.

В ходе неврологического анализа наряду со стандартными приемами [2] использовали 5-балльную оценку интенсивности боли. Патопсихологическое исследование включало применение тестов «Многостороннее исследование личности» (МИЛ) и «Самочувствие — активность — настроение» (САН). Аппаратные диагностические техники были представлены термографией областей, вовлеченных в патологический процесс (аппарат Aga-782, Agema), тетраполярной реовазографией голеней и стоп (Биосет-6001), а также ультразвуковой доплерографией артерий нижних конечностей (Acuson X300, Siemens).

В лечебной фазе пациенты были распределены на 3 группы (каждая из 30 лиц), в которых назначали медикаменты по показаниям, выполняли отдельные техники мануальной терапии и ЛФК. Помимо этого, в двух первых группах применяли 1% смесь масел (зверобоя, лаванды, каяпута и майорана, разведенных в 100 мл базового масла), рекомендованных при дорсопатиях [7]. Данный состав в 1-й группе (сравнения) использовали путем массажа, во 2-й (основной) наносили на проекции точек рефлексотерапии, т. е. посредством биопунктуры. В 3-й группе, контрольной к предыдущей (в качестве плацебо), использовали парфюмерную субстанцию, не обладающую лечебным действием. Методически при этом выбирали до 3 сегментарно-значимых (в пояснично-крестцовой зоне) и до 5 дистальных точек в области нижних конечностей, преимущественно совпадающих с алгическими и триггерными пунктами.

Таблица 1

Результативность сравниваемых методов / The effectiveness of the compared methods

Группы	Результативность							
	Значительное улучшение		Улучшение		Незначительный эффект		Ухудшение	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
1 (30)	9	30	9	30	12	40	–	–
2 (30)	10	33,3	9	30	10	36,7	1	0,3
3 (30)	5	16,6	10	33,3	15	51,1	–	–
Критерий Пирсона χ^2			$\chi^2_{1,2} = 1,71$ (p > 0,05)		$\chi^2_{1,3} = 10,1$ (p < 0,05)		$\chi^2_{2,3} = 10,2$ (p < 0,05)	
Примечание. В скобках — число наблюдений.								

Воздействие в группах состояло из 10 чередующихся через день манипуляций.

Эффективность лечения оценивали по параметрам «значительного улучшения», «улучшения», «незначительного эффекта» и «ухудшения». Статистический анализ выполняли в рамках программы Statistica for Windows v.7.

Результаты

Выраженность клинической симптоматики в виде искажения конфигурации позвоночника, миодистонических и сосудистых реакций, а также расстройств двигательной и чувствительной сферы при радикулопатиях соотносилась с уровнем боли, достигающей в среднем $3,7 \pm 0,04$ балла в большинстве наблюдений (74%). По результатам патопсихологической оценки у 81% лиц прослеживались астеноневротические знаки, нашедшие отражение в достоверном пике 1-й (74 Т-балла в среднем, превышая норму на 34%) и умеренном подъеме 6-8 позиций шкалы МИЛ — в пределах 62 Т-баллов. Эта картина коррелировала с относительно равномерным понижением показателей теста САН — в среднем до 38-40 баллов (при контрольных значениях в 50 баллов).

Выявленное в ходе термографии повышение температуры в поясничной области ($\Delta t 1,35 \pm 0,12$ °C) на фоне ее падения ($\Delta t 1,39 \pm 0,043$ °C) в области голени со стороны, где ощущалась боль, косвенно указывало на включение сосудистых спастических механизмов. Эти сдвиги согласовывались с реографическими и доплеровскими коррелятами процесса. В частности, типичным являлось снижение кровена-

полнения нижних конечностей при достоверном, преимущественно одностороннем, падении реографического индекса (РИ) голени до $0,039 \pm 0,004$ Ом. В случае доплерографии наблюдалось ограничение объемного кровотока в артериях тыла стопы также на стороне ощущаемой пациентом боли (до $3,1 \pm 0,9$ мл/мин) при меньшей информативности показателей линейной скорости, объясняемой их разнонаправленностью.

Оценка динамики представленных показателей в следующей — лечебной фазе подтвердила сопоставимо большую результативность обоих видов локального использования эфирных масел. Так, в двух первых группах суммарно улучшение состояния, с отчетливым регрессом неврологической (в первую очередь рефлекторно обусловленной) симптоматики, отмечено в 60% и 63,3% наблюдений соответственно — против 49,9% в контрольной группе. Цифровое (в абсолютных и процентных единицах) наполнение этого фрагмента представлено в табл. 1. На фоне редукции вертебропатологических знаков в группах использования масел прослеживались, в отличие от контрольной, сопоставимые положительные сдвиги показателей термограмм, свидетельствовавшие о некоторой редукции регионарных сосудистых реакций (табл. 2).

Этот вывод подтверждали и сходные (превосходящие результаты плацебо) изменения реографических и, в меньшей степени, доплеровских характеристик в ответ на локальное применение эфирных масел, что нашло отражение в представленных ниже табл. 3 и 4.

С другой стороны, в зависимости от способа использования эфирных масел разнились темпы устойчивой анальгезии, достигаемой в среднем после 6,2 процедуры в 1-й и 5,5 — во 2-й группе. В близкой к этому пропорции в данных группах снижалась и интенсивность болевых ощущений — на 55,5% и 61% соответственно (табл. 5).

Представленные различия относительно групп использования эфирных масел хотя и не носили характера достоверности, но требовали объяснения, которое может лежать в плоскости психорелаксирующего влияния именно низких дозировок ароматов как факторов слабознергетического воздействия [8]. В этом плане также нельзя исключить и значимость прямой стимуляции эфирными маслами точек рефлексотерапии.

Эти данные согласовывались с еще одним установленным преимуществом 2-й группы в виде тенденции (незначительно

Таблица 2		
Регресс выраженности термоасимметрии в области голени в группах ($M \pm m$) / Regression of the severity of thermo asymmetry in the leg area in groups ($M \pm m$)		
Группы	Выраженность асимметрии (Δt , °C)	
	До	После
1 (28)	$1,38 \pm 0,10$	$0,79 \pm 0,10^*$
2 (26)	$1,37 \pm 0,11$	$0,77 \pm 0,11^*$
3 (28)	$1,37 \pm 0,13$	$1,18 \pm 0,13$
Примечание. В скобках — число наблюдений; * достоверность ($p < 0,05$) изменений.		

Таблица 3						
Динамика показателей реовазограмм голеней в группах (M ± m) / Dynamics of indicators of rheovasography of the legs in groups (M ± m)						
Группы	Показатели					
	РИ (Ом)		ДИ		ВП (с)	
	До	После	До	После	До	После
1 (24)	0,046 ± 0,004	0,061 ± 0,007*	0,34 ± 0,05	0,36 ± 0,04	0,12 ± 0,007	0,11 ± 0,006
2 (25)	0,045 ± 0,005	0,062 ± 0,006*	0,35 ± 0,06	0,37 ± 0,05	0,12 ± 0,008	0,10 ± 0,011
3 (22)	0,046 ± 0,006	0,050 ± 0,006	0,34 ± 0,05	0,33 ± 0,04	0,12 ± 0,010	0,12 ± 0,09
Контроль	0,07 ± 0,01		0,39 ± 0,06		0,09 ± 0,007	
Примечание. В скобках — число наблюдений; РИ — реографический индекс, ДИ — дикротический индекс, ВП — время подъема пульсовой волны; * достоверность (p < 0,05) изменений.						

Таблица 4

Изменения уровня объемного кровотока в сосудах на стороне боли в группах ($M \pm m$) / Changes in the level of volumetric blood flow in the vessels on the side of pain in groups ($M \pm m$)

Группы	Тыл стопы	
	До	После
1 (19)	3,1 ± 0,8	3,2 ± 0,7
2 (20)	3,1 ± 0,7	3,4 ± 0,6
3 (17)	3,0 ± 0,6	3,1 ± 0,9
Контроль	3,6 ± 0,6	
Примечание. В скобках — число наблюдений.		

Таблица 5

Регресс интенсивности болевых ощущений в группах ($M \pm m$) / Regression of pain intensity in groups ($M \pm m$)

Группы	Уровень боли (в баллах ВАШ)	
	До	После
1 (29)	$3,6 \pm 0,03$	$1,6 \pm 0,031^*$
2 (27)	$3,6 \pm 0,04$	$1,4 \pm 0,028^*$
3 (26)	$3,5 \pm 0,04$	$2,5 \pm 0,035$
Примечание. В скобках — число наблюдений; * достоверность ($p < 0,05$) изменений.		

выраженной в 1-й группе) к нормализации психического фона, подтвержденной снижением ($p < 0,05$) исходного подъема по 1-й шкале с 74 до 65 Т-баллов и удовлетворительным соотношением правых позиций МИЛ. Сочетание этих сдвигов со снижением усредненных показателей САН на 18-21% свидетельствовало в пользу определенной дезактуализации тревожных и ипохондрических настроений, опосредованно влияющих и на восприятие боли как преимущественно субъективного феномена.

Заключение

Результаты исследования, посвященного сравнению двух вариантов использования эфирных масел — стандартного, путем зонального массажа, и выполняемого по правилам биопунктуры, подтверждают перспективы более широкого применения последнего. В пользу этого свидетельствует благоприятное влияние предложенной технологии на психический статус пациентов и, соответственно, уровень болевого порога. В таком случае изучаемый способ может быть важным дополнением к более «агрессивным» (классическое иглоукалывание, электростимуляция и др.) видам коррекции проявлений дорсопатии, способствующим сложению различных лечебных звеньев. Здесь в качестве возможных механизмов, помимо собственно рефлекторных, можно предполагать непосредственное влияние низкоинтенсивных сигналов на ольфакторную систему. Также нельзя исключить синергизм слабоэнергетической стимуляции и ответа микрозоны, какой является точка рефлексотерапии. ■

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ. Авторы статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

CONFLICT OF INTERESTS. Not declared.

Литература/References

1. Агасаров Л. Г. Фармакопунктура. М., 2015. 192 с.
[Agasarov L. G. Farmakopunktura. [Pharmacopuncture] М., 2015.Р. 192.]
2. Агасаров Л. Г. Рефлексотерапия при распространенных заболеваниях нервной системы. М., 2017. 240 с.
[Agasarov L. G. Refleksoterapiya pri rasprostranennykh zabollevaniyakh nervnoy sistemy. [Reflexotherapy for common diseases of the nervous system] М., 2017. Р. 240.]
3. Браун Д. В. Ароматерапия. М., 2007. 272 с.
[Braun D. V. Aromaterapiya. [Aromatherapy] М., 2007. Р. 272.]
4. Войткевич С. А. Целебные растения и эфирные масла. М., 2002. 172 с.
[Voytkovich S. A. Tselebnyye rasteniya i efirnyye masla. [Healing plants and essential oils] М., 2002. Р. 172.]
5. Дашина Т. А., Агасаров Л. Г. Влияние локальной терапии аппликаций эфирных масел на исход заболевания и качество жизни у больных остеоартрозом // Вестник новых медицинских технологий. 2019; 4: 105-110.
[Dashina T. A., Agasarov L. G. Vliyanie lokal'noy terapii applikatsiy efirnykh masel na iskhod zabollevaniya i kachestvo zhizni u bol'nykh osteoartrozom [Influence of local therapy of essential oil applications on the outcome of the disease and the quality of life in patients with osteoarthritis] // Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologiy. 2019; 4: 105-110.]
6. Лоулесс Д. Энциклопедия ароматических масел / Пер. с англ. М., 2000. 288 с.
[Louless D. Entsiklopediya aromaticheskikh masel [Encyclopedia of Aromatic Oils] Per. s angl. М., 2000. Р. 288.]
7. Марьяновский А. А., Агасаров Л. Г. Алгоритмы здоровья при дорсопатиях. М., 2019. 6 с.
[Mar'yanovskiy A. A., Agasarov L. G. Algoritmy zdorov'ya pri dorsopatiyakh. [Health algorithms for dorsopathies] М., 2019. Р. 6.]
8. Тонковцева В. В., Ярош А. М., Бекмамбетов Т. Р. и др. Особенности влияния эфирного масла полыни на психоэмоциональное состояние людей пожилого возраста // Биология растений и садоводство: теория, инновации. 2020; 2: 138-149.
[Tonkovtseva V. V., Yarosh A. M., Bekmambetov T. R. i dr. Osobennosti vliyaniya efirnogo masla polyni na psikhoemotsional'noye sostoyaniye lyudey pozhilogo vozrasta // Biologiya rasteniy i sadovodstvo: teoriya, innovatsii. 2020; 2: 138-149.]

Обоснование необходимости создания новой классификации ожирения

С. В. Миклишанская*,¹, кандидат медицинских наук

Е. А. Золозова*, кандидат медицинских наук

А. А. Орловский**

Г. В. Шлевкова**, кандидат медицинских наук

Н. А. Мазур*, доктор медицинских наук, профессор

* ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, Россия, Москва

** ФГБУ НМИЦ кардиологии Минздрава России, Россия, Москва

Резюме. Результаты многочисленных исследований, проведенных в последние десятилетия, показали, что наибольшее значение в определении риска развития заболеваний и смерти на индивидуальном уровне имеет накопление висцеральной жировой ткани, сопряженное с развитием метаболических нарушений и местным влиянием при ее накоплении во внутренних органах. Биоимпедансный анализ служит простым и доступным в широкой клинической практике способом определения избыточного содержания висцеральной жировой ткани, позволяя тем самым выявлять пациентов с ожирением и высоким риском развития сердечно-сосудистых осложнений даже в рамках первой встречи с врачом. Результаты определения висцеральной жировой ткани с помощью биоимпедансного анализа сопоставимы с данными, полученными при КТ и МРТ. По нашим наблюдениям, проведенным на 154 больных с различными сердечно-сосудистыми заболеваниями, содержание висцеральной жировой ткани, составляющее 14% и более по данным биоимпедансного анализа, сочеталось с нарушениями, характерными для метаболического синдрома. При этом нарастание индекса массы тела от 1-й до 3-й степени никак не отражало степень тяжести метаболических нарушений. Достоверных отличий по содержанию висцеральной жировой ткани и уровням содержания в крови триглицеридов, глюкозы и липопротеинов высокой плотности у больных с разными степенями ожирения также выявлено не было. На сегодняшний день очевидно, что ожирение, определяемое с помощью индекса массы тела, является очень гетерогенным и его отрицательная роль в развитии заболеваний выявляется только при наблюдении за очень большими группами населения. Данные исследований о значении висцеральной жировой ткани и ее связи с факторами риска развития сердечно-сосудистых заболеваний свидетельствуют о необходимости создания новой классификации ожирения. Проект для ее обсуждения приводится в нашей статье.

Ключевые слова: висцеральная жировая ткань, биоимпедансный анализ, классификация ожирения, метаболические нарушения, индекс массы тела.

Для цитирования: Миклишанская С. В., Золозова Е. А., Орловский А. А., Шлевкова Г. В., Мазур Н. А. Обоснование необходимости создания новой классификации ожирения // Лечащий Врач. 2021; 7 (24): 58-62. DOI: 10.51793/OS.2021.24.7.011

Justification of the need to create a new classification of obesity

S. V. Miklishanskaya*,¹, E. A. Zolozova*, A. A. Orlovsky**, G. V. Shlevkova**, N. A. Mazur*

* Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russia

** National Medical Research Center of Cardiology, Moscow, Russia

Abstract. The results of numerous studies conducted over the past decades have shown that the greatest importance in determining the risk of disease and death at the individual level is the accumulation of visceral adipose tissue, associated with the development of metabolic disorders and local influence when it accumulates in the internal organs. Bioimpedance analysis is a simple and widely available clinical method for determining the excess content of visceral adipose tissue, thereby allowing you to identify patients with obesity and a high risk of developing cardiovascular complications, even in the first meeting with a doctor. The results of the determination of visceral adipose tissue by bioimpedance analysis are comparable with the data obtained by CT and MRI. According to our observations conducted on 154 patients with various cardiovascular diseases, the content of visceral adipose tissue, which is 14% or more according to bioimpedance analysis, was combined with disorders characteristic of the metabolic syndrome. At the same time, the increase in BMI from the 1st to the 3rd degree did not reflect the severity of metabolic disorders. There were no significant differences in the content of visceral adipose tissue and blood levels of triglycerides, glucose, and HDL-C in patients with different degrees of obesity. To date, it is obvious that obesity, determined by BMI, is very heterogeneous and its negative role in the development of diseases is revealed only when observing very large groups of the population. Research data on the importance of visceral adipose tissue and its association with risk factors for cardiovascular disease suggest the need for a new classification of obesity. We present a draft for discussing the new classification of obesity in our article.

Keywords: visceral adipose tissue, bioimpedance analysis, classification of obesity, metabolic disorders, body mass index.

For citation: Miklishanskaya S. V., Zolozova E. A., Orlovsky A. A., Shlevkova G. V., Mazur N. A. Justification of the need to create a new classification of obesity // Lechaschy Vrach. 2021; 7 (24): 58-62. DOI: 10.51793/OS.2021.24.7.011

¹ Контактная информация: kvant83@list.ru

Ожирение является общепризнанным фактором риска развития сахарного диабета (СД) 2 типа, метаболического синдрома (МС) и сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ). Под ожирением понимают чрезмерное отложение жировой ткани за счет накопления липидов. Ранее проведенные исследования продемонстрировали, что развитие заболеваний, которые принято ассоциировать с ожирением, связано, как правило, с накоплением висцеральной жировой ткани. Определение площади висцеральной жировой ткани по данным компьютерной томографии (КТ) служит суррогатным маркером нарушений, связанных с ожирением, таких как артериальная гипертензия (АГ), дислипидемия и нарушение углеводного обмена. Однако КТ является дорогостоящей методикой, требующей специальной подготовки специалистов и использующей радиационное облучение. В связи с чем его нельзя применять повсеместно и часто. В отличие от КТ двойной биоимпедансный анализ является простым и надежным методом оценки количества висцеральной жировой ткани [1].

Биоимпедансный анализ основан на разной скорости прохождения электрического тока в зависимости от состава тела. Ток хорошо проводится тканями (кровь, мышцы), и плохо проводится жировой тканью, костями и воздухом. Снижение напряжения тока при прохождении через тело обнаруживается через электроды для измерения тока [2].

Биоимпедансный анализ позволяет оценить как общее количество жировой массы в организме, так и ее регионарное распределение. Если окружность талии является косвенным показателем для оценки отложений висцеральной жировой ткани, то последние поколения биоимпедансных анализаторов состава тела позволяют математически рассчитывать ее объем.

Преимуществами метода биоимпедансного анализа являются его невысокая стоимость и доступность, отсутствие лучевой нагрузки и возможность проведения исследований в динамике [3].

На количественную оценку жировой ткани с помощью биоимпедансного анализа влияет количество воды в организме, которое зависит от пола, возраста, уровня

физической активности и водной нагрузки, а также от погрешности при измерении массы тела. Все эти факторы могут снижать точность данного метода [3].

Так, в одном из исследований исключение больных с субклинической сердечной недостаточностью ($BNP > 100$ пг/мл) существенно повышало точность определения висцеральной жировой ткани с помощью биоимпедансного анализа и, как следствие, степень связи между биоимпедансным анализом и КТ в определении площади висцеральной жировой ткани [1]. В зависимости от программного обеспечения биоимпедансного анализатора он может отражать содержание висцеральной жировой ткани в процентах или же за счет самостоятельного пересчета по формуле переводить проценты в $см^2$, что упрощает сравнение результатов с данными, полученными при КТ.

Во многих исследованиях с включением около 100 человек с ожирением была выявлена высокодостоверная ($p < 0,0001$) корреляция между площадью висцеральной жировой ткани, выявленной с помощью КТ и биоимпедансного анализа. Коэффициент корреляции



Посвящается 150-летию со дня рождения Д.Д. Плетнева



С МЕЖДУНАРОДНЫМ
УЧАСТИЕМ

НАЦИОНАЛЬНЫЙ КОНГРЕСС ТЕРАПЕВТОВ

МОСКВА, 17–19 НОЯБРЯ 2021

Зарегистрироваться на сайте congress.rnmot.ru

Конгресс-оператор:

KST

ООО «КСТ Групп», Москва, Научный проезд, 14Ас1

Телефон: +7(495)518-26-70

Электронная почта: info@kstgroup.ru



варьировал от 0,9 до 0,7. Расхождение в определении площади висцеральной жировой ткани между биоимпедансным анализом и КТ согласно методу Блэнда – Альтмана варьировало от $5,3 \pm 42 \text{ см}^2$ до $32,4 \pm 30,7 \text{ см}^2$ [1, 4–7].

Наиболее крупное исследование по определению сопоставимости результатов определения висцеральной жировой ткани было проведено учеными из Южной Кореи при участии 1006 человек,

средний возраст – 55 ± 11 года, средний индекс массы тела (ИМТ) – $26 \pm 3,5 \text{ кг/м}^2$. Коэффициент корреляции для определения висцеральной жировой ткани между биоимпедансным анализом и КТ составил $r = 0,605$, $p < 0,001$. Разница между 2 методами по Блэнду–Альтману составила $21 \pm 45 \text{ см}^2$, т. е. значение площади висцеральной жировой ткани, определенной на основании биоимпедансного анализа, было меньше, чем при КТ,

на 21 см^2 . Было показано, что биоимпедансный анализ недооценивает содержание висцеральной жировой ткани у лиц, у которых, по данным КТ, ее площадь равна или выше 100 см^2 , и переоценивает у тех, у кого она менее 100 см^2 [8].

Также были проведены небольшие исследования по оценке сопоставимости результатов при определении висцеральной жировой ткани с помощью биоимпедансного анализа и МРТ, степень корреляции между этими исследованиями равна 0,6 и сопоставима с результатами, полученными при сравнении биоимпедансного анализа с КТ [9].

В ряде работ было показано, что наличие висцеральной жировой ткани (выявленной с помощью КТ и МРТ) тесно связано с наличием факторов риска МС и, как следствие, развитием ССЗ [10–12]. В исследовании Hitachi с участием 11 561 японского пациента (мужчины и женщины) было показано, что площадь висцеральной жировой ткани $102,4 \text{ см}^2$ и более у мужчин старше 40 лет в 4 раза чаще ассоциирована с наличием 2 и более факторов риска, присущих МС (повышение АД, высокий уровень триглицеридов (ТГ), низкий уровень холестерина липопротеинов высокой плотности (ХС-ЛВП), гипергликемия), по сравнению с площадью висцеральной жировой ткани менее $102,4 \text{ см}^2$ [13].

Определение висцеральной жировой ткани с помощью биоимпедансного анализа также показало хорошие результаты в определении МС и метаболических нарушений, что дает основания считать определение висцеральной жировой ткани с помощью биоимпедансного анализа альтернативой КТ.

В настоящее время можно рассматривать возможность использования биоимпедансного анализа для предсказания наличия МС при первом контакте с больным без проведения лабораторных исследований, что позволит сразу же выделять среди пациентов с ожирением группу с наибольшим риском развития ССЗ и СД. В связи этим приводятся так

Содержание висцеральной жировой ткани	ТГ, ммоль/л	Глюкоза, ммоль/л	ХС-ЛВП, ммоль/л
Висцеральная жировая ткань ниже медианы (% висцеральной жировой ткани 0–13)	1,32 [1,02; 1,5]	5,59 [5,11; 6,16]	1,31 [1,07; 1,58]
Висцеральная жировая ткань выше медианы (% висцеральной жировой ткани 14 и более)	1,76 [1,27; 2,38]	6,3 [5,78; 7,87]	0,945 [0,85; 1,21]
р-значения	< 0,001	< 0,001	0,001
Примечание. Показатели представлены с использованием медианы и интерквартильного размаха; р-значения приведены для критерия Манна–Уитни.			

ИМТ	Окружность талии, см	% висцеральной жировой ткани	ХС-ЛВП, ммоль/л	ТГ, ммоль/л	Глюкоза, ммоль/л
Нормальный вес	84 [78; 91]	7 [7; 9]	1,25 [1,09; 1,44]	1,03 [0,71; 1,1]	5,23 [5,04; 5,6]
Избыточная масса тела	96,5 [92; 101,2]	11 [10; 13]	1,06 [0,86; 1,38]	1,32 [1,02; 1,84]	5,63 [5,0; 6,24]
Ожирение 1-й ст.	111 [106,2; 116]	16,5 [13; 19]	1,05 [0,89; 1,38]	1,61 [1,19; 1,97]	6,25 [5,61; 7,6]
Ожирение 2-й ст.	116 [111; 123]	18,5 [14,75; 25,0]	1,1 [0,92; 1,3]	1,915 [1,16; 2,6]	6,19 [5,62; 6,7]
Ожирение 3-й ст.	127 [122,5; 135]	16 [13,5; 17,5]	1,065 [0,82; 1,23]	1,66 [1,36; 2,17]	6,15 [5,3; 7,58]
р-значения	< 0,0001	< 0,0001	$\geq 0,256$	0,001	< 0,0001
Примечание. * Результаты представлены в виде медианы и межквартильного размаха; р-значения приведены для критерия Краскела–Уоллиса при проведении сравнения всех групп между собой по вертикали.					

	Нормальный вес	Избыточный вес	Ожирение 1-й степени	Ожирение 2-й степени
Избыточный вес	0,001/0,077/0,703			
Ожирение 1-й степени	0,001/0,005/0,001	0,001/0,322/0,005		
Ожирение 2-й степени	0,001/0,012/0,005	0,001/0,336/0,152	0,121/1/1	
Ожирение 3-й степени	0,001/0,004/0,102	0,001/0,336/0,369	1/1/1	1/1/1
Примечание. * В таблице указаны р-значения при сравнении групп, расположенных по горизонтали, и групп, расположенных по вертикали.				

Таблица 4

Классификация ожирения по степени риска развития ССЗ и их осложнений / Classification of obesity by the degree of risk of developing cardiovascular diseases and their complications

Степень риска	Нарушения
Низкий риск	ИМТ 25,0-29,9 кг/м ² , отсутствие МС, заболеваний атеросклеротического генеза и накопления висцеральной жировой ткани [20]
Средний риск	ИМТ $\geq$ 25,0 кг/м ² , наличие МС [20]
Высокий риск	ИМТ $\geq$ 25,0 кг/м ² , наличие МС и накопление висцеральной жировой ткани $\geq$ 14% [24, 25]
Очень высокий риск	ИМТ $\geq$ 25,0 кг/м ² , атерогенная дислипидемия, накопление висцеральной жировой ткани $\geq$ 14%, СД 2 типа или наличие ССЗ [26]

называемые отрезные точки: их превышение свидетельствует о наличии у обследуемого метаболических нарушений [14-15].

По данным японского общества по проблемам ожирения под висцеральным ожирением понимают содержание висцеральной жировой ткани $\geq$ 10%. Обследование 1451 японца, проживающего на острове Окинава, показало, что содержание висцеральной жировой ткани более 12,1% у мужчин и 13,3% у женщин сочеталось с наличием МС [16].

В другом исследовании при обследовании 2219 жителей Турции было выявлено, что содержание висцерального жира $>$ 12% у мужчин и 9% у женщин является маркером МС [14].

По нашим наблюдениям, проведенным на 154 больных с различными ССЗ, находящихся на лечении в отделе заболеваний миокарда и сердечной недостаточности НМИЦ кардиологии, при помощи биоимпедансного жираанализатора Omron BF508, содержание висцеральной жировой ткани 14% и более по данным биоимпедансного анализа сочеталось с метаболическими нарушениями, характерными для МС, при этом нарастание ИМТ никак не отражало степень тяжести метаболических нарушений у больных с разными степенями ожирения (от 1-й до 3-й). Достоверных отличий по содержанию висцеральной жировой ткани, уровням триглицеридов, глюкозы и ХС-ЛВП у больных с разными степенями ожирения выявлено не было. Соответствующие данные представлены в табл. 1-3.

При этом прогрессивное увеличение окружности талии у больных с разными степенями ожирения (в результате множественных парных сравнений у групп с ожирением все три $p < 0,008$) не сочетается с нарастанием висцеральной жировой ткани у этих пациентов. Данные представлены в табл. 2. Из 154 обследованных нами больных у 107 было выявлено абдоминальное ожирение. Критерием

его диагностики в нашем исследовании служила окружность талии $\geq$ 88 см у женщин и $\geq$ 102 см у мужчин. У 103 больных была проведена оценка висцеральной жировой ткани с помощью биоимпедансного анализа. У 40 человек количество висцеральной жировой ткани не превышало отрезную точку и составило 0-13%, у 63 лиц с абдоминальным ожирением количество висцеральной жировой ткани превысило отрезную точку и составило 14% и более, что сопровождалось характерными для МС изменениями показателей (ТГ, глюкозы, ХС-ЛВП) и еще раз свидетельствовало в пользу необходимости непосредственного определения содержания висцеральной жировой ткани.

Полученные в нашем и в приведенных выше исследованиях данные свидетельствуют о том, что сегодня нельзя ограничиваться определением лишь ИМТ или величины окружности талии, важно определять избыточное накопление висцеральной жировой ткани, так как именно с этим процессом ассоциируются определенные нами метаболические нарушения.

Метод биоимпедансного анализа представляется доступным и эффективным для определения висцерального ожирения и метаболических нарушений в работе практикующего врача.

Учитывая, что на сегодняшний день нет общепринятых референтных значений содержания висцеральной жировой ткани, сопряженной с метаболическими нарушениями (результаты исследований расходятся), желательно провести более широкие исследования с целью разработки более точных критериев определения висцерального ожирения методом биоимпедансного анализа.

В связи с недостаточной прогностической информативностью ИМТ, отечественными учеными уже предпринимались попытки создания другой классификации ожирения с учетом

данных отношения окружности талии к окружности бедер и наличия метаболических нарушений и висцерального ожирения [17].

Корейские исследователи попытались обобщить различные варианты ожирения, что можно рассматривать как еще одну попытку создания новой классификации ожирения. Они выделяют метаболически здоровое и нездоровое ожирение, а также ожирение при нормальном ИМТ.

Прогностическая ценность метаболически здорового ожирения служит предметом многочисленных споров. Что до ожирения при нормальном ИМТ, то испанские ученые показали двукратное увеличение риска сердечно-сосудистой смертности у лиц с повышенным содержанием жировой ткани в сравнении с теми, у кого этот показатель был в пределах нормы [18, 19].

Наличие метаболических нарушений существенно повышает риск развития ССЗ вне зависимости от ИМТ [20]. Под метаболическими нарушениями, ассоциированными с ожирением, принято понимать повышение уровня ТГ $\geq$ 1,7 ммоль/л и глюкозы $\geq$ 5,5 ммоль/л и снижение ХС-ЛВП $<$ 1,0 ммоль/л у мужчин и $<$ 1,3 ммоль/л у женщин, которые наряду с АГ и увеличением окружности талии объединены в МС [21]. Накопление висцеральной жировой ткани способствует развитию так называемой атерогенной дислипидемии, ведущей к развитию ишемической болезни сердца, для которой, помимо вышеприведенных нарушений, характерно повышение уровня ХС-ЛНП [22, 23].

На основании вышеприведенных данных литературы и собственных наблюдений нам представляется целесообразным предложить для обсуждения новую версию классификации ожирения, основанной на учете степени индивидуального риска развития ССЗ и их осложнений (табл. 4).

ИМТ и окружность талии продемонстрировали хорошие результаты в прогнозировании риска смерти и развития ССЗ и осложнений на популяционном уровне, однако в определении риска на индивидуальном уровне возможности этих показателей весьма ограничены [27]. Результаты многочисленных исследований, проведенных в последние десятилетия, показали, что наибольшее значение в определении риска на индивидуальном уровне имеет накопление висцеральной жировой ткани, сопряженное с развитием метаболических нарушений

и местным влиянием при накоплении во внутренних органах [24, 28–34].

Биоимпедансный анализ служит простым и доступным в широкой клинической практике способом выявления избыточного содержания висцеральной жировой ткани, позволяя тем самым выявить пациентов с ожирением и высоким риском развития сердечно-сосудистых осложнений даже в рамках первой встречи с врачом. ■

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ. Авторы статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

CONFLICT OF INTERESTS. Not declared.

Литература/References

- Omura-Ohata Y., Son C., Makino H., Koezuka R., Tochiya M., Tamana T., et al. Efficacy of visceral fat estimation by dual bioelectrical impedance analysis in detecting cardiovascular risk factors in patients with type 2 diabetes // *Cardiovasc Diabetol*. 2019; 18: 137. DOI: 10.1186/s12933-019-0941-y.
- Mulasi U., Kuchnia A. J., Cole A. J., Earthman C. P. Bioimpedance at the Bedside: Current Applications, Limitations, and Opportunities // *Nutrition in Clinical Practice*. 2015; 30 (2): 180–193. DOI: 10.1177/0884533614568155.
- Окорков П. П., Васюкова О. В., Воронцов А. В. Методы оценки количества и распределения жировой ткани в организме и их клиническое значение // *Проблемы эндокринологии*. 2014; 3: 53–58. DOI: 10.14341/probl201460353-58. [Okorokov P. L., Vasyukova O. V., Vorontsov A. V. Metody otsenki kolichestva i raspredeleniya zhirovoi tkani v organizme i ikh klinicheskoe znachenie [The methods for the characteristic of adipose tissue in the organism and their clinical significance] // *Problemy endokrinologii*. 2014; 60 (3): 53–58. DOI: 10.14341/probl201460353-58.]
- Yamakage H., Ito R., Tochiya M., Muranaka K., Tanaka M., Matsuo Y. et al. The utility of dual bioelectrical impedance analysis in detecting intra-abdominal fat area in obese patients during weight reduction therapy in comparison with waist circumference and abdominal CT // *Endocrine Journal*. 2014; 61 (8): 807–819. DOI: 10.1507/endocrj.EJ14-0092.
- Berker D., Koparal S., İşik S., Paşaoğlu L., Aydın Y., Erol K., Delibaşı T., Güler S. Compatibility of different methods for the measurement of visceral fat in different body mass index strata // *Diagn Interv Radiol*. 2010; 16: 99–105. DOI: 10.4261/1305-3825.DIR.2749-09.1.
- Park K. S., Lee D. H., Lee J., Kim Y. J., Jung K. Y., Kim K. M., et al. Comparison Between Two Methods of Bioelectrical Impedance Analyses for Accuracy in Measuring Abdominal Visceral Fat Area // *J Diabetes Complications*. 2016; 30 (2): 343–9. DOI: 10.1016/j.jdiacomp.2015.10.014. DOI: 10.1016/j.jdiacomp.2015.10.014.
- Ryo M., Maeda K., Onda T., Katashima M., Okumiya A., Nishida M., Yamaguchi T., Funahashi T., Matsuzawa Y., Nakamura T., Shimomura I. A new simple method for the measurement of visceral fat accumulation by bioelectrical impedance // *Diabetes Care*. 2005; 28: 451–453. DOI: 10.2337/diacare.28.2.451.
- Lee D. H., Park K. S., Ahn S., Ku E. J., Jung K. Y., Yoon Ji, Kim Y. J. et al. Comparison of Abdominal Visceral Adipose Tissue Area Measured by Computed Tomography with That Estimated by Bioelectrical Impedance Analysis Method in Korean Subjects // *Nutrients*. 2015; 7: 10513–10524. DOI: 10.3390/nu7125548.
- Browning L. M., Mugridge O., Chatfield M. D., Dixon A. K., Aitken S. W., Joubert I., Prentice A. M., Jebb S. A. Validity of a new abdominal bioelectrical impedance device to measure abdominal and visceral fat: comparison with MRI // *Obesity*. 2010; 18: 2385–2391. DOI: 10.1038/oby.2010.71.
- Tu A. W., Humphries K. H., Scott A. L. Longitudinal changes in visceral and subcutaneous adipose tissue and metabolic syndrome: Results from the Multicultural Community Health Assessment Trial (M-CHAT) // *Diabetes Metab Syndr*. 2017; 11 Suppl 2: S957–S961. DOI: 10.1016/j.dsx.2017.07.022.
- Neeland I. J., Colby R., Ayers C. R., Rohatgi A. K., Turer A. T., Berry J. D., Das S. R., Vega G. L., Khera A., McGuire D. K., Grundy S. M., Lemos J. A. Associations of Visceral and Abdominal Subcutaneous Adipose Tissue with Markers of Cardiac and Metabolic Risk in Obese Adults // *Obesity*. 2013; 21: E439–E447. DOI: 10.1038/oby.20135.
- Sato F., Maeda N., Yamada T., Namazui H., Fukuda S., Natsukawa T., et al. Association of Epicardial, Visceral, and Subcutaneous Fat With Cardiometabolic Diseases // *Circ J*. 2018; 82: 502–508. DOI: 10.1253/circj.CJ-17-0820.
- Yumi M., Toru N., Shuichiro Y., Yoshihiko T., Tetsuji Y., Tetsuya M., Mitsuhiro N. Visceral Fat area Cutoff for the Detection of Multiple Risk Factors of Metabolic syndrome in Japanese: the Hitachi Health study // *Obesity*. 2012; 20: 1744–1749. DOI: 10.1038/oby.2011.285.
- Ozhan H., Alemdar R., Caglar O., Ordu S., Kaya A., Albayrak S., Turker Y., Bulur S. MELEN Investigators Performance of bioelectrical impedance analysis in the diagnosis of metabolic syndrome // *J Investig Med*. 2012; 60 (3): 587–591. DOI: 10.2310/JIM.0b013e318244e2d9.
- Rodríguez A. S., Soidán J. G., Gómez J. A., Rodríguez R. L., Álamo Alonso A. D., Pérez Fernández M. R. Metabolic syndrome and visceral fat in women with cardiovascular risk factor // *Nutr Hosp*. 2017; 34 (4): 863–868. DOI: 10.20960/nh.1085.
- Unno M., Furusyo N., Mukae H., Koga T., Eiraku K., Hayashi J. The utility of visceral fat level by bioelectrical impedance analysis in the screening of metabolic syndrome — the results of the Kyushu and Okinawa Population Study (KOPS) // *J Atheroscler Thromb*. 2012; 19 (5): 462–70. DOI: 10.5551/jat.11528.
- Шляхто Е. В., Недогода С. В., Конради А. О., Баранова Е. И., Фомин В. В., Верткин А. Л., Чумакова Г. А. Концепция новых национальных клинических рекомендаций по ожирению // *Российский кардиологический журнал*. 2016; 4 (132): 7–13. DOI: 10.15829/1560-4071-2016-4-7-13. [Shlyakhto E. V., Nedogoda S. V., Konradi A. O., Baranova E. I., Fomin V. V., Vertkin A. L., Chumakova G. A. Kontseptsiya novykh natsionalnykh klinicheskikh rekomendatsii po ozhireniyu [The concept of novel national clinical guidelines on obesity] // *Rossiiskii kardiologicheskii zhurnal*. 2016; 4 (132): 7–13. DOI: 10.15829/1560-4071-2016-4-7-13.]
- Romero-Corral A., Somers V. K., Sierra-Johnson J. et al. Normal weight obesity: a risk factor for cardiometabolic dysregulation and cardiovascular mortality // *Eur Heart J*. 2010; 31: 737–746. DOI: 10.1093/eurheartj/ehp487.
- Jung C. H., Lee W. J., Song K. Metabolically healthy obesity: a friend or foe? // *Korean J Intern Med*. 2017; 32: 611–621. DOI: 10.3904/kjim.2016.259.
- Dhana K., Koolhaas C. M., van Rossum E., Ikram M. A., Hofman A., Kavousi M. et al. Metabolically Healthy Obesity and the Risk of Cardiovascular Disease in the Elderly Population // *PLoS ONE*. 2016; 11 (4): e0154273. DOI: 10.1371/journal.pone.0154273.
- Alberti K. G., Eckel R. H., Grundy S. M., Zimmet P. Z., Cleeman J. I., Donato K. A. et al. Harmonizing the metabolic syndrome: a joint interim statement of the International Diabetes Federation Task Force on Epidemiology and Prevention; National Heart, Lung, and Blood Institute; American Heart Association; World Heart Federation; International Atherosclerosis Society; and International Association for the Study of Obesity // *Circulation*. 2009; 120: 1640–1645. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.109.192644.
- Fruh S. M. Obesity: Risk factors, complications, and strategies for sustainable long-term weight management // *J Am Assoc Nurse Pract*. 2017; 29 (S1): S3–S14. DOI: 10.1002/2327-6924.12510.
- Musunuru K. Atherogenic dyslipidemia: Cardiovascular risk and dietary intervention // *Lipids*. 2010; 45 (10): 907–914. DOI: 10.1007/s11745-010-3408-1.
- Neeland I. J., Ross R., Després J. P. et al. Visceral and ectopic fat, atherosclerosis, and cardiometabolic disease: a position statement // *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2019; 7: 715–725. DOI: 10.1016/S2213-8587(19)30084-1.
- Scaglione R., Di Chiara T., Cariello T. et al. Visceral obesity and metabolic syndrome: two faces of the same medal? // *Intern Emerg Med*. 2010; 5: 111. DOI: 10.1007/s11739-009-0332-6.
- Tchernof A., Després J.-P. Pathophysiology of Human Visceral Obesity: An Update // *Physiol Rev*. 2013; 93: 359–404. DOI: 10.1152/physrev.00033.2011.
- Piché M., Tchernof A., Després J. Obesity Phenotypes, Diabetes, and Cardiovascular Diseases // *Circulation Research*. 2020; 126: 1477–1500. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.120.316101.

Полный список литературы смотрите на нашем сайте <https://www.lvrach.ru/>

Новый взгляд на здоровье

Результаты третьего ежегодного международного исследования STADA Health Report 2021 отражают в цифрах, как изменилась жизнь за время пандемии, в том числе и в России. Локдаун и другие ограничения оказали значительное влияние на ментальное здоровье европейцев: почти каждый третий опрошенный (29%) страдает от повышенного уровня тревожности, каждый четвертый — испытывает стресс и внутреннее беспокойство в связи с COVID-19. Молодые люди, как правило, чаще страдают этими симптомами. Чего опасаются сегодня россияне? 44% боятся заразиться коронавирусной инфекцией, 39% переживают за свое будущее и финансовое благополучие, 32% признались, что переживают от нехватки личного общения с семьей и друзьями. А что с вопросами здоровья? Трое из пяти россиян в этом доверяют врачам (61%) и ученым (59%), а советы фармацевтов оказались менее авторитетными — им доверяют только 36% участников исследования в России. Врачи не только пользуются большим доверием, но также заслуживают глубокого уважения за их неустанную, самоотверженную борьбу с пандемией: 79% респондентов убеждены, что врачи вместе с медперсоналом больше, чем кто бы то ни был, заслуживают благодарности человечества за их усилия в борьбе с COVID-19.

К врачам ходят реже, но доверяют им больше

Из-за угрозы коронавируса люди стали чаще переносить или отменять плановые профилактические визиты к специалистам. По данным исследования «Индекс женского здоровья» «Гедеон Рихтер» 2021 г., 81% пациенток гинеколога меняли свои планы: 29% перенесли прием на несколько недель, 42% — на несколько месяцев, а 10% вовсе отменили посещение. С другой стороны, 54% опрошенных врачей указали, что ответственность и исполнительность пациентов в отношении рекомендаций и назначений за последние 3-5 лет повышается. Можно ожидать, что в результате этой тенденции профессия врача будет становиться все более престижной. Кроме того, повышение качества медицинской помощи будет способствовать вымыванию из аптек препаратов с недоказанной эффективностью. Еще одной важной чертой современного общества является растущая феминизация. С одной стороны, это не самый яркий тренд для фармацевтической отрасли, поскольку

Сайты для врачей и пациентов

- Образовательная платформа **oculus-med.ru** для врачей-офтальмологов посвящена вопросам диагностики и терапии глаукомы у разных групп пациентов. Это первый образовательный ресурс на базе современной технологии дистанционного обучения для начинающих и опытных офтальмологов, на котором опубликованы короткие видеолекции от ведущих специалистов, интерактивные квесты с клиническими случаями и полезные материалы по офтальмологии, включая российские и международные рекомендации по ведению пациентов с глаукомой.

- Сайт **ВниманиеСМА.рф** посвящен ранней симптоматике спинальной мышечной атрофии (СМА). Сайт стал первым русскоязычным ресурсом, на котором собрана информация о первых признаках заболевания. В первую очередь сайт будет поле-

зен родителям детей в возрасте от 0 до 18 месяцев.

- Портал **faronline.ru** запустила Федерация анестезиологов и реаниматологов при поддержке компании Dräger. Портал обеспечит доступ врачей к информации о передовых мировых и отечественных практиках оказания медицинской помощи в отделениях анестезиологии, реанимации и интенсивной терапии.

- Общественная организация «Общество помощи пациентам с болезнью Паркинсона, болезнью Гентингтона и другими инвалидизирующими расстройствами движений» и компания «Сервье» запустили портал для пациентов с болезнью Паркинсона **oparkinsons.ru**. Это первый в России специализированный информационный ресурс для пациентов и их близких.

ку именно эта сфера всегда была в числе лидирующих по гендерному равенству, в том числе и в России. С другой стороны, сравнительно недавно встал вопрос о недостатке знаний относительно половой специфики заболеваний, что увеличивает у женщин риск неправильной или несвоевременной диагностики. Кроме того, законы многих стран ограничивают участие женщин в клинических испытаниях лекарств, что впоследствии может приводить к непредвиденным побочным эффектам. Существующий тренд на феминизацию позволяет надеяться, что в учебных курсах для будущих медиков будут появляться отдельные описания тех или иных заболеваний с учетом гендерных различий и, конечно, исследования, отражающие всю полноту картины.

О доступности инновационной таргетной терапии ревматических заболеваний

Ревматические заболевания (РЗ) — хронические, без качественной терапии они прогрессируют и приводят к ухудшению состояния пациента. В России от этих заболеваний страдают более 2 млн человек и ежегодно регистрируется около 60 000 новых пациентов с РЗ. Но благодаря применению инновационных препаратов можно повысить качество жизни пациентов, предотвратить прогрессирование РЗ.

Среди путей улучшения ситуации эксперты выделили следующие направления, которые могут стать своего рода дорожной картой для расширения доступа к инновационному лечению. Это, в первую очередь, обеспечение ранней и корректной диагностики ревматических заболеваний; внедрение стационар-замещающих технологий, а также своевременное назначение адекватной терапии (в том числе таргетных таблетированных и генно-инженерных биологических препаратов), позволяющее контролировать активность заболевания, увеличить частоту достижения ремиссии, улучшить исходы и прогноз заболевания, обеспечив тем самым пациентам более высокое качество жизни, в том числе и без необходимости госпитализации для получения инъекций, что особенно важно в контексте новой коронавирусной инфекции. Кроме того, очень важно обеспечение доступности лечения инновационными препаратами вне зависимости от статуса «инвалид»; маршрутизация пациентов с учетом сохранения риска распространения новой коронавирусной инфекции (COVID-19), необходимости обеспечения непрерывности циклической иммуносупрессивной терапии и регулярного мониторинга и контроля активности ревматических заболеваний.

Вакцинация: есть ли отличия в прививочных календарях?

Делать или не делать прививки — в современной ситуации этот вопрос становится для родителей особенно важным. И за ответом они обращаются сначала к Интернету, а уж потом к врачам. Часто приводя пример других стран. А как на самом деле?



Алевтина ДОУРМ,
кандидат
медицинских наук

Тема прививок была актуальной всегда, а сегодня — особенно. Про ситуацию мы поговорим с педиатром, практикующим в Германии, Алевтиной Доурм.

Как составляются календари вакцинации?

Как в России, так и в Германии планы по вакцинации составляются экспертными комиссиями с учетом рекомендаций ВОЗ. За национальный календарь прививок в Германии отвечает постоянный комитет по прививкам при НИИ Роберта Коха (STIKO). В России рекомендации по прививкам разрабатывает Федеральное медико-биологическое агентство, а затем эти рекомендации утверждает Минздрав. Что интересно, уровень базовой вакцинации в обеих странах одинаковый — около 95% (данные на 2015 г.). При этом в обеих странах существуют антипрививочные настроения. И это — настоящая головная боль для врачей. Сейчас эти настроения особенно ярко проявляются в прививочной кампании против коронавируса. И в России, и в Германии идут дискуссии, как повысить уровень вакцинированности детского населения — то ли поощрять родителей материально, то ли закрывать малышам доступ в детсад. Предложений в стиле кнута и пряника достаточно, так что прививки остаются очень живой темой в любой стране.

В каком календаре больше прививок?

Национальный календарь Германии по сравнению с российским более насыщен. Но есть и в российском прививки, которых нет в немецком плане.

Каких прививок нет в немецком календаре?

- **Туберкулез.** Эту вакцину не используют в практике с 1998 г. Главная причина — спокойная обстановка по туберкулезу в стране, а также не очень высокая и недолговременная защита от заболевания после прививки. При том, что осложнения от живой ослабленной вакцины все-таки бывают.

- **Грипп.** И хотя дети после 6 месяцев могут быть привиты сезонной вакциной от гриппа, в календаре Германии она стоит качестве обязательной только для пожилых граждан.

Каких прививок нет в российском календаре?

- **Вирус папилломы человека (ВПЧ).** Внесен в календарь Германии с 2008 г. Сначала вакцина была рекомендована только для девочек, а с 2017 г. ее делают и мальчикам. Ведь они тоже подвержены риску заболеваний, связанных с ВПЧ. И для тех, и для других возрастной период с 9 до 14 лет.

- **Гемофильная инфекция.** В немецком календаре эта вакцина рассчитана для всех детей, а не только тех, кто входит в группу риска.

- **Менингококк группы С.** Один из самых патогенных штаммов менингококка. Прививку делают однократно в возрасте 12 мес.

- **Ротавирус.** Возбудитель тяжелых диарей у детей, нередко со смертельным исходом. Самая первая вакцина, которую

получает ребенок в Германии (с 6 недель). Она дается только орально, в форме сладкой желеобразной субстанции.

- **Ветряная оспа.** Закрепилась в национальном немецком календаре с 2004 г.

- **Опоясывающий лишай (герпес).** Эта прививка появилась совсем недавно, в конце 2018 г.

Справедливости ради нужно сказать, что в России Минздрав планирует ввести в календарь до 2025 г. прививки от гемофильной инфекции, папилломавирусной инфекции, менингококковой инфекции, ветряной оспы и ротавируса. Союз педиатров при этом уже сейчас публикует «идеальный прививочный календарь 2021», в котором есть эти вакцины, за исключением, пожалуй, папилломавируса и опоясывающего лишая.

Какой возраст и сроки проведения вакцинации?

Если первой в российском календаре стоит прививка от гепатита на первой неделе жизни, то в германском отчет идет от 6 недель и начинается с ротавирусной инфекции. Ее допустимо также сделать позже, в возрасте 8 недель, и совместить вместе с комбинированной вакциной (коклюш, дифтерия, столбняк, гепатит В, гемофильная инфекция и полиомиелит) и пневмококковой вакциной. Таким образом, за одно посещение можно провести первую иммунизацию одновременно к 8 возбудителям. Малыш получает в этом случае две инъекции. Одна с комбинированной вакциной из 6 компонентов, а вторая — с пневмококковой. Кроме того, ребенок получает ротавирусную вакцину орально. Введение комбинированной вакцины повторяют дважды до возраста 1 год для создания полной защиты. Небольшое отличие есть в прививке против кори, краснухи и паротита. И хотя в обеих странах комбинация одинакова, но в Германии иммунизацию проводят в возрасте 11 и 15 месяцев, а в России — в 1 год и в 6 лет.

Существует ли комбинация вакцин?

Прививочный процесс в Германии адаптировался к необходимости введения многих вакцин одновременно и с меньшим количеством инъекций. Технология позволила совместить в одном шприце до шести вакцинальных компонентов. Это значительно облегчает не только сам процесс проведения прививок, но и количество ошибок и осложнений, которые связаны с техникой выполнения нескольких отдельных уколов. Прежде всего уменьшается число неприятных ощущений у ребенка.

В Германии прививает только врач?

Если в России это обязанность медсестры, то в Германии прививать имеет право только врач. Также как и любые другие инъекции и введения препаратов делает только врач. Это, конечно, отнимает много времени в рутинной работе доктора, но и позволяет снизить число ошибок в цепи «назначение — исполнение».

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ. Автор статьи подтвердил отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

CONFLICT OF INTERESTS. Not declared.

Последипломное образование

Наименование цикла	Место проведения	Контингент слушателей	Даты проведения цикла	Продолжительность обучения, мес
ЭКГ с основами кардиологии	РНИМУ им. Н. И. Пирогова, кафедра кардиологии ФДПО, Москва	Кардиологи	06.09-01.10	1 мес
Актуальные вопросы педиатрической токсикологии	РНИМУ им. Н. И. Пирогова, кафедра детской анестезиологии и интенсивной терапии ФДПО, Москва	Врачи специальностей: «анестезиология-реаниматология», «скорая медицинская помощь», «неонатология», «педиатрия», «детская хирургия», «общая врачебная практика (семейная медицина)», «токсикология», «хирургия», «терапия»	20.09-24.09	1 нед
Кардиология	РНИМУ им. Н. И. Пирогова, кафедра интервенционной кардиологии и кардиореабилитации ФДПО, Москва	Врачи специальностей: «общая врачебная практика (семейная медицина)», «терапия»; при стаже работы по специальности «кардиология» от 5 до 10 лет	06.09-24.12	3,5 мес
Терапия	РНИМУ им. Н. И. Пирогова, кафедра общей терапии ФДПО, Москва	Врачи специальностей: «терапия», «кардиология», «общая врачебная практика (семейная медицина)»	06.09-01.10	1 мес
Антитромботическая терапия в клинике внутренних болезней	РНИМУ им. Н. И. Пирогова, кафедра общей терапии ФДПО, Москва	Врачи специальностей: «терапия», «общая врачебная практика (семейная медицина)», «профпатология», «кардиология»	13.09-17.09	1 нед
Офтальмология	МГМСУ, кафедра глазных болезней ФДПО, Москва	Офтальмологи	27.09-23.10	1 мес
Болезни почек, почечная недостаточность и заместительная почечная терапия	МГМСУ, кафедра нефрологии ФДПО, Москва	Нефрологи	20.09-30.10	1 мес
Современные возможности диагностики, лечения и мониторинга остеопороза	МГМСУ, кафедра ревматологии и медико-социальной реабилитации ФДПО, Москва	Врачи ЛПУ и учреждений Департамента труда и социальной защиты населения города Москвы	06.09-10.09	1 нед
Вопросы ревматологии	МГМСУ, кафедра ревматологии и медико-социальной реабилитации ФДПО, Москва	Ревматологи	27.09-08.11	1,5 мес
Дерматовенерология	РМАНПО, кафедра дерматовенерологии и косметологии терапевтического факультета, Москва	Дерматовенерологи	06.09-02.10	1 мес
Актуальные вопросы острых респираторных инфекций и COVID-19	РМАНПО, кафедра инфекционных болезней терапевтического факультета, Москва	Инфекционисты	01.09-07.09	1 нед
Актуальные вопросы острых респираторных инфекций и COVID-19	РМАНПО, кафедра инфекционных болезней терапевтического факультета, Москва	Инфекционисты	08.09-14.09	1 нед
Кардиология	РМАНПО, кафедра кардиологии терапевтического факультета, Москва	Кардиологи	06.10-02.11	1 мес
Токсикология	РМАНПО, кафедра клинической токсикологии терапевтического факультета, Москва	Токсикологи	03.10-30.10	1 мес
Эпидемиология	МГМУ им. И. М. Сеченова, кафедра эпидемиологии и современных технологий вакцинации, Москва	Эпидемиологи	27.09-22.10	1 мес
Общая врачебная практика (семейная медицина)	МГМУ им. И. М. Сеченова, кафедра общей врачебной практики, направление «общая врачебная практика (семейная медицина)», Москва	Педиатры, терапевты	02.09-24.12	3,5 мес
Неврология	МГМУ им. И. М. Сеченова, кафедра нервных болезней, Москва	Неврологи	06.09-01.10	1 мес
Неонатология	МГМУ им. И. М. Сеченова, кафедра неонатологии, Москва	Неонатологи	13.09-08.10	1 мес
Кардиология	МГМУ им. И. М. Сеченова, кафедра общей врачебной практики, направление «кардиология», Москва	Кардиологи	09.09-06.10	1 мес

Medical Journal Лечащий Врач

Журнал входит в перечень изданий, рекомендуемых ВАК

УВАЖАЕМЫЕ ЧИТАТЕЛИ!

Оформить подписку на научно-практический журнал «Лечащий врач» легко:

- в каталоге Почты России (Индекс П1642)
- на сайте издательства на физическое или юридическое лицо

<https://www.lvrach.ru/subscribe/>

ТЕМЫ НОМЕРОВ:

01 Педиатрия
Уронефрология

02 Кардиология
Ангиология
Гастроэнтерология
Гепатология

03 Эндокринология
Гинекология

04 Аллергология
Ревматология

05 Психоневрология
Дерматовенерология

06 Педиатрия
Нутрициология

07 Кардиология
Ангиология
Ревматология

08 Гастроэнтерология
Гепатология

09 Уронефрология
Педиатрия
Неонатология

10 Бронхопульмонология
ЛОР-заболевания
Психоневрология

11 Дерматовенерология
Инфекции
Вакцинопрофилактика

12 Гинекология
Эндокринология



Научно-практический журнал «ЛЕЧАЩИЙ ВРАЧ»

- издаётся с 1998 года;
- с 2008 года решением Президиума Высшей Аттестационной Комиссии (ВАК) включён в список ведущих рецензируемых научных журналов;
- префикс DOI 10.51793;
- издание занимает 63 место из 445 в рейтинге SCIENCE INDEX по тематике «Медицина и здравоохранение» (входящие в перечень ВАК);
- двухлетний импакт-фактор журнала с учётом цитирования из всех источников составляет 0,458;
- научно-практические статьи для врачей общей практики, терапевтов, педиатров, узких специалистов;
- 12 выпусков в год.

Реклама 16+

Отдел подписки и распространения: xpress@osp.ru