

ISSN 2226-6704 (Print)
ISSN 2411-6564 (Online)

2020 год

Архивъ
• внутренней •
медицины

The Russian Archives
of Internal Medicine

Том 10

№ 2

27 РОССИЙСКИЙ НАЦИОНАЛЬНЫЙ КОНГРЕСС

ЧЕЛОВЕК И ЛЕКАРСТВО

CHELOVEKILEKARSTVO.RU

2020 / 06.04 - 09.04

Центр международной торговли
Москва

Реклама

Конгресс состоится в Центре Международной Торговли г. Москва, Краснопресненская наб. 12

Секретариат конгресса info@chelovekilekarstvo.ru. Тел./факс: +7 (499) 584-45-16

Подробная информация в вашем личном кабинете на официальном сайте Конгресса

www.chelovekilekarstvo.ru

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

Главный редактор — Ильченко Людмила Юрьевна — д.м.н., профессор, РНИМУ им. Н.И. Пирогова (Москва, Россия)

Заместитель главного редактора — Былова Надежда Александровна — к.м.н., доцент, РНИМУ им. Н.И. Пирогова (Москва, Россия)

Редакционная коллегия

Адашева Татьяна Владимировна — д.м.н., профессор, МГМСУ имени А.И. Евдокимова (Москва, Россия)
Айнабекова Баян Алькеновна — д.м.н., профессор, АО «Медицинский университет Астана» (Казахстан, Астана)
Ватутин Николай Тихонович — д.м.н., профессор, Донецкий национальный медицинский университет им. М. Горького (Донецк, Украина)
Виноградский Борис Викторович — д.м.н., Кливлендский медицинский центр (Кливленд, США)
Гендлин Геннадий Ефимович — д.м.н., профессор, РНИМУ им. Н.И. Пирогова (Москва, Россия)
Дворецкий Леонид Иванович — д.м.н., профессор, Первый МГМУ им. И.М. Сеченова (Москва, Россия)
Заугольникова Татьяна Васильевна — к.м.н., доцент, Первый МГМУ им. И.М. Сеченова (Москва, Россия)
Карабиненко Александр Александрович — д.м.н., профессор, РНИМУ им. Н.И. Пирогова (Москва, Россия)
Карпов Игорь Александрович — д.м.н., профессор, Белорусский государственный медицинский университет (Беларусь, Минск)
Малявин Андрей Георгиевич — д.м.н., проф., МГМСУ имени А.И. Евдокимова (Москва, Россия)
Матвиевский Александр Сергеевич — к.м.н., доцент, Общая больница Тампы, (Тампа, США)
Медведев Владимир Эрнстович — к.м.н., доцент, Российский университет дружбы народов (Москва, Россия)
Михин Вадим Петрович — д.м.н., профессор, Курский государственный медицинский университет (Курск, Россия)
Никитин Игорь Геннадиевич — д.м.н., профессор, РНИМУ им. Н.И. Пирогова (Москва, Россия)
Никифоров Виктор Сергеевич — д.м.н., профессор, СЗГМУ им. И.И. Мечникова (Санкт-Петербург, Россия)
Ребров Андрей Петрович — д.м.н., профессор, Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского (Саратов, Россия)
Сайфутдинов Рустам Ильхамович — д.м.н., профессор, Оренбургская государственная медицинская академия (Оренбург, Россия)
Стаценко Михаил Евгеньевич — д.м.н., профессор, Волгоградский государственный медицинский университет (Волгоград, Россия)
Ткачева Ольга Николаевна — д.м.н., профессор, Российский геронтологический научно-клинический центр РНИМУ им. Н.И. Пирогова (Москва, Россия)
Хохлачева Наталья Александровна — д.м.н., профессор, Ижевская государственная медицинская академия (Ижевск, Россия)
Чесникова Анна Ивановна — д.м.н., профессор, РостГМУ Минздрава России (Ростов-на-Дону, Россия)
Ягода Александр Валентинович — д.м.н., профессор, Ставропольский государственный медицинский университет (Ставрополь, Россия)
Якушин Сергей Степанович — д.м.н., профессор, Рязанский государственный медицинский университет им. И.И. Павлова (Рязань, Россия)

Редакционный совет

Бойцов Сергей Анатольевич — д.м.н., профессор, академик РАН, РКНПК Минздрава РФ (Москва, Россия)
Васюк Юрий Александрович — д.м.н., профессор, МГМСУ имени А.И. Евдокимова (Москва, Россия)
Игнатенко Григорий Анатольевич — д.м.н., профессор, член-корреспондент НАМН Украины, Донецкий национальный медицинский университет им. М. Горького (Донецк, Украина)
Мазуров Вадим Иванович — д.м.н., профессор, академик РАН, СЗГМУ им. И.И. Мечникова (Санкт-Петербург, Россия)
Малеев Виктор Васильевич — д.м.н., профессор, академик РАН, ЦНИИ эпидемиологии Минздрава РФ (Москва, Россия)
Насонов Евгений Львович — д.м.н., профессор, академик РАН, НИИР им. В.А. Насоновой (Москва, Россия)
Никитин Юрий Петрович — д.м.н., профессор, академик РАН, НИИ терапии СО РАН (Новосибирск, Россия)
Скворцова Вероника Игоревна — д.м.н., профессор, член-корреспондент РАН, Министерство здравоохранения РФ (Москва, Россия)
Терентьев Владимир Петрович — д.м.н., профессор, РостГМУ Минздрава России (Ростов-на-Дону, Россия)
Трошина Екатерина Анатольевна — д.м.н., профессор, член-корреспондент РАН, Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии (Москва, Россия)
Тюрин Владимир Петрович — д.м.н., профессор, Национальный медико-хирургический центр им. Н.И. Пирогова (Москва, Россия)
Хохлов Александр Леонидович — д.м.н., профессор, член-корреспондент РАН, Ярославский государственный медицинский университет (Ярославль, Россия)
Шляхто Евгений Владимирович — д.м.н., профессор, академик РАН, ФМИЦ им. В.А. Алмазова Минздрава РФ (Санкт-Петербург, Россия)

Научно-практический журнал для работников здравоохранения

Включён в Перечень ведущих рецензируемых периодических изданий ВАК Минобрнауки РФ

Учредитель и издатель

Общество с ограниченной ответственностью «Синапс»
 107076, Москва, ул. Короленко, д.3А, офис 18Б
 Тел.: (495) 777-41-17
 E-mail: info@medarhive.ru

Генеральный директор

Чернова Ольга Александровна
 o_chernova@medarhive.ru

Адрес редакции

107076, Москва, ул. Короленко, д.3А, офис 18Б
 Тел.: (495) 777-41-17

Медицинский редактор

Ефремова Елена Владимировна, к.м.н., доцент кафедры терапии и профессиональных болезней ФГБОУ ВО «Ульяновский государственный университет» (Ульяновск, Россия)

Научный консультант

Федоров Илья Германович, к.м.н., доцент, РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России (Москва, Россия)

Верстка

Виталий Котов

Отдел распространения и рекламы

Аймалетдинова Аделя
 reklama@medarhive.ru

Тираж 3000 экземпляров.

Издание зарегистрировано в Федеральной службе по надзору в сфере связи, информационных технологий и массовых коммуникаций (Роскомнадзор).

Свидетельство о регистрации
 ПИ № ФС77-45961 от 26 июля 2011 г.

ISSN 2226-6704 (Print)
 ISSN 2411-6564 (Online)

Отпечатано в типографии «Onebook.ru»

ООО «Сам Полиграфист»
 г. Москва, Волгоградский проспект, д. 42, корп. 5
 www.onebook.ru

Контент доступен под лицензией
 Creative Commons Attribution 4.0 License.

Журнал включен в Российский индекс научного цитирования (РИНЦ)

Статьи журнала представлены в Российской универсальной научной электронной библиотеке www.elibrary.ru

Подписной индекс в каталоге «Почта России» 87732

DOI: 10.20514/2226-6704-2020-2



THE RUSSIAN ARCHIVES
 OF INTERNAL MEDICINE

www.medarhive.ru

АПРЕЛЬ 2020 (№ 2(52))

THE EDITORIAL BOARD

EDITOR-IN-CHIEF — **Ilchenko Ludmila Yurievna** — Dr. Sci. (Med.), prof., the Pirogov Russian National Research Medical University (Moscow, Russia)
DEPUTY EDITOR-IN-CHIEF — **Bylova Nadezda Alexandrovna** — Cand. Sci. (Med.), assistant professor, the Pirogov Russian National Research Medical University (Moscow, Russia)

The Editorial Board

Adasheva Tatyana Vladimirovna — Dr. Sci. (Med.), prof., A.I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry (Moscow, Russia)
Ayanabekova Bayan Alkenovna — Dr. Sci. (Med.), prof., Medical University of Astana (Kazakhstan, Astana)
Vatutin Nikolay Tikhonovich — Dr. Sci. (Med.), prof., M. Gorky Donetsk National Medical University (Donetsk, Ukraine)
Vinogradsky Boris — Dr. Sci. (Med.), University Hospitals Cleveland Medical Center (Cleveland, USA)
Gendlin Gannadiy Efimovich — Dr. Sci. (Med.), prof., the Pirogov Russian National Research Medical University (Moscow, Russia)
Dvoretzky Leonid Ivanovich — Dr. Sci. (Med.), prof., the I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Moscow, Russia)
Zaugolnikova Tatyana Vasilievna — Cand. Sci. (Med.), assistant professor, the I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Moscow, Russia)
Karabinenko Alexandr Alexandrovich — Dr. Sci. (Med.), prof., the Pirogov Russian National Research Medical University (Moscow, Russia)
Karpov Igor Aleksandrovich — Dr. Sci. (Med.), prof., Belarusian State Medical University (Minsk, Belarus)
Maliavin Andrey Georgievich — Dr. Sci. (Med.), prof., A.I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry (Moscow, Russia)
Matveevskii Alexander S. — Cand. Sci. (Med.), assistant professor, Tampa General Hospital (Tampa, USA)
Medvedev Vladimir Ernestovich — Cand. Sci. (Med.), assistant professor, the People's Friendship University of Russian (Moscow, Russia)
Mikhlin Vadim Petrovich — Dr. Sci. (Med.), prof., the Kursk state medical university (Kursk, Russia)
Nikitin Igor Gennadievich — Dr. Sci. (Med.), prof., the Pirogov Russian National Research Medical University (Moscow, Russia)
Nikiforov Victor Sergeevich — Dr. Sci. (Med.), prof., the North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov (Saint-Petersburg, Russia)
Rebrov Andrey Petrovich — Dr. Sci. (Med.), prof., the Saratov State Medical University named after I.N. AND. Razumovsky (Saratov, Russia)
Sayfutdinov Rustam Ilkhamovich — Dr. Sci. (Med.), prof., the Orenburg State Medical University (Orenburg, Russia)
Statsenko Mikhail Evgenyevich — Dr. Sci. (Med.), prof., the Volgograd State Medical University (Volgograd, Russia)
Tkachyova Olga Nikolaevna — Dr. Sci. (Med.), prof., Russian Gerontology Clinical Research Center the Pirogov Russian National Research Medical University (Moscow, Russia)
Hohlacheva Natalia Alexandrovna — Dr. Sci. (Med.), prof., the Izhevsk State Medical Academy (Izhevsk, Russia)
Chesnikova Anna Ivanovna — Dr. Sci. (Med.), prof., the Rostov State Medical University (Rostov-on-Don, Russia)
Yagoda Alexander Valentinovich — Dr. Sci. (Med.), prof., the Stavropol State Medical University (Stavropol, Russia)
Yakushin Sergey Stepanovich — Dr. Sci. (Med.), prof., the Ryazan State Medical University named after academician I.P. Pavlov (Ryazan, Russia)

EDITORIAL COUNCIL

Boitsov Sergey Anatolievich — Dr. Sci. (Med.), prof., Academician of the Russian Academy of Sciences, Russian cardiology research and production complex, Ministry of Health of the Russian Federation (Moscow, Russia)
Vasyuk Yuri Alexandrovich — Dr. Sci. (Med.), prof., the Moscow State Medical and Dental University (Moscow, Russia)
Ignatenko Grigory Anatolievich — Dr. Sci. (Med.), prof., Corresponding Member of the NAMS of Ukraine, Donetsk National Medical University. M. Gorky (Donetsk, Ukraine)
Mazurov Vadim Ivanovich — Dr. Sci. (Med.), prof., Academician of the Russian Academy of Sciences, the North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov (Saint-Petersburg, Russia)
Maleev Victor Vasilyevich — Dr. Sci. (Med.), prof., Academician of the Russian Academy of Science, professor, the Central Research Institute for Epidemiology (Moscow, Russia)
Nasonov Evgeny Lvovich — Dr. Sci. (Med.), Academician of the Russian Academy of Sciences, the Institute of rheumatology of the Russian Academy of Medical Science (Moscow, Russia)
Nikitin Yuri Petrovich — Dr. Sci. (Med.), prof., Academician of the Russian Academy of Sciences, the Siberian Branch of the Russian Academy of Science (Novosibirsk, Russia)
Skvortsova Veronika Igorevna — Dr. Sci. (Med.), prof., Corresponding Member, Russian Academy of Sciences, the Russian Ministry of Health (Moscow, Russia)
Terentyev Vladimir Petrovich — Dr. Sci. (Med.), prof., the Rostov State Medical University (Rostov-on-Don, Russia)
Troshina Ekaterina Anatolievna — Dr. Sci. (Med.), prof., Corresponding Member, Russian Academy of Sciences, National medical Research Center of Endocrinology (Moscow, Russia)
Tyurin Vladimir Petrovich — Dr. Sci. (Med.), prof., the National medical and surgical center of N.I. Pirogov (Moscow, Russia)
Khokhlov Alexander Leonidovich — Dr. Sci. (Med.), prof., Corresponding Member, Russian Academy of Sciences, the Yaroslavl state medical university (Yaroslavl, Russia)
Shlyakhto Evgeny Vladimirovich — Dr. Sci. (Med.), prof., Academician of the Russian Academy of Science, the Federal Almazov North-West Medical Research Centre (Saint-Petersburg, Russia)

Scientific and practical journal for health professionals

Included the List of the Russian reviewed scientific magazines in which the main scientific results of theses on competition of academic degrees of the doctor and candidate of science have to be published.



THE RUSSIAN ARCHIVES
OF INTERNAL MEDICINE
www.medarhive.ru
APRIL 2020 (№ 2(52))

FOUNDER AND PUBLISHER

«SYNAPSE» LLC
107076, Moscow, Korolenko str., 3A, of. 18B
info@medarhive.ru

CHIEF EXECUTIVE OFFICER

Chernova Olga Alexandrovna
o_chernova@medarhive.ru

JOURNAL EDITORIAL OFFICE

107076, Moscow, Korolenko str., 3A, of. 18B
Phone: +7(495)777-41-17

MEDICAL EDITOR

Efremova Elena Vladimirovna, Cand. Sci. (Med.), assistant professor, Department of General Medicine and Occupational Diseases, Medical Faculty, Institute of Medicine, Ecology and Physical Education, Federal State Budgetary Educational Institution «Ulyanovsk State University» (Ulyanovsk, Russia)

SCIENTIFIC CONSULTANTS

Fedorov Ilya Germanovich — Cand. Sci. (Med.), assistant professor, the Pirogov Russian National Research Medical University (Moscow, Russia)

PAGE-PROOFS

Kotov Vitaly

ADVERTISING

Aymaletdinova Adelya
reklama@medarhive.ru

Circulation 3000 exemplars

It is registered by state committee of the Russian Federation on the press

The certificate on registration of mass media ПИ № ФС77-45961, 26 July 2011

ISSN 2226-6704 (Print)
ISSN 2411-6564 (Online)

Printed «Onebook.ru»

«Sam Poligrafist»
Moscow, Volgograd Prospect, 42-5
www.onebook.ru

This work is licensed under a Creative Commons Attribution 4.0 License.

The journal is included in Russia Science Citation Index (RSCI)

Journal data are published on website of Russian General Scientific Electronic Library www.elibrary.ru

Subscription index in the catalogue «Russian Post» 87732

DOI: 10.20514/2226-6704-2020-2

СОДЕРЖАНИЕ

ЛЕКЦИИ

*В.В. Никифоров, Т.Г. Суранова, Т.Я. Чернобровкина,
Я.Д. Янковская, С.В. Бурова*
Новая коронавирусная инфекция (COVID-19):
клинико-эпидемиологические аспекты 87

Л.М. Фархутдинова
Первичный гиперпаратиреоз: современные
представления и клиническое наблюдение 94

КЛИНИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

*А.В. Смирнов, Б.В. Афанасьев, И.В. Поддубная,
В.А. Доброзравов, М.С. Храброва, Е.В. Захарова,
Е.А. Никитин, Л.В. Козловская, И.Н. Бобкова,
В.В. Рамеев, М.М. Батюшин, И.С. Моисеев,
Е.И. Дарская, О.В. Пирогова, Л.П. Менделеева,
Л.С. Бирюкова*
Моноклональная гаммапатия ренального
значения: консенсус гематологов и нефрологов
России по введению нозологии, диагностике
и обоснованности клон-ориентированной
терапии 102

ОБЗОРНЫЕ СТАТЬИ

*Г.Г. Тарадин, Е.Ю. Пономарева, Г.А. Игнатенко,
Н.Т. Ватутин, Б.Д. Прендергаст*
Антибактериальная профилактика
инфекционного эндокардита: от истории
концепции до современных рекомендаций
(обзор литературы) 119

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

*Н.Ю. Григорьева, Т.П. Илюшина,
К.С. Колосова, Н.Б. Королева,
А.А. Стрельцова, Д.В. Соловьева*
Особенности клинического течения
хронической ишемической болезни сердца
у больных с бронхиальной астмой 131

*О.С. Иванова, Е.Ю. Майчук,
И.В. Воеводина*
Оценка факторов риска сердечно-сосудистых
заболеваний и артериальной ригидности
у женщин различных возрастов 139

*И.Г. Никитин, А.С. Тихомирова,
Т.А. Жинжило, Е.В. Винницкая,
Ю.Г. Сандлер, В.А. Кисляков,
И.Г. Федоров*
Связь цирроза печени в исходе неалкогольной
жировой болезнью печени с полиморфизмом
гена *PNPLA3 rs738409* 148

*О.О. Портянникова, Е.Н. Романова,
А.В. Говорин, С.М. Цвингер*
Роль полиморфизмов генов матриксных
металлопротеиназ – 2, -3 и -13 в развитии
коронарного атеросклероза у больных
первичным полиостеоартрозом 155

С 2016 ГОДА СТАТЬИ В ЖУРНАЛ ПРИНИМАЮТСЯ ЧЕРЕЗ РЕДАКЦИОННУЮ ПЛАТФОРМУ:

<http://www.medarhive.ru/jour/about/submissions#onlineSubmissions>

НОВЫЕ ПРАВИЛА ПУБЛИКАЦИИ АВТОРСКИХ МАТЕРИАЛОВ (2019):

<http://www.medarhive.ru/jour/about/submissions#authorGuidelines>

CONTENT

LECTURES

V.V. Nikiforov, T.G. Suranova, T.Ya. Chernobrovkina,
Y.D. Yankovskaya, S.V. Burova
New Coronavirus Infection (Covid-19):
Clinical and Epidemiological Aspects 7

L.M. Farkhutdinova
Primary Hyperparathyroidism: Modern
Conception and Clinical Observation 14

CLINICAL GUIDELINES

A.V. Smirnov, B.V. Afanasyev, I.V. Poddubnaya,
V.A. Dobronravov, M.S. Khrabrova, E.V. Zakharova,
E.A. Nikitin, L.V. Kozlovskaya, I.N. Bobkova, V.V. Rameev,
M.M. Batyushin, I.S. Moiseev, E.I. Darskaya, O.V. Pirogova,
L.P. Mendeleeva, L.S. Biryukova
Monoclonal Gammopathy of Renal Significance:
Consensus of Hematologists and Nephrologists
of Russia on the Establishment of Nosology,
Diagnostic Approach and Rationale for Clone
Specific Treatment 22

REVIEW ARTICLES

G.G. Taradin, E.Yu. Ponomareva, G.A. Ignatenko,
N.T. Vatutin, B.D. Prendergast
Antibiotic Prophylaxis of Infective Endocarditis:
from the History of the Concept to Modern
Recommendations (Review) 39

ORIGINAL ARTICLE

N.Y. Grigoryeva, T.P. Ilyushina,
K.S. Kolosova, N.B. Koroleva,
A.A. Streltsova, D.V. Soloveva
Clinical Course of Coronary Heart Disease
Concomitant with Asthma 51

O.S. Ivanova, E.Y. Maychuk,
I.V. Voevodina
Assessment of Risk Factors of Cardiovascular
Diseases and Arterial Stiffness in Women of
Different Ages 59

I.G. Nikitin, A.S. Tikhomirova,
T.A. Zhinzhiro, E.V. Vinnytskaya,
Yu.G. Sandler, V.A. Kislyakov,
I.G. Fedorov
Liver Cirrhosis as the Outcome of Non-Alcoholic
Fatty Liver Disease Associated with *PNPLA3* Gene
RS738409 Polymorphism 68

O.O. Portyannikova, E.N. Romanova,
A.V. Govorin, S.M. Tswinger
Role of Gene Polymorphisms of Matrix
Metalloproteinases-2, -3 and -13 in the
Development of Coronary Artery Atherosclerosis
in Patients with Primary Polyosteoarthrosis 75

SINCE 2016, ARTICLES IN THE JOURNAL HAVE BEEN ACCEPTED
THROUGH THE EDITORIAL PLATFORM:

<http://www.medarhive.ru/jour/about/submissions#onlineSubmissions>

NEW GUIDELINES OF PUBLICATION FOR AUTHORS OF ARTICLES (2019):

<http://www.medarhive.ru/jour/about/submissions#authorGuidelines>

ЯКОВ МАКСИМОВИЧ ВАХРУШЕВ

(к 80-летию со дня рождения)



В сентябре 2020 г. исполняется 80 лет заслуженному работнику здравоохранения Удмуртской Республики, заслуженному врачу Российской Федерации, доктору медицинских наук, профессору, заведующему кафедрой пропедевтики внутренних болезней Ижевской государственной медицинской академии Якову Максимовичу Вахрушеву.

Я.М. Вахрушев родился в деревне Верх-Узгино Якшур-Бодьинского района Удмуртской Республики в семье колхозников. В детстве тяжёлые военные и послевоенные годы способствовали формированию трудолюбия, терпения и необыкновенному стремлению к знаниям. С 1960 по 1963 гг. служил в Советской Армии за рубежом. В 1969 году с отличием окончил Ижевский медицинский институт, а затем клиническую ординатуру и аспирантуру на кафедре госпитальной терапии, возглавляемого профессором Л.А. Лещинским. В 1974 г. защитил кандидатскую диссертацию, в 1986 г. — докторскую. С 1986 года заведует кафедрой пропедевтики внутренних болезней ИГМА.

С 1988 по 1995 гг. работал проректором по научной работе Ижевской государственной

медицинской академии. За это время им была проведена большая работа по активизации подготовки кадров и внедрению прогрессивной системы планирования научных исследований в академии. В течение ряда лет он в академии возглавляет проблемную комиссию «Пульмонология и фтизиатрия». Перед ним стояла задача активизировать научно-исследовательскую работу и подготовку кадров по данным специальностям. За короткое время были защищены 7 кандидатских и 3 докторских диссертаций.

Я.М. Вахрушев обладает высоким творческим потенциалом и ведёт активную научно-исследовательскую работу, укрепляет и расширяет научную школу. Одним из главных направлений научной деятельности является изучение проблем гастроэнтерологии. Фундаментальные труды по нейроэндокринной регуляции органов пищеварения существенно обогатили теоретическую и клиническую гастроэнтерологию. Впервые им совместно с акад. А.М. Уголевым была выдвинута гормональная теория развития специфического динамического действия пищи. Приоритетными являются его исследования по профилактике и консервативному лечению желчнокаменной болезни, эрозивных поражений желудочно-кишечного тракта и хронического панкреатита. На кафедре в течение ряда лет выполняются научно-исследовательские работы в рамках отраслевой программы по пульмонологии.

Я.М. Вахрушев является автором 1200 научных работ, в том числе 16 монографий, среди которых особой популярностью пользуются «Печень и гормоны» (1992), «Специфическое динамическое действие пищи» (1996), «Полипы желудка» (2005). Яков Максимович является научным руководителем (консультантом) 15 докторских и 50 кандидатских диссертаций. Многие его ученики возглавляют кафедры и являются руководителями лечебно-профи-

лактических учреждений. Он является редактором трудов 19 научно-практических конференций, имеет 4 патента на изобретения.

Педагогическая деятельность Я.М. Вахрушева отличается высоким уровнем и методической направленностью, профессионализмом, требовательностью к себе, преподавателям и обучающимся в клинике студентам, интернам, ординаторам и аспирантам. Он повседневное внимание уделяет совершенствованию учебного процесса, введению новых средств обучения, созданию методических руководств. Написанные им учебники «Непосредственное исследование больного», «Внутренние болезни», «От симптома к диагнозу...» выдержали уже несколько переизданий. Яков Максимович неутомимый труженик, щедро отдаёт свои знания и большой опыт своим ученикам, воспитывая молодые кадры в духе лучших врачебных традиций. Его содержательные лекции проходят при полной аудитории, демонстрации больных сопровождаются описанием патофизиологической сущности симптомов заболевания.

Как врач, Яков Максимович снискал себе репутацию вдумчивого диагноста и специалиста-терапевта. Ведёт большую лечебно-консультационную работу, как на клинической базе кафедры, так и в лечебно-профилактических учреждениях г. Ижевска и Удмуртской Республики. На его регулярных клинических обходах приобретают опыт врачебного мастерства клинические ординаторы, врачи-интерны, аспиранты, преподаватели и практические врачи. Яков Максимович требователен к подчинённым, поэтому к обходу ответственно готовится всё отделение, начиная от докладчика и заканчивая зав. отделением. Внедрение разработанных на кафедре новых методов диагностики, лечения и профилактики позволило

улучшить качественные показатели терапевтической помощи больным и получить экономическую эффективность при хронических заболеваниях пищеварительной системы и хронических неспецифических заболеваниях лёгких. При его непосредственном участии впервые в республике организована «Астма-школа», на базе клиники организован центр по лечебному питанию больных с аллергическими заболеваниями. Яков Максимович автор целевой комплексной программы Удмуртской Республики по охране окружающей среды.

Плодотворную научную и педагогическую деятельность Я.М. Вахрушев сочетает с большой общественной работой. При его активном участии происходило становление и развитие в академии факультета высшего сестринского образования. Он с 1985 г. возглавляет научное общество гастроэнтерологов Удмуртии, является членом правления научного общества гастроэнтерологов России. Яков Максимович член редакционного совета журналов «Терапевтический архив», «Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология», «Сибирский журнал гастроэнтерологии и гепатологии», «Здоровье, демография, экология финно-угорских народов».

За заслуги в развитии здравоохранения и медицинской науки, подготовку научных и медицинских кадров он награждён Почётной грамотой государственного совета Удмуртской Республики, Почётной грамотой Президента Удмуртской Республики, значком «Отличнику здравоохранения СССР», медалью им. Альфреда Нобеля. Ему присвоено почётное звание «Основатель научной школы». Он почётный академик Ижевской медицинской академии, член ряда зарубежных академий. Его имя занесено на Республиканскую доску почёта.

Редакция журнала «Архивъ внутренней медицины», сотрудники кафедры пропедевтики внутренних болезней и ученики сердечно поздравляют Якова Максимовича с юбилеем и желают ему здоровья, благополучия и творческого долголетия.

Автор — профессор кафедры пропедевтики внутренних болезней, доктор мед. наук Н.А. Хохлачева

**В.В. Никифоров^{1,2}, Т.Г. Суранова¹,
Т.Я. Чернобровкина^{2*}, Я.Д. Янковская², С.В. Бурова²**

¹ — Академия постдипломного образования ФГБУ ФНКЦ ФМБА России, кафедра гигиены, эпидемиологии и инфекционных болезней, Москва, Россия

² — ФGAOY BO PИMУ им. Н.И. Пирогова, кафедра инфекционных болезней и эпидемиологии лечебного факультета, Москва, Россия

НОВАЯ КОРОНАВИРУСНАЯ ИНФЕКЦИЯ (COVID-19): КЛИНИКО-ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ

**V.V. Nikiforov^{1,2}, T.G. Suranova¹, T.Ya. Chernobrovkina^{2*},
Y.D. Yankovskaya², S.V. Burova²**

¹ — Postgraduate Academy of Federal State Budgetary Institution Federal Scientific Medical Center Federal Medical and Biological Agency of Russia, Department of Hygiene, Epidemiology and Infectious Diseases, Moscow, Russia

² — Russian National Research Medical University n.a. N.I. Pirogov, Department of Infectious Diseases and Epidemiology, Moscow, Russia

New Coronavirus Infection (Covid-19): Clinical and Epidemiological Aspects

Резюме

Изменение окружающей среды, потепление климата, увеличение плотности населения высокая миграционная активность населения и другие факторы провоцируют появление и распространение новых инфекций по всему миру.

Появление в декабре 2019 года заболеваний, вызванных новым коронавирусом («coronavirus disease 2019»), уже вошло в историю как чрезвычайная ситуация международного значения. Известно, что наиболее распространенным клиническим проявлением новой инфекции является пневмония, а также у значительной части пациентов — респираторный дистресс-синдром. В нашей статье представлен краткий аналитический обзор данных временных методических рекомендаций Министерства здравоохранения Российской Федерации «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19)», версия 3 (03.03.20) и других литературных источников. Авторский коллектив выражает надежду, что эти данные будут полезны врачам при оказании медицинской помощи больным новой коронавирусной инфекцией, а также преподавателям при подготовке студентов и ординаторов.

Источник: Министерство здравоохранения Российской Федерации. Временные методические рекомендации «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19)», версия 4 (27.03.20). Доступно на: https://static-3.rosminzdrav.ru/system/attachments/attaches/000/049/881/original/COVID19_recomend_v4.pdf

Ключевые слова: COVID-19, коронавирус, клиника, диагностика, профилактика

Конфликт интересов

Авторы заявляют, что данная работа, её тема, предмет и содержание не затрагивают конкурирующих интересов

Источники финансирования

Авторы заявляют об отсутствии финансирования при проведении исследования

Статья получена 23.03.2020 г.

Принята к публикации 27.03.2020 г.

Для цитирования: Никифоров В.В., Суранова Т.Г., Чернобровкина Т.Я. и др. НОВАЯ КОРОНАВИРУСНАЯ ИНФЕКЦИЯ (COVID-19): КЛИНИКО-ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ. Архивъ внутренней медицины. 2020; 10(2): 87-93. DOI: 10.20514/2226-6704-2020-10-2-87-93

Abstract

Environmental change, climate warming, population density increase, high migration activity of the population and other factors provoke the emergence and spread of new infections around the world.

The emergence in December 2019 of diseases caused by the new coronavirus («coronavirus disease 2019») has already gone down in history as an emergency of international importance. It is known that the most common clinical manifestation of a new infection is pneumonia, and also in

*Контакты: Татьяна Яковлевна Чернобровкина, e-mail: tychernobr@gmail.com

*Contacts: Tatyana Ya. Chernobrovkina, e-mail: tychernobr@gmail.com

a significant part of patients — respiratory distress syndrome. Our article provides a brief analytical review of these temporary guidelines Ministry of Health of the Russian Federation «Prevention, Diagnosis and Treatment of a New Coronavirus Infection (COVID-19)», version 3 (03.03.20) and other published sources. The team of authors expresses the hope that these data will be useful to doctors in providing medical care to patients with a new coronavirus infection, as well as to teachers in preparing students and residents.

Source: Ministry of Health of the Russian Federation. Temporary guidelines «Prevention, diagnosis and treatment of new coronavirus infection (COVID-19)», version 4 (27.03.20). Available on: https://static-3.rosminzdrav.ru/system/attachments/attaches/000/049/881/original/COVID19_recomend_v4.pdf

Key words: COVID-19, coronavirus, clinic, diagnosis, prevention

Conflict of interests

The authors declare no conflict of interests

Sources of funding

The authors declare no funding for this study

Article received on 23.03.2020

Accepted for publication on 27.03.2020

For citation: Nikiforov V.V., Suranova T.G., Chernobrovkina T.Ya. et al. New Coronavirus Infection (Covid-19): Clinical and Epidemiological Aspects. The Russian Archives of Internal Medicine. 2020; 10(2): 87-93. DOI: 10.20514/2226-6704-2020-10-2-87-93

КТ — компьютерная томография, ОДН — острая дыхательная недостаточность, ОРДС — острый респираторный дистресс-синдром, ТОРС — тяжелый острый респираторный синдром

Введение

В новом тысячелетии человечество столкнулось с инфекционными болезнями, о которых никто не знал. На смену чуме и тифу пришли опасные вирусы. Изменение окружающей среды, потепление климата, увеличение плотности населения и другие факторы провоцируют их появление, а высокая миграционная активность населения способствует распространению по всему миру. Поистине, инфекции не знают границ.

По прогнозам ООН, к 2050 году население планеты достигнет 10 миллиардов человек. Это значит, что процессы миграции и урбанизации еще ускорятся [1]. Эпидемия COVID-19 («coronavirus disease 2019») уже вошла в историю как чрезвычайная ситуация международного значения. На текущий момент количество зараженных в мире превысило 470 тыс. человек [2]. Нам еще предстоит изучение особенностей этой эпидемии, извлечь уроки, проанализировать недостатки обеспечения биологической безопасности населения. Ясно одно: новые вирусы будут появляться, это неотъемлемая часть нашего мира. Человечество должно научиться противостоять этим угрозам.

Этиология и патогенез

Коронавирусная инфекция — острое вирусное заболевание с преимущественным поражением верхних дыхательных путей, вызываемое РНК-содержащим вирусом рода Betacoronavirus семейства Coronaviridae. Коронавирусы (лат. Coronaviridae) — семейство, включающее на январь 2020 года 40 видов РНК-содержащих сложно организованных вирусов, имеющих суперкапсид. Объединены в два подсемейства, которые поражают человека и животных. Название связано со строением вируса: из суперкапсида выда-

ются большие шиповидные отростки в виде булав, которые напоминают корону.

Вирионы размером 80-220 нм. Нуклеокапсид представляет собой гибкую спираль, состоящую из геномной плюс-нити РНК и большого количества молекул нуклеопротеина N. Имеет самый большой геном среди РНК-геномных вирусов. В его структуре выделяют суперкапсид, в который встроены гликопротеиновые тримерные шипы (пепломер), мембранный гликопротеин, малый оболочечный гликопротеин, гемагглютинин эстеразу (рис. 1).

Назначение «короны» у коронавирусов связано со специфическим механизмом проникновения через мембрану клетки путём имитации молекул, на которые реагируют трансмембранные рецепторы клеток (рис. 2).

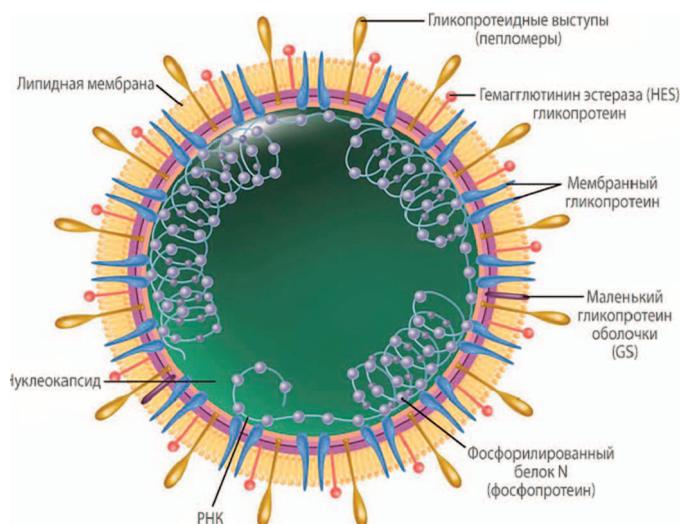


Рисунок 1. Строение коронавируса
Figure 1. Coronavirus structure

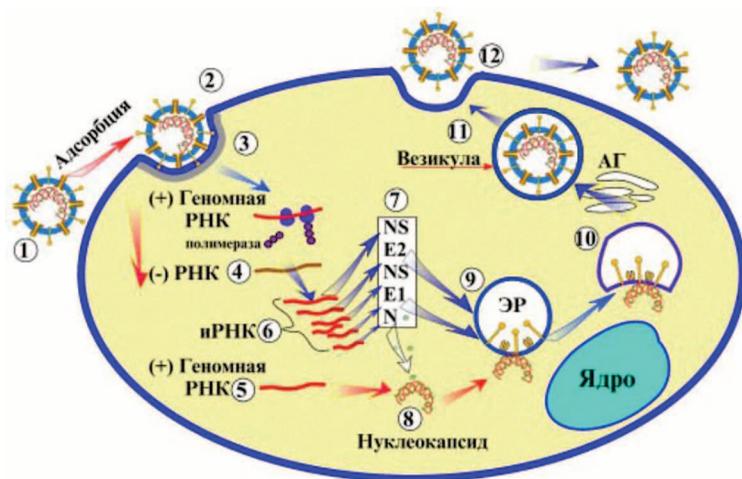


Рисунок 2. *Репродукция коронавирусов (А.А. Воробьев. Атлас по медицинской микробиологии, вирусологии и иммунологии. 2-е изд., перераб. и доп. Медицина. 2003; 236 с.)*
Figure 2. *Reproduction of coronaviruses (A.A. Vorobyov. Atlas on medical microbiology, virology and immunology. 2nd ed., Revised and additional. Medicine. 2003; 236 p.)*

Вирус адсорбируется на клетке-мишени (1) при помощи гликопротеина S и проникает в клетку при слиянии оболочки вируса и цитоплазматической мембраны клетки или посредством рецепторного эндоцитоза (2). Геномная РНК связывается с рибосомами и служит иРНК при синтезе РНК-зависимой РНК-полимеразы (3), которая затем считывает геномную РНК, синтезируя минус-нить полной длины (4). При транскрипции минус-нити синтезируется новая геномная плюс-нить РНК (5) и набор из 5-7 субгеномных иРНК (6). При трансляции каждой субгеномной иРНК синтезируется один белок (7). N-белок связывается в цитоплазме клетки с геномной РНК, в результате чего синтезируется спиральный нуклеокапсид (8). Гликопротеины S и M, или E1, E2, переносятся (9, 10) в эндоплазматическую сеть и аппарат Гольджи. Нуклеокапсид почкуется через мембраны внутрь эндоплазматической сети, содержащей вирусные гликопротеины S и M. Вирионы транспортируются к мембране клетки-хозяина (10) и выходят из клетки путем эндоцитоза (11).

В настоящее время известно о циркуляции среди населения четырёх коронавирусов (HCoV-229E, -OC43, -NL63, -HKU1), которые круглогодично присутствуют в структуре ОРВИ, и, как правило, вызывают поражение верхних дыхательных путей лёгкой и средней степени тяжести.

До 2002 года коронавирусы рассматривались в качестве агентов, вызывающих нетяжёлые заболевания верхних дыхательных путей (с крайне редкими летальными исходами). В конце 2002 года появился коронавирус (SARS-CoV), возбудитель атипичной пневмонии, который вызывал тяжёлый острый респираторный синдром (ТОРС) у людей. Данный вирус относится к роду Betacoronavirus. Природным резервуаром SARS-CoV служат летучие мыши, промежуточные хозяева — верблюды и гималайские циветты. Всего за период эпидемии в 37 странах мира зарегистрировано более 8 тыс. случаев, из них 774 со смертельным исходом. С 2004 года новых случаев атипичной пневмонии, вызванной SARS-CoV, не зарегистрировано.

В 2012 году мир столкнулся с новым коронавирусом (MERS-CoV), возбудителем ближневосточного респираторного синдрома, принадлежащим к роду Betacoronavirus. Основным природным резервуаром коронавирусов MERS-CoV являются летучие мыши и одногорбые верблюды (дромадеры). С 2012 года зарегистрировано 2 519 случая коронавирусной инфекции, вызванной вирусом MERS-CoV, из которых 866 закончились летальным исходом. Все случаи заболевания географически ассоциированы с Аравийским полуостровом (82% случаев зарегистрированы в Саудовской Аравии). MERS-CoV продолжает циркулировать и вызывать новые случаи заболевания [3].

Всемирная организация здравоохранения 11 февраля 2020 г. присвоила официальное название инфекции, вызванной новым коронавирусом, — COVID-19 («Coronavirus disease 2019») [1]. Международный комитет по таксономии вирусов 11 февраля 2020 г. присвоил собственное название возбудителю инфекции COVID-19 — **SARS-CoV-2**.

Новый коронавирус SARS-CoV-2 представляет собой одноцепочечный РНК-содержащий вирус, относится к семейству Coronaviridae, относится к линии Beta-CoV B.

Вирус отнесен ко II группе патогенности, как и некоторые другие представители этого семейства (вирус SARS-CoV, MERS-CoV).

Коронавирус SARS-CoV-2 предположительно является рекомбинантным вирусом между коронавирусом летучих мышей и неизвестным по происхождению коронавирусом. Генетическая последовательность SARS-CoV-2 сходна с последовательностью SARS-CoV по меньшей мере на 79% [4].

Основными клетками-мишенями для коронавирусов являются клетки альвеолярного эпителия, в цитоплазме которых происходит репликация вируса. После сборки вирионов они переходят в цитоплазматические вакуоли, которые мигрируют к мембране клетки и путем экзоцитоза выходят во внеклеточное пространство. Экспрессии антигенов вируса на поверхность клетки до выхода вирионов из клетки не происходит, поэтому антителообразование и синтез интерферонов стимулируются относительно поздно. Образование синцития под воздействием вируса обуславливает возможность последнего быстро распространяться в ткани. Действие вируса вызывает повышение проницаемости клеточных мембран и усиленный транспорт жидкости, богатой альбумином, в интерстициальную ткань лёгкого и просвет альвеол. При этом разрушается сурфактант, что ведёт к коллапсу альвеол, в результате резкого нарушения газообмена развивается острый респираторный дистресс-синдром (ОРДС). Иммуносупрессивное состояние больного способствует развитию оппортунистических бактериальных и микотических инфекций респираторного тракта.

Патогенез новой коронавирусной инфекции изучен недостаточно. Данные о длительности и напряженности иммунитета в отношении SARS-CoV-2 в настоящее время отсутствуют. Иммунитет при инфекциях, вызванных другими представителями семейства коронавирусов, не стойкий и возможно повторное заражение.

Эпидемиология

Природным резервуаром вируса SARS-CoV-2 являются летучие мыши. Дополнительным резервуаром могут служить млекопитающие, поедающие летучих мышей, с дальнейшим распространением среди людей. Филогенетические исследования выделенных штаммов показали, что геномные последовательности вирусов, найденных в летучих мышах, на 99 процентов идентичны тем, что выделены у пациентов с COVID-19.

В настоящее время основным источником инфекции является инфицированный человек, в том числе находящийся в конце инкубационного, продромального периода (начало выделения вируса из клеточных мишеней) и во время клинических проявлений. Механизм передачи — аспирационный. Пути передачи: воздушно-капельный (выделение вируса при кашле, чихании, разговоре) при контакте на близком расстоянии.

Контактно-бытовой путь реализуется через факторы передачи: воду, пищевые продукты и предметы (дверные ручки, экраны смартфонов), контаминированные возбудителем. Риск переноса вируса с рук на слизистые оболочки глаз, носовой и ротовой полости и заболевания доказан. Возможна реализация фекально-орального механизма (в образцах фекалий от пациентов, заражённых SARS-CoV-2, был обнаружен возбудитель).

Установлен факт реализации искусственного механизма передачи SARS-CoV-2. В КНР зарегистрировано более 1700 подтвержденных случаев заболевания медицинских работников, оказывавших помощь больным COVID-19 [4].

Восприимчивость к возбудителю высокая у всех групп населения. К группам риска тяжёлого течения заболевания и риска летального исхода относятся люди старше 60 лет, пациенты с хроническими болезнями (болезнями органов дыхания, сердечно-сосудистой системы, сахарным диабетом, онкологическими заболеваниями). Летальность варьирует от 2 до 4%.

Вирус SARS-CoV-2 характеризуется низкой устойчивостью в окружающей среде. Погибает под воздействием УФО, дезинфекционных средств, при нагревании до 40°C в течение 1 часа, до 56°C — за 30 мин. На поверхности предметов при 18-25°C сохраняет жизнеспособность от 2 до 48 час.

Клиническая картина

Инкубационный период при COVID-19: от 2 до 14 сут., в среднем 5-7 суток. Для сравнения, инкубационный период для сезонного гриппа составляет около 2 дней.

Среди первых симптомов COVID-19 зарегистрировано повышение температуры тела (90%), кашель — сухой или с небольшим количеством мокроты (80%), одышка (55%), миалгии и утомляемость (44%), ощу-

щение сдавленности в грудной клетке (20%), а также головные боли (8%), кровохарканье (5%), диарея и тошнота (3%). Данные симптомы в дебюте инфекции могут наблюдаться и при отсутствии повышения температуры тела [5].

Клинические варианты и проявления COVID-19:

1. острая респираторная вирусная инфекция легкого течения;
 2. пневмония без дыхательной недостаточности;
 3. пневмония с острой дыхательной недостаточностью (ОДН);
 4. ОРДС;
 5. сепсис;
 6. септический (инфекционно-токсический) шок.
- Гипоксемия (снижение SpO₂ менее 88%) развивается более чем у 30% пациентов.

Различают легкие, средние и тяжелые формы COVID-19.

У большинства пациентов с тяжелым течением COVID-19 на первой неделе заболевания развивается пневмония. При перкуссии определяется притупление легочного звука. В легких с обеих сторон выслушиваются влажные крепитирующие, мелкопузырчатые хрипы. На высоте вдоха хрипы становятся более интенсивными, после кашля они не исчезают, не меняются в зависимости от положения тела больного (сидя, стоя, лежа). При рентгенографии отмечается инфильтрация в периферических отделах легочных полей. При прогрессировании процесса инфильтрация нарастает, зоны поражения увеличиваются, присоединяется ОРДС.

Сепсис и инфекционно-токсический шок развиваются при прогрессировании инфекции.

Диагностика

Диагноз устанавливается на основании данных эпидемиологического анамнеза, клинического обследования и результатов лабораторных исследований.

При сборе эпидемиологического анамнеза необходимо учитывать посещение пациентом в течение предшествующих 14 дней неблагополучных по COVID-19 стран и регионов, наличие тесных контактов за это время с лицами, прибывшими из эндемичных районов, а также контактов с лицами, у которых диагноз подтвержден лабораторно.

Лабораторная диагностика общая:

- общий (клинический) анализ крови с определением уровня эритроцитов, гематокрита, лейкоцитов, тромбоцитов, лейкоцитарной формулы;
- биохимический анализ крови (мочевина, креатинин, электролиты, печеночные ферменты, билирубин, альбумин, глюкоза). Биохимический анализ крови не дает какой-либо специфической информации, но обнаруживаемые отклонения могут указывать на наличие органной дисфункции, деком-

- пенсацию сопутствующих заболеваний и развитие осложнений, имеют определенное прогностическое значение, оказывают влияние на выбор лекарственных средств и/или режим их дозирования;
- исследование уровня С-реактивного белка (СРБ) в сыворотке крови. Уровень СРБ коррелирует с тяжестью течения, распространенностью воспалительной инфильтрации и прогнозом при пневмонии;
 - пульсоксиметрия с измерением SpO_2 для выявления дыхательной недостаточности и оценки выраженности гипоксемии. Пульсоксиметрия является скрининговым методом, позволяющим выявлять пациентов с гипоксемией, нуждающихся в респираторной поддержке и оценивать ее эффективность;
 - пациентам с признаками ОДН (SpO_2 менее 90% по данным пульсоксиметрии) рекомендуется исследование газов артериальной крови с определением PaO_2 , $PaCO_2$, pH, бикарбонатов, лактата;
 - пациентам с признаками ОДН рекомендуется выполнение коагулограммы с определением протромбинового времени, международного нормализованного отношения и активированного частичного тромбопластинового времени.

Инструментальная диагностика:

- компьютерная томография (КТ) легких рекомендуется всем пациентам с подозрением на пневмонию. КТ легких является более чувствительным методом для диагностики вирусной пневмонии. Основными находками при пневмонии являются двусторонние инфильтраты в виде «матового стекла» или консолидации, имеющие преимущественное распространение в нижних и средних зонах легких;
- при отсутствии возможности выполнения КТ проводится обзорная рентгенография органов грудной клетки в передней прямой и боковой проекциях (при неизвестной локализации воспалительного процесса целесообразно выполнять снимок в правой боковой проекции). При рентгенографии грудной клетки выявляют двусторонние сливные инфильтративные затемнения. Чаще всего наиболее выраженные изменения локализуются в базальных отделах легких. Также может присутствовать и небольшой плевральный выпот;
- электрокардиография в стандартных отведениях рекомендуется всем пациентам. Данное исследование не несет в себе какой-либо специфической информации, однако в настоящее время известно, что вирусная инфекция и пневмония помимо декомпенсации хронических сопутствующих заболеваний увеличивают риск развития нарушений ритма и острого коронарного синдрома, своевременное выявление которых значимо влияет на прогноз. Кроме того, определенные изменения на ЭКГ (например, удлинение интервала QT) требуют внимания при оценке кардиотоксичности ряда антибактериальных препаратов.

Принятие решения о необходимости госпитализации:

- а) при анамнестических данных, указывающих на вероятность инфекции, вызванной SARS-CoV-2, независимо от степени тяжести состояния больного, показана госпитализация в инфекционную больницу/отделение с соблюдением всех противоэпидемических мер;
- б) при отсутствии подозрений на инфекцию, вызванную SARS-CoV-2, решение о госпитализации зависит от степени тяжести состояния и вероятного другого диагноза.

Лабораторная диагностика специфическая:

- выявление РНК SARS-CoV-2 методом ПЦР

Основным видом биоматериала для лабораторного исследования является материал, полученный при взятии мазка из носа, носоглотки и/или ротоглотки, а также промывные воды бронхов, полученные при фибробронхоскопии (бронхоальвеолярный лаваж), мокрота, биопсийный или аутопсийный материал легких, цельная кровь, сыворотка, моча.

Все образцы, полученные для лабораторного исследования, являются потенциально опасными и при работе с ними следует выполнять требования СП 1.3.3118-13 «Безопасность работы с микроорганизмами I–II групп патогенности». Медицинские работники, которые собирают и/или транспортируют клинические образцы в лабораторию, должны быть обучены практике безопасного обращения с биоматериалом, строго соблюдать меры предосторожности и использовать средства индивидуальной защиты.

Образцы биологических материалов направляют в научно-исследовательскую организацию Роспотребнадзора или Центр гигиены и эпидемиологии в субъекте Российской Федерации (приложение 2 временных рекомендаций Роспотребнадзора от 21 января 2020 года по лабораторной диагностике новой коронавирусной инфекции, вызванной SARS-CoV-2) с учетом удобства транспортной схемы.

Для дифференциальной диагностики у всех заболевших проводят исследования методом ПЦР на возбудители респираторных инфекций: вирусы гриппа типа А и В, риновирусы, респираторно-синцитиальные вирусы, вирусы парагриппа, аденовирусы, человеческие метапневмовирусы, MERS-CoV. Обязательно проведение и микробиологической диагностики на *Haemophilus influenzae* type B, *Streptococcus pneumoniae*, *Legionella pneumophila*, *Mycoplasma pneumoniae*.

Терапия

На сегодня нет доказательств эффективности применения при COVID-19 каких-либо лекарственных препаратов.

В рамках оказания медицинской помощи необходим мониторинг состояния пациента для выявления признаков клинического ухудшения, таких как

быстро прогрессирующая ОДН и сепсис, назначение терапии в соответствии с состоянием пациента. Пациенты, инфицированные SARS-CoV-2, должны получать поддерживающую симптоматическую терапию.

Анализ данных литературы по клиническому опыту ведения пациентов с атипичной пневмонией, связанной с коронавирусами SARS-CoV и MERS-CoV, позволяет выделить несколько препаратов этиологической направленности, которые, как правило, используются в комбинации. К ним относятся рибавирин, лопинавир+ритонавир [6] и препараты интерферонов.

Однако результаты применения данных препаратов не позволяют сделать однозначный вывод об их эффективности/неэффективности, в связи с чем их применение допустимо по решению врачебной комиссии в установленном порядке в случае, если возможная польза для пациента превысит риск.

Использование препаратов этиотропной направленности оправдано в случае среднетяжелого и тяжелого течения инфекции, когда предполагаемая польза превышает потенциальный риск развития нежелательных явлений.

Перечень возможных к назначению лекарственных препаратов для этиотропной терапии инфекции, вызываемой коронавирусом SARS-CoV-2 указан во Временных методических рекомендациях МЗ РФ (4 версия).

Согласно рекомендациям ВОЗ возможно назначение препаратов с предполагаемой этиотропной эффективностью off-label, при этом их применение должно соответствовать этическим нормам, рекомендованным ВОЗ, и осуществляться на основании Федерального закона от 21 ноября 2011 г. № 323-ФЗ «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации», Федерального закона от 12 апреля 2010 г. № 61-ФЗ «Об обращении лекарственных средств», Национального стандарта Российской Федерации ГОСТ Р ИСО 14155-2014 «Надлежащая клиническая практика», приказа Министерства здравоохранения Российской Федерации от 1 апреля 2016 г. № 200н «Об утверждении правил надлежащей клинической практики» (зарегистрирован Министерством юстиции Российской Федерации 23 августа 2016 г., регистрационный № 43357), Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации (ВМА) об этических принципах проведения исследований с участием человека в качестве субъекта, декларированных на 64-ой Генеральной ассамблее ВМА, Форталеза, Бразилия, 2013 г.

В феврале этого года в совместном проекте китайские и немецкие ученые синтезировали особую группу препаратов (альфа-кетоамиды), которые обладают способностью ингибировать основные протеазы различных вирусов, включая SARS-CoV-2. Исследователи определили трехмерную кристаллическую структуру главной протеазы SARS-CoV-2 и модифицировали молекулу альфа-кетоами-

да за счет амидной связи P3-P2, включенной в пиридиноное кольцо, что способствовало специфическому ингибированию коронавирусов. Благодаря этому период полувыведения альфа-кетоамида увеличился в три раза, а растворимость — в 19 раз, что, однако, привело к некоторому снижению эффективности. В эксперименте на мышах при ингаляции альфа-кетоамид продемонстрировал выраженный легочный тропизм и отсутствие побочных эффектов [7].

Патогенетическая терапия включает введение в организм достаточного количества жидкости (до 3,5 литра в сутки) при отсутствии противопоказаний, энтеросорбенты (диоксид кремния коллоидный, полиметилсилоксанаполигидрат и другие).

У пациентов в тяжелом состоянии инфузионная терапия проводится под контролем артериального давления, аускультативной картины легких, диуреза и других показателей. С целью профилактики отека головного мозга и отека легких пациентам целесообразно проводить инфузионную терапию на фоне форсированного диуреза. С целью улучшения отхождения мокроты при продуктивном кашле назначают ацетилцистеин, амброксол, карбоцистеин и другие комбинированные препараты.

При наличии бронхообструктивного синдрома активно используется ингаляционная бронхолитическая (через небулайзер) терапия с использованием сальбутамола, фенотерола и комбинированных средств.

Симптоматическая терапия включает применение ибупрофена и парацетамола при температуре выше 38,0°C. Для лечения ринита, фарингита, при заложенности и/или выделениях из носа используют солевые средства для местного применения на основе морской воды (изотонических, а при заложенности — гипертонических), различные растворы с антисептическим действием.

Пациентам с клинико-лабораторными признаками коронавирусной пневмонии показано назначение антимикробных препаратов (респираторные фторхинолоны, цефалоспорины 3 и 4 поколения, карбапенемы, линезолид и др.) в связи с высоким риском бактериальной суперинфекции. Выбор антибиотика и способ введения осуществляется на основании тяжести состояния пациента, наличия сопутствующих заболеваний и результатов микробиологической диагностики.

Развитие ОДН является одним из наиболее частых осложнений тяжелой вирусной пневмонии. Алгоритм оказания помощи при развитии ОДН строится на основании общих принципов респираторной терапии. Оптимальным уровнем эффективности кислородотерапии является повышение сатурации кислорода выше 90%, или наличие стойкого роста этого показателя. При отсутствии эффекта от первичной респираторной терапии — оксигенотерапии через маску или носовые катетеры, целесообразно решить вопрос о применении искусственной вентиляции легких.

Профилактика

Специфическая профилактика (вакцина) против COVID-19 в настоящее время не разработана.

Для медикаментозной профилактики COVID-19 у взрослых возможно интраназальное введение рекомбинантного интерферона альфа (у беременных только рекомбинантного интерферона альфа 2b).

Мероприятия по предупреждению завоза и распространения COVID-19 на территории РФ регламентированы Распоряжениями Правительства РФ от 30.01.2020 г. № 140-р, от 31.01.2020 г. № 154-р, от 03.02.2020 г. № 194-р, от 18.02.2020 № 338-ри Постановлениями Главного государственного санитарного врача РФ от 24.01.2020 № 2, от 31.01.2020 г. № 3 и др. Неспецифическая профилактика представляет собой мероприятия, направленные на предотвращение распространения инфекции, и проводится в отношении источника инфекции (больной человек), механизма передачи возбудителя инфекции, а также потенциально восприимчивого контингента (защита лиц, находящихся и/или находившихся в контакте с больным человеком).

Мероприятия в отношении источника инфекции: изоляция больных в боксированные помещения/палаты инфекционного стационара; уход и лечение; выписка после двукратного отрицательного результата обследования на коронавирус SARS-CoV-2.

Мероприятия, направленные на механизм передачи возбудителя инфекции [8]:

- соблюдение правил личной гигиены (мыть руки с мылом, использовать одноразовые салфетки при чихании и кашле, прикасаться к лицу только чистыми салфетками или вымытыми руками);
- использование одноразовых медицинских масок, которые должны меняться каждые 2 часа;
- использование защитной одежды для медработников;
- проведение дезинфекционных мероприятий;
- утилизация медицинских отходов класса В;
- эвакуация больных специальным транспортом.

Своевременное обращение в лечебные учреждения за медицинской помощью в случае появления симптомов острой респираторной инфекции является одним из ключевых факторов профилактики осложнений.

Заключение

Изменение окружающей среды, потепление климата, увеличение плотности населения, развитие биотехнологий и другие факторы провоцируют появление, а все возрастающие миграционные потоки и процессы глобализации экономики способствует распространению новых инфекций.

Биологические угрозы, связанные с эпидемиями инфекционных болезней, имеют глобальный характер. Эпидемия COVID-19 — не последняя угроза в XXI веке. Все страны должны быть готовы к координированным действиям по предупреждению возникновения

и распространения инфекций, к своевременной их диагностике, к разработке методов лечения и профилактики, к созданию вакцин.

Вклад авторов:

Все авторы внесли существенный вклад в подготовку работы, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией

Т.Г. Суранова: сбор и анализ материалов рукописи, редактирование текста

Т.Я. Чернобровкина, Я.Д. Янковская, С.В. Бурова: написание и редактирование текста

В.В. Никифоров: концепция и дизайн обзора, редактирование текста, утверждение итогового варианта текста рукописи

Contribution of Authors:

All the authors contributed significantly to the study and the article, read and approved the final version of the article before publication

T.G. Suranova: collection and analysis of manuscript materials, text editing
T.Ya. Chernobrovkina, Y.D. Yankovskaya, S.V. Burova: writing of the text, text editing

V.V. Nikiforov: concept and design of the article, text editing, final manuscript approval

Список литературы / References:

1. Всемирная организация здравоохранения. Клиническое руководство по ведению пациентов с тяжелой острой респираторной инфекцией при подозрении на инфицирование новым коронавирусом (2019-nCoV). Временные рекомендации. Дата публикации: 25 января 2020 г. [Электронный ресурс]. URL: http://www.euro.who.int/__data/assets/pdf_file/0020/426206/RUS-Clinical-Management-ofNovel_CoV_Final_without-watermark.pdf?ua=1. (дата обращения 23.03.2020 г.)
World Health Organization. Clinical guidelines for the management of patients with severe acute respiratory infections with suspected infection with a new coronavirus (2019-nCoV). Temporary recommendations. Publication Date: January 25, 2020. [Electronic resource]. URL: http://www.euro.who.int/__data/assets/pdf_file/0020/426206/RUS-Clinical-Management-ofNovel_CoV_Final_without-watermark.pdf?ua=1. (date of the application: 23.03.2020) [In Russian]
2. Coronavirus (Covid-19). [Электронный ресурс]. URL: <https://coronavirus-monitor.ru>. (дата обращения 23.03.2020 г.)
Coronavirus (Covid-19). [Electronic resource]. URL: <https://coronavirus-monitor.ru>. (date of the application: 23.03.2020) [In Russian]
3. Alserhi H., Wali G., Alshukairi A., Alraddadi B. Impact of Middle East respiratory syndrome coronavirus (MERS-CoV) on pregnancy and perinatal outcome. BMC Infect Dis. 2016; 16: 105-108.
4. Bassetti M. The Novel Chinese Coronavirus (2019-nCoV) Infections: challenges for fighting the storm. <https://doi.org/10.1111/eci.13209> URL: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/eci.13209>
5. Gu J., Han B., Jian Wang J. COVID-19: Gastrointestinal manifestations and potential fecal-oral transmission. Gastroenterology. 2020. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2020.02.054>
6. Cao B., Wang Y., Wen D. et al. A Trial of Lopinavir–Ritonavir in Adults Hospitalized with Severe Covid-19. New England Journal of Medicine. 2020; DOI: 10.1056/NEJMoa2001282.
7. Zhang L., Lin D., Sun X. et al. Crystal structure of SARS-CoV-2 main protease provides a basis for design of improved α -ketoamide inhibitors. Science. 2020. doi.10.1126/science.abb3405.
8. Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека. О новой коронавирусной инфекции. [Электронный ресурс]. URL: https://rospotrebnadzor.ru/region/korono_virus/punkt.php. (дата обращения 23.03.2020 г.)
Federal Service for Supervision of Consumer Rights Protection and Human Well-Being. About a new coronavirus infection. [Electronic resource]. URL: https://rospotrebnadzor.ru/region/korono_virus/punkt.php. (date of the application: 23.03.2020) [In Russian]

Л.М. Фархутдинова

Башкирский государственный медицинский университет МЗ РФ, Уфа, Россия

ПЕРВИЧНЫЙ ГИПЕРПАРАТИРЕОЗ: СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ И КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

L.M. Farkhutdinova

Bashkir State Medical University, Ufa, Russia

Primary Hyperparathyroidism: Modern Conception and Clinical Observation

Резюме

Статья посвящена одной из актуальных медико-социальных проблем — первичному гиперпаратиреозу, поздняя диагностика которого приводит к развитию тяжелых осложнений и повышению риска преждевременной смерти. В отличие от развитых стран, где 80% случаев представлены мягкими формами заболевания, в Российской Федерации этот показатель не превышает 30%, в то время как 70% составляют манифестные формы. Для своевременного выявления болезни необходима широкая осведомленность врачей различных специальностей в вопросах диагностики аденомы паращитовидной железы. В статье отражены основные этапы изучения заболевания, рассмотрен патогенез клинических проявлений первичного гиперпаратиреоза, классическими симптомами которого являются изменения со стороны органов-мишеней парат-гормона — костной ткани, мочевыделительной системы и желудочно-кишечного тракта. Костные нарушения представляют собой самое распространенное проявление гиперпаратиреоза и характеризуются усилением метаболизма костной ткани с прогрессирующим снижением минеральной плотности. К типичным изменениям со стороны почек относятся нефролитиаз и нефрокальциноз с формированием почечной недостаточности. Желудочно-кишечными признаками гиперпаратиреоза являются эрозии и язвы желудка и 12-перстной кишки, склонные к кровотечениям, рецидивирующий панкреатит. Диагностика заболевания основана на результатах лабораторных исследований, характеризующихся повышенным уровнем в крови кальция и парат-гормона. Визуализацию парааденомы в большинстве случаев обеспечивают ультразвуковое исследование и сцинтиграфия. Удаление аденомы паращитовидной железы является наиболее эффективным методом лечения. Представлен клинический случай тяжелой формы заболевания, свидетельствующий об острой необходимости принятия мер по решению проблемы первичного гиперпаратиреоза.

Ключевые слова: *первичный гиперпаратиреоз, аденома паращитовидной железы, гиперкальциемия*

Конфликт интересов

Авторы заявляют, что данная работа, её тема, предмет и содержание не затрагивают конкурирующих интересов

Источники финансирования

Авторы заявляют об отсутствии финансирования при проведении исследования

Статья получена 21.01.2020 г.

Принята к публикации 23.03.2020 г.

Для цитирования: Фархутдинова Л.М. ПЕРВИЧНЫЙ ГИПЕРПАРАТИРЕОЗ: СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ И КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ. Архивъ внутренней медицины. 2020; 10(2): 94-101. DOI: 10.20514/2226-6704-2020-10-2-94-101

Abstract

The article is devoted to one of the actual medical and social problems — primary hyperparathyroidism, the late diagnosis of which leads to the development of severe complications and an increased risk of premature death. Unlike developed countries, where 80% of cases are represented by mild forms of the disease, in the Russian Federation this indicator does not exceed 30%, while 70% are manifest forms. Widespread awareness of doctors of various specialties in the diagnosis of parathyroid adenoma is necessary for the timely detection of the disease. The article reflects the main stages of the study of the disease, the pathogenesis of the clinical manifestations of primary hyperparathyroidism, the classic symptoms of which are changes in the target organs of the parathyroid hormone — bone tissue, urinary system and gastrointestinal tract, is considered. Bone disorders are the most common manifestation of hyperparathyroidism and are characterized by increased bone metabolism with a progressive decrease in bone mineral density. Typical changes in the kidneys include nephrolithiasis and nephrocalcinosis, causing the formation of renal failure. Gastrointestinal

*Контакты: Лейла Муратовна Фархутдинова, e-mail: farkhutdinova@gmail.com

*Contacts: Leila M. Farkhutdinova, e-mail: farkhutdinova@gmail.com

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-3505-6042>

signs of hyperparathyroidism are erosion and ulcers of the stomach and duodenum, prone to bleeding, recurrent pancreatitis. Diagnosis of the disease is based on laboratory results, characterized by elevated levels of calcium and parathyroid hormone in the blood. Visualization of the paradenomas in most cases is provided by ultrasound and scintigraphy. Removal of parathyroid adenoma is the most effective treatment. A clinical case of a severe form of the disease is presented, indicating an urgent need to take measures to solve the problem of primary hyperparathyroidism.

Key words: *primary hyperparathyroidism, parathyroid adenoma, hypercalcemia*

Conflict of interests

The authors declare no conflict of interests

Sources of funding

The authors declare no funding for this study

Article received on 21.01.2020

Accepted for publication on 23.03.2020

For citation: Farkhutdinova L.M. Primary Hyperparathyroidism: Modern Conception and Clinical Observation. The Russian Archives of Internal Medicine. 2020; 10(2): 94-101. DOI: 10.20514/2226-6704-2020-10-2-94-101

ПППТ — первичный гиперпаратиреоз

*В вопросах естествознания...познание явлений есть то,
что ведет нас к изысканию и нахождению причины.*

Галилео Галилей

Актуальность

Первичный гиперпаратиреоз (ПППТ) — эндокринное заболевание, представляющее собой острую медико-социальную проблему, что обусловлено главным образом низким уровнем диагностики. Встречается с частотой 1–2 случая на 1000 населения и входит в группу наиболее распространенных болезней эндокринной системы. Несвоевременное выявление является причиной развития тяжелых инвалидизирующих осложнений — остеопоротических переломов, рецидивирующего камнеобразования в мочевыводящих путях и нефрокальциноза с почечной недостаточностью, желудочно-кишечных кровотечений и др., а также повышенного риска преждевременной смерти. Вместе с тем, ранняя диагностика первичного гиперпаратиреоза позволяет достичь излечения [1, 2].

Из истории вопроса

В 1880г. шведский исследователь Ивар Сандстрём (1852–1889) впервые описал у человека участки железистой ткани, расположенные на задней поверхности щитовидной железы, и назвал эти образования паращитовидными железами (ПЩЖ), считая их недоразвитой тиреоидной тканью. Десять лет спустя, в 1890г., французский физиолог Евген Глей (1857–1930), изучая у собак функцию паращитовидных желез установил, что удаление щитовидной железы вместе с паращитовидными вызывает у подопытных животных тетанию. К этому времени были описаны случаи судорожного синдрома у пациентов, перенесших тиреоидэктомию, и открытие Глея пролило свет на причину данного осложнения. В 1905г. канадско-американский исследователь Уильям Джордж Макколлум (1874–1944) установил, что посттиреоидэктомическая тетания связана с развитием гипокаль-

циемии вследствие повреждения паращитовидных желез и доказал, что последние являются самостоятельным эндокринным органом, влияющим на кальциевый обмен.

В 1925г. канадский биохимик Джеймс Бертрам Коллип (1892–1965) выделил гормон паращитовидной железы — паратгормон (ПТГ), а почти через 40 лет, в 1963г., американские ученые Соломон Берсон (1918–1972) и Розалин Ялоу (1921–2011) разработали радиоиммунный метод определения паратгормона. Еще через 30 лет, в 1993г., был обнаружен кальциевый рецептор на поверхности паратиреоцитов. Благодаря перечисленным открытиям, к концу XX в. были выяснены вопросы регуляции паратиреоидной функции и патогенез различных нарушений.

История изучения первичного гиперпаратиреоза также началась в последнем десятилетии XIX в. В 1891г. немецкий патологоанатом Фридрих Даниель фон Реклингхаузен (1833–1910) сообщил о тяжелом поражении костной системы, в результате которого при патологоанатомическом исследовании кости без усилий резались ножом, а череп легко сдавливался как резиновый мяч. Заболевание было названо по имени исследователя фиброзно-кистозным остеоитом Реклингхаузена, но его генез несколько десятилетий оставался неизвестным. Через 15 лет, в 1906г., австрийский патолог Якоб Эрдгейм (1874–1937) обнаружил у пациента с болезнью Реклингхаузена опухоль ПЩЖ, развитие которой объяснил компенсаторным увеличением органа в ответ на поражение костной ткани. Исходя из этих представлений, в течение последующих двадцати лет данное заболевание лечили экстрактом паращитовидной железы или подсадкой этого органа.

Соотечественник Эрдгейма, профессор Фридрих Шлягенхофер, в 1915г. впервые высказал противоположное мнение, что разрушение скелета является следствием паратиромы, удаление которой приведет

к излечению, однако не нашел поддержки. В 1924г. на съезде патологов российский патологоанатом Арсений Васильевич Русаков (1885–1953) также выступил с предложением об экстирпации опухоли ПЩЖ для лечения фиброзно-кистозного остеита, что снова было отвергнуто. В 1925г. австрийский хирург Феликс Мандль (1892–1957) после безуспешного лечения пациента с тяжелой формой фиброзно-кистозного остеита Реклингхаузена подсадками парацитовидных желез удалил паратиреоидную опухоль размером 25×12×15 мм, в результате уровень кальция в крови и моче нормализовался, состояние больного быстро улучшилось и уже через несколько дней он мог самостоятельно ходить. С этого момента болезнь Реклингхаузена получила современное название «первичный гиперпаратиреоз», указывающее на первичность поражения ПЩЖ по отношению к паратиреоидной остеодистрофии, и основным методом лечения стала парааденомэктомия.

Первые десятилетия изучения болезни фиброзно-кистозный остеит считался единственным специфическим проявлением. В 1934г. американский эндокринолог Фуллер Олбрайт (1900–1969) впервые сообщил, что 80% больных имеют нарушения со стороны мочевыводящей системы — уролитиаз или нефрокальциноз. В 1946г. была установлена связь ПГПТ с развитием пептических язв в желудке и 12-перстной кишке. В 1950-е гг. появились сведения о психических расстройствах при ПГПТ, позднее выявлен повышенный риск сердечно-сосудистых нарушений (артериальная гипертензия, гипертрофия миокарда левого желудочка, диастолическая дисфункция левого желудочка, нарушения ритма и проводимости сердца), сахарного диабета 2-го типа, дислипидемии, однако их связь с ПГПТ требует дополнительных исследований [3].

Вплоть до второй половины XX в. ПГПТ считался редкой патологией. В 1970-е гг. применение автоматического биохимического анализатора в Соединённых Штатах Америки и Западной Европе позволило выявить широкую распространенность гиперкальциемии вследствие ПГПТ, который стал рассматриваться как одна из наиболее актуальных проблем в медицине. По результатам исследования, около 80% случаев ПГПТ составили клинически выраженные формы и примерно 20% — малосимптомные. На Западе, благодаря изучению проблемы ПГПТ и активному выявлению заболевания на ранних стадиях, к 2004г. ситуация кардинально изменилась: 80% случаев стали составлять мягкие формы болезни и 20% — манифестные. Последнее десятилетие такое же соотношение манифестных и мягких форм ПГПТ достигнуто в Китае. В Индии, странах Латинской Америки ситуация за последние 50 лет не изменилась: по-прежнему 80% случаев составляют тяжелые формы болезни. Крайне неудовлетворительной ситуация остается и в России: здесь 70% диагностированных случаев составляют манифестные формы и лишь 30% — мягкие.

Как свидетельствует опыт развитых стран, главным подходом в решении этой проблемы является выявление гиперкальциемии по данным скрининга. Кроме того, необходима широкая осведомленность врачей различных специальностей в основных вопросах физиологии и патофизиологии парацитовидной железы, знание которых является ключом к своевременной диагностике ПГПТ [3–6].

Регуляция функции парацитовидной железы и эффекты паратгормона

Главным регулирующим фактором функционального состояния парацитовидной железы является уровень кальция в крови, снижение которого стимулирует специфические кальциевые рецепторы на поверхности паратиреоцитов, что практически сразу приводит к выбросу ПТГ. Регуляция подчиняется закону обратной отрицательной связи: с достижением нормокальциемии эффекты ПТГ быстро устраняются, благодаря короткому периоду полураспада — около 10 минут. Под действием ПТГ поддерживается градиент концентрации вне- и внутриклеточного кальция: во внеклеточной жидкости уровень кальция в 1 000 раз выше.

Основными органами-мишенями для ПТГ являются кости, представляющие собой главное депо кальция, а также почки, регулирующие его экскрецию, и кишечник, обеспечивающий поступление минерала в организм.

В костной ткани ПТГ стимулирует функциональную активность остеобластов, участвующих в формировании костной ткани, что сопряжено с активацией остеокластов, лизирующих кость и высвобождающих кальций. В почках ПТГ усиливает в дистальных канальцах реабсорбцию кальция и экскрецию фосфора, последнее способствует развитию гипофосфатемии и, как следствие, мобилизации кальция из костей.

Усиление кишечной абсорбции кальция имеет опосредованный механизм: под действием ПТГ в почках активируется фермент 1 α -гидроксилаза, катализирующий образование кальцитриола — активной формы витамина D. Кальцитриол стимулирует образование кальцийсвязывающей молекулы, с участием которой происходит всасывание минерала. В соответствии с механизмом обратной отрицательной связи дефицит витамина D способствует повышению продукции ПТГ с развитием гиперплазии одной или всех парацитовидных желез. Влияние ПТГ на деминерализацию кости и почечную регуляцию кальция сказывается немедленно, кишечный же эффект проявляется через больший период времени. Под действием ПТГ повышается уровень внеклеточного кальция, который в норме в 10000 раз превышает содержание кальция внутри клетки [4, 2].

Этиология первичного гиперпаратиреоза

Подавляющее большинство случаев ПППТ (80–85%) обусловлено солитарной аденомой ПЩЖ, 10–15% — множественной паратиреоидной гиперплазией и 1% — раком ПЩЖ. Спорадический ПППТ составляет 90–95% наблюдений и около 5% — наследственный вариант, характеризующийся множественным поражением ПЩЖ и манифестацией в возрасте до 40 лет.

Причина заболевания неизвестна. Провоцирующим фактором развития аденомы паращитовидной железы является облучение головы и шеи: при дозе 1200 рад и выше риск возрастает более чем на 50%. Предполагается также связь широкой распространенности ПППТ с недостаточностью витамина Д.

Патогенез и клиника

Классическими симптомами ПППТ являются изменения со стороны основных органов-мишеней ПТГ — костной ткани, почек и желудочно-кишечного тракта. Костные нарушения представляют собой самое распространенное проявление гиперпаратиреоза. Избыточная секреция паратгормона, усиливающего метаболизм костной ткани, приводит к преимущественной пролиферации остеокластов. В результате развивается эндостальная резорбция с расширением костномозгового канала и истончением кортикального слоя. Клиническими признаками остеопороза являются боли в костях, спонтанные переломы. С прогрессированием заболевания наблюдается фиброзно-кистозная остеоидистрофия — формирование кист и разрастание соединительной ткани. Проллиферация клеточных элементов костной ткани обуславливает образование остеокластобластом или эпулид, которые чаще развиваются в костях черепа и верхних конечностей и характеризуются рецидивирующим течением в отсутствие лечения гиперпаратиреоза. Снижение минеральной плотности (МПК) позвоночника клинически проявляется болевым синдромом, усиливающимся при физической нагрузке, длительном пребывании в вертикальном положении (стоя, сидя), а также уменьшением роста в случае компрессионных переломов. В результате деминерализации расшатываются и выпадают зубы, плохо держатся пломбы.

Поражение почек при ПППТ наблюдается более чем в 60% случаев и иногда может быть единственным проявлением болезни. Под действием ПТГ, активирующего реабсорбцию кальция, содержание минерала в моче может быть нормальным. Однако с увеличением выраженности гиперкальциемии уровень кальциурии также повышается. Гиперкальциурия вызывает повреждение эпителия почечных канальцев и развитие нефролитиаза, риск которого на фоне ПППТ возрастает до 40 раз, при этом кам-

необразование носит рецидивирующий характер. В результате повреждения почечных канальцев снижается их чувствительность к антидиуретическому гормону, что приводит к нарушению реабсорбции воды с развитием полиурии и полидипсии. Гиперкальциемия и гиперкальциурия способствуют отложению кальция в почечной паренхиме, что вызывает формирование нефрокальциноза и почечной недостаточности, риск которой при ПППТ увеличен до 6,5 раз.

В желудочно-кишечном тракте в условиях гиперсекреции паратгормона и гиперкальциемии активируется продукция соляной кислоты и пищеварительных ферментов, что провоцирует повреждение слизистой пищеварительного канала, поражение поджелудочной железы. Язва желудка в 15–27% случаев может быть единственным проявлением гиперпаратиреоза. Эрозивное и язвенное поражение желудка и 12-перстной кишки отличается частыми обострениями, выраженным болевым синдромом, резистентностью к терапии, склонностью к кровотечениям и перфорации. Панкреатит также характеризуется рецидивирующим течением, может сопровождаться развитием панкреокальциноза и панкреокалькулеза.

По мере прогрессирования заболевания и увеличения продукции паратгормона нарастает выраженность расстройств, связанных с дефицитом внутриклеточного кальция, от которого в первую очередь страдает мышечная ткань. Наблюдаются утомляемость, слабость, особенно в проксимальной мускулатуре, испытывающей наибольшую функциональную нагрузку, отчего становится трудно садиться, вставать, подниматься по лестнице, расчесывать волосы. Мышечная гипотония и атрофия является причиной «утиной походки», развития плоскостопия, в тяжелых случаях больные могут быть прикованы к постели. Для тяжелой формы ПППТ характерно также значительное снижение массы тела вплоть до кахексии.

ПППТ характеризуется многолетним анамнезом с постепенным прогрессированием клинических симптомов. При длительном стаже заболевания возможно развитие гиперкальциемического криза, который возникает в результате значительного повышения уровня кальциемии (более 3,5 ммоль/л) и ассоциируется с высоким риском летального исхода. Проявляется полиорганный недостаточностью, включающей преимущественно желудочно-кишечные нарушения (анорексия, тошнота, рвота, боль в животе, острый панкреатит), почечные (дегидратация, олигурия, острое повреждение почек, почечная колика), сердечно-сосудистые (нарушения ритма и проводимости, укорочение интервала QT) и неврологические (миалгии, выраженная слабость, спутанность сознания, ступор, кома). Провоцирующими факторами криза являются инфекционные заболевания, переломы, длительная иммобилизация, беременность, прием антацидных препаратов [7–10].

Классификация

Выделяют симптомный (манифестный) и бессимптомный ПГПТ, которые могут быть представлены гипер- и нормокальциемическими вариантами. Манифестный ПГПТ характеризуется наличием «классических» проявлений, включающих костные (остеопороз, низкотравматические переломы и фиброзно-костозный остеоит) и висцеральные нарушения (нефролитиаз, нефрокальциноз, снижение концентрационной и фильтрационной функций почек, язвенное поражение верхних отделов желудочно-кишечного тракта, панкреатит, панкреокалькулез). Бессимптомный ПГПТ отличается отсутствием типичных клинических признаков и в большинстве случаев имеет длительное доброкачественное течение. Вместе с тем вопрос о том, является бессимптомный ПГПТ самостоятельной формой болезни или представляет собой ее начальную стадию, остается открытым [4].

Наиболее распространенным является гиперкальциемический вариант заболевания. Нормокальциемия может быть преходящей при гиперкальциемическом ПГПТ, либо стойкой, что расценивается как нормокальциемический вариант болезни.

Диагностика

Основана на результатах лабораторного исследования. Главным биохимическим маркером ПГПТ является гиперкальциемия. Исследование уровня кальция в крови показано при выявлении патологии костной системы (остеопороз, низкотравматические переломы, признаки фиброзно-костозного остеоита), почек (нефролитиаз, нефрокальциноз), желудочно-кишечного тракта (рецидивирующая язвенная болезнь желудка или 12-перстной кишки, рецидивирующий панкреатит), а также при наличии симптомов гиперкальциемии (полиурия, полидипсия, тошнота, рвота, дегидратация).

Кальций крови представлен в двух формах — общей (или связанной с белком), и ионизированной, составляющей примерно половину от общего кальция. При изменении концентрации плазменных белков (альбумин крови менее 40 г/л или более 45 г/л) измерение общего кальция крови требует корректировки. С этой целью используется формула: общий кальций плазмы (ммоль/л) = измеренный уровень общего кальция плазмы (ммоль/л) + 0,02 × (40 — измеренный уровень альбумина плазмы (г/л)) [3].

Для ПГПТ характерным является сочетание гиперкальциемии с гипофосфатемией, что связано с разнонаправленным действием ПТГ на эти компоненты крови. При впервые выявленной гиперкальциемии рекомендуется проведение повторного исследования

для ее подтверждения. Повторное исследование требуется также в тех случаях, когда уровень кальциемии оказался в пределах референсного интервала у пациента с клиническими признаками ПГПТ. Второй по частоте причиной гиперкальциемии является онкопатология, однако повышенный уровень кальция, как правило, выявляется на стадии заболевания, когда онкологический диагноз достаточно очевиден.

В случае подозрения на ПГПТ исследуется содержание ПТГ в крови, результаты которого характеризуются повышенными или высоконормальными значениями, что отражает потерю регулирующей роли кальциемии на активность паращитовидной железы при развитии аденомы. В отличие от ПГПТ при паранеопластических процессах гиперкальциемия сопровождается сниженным или низконормальным уровнем ПТГ.

При предполагаемом диагнозе ПГПТ проводится оценка функционального состояния почек — одного из главных органов-мишеней. Для определения скорости клубочковой фильтрации (СКФ) в амбулаторной практике рекомендуется формула СКД-ЕРІ [4]. Вовлечение в патологический процесс костной ткани при ПГПТ отражает повышенный или высоконормальный уровень общей щелочной фосфатазы, а также более специфичных маркеров костного метаболизма — С-концевой телопептид коллагена 1-го типа (резорбция) и N-концевой проколлаген 1-го типа (костеобразование). Пациентам с ПГПТ рекомендуется определение уровня витамина D, наиболее информативным методом оценки которого является анализ крови на содержание 25(ОН) витамина D.

При удовлетворительной функции почек (СКФ > 60 мл/мин/1,73 м²) для верификации диагноза ПГПТ рекомендуется определение содержания кальция и креатинина в суточной моче, что при СКФ < 60 мл/мин/1,73 м² не информативно. Расчет отношения клиренса кальция и креатинина позволяет исключить семейную доброкачественную гипокальциурическую гиперкальциемию — единственное* заболевание со сходными с ПГПТ лабораторными изменениями (повышенный уровень кальция крови в сочетании с повышенным или высоконормальным уровнем ПТГ). Это редкая генетическая патология с аутосомно-доминантным типом наследования, обусловленная дефектом кальций-чувствительных рецепторов в паращитовидной железе и в почках, которые воспринимают нормальный уровень кальциемии как пониженный. В результате паратиреоциты секретируют избыточное количество ПТГ, а почки усиленно реабсорбируют кальций, что приводит к выраженному снижению отношения клиренса кальция к клиренсу креатинина — менее 0,01, в то время как при ПГПТ этот индекс** обычно выше 0,02. Кроме того, в отличие от ПГПТ лабора-

* Третичный гиперпаратиреоз также характеризуется гиперкальциемией и повышенным уровнем ПТГ, однако он развивается у пациентов с длительным анамнезом вторичного гиперпаратиреоза.

** Формула для расчета: Клиренс Ca / Клиренс Cr = Ca_u × Cr_s / Cr_u × Ca_s (Ca_u — кальций мочи, Cr_s — креатинин сыворотки, Cr_u — креатинин мочи, Ca_s — кальций сыворотки, ммоль/л)

торные нарушения при семейной доброкачественной гипокальциурической гиперкальциемии выявляются у пациентов с детства, а также у их родственников, характеризуются меньшей выраженностью, а заболевание имеет относительно благоприятный прогноз и не требует лечения [4].

Нормокальциемическая форма ПГПТ диагностируется при стойком повышении ПТГ (минимум в двух исследованиях с интервалом в 3–6 месяцев) в сочетании с нормальным уровнем кальция крови, если исключен вторичный гиперпаратиреоз и отсутствует гиперкальциурия. К наиболее частым причинам вторичного гиперпаратиреоза относят недостаточность витамина D ($25(\text{OH})\text{D} \leq 30$ нг/мл) и хроническую болезнь почек с СКФ ≤ 60 мл/мин/1,73 м². Кроме того, вторичный гиперпаратиреоз могут вызывать лекарственные средства (бисфосфонаты, деносумаб, препараты лития), заболевания желудочно-кишечного тракта с синдромом мальабсорбции и гиперкальциурия. Для дифференциальной диагностики нормокальциемической формы ПГПТ и вторичного гиперпаратиреоза рекомендуется проведение функциональных проб с использованием препаратов витамина D и тиазидного диуретика.

Прием препаратов витамина D при вторичном гиперпаратиреозе приводит к нормализации или снижению ПТГ при нормальном уровне кальция крови, в то время как на фоне ПГПТ наблюдается развитие гиперкальциемии, а уровень ПТГ остается повышенным. Применяют нативные препараты витамина D (колекальциферол 50000 МЕ в неделю или 25000 МЕ 2 раза в неделю или 7000 МЕ ежедневно) в течение 8 недель до достижения целевого уровня 25(OH) витамина D (более 30 нг/мл) или активные метаболиты витамина D (кальцитриол, альфакальцидол 1 мкг в сутки) в течение 5 дней, а при тенденции к снижению ПТГ и нормокальциемии — до 1 месяца. Тиазидный диуретик повышает реабсорбцию кальция в почке, поэтому применение гидрохлортиазида (25 мг 2 раза в сутки) в течение 2-х недель приводит к нормализации ПТГ в случае вторичного гиперпаратиреоза, в то время как при ПГПТ уровень ПТГ не изменяется, а содержание кальция в крови может повышаться [11].

Топическая диагностика проводится с целью предоперационной подготовки к селективной паратиреоидэктомии. Первым этапом является ультразвуковое исследование (УЗИ). Аденома ПЩЖ по данным УЗИ может ошибочно трактоваться как тиреоидное узловое образование, что зависит от опыта врача и знания клиники заболевания. Функционально-топическая диагностика методом сцинтиграфии с ^{99m}Tc-метоксиизобутилизонитрилом позволяет в большинстве случаев уточнить диагноз. При отсутствии визуализации этими методами рекомендуются компьютерная томография (КТ) шеи с контрастным усилением, магнитная резонансная томография шеи и позитронно-эмиссионная томография, из них предпочтительнее мультиспиральная КТ [2, 11, 12].

Принципы лечения

Паратиреоидэктомия пораженной околощитовидной железы — единственный радикальный метод лечения с высокой эффективностью. Показана при манифестной форме ПГПТ, а также в следующих случаях: 1) возраст пациента моложе 50 лет; 2) уровень кальция крови превышает более чем на 0,25 ммоль/л верхнюю границу референсного интервала (независимо от наличия симптоматики); 3) имеются признаки остеопороза (низкотравматичные переломы в анамнезе и/или рентгенологически верифицированные переломы тел позвонков, МПК в лучевой кости, проксимальном отделе бедра или поясничном отделе позвоночника ниже -2,5 SD по Т-критерию у женщин в постменопаузе и мужчин старше 50 лет по данным рентгеновской денситометрии); 4) имеются признаки функциональной и/или структурной патологии почек (СКФ менее 60 мл/мин/1,73 м², экскреция кальция более 10 ммоль/сут, нефролитиаз/нефрокальциноз, в том числе бессимптомные формы). После оперативного вмешательства большинство клинических симптомов ПГПТ регрессирует. Трудоспособность восстанавливается при отсутствии тяжелого поражения костной системы и почек.

Консервативное лечение направлено на коррекцию гиперкальциемии, профилактику гиперкальциемических кризов и низкотравматических переломов. Может быть рекомендовано пациентам с бессимптомным ПГПТ при отсутствии показаний к оперативному лечению, а также в случае отказа пациента от операции или наличии противопоказаний (тяжелые сопутствующие заболевания). Консервативная тактика подразумевает динамический контроль следующих параметров: уровень кальциемии — 2–4 раза в год, уровень креатинина (с расчетом СКФ), ПТГ и суточная экскреция кальция с мочой — 1 раз в 6 месяцев, УЗИ почек (КТ при необходимости) и МПК в трех отделах скелета — 1 раз в год, а также боковые рентгенограммы позвоночника при подозрении на переломы тел позвонков (снижение роста, боль в спине) и эзофагогастродуоденоскопия при наличии специфических жалоб [2, 11].

Всем пациентам рекомендуется диета с умеренным количеством кальция и потребление жидкости не менее 1,5–2 л в сутки. Для коррекции гиперкальциемии и предотвращения потери костной массы применяются антирезорбтивные препараты и/или кальцимитетики. Исследование эффективности пероральных бисфосфонатов (алендроновая кислота 10 мг/сут в течение 1–2 лет) показало прирост МПК в поясничном отделе позвоночника и проксимальном отделе бедра, сопоставимый с результатами хирургического лечения [11]. Деносумаб продемонстрировал более выраженный гипокальциемический эффект и больший прирост МПК в кортикальной кости по сравнению с бисфосфонатами [11]. Применение кальцимитетика эффективно снижает уровень кальция крови до нормальных значений

в 80% случаев, вместе с тем не влияет на состояние костной ткани. Начальная доза препарата составляет 30 мг в сутки с последующей титрацией каждые 2–4 недели до достижения уровня кальциемии верхнего предела диапазона нормы, максимальная доза препарата — 90 мг 4 раза в сутки. Результаты исследования комбинированной терапии в течение 1 года (алендроновая кислота и кальцимитетик) показали достоверный прирост МПК в поясничном отделе позвоночника и проксимальном отделе бедра, а также снижение уровня кальция крови [11].

При обнаружении у пациентов с ПППТ D-витаминной недостаточности проводится ее коррекция с применением нативного витамина D. При уровне кальциемии не выше 3 ммоль/л рекомендуется восполнение недостаточности витамина D на дооперационном этапе (не более 1000–2000 МЕ в сутки), а при уровне кальциемии выше 3 ммоль/л восполнение проводится в раннем послеоперационном периоде [1, 13–17].

Клиническое наблюдение

Больная 37 лет, 1979 года рождения, мать четверых детей. С 2008г., после первых родов, начали расшатываться зубы, и к 2014г. они полностью выпали. В том же 2014г. после перенесенного психоэмоционального стресса начала худеть, и к январю 2015г. потеряла 7 кг. Тогда же появилась слабость и боли в поясничном отделе позвоночника, по поводу которых лечилась у терапевта с диагнозом «хроническая вертеброгенная люмбагия с выраженным болевым синдромом, частыми обострениями».

В марте 2015г. пациентка обнаружила опухоль нижней челюсти, оперирована в ГАУЗ «Республиканский клинический онкологический диспансер» (г. Уфа) с диагнозом «остеокластобластома нижней челюсти». Спустя 7 месяцев, в ноябре 2015г., диагностирована остеокластобластома верхней челюсти и проведена повторная операция в онкодиспансере, после чего пациентка направлена на консультацию к эндокринологу. В процессе обследования эндокринолог выявил узел в нижнем полюсе левой доли щитовидной железы 27×17×48 мм и диагностировал узловой зоб II ст., эутиреоз. В феврале 2016г. снова появилось образование в области нижней челюсти, и пациентка в третий раз прооперирована в онкодиспансере по поводу остеокластобластомы. Через 1 месяц после операции, в марте 2016г., появились боли в правом предплечье, на рентгенограмме обнаружена трещина в локтевой кости. При этом больная продолжала худеть, слабость нарастала, и повторно направлена на консультацию в онкодиспансер. Онколог рекомендовал исследование крови на содержание кальция, фосфора и ПТГ, которое выявило гиперкальциемию (кальций ионизированный — 1,8 ммоль/л (1,1–1,35) (здесь и далее в скобках указан референсный интервал), низконормальный уровень фосфора (0,84 ммоль/л (0,81–1,45)) и повышенный уровень

ПТГ (1411,6 пг/мл (12–88)). На основании полученных результатов была диагностирована болезнь Реклингхаузена и рекомендовано лечение в условиях ГБУЗ «Республиканская клиническая больница имени Г.Г. Куватова» (РКБ им. Г.Г. Куватова) (г.Уфа), где пациентка была консультирована только через два месяца: в апреле 2016г. появились боль и опухоль правой стопы, рентгенологически выявлены трещины плюсневых костей, в начале мая произошел перелом правого локтевого отростка. В конце мая 2016г. пациентка приехала на консультацию эндокринолога в РКБ им. Г.Г. Куватова в сопровождении родственницы. Вид истощенной пациентки вызвал подозрение о наличии онкологического заболевания. Проведенные лабораторные исследования выявили значительное повышение в крови уровня кальция (ионизированный кальций — 1,94 ммоль/л (1,1–1,35), общий кальций — 3,71 ммоль/л (2,20–2,65)) в сочетании со снижением концентрации фосфора (0,77 ммоль/л (0,81–1,45)). Уровень щелочной фосфатазы оказался выше нормы в 12 раз (1545,5 Ед/л (30–120)), ПТГ — почти в 20 раз превышал верхнюю границу референсного интервала (1420,1 пг/мл (12–88)). УЗИ щитовидной железы подтвердило наличие узла левой доли прежних размеров (27,5×19×48 мм) несколько сниженной эхогенности с тенденцией к загрудинному росту. Рентгеновская денситометрия обнаружила остеопороз (МПК L1-L4 составила -3 SD).

На основании результатов обследования установлен первичный гиперпаратиреоз и запланировано проведение сцинтиграфии. Во время возвращения домой в районный центр, получила травму левой ноги (перелом верхней трети левого бедра). В Центральной районной больнице г. Белебея были выполнены открытая репозиция и металлоостеосинтез. Травматолог заподозрил онкологический генез перелома, но результаты гистологического исследования исключили злокачественный процесс. Через неделю после операции больная была транспортирована в эндокринологию РКБ им. Г.Г. Куватова для уточнения диагноза и определения дальнейшей тактики ведения.

При поступлении пациентка предъявляла жалобы на выраженную слабость и жажду. На момент осмотра вес пациентки составлял 37 кг при росте 165 см (ИМТ 13,6 кг/м²). Обращала внимание деформация оперированной зафиксированной ноги, в связи с чем было проведено рентгенологическое исследование (обнаружен повторный перелом левой бедренной кости, на этот раз в средней трети). В условиях стационара проведена сцинтиграфия, которая выявила обширный участок гиперфиксации радиопрепарата на уровне средне-нижних отделов левой доли 35×23 мм щитовидной железы, свидетельствующий об аденоме ПЩЖ больших размеров.

Установлен диагноз «первичный гиперпаратиреоз, аденома паращитовидной железы, осложнения: эпюлиды верхней и нижней челюсти (оперирована в марте и ноябре 2015г., в феврале 2016г.), гиперпаратиреозидный остеопороз тяжелой степени (трещина правой

локтевой кости (март 2016г.), трещины плюсневых костей правой стопы (апрель 2016г.), перелом правого локтевого отростка (май 2016г.), перелом левой бедренной кости в верхней и средней трети (июнь 2016г.), гиперпаратиреодная миопатия, кахексия». Первоначально больная была прооперирована в отделении травматологии, после чего переведена в отделение сосудистой хирургии, где в июле 2016г. проведено удаление аденомы левой нижней ПЩЖ. Гистологическое исследование верифицировало парааденому. Через 6 месяцев после операции больная отмечает значительное улучшение самочувствия: слабость не беспокоит, прибавила в весе 13 кг (восстановилась прежняя масса тела). По рекомендации травматолога соблюдает щадящий режим, первые полгода после операции пользовалась инвалидной коляской, теперь при ходьбе использует трость. Результаты контрольного лабораторного исследования соответствуют норме (кальций ионизированный — 1,12 ммоль/л (1,1–1,35), кальций общий — 2,23 ммоль/л (2,2–2,65), ПТГ — 35,2 пг/мл (12–88), 25(ОН)D — 35,94 нг/мл (30–100)). В описанном клиническом случае первым проявлением ПГПТ у молодой женщины стали проблемы с зубами, в последующие 8 лет прогрессирование заболевания вызвало преимущественное поражение костной системы с развитием эпюлид и тяжелого остеопороза с множественными переломами, а также тяжелую миопатию и кахексию. Следует отметить, что пациентка была в поле зрения целого ряда специалистов — терапевта, стоматолога, травматолога, онколога, эндокринолога, тем не менее заболевание было диагностировано на стадии тяжелых осложнений. Выявленное в 2015г. очаговое образование в области щитовидной железы по данным УЗИ было интерпретировано как тиреоидный узел, в том числе из-за недостаточного анализа клинической картины. Представленное наблюдение свидетельствует об острой необходимости внимания к теме ПГПТ в образовательных программах, а также о потребности принятия государственных программ по решению проблемы ПГПТ в России. Проведение биохимического скрининга взрослого населения позволит выяснить распространенность ПГПТ, выявить его на ранней стадии, определить основные факторы риска данного заболевания и разработать направления по профилактике.

Список литературы / References:

1. Мокрышева Н.Г., Еремкина А.К., Слещук К.Ю. и др. Атипичная аденома околощитовидной железы с клинически агрессивным течением первичного гиперпаратиреоза: наблюдение из практики. Эндокринная хирургия. 2018; 12 (1): 55–63. doi: 10.14341/serg9587 Mokrysheva N.G., Eremkina A.K., Sleschuk K.Yu. et al. Atypical parathyroid adenoma with a clinically aggressive course of primary hyperparathyroidism: an observation from practice. Endocrine surgery. 2018; 12 (1): 55–63. doi: 10.14341/serg9587 [In Russian].
2. Макаров И.В., Галкин Р.А., Прокофьева Н.А. и др. Опыт диагностики и хирургического лечения первичного гиперпаратиреоза. Эндокринная хирургия. 2017; 11 (2): 81–89. doi: 10.14341/serg2017281-8 Makarov I.V., Galkin R.A., Prokofiev N.A. et al. Experience in the diagnosis and surgical treatment of primary hyperparathyroidism. Endocrine surgery. 2017; 11 (2): 81–89. doi: 10.14341/serg2017281-89 [In Russian].
3. Рихсиева Н.Т. Первичный гиперпаратиреоз: этиология, патогенез, клиника, диагностика, лечение, качество жизни (обзор литературы). Международный эндокринологический журнал. 2014; 1 (57): 103–108. Rikhsieva N.T. Primary hyperparathyroidism: etiology, pathogenesis, clinical features, diagnosis, treatment, quality of life (literature review). International Endocrinology Journal. 2014; 1 (57): 103–108 [In Russian].
4. Яневская Л.Г., Каронова Т.Л., Слепцов И.В. и др. Первичный гиперпаратиреоз: клинические формы и их особенности. Результаты ретроспективного исследования. Клиническая и экспериментальная тиреодология. 2019; 15 (1): 19–29. Yanevskaya L.G., Karonova T.L., Slepsov I.V. Primary hyperparathyroidism: clinical forms and their features. Results from a retrospective study. Clinical and experimental thyrology. 2019; 15 (1): 19–29 [In Russian].
5. Фархутдинова Л.М. Первичный гиперпаратиреоз: пути решения проблемы. Вестник Академии наук Республики Башкортостан. 2010. 15 (1): 22–27. Farkhutdinova L.M. Primary hyperparathyroidism: ways to solve the problem. Bulletin of the Academy of Sciences of the Republic of Bashkortostan. 2010.15 (1): 22–27 [In Russian].
6. Usta A., Alhan E., Cinel A. et al. A 20-year study on 190 patients with primary hyperparathyroidism in a developing country: Turkey experience. Int Surg. 2015; 100 (4): 648–655.
7. Бородин А.В., Исакова Е.В., Котов С.В. Полинейромиопатия при первичном гиперпаратиреозе. Журнал неврологии и психиатрии. 2012; 2: 52–56. Borodin A.V., Isakova E.V., Kotov S.V. Polyneuromyopathy in primary hyperparathyroidism. Journal of Neurology and Psychiatry. 2012; 2: 52–56. [In Russian] Borodin A.V., Isakova E.V., Kotov S.V. Polyneuromyopathy in primary hyperparathyroidism. Journal of Neurology and Psychiatry. 2012; 2: 52–56 [In Russian].
8. Калинин А.П., Котова И.В., Бритвин Т.А. и др. Гиперкальциемический криз. Альманах клинической медицины. 2014; 32: 101–104. Kalinin A.P., Kotova I.V., Britvin T.A. and others. Hypercalcemic crisis. Almanac of clinical medicine. 2014; 32: 101–104 [In Russian].
9. Cipriani C., Biamonte F., Costa A.G. et al. Prevalence of kidney stones and vertebral fractures in primary hyperparathyroidism using imaging technology. J Clin Endocrinol Metab. 2015; 100: 139–15.
10. Berger C., Almohareb O., Langsetmo L. et al. Characteristics of hyperparathyroid states in the Canadian multicenter osteoporosis study (CaMos) and relationship to skeletal markers. Clin Endocrinol (Oxf). 2015; 82: 359–68.
11. Клинические рекомендации. Первичный гиперпаратиреоз. 2019. [Электронный ресурс]. URL: https://www.endocrincentr.ru/sites/default/files/specialists/science/clinic-recomendations/kr_pgpt_09.12.2019.pdf. (дата обращения: 21.12.2019). Clinical recommendations. Primary hyperparathyroidism. 2019. [Electronic resource]. URL: https://www.endocrincentr.ru/sites/default/files/specialists/science/clinic-recomendations/kr_pgpt_09.12.2019.pdf. (date of the application: 21.12.2019) [In Russian]
12. Чернышев В.А., Хамидуллин Р.Г., Рудык М.А., Бусыгин А.Л. Опухоли околощитовидных желез в онкологической клинике. Поволжский онкологический вестник. 2017; 4 (31): 67–77. Chernyshev V.A., Khamidullin R.G., Rudyk M.A., Busygin A.L. Tumors of the parathyroid glands in an oncology clinic. Volga Oncology Bulletin. 2017; 4 (31): 67–77 [In Russian].
13. Khan A.A., Hanley D.A., Rizzoli R. et al. Primary hyperparathyroidism review and recommendations on evaluation, diagnosis, and management. A Canadian and international consensus. Osteoporos Int. 2017; 28: 1–19. doi: 10.1007/s00198-016-3716-2
14. Denizot A., Grino M., Oliver C. Surgical management of primary hyperparathyroidism. J Am Geriatr Soc. 2014; 62: 1759–63.
15. Lundstam K., Heck A., Mollerap C. et al. Effects of parathyroidectomy versus observation on the development of vertebral fractures in mild primary hyperparathyroidism. J Clin Endocrinol Metab. 2015; 100: 1359–67.
16. Marcocci C., Bollerslev J., Khan A.A., Shoback D.M. Medical management of primary hyperparathyroidism: proceeding of the fourth International Workshop of the Management of Asymptomatic Primary Hyperparathyroidism. J Clin Endocrinol Metab. 2014; 99: 3607–18.
17. Tassone F., Guarnieri A., Castellano E. et al. Parathyroidectomy halts the deterioration of renal function in primary hyperparathyroidism. J Clin Endocrinol Metab. 2015; 100: 2069–73.

**А.В. Смирнов¹, Б.В. Афанасьев^{2,3}, И.В. Поддубная⁴, В.А. Добронравов¹,
М.С. Храброва^{5*}, Е.В. Захарова^{6,7,8}, Е.А. Никитин^{9,10}, Л.В. Козловская¹¹,
И.Н. Бобкова^{11,12}, В.В. Рамеев¹¹, М.М. Батюшин¹³, И.С. Моисеев^{2,3},
Е.И. Дарская², О.В. Пирогова², Л.П. Менделеева¹⁴, Л.С. Бирюкова^{7,14} —
от имени специалистов-нефрологов, специалистов-гематологов РФ
и профессиональных сообществ — участников консенсуса¹⁵**

¹— Научно-исследовательский институт нефрологии, кафедра пропедевтики внутренних болезней с клиникой, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова, Санкт-Петербург, Россия

²— Научно-исследовательский институт детской онкологии, гематологии и трансплантологии костного мозга им. Р.М. Горбачевой, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова, Санкт-Петербург, Россия

³— кафедра гематологии, трансфузиологии, трансплантологии факультета постдипломного образования, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова, Санкт-Петербург, Россия

⁴— кафедра онкологии, Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования, Москва, Россия

⁵— кафедра пропедевтики внутренних болезней с клиникой, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова, Санкт-Петербург, Россия

⁶— кафедра нефрологии, Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова, Москва, Россия

⁷— кафедра нефрологии и диализа, Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования, Москва, Россия

⁸— отделение нефрологии, Городская клиническая больница им. С.П. Боткина, Москва, Россия

⁹— кафедра гематологии и трансфузиологии, Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования, Москва, Россия

¹⁰— Дневной стационар гематологии, онкологии и химиотерапии городского гематологического центра, Городская клиническая больница им. С.П. Боткина, Москва, Россия

¹¹— кафедра внутренних, профессиональных болезней и ревматологии Института клинической медицины, Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет), Москва, Россия

¹²— научно-исследовательской отдел Здоровье сберегающих технологий Научно-технологического парка биомедицины, Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет), Москва, Россия

¹³— Кафедра внутренних болезней № 2, Ростовский государственный медицинский университет, г. Ростов-на-Дону, Россия

¹⁴— Национальный медицинский исследовательский центр гематологии, Москва, Россия

¹⁵— полный список участников консенсуса представлен в конце статьи

МОНОКЛОНАЛЬНАЯ ГАММАПАТИЯ РЕНАЛЬНОГО ЗНАЧЕНИЯ: КОНСЕНСУС ГЕМАТОЛОГОВ И НЕФРОЛОГОВ РОССИИ ПО ВВЕДЕНИЮ НОЗОЛОГИИ, ДИАГНОСТИКЕ И ОБОСНОВАННОСТИ КЛОН-ОРИЕНТИРОВАННОЙ ТЕРАПИИ

**A.V. Smirnov¹, B.V. Afanasyev^{2,3}, I.V. Poddubnaya⁴, V.A. Dobronravov¹,
M.S. Khrabrova*⁵, E.V. Zakharova^{6,7,8}, E.A. Nikitin^{9,10}, L.V. Kozlovskaya¹¹,
I.N. Bobkova^{11,12}, V.V. Rameev¹¹, M.M. Batyushin¹³, I.S. Moiseev^{2,3}, E.I. Darskaya²,
O.V. Pirogova², L.P. Mendeleeva¹⁴, L.S. Biryukova^{7,14} — on behalf of Consensus
Participants-nephrologists and hematologists of Russian Federation and
professional societies¹⁵**

¹— Scientific Research Institute of Nephrology, Department of Propaedeutics of Internal diseases, Pavlov First St-Petersburg State Medical University, St-Petersburg, Russia

²— Raisa Gorbacheva Memorial Research Institute of Children Oncology, Hematology and Transplantation, Pavlov First St-Petersburg State Medical University, St-Petersburg, Russia

³— Department of Hematology, Transfusiology, Transplantology of Postgraduate Education Faculty, Pavlov First St-Petersburg State Medical University, St-Petersburg, Russia

⁴— Oncology Department, Russian Medical Academy of Postgraduate Education, Moscow, Russia;

⁵— Department of Propaedeutics of Internal diseases, Pavlov First St-Petersburg State Medical University, St-Petersburg, Russia

⁶— Nephrology Department, A.I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Moscow, Russia

⁷— Nephrology and dialysis Department, Russian Medical Academy of Postgraduate Education, Moscow, Russia

⁸— Nephrology Department, City Botkin Memorial Hospital, Moscow, Russia

⁹— Department of Hematology and Transfusiology, Russian Medical Academy of Postgraduate Education, Moscow, Russia

¹⁰— Outpatient department for hematology, oncology and chemotherapy, City Botkin Memorial Hospital, Moscow, Russia

¹¹— Department of Internal and occupational diseases and rheumatology, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia

¹²— Biomedical Science and Technology Park, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia

¹³— Department of Internal diseases № 2, Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia

¹⁴— National Research Center of Hematology, Moscow, Russia

¹⁵— Consensus Participants' list is present below the article text

Monoclonal Gammopathy of Renal Significance: Consensus of Hematologists and Nephrologists of Russia on the Establishment of Nosology, Diagnostic Approach and Rationale for Clone Specific Treatment

Резюме

Моноклональная гаммапатия ренального значения (МГРЗ) представляет собой новую нозологическую группу в современной нефрологии и онкогематологии. Под МГРЗ понимают поражение почек, обусловленное действием нефротоксичного моноклонального иммуноглобулина, продуцируемого клоном В-клеточной линии, который не достигает критериев, необходимых для начала противоопухолевой терапии по онкогематологическим показаниям. Результатом воздействия моноклонального белка на почечную паренхиму является неуклонное прогрессирование дисфункции почек вплоть до утраты функции органа, что в соответствии с единой позицией международного консенсуса гематологов и нефрологов определенно указывает на необходимость клон-ориентированного лечения МГРЗ, несмотря на отсутствие критерияльных онкогематологических показаний. Основной проблемой МГРЗ в Российской Федерации является недоступность для большинства пациентов своевременной диагностики и лечения данной патологии, что обусловлено, во-первых, недостаточной осведомленностью гематологов и нефрологов страны в отношении МГРЗ, во-вторых, отсутствием в большинстве медицинских учреждений необходимых диагностических ресурсов, в-третьих, отсутствием утвержденных рекомендаций и медико-экономических стандартов лечения этой болезни. Текст настоящего Консенсуса заключает в себе мнение специалистов Российской Федерации в отношении нозологической классификации, диагностики и подходов к терапии МГРЗ и основан на итогах проведенного совместного совещания ведущих гематологов и нефрологов страны. Совещание состоялось 15–16 марта 2019 года в рамках симпозиума «Плазмоклеточные дискразии и лимфопрлиферативные заболевания: новые подходы к терапии», проведенного в Первом Санкт-Петербургском государственном медицинском университете им. акад. И.П. Павлова. Настоящий Консенсус гематологов и нефрологов призван наметить основные практические пути решения проблемы МГРЗ в Российской Федерации, которые кратко сформулированы в виде заключительных положений.

Ключевые слова: моноклональная гаммапатия ренального значения, моноклональная гаммапатия неопределенного значения, онко-нефрология, поражение почек, клон-ориентированное лечение, парапротеин, нефробиопсия, плазмоклеточные дискразии, легкие цепи

*Contacts: Maria S. Khrabrova, e-mail: hkrabrovamc@gmail.com
ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-8441-4488>

Конфликт интересов

Авторы заявляют, что данная работа, её тема, предмет и содержание не затрагивают конкурирующих интересов

Источники финансирования

Авторы заявляют об отсутствии финансирования при проведении исследования

Первоисточник

Опубликовано с разрешения журнала

Нефрология 2019; 23(6): 9-28. doi: 10.36485/1561-6274-2019-23-6-9-28

Для цитирования: Смирнов А.В., Афанасьев Б.В., Поддубная И.В. и др. Моноклональная гаммапатия ренального значения: консенсус гематологов и нефрологов России по введению нозологии, диагностике и обоснованности клон-ориентированной терапии. Архивъ внутренней медицины. 2020; 10(2): 102-118. DOI: 10.20514/2226-6704-2020-10-2-102-118

Abstract

Monoclonal gammopathy of renal significance (MGRS) is a new nosology in modern nephrology and oncohematology. MGRS is defined as kidney injury due to nephrotoxic monoclonal immunoglobulin produced by the B-cell line clone which does not reach the hematological criteria for specific treatment initiation. Monoclonal protein's pathological effects on kidney parenchyma result in irreversible decline of kidney function till the end stage renal disease that in line with the position of International Consensus of hematologists and nephrologists determinates critical necessity for clone specific treatment in patients with MGRS despite the absence of hematological indications for treatment initiation. Main challenge of MGRS in Russian Federation is an inaccessibility of an in-time diagnostic and appropriate treatment for the great majority of patients due to the following reasons: i) limited knowledge about the MGRS among hematologists and nephrologists; ii) lack of necessary diagnostic resources in most health-care facilities; iii) lack of approved clinical recommendations and medical economic standards for treatment of this pathological entity. Consensus document comprises the opinion of experts — leading nephrologists and hematologists of Russian Federation — on the problem of MGRS including the incoherence in nosology classification, diagnostics approach and rationale for clone specific treatment. Consensus document is based on conclusions and agreements reached during the conference of leading nephrologists and hematologists of Russia which was held in the framework of symposia «Plasma cell dyscrasias and lymphoproliferative diseases: modern approaches to therapy», 15-16 of March 2019, Pavlov First St-Petersburg State Medical University, St-Petersburg, Russia. The present Consensus is intended to define the principal practical steps to resolve the problem of MGRS in Russian Federation that are summarized as final clauses.

Key words: monoclonal gammopathy of renal significance, monoclonal gammopathy of undetermined significance, onconephrology, kidney injury, clone specific treatment, paraprotein, kidney biopsy, plasma cell dyscrasias, light chains

Conflict of interests

The authors declare no conflict of interests

Sources of funding

The authors declare no funding for this study

Primary source

Published with permission of the journal

Nephrology 2019; 23 (6): 9-28. DOI: 10.36485 / 1561-6274-2019-23-6-9-28

For citation: Smirnov A.V., Afanasyev B.V., Poddubnaya I.V. et al. Monoclonal Gammopathy of Renal Significance: Consensus of Hematologists and Nephrologists of Russia on the Establishment of Nosology, Diagnostic Approach and Rationale for Clone Specific Treatment. The Russian Archives of Internal Medicine. 2020; 10(2): 102-118. DOI: 10.20514/2226-6704-2020-10-2-102-118

ИГХ — иммуногистохимия, ИФ — иммунофлюоресценция, МГ — моноклональная гаммапатия, МГРЗ — моноклональная гаммапатия ренального значения, ММ — множественная миелома, ХБП — хроническая болезнь почек, ХЛЛ — хронический лимфолейкоз

Введение

Концепция моноклональной гаммапатии ренального значения (МГРЗ), предложенная Международной группой по изучению поражения почек и моноклональной гаммапатии (International Kidney and Monoclonal Gammopathy Research group) [1, 2], подразумевает **патологическое состояние, обусловленное пролиферацией клона В-клеток или плазматических клеток, не достигающего критериев, необходимых для начала лечения по онкогематологическим показаниям, но продуцирующего нефротоксичный моноклональный иммуноглобулин (ИГ), что приводит к специфическому повреждению почек с неуклонным прогрессирующим ренальной**

дисфункции и ухудшением прогноза болезни. Прогрессирование дисфункции почек, вплоть до утраты функции органа, согласно принятому международными экспертами мнению, является **определяющим при решении вопроса в пользу назначения лечения, направленного на элиминацию патологического клона, несмотря на отсутствие критериальных онкогематологических показаний.** В России в последние годы появились ряд публикаций, посвященных МГРЗ, авторами которых являлись нефрологи [3–6]. Вместе с тем, такие клинические случаи очевидной связи aberrантного клона (порой минорного) и поражения почек остаются недостаточно распознаваемыми и врачами, и органами управления здравоохранением. В связи с недостаточной осведомленностью

гематологов и нефрологов в отношении МГРЗ, отсутствием утвержденных рекомендаций и медико-экономических стандартов лечения возникает ряд организационных проблем, включая недоступность для большинства пациентов эффективной, своевременной диагностики и лечения. Применение эффективной терапии ограничено устаревшими подходами и стандартами оказания медицинской помощи, **основанными, главным образом, на гематологических критериях начала лечения.** Современные рекомендации по лечению лимфатических опухолей, сопровождающихся секрецией моноклонального парапротеина, предполагают проведение специфической терапии при наличии клинических показаний. Эта практика в настоящее время подвергается пересмотру, в особенности у пациентов с множественной миеломой (ММ). Моноклональный лимфоцитоз и моноклональная гаммапатия неопределенного значения (МГНЗ) в современных определениях расцениваются не как болезни, а как состояния предрасположенности к лимфатическим опухолям

с разным риском трансформации и поэтому не подлежат терапии. Такой подход не является верным в отношении МГРЗ, при которой «небольшой» клон опасен и угрожает жизни [7–11], а своевременная терапия приводит к значимому улучшению прогноза [12–15]. Настоящий консенсус ведущих гематологов и нефрологов страны призван наметить пути практического решения проблем диагностики и лечения МГРЗ в РФ, критичных для этой категории больных.

Понятие о моноклональной гаммапатии ренального значения

Под моноклональной гаммапатией (МГ) понимают наличие аберрантного клона В-клеточной линии дифференцировки, продуцирующего молекулу ИГ или ее части. Современный взгляд в отношении группы нозологий, обусловленных МГ, и место МГРЗ в классификации представлены на рис. 1.



Рисунок 1. Клинические варианты моноклональных гаммапатий
Figure 1. Clinical variants of monoclonal gammopathies

CRAB — критерии поражения органов, обусловленные плазматической пролиферацией при множественной миеломе (hypercalcemia, renal insufficiency, anemia, bone lesions); MDE — события, определяющие миелому (myeloma defined events); ВЛ — В-лимфоцит; ЛП — лимфоплазмоцит; МВ — макроглобулинемия Вальденстрема; МВЛ — моноклональный В-клеточный лимфоцитоз; МГ — моноклональная гаммапатия; МГНЗ — моноклональная гаммапатия неопределенного значения; ММ — множественная миелома, ПК — плазматическая клетка, ХЛЛ — хронический лимфолейкоз

Клон — популяция клеток, возникшая из одной клетки-предшественницы и наследующая все ее свойства, в том числе способность продуцировать моноклональный парапротеин. Вырабатываемый моноклональный белок, называемый парапротеином или М-протеином, может обладать патологическими свойствами, которые реализуются различными путями, включая депозицию в органах и тканях, приводя к их повреждению. Клональные клетки могут продуцировать полноразмерную молекулу ИГ или его часть (только легкую цепь (ЛЦ) или только тяжелую цепь). Возможны случаи с продукцией двух изотипов ЛЦ, двух и более полноразмерных иммуноглобулинов. В зависимости от этапа дифференцировки В-клеток клональную пролиферацию можно разделить на: 1) лимфоцитарную; 2) лимфо-плазмочитарную; 3) плазмочелочную. Классификация МГ на основании типа клональной линии, а также критерии каждого из состояний приведены в табл. 1 [16–20]. Клинические проявления МГ свя-

заны с: а) увеличением опухолевой массы; б) патологическими эффектами ИГ. Основная часть случаев МГ протекает субклинически, что отражает более ранние стадии болезни и входит в понятие МГНЗ (или моноклонального В-клеточного лимфоцитоза в случае лимфоцитарной пролиферации). В большинстве случаев МГНЗ продуцируемый парапротеин не обладает нефротоксичностью (т.е. способностью оказывать то или иное повреждающее воздействие на орган). Это состояние имеет благоприятное течение с частотой прогрессирования в злокачественную форму около 1 % в год [21–23]. Для оценки низкого, промежуточного и высокого риска трансформации МГНЗ используют шкалы, основанные на оценке соотношения свободных ЛЦ и количества М-протеина, а лечение начинают только при появлении клинических симптомов опухоли (см. табл. 1). В качестве примера можно привести шкалу оценки риска прогрессирования МГНЗ в ММ, разработанную в клинике Мэйо [24].

Таблица 1. Классификация и критерии моноклональных гаммапатий (по Leung N. et al. [2] с изменениями)
Table 1. Classification and Criteria of Monoclonal Gammopathies (According to Leung N. et al. [2] as amended)

Тип клона	Болезнь	Объем клона в КМ/ периферической крови	М-градиент в периферической крови	Конечное органо- повреждение внутренних органов, (критерии для начала лечения)
Клон плазматической клетки	МГНЗ	<10 %	<30 г/л	Нет
	Тлеющая (индолентная) миелома	10–60 %	≥30 г/л	Нет
	Множественная миелома (симптоматическая)	≥40 % или плазмацитома	≥30 г/л	Есть*
Клон лимфо-плазмочитарной линии	IgM-МГНЗ	<10 %	<30 г/л	Нет
	Тлеющая макроглобулинемия Вальденстрема	>10 %	≥30 г/л	Нет
	Макроглобулинемия Вальденстрема (симптоматическая)	>10 %	≥30 г/л	Есть**
Клон В-лимфоцита	Моноклональный В-клеточный лимфоцитоз	Моноклональные В-клетки в периферической крови <5×10 ⁹ /л	любой	Нет лимфоаденопатии
	Хронический лимфолейкоз	Моноклональные В-клетки в периферической крови >5×10 ⁹ /л	любой	Есть***
	Другие формы В-клеточного ЛПЗ	+/-	любой	

Примечание: МГНЗ — моноклональная гаммапатия неопределенного значения; КМ — костный мозг; ЛПЗ — лимфопролиферативное заболевание.

*CRAB [15]

С — hypercalcaemia — гиперкальциемия, R — renal insufficiency — «почечная недостаточность» в нефрологической литературе является устаревшим термином. В данном случае речь идет о цилиндрической нефропатии, которая проявляет себя острым повреждением почек (ОПП). Ранее критерий подразумевал креатинин сыворотки >0,177 ммоль/л, в настоящее время добавлен и клиренс креатинина <40 мл/мин [18]. Факт ОПП не указан как неотъемлемое условие. Прежде чем руководствоваться данным критерием, необходимо убедиться, что у пациента отсутствует поражение почек какой-либо другой этиологии (диабетическая нефропатия, нефроангиосклероз вследствие артериальной гипертензии и др.). В противном случае назначение токсичного лечения таким пациентам может сопровождаться тяжелыми побочными реакциями.

A — anemia — анемия, B — bone lesions — повреждение костей

*События, определяющие миелому (MDE — myeloma defined events) [16]

- > 60% плазматических клеток в костном мозге
- соотношение вовлеченной/невовлеченной свободной ЛЦ сыворотки > 400
- > 1 фокального очага вовлечения костного мозга по магнитно-резонансной томографии диаметром более 5 мм

** Показания для начала лечения макроглобулинемии Вальденстрема [17, 27]

- Симптомы, ассоциированные с ростом опухолевой массы: лимфоаденопатия, спленомегалия, гепатомегалия, органо-мегалия, анемия, тромбоцитопения, В-симптомы
- Симптомы, ассоциированные с гиперпродукцией IgM: криоглобулинемия, иммунная гемолитическая анемия и/или тромбоцитопения, нефропатия, нейропатия, амилоидоз, синдром гипервязкости (повышение вязкости крови вследствие крайне высокого содержания белка в плазме за счет парапротеина с развитием следующих симптомов: кровоточивость слизистых, неврологический дефицит, нарушение зрения), уровень IgM >50 г/л

*** Симптоматическая лимфоаденопатия/цитопения/спленомегалия/органомегалия/В-симптомы

Увеличение массы опухоли приводит к поражению органов в виде симптомов «CRAB» (С — hypercalcemia; R — renal insufficiency; A — anemia; B — bone lesions) при MM; лимфоаденопатии, гепатоспленомегалии, признаков неопластического подавления кроветворения и пр. — при хроническом лимфолейкозе (ХЛЛ) и макроглобулинемии Вальденстрема. Появление таких симптомов является показанием к лечению. Другая часть клинического спектра обусловлена эффектами парапротеина и его повреждающим действием на ткани и органы, включая почки. Симптомы, обусловленные парапротеином, могут возникать даже при низкой опухолевой массе и небольшой концентрации парапротеина в циркуляции. Концепция «небольшого, но опасного клона» при МГ, впервые предложенная G. Merlini и M.J. Stone в 2006 г. [25], предполагает клинически доминирующие органные поражения и ухудшение прогноза, вызванные патологическими эффектами парапротеина, но не прогрессией опухоли как таковой. Для описания подобных случаев недавно предложен термин МГ клинического значения [26].

МГРЗ — термин, который дифференцирует известное понятие МГНЗ, выводя ряд клинических случаев из рамок «неопределенности». МГРЗ также характеризуется клоном, который ниже уровня, соответствующего критериальному диагнозу MM или лимфопролиферативного заболевания, требующего начала лечения. По данным НИИ нефрологии, среднее значение плазматизации костного мозга при МГРЗ составило 2,2 %, а уровень парапротеина в сыворотке — 1,1 г/л [4]. Вместе с тем, в отличие от случаев МГНЗ, продуцируемый М-протеин при МГРЗ обладает нефротоксичностью и приводит к клинически значимому повреждению почек, а также других органов. Нефротоксичный моноклональный ИГ может вырабатываться как при низкой, так и большой опухолевой массе. Если имеют место основания для критериального диагноза злокачественной пролиферации клона В-клеточной линии дифференцировки и поражения почек, это говорит о том, что продуцируемый парапротеин нефротоксичен. Такие случаи не относят к МГРЗ, при формулировке диагноза на первое место ставят гематологическую опухоль, а поражение почек считают осложнением. В случае нефротоксичности моноклонального парапротеина и «небольшого» клона диагноз должен быть определен как «МГРЗ» с расшифровкой характера поражения почек, ключевым в определении которого является морфологическое исследование почечной ткани. Согласно консенсусу Международной группы по изучению поражения почек и моноклональной гаммапатии 2019 г. [2], понятие МГРЗ было расширено по сравнению с консенсусом 2012 г. [1]. В группу МГРЗ были дополнительно включены такие В-клеточные/плазматические пролиферации, как «тлеющая MM, тлеющая макроглобулинемия Вальденстрема, моно-

клональный В-клеточный лимфоцитоз, а также ХЛЛ и лимфомы низкой степени злокачественности (лимфома маргинальной зоны, мантийноклеточная лимфома, МАЛТ-лимфома)» — состояния, при которых клон продуцирует нефротоксичный ИГ, но при этом не требует терапии по онкогематологическим показаниям.

Эпидемиология

Поражение почек, обусловленное парапротеином, — нечастая патология в структуре болезней почек. По данным НИИ нефрологии, распространенность патологии почек, связанной с каким-либо вариантом МГ, составляет 7,5 % среди всех пациентов, которым была выполнена диагностическая нефробиопсия. При этом МГРЗ была выявлена у 4 % пациентов [4]. Эти цифры соотносятся с данными, представленными в мировой литературе [11, 28]. По данным Министерства здравоохранения РФ, заболеваемость «Гломерулярными, тубулоинтерстициальными болезнями почек, другими болезнями почек и мочеточника» в 2017 году составила 255 случаев на 100 000 взрослого населения. Принимая во внимание, что существенная часть этих случаев представлены заболеваниями, для диагностики которых не требуется выполнение морфологического исследования нефробиоптата (инфекционный тубулоинтерстициальный нефрит, рефлюкс-нефропатия и проч.), и частоту МГРЗ 4 %, основанную на морфологической верификации диагноза, можно заключить, что заболеваемость МГРЗ, в целом, близка к критериям орфанного заболевания (10,2 случая на 100 000 взрослого населения/год).

Прогноз

МГРЗ **нельзя считать доброкачественным состоянием**, поскольку клон за счет эффектов парапротеина неуклонно ведет к прогрессии дисфункции почек и, в итоге, к гибели органа (терминальной стадии хронической болезни почек, ХБП). Медико-экономическое значение ХБП определяется резким увеличением рисков нефатальных и фатальных событий, инвалидизацией больных, а также значительными расходами на проведение диализа [29–33]. Почечный прогноз при МГРЗ сопоставим с таковым при MM с поражением почек и значительно хуже, чем при других вариантах нефропатий (рис. 2). Кроме того, при наличии МГРЗ риск прогрессии клона в злокачественный выше, а значит, хуже прогноз в отношении продолжительности жизни. Так, риск трансформации клона в злокачественную форму при МГРЗ в 3,3 раза выше и в течение первого года составляет 10 % [11], что сопоставимо с частотой прогрессирования тлеющей MM в симптоматическую [34].



Рисунок 2. Почечный прогноз при множественной миеломе с поражением почек, моноклональной гаммапатии ренального значения и других нефропатиях (по данным НИИ нефрологии)

Figure 2. Renal prognosis in multiple myeloma with renal impairment, monoclonal gammopathy of renal significance and other nephropathies (based on the data of Research Institute of Nephrology).

АНЦА-асс. ГН — гломерулонефрит, ассоциированный с антителами к цитоплазме нейтрофилов; ММ — множественная миелома; МГР3 — моноклональная гаммапатия ренального значения; МПГН — мембранопролиферативный гломерулонефрит; ФСГС — фокально-сегментарный гломерулосклероз

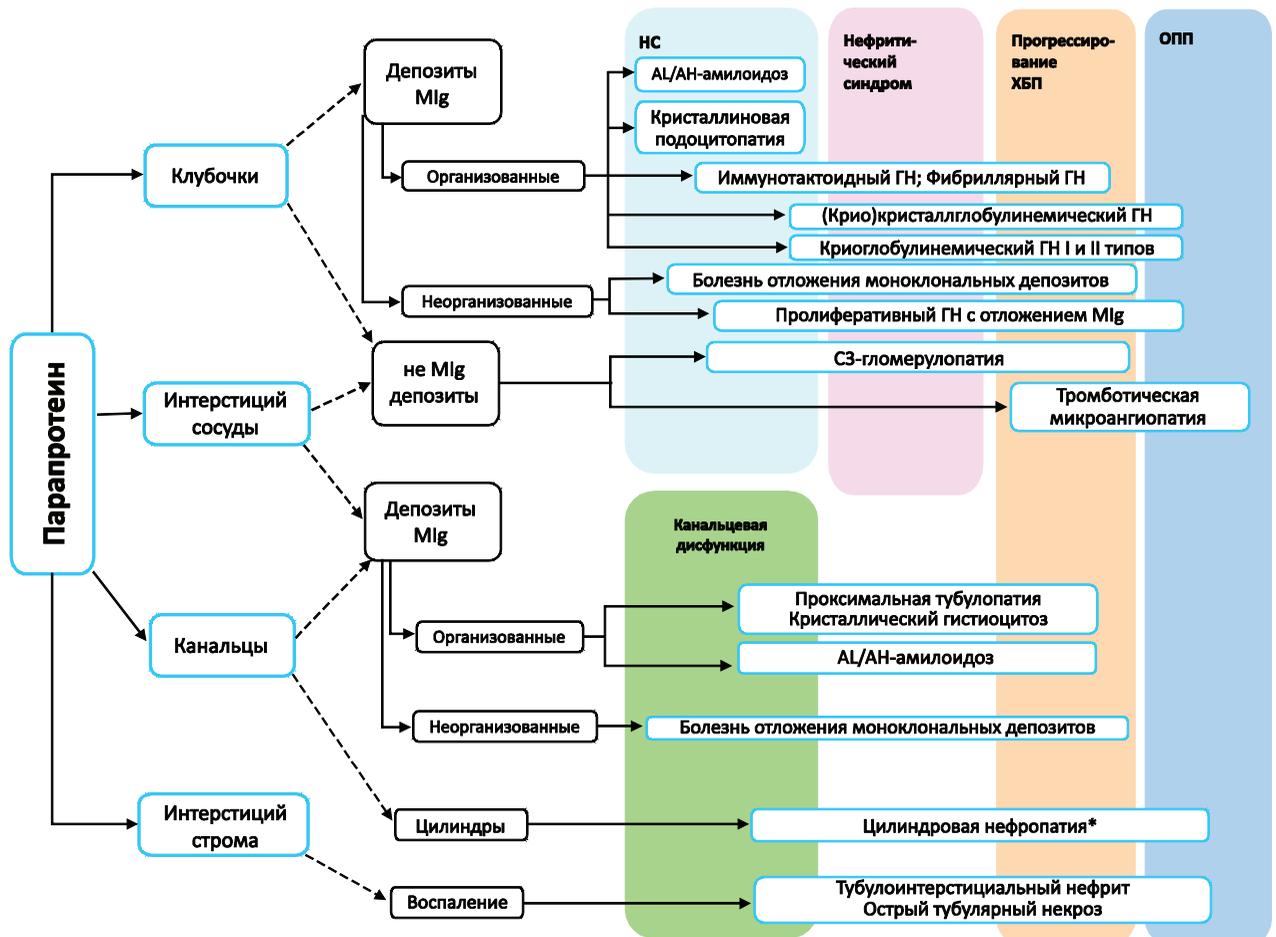


Рисунок 3. Патоморфологические варианты поражения почек, обусловленные парапротеином, и их клиническая манифестация

Figure 3. Morphological types of kidney injury associated with paraprotein and its clinical manifestation

К вариантам повреждения почек, связь которых с моноклональной гаммапатией пока не имеет достаточной доказательной базы, относят: гломерулонефрит, ассоциированный с антителами к гломерулярной базальной мембране; мембранозную нефропатию, в том числе ассоциированную с антителами к рецептору фосфолипазы A2; IgA-нефропатию при болезни Шенляйна–Геноха, ассоциированную с моноклональным IgA [2].

*Цилиндровая нефропатия в основном возникает при избыточной продукции легких цепей при множественной миеломе, не относится к МГР3.

Мlg — моноклональный иммуноглобулин; ГН — гломерулонефрит; НС — нефритический синдром; ОПП — острое повреждение почек; ХБП — хроническая болезнь почек

Обоснование необходимости введения нозологической группы моноклональной гаммапатии ренального значения

Неблагоприятное прогностическое значение МГРЗ делает очевидным необходимость лечения такого «неопасного», с формальной точки зрения классической онкогематологии, клонального процесса [2]. Подобный «прецедент» хорошо известен в онкогематологии — это системный AL-амилоидоз, тяжелое заболевание с минимальным клоном плазмочитов в костном мозге, но крайне неблагоприятным в отсутствие лечения прогнозом, которое длительное время являлось предметом неразрешимых противоречий между гематологами и нефрологами. Достаточно давно разработаны и применяются, в том числе и в России, эффективные схемы химиотерапии AL-амилоидоза, направленные на элиминацию опухолевого клона [35–38]. Такая же лечебная стратегия должна быть применена и при неамилоидных формах поражения почек, ассоциированных с МГ [42, 39–43]. Преодоление стереотипа лечения только злокачественного клона в международной практике происходило поэтапно по мере накопления данных в отношении патофизиологии МГ, что отражено в ряде работ первого десятилетия XXI века [7, 25, 44–46]. Наиболее значимой вехой стала известная работа N.Leung и соавт., опубликованная в 2012 году в журнале «Blood» от имени Международной группы по изучению почек и моноклональной гаммапатии (International Kidney and Monoclonal Gammopathy Research Group) [1]. Название этой статьи «Monoclonal gammopathy of renal significance: when MGUS is no longer undetermined or insignificant» («Моноклональная гаммапатия ренального значения: когда моноклональная гаммапатия неопределенного значения становится определенной и значимой») раскрывает существенные перемены в понимании ведущими гематологами и нефрологами мира проблемы поражения почек при МГ и осознании необходимости лечения подобного состояния. Впоследствии опубликованы многочисленные статьи по этой проблематике [47–50], интерес к которой со стороны, в первую очередь, нефрологов обусловлен возможностью эффективного этиотропного лечения, минимизации/устранения эффектов нефротоксичного М-протеина, а в результате улучшения общего и почечного прогноза. Признание зарубежными медицинскими сообществами, в том числе Международной рабочей группой по миеломе (International Myeloma Working Group) [48], взаимосвязи клона и поражения почек — моноклональной гаммапатии ренального значения — открыло возможность назначения таким пациентам высокоэффективной химиотерапии. Терапевтическое воздействие, направленное на подавление клона, оказалось эффективным как в отношении почечных исходов, так и общей выживаемости [7, 9, 42–44].

Механизмы и структура поражения почек при МГ

Механизмы воздействия парапротеина на почечную ткань и структуры организма крайне разнообразны и пока окончательно не выяснены [26, 51]. В силу особенностей строения и соответствующим образом измененных физико-химических свойств самой молекулы парапротеина, а также действия местных факторов аномальные ИГ и/или ЛЦ способны: 1) оказывать токсическое влияние на клетки; 2) действовать наподобие антител по отношению к различным молекулам; 3) активировать иммунную систему, в частности систему комплемента; 4) взаимодействовать с мезангиоцитами и другими клетками нефрона и аккумулироваться в виде депозитов различной структуры, например в виде амилоидных фибрилл. При МГРЗ патологическое действие моноклонального ИГ может быть реализовано на уровне любого компартмента нефрона: клубочка, канальцев, интерстиция, сосудов [52]. Отсюда происходит и разнообразие клинических проявлений МГРЗ, которое может заключаться в любом синдроме поражения почечной паренхимы или их комбинации (рис. 3). В связи с тем, что клон ПК или В-лимфоцита «небольшой» и, как правило, не вызывает явных симптомов, ассоциированных с опухолью, **пациенты с МГРЗ, имеющие преимущественно почечные проявления, первично оказываются пациентами нефролога**, обращаясь по поводу развития «почечных» симптомов (артериальной гипертензии, отеков, гематурии, протеинурии, дисфункции почек и др.). На рис. 4 представлены варианты нефропатий, ассоциированных с МГ, по данным отделения нефрологии ГБУЗ ГКБ им. С.П. Боткина ДЗМ и клиники НИИ нефрологии ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова.

В зависимости от профиля и научно-практической направленности стационара структура ассоциированных с моноклональной гаммапатией поражений почек может различаться при сохранении тенденции к доминированию AL-амилоидоза. Так, по данным многопрофильного терапевтического стационара Первого МГМУ им. И.М. Сеченова, клиники им. Е.М. Тареева, диагностированы 276 больных с моноклональной гаммапатией, в том числе у 51 % выявлен AL-амилоидоз [3]. Среди неамилоидных нефропатий (n=63, 23 %) при эквивалентной частоте в сравнении с выборкой ГКБ им. С.П. Боткина морфологически подтвержденного хронического гломерулонефрита (мембранопрлиферативный – 4 %, фокально-сегментарный гломерулосклероз — 1 %, мембранозный – 1 %, минимальные мезангиальные изменения — 1 %) более значительную часть (6 %) занимает криглобулинемический гломерулонефрит, в основном при НСВ-ассоциированной криоглобулинемии II типа, меньшая часть приходится на болезни депозиции моноклональных иммуноглобулинов (1 %) и цилиндрическую нефропатию (1 %).

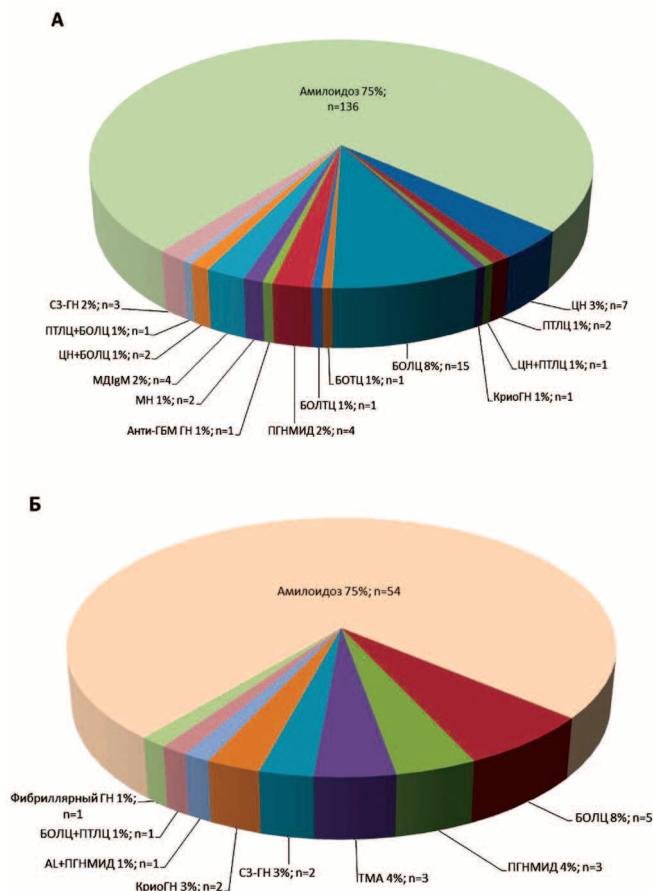


Рисунок 4. Спектр нефропатий, ассоциированных с моноклональными иммуноглобулинами

Figure 4. Spectrum of nephropathies associated with monoclonal immunoglobulin

А — по данным отделения нефрологии ГБУЗ ГКБ им. С.П. Боткина ДЗМ, 481 пациент; Б — по данным клиники НИИ нефрологии ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова, 72 пациента. АЛ — AL-амилоидоз; С3-ГН — С3-гломерулонефрит; Анти-ГБМ ГН — гломерулонефрит, вызванный антителами к гломерулярной базальной мембране; БОЛЦ — болезнь отложения легких и тяжелых цепей; БОЛЦ — болезнь отложения легких цепей; БОТЦ — болезнь отложения тяжелых цепей; КриоГН — криоглобулинемический гломерулонефрит; МДIgM — гломерулонефрит, вызванный моноклональными денозитами IgM; МН — мембранозная нефропатия; ПГНМИД — пролиферативный гломерулонефрит с отложением моноклональных иммуноглобулинов; ПТЛЦ — проксимальная тубулопатия, ассоциированная с легкими цепями; ТМА — тромботическая микроангиопатия, ассоциированная с моноклональной гаммапатией; ЦН — цилиндровая нефропатия.

МГРЗ и структура МКБ

Признание международным сообществом МГРЗ, как отдельной нозологии, находит отражение и в Международной классификации болезней (МКБ). Проект МКБ-11, представленный на официальном сайте [53] и планируемый к утверждению в 2019 году, включает два наиболее распространенных варианта поражения почек при МГ — AL-амилоидоз и болезнь отложения моноклонального иммуноглобулина (Randall type monoclonal immunoglobulin deposition disease, MIDD). В новой версии МКБ MIDD является подразделом главы «Плазмоклеточные новообразования» (2A83.0). Вышеизложенное является основанием для признания МГРЗ как отдельной нозологической груп-

пы в структуре моноклональных гаммапатий, в том числе на уровне управления органами здравоохранения РФ. Нозологии, которые входят в группу МГРЗ, представлены в табл. 2.

Гематологи и нефрологи — авторы настоящего консенсуса — на период до появления в РФ перевода на русский язык текста МКБ-11 пришли к заключению о необходимости применения кодов МКБ-10 для характеристики разных вариантов МГРЗ (табл. 3). В случае поражения почек, ассоциированного с МГ, следует комбинировать код гематологической нозологии с кодом нефрологической нозологии.

Мультидисциплинарный подход к диагностике и лечению МГРЗ

МГРЗ — проблема, находящаяся на стыке двух специальностей — гематологии и нефрологии, для решения которой **требуется мультидисциплинарный подход**.

В рамках реализации последней задачей гематолога является верификация клональности, а на заключительном этапе принятие решения о характере клон-ориентированной терапии, т. е. терапии, направленной на контроль пролиферации клона, включающей методы высокодозной химиотерапии и трансплантации гемопоэтических стволовых клеток. Необходимость участия нефролога обусловлена тем, что при МГРЗ продуцируется нефротоксичный М-протеин, который приводит к самым различным типам поражения почек и ренальной дисфункции. Клинико-морфологический паттерн МГРЗ трудно дифференцировать от других многочисленных патологий, не связанных с МГ, без применения и интерпретации сложных методов поэтапных исследований.

Диагностика МГРЗ

Для установления диагноза МГРЗ необходимо: 1) определить наличие клона В-клеточной линии дифференцировки и 2) установить специфичность поражения почек, обусловленного воздействием продуцируемого клоном моноклонального белка. В этой связи диагностика включает гематологические и нефрологические методы исследования [2, 52]. Принимая во внимание существенное разнообразие вариантов поражения почек МГРЗ, очевидно, что ключевым этапом диагностики этого состояния является морфологическое исследование почечной ткани [54]. Результат гистологического исследования и клинико-морфологический анализ раскрывают особенности МГРЗ в каждом конкретном случае, а также несут крайне важную для нефролога информацию в отношении почечного прогноза.

Таблица 2. Перечень нозологий для включения в группу МГРЗ
Table 2. Nosologies for inclusion in MGRS group

AL-амилоидоз
АН-амилоидоз
Болезнь отложения легких цепей иммуноглобулинов
Болезнь отложения тяжелых цепей иммуноглобулинов
Болезнь отложения тяжелых и легких цепей иммуноглобулинов
Пролиферативный гломерулонефрит с отложением моноклональных иммуноглобулинов
Иммунотактоидный гломерулонефрит
Моноклональный фибриллярный гломерулонефрит
Кристаллическая подоцитопатия, ассоциированная с моноклональной гаммапатией
С3-гломерулопатия, ассоциированная с моноклональной гаммапатией
Тромботическая микроангиопатия, ассоциированная с моноклональной гаммапатией
Криоглобулинемический гломерулонефрит в рамках криоглобулинемии I или II типов
Проксимальная тубулопатия, ассоциированная с легкими цепями
Кристаллический гистиоцитоз
Тубулоинтерстициальный нефрит, ассоциированный с моноклональной гаммапатией
(Крио)кристаллглобулинемический гломерулонефрит
Иные формы гломерулопатий, связь которых с моноклональной гаммапатией доказана, в том числе анти-ГБМ нефрит, ассоциированный с моноклональной гаммапатией, и мембранозная нефропатия, ассоциированная с моноклональной гаммапатией

Примечание: МГРЗ — моноклональная гаммапатия ренального значения; анти-ГБМ нефрит — гломерулонефрит, вызванный антителами к гломерулярной базальной мембране.

Таблица 3. Кодирование поражений почек, ассоциированных с моноклональной гаммапатией, по МКБ-10
Table 3. ICD-10 coding for kidney injury associated with monoclonal gammopathy

Тип клона	Номенклатура в зависимости от степени пролиферации клона и код гематологической нозологии	Тип МГРЗ и код нефрологической нозологии
Клон плазматической клетки	МГНЗ	Неамилоидное поражение почек
	D47.2 Моноклональная гаммапатия неопределенного значения	
	D89.4 Криоглобулинемия	N00-08 Гломерулярные болезни, в том числе
Клон лимфо-плазматитарной линии	Тлеющая (индолентная) миелома	
	C90 Множественная миелома и злокачественные плазмоклеточные новообразования	N08.4 Гломерулярные болезни при новообразованиях (ММ, МВ)
	AL/АН-амилоидоз	
	E85.8 Другие формы амилоидоза	N08* Гломерулярные поражения при болезнях, классифицированных в других рубриках
Клон В-лимфоцита	IgM-МГНЗ	N40-46 Тубулоинтерстициальные болезни почек, в том числе
	D47.2 Моноклональная гаммапатия неопределенного значения	
	D89.4 Криоглобулинемия	N46* Тубулоинтерстициальные поражения почек при болезнях, классифицированных в других рубриках
	D89.8 Другие уточненные нарушения с вовлечением иммунного механизма, не классифицированные в других рубриках	N46.1 Тубулоинтерстициальное поражение почек при новообразованиях (лейкозе, лимфоме, ММ)
	Тлеющая макроглобулинемия Вальденстрема	
C88.0 Макроглобулинемия Вальденстрема	N47-49 Почечная недостаточность	
Клон В-лимфоцита	Моноклональный В-клеточный лимфоцитоз	Амилоидоз
	D 72.8 Другие уточненные нарушения белых кровяных клеток	могут быть применимы вышеуказанные коды, а также
	Хронический лимфолейкоз	
	В-клеточная неходжкинская лимфома	N08.4 Гломерулярные болезни при амилоидозе
	C91.1 Хронический лимфоцитарный лейкоз	
	C82 Фолликулярная неходжкинская лимфома	
	C83 Диффузная неходжкинская лимфома	
D89.4 Криоглобулинемия		

Примечание. МГНЗ — моноклональная гаммапатия неопределенного значения; МГРЗ — моноклональная гаммапатия ренального значения; МВ — макроглобулинемия Вальденстрема; МКБ — Международная классификация болезней; ММ — множественная миелома

Морфологическая диагностика МГРЗ

С целью полноценной диагностики МГРЗ морфологическое исследование почечной ткани должно включать:

1) **светлооптическое исследование** с применением окрасок: гематоксилин/эозин, ШИК-реакция, серебрение по Джонсу, Конго-рот, трихромальная окраска по Массону, окраска на эластические волокна;

2) **иммуноморфологическое исследование:** иммунофлюоресценция (ИФ) или иммуногистохимия (ИГХ) для выявления в почечной паренхиме депозитов молекул моноклонального ИГ [панель антител к IgA, IgM, IgG (типирование IgG), IgD, kappa, lambda, C3, C1q]. В ряде случаев иммуноморфологические методы должны быть дополнены энзимным демаскированием эпитопов антигенов моноклонального ИГ, что позволяет более эффективно диагностировать МГРЗ, когда результаты не дают рутинные ИГХ/ИФ-исследования [55–57]. С целью дифференциальной диагностики фибриллярного гломерулонефрита, депозиты при котором могут обладать конгофильностью, применяют ИГХ-исследование на DNAJB9 — белок семейства шаперонов, крайне специфичный для этого типа гломерулонефрита [58, 59].

3) **ультраструктурное исследование** позволяет оценить степень повреждения структур почки на субмикроскопическом уровне и характер депозитов, образованных моноклональным белком (организованные, неорганизованные). Последнее является ключевым в дифференциальной диагностике таких форм МГРЗ, как иммунотактоидный, фибриллярный, криоглобулинемический гломерулонефриты и др. Иногда с целью детекции моноклонального белка исследование может быть дополнено ультраструктурной ИГХ с мечеными наночастицами золота [60, 61]. На завершающих этапах морфологической дифференциальной диагностики МГРЗ в рамках omics-технологий и, в частности, протеомики в некоторых зарубежных центрах применяют лазерную микродиссекцию с последующими разделением белковых компонентов почечной ткани методом капиллярного электрофореза и идентификацией молекулярного состава с помощью MALDI-TOF (матрично-активи-

рованная лазерная десорбция/ионизация с время-пролетным анализом и визуализирующей масс-спектрометрией) [54, 62, 63].

Вышеописанные подходы к морфологической диагностике должны быть осуществлены исключительно в высокоспециализированной и хорошо оснащенной морфологической лаборатории, где все необходимые методики будут применены и оценены опытным нефропатологом.

Гематологическая диагностика МГРЗ

Целью гематологического обследования является выявление парапротеина и клона В-клеточной линии дифференцировки. Объем обследования соответствует таковому при ММ, В-лимфоме или макроглобулинемии Вальденстрема и подробно описан в соответствующих рекомендациях [17–21, 27].

Для успешной верификации «небольшого» клона важным является применение высокочувствительных методик, позволяющих обнаруживать даже небольшой клон и малое количество парапротеина: иммунофенотипирование костного мозга, генетические исследования, иммунофиксация сыворотки крови и мочи, определение в сыворотке свободных ЛЦ методом Freelite или иными методами, сопоставимость которых с Freelite доказана. Данные методики являются основой не только для первичной гематологической диагностики, но и для оценки эффективности лечения и прогрессии заболевания.

Лечение МГРЗ

На **мультидисциплинарном** подходе должно быть основано и лечение МГРЗ, которое должно быть клон-ориентированным и включать известные препараты и схемы химиотерапии, применяемые при ММ, В-лимфоме, ХЛЛ и макроглобулинемии Вальденстрема [16–20, 27, 39, 42, 64, 65]. Кратко современные подходы к этиотропной терапии МГРЗ отражены в табл. 4. Цель лечения — снижение продукции патогенных ЛЦ/ИГ, уменьшение отложения парапротеина в органах и тканях, предупреждение дальнейшего прогрессирования их дисфункции,

Таблица 4. Препараты и методы, применяемые для лечения клональной пролиферации В-клеточной линии [17]
Table 4. Medications and approaches for treatment in B-cell line clonal proliferation [17]

Цитостатики (циклофосфамид, бендамустин, хлорамбуцил, флударабин, доксорубин, винкристин, мелфалан и др.)
Кортикостероиды (дексаметазон, преднизолон)
Ингибиторы протеасом (бортезомиб, карфилзомиб, др.)
Моноклональные антитела (анти-CD20 — ритуксимаб, обинутузумаб, офатумумаб; анти-CD 38 — даратумумаб; др.)
Ингибиторы тирозинкиназы Брутона (ибрутиниб)
Иммуномодуляторы (леналидомид, помалидомид, др.)
Высокодозная полихимиотерапия с последующей аутотрансплантацией стволовых гемопоэтических клеток крови

а также предотвращение трансформации клона в злокачественную форму [41]. Помимо химиотерапии, в качестве опции лечения МГРЗ должна рассматриваться высокодозная полихимиотерапия с поддержкой аутотрансплантацией гемопоэтических стволовых клеток (аутоТГСК).

В задачи комплексного нефрологического сопровождения терапии входят разнообразные мероприятия, заключающиеся в коррекции доз препаратов с учетом их потенциальной нефротоксичности, профилактики и лечении ОПП, воздействию на специфические патогенетические механизмы повреждения почек (лечение тромботической микроангиопатии, иммунокомплексного повреждения органа, увеличение клиренса депозитов ИГ), оценке функций почек в динамике и коррекции их нарушений, оценке почечного ответа, а также применение методов экстракорпоральной элиминации ЛЦ. К последним относятся методы заместительной почечной терапии, например, гемодиализ/ гемодиафильтрация с применением мембран «высокой отсечки» (high cut-off membrane), а также SUPRA-HFR (haemodiafiltration with ultrafiltrate regeneration by adsorption on resin). Эти методики позволяют удалить свободные ЛЦ из организма и снизить их токсическое действие на ткани и органы, способствуя повышению эффективности лечения [66–68]. Важным также является подготовка потенциальных реципиентов аллотрансплантата почки и включение таких больных в лист ожидания. С учетом высокой частоты возврата МГРЗ в трансплантат почки первым этапом необходимо проводить клон-ориентированную терапию и консолидацию гематологического ответа с помощью аутоТГСК [69].

Консенсус не преследует цели подробно осветить методы лечения МГРЗ. Вопросы терапии обсуждаемой нозологии будут подробно описаны в виде клинических рекомендаций в дальнейшем.

Проблемы лечения МГРЗ в РФ

В настоящее время в практической медицине в РФ МГРЗ не рассматривается как нозология, а таких пациентов формально относят к группе МГНЗ или случаям В-клеточной пролиферации без критериев для начала терапии. В результате традиционных, но сейчас устаревших представлений о том, что в случаях МГ лечению должен подвергаться исключительно злокачественный опухолевый клон, эффективной клон-ориентированной химиотерапией (бортезомиб, леналидомид, ритуксимаб и др.) обеспечены только пациенты со злокачественными формами МГ — ММ, лимфомами, ХЛЛ. В то же время, пациенты с МГРЗ, включая AL-амилоидоз, не соответствующей формальным критериям злокачественности, не входят в программы обеспечения необходимыми лекарствами (Федеральный закон № 299 от 03.08.2018 г. «О внесении изменений в Федераль-

ный закон “Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации”») и остаются без возможности получать адекватную характеру и прогнозу болезни терапию. Безусловно, в отношении МГРЗ подобный подход неприемлем. Недоступность лечения, обусловленная, в первую очередь, тем, что диагноз «в списках не значится», а также непониманием истинной природы болезни и недооценкой ее клинико-прогностического значения, губительна для больных [70]. Пациенты с данной патологией должны быть обеспечены необходимыми препаратами и возможностью проведения лечения в рамках финансирования по каналу высоких технологий, включая аутоТГСК.

Предпосылки для создания онконефрологического центра

Патология почек, ассоциированная с МГ, стоит на стыке двух специальностей — гематологии и нефрологии. Понимание крайней актуальности этой проблемы в мире привело к возникновению новой узкоспециализированной области — онконефрологии [71, 72]. Очевидно, что диагностика МГРЗ, наблюдение и лечение таких пациентов должно осуществляться в специализированном онконефрологическом центре. Опыт создания и работы таких центров реализован за рубежом [73]. Создание онконефрологического центра в РФ возможно на базе многопрофильного стационара, имеющего в своем составе отделения гематологии, нефрологии, заместительной почечной терапии, трансплантации стволовых клеток и почки. Другим определяющим моментом является наличие соответствующих диагностических ресурсов, включая иммуноморфологическую лабораторию, обладающую необходимыми для полноценной диагностики МГРЗ методиками. Следует отметить, что интересы онконефрологии не ограничиваются только заболеваниями почек, ассоциированными с МГ, но включают острое повреждение почек в результате лечения опухолевых процессов, поражения почек, ассоциированные с солидными опухолями и трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток, вторичные опухоли у больных с почечным аллографтом и т.д. [74].

Заключение консенсуса гематологов и нефрологов по МГРЗ

МГРЗ — это не самостоятельное заболевание почек, не «хронический гломерулонефрит», а состояние, при котором поражение почек вторично по отношению к клональной В-клеточной пролиферации. Иными словами, МГРЗ — это предопухоловое заболевание в сочетании с ХБП, которое требует незамедлительного начала лечения. Последнее, однако,

невозможно для пациентов в РФ в связи с отсутствием диагноза МГРЗ в перечне нозологий, а значит, отсутствием помощи при данной патологии.

В рамках данного консенсуса нефрологи и гематологи ведущих клиник страны пришли к общему мнению в отношении МГРЗ и выносят на рассмотрение профессионального сообщества и органов управления здравоохранением РФ ряд предложений, реализация которых позволит существенно улучшить ситуацию в диагностике и лечении этой категории больных.

Заключительные положения консенсуса сформулированы ниже:

1. МГРЗ представляет собой группу заболеваний, при которых повреждение почек происходит в результате патологического действия моноклонального белка (иммуноглобулина или его части), продуцируемого опухолевым клоном В-клеточной линии дифференцировки. При этом критериев, позволяющих начать специфическую терапию лимфатической опухоли, нет.

2. МГРЗ — гетерогенная группа заболеваний, при которой результат воздействия моноклонального белка на почечную ткань может быть различным, однако неизбежно приводит к прогрессирующей дисфункции почек, вплоть до полной утраты функции органа и к уменьшению продолжительности жизни.

3. Принимая во внимание крайне неблагоприятный прогноз в отношении функции почек и жизни, МГРЗ должна быть включена в реестр «жизнеугрожающих и хронических прогрессирующих (орфанных) заболеваний, приводящих к сокращению продолжительности жизни пациентов или их инвалидности», в виде общего названия, объединяющего ряд отдельных нозологий, включая AL-амилоидоз, болезнь отложения моноклональных депозитов и др. (табл. 2).

4. При МГРЗ диагностика клональной пролиферации требует выполнения иммунофенотипических и молекулярных исследований, направленных на выявление «небольшого» клона, включая выявление парапротеина в крови и моче с использованием иммунофиксации и определения свободных легких цепей методом Freelite или иными методами, сопоставимость которых с Freelite доказана. Данные методики должны быть доступны, в первую очередь, в специализированных онкогематологических центрах, а также в других крупных стационарах РФ, так как являются основой не только для первичной гематологической диагностики, но и для оценки эффективности лечения и прогрессии заболевания.

5. Наряду с выявлением опухолевого клона, диагностика МГРЗ требует обязательного проведения биопсии почки с морфологическими исследованиями, позволяющими подтвердить специфическое поражение органа. Морфологическое исследование нефробиоптата должно включать светооптический, иммуноморфологический, ультраструктурный мето-

ды. Основным признаком МГРЗ являются организованные и/или неорганизованные депозиты парапротеина моноклональной природы в компартментах почки. Тип моноклонального парапротеина, выявленного в сыворотке крови или в моче, должен совпадать с типом моноклонального белка, определенного морфологически и вызвавшего поражение почек.

6. Диагноз МГРЗ должен быть обсужден консилиумом в составе гематолога, нефролога и почечного патолога и быть основан на констатации патогенетической связи поражения почек и имеющейся моноклональной пролиферации — клона В-лимфоцита/плазматической клетки и/или выявленного в сыворотке/крови парапротеина.

7. Любой вариант МГРЗ требует начала клоноригирующего лечения, финальной целью которого является сохранение функции почек и предупреждение прогрессирования клона в сторону опухолевого процесса. Характер химиотерапии зависит от типа клональной пролиферации. Лечение должно быть назначено и проведено на мультидисциплинарной основе в соответствии с типом клона/парапротеина и особенностями повреждения почек гематологом и нефрологом, имеющими подобный опыт.

8. Группу онкогематологических болезней, объединенных термином МГРЗ, необходимо включить в перечень патологий, требующих назначения дорогостоящих химиотерапевтических препаратов. Пациенты должны получать лечение в рамках канала финансирования «высокие технологии».

9. Консолидация гематологического ответа может быть достигнута с помощью проведения высокодозной полихимиотерапии с последующей аутоТГСК, в связи с чем целесообразно расширить показания для аутоТГСК и включить в стандарты оказания данного вида помощи, помимо AL-амилоидоза, и другие типы МГРЗ.

10. С целью успешной диагностики, своевременного эффективного лечения МГРЗ и долгосрочного наблюдения за пациентами с данной патологией целесообразно открытие специализированных отделений/центров онконефрологии в учреждениях, имеющих соответствующие ресурсы для диагностики и лечения и квалифицированные врачебные кадры, имеющие соответствующий опыт в онкогематологии и нефрологии.

11. На основании положений консенсуса целесообразно создание национальных рекомендаций по этой клинической проблеме.

Вклад авторов:

Все авторы внесли существенный вклад в подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией

Смирнов А.В. (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-7863-9080>)

Афанасьев Б.В. (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-1235-4530>)

Поддубная И.В. (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-0995-1801>)

Добронравов В.А. (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-7179-5520>)

Храброва М.С. (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-8141-4488>)
 Захарова Е.В. (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-0178-7549>)
 Никитин Е.А. (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-2490-1263>)
 Козловская (Лысенко) Л.В. (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-1166-7308>)
 Бобкова И.Н. (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-8007-5680>)
 Рамеев В.В. (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-4260-0226>)
 Батушин М.М. (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-2733-4524>)
 Моисеев И.С. (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-4332-0114>)
 Дарская Е.И.
 Пирогова О.В.
 Менделеева Л.В. (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-4966-8146>)
 Бирюкова Л.С.

Author Contribution:

Smirnov A.V. (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-7863-9080>)
 Afanasyev B.V. (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-1235-4530>)
 Poddubnaya I.V. (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-0995-1801>)
 Dobronravov V.A. (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-7179-5520>)
 Khrabrova M.S. (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-8141-4488>)
 Zakharova E.V. (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-0178-7549>)
 Nikitin E.A. (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-2490-1263>)
 Kozlovskaya (Lysenko) L.V. (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-1166-7308>)
 Bobkova I.N. (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-8007-5680>)
 Rameev V.V. (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-4260-0226>)
 Batyushin M.M. (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-2733-4524>)
 Moiseev I.S. (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-4332-0114>)
 Darskaya E.I.
 Pirogova O.V.
 Mendeleeva L.P. (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-4966-8146>)
 Biryukova L.S.

15 – С данным документом ознакомились и выразили солидарность от имени профессиональных сообществ участники Консенсуса:

От имени Ассоциации нефрологов России и Научного общества нефрологов России

ФИО, город	Должность, место работы
Ватазин Андрей Владимирович (Москва)	президент Ассоциации нефрологов, руководитель хирургического отделения трансплантации почки ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского, главный внештатный специалист нефролог МЗ РФ по Центральному Федеральному Округу, заместитель председателя профильной комиссии МЗ РФ по специальности «Нефрология», доктор медицинских наук, профессор
Каюков Иван Глебович (Санкт-Петербург)	заведующий лабораторией клинической физиологии почек НИИ нефрологии, профессор кафедры нефрологии и диализа ФПО ГБОУ ВПО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова», доктор медицинских наук, профессор

Кучер Анатолий Григорьевич (Санкт-Петербург)	профессор кафедры пропедевтики внутренних болезней с клиникой, заместитель директора по лечебной работе Научно-клинического исследовательского центра ГБОУ ВПО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова», доктор медицинских наук, профессор
Попова Светлана Ивановна (Самара)	заведующая нефрологическим отделением (амбулаторным) консультативной поликлиники главного корпуса Самарской областной клинической больницы им. В.Д. Середавина
Прокопенко Елена Ивановна (Москва)	председатель Ассоциации нефрологов Центрального Федерального Округа, профессор кафедры трансплантологии, нефрологии и искусственных органов ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского, доктор медицинских наук
Пуштов Алексей Александрович (Самара)	заведующий нефрологическим отделением ГУЗ «Самарская областная клиническая больница им. М.И. Калинина, главный внештатный специалист по нефрологии МЗ РФ Самарской области
Румянцев Александр Шаликович (Санкт-Петербург)	профессор кафедры пропедевтики внутренних болезней с клиникой ГБОУ ВПО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова», профессор кафедры факультетской терапии медицинского факультета Санкт-Петербургского государственного университета, доктор медицинских наук, профессор

От имени Национального гематологического общества, Российского общества онкогематологов

ФИО, город	Должность, место работы
Давыдкин Игорь Леонидович (Самара)	заведующий кафедрой и клиникой госпитальной терапии с курсом поликлинической терапии и трансфузиологии, проректор по научной и инновационной работе, главный внештатный специалист по гематологии МЗ Самарской области, доктор медицинских наук, профессор
Кулагин Александр Дмитриевич (Санкт-Петербург)	профессор кафедры гематологии, трансфузиологии, трансплантологии ФПО, заместитель главного врача по гематологии, онкогематологии и ревматологии ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова», доктор медицинских наук
Птушкин Вадим Вадимович (Москва)	заместитель главного врача Городской клинической больницы им. С.П. Боткина по гематологии, главный гематолог Департамента здравоохранения Москвы, профессор кафедры онкологии, гематологии и лучевой терапии Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И. Пирогова, доктор медицинских наук, профессор

Рехтина Ирина Германовна (Москва)	заведующая отделением химиотерапии плазмочлеточных дискразий ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» МЗ РФ, доктор медицинских наук
Смирнова Анна Геннадьевна (Санкт-Петербург)	заведующая поликлиническим отделением НИИ детской онкологии, гематологии и трансплантологии костного мозга им. Р.М. Горбачевой, кандидат медицинских наук
Шатохин Юрий Васильевич (Ростов-на-Дону)	заведующий кафедрой гематологии и трансфузиологии ФПК и ППС с курсом клинической лабораторной диагностики, генетики и лабораторной генетики, заведующий гематологическим отделением ФГБОУ ВО РостГМУ МЗ РФ, главный внештатный гематолог ЮФО, СКФО, доктор медицинских наук, профессор

От имени Российского общества патологов

ФИО, город	Должность, место работы
Байков Вадим Валентинович (Санкт-Петербург)	заведующий лабораторией патоморфологии НИИ детской онкологии, гематологии и трансплантологии костного мозга им. Р.М. Горбачевой, профессор кафедры патологической анатомии с патологоанатомическим отделением ГБОУ ВПО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова», член профильной комиссии Министерства здравоохранения РФ по специальности «Молекулярная медицина», доктор медицинских наук
Сиповский Василий Георгиевич (Санкт-Петербург)	заведующий лабораторией клинической иммунологии и морфологии НИИ нефрологии ГБОУ ВПО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова», кандидат медицинских наук
Столяревич Екатерина Сергеевна (Москва)	профессор кафедры нефрологии ФПДО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова», врач-патологоанатом Городской клинической больницы № 52 г. Москвы, доктор медицинских наук
Тодоров Сергей Сергеевич (Ростов-на-Дону)	руководитель морфологического отдела ФГБОУ ВО РостГМУ МЗ РФ, доктор медицинских наук
Воробьева Ольга Алексеевна (Санкт-Петербург)	врач-патологоанатом отделения нефропатологии и сложных морфологических исследований Национального центра клинической нефрологической диагностики, руководитель направления патологии собственной и трансплантированной почки, кандидат медицинских наук
Лебедев Кирилл Игоревич (Санкт-Петербург)	младший научный сотрудник лаборатории клинической иммунологии и морфологии НИИ нефрологии ГБОУ ВПО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова»

Список литературы / References:

1. Leung N, Bridoux F, Hutchison CA et al. Monoclonal gammopathy of renal significance: when MGUS is no longer undetermined or insignificant. *Blood* 2012;120(22):4292–4295. doi: 10.1182/blood-2012-07-445304
2. Leung N, Bridoux F, Batuman Vet al. The evaluation of monoclonal gammopathy of renal significance: a consensus report of the International Kidney and Monoclonal Gammopathy Research Group. *Nat Rev Nephrol* 2019;15(1):45–59. doi: 10.1038/s41581-018-0077-4
3. Козловская ЛВ, Рамеев ВВ, Когарко ИН и др. Поражения почек, ассоциированные с моноклональной гаммапатией неопределенного значения: клинические формы, механизмы развития, подходы к лечению. *Клин мед* 2016; 94(12):892–901. doi: 10.18821/0023-2149-2016-94-12-892-901
Kozlovskaya LV, Rameev VV, Kogarko IN et al. Renal lesions associated with monoclonal gammopathies of undetermined significance: clinical forms, mechanisms of development, approaches to treatment. *Klin med* 2016;94(12):892–901. (In Russ.) doi: 10.18821/0023-2149-2016-94-12-892-901
4. Храброва МС, Добронравов ВА, Смирнов АВ. Поражения почек, ассоциированные с моноклональными гаммапатиями: одноцентровое исследование. *Нефрология* 2018;22(6):38–46. doi: 10.24884/1561-6274-2018-22-6-38-46
Khrabrova MS, Dobronravov VA, Smirnov AV. Kidney disease associated with monoclonal gammopathies: single-center study. *Nephrology (Saint-Petersburg)* 2018;22(6):38–46. (In Russ.) doi: 10.24884/1561-6274-2018-22-6-38-46
5. Захарова ЕВ, Столяревич ЕС. Особенности нефропатий при лимфолиферативных и плазмочлеточных заболеваниях (опыт одного центра). *Альманах клинической медицины* 2014;(30):3–11. doi: 10.18786/2072-0505-2014-30-3-11
Zakharova EV, Stolyarevich ES. Kidney damage in lymphoproliferative and plasma cell disorders (one center experience). *Almanac of Clinical Medicine* 2014;(30):3–11. (In Russ.) doi: 10.18786/2072-0505-2014-30-3-11
6. Zakharova EV, Stolyarevich ES. Renal consequences of Lymphoproliferative Disorders and Monoclonal Gammopathy. *Urol Nephrol Open Access* 2015;2(4):47–55. doi: 10.15406/unoaj.2015.02.00047
7. Zand L, Nasr SH, Gertz MA et al. Clinical and prognostic differences among patients with light chain deposition disease, myeloma cast nephropathy and both. *Leuk Lymphoma* 2015;56(12):3357–3364. doi: 10.3109/10428194.2015
8. Lin J, Markowitz GS, Valeri AM et al. Renal monoclonal immunoglobulin deposition disease: the disease spectrum. *J Am Soc Nephrol* 2001;12(7):1482–1492
9. Nasr SH, Valeri AM, Cornell LD et al. Renal monoclonal immunoglobulin deposition disease: A report of 64 patients from a single institution. *Clin J Am Soc Nephrol* 2012;7:231–239
10. Nasr SH, Valeri AM, Cornell LD et al. Fibrillary glomerulonephritis: A report of 66 cases from a single institution. *Clin J Am Soc Nephrol* 2011;6:775–784
11. Steiner N, Göbel G, Suchecki P et al. Monoclonal gammopathy of renal significance (MGRS) increases the risk for progression to multiple myeloma: an observational study of 2935 MGUS patients. *Oncotarget* 2017;9(2):2344–2356. doi: 10.18632/oncotarget.23412
12. Kourelis TV, Nasr SH, Dispenzieri A et al. Outcomes of patients with renal monoclonal immunoglobulin deposition disease. *Am J Hematol* 2016;91(11):1123–1128. doi: 10.1002/ajh.24528

13. Cohen C, Royer B, Javaugue V et al. Bortezomib produces high hematological response rates with prolonged renal survival in monoclonal immunoglobulin deposition disease. *Kidney Int* 2015;88:1135–1143
14. Ziogas DC, Kastiritis E, Terpos E, Roussou M et al. Hematologic and renal improvement of monoclonal immunoglobulin deposition disease after treatment with bortezomib-based regimens. *Leuk Lymphoma* 2017;58(8):1832–1839. doi: 10.1080/10428194.2016.1267349
15. Gumber R, Cohen JB, Palmer MB et al. A clone-directed approach may improve diagnosis and treatment of proliferative glomerulonephritis with monoclonal immunoglobulin deposits. *Kidney Int* 2018;94(1):199–205. doi: 10.1016/j.kint.2018.02.020
16. Менделеева ЛП, Вотякова ОМ, Покровская ОС и др. Национальные клинические рекомендации по диагностике и лечению множественной миеломы. *Гематология и трансфузиология* 2016;61(1, Прил.2):1–24. doi: 10.18821/0234-5730-2016-61-1
Mendeleeva LP, Votyakova OM, Pokrovskaya OS et al. National clinical recommendations on diagnosis and treatment of multiple myeloma. *Hematology and Transfusiology. Russian journal (Gematologiya i transfuziologiya)* 2016;61(1, Suppl.2): 1–24. (In Russ.) doi: 10.18821/0234-5730-2016-61-1
17. Российские клинические рекомендации по диагностике и лечению лимфопролиферативных заболеваний под руководством проф. И.В. Поддубной, проф. В.Г. Савченко. 2016 г. Режим доступа: http://www.hematology.ru/oncohematology/standarts/clinical_guidelines-draft.pdf
Russian clinical recommendations on diagnostic and treatment of lymphoproliferative disorders under the leadership of prof. I.V. Poddubnaya, prof. V.G. Savchenko. 2016. Available at: http://www.hematology.ru/oncohematology/standarts/clinical_guidelines-draft.pdf
18. Dimopoulos MA, Sonneveld P, Leung N et al. International Myeloma Working Group Recommendations for the Diagnosis and Management of Myeloma-Related Renal Impairment. *J Clin Oncol* 2016;34(13):1544–1557. doi: 10.1200/JCO.2015.65.0044
19. Клинические рекомендации по обследованию и лечению больных хроническим лимфолейкозом (2014). Коллектив авторов под руководством акад. В.Г. Савченко, проф. И.В. Поддубной. Режим доступа: <https://blood.ru/documents/clinical%20guidelines/26.%20klinicheskie-rekomendacii-2014-xll.pdf>
Clinical recommendations on investigation and treatment of patients with chronic lymphocytic leukemia (2014). Group of authors under the leadership of prof. V.G. Savchenko, prof. I.V. Poddubnaya. Available at: <https://blood.ru/documents/clinical%20guidelines/26.%20klinicheskie-rekomendacii-2014-xll.pdf>
20. Swerdlow SH, Campo E, Pileri SA et al. The 2016 revision of the World Health Organization classification of lymphoid neoplasms. *Blood* 2016;127(20):2375–2390. doi: 10.1182/blood-2016-01-643569
21. Kyle RA. Monoclonal gammopathy of undetermined significance. Natural history in 241 cases. *Am J Med* 1978;64(5):814–826
22. Vardi A, Dagklis A, Scarfò L et al. Immunogenetics shows that not all MBL are equal: the larger the clone, the more similar to CLL. *Blood* 2013;121(22):4521–4528. doi: 10.1182/blood-2012-12-471698
23. Kyle RA, Benson J, Larson D et al. IgM monoclonal gammopathy of undetermined significance and smoldering Waldenström's macroglobulinemia. *Clin Lymphoma Myeloma* 2009;9(1):17–18. doi: 10.3816/CLM.2009.n.002
24. Rajkumar SV, Kyle RA, Buadi FK. Advances in the diagnosis, classification, risk stratification, and management of monoclonal gammopathy of undetermined significance: implications for recategorizing disease entities in the presence of evolving scientific evidence. *Mayo Clin Proc* 2010;85(10):945–948. doi: 10.4065/mcp.2010.0520
25. Merlini G, Stone MJ. Dangerous small B-cell clones. *Blood* 2006;108(8):2520–2530. doi: 10.1182/blood-2006-03-001164
26. Feraud JP, Bridoux F, Dispenzieri A et al. Monoclonal gammopathy of clinical significance: a novel concept with therapeutic implications. *Blood* 2018;132(14):1478–1485. doi: 10.1182/blood-2018-04-839480
27. Gertz MA. Waldenström macroglobulinemia: 2018 update on diagnosis, risk stratification, and management. *Am J Hematol* 2018;1–11. doi: 10.1002/ajh.25292
28. Fish R, Pinney J, Jain P et al. The Incidence of major hemorrhagic complications after renal biopsies in patients with monoclonal gammopathies. *Clin J Am Soc Nephrol* 2010;5(11):1977–1980. doi: 10.2215/CJN.00650110
29. Matsushita K, van der Velde M, Astor BC et al. Chronic Kidney Disease Prognosis Consortium. Association of estimated glomerular filtration rate and albuminuria with all-cause and cardiovascular mortality in general population cohorts: a collaborative meta-analysis. *Lancet* 2010;375(9731):2073–2081
30. Смирнов АВ, Добронравов ВА, Каюков ИГ. Кардио-ренальный континуум: патогенетические основы превентивной нефрологии. *Нефрология* 2005;9(3):7–15. doi: 10.24884/1561-6274-2005-9-3-7-15
Smirnov AV, Dobronravov VA, Kayukov IG. Cardiorenal continuum, pathogenetical grounds of preventive nephrology. *Nephrology (Saint-Petersburg)* 2005;9(3):7–15. (In Russ.) doi: 10.24884/1561-6274-2005-9-3-7-15
31. Thomas B, Matsushita K, Abate KH et al. Global Cardiovascular and Renal Outcomes of Reduced GFR. *J Am Soc Nephrol* 2017;28(7):2167–2179. doi: 10.1681/ASN.2016050562
32. van der Velde M, Matsushita K, Coresh J et al. Chronic Kidney Disease Prognosis Consortium: Lower estimated glomerular filtration rate and higher albuminuria are associated with all-cause and cardiovascular mortality. A collaborative meta-analysis of high-risk population cohorts. *Kidney Int* 2011;79:1341–1352
33. Hui X, Matsushita K, Sang Y et al. CKD and cardiovascular disease in the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study: Interactions with age, sex, and race. *Am J Kidney Dis* 2013; 62: 691–702
34. Kyle RA, San-Miguel JF, Mateos MV, Rajkumar SV. Monoclonal gammopathy of undetermined significance and smoldering multiple myeloma. *Hematol Oncol Clin North Am* 2014;28(5):775–790. doi: 10.1016/j.hoc.2014.06.005
35. Buxbaum JN, Hurley ME, Chuba J, Spiro T. Amyloidosis of the AL type. Clinical, morphologic and biochemical aspects of the response to therapy with alkylating agents and prednisone. *Am J Med* 1979;67(5):867–878
36. Benson MD. Treatment of AL amyloidosis with melphalan, prednisone, and colchicine. *Arthritis Rheum* 1986;29(5):683–687
37. Vaxman I, Gertz M. Recent Advances in the Diagnosis, Risk Stratification, and Management of Systemic Light-Chain Amyloidosis. *Acta Haematol* 2019;141(2):93–106
38. Zakharova EV, Stolyarevich ES. Chemotherapy for renal AL amyloidosis: treatment results and outcomes in 49 patients from a single center. *Clinical Practice* 2016;13(1):11–18
39. Feraud JP, Bridoux F, Kyle RA et al. How I treat monoclonal gammopathy of renal significance (MGRS). *Blood* 2013;122(22):3583–3590. doi: 10.1182/blood-2013-05-495929

40. Heilman RL, Velosa JA, Holley KE et al. Long-term follow-up and response to chemotherapy in patients with light-chain deposition disease. *Am J Kidney Dis* 1992;20(1):34–41
41. Cohen C, Royer B, Javaugue V et al. Bortezomib produces high hematological response rates with prolonged renal survival in monoclonal immunoglobulin deposition disease. *Kidney Int* 2015; 88: 1135–1143
42. Gavriatopoulou M, Musto P, Caers J et al. European myeloma network recommendations on diagnosis and management of patients with rare plasma cell dyscrasias. *Leukemia* 2018; 32(9):1883–1898. doi: 10.1038/s41375-018-0209-7
43. Ziogas DC, Kastiritis E, Terpos E et al. Hematologic and renal improvement of monoclonal immunoglobulin deposition disease after treatment with bortezomib-based regimens. *Leuk Lymphoma* 2017;58(8):1832–1839. doi: 10.1080/10428194.2016.1267349
44. Nasr SH, Markowitz GS, Stokes MB et al. Proliferative glomerulonephritis with monoclonal IgG deposits: a distinct entity mimicking immune-complex glomerulonephritis. *Kidney Int* 2004; 65(1):85–96
45. Nasr SH, Snyder RW, Bhagat G, Markowitz GS. Chronic lymphocytic leukemia and cryoglobulinemic glomerulonephritis. *Kidney Int* 2007;71(2):93
46. Herrera GA, Joseph L, Gu X et al. Renal pathologic spectrum in an autopsy series of patients with plasma cell dyscrasia. *Arch Pathol Lab Med* 2004;128(8):875–879
47. Ciochini M, Arbelbide J, Musso CG. Monoclonal gammopathy of renal significance (MGRS): the characteristics and significance of a new meta-entity. *Int Urol Nephrol* 2017;49(12):2171–2175. doi: 10.1007/s11255-017-1594-y
48. Kanzaki G, Okabayashi Y, Nagahama K et al. Monoclonal Immunoglobulin Deposition Disease and Related Diseases. *J Nippon Med Sch* 2019;86(1):2–9. doi: 10.1272/jnms.JNMS.2019_86-1
49. Caravaca-Fontán F, Gutiérrez E, Delgado Lillo R, Praga M. Monoclonal gammopathies of renal significance. *Nefrologia* 2017;37(5):465–477. doi: 10.1016/j.nefro.2017.03.012
50. Mehtat Ünlü Ş, Özsan H, Sarioğlu S et al. The Scope of Kidney Affection in Monoclonal Gammopathies at All Levels of Clinical Significance. *Turk J Haematol* 2017;34(4):282–288. doi: 10.4274/tjh.2017.0197
51. Sethi S, Rajkumar SV. Monoclonal gammopathy-associated proliferative glomerulonephritis. *Mayo Clin Proc* 2013; 88(11):1284–1293. doi: 10.1016/j.mayocp.2013.08.002
52. Bridoux F, Leung N, Hutchison CA et al. Diagnosis of monoclonal gammopathy of renal significance. *Kidney Int* 2015; 87(4):698–711. doi: 10.1038/ki.2014.408
53. Режим доступа:
<https://icd.who.int/browse11/l-m/en#/http%3a%2f%2fid.who.int%2fid%2fentity%2f1815409370>
- [Available at: <https://icd.who.int/browse11/l-m/en#/http%3a%2f%2fid.who.int%2fid%2fentity%2f1815409370>]
54. Sethi S, Rajkumar SV, D'Agati VD. The Complexity and Heterogeneity of Monoclonal Immunoglobulin-Associated Renal Diseases. *J Am Soc Nephrol* 2018;29(7):1810–1823. doi: 10.1681/ASN.2017121319
55. Larsen CP, Messias NC, Walker PD et al. Membranoproliferative glomerulonephritis with masked monotypic immunoglobulin deposits. *Kidney Int* 2015;88(4):867–873. doi: 10.1038/ki.2015.195
56. Nasr SH, Fidler ME, Said SM. Paraffin Immunofluorescence: A Valuable Ancillary Technique in Renal Pathology. *Kidney Int Rep* 2018;3(6):1260–1266. doi: 10.1016/j.ekir.2018.07.008
57. Messias NC, Walker PD, Larsen CP et al. Paraffin immunofluorescence in the renal pathology laboratory: more than a salvage technique. *Mod Pathol* 2015;28(6):854–860. doi: 10.1038/modpathol.2015.1
58. Alexander MP, Dasari S, Vrana JA et al. Congophilic Fibrillary Glomerulonephritis: A Case Series. *Am J Kidney Dis* 2018; 72(3):325–336. doi: 10.1053/j.ajkd.2018.03.017
59. Nasr SH, Vrana JA, Dasari S et al. DNAJB9 Is a Specific Immunohistochemical Marker for Fibrillary Glomerulonephritis. *Kidney Int Rep* 2017;3(1):56–64. doi: 10.1016/j.ekir.2017.07.017
60. Herrera GA, Sanders PW, Reddy BV. Ultrastructural immunolabeling: a unique diagnostic tool in monoclonal light chain–related renal diseases. *Ultrastruct Pathol* 1994;18:401–416
61. Gu X, Herrera GA. Light-chain-mediated acute tubular interstitial nephritis: a poorly recognized pattern of renal disease in patients with plasma cell dyscrasia. *Arch Pathol Lab Med* 2006; 130(2):165–169
62. Royal V, Quint P, Leblanc M et al. IgD heavy-chain deposition disease: detection by laser microdissection and mass spectrometry. *J Am Soc Nephrol* 2015;26(4):784–790. doi: 10.1681/ASN.2014050481
63. Leung N, Barnidge DR, Hutchison CA et al. Laboratory testing in monoclonal gammopathy of renal significance (MGRS). *Clin Chem Lab Med* 2016;54(6):929–937. doi: 10.1515/ccmlm-2015-0994
64. Rosner MH, Edeani A, Yanagita M et al. Paraprotein-related kidney disease: diagnosing and treating monoclonal gammopathy of renal significance. *Clin J Am Soc Nephrol* 2016;11(12): 2280–2287. doi: 10.2215/CJN.02920316
65. Gertz MA. Immunoglobulin light chain amyloidosis: 2016 update on diagnosis, prognosis, and treatment. *Am J Hematol* 2016;91(9):947–956. doi: 10.1002/ajh.24433
66. Pasquali S, Iannuzzella F, Corrandini M et al. A novel option for reducing free light chains in myeloma kidney: Supra-hemodiafiltration with endogenous reinfusion (HFR). *J Nephrol* 2015;28(2):251–254
67. Pendón-Ruiz de Mier MV, Alvarez-Lara MA et al. Effectiveness of haemodiafiltration with ultrafiltrate regeneration in the reduction of light chains in multiple myeloma with renal failure. *Nefrologia* 2013;33(6):788–796
68. Mene P, Giammarioli E, Fofi C et al. Serum free light chains removal by HFR hemodiafiltration in patients with multiple myeloma and acute kidney injury: a case series. *Kidney Blood Press Res* 2018;43(4):1263–1272
69. Sayed RH, Wechalekar AD, Gilbertson JA et al. Natural history and outcome of light chain deposition disease. *Blood* 2015;126(26):2805–2810. doi: 10.1182/blood-2015-07-658872
70. Decourt A, Gondouin B, Delarozziere JC et al. Trends in survival and renal recovery in patients with multiple myeloma or light-chain amyloidosis on chronic dialysis. *Clin J Am Soc Nephrol* 2016; 11(3):431–441. doi: 10.2215/CJN.06290615
71. Abudayyeh AA, Lahoti A, Salahudeen AK et al. Onconephrology: the need and the emergence of a subspecialty in nephrology. *Kidney Int* 2014;85(5):1002–1004. doi: 10.1038/ki.2014.29
72. Cohen EP, Krzesinski JM, Launay-Vacher V, Sprangers B. Onconephrology: Core Curriculum 2015. *Am J Kidney Dis* 2015;66(5):869–883. doi: 10.1053/j.ajkd.2015.04.042
73. Cosmai L, Porta C, Perazella MA et al. Opening an onconephrology clinic: recommendations and basic requirements. *Nephrol Dial Transplant* 2018;33(9):1503–1510. doi: 10.1093/ndt/gfy188
74. Capasso A, Benigni A, Capitanio U et al. Summary of the International Conference on Onco-Nephrology: an emerging field in medicine. *Kidney Int* 2019; article in press. doi: 10.1016/j.kint.2019.04.043

Г.Г. Тарадин*^{1,2}, Е.Ю. Пономарева³, Г.А. Игнатенко¹,
Н.Т. Ватутин^{1,2}, Б.Д. Прендергаст⁴

¹— ГОО ВПО «Донецкий национальный медицинский университет им. М. Горького», Донецк, Украина

²— ГУ «Институт неотложной и восстановительной хирургии им. В.К. Гусака», Донецк, Украина

³— ФГБОУ ВО Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского Минздрава России, Саратов, Россия

⁴— Отделение кардиологии, Госпиталь Св. Томаса, Лондон, Великобритания

АНТИБАКТЕРИАЛЬНАЯ ПРОФИЛАКТИКА ИНФЕКЦИОННОГО ЭНДОКАРДИТА: ОТ ИСТОРИИ КОНЦЕПЦИИ ДО СОВРЕМЕННЫХ РЕКОМЕНДАЦИЙ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

G.G. Taradin*^{1,2}, E.Yu. Ponomareva³, G.A. Ignatenko¹,
N.T. Vatutin^{1,2}, B.D. Prendergast⁴

¹— State Educational Organization of Higher Professional Education «M. Gorky Donetsk National Medical University», Donetsk, Ukraine

²— State Institution «V.K. Gusak Institute of Urgent and Recovery Surgery», Donetsk, Ukraine

³— Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education «Saratov State Medical University named after V.I. Razumovsky», Saratov, Russia

⁴— Department of Cardiology, St. Thomas Hospital, London, United Kingdom

Antibiotic Prophylaxis of Infective Endocarditis: From the History of the Concept to Modern Recommendations (Review)

Резюме

В настоящем обзоре освещаются современные представления о профилактике инфекционного эндокардита. Описывается история развития концепции антибактериальной профилактики инфекционного эндокардита, основные подходы и обоснование изменения принципов антибактериальной профилактики в последние годы. Подробно освещаются последние принятые международные и национальные рекомендации, в частности, Европейского общества кардиологов, Американской ассоциации сердца/Американской коллегии кардиологов и Японского общества по кровообращению. Представлена критическая оценка принятых ранее международных рекомендаций с анализом влияния частичного или полного ограничения антибактериальной профилактики на заболеваемость инфекционного эндокардита и частоту его осложнений.

Ключевые слова: инфекционный эндокардит, профилактика, антибиотики, антибактериальная профилактика, международные рекомендации

Благодарность

Авторы выражают свою искреннюю признательность Thomas Cahill (Oxford Heart Centre, Oxford University Hospitals, Oxford, Великобритания) и Mark Dayer (Department of Cardiology, Taunton and Somerset NHS Trust, Taunton, Somerset, Великобритания) за неоценимую помощь в подготовке рукописи

Конфликт интересов

Авторы заявляют, что данная работа, её тема, предмет и содержание не затрагивают конкурирующих интересов

Источники финансирования

Авторы заявляют об отсутствии финансирования при проведении исследования

Статья получена 09.01.2020 г.

Принята к публикации 15.03.2020 г.

*Контакты: Геннадий Геннадьевич Тарадин, e-mail: taradin@inbox.ru

*Contacts: Gennadiy G. Taradin, e-mail: taradin@inbox.ru

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-3984-8482>

Для цитирования: Тарадин Г.Г., Пономарева Е.Ю., Игнатенко Г.А. и др. АНТИБАКТЕРИАЛЬНАЯ ПРОФИЛАКТИКА ИНФЕКЦИОННОГО ЭНДОКАРДИТА: ОТ ИСТОРИИ КОНЦЕПЦИИ ДО СОВРЕМЕННЫХ РЕКОМЕНДАЦИЙ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ). Архивъ внутренней медицины. 2020; 10(2): 119-130. DOI: 10.20514/2226-6704-2020-10-2-119-130

Abstract

The presented review highlights current understandings of prophylaxis for infective endocarditis (IE). The historic aspects of the concept development of antibacterial prophylaxis (ABP) for IE, the main approaches and the rationale for changing the principles of ABP in recent years are described. There are detailed clarifications of published international and national recommendations, in particular, of European Society of Cardiology, National Institute for Health and Clinical Excellence, American Heart Association/American College of Cardiology and Japanese Circulation Society. The critical estimation of earlier adopted international guidelines with analysis of influence of partial or absolute ABP restrictions on the incidence of IE and its complications including fatality rate are presented.

Key words: *infective endocarditis, prophylaxis, antibiotics, antibacterial prophylaxis, international guidelines*

Gratitude

The authors express their sincere gratitude to Thomas Cahill (Oxford Heart Center, Oxford University Hospitals, Oxford, UK) and Mark Dayer (Department of Cardiology, Taunton and Somerset NHS Trust, Taunton, Somerset, UK) for their invaluable assistance in preparing the manuscript

Conflict of interests

The authors declare no conflict of interests

Sources of funding

The authors declare no funding for this study

Article received on 09.01.2020

Accepted for publication on 15.03.2020

For citation: Taradin G.G., Ponomareva E.Yu., Ignatenko G.A. et al. Antibiotic Prophylaxis of Infective Endocarditis: From the History of the Concept to Modern Recommendations (Review). The Russian Archives of Internal Medicine. 2020; 10(2): 119-130. DOI: 10.20514/2226-6704-2020-10-2-119-130

АБ — антибиотик, АБП — антибактериальная профилактика, АБР — антибиотикорезистентность, ВПС — врождённый порок сердца, ИЭ — инфекционный эндокардит, ОРЛ — острая ревматическая лихорадка, РКИ — рандомизированное клиническое исследование, АНА — Американская Ассоциация Сердца, АСС — Американская Коллегия Кардиологов, ESC — Европейское Общество Кардиологов, NICE — Национальный институт здоровья и клинического совершенствования Великобритании, JCS — Японское Общество по Кровообращению

Введение

Несмотря на значительные достижения в диагностике, антибактериальной терапии, кардиохирургическом лечении инфекционного эндокардита (ИЭ), принятие согласительных документов, определяющих оптимальные стратегии ведения пациентов, это заболевание и сегодня, в XXI веке, характеризуется тяжелыми осложнениями и неблагоприятным прогнозом [1-6]. Уровень внутрибольничной летальности при ИЭ достигает 20% [7-9], а годичной — 40% [10-13], что превышает таковой при некоторых видах рака. В таких условиях профилактика ИЭ представляется одной из важнейших задач научной и практической медицины. Разработка и реализация мер антибактериальной профилактики (АБП) ИЭ осуществляется с середины XX столетия и предполагает воздействие на бактериемию, как ключевой механизм развития клапанной инфекции у пациентов с риском развития ИЭ перед инвазивными медицинскими манипуляциями [14-16]. К таким пациентам, в частности, относятся лица с врожденными и приобретенными пороками сердца, искусственными клапанами, перенесшие ранее ИЭ [15, 17, 18]. АБП применяется как для предотвращения первого эпизода ИЭ нативного клапана, так и его рецидивов, а также ИЭ протезированного клапана [10, 19]. Следует отметить, что вопросы АБП ИЭ являются одни-

ми из самых сложных и дискуссионных среди всех стратегических аспектов проблемы ИЭ, несмотря на систематически обновляющиеся международные рекомендации авторитетных кардиологических обществ [4, 16]. В немалой степени этому способствует относительная редкость ИЭ и, как следствие, отсутствие рандомизированных клинических исследований (РКИ) по АБП [6]. Различные мнения высказываются относительно выделения категорий пациентов высокого риска, подлежащих профилактическому назначению антибиотиков (АБ), характера медицинских манипуляций, режимов АБП и т.п. Кроме того, подходы к АБП ИЭ претерпевают изменения с течением времени по мере накопления научных данных, в большей степени полученных из наблюдательных исследований. Принятие решения об АБП ИЭ требует учета и таких аспектов проблемы, как антибиотикорезистентность (АБР), побочные эффекты антибактериальной терапии, включая развитие анафилактических реакций [20, 21]. В настоящем обзоре, выполненном коллективом авторов, обладающих опытом ведения пациентов с ИЭ, предпринята попытка проанализировать исторические и современные подходы к АБП ИЭ, в том числе, в различных странах, оценить результаты внедрения рекомендаций по АБП в отношении заболеваемости ИЭ, обсудив при этом существующие спорные моменты.

История вопроса

В 1909г. Thomas Horder на основании анализа 150 случаев ИЭ высказал предположение об этиологической роли *Streptococcus viridans* (*S. viridans*), обитающего в полости рта, у пациентов с заболеваниями сердца [22]. В 1923г. T.Lewis и R.Grant [23] предположили, что ИЭ может вызываться бактериями, попадающими в системную циркуляцию после стоматологических процедур. Чуть позже С.С. Okell и S.D. Elliot изолировали *S. viridans* в гемокультуре у 84 (61%) из 138 больных ИЭ [24]. В работе 1941г. С.В. Thomas с соавт. впервые приводятся результаты профилактики острой ревматической лихорадки (ОРЛ) сульфаниламидом. Исследователи сравнивали течение основного заболевания и его исход в группах больных, получавших и не получавших сульфаниламид. Хотя работа посвящена оценке влияния профилактического приёма сульфаниламида у больных с ОРЛ, авторы описывают два случая ИЭ, закончившихся смертью больных, наблюдавшихся только в группе пациентов без антибактериальной терапии. В этой же группе отмечено ещё два летальных исхода: вследствие ОРЛ и «острого заболевания неустановленной природы». При этом в группе больных, получавших сульфаниламид, смертельных исходов не было [25]. В конце 30-х годов прошлого столетия были опубликованы первые руководства по применению различных сульфаниламидов с целью АБП ИЭ у больных с клапанными пороками, подвергающихся разнообразным стоматологическим вмешательствам [26].

В 1955 году впервые в официальное руководство Американской Ассоциации Сердца (АНА) АБП включены рекомендации по АБП ИЭ у больных с предрасполагающими кардиальными заболеваниями [14]. В тексте руководства АБП ИЭ определена как «хорошая медицинская и стоматологическая практика». После этого рекомендации по АБП обновлялись 9 раз до 1997г., и изменения в основном касались стоматологических и пульмонологических вмешательств, выбора, способа введения и дозировки АБ [27]. Вслед за американскими рекомендациями стали появляться руководства научных обществ в разных странах мира [16].

Стрептококки ротовой полости являются комменсальной флорой, ответственной за 10-30 % случаев ИЭ в зависимости от географического места, профиля факторов риска и социально-демографических характеристик исследуемой группы населения [3, 15, 28].

Подход к АБП ИЭ, разработанный на основании данных наблюдательных исследований и результатов, полученных на моделях животных, направлен на предупреждение прикрепления бактерий к эндокарду после транзитной бактериемии вследствие инвазивных процедур [28]. Считается, что преходящая бактериемия возникает в условиях плохой гигиены полости рта, заболеваний пародонта, после

стоматологических процедур или манипуляций с зубами и дёснами в повседневной активности человека (например, чистка зубов щёткой, зубочистками, жевательной резинкой и пр.) и в части случаев предшествует развитию ИЭ [28-31]. Разумеется, бактериемия, предрасполагающая к развитию ИЭ, может возникнуть не только вследствие одонтогенного инфицирования кровотока, но и после аортокоронарного шунтирования, процедур, сопровождающихся повреждением кожи, вмешательства на раневой поверхности, пункционной биопсии костного мозга, проведения некоторых эндоскопических исследований, в частности, бронхоскопии и т.п. [32, 33].

Свыше 50 лет АБП назначалась перорально больным, имеющим риск ИЭ и подвергающимся разнообразным стоматологическим вмешательствам. Существенные изменения в АБП ИЭ произошли за последние 10-12 лет, и их главной особенностью стало существенное ограничение показаний для применения АБ для профилактики ИЭ [34]. В 2007-2009гг. ряд ассоциаций, включая Европейское общество кардиологов (ESC), Американскую коллегию кардиологов (ACC), АНА и Национальный институт здоровья и клинического совершенствования (NICE), выпустили рекомендации, в той или иной степени ограничивающие применение АБП [27, 35, 36].

В странах Европы и США введены относительные ограничения АБП для лиц, имеющих наивысший риск развития ИЭ (например, ранее перенесённый ИЭ, врождённый порок сердца (ВПС), ревматический эндокардит в анамнезе и отобранные реципиенты для трансплантации сердца) при инвазивных стоматологических процедурах [10, 37]. В Великобритании рекомендации NICE предлагали полностью отказаться от профилактики ИЭ (тотальное ограничение АБП) в 2008г. Однако позже, в июле 2016г., эксперты NICE смягчили это положение [38].

Идея относительного или тотального ограничения АБП исходила из трёх предпосылок. Во-первых, характерной чертой современной медицины является все большее стремление к доказательной практике, и разработанные рекомендации основываются на результатах тщательно спланированных рандомизированных клинических исследований (РКИ). Однако в ближайшее время пока не ожидается проведение РКИ, объективно оценивающих эффективность АБП ИЭ. Во-вторых, подвергается сомнению относительная важность стоматологических процедур, как чуть ли ни единственного источника бактериемии и непосредственные причины ИЭ, особенно в сравнении с другими «входными воротами» или транзитной бактериемией, возникающей в повседневной жизни [29-31, 39]. И, в-третьих, в группах умеренного риска (в Англии — высокого) общий вред от применения АБ (в особенности, развитие анафилактических реакций и АБР) послужил весомым аргументом против использования

АБП. Руководящий комитет NICE также посчитал, что АБП экономически не выгодна вследствие недостатка доказательств её эффективности и предполагаемых высоких рисков, связанных с возникновением и лечением анафилаксий [15, 31].

Обсуждая один из важнейших контраргументов широкого использования АБ — АБР, следует отметить, что в последнее время увеличивается разрыв между разработкой новых препаратов и постоянной изменчивостью штаммов микроорганизмов [40-42]. Микроорганизмы, находясь под воздействием лекарственных препаратов, оснащены целым арсеналом противодействующих механизмов, способных уменьшить либо полностью нивелировать эффективность АБ [40-42]. АБР, присущая многим патогенам к практически любому АБ, осложняющая ведение больных с инфекционными заболеваниями, включая ИЭ [21], отчасти обусловлена неоправданно частым назначением антибактериальных средств в клинической практике.

Действующие национальные и международные рекомендации по профилактике инфекционного эндокардита

1. Рекомендации Европейского общества кардиологов, 2015 г.

Изданные рекомендации ESC 2015г. [37, 43], касающиеся АБП ИЭ, были разработаны с учётом имеющегося опыта, изложенного в предыдущем руководстве [36] и результатов внедрения жесткого ограничения АБП в руководстве NICE, 2008г. [43].

Рекомендации ESC 2015г. поддерживают принцип назначения АБП пациентам с высоким риском ИЭ по следующим причинам:

- остаётся неопределенность в отношении оценок риска ИЭ;
- худший прогноз ИЭ у пациентов высокого риска, особенно у пациентов с эндокардитом искусственного клапана сердца (ИКС);
- количество пациентов с высоким риском ИЭ гораздо меньше, чем пациентов с промежуточным риском, что в целом снижает потенциальный вред неблагоприятных последствий АБП.

Согласно рекомендациям ESC 2015г. пациенты, имеющие наивысший риск ИЭ, представлены тремя категориями:

1. Больные с искусственным клапаном или искусственным материалом, использованным при хирургической коррекции клапана. К этой группе относятся также лица с протезными материалами/клапанами, установленными катетерными методами и гомографтами.
2. Больные с перенесенным ИЭ.
3. Пациенты с непрооперированным цианотичным врожденным пороком сердца (ВПС) или имею-

щие ВПС с постоперационными паллиативными шунтами, кондуитами или другими протезами. После хирургической коррекции без резидуальных дефектов Рабочая группа по ведению инфекционного эндокардита ESC (Рабочая группа) рекомендует проведение АБП ИЭ в течение первых 6 мес после процедуры до полной эндотелиализации протезного материала.

Больным, имеющим промежуточный или высокий риск ИЭ, следует советовать соблюдать мероприятия по дентальной и кожной гигиене. Эти меры по общей гигиене применимы для больных и работников здравоохранения и идеально подходят для населения в целом, учитывая тот факт, что ИЭ развивается и без кардиальных факторов риска [37].

АБП рекомендуется всем пациентам, подвергающимся «процедурам риска», что включает манипуляции в области дёсен или периапикальных тканей (в том числе удаление налёта и процедуры в канале корня), а также слизистой рта.

Рабочая Группа полагает, что в связи с недостатком данных, нет противопоказаний устанавливать импланты всем лицам, имеющих риск ИЭ. Также нет убедительных доказательств, что бактериемия, возникающая после процедур на респираторном, желудочно-кишечном и мочеполовом трактах, включая вагинальные роды или роды с помощью кесарева сечения, после дерматологических или мышечно-скелетных манипуляций, может привести к ИЭ, поэтому в этих случаях АБП не требуется.

Таким образом, АБП показана лишь пациентам, имеющим наивысший риск ИЭ и подвергающихся выполнению стоматологических процедур высокого риска [37]. В таблице 1 представлены основные режимы АБП, рекомендованные перед стоматологическими процедурами. Не рекомендуется применять фторхинолоны и гликопептиды из-за недоказанной их эффективности и возможного развития АБР [37].

Назначение системных АБ не рекомендуется при выполнении нестоматологических вмешательств. АБП ИЭ необходима в случаях, когда инвазивные процедуры выполняются в процессе лечения инфекций. Например, больные, относящиеся к высокому риску ИЭ в связи с имеющейся кардиальной патологией, которым необходима инвазивная процедура на респираторном тракте (в частности, дренаж абсцесса), должны получать антибактериальные препараты. В рекомендациях указываются в качестве примеров системные или локальные инфекции желудочно-кишечного тракта, мочеполовой системы, дерматологические, мышечноскелетные инфекционные процессы, предусматривающие подбор адекватных АБ лицам высокого риска для предупреждения ИЭ [37].

2. Российское общество кардиологов поддерживает рекомендации ESC 2015г. [44], которые были своевременно переведены и опубликованы [43].

Таблица 1. Рекомендованные режимы антибактериальной профилактики перед выполнением стоматологических процедур высокого риска у пациентов высокого риска

Table 1. Recommended prophylaxis for high-risk dental procedures in high-risk patients

Ситуация/ Situation	Антибиотик/ Antibiotic	Однократная доза за 30–60 мин до процедуры/ Single-dose 30–60 minutes before procedure	
		Взрослые/ Adults	Дети/ Children
Нет аллергии на пенициллин или ампициллин/ No allergy to penicillin or ampicillin	Амоксициллин или ампициллин ^a / Amoxicillin or ampicillina	2 г per os или в/в/ 2 g orally or i.v.	50 мг/кг per os или в/в/
Аллергия на пенициллин или ампициллин/ Allergy to penicillin or ampicillin	Клиндамицин/ Clindamycin	600 мг per os или в/в/ 600 mg orally or i.v.	20 мг per os или в/в/ 20 mg orally or i.v.

Примечания: ^a — в качестве альтернатив цефалексин 2 г в/в взрослым или 50 мг/кг в/в детям; цефазолин 1 г в/в взрослым или 50 мг/кг в/в детям. Цефалоспорины не следует назначать пациентам с анафилактическими реакциями, ангио-отёком или уртикарной сыпью после применения пенициллина или ампициллина вследствие их перекрёстной чувствительности. Адаптирована из Рекомендаций ESC по ведению больных с инфекционным эндокардитом, 2015г. [37]

Note: ^a — Alternatively, cephalexin 2 g i.v. for adults or 50 mg/kg i.v. for children, cefazolin or ceftriaxone 1 g i.v. for adults or 50 mg/kg i.v. for children. Cephalosporins should not be used in patients with anaphylaxis, angio-oedema, or urticaria after intake of penicillin or ampicillin due to cross-sensitivity. Adapted from 2015 ESC Guidelines for the management of infective endocarditis [37]

3. Рекомендации NICE, 2008 (дополненные в 2015–2016 гг.)

Изданное в Великобритании руководство по профилактике ИЭ в 2008г. было несколько дополнено в 2015–2016 гг. [43]. В частности, добавлена фраза: «Antibiotic prophylaxis against infective endocarditis is not recommended routinely» (Антибактериальная профилактика инфекционного эндокардита не рекомендуется рутинно). Дополнение наречием «рутинно» подчеркивает стандартный совет со стороны комитета NICE медицинским работникам: «Врачи и стоматологи должны предложить наиболее подходящие варианты лечения, проконсультировавшись с пациентом и/или его/её сиделкой или опекуном. При этом им следует учитывать рекомендации, содержащиеся в этом руководстве, а также ценности и предпочтения пациентов и применить врачебное клиническое суждение» [43].

4. Рекомендации Американской ассоциации сердца/Американской коллегии кардиологов 2014г.

Рекомендации АНА/АСС по профилактике ИЭ (2014) были опубликованы в руководстве по ведению больных с заболеваниями клапанного аппарата сердца [10] годом ранее до издания научного положения «ИЭ у взрослых: диагностика, антимикробная терапия и лечение осложнений» [19]. В них подчёркивается, что в настоящее время АБП показана только пациентам с самым высоким риском развития неблагоприятного исхода в случае возникновения ИЭ (Табл. 2, [6, 10, 37, 45, 46]). Хотелось бы особо отметить точную формулировку для характеристики пациентов с показаниями к АБП: «для больных, имеющих самый высокий (наивысший риск, «the highest risk») неблагоприятного исхода ИЭ перед стоматологическими процедурами» [10], так как в литературе нередко ограничиваются термином «высокий риск». Такая формулировка имеется и в рекомендациях ESC, 2015г. [37] в перечне кардиальных состояний, ассоциирующихся с «наивысшим (самым высоким) риском ИЭ».

Отмечено, что при использовании искусственного материала для восстановления клапанного дефекта (за исключением хирургически созданных паллиативных системно-пульмонарных шунтов или кондуитов), таких как аннулопластика, имплантация неохорда, устройств Амплатцера, клипс (MitraClips) наблюдались лишь единичные случаи инфицирования подобных материалов [10]. Учитывая низкий уровень частоты и недостаток сведений, пока нет убедительных доказательств, что существует необходимость проведения АБП ИЭ у таких больных, если не имеется иного высокого риска интракардиальной инфекции.

В американском руководстве отмечается, что частота ИЭ существенно выше у больных, перенесших трансплантацию сердца, чем в общей популяции. Риск развития ИЭ максимальный в течение первых 6 мес после операции вследствие повреждения эндотелия, проведения интенсивной иммуносупрессивной терапии, эндомиокардиальной биопсии и часто устанавливаемого центрального венозного катетера. Также подчёркивается важность мероприятий по соблюдению гигиены полости рта для уменьшения источников бактериальной диссеминации. В этой связи рекомендуется наблюдение у профессионального стоматолога и применение соответствующих средств для чистки зубов (ручных, электрических, ультразвуковых; зубной нити и других приспособлений для удаления зубного налёта). Нет данных в пользу целесообразности АБП ИЭ при выполнении процедур на желудочно-кишечном или мочеполовом тракте при отсутствии установленной энтерококковой инфекции [10].

5. Рекомендации Японского общества по кровообращению, 2017 г.

При разработке положений по профилактике и лечению ИЭ Японского общества по кровообращению (Japanese Circulation Society, JCS), эксперты также основывались на опыте внедрения руководств других научных обществ [47], что отражено в обосновании, рекомендациях и списке использованной

Таблица 2. Сравнение основных положений руководств Американской ассоциации сердца/Американской коллегии кардиологов 2014г. и Европейского общества кардиологов 2015г. по использованию антибактериальной профилактики для предупреждения инфекционного эндокардита

Table 2. Comparison of basic statements of AHA/ACC, 2014 and ESC, 2015 on antibacterial prophylaxis for infective endocarditis prevention

Процедуры/ Procedures	АНА/АСС, 2014 [†]	Класс, УД/ Class, Level of Evidence	ESC, 2015 [§]	Класс, УД/ Class, Level of Evidence
Стоматологические процедуры, которые сопряжены с манипуляцией на ткани десен, периапикальной области зубов или перфорацией слизистой рта/ Dental procedures that involve manipulation of gingival tissue, manipulation of the periapical region of teeth, or perforation of the oral mucosa	1. Пациенты с ИКС 2. Пациенты с перенесенным ИЭ 3. Реципиенты донорского сердца вследствие структурных изменений клапанного аппарата 3. Пациенты с ВПС, включая: а. Не прооперированные цианотичные ВПС, в том числе с наличием паллиативных шунтов и кондуитов; б. Полностью восстановленные ВПС с использованием искусственных материалов или устройств, установленных кардиохирургически или катетерным способом в течение 6 мес после процедуры; или с. Восстановленные ВПС с остаточными дефектами на месте или прилегающими к месту искусственного лоскута или устройства/ 1. Patients with prosthetic cardiac valves 2. Patients with previous IE 3. Cardiac transplant recipients with valve regurgitation due to a structurally abnormal valve 4. Patients with CHD, including a. Unrepaired cyanotic CHD, including palliative shunts and conduits; b. Completely repaired CHD repaired with prosthetic material or device, whether placed by surgery or catheter intervention, during the first 6 months after the procedure; or c. Repaired CHD with residual defects at the site or adjacent to the site of a prosthetic patch or prosthetic device	IIa, B	1. Пациенты с любым ИКС, включая установленные транскатетерным способом, или лица, у которых использовался любой искусственный материал для коррекции клапана сердца 2. Пациенты с перенесенным ИЭ 3. Пациенты с ВПС, включая: а. Любой тип цианотичного ВПС; б. Любой тип ВПС, восстановленный с применением искусственного материала, установленного кардиохирургически или с помощью чрескожных методов до 6 мес после процедуры или в течение жизни, если сохраняются остаточные шунты или клапанная регургитация/ 1. Patients with any prosthetic valve, including a transcatheter valve, or those in whom any prosthetic material was used for cardiac valve repair 2. Patients with previous IE 3. Patients with CHD, including a. Any type of cyanotic CHD b. Any type of CHD repaired with a prosthetic material, whether placed surgically or by using percutaneous techniques, up to 6 months after the procedure, or lifelong if residual shunt or valvular regurgitation remains	IIa, C
Вагинальные роды*/ Vaginal delivery*	1. Пациентки с ИКС или искусственным материалом, используемым для восстановления клапана сердца‡ 2. Пациентки с не прооперированным или паллиативно корригированным цианотичным ВПС, включая хирургически выполненные паллиативные шунты и кондуиты‡/ 1. Patients with prosthetic cardiac valve or prosthetic material used for cardiac valve repair‡ 2. Patients with unrepaired and palliated cyanotic CHD, including surgically constructed palliative shunts and conduits‡	IIIa, C	Не рекомендуется: «Во время родов показания для АБП противоречивы и, учитывая дефицит убедительных доказательств, что ИЭ связан с родами через вагинальный путь или кесарево сечение, профилактика не рекомендуется. Важно соблюдение неспецифических мер по гигиене и асептике для профилактики ИЭ» **/ Not recommended. "During delivery the indication for prophylaxis has been controversial and, given the lack of convincing evidence that infective endocarditis is related to either vaginal or caesarean delivery, antibiotic prophylaxis is not recommended" **	III, C

Примечания: † — Рекомендации Американской коллегии кардиологов / Американской ассоциации сердца (ACC/AHA) 2014г. по ведению больных с заболеваниями клапанного аппарата сердца; § — Рекомендации ESC по ведению больных с инфекционным эндокардитом, 2015г.* — руководство ACC/AHA 2008г. по ведению взрослых больных с ВПС; ** — Руководство ESC 2018г. по лечению сердечно-сосудистых заболеваний в течение беременности; ‡ — профилактика ИЭ во время вагинальных родов противоречива и не включена в качестве показаний в руководстве ACC/AHA по клапанным болезням сердца 2014г. и в основные рекомендации ESC 2015г.; УД — уровень доказательности; ИКС — искусственный клапан сердца; ВПС — врожденный порок сердца. Модифицирована из T.J. Cahill et al. (2017) [6]

Notes: † — ACC/AHA guidelines on valvular heart disease 2014; § — ESC guidelines on infective endocarditis 2015. * — ACC/AHA management of adults with congenital heart disease 2008; ‡ — Infective endocarditis prophylaxis at the time of vaginal delivery is controversial and not included as an indication in the ACC/AHA guidelines on valvular heart disease 2014 or the main ESC 2015 guidelines; ** — ESC management of cardiovascular diseases in pregnancy 2018; CHD — congenital heart disease; IE — infective endocarditis. Modified from T.J. Cahill et al. (2017) [6]

литературы. Представленные положения (самые новые из имеющихся руководств на настоящий момент) рекомендуют назначение АБП для больных ИЭ высокого риска, включая лиц наивысшего и умеренного риска (Табл. 3, [47]).

Кроме того, отмечена градация необходимости назначения АБ с целью профилактики ИЭ в зависимости от типа и места выполнения инвазивных лечебно-диагностических процедур от «настоятельно рекомендуется» до «не рекомендуется». На наш взгляд, рекомендации JCS, 2019г. заслуживают пристального внимания и изучения возможности применения в отдельных клинических ситуациях. В реальной практике ИЭ развивается не только у больных с предшествующей кардиальной патологией самого высокого риска и лишь после стоматологических процедур, но и у пациентов, подвергающихся другим инвазивным процедурам (тонзиллэктомии, аденоидэктомии, трансуретральной простатэктомии и др.) [47]. Поэтому вполне обосновано обсуждать назначение АБ лицам, имеющим, например, умеренный

риск развития ИЭ и подвергающимся инвазивным лечебно-диагностическим вмешательствам на инфицированном органе или ткани.

Оценка эффективности рекомендаций 2007–2009 гг.

К настоящему времени получены лишь данные, оценивающие эффективность ранее опубликованных рекомендаций в 2007–2009гг. Следует отметить, что интерпретация данных об изменении заболеваемости ИЭ в условиях относительного или абсолютного ограничения АБП достаточно сложна [48]. Полученные противоречивые результаты могут быть обусловлены не только и не столько политикой ограничения АБП ИЭ, сколько неоднородными методологическими подходами при проведении исследований. В некоторых исследованиях изучался эффект ограничения пероральной АБП на частоту ИЭ. Во Франции, где АБП была ограничена лицами высокого

Таблица 3. Риск инфекционного эндокардита у взрослых в соответствии с основной кардиальной патологией, рекомендации по антибактериальной профилактике во время стоматологических процедур, хирургических вмешательствах в полости рта

Table 3. Risks of infective endocarditis in adults according to underlying heart disease, recommendations of antibiotic prophylaxis during dental and oral surgical procedures

Риск ИЭ/ Risk of IE	Класс рекомендаций/ Class of recommendation	УД/ Level of evidence
1. Наивысший риск: высокая частота, осложнения и смертность при ИЭ/ Highest risk: high incidence, morbidity and mortality of infective endocarditis		
<ul style="list-style-type: none"> Больные после имплантации ИКС (биопротез/механический клапан)/ Patients after prosthetic valve replacement (bioprosthetic / mechanical valve), or patients with annular ring Больные с ранее перенесенным ИЭ/ Patients with a previous episode of IE Больные со сложным, «цианотичным» ВПС (один желудочек, полная транспозиция крупных артерий, тетрада Фалло)/ Patients with complex, cyanotic congenital heart disease (single ventricle, complete transposition of great arteries, tetralogy of Fallot) Больные, которым выполнено шунтирование между системной и легочной циркуляцией/ Patients underwent shunting between systemic and pulmonary circulation 	I	B
2. Умеренный риск: более низкие уровни осложнений и смертности, несмотря на высокую частоту при ИЭ/ Moderate risk: lower morbidity and mortality despite high incidence of infective endocarditis		
<ul style="list-style-type: none"> Большинство ВПС*/ Most of congenital heart diseases Приобретенные заболевания клапанного аппарата сердца[§]/ Acquired valvular heart diseases Гипертрофическая кардиомиопатия с обструкцией/ Hypertrophic cardiomyopathy with obstruction Проплап митрального клапана с регургитацией/ Mitral valve prolapse with regurgitation Больные с интракардиальными устройствами (ЭКС, ИКД)/ Patients with intracardiac devices (pacemaker, implantable cardioverter defibrillator) Больные с установленным длительное время центральным венозным катетером/ Patients with a long-term central venous catheter 	IIa	C
	IIb	C

Примечания: * — кроме простого дефекта межпредсердной перегородки (типа ostium secundum); [§] — риск инфекционного эндокардита (ИЭ) низкий при стенозе митрального клапана без регургитации. УД — уровень доказательств; ВПС — врождённый порок сердца; ЭКС — электрокардиостимулятор; ИКД — имплантированный кардиовертер-дефибриллятор. Адаптирована из Рекомендаций JCS по профилактике и лечению инфекционного эндокардита, 2017 [47].

Notes: * — except for simple atrial septal defect (ostium secundum type); [§] — the risk of infective endocarditis (IE) is low in mitral valve stenosis without regurgitation. Adapted from JCS 2017 guideline on prevention and treatment of infective endocarditis [47].

риска, частота ИЭ за три года изучения (в 1991, 1999 и 2008гг.) оставалась стабильной, составляя 35, 33 и 32 случая на 1 млн населения соответственно. Это позволило предположить отсутствие существенных изменений заболеваемости ИЭ после внедрения в практику ограничения пероральной АБП [49, 50]. Анализ частоты стрептококкового ИЭ (группы Viridans), проведенный до и после изменений в рекомендациях АСС/АНА 2007г. на основе данных Эпидемиологического Проекта (Рочестер, США) [51, 52], не выявил ее увеличения. Напротив, отмечено снижение заболеваемости ИЭ с уровня 3,6 случаев на 100 тыс. населения в периоде 1999-2002 до 1,5 случая на 100 тыс. в интервале 2011-2013гг.

В свою очередь, результаты трёх национальных эпидемиологических исследований в США, Великобритании и Канаде предоставили повод для обоснованного беспокойства. S. Pant соавт. (2015) [53] обнаружили статистически значимое увеличение частоты стрептококкового ИЭ, хотя при этом не отмечалось значимого роста показателей общей госпитализации или случаев стафилококкового ИЭ. При расчёте частоты ИЭ это исследование включало случаи, вызванные стрептококками всех групп, без выделения Viridans. К тому же не предоставлены сведения об изменениях количества выписываемых врачами АБ, что позволило бы точнее оценить влияние рекомендуемых ограничений АБП на частоту ИЭ. Сами авторы не уверены, чем обусловлен рост числа ИЭ: улучшением кодировки заболевания в соответствии с Международной классификацией болезней или реальным увеличением заболеваемости [53].

В Великобритании, где национальное руководство рекомендовало не назначать АБ любой категории пациентам для профилактики ИЭ в 2008г. [35, 44], в ранних исследованиях не выявлено увеличения частоты ИЭ [54]. Однако в 2015г. M.J. Daye с соавт. [55] опубликовали расширенный анализ диагнозов, выставленных при выписке из Госпиталя Национальной Службы Здравоохранения до апреля 2013г. После введения рекомендаций NICE количество назначений АБП резко снизилось — с 10,9 тыс./мес. до 2,236 тыс./мес. Наряду с этим, отмечен существенный рост (выше прогнозируемой тенденции) числа случаев ИЭ на 0,11 случая на 1 млн человек/месяц (или на дополнительные 35 случаев в Англии), совпавший со временем внедрения новых рекомендаций [55].

Бесспорный интерес представляют систематический обзор и мета-анализ результатов исследований, выполненные T.Cahill с соавт. (2017) [15], в которых прямо или косвенно изучается опыт клинического применения АБП для больных, имеющих риск развития ИЭ и подвергавшихся стоматологическим процедурам. Во всех странах, где рекомендуется проведение АБП категориями пациентов, имеющих наивысший риск ИЭ, не было отмечено существенного увеличения частоты ИЭ, хотя в некоторых работах сообщается о росте случаев стрептококкового эндокардита [15].

В 2019г. опубликованы результаты ещё одного исследования, посвященного оценке влияния пересмотренного руководства АНА 2007г. назначения АБП среди групп больных с умеренным/высоким риском ИЭ и определению значимых изменений его частоты после внедрения этих рекомендаций [56]. В исследовании включались данные взрослых лиц умеренного/высокого риска ИЭ, разделённых на две возрастные группы: 18-64 года и ≥ 65 лет. Среди лиц старше 65 лет в группах высокого и умеренного риска отмечен рост поквартального уровня числа новых случаев ИЭ: с 336 до 1915 новых эпизодов заболевания на 1 млн населения при самом высоком риске ИЭ и со 180 до 440 на 1 млн у больных, имевших умеренный риск. Наиболее существенный рост новых эпизодов ИЭ был отмечен во второй половине 2010г., то есть, спустя более 3 лет после публикации рекомендаций по профилактике ИЭ.

Аналогичное увеличение новых случаев ИЭ было отмечено также и среди больных в возрасте 18-64 лет: наиболее значимое изменение зафиксировано во втором квартале 2010г. в обеих группах (умеренного и высокого риска): с 1061 до 1754 в группе высокого риска и с 308 до 423 случаев на 1 млн — в группе умеренного риска [56]. Авторы полагают, что такое расхождение во времени (около 3 лет) наряду с ростом частоты ИЭ в обеих группах риска не связано с изменением принципов АБП, изложенных в руководстве АНА 2007г.

Все эти данные получены из обсервационных исследований и не могут достоверно установить связь между ограничением АБП и частотой ИЭ. Во многих исследованиях содержатся методологические неточности, например, включение в последние годы имплантируемых кардиальных устройств и связанных с ними осложнений, хотя этот фактор был скорректирован в некоторых работах. Несмотря на длительные противоречия и трудности с данными, полученными из обсервационных исследований, проводить РКИ довольно сложно из-за высоких затрат, сложностей логистики и этических дебатов относительно того, имеется ли действительное обоснование, позволяющее проводить плацебо-контролируемое исследование. И, тем не менее, требуется более обширная доказательная база в отношении оправданности внедрения национальных и международных рекомендаций по АБП ИЭ.

Заслуживает обсуждения такой параметр, определяющий отношение к назначению АБП, как оценка группы риска развития ИЭ. В руководстве ESC 2015г. выделено две группы больных, имеющих наивысший и промежуточный риск ИЭ [37], которым предлагают соблюдать мероприятия по дентальной и кожной гигиене. У больных, имеющих наивысший риск ИЭ, следует обсуждать АБП при проведении процедур высокого риска. С другой стороны, имеются определенные группы пациентов, у которых ИЭ развивается намного чаще, чем в общей популяции. Например, среди больных, находящихся на лечении

диализом, частота ИЭ выше в 17 раз, чем в общей популяции [57], а у внутривенных наркоманов — приблизительно в 100 раз [58]. ИЭ чаще развивается у пожилых людей [59], лиц, страдающих сахарным диабетом [60], онкологическими заболеваниями [61] и другой патологией. Можно ли игнорировать таких больных, не имеющих кардиальных заболеваний наивысшего риска и подвергающихся различным лечебно-диагностическим процедурам, учитывая частоту ИЭ, в десятки-сотни раз превышающую, такую в общей популяции?

В заключении хотелось бы привести вполне резонные рассуждения F. van den Brink с соавт., опубликованные в ноябре 2019г. в *Annals of Cardiothoracic Surgery* [62]. «В 2019г. мы видим рекомендации по АБП ИЭ такими же строгими, какими они были предложены в период с 2007 по 2009г. В то же время, мы видим рост случаев ИЭ практически во всех исследованиях. Кроме того, не отмечено улучшения выживаемости больных ИЭ. Тем не менее, несмотря на растущее число исследований, демонстрирующих не только увеличение заболеваемости ИЭ, но и наличие взаимосвязи между более строгими принципами АБП и увеличением ИЭ, которое является предотвратимым заболеванием в большинстве случаев, мы продолжаем считать, что доказательств недостаточно для изменения руководств к тому содержанию, которое было ранее. Мы также не наблюдали больных со смертельным исходом, получавших АБП [63]. Если выразиться кратко, то: мы делаем очень мало вреда, давая пациентам АБ с целью профилактики ИЭ и мы, вероятно, делаем много пользы, назначая пациентам АБП, чтобы не дать возможности ИЭ поднять свою уродливую голову» [62].

F. van den Brink с соавт. [62] полагают, что сейчас доктора обладают «редкой возможностью провести практически всемирное исследование в восстановлении принципов АБП, как это было до 2007г., а затем проанализировать, что происходит с заболеваемостью ИЭ».

Выводы:

1. В связи с тяжестью и неблагоприятным прогнозом ИЭ с целью предотвращения эндокардита и его рецидивов целесообразно проведение АБП, предшествующей инвазивным медицинским процедурам.
2. На основании накопленных доказательных данных АБП ИЭ должна обязательно применяться у пациентов высочайшего риска развития ИЭ, подвергающихся стоматологическим манипуляциям высокого риска. Решение о ее применении у других пациентов и при выполнении нестоматологических вмешательств принимается специалистом в зависимости от конкретной клинической ситуации, с учетом степени риска, индивидуальных особенностей пациента и иных обстоятельств.

3. Большое значение имеет соблюдение условий поддержания дентальной и кожной гигиены у больных промежуточного и высокого риска ИЭ, подробно изложенные в национальных и международных рекомендациях.
4. При оценке риска ИЭ, выборе схемы/режима АБП следует руководствоваться положениями, изложенными в соответствующих разделах международных/национальных согласительных документов.
5. Важным в проблеме профилактики ИЭ является междисциплинарное взаимодействие специалистов: кардиологов, кардиохирургов, стоматологов и др., а также информирование пациентов высокого риска развития ИЭ о необходимости АБП при проведении инвазивных медицинских манипуляций.
6. Необходимы дальнейшие исследования, оценивающие влияние внедренных в практику методов АБП ИЭ на частоту новых случаев или повторных эпизодов ИЭ, а также возможные изменения в микробиологическом спектре основных возбудителей заболевания.

Участие авторов

Все авторы внесли существенный вклад в подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией.

Г.Г. Тарадин (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-3984-8482>):

создание общей идеи обзора, сбор и анализ литературных данных, написание отдельных разделов, окончательное редактирование обзора.

Е.Ю. Пономарева (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-6187-7525>): сбор и анализ литературных данных, написание разделов по истории развития концепции антибиотикопрофилактики, выводов, редактирование обзора.

Г.А. Игнатенко (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-3611-1186>): кооперация авторского состава, редактирование и утверждение обзора.

Н.Т. Ватутин (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-4307-1522>): литературный поиск и написание раздела о национальных и международных рекомендациях по профилактике инфекционного эндокардита.

Б.Д. Прендергаст (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-6031-2124>): соавтор общей идеи обзора, согласование плана и смысловое редактирование последовательности и подачи разделов рукописи.

Contribution of Authors

All authors made a significant contribution to the preparation of the article, read and approved the final version before publication.

G.G. Taradin (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-3984-8482>): principal creation of review idea, literature search, collection and an analysis of data, writing of separate sections, final text editing.

E.Yu. Ponomareva (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-6187-7525>): collection and an analysis of data, writing of separate sections on the history of the concept of antibiotic prophylaxis, conclusions, text editing.

G.A. Ignatenko (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-3611-1186>): cooperation of the author team, review editing and approval.

N.T. Vatutin (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-4307-1522>): literature search and writing of the section about national and international recommendations on antibiotic prophylaxis for infective endocarditis.

B.D. Prendergast (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-6031-2124>): the general co-author of idea of the review, coordination of the schedule and semantic editing of consequence and presentation of manuscript sections.

Список литературы/ References:

1. Демин А.А. Инфекционный эндокардит (профилактика, диагностические критерии и лечение): ключевые положения 2010. Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии. 2010;6(5):747-748 doi: 10.20996/1819-6446-2010-6-5-747-748. Demin AA. The infective endocarditis (prevention, diagnosis criteria and treatment): key points 2010. Rational Pharmacotherapy in Cardiology. 2010;6(5):747-748. doi: 10.20996/1819-6446-2010-6-5-747-748. [In Russian].
2. Тюрин В.П. Инфекционные эндокардиты. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2013. 368 с. Tjurin V.P. Infective endocarditis. M.: GEOTAR-Media, 2013. 368 p. [In Russian].
3. Роголевич В.В., Глушкова Т.В., Понасенко А.В., Овчаренко Е.А. Инфекционный эндокардит как причина развития дисфункции клапанов сердца. Кардиология. 2019; 59(3):68-77. Rogolevich V.V., Glushkova T.V., Ponasenko A.V., Ovcharenko E.A. Infective Endocarditis Causing Native and Prosthetic Heart Valve Dysfunction. Kardiologija. 2019;59(3):68-77. doi: 10.18087/cardio.2019.3.10245. [In Russian].
4. Белов Б.С., Тарасова Г.М. Антибактериальная терапия и профилактика инфекционного эндокардита в современных условиях. Эффективная фармакотерапия. 2019;15: 52-58. doi: 10.33978/2307-3586-2019-15-8-52-58. Belov B.S., Tarasova G.M. Antibacterial therapy and prophylaxis for infective endocarditis in present-day conditions. Effective pharmacotherapy. 2019; 15: 52-58. doi: 10.33978/2307-3586-2019-15-8-52-58. [In Russian].
5. Cahill T.J., Prendergast B.D. Infective endocarditis. Lancet. 2016 Feb 27;387(10021):882-93. doi: 10.1016/S0140-6736(15)00067-7.
6. Cahill T.J., Baddour L.M., Habib G. et al. Challenges in infective endocarditis. J Am Coll Cardiol. 2017 Jan 24;69(3):325-344. doi: 10.1016/j.jacc.2016.10.066.
7. Пономарева Е.Ю., Ландфанг С.В. Анализ госпитальной летальности при инфекционном эндокардите. Фундаментальные исследования. 2015;1-6: 1222-1225. ISSN: 1812-7339. Ponomareva E.Yu., Landfang C.V. The analysis of inpatient mortality in infective endocarditis. Fundamental Researches. 2015;1-6: 1222-1225. ISSN: 1812-7339. [In Russian].
8. Tran H.M., Truong V.T., Ngo T.M. N. et al. Microbiological profile and risk factors for in-hospital mortality of infective endocarditis in tertiary care hospitals of south Vietnam. PLoS One. 2017 Dec 14;12(12): e0189421. doi: 10.1371/journal.pone.0189421.
9. Habib G., Erba P.A., Lung B. et al. Clinical presentation, aetiology and outcome of infective endocarditis. Results of the ESC-EORP EURO-ENDO (European infective endocarditis) registry: a prospective cohort study. Eur Heart J. 2019 Sep 3. pii: ehz620. doi: 10.1093/eurheartj/ehz620.
10. Nishimura R.A., Otto C.M., Bonow R.O. et al. 2014 AHA/ACC guideline for the management of patients with valvular heart disease: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. J Thorac Cardiovasc Surg. 2014 Jul;148(1):e1-e132. doi: 10.1016/j.jtcvs.2014.05.014.
11. Chambers J., Sandoe J., Ray S. et al. The infective endocarditis team: recommendations from an international working group. Heart. 2014 Apr;100(7):524-7. doi: 10.1136/heartjnl-2013-304354
12. Pericart L., Fauchier L., Bourguignon T. et al. Long-Term Outcome and Valve Surgery for Infective Endocarditis in the Systematic Analysis of a Community Study. Ann Thorac Surg. 2016 Aug; 102(2): 496-504. doi: 10.1016/j.athoracsur.2016.02.010.
13. Cresti A., Chiavarelli M., Scalse M. et al. Epidemiological and mortality trends in infective endocarditis, a 17-year population-based prospective study. Cardiovasc Diagn Ther. 2017 Feb; 7(1): 27-35. doi: 10.21037/cdt.2016.08.09.
14. Jones T.D., Baumgartner L., Bellows M.T. et al. (Committee on Prevention of Rheumatic Fever and Bacterial Endocarditis, American Heart Association). Prevention of rheumatic fever and bacterial endocarditis through control of streptococcal infections. Circulation. 1955; 11: 317-320.
15. Cahill T.J., Harrison J.L., Jewell P. et al. Antibiotic prophylaxis for infective endocarditis: a systematic review and meta-analysis. Heart. 2017 Jun; 103(12): 937-944. doi: 10.1136/heartjnl-2015-309102.
16. Dayer M., Thornhill M. Is antibiotic prophylaxis to prevent infective endocarditis worthwhile? J Infect Chemother. 2018 Jan; 24(1): 18-24. doi: 10.1016/j.jiac.2017.10.006.
17. Thornhill M.H., Jones S., Prendergast B. et al. Quantifying infective endocarditis risk in patients with predisposing cardiac conditions. Eur Heart J. 2018 Feb 14; 39(7): 586-595. doi: 10.1093/eurheartj/ehx655.
18. Cahill T.J., Jewell P.D., Denne L. et al. Contemporary epidemiology of infective endocarditis in patients with congenital heart disease: A UK prospective study. Am Heart J. 2019 Jun 14; 215: 70-77. doi: 10.1016/j.ahj.2019.05.014.
19. Baddour L.M., Wilson W.R., Bayer A.S. et al. Infective endocarditis in adults: diagnosis, antimicrobial therapy, and management of complications. A Scientific Statement for healthcare professionals from the American Heart Association. Circulation. 2015 Oct 13; 132(15): 1435-86. doi: 10.1161/CIR.0000000000000296.
20. Blumenthal K.G., Peter J.G., Trubiano J.A. Antibiotic allergy. Lancet. 2019; 393(10167): 183-198. doi:10.1016/S0140-6736(18)32218-9.
21. Loyola-Rodriguez J.P., Franco-Miranda A., Loyola-Leyva A. et al. Prevention of infective endocarditis and bacterial resistance to antibiotics: A brief review. Spec Care Dentist. 2019;39(6):603-9. doi: 10.1111/scd.12415.
22. Horder T.J. Infective endocarditis: with an analysis of 150 cases and with special reference to the chronic form of the disease. QJM 1909;2:289-324.
23. Lewis T., Grant R. Observations relating to subacute infective endocarditis. Heart 1923;10:21-77.
24. Okell C.C., Elliott S.D. Bacteraemia and oral sepsis: with special reference to the aetiology of subacute endocarditis. Lancet 1935;226(5851):869-72. doi:10.1016/S0140-6736(00)47788-3
25. Thomas C.B., France R., Reichsman F. Prophylactic use of sulfanilamide. JAMA. 1941;116(7):551-560. doi:10.1001/jama.1941.02820070001001
26. Tomás I, Álvarez-Fernández M. History of antimicrobial prophylaxis protocols for infective endocarditis secondary to dental procedures. In book: Recent Advances in Infective Endocarditis. InTech, Croatia, Eds: S.W. Kerrigan, 2013;4:53-84. doi: 10.5772/56118.
27. Wilson W., Taubert K.A., Gewitz M. et al. Prevention of infective endocarditis: guidelines from the American Heart Association: a guideline from the American Heart Association Rheumatic Fever, Endocarditis and Kawasaki Disease Committee, Council on Cardiovascular Disease in the Young, and the Council on Clinical Cardiology, Council on Cardiovascular Surgery and Anesthesia, and the Quality of Care and Outcomes Research Interdisciplinary Working Group. Circulation. 2007;116(15):1736-54. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.106.183095.

28. Zoumpoulakis M., Anagnostou F., Dalampiras S. et al. Infective endocarditis prophylaxis in patients undergoing oral surgery. *Balk J Dent Med*, 2016;20(1):5-14. doi: 10.1515/bjdm-2016-0001.
29. Delahaye F., M'Hammedi A., Guerpillon B. et al. Systematic search for present and potential portals of entry for infective endocarditis. *J Am Coll Cardiol*. 2016;67(2):151-8. doi: 10.1016/j.jacc.2015.10.065.
30. Lockhart P.B., Brennan M.T., Sasser H.C. et al. Bacteremia associated with toothbrushing and dental extraction. *Circulation*. 2008;117(24):3118-25. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.107.758524.
31. Kaya C.T., Erol C.. How to achieve infective endocarditis prophylaxis. *E-J Cardiol. Pract.* 2018; 16(33): Код доступа: <https://www.escardio.org/vgn-ext-templating/Journals/E-Journal-of-Cardiology-Practice/Volume-16/vol16no33> (Доступ активен 20.02.2020).
32. Janszky I., Gemes K., Ahnve S. et al. Invasive procedures associated with the development of infective endocarditis. *J Am Coll Cardiol*. 2018;71(24):2744-52. doi: 10.1016/j.jacc.2018.03.532.
33. Rossi A.M., Mariwalla K. Prophylactic and empiric use of antibiotics in dermatologic surgery: a review of the literature and practical considerations. *Dermatol Surg*. 2012;38(12):1898-921. doi: 10.1111/j.1524-4725.2012.02524.x.
34. Thuny F., Grisoli D., Cautela J. et al. Infective endocarditis: prevention, diagnosis, and management. *Can J Cardiol*. 2014;30(9):1046-57. doi: 10.1016/j.cjca.2014.03.042.
35. Richey R., Wray D., Stokes T. Prophylaxis against infective endocarditis: summary of NICE guidance. *BMJ*. 2008;336(7647):770-1. doi: 10.1136/bmj.39510.423148.AD.
36. Habib G., Hoen B., Tornos P. et al. Guidelines on the prevention, diagnosis, and treatment of infective endocarditis. The Task Force on the prevention, diagnosis, and treatment of infective endocarditis of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J*. 2009;30(19):2369-413. doi:10.1093/eurheartj/ehp285.
37. Habib G., Lancellotti P., Antunes M.J. et al. 2015 ESC Guidelines for the management of infective endocarditis: The Task Force for the Management of Infective Endocarditis of the European Society of Cardiology (ESC). Endorsed by: European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS), the European Association of Nuclear Medicine (EANM). *Eur Heart J*. 2015;36(44):3075-128. doi:10.1093/eurheartj/ehv319.
38. Thornhill M.H., Dayer M., Lockhart P.B. et al. A change in the NICE guidelines on antibiotic prophylaxis. *Br Dent J*. 2016;221(3):112-4. doi: 10.1038/sj.bdj.2016.554.
39. Roberts G.J. Dentists are innocent! "Everyday" bacteremia is the real culprit: a review and assessment of the evidence that dental surgical procedures are a principal cause of bacterial endocarditis in children. *Pediatr Cardiol*. 1999;20(5):317-25. doi: 10.1007/s002469900477.
40. Ferri M., Ranucci E., Romagnoli P. et al. Antimicrobial resistance: A global emerging threat to public health systems. *Crit Rev Food Sci Nutr*. 2017;57(13):2857-76. doi: 10.1080/10408398.2015.1077192.
41. Стеценко В.В., Ефимочкина Н.Р. Механизмы формирования антибиотикорезистентности бактерий рода *Campylobacter*. *Антибиотики и химиотерапия* 2018; 63(9-10):61-68. Stetsenko V.V., Efimochkina N.R. The Mechanisms of Antibiotic Resistance in Bacteria of the Genus *Campylobacter*. *Antibiotiki i himioterapija* 2018;63(9-10):61-68 DOI:10.24411/0235-2990-2018-00049 [In Russian].
42. Ефименко Т.А., Терехова Л.П., Ефременкова О.В. Современное состояние проблемы антибиотикорезистентности патогенных бактерий. *Антибиотики и химиотерапия* 2019;64(5-6): 64-8. Efimenko T.A., Terekhova L.P., Efremenkova O.V. Antibiotiki i himioterapija 2019;64(5-6):64-8. DOI: 10.24411/0235-2990-2019-100033 [In Russian].
43. National Institute for Health and Clinical Excellence. Prophylaxis against infective endocarditis: antimicrobial prophylaxis against infective endocarditis in adults and children undergoing interventional procedures. 14.03.2008. Updated at 2018. www.nice.org.uk/CG064 (Доступ активен: 20.02.2020).
44. Инфекционный эндокардит. Клинические рекомендации. Министерство здравоохранения Российской Федерации, Москва, 2016; 50 с. Infectious endocarditis. Clinical recommendations. Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, 2016; 50 p. [In Russian].
45. Regitz-Zagrosek V., Roos-Hesseling J.W., Bauersachs J. et al.; ESC Scientific Document Group. 2018 ESC Guidelines for the management of cardiovascular diseases during pregnancy. *Eur Heart J*. 2018 Sep 7;39(34):3165-3241. doi: 10.1093/eurheartj/ehy340.
46. Warnes C.A., Williams R.G., Bashore T.M. et al. ACC/AHA 2008 guidelines for the management of adults with congenital heart disease: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Develop Guidelines on the Management of Adults With Congenital Heart Disease) developed in collaboration with the American Society of Echocardiography, Heart Rhythm Society, International Society for Adult Congenital Heart Disease, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, and Society of Thoracic Surgeons. *J Am Coll Cardiol* 2008;52(23):e143-e263. doi: 10.1016/j.jacc.2008.10.001.
47. Nakatani S., Ohara T., Ashihara K. et al.; Japanese Circulation Society Joint Working Group. JCS 2017 guideline on prevention and treatment of infective endocarditis. *Circ J*. 2019 Jul 25;83(8):1767-1809. doi: 10.1253/circj.CJ-19-0549.
48. Peterson G.E., Crowley A.L. Antibiotic prophylaxis for infective endocarditis. *Circulation*, 2019;140(3):181-183. doi:10.1161/circulationaha.119.041085.
49. Danchin N., Duval X., Lepout C. Prophylaxis of infective endocarditis: French recommendations 2002. *Heart*. 2005 Jun;91(6):715-8. DOI: 10.1136/hrt.2003.033183.
50. Duval X., Delahaye F., Alla F. et al.; AEPEI Study Group. Temporal trends in infective endocarditis in the context of prophylaxis guideline modifications: three successive population-based surveys. *J Am Coll Cardiol*. 2012 May 29;59(22):1968-76. doi: 10.1016/j.jacc.2012.02.029.
51. DeSimone D.C., Tleyjeh I.M., Correa de Sa D.D. et al.; Mayo Cardiovascular Infections Study Group. Incidence of infective endocarditis caused by viridans group streptococci before and after publication of the 2007 American Heart Association's endocarditis prevention guidelines. *Circulation*. 2012 Jul 3;126(1):60-4. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.112.095281.
52. DeSimone D.C., Tleyjeh I.M., Correa de Sa D.D., et al.; Mayo Cardiovascular Infections Study Group. Incidence of infective endocarditis due to viridans group streptococci before and after the 2007 American Heart Association's prevention guidelines: an extended evaluation of the Olmsted County, Minnesota, population and Nationwide Inpatient Sample. *Mayo Clin Proc*. 2015 Jul;90(7):874-81. doi: 10.1016/j.mayocp.2015.04.019.
53. Pant S., Patel N.J., Deshmukh A. et al. Trends in infective endocarditis incidence, microbiology, and valve replacement in the United States from 2000 to 2011. *J Am Coll Cardiol*. 2015 May 19; 65(19): 2070-6. doi: 10.1016/j.jacc.2015.03.518.

54. Thornhill M.H., Dayer M.J., Forde J.M. et al. Impact of the NICE guideline recommending cessation of antibiotic prophylaxis for prevention of infective endocarditis: before and after study. *BMJ*. 2011 May 3;342:d2392. doi: 10.1136/bmj.d2392.
55. Dayer M.J., Jones S., Prendergast B. Incidence of infective endocarditis in England, 2000-13: a secular trend, interrupted time-series analysis. *Lancet*. 2015 Mar 28;385(9974):1219-28. doi: 10.1016/S0140-6736(14)62007-9.
56. Garg P., Ko D.T., Bray Jenkyn K.M. Infective endocarditis hospitalizations and antibiotic prophylaxis rates before and after the 2007 American Heart Association Guideline Revision. *Circulation*. 2019 Jul 16;140(3):170-180. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.118.037657.
57. Hsiao CC, Weng CH, Li YJ, Wu HH, Chen YC, Chen YM, et al. Comparison of the clinical features and outcomes of infective endocarditis between hemodialysis and non-hemodialysis patients. *Ther Clin Risk Manag*. 2017 May 24; 13: 663-668. doi: 10.2147/TCRM.S135262
58. Rudasill S.E., Sanaiha Y., Mardock A.L. et al. Clinical outcomes of infective endocarditis in injection drug users. *J Am Coll Cardiol*. 2019 Feb 12;73(5):559-570. doi: 10.1016/j.jacc.2018.10.082.
59. Тарадин Г.Г., Ватутин Н.Т., Прендергаст Б.Д. и др. Инфекционный эндокардит у пожилых: современный взгляд на проблему. *Терапевтический архив*. 2016; 11: 128-137.
- Taradin G.G., Vatutin N.T., Prendergast B.D. et al. Infective endocarditis in the elderly: The current view of the problem. *Therapeutic archive = Terapevticheskiy arkhiv*. 2016; 88(11): 128-137. doi: 10.17116/terarch20168811128137. [In Russian].
60. Østergaard L., Mogensen U.M., Bundgaard J.S. et al. Duration and complications of diabetes mellitus and the associated risk of infective endocarditis. *Int J Cardiol*. 2019 Mar 1; 278: 280-284. doi: 10.1016/j.ijcard.2018.09.106.
61. Fernández-Cruz A., Muñoz P., Sandoval C. et al.; Spanish Collaboration on Endocarditis (GAMES). Infective endocarditis in patients with cancer: a consequence of invasive procedures or a harbinger of neoplasm? A prospective, multicenter cohort. *Medicine (Baltimore)*. 2017 Sep;96(38):e7913. doi: 10.1097/MD.00000000000007913.
62. van den Brink F.S., Zivelonghi C., Ten Berg J.M. Incidence of infective valve endocarditis as after antibiotic prophylaxis guidelines changed—there is a change. *Ann Cardiothorac Surg*. 2019 Nov;8(6):683-684. doi: 10.21037/acs.2019.06.05.
63. Cloitre A., Duval X., Tubiana S. et al. Antibiotic prophylaxis for the prevention of infective endocarditis for dental procedures is not associated with fatal adverse drug reactions in France. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal* 2019 May 1; 24(3): e296-e304. doi: 10.4317/medoral.22818.

Уважаемые коллеги,

приглашаем Вас принять участие в работе **XXVII Российского национального конгресса «Человек и лекарство»**, который состоится 6-9 апреля 2020 года в Москве в Центре международной торговли по адресу г. Москва, Краснопресненская набережная, д. 12.

Конгресс «Человек и лекарство» дает уникальную возможность изучить проблему полиморбидного пациента с междисциплинарной точки зрения, опираясь на принципы доказательной медицины.

Один из самых удачных форматов работы на конгрессе «Человек и лекарство» — **саммиты**. Они позволяют собрать для презентации докладов и их обсуждения лучших экспертов в нескольких нозологических направлениях.

Регламент предусмотрен для следующих направлений: «Саммит по первичной медико-санитарной помощи», «Гастро-Саммит», «Нейро-Саммит», «Саммит Пульмологов» и одна из ключевых тем конгресса «Человек и лекарство» — профилактика и предупреждение неинфекционных заболеваний. В 2020 году эта тема будет впервые выделена в отдельный саммит международного уровня — **Russia prevent**.

Саммиты возглавляют лучшие специалисты в России — каждый в своем медицинском направлении. Это главные внештатные специалисты Минздрава и известные эксперты.

Мы приглашаем Вас принять участие в научной программе саммитов!

Если указанные темы входят в сферу Ваших научных интересов, Вы можете подать заявку на включение **Вашего доклада в научную программу** соответствующего саммита

Каждый год мы ведем **онлайн-трансляции**. Присоединиться к ним можно на сайте конгресса в разделе «Трансляция» или на сайте генерального информационного партнера internist.ru

Регистрация открыта на официальном сайте XXVII Российского национального конгресса «Человек и лекарство» <http://www.chelovekilekarstvo.ru>.

**Н.Ю. Григорьева, Т.П. Илюшина, К.С. Колосова*,
Н.Б. Королева, А.А. Стрельцова, Д.В. Соловьева**

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Приволжский исследовательский медицинский университет»
Министерства здравоохранения Российской Федерации, Нижний Новгород, Россия

ОСОБЕННОСТИ КЛИНИЧЕСКОГО ТЕЧЕНИЯ ХРОНИЧЕСКОЙ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ СЕРДЦА У БОЛЬНЫХ С БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМОЙ

**N.Y. Grigoryeva, T.P. Ilyushina, K.S. Kolosova*,
N.B. Koroleva, A.A. Streltsova, D.V. Soloveva**

Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education «Privolzhsky Research Medical University» of the Ministry of Health of the Russian Federation, Nizhny Novgorod, Russia

Clinical Course of Coronary Heart Disease Concomitant with Asthma

Резюме

Цель исследования: изучить особенности клинического течения ишемической болезни сердца (ИБС) при ее сочетании с бронхиальной астмой (БА). **Материал и методы:** в исследование включено 180 человек, из них 90 больных с сочетанной патологией ИБС и БА (1-я группа) и 90 человек с ИБС без БА (2-я группа). Обследование включало: сбор жалоб, изучение анамнеза заболевания, осмотр, перкуссию и аускультацию, измерение артериального давления (АД) по методу Короткова утром и вечером, измерение частоты сердечных сокращений (ЧСС), суточное мониторирование электрокардиограммы (СМЭКГ), трансторакальную эхокардиографию (ЭхоКГ). Также проводили стандартное биохимическое исследование крови, включавшее определение общего холестерина и холестерина липопротеидов низкой плотности. **Результаты.** В группе больных с ИБС и БА основной жалобой была одышка — у 86 (95,5%) больных, причем в 73,8% случаев одышка сочеталась с сердцебиением, и только в 20% случаев — с болями в груди. Отмечена достоверная разница уровней систолического и диастолического АД, которые оказались выше при сочетании ИБС и БА. У больных с ИБС и БА статистически чаще наблюдалась гипертрофия левого желудочка (ЛЖ) по сравнению с больными с ИБС без БА. В группе ИБС и БА выявлены признаки гипертрофии левого желудочка (ЛЖ), которые статистически достоверно отличались от группы ИБС. По данным анализа СМЭКГ выявлено, что количество эпизодов ишемии миокарда в группе ИБС без БА было больше, чем в группе ИБС и БА ($p=0,003$). Продолжительность ишемической депрессии за сутки в группе ИБС без БА также была больше, чем в группе ИБС и БА ($p=0,03$). **Заключение.** По нашим данным, БА встречается у больных с ИБС в 16,6% случаев. Для течения ИБС при БА характерны более частые жалобы на одышку и сердцебиение, более высокий профиль АД и ЧСС, что косвенно говорит об активации ренин-ангиотензин-альдостероновой и симпатoadреналовой системы, и определяет соответствующую коррекцию лечения данной группы больных.

Ключевые слова: ишемическая болезнь сердца, бронхиальная астма, коморбидность, суточное ЭКГ-мониторирование

Конфликт интересов

Авторы заявляют, что данная работа, её тема, предмет и содержание не затрагивают конкурирующих интересов

Источники финансирования

Авторы заявляют об отсутствии финансирования при проведении исследования

Статья получена 25.11.2019 г.

Принята к публикации 30.01.2020 г.

*Контакты: Ксения Сергеевна Колосова, e-mail: ksunay@yandex.ru

*Contacts: Kseniya S. Kolosova, e-mail: ksunay@yandex.ru

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-2586-0982>

Для цитирования: Григорьева Н.Ю., Илюшина Т.П., Колосова К.С. и др. ОСОБЕННОСТИ КЛИНИЧЕСКОГО ТЕЧЕНИЯ ХРОНИЧЕСКОЙ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ СЕРДЦА У БОЛЬНЫХ С БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМОЙ. Архив внутренней медицины. 2020; 10(2): 131-138. DOI: 10.20514/2226-6704-2020-10-2-131-138

Abstract

The research purpose: to study features of clinical process of a coronary heart disease when it combines with a bronchial asthma. **The materials and methods:** 180 people were included in the research, 90 of them suffer from both CHD and BA (the first group), and also 90 people have only CHD without BA (the second group). The examination included complaint collection process, studying medical history, medical examination, percussion, auscultation, blood pressure measurement with the Korotkov's method twice a day (in the morning and in the evening), heart rate measurement, 24-hour Holter ECG monitoring, echodoplercardiography. Besides, standard laboratory biochemical testing, including total cholesterol and low-density lipoprotein cholesterol, were made with the enzymatic colorimetric method. **The results.** Dyspnoea is the main complaint among 86 patients with both CHD and asthma, humans have (95,5%), moreover, dyspnoea combines with heartbeating in 73,8%, and is accompanied by angina pectoris only in 20%. There is a significant difference between systolic and diastolic blood pressure ($p=0,001$) that becomes higher if CHD combines with asthma. The signs of left ventricular and interventricular septum hypertrophy were discovered in the first group, these signs statistically significantly differ from the ones in the second group. The medium pulmonary arterial pressure is significantly higher in the combined group than in the group with only CHD ($p=0,001$). It is revealed with 24-hour Holter ECG monitoring that cases of myocardial ischemia are more frequent in the group which consists of patients with CHD. Besides, duration of ischemic depression per day is longer in this group too. It might be that if patients have both CHD and asthma they do not reach an ischemic threshold because of dyspnoea due to a respiratory failure. **The conclusion.** According to our findings bronchial asthma occurs among patients with coronary heart disease in 16.6% of cases. It is a distinctive feature of a bronchial asthma associated with coronary heart disease, that a patient often complains to dyspnea (cardiopulmonary) and palpitation, increase in arterial blood pressure and heart rate, which appropriately indicates the activation of rennin-angiotensin-aldosterone and sympathicoadrenal systems. It requires the inclusion of appropriate drug groups in the treatment of patients.

Key words: coronary heart disease, bronchial asthma, co-morbidity, 24-hour Holter ECG monitoring

Conflict of interests

The authors declare no conflict of interests

Sources of funding

The authors declare no funding for this study

Article received on 25.11.2019

Accepted for publication on 30.01.2020

For citation: Grigoryeva N.Y., Ilyushina T.P., Kolosova K.S. et al. Clinical Course of Coronary Heart Disease Concomitant with Asthma. The Russian Archives of Internal Medicine. 2020; 10(2): 131-138. DOI: 10.20514/2226-6704-2020-10-2-131-138

АГ — артериальная гипертония, АД — артериальное давление, БА — бронхиальная астма, ДАД — диастолическое артериальное давление, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ПЖ — правый желудочек, ПИКС — постинфарктный кардиосклероз, САД — систолическое артериальное давление, СМЭКГ — суточное мониторирование ЭКГ, СИБС — стабильная ишемическая болезнь сердца, ЧСС — частота сердечных сокращений, ФК — функциональный класс, ЭхоКГ — эхокардиография

В последние годы в клинике внутренних болезней весьма актуальным является изучение различных заболеваний при их сочетанном течении [1].

Вполне очевидно, что для успешного лечения коморбидного пациента важно иметь представление об основных причинах развития сочетанных патологий, которые, по мнению ряда авторов, делятся на внутренние и внешние. Сходный этиопатогенез ряда заболеваний, роль одной болезни как фактора риска другой, а также широко обсуждаемая генетическая предрасположенность, составляют внутренние причины. К внешним причинам следует отнести схожий образ жизни и поведенческие особенности, экологию, микробиом пациента, который в настоящее время активно исследуется, а также лекарственные взаимодействия.

Исходя из данных Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) о неинфекционных заболеваниях XXI века, большинство смертей в экономически развитых странах будут связаны в первую очередь с заболеваниями сердечно-сосудистой системы. Но также отмечается, что в числе лидирующих и кон-

курирующих между собой будут онкологические заболевания, патологии, связанные с нарушением углеводного обмена, и, конечно же, бронхолегочные заболевания [2, 3].

В настоящее время достаточно хорошо изучено течение ишемической болезни сердца (ИБС) у больных с хронической обструктивной болезнью легких [4, 5]. Вместе с тем, встречаются данные о том, что у больных с бронхиальной астмой (БА) распространенность ИБС выше, чем в общей популяции. Следовательно, представляет интерес изучение особенностей течения ИБС у больных с БА, а также выявление общих патогенетическим механизмов. В настоящее время пациенты с БА используют преимущественно ингаляционные формы глюкокортикостероидов, что исключает явную вероятность развития атеросклероза при БА, связанную с побочным действием лекарственных препаратов [5]. Механизмы формирования ИБС при БА недостаточно изучены. ИБС и БА, развивающиеся у одного больного, вероятно на определенном этапе будут иметь патогенетические связи, хотя на уровне факторов риска, связь

заболеваний мало очевидна. Однако, по некоторым данным, БА и ИБС имеют общие факторы развития, а также пересекающиеся пути патогенеза [6-9].

Среди особенностей клинического течения ИБС у больных с БА можно выделить значительное количество атипичных форм развития инфаркта миокарда [7, 10, 11], а также в малосимптомных и безболевых форм хронической ИБС (в 40,7 — 66,7% случаев) [11]. Крайне важно, что больные с БА до 75% случаев умирают от ИБС, а не от осложнений легочного заболевания [6-9]. Причем, пациенты с БА могут не иметь признаков сердечно-сосудистых заболеваний в анамнезе, но частой причиной внезапной смерти становится бессимптомное или атипичное течение ИБС [10, 11]. Оправдано выделение отдельного фенотипа, при котором наличие у больного бронхиальной астмы и сердечно-сосудистых заболеваний будет обладать характерными особенностями, влияющими на развитие, прогноз и исход обоих заболеваний [5].

Еще в 1970-х гг. учеными было доказано развитие нарушений сердечного ритма у больных с хронической бронхолегочной патологией. К наиболее важным факторам, способным вызывать аритмии при БА, можно отнести гипоксемию и, связанные с ней нарушения кислотно-щелочного и электролитного баланса, лёгочную гипертензию и хроническое лёгочное сердце, а также сопутствующую ИБС [1, 10, 12]. Таким образом, изучение особенностей течения ИБС у больных с БА является актуальным.

В связи с этим, **целью** данного исследования было изучение особенностей клинического течения ИБС при ее сочетании с БА.

Материал и методы

Были проанализированы амбулаторные карты пациентов, прикрепленных к городской поликлинике № 3 города Арзамаса Нижегородской области, и имеющих диагноз «ИБС», а именно стабильную ишемическую болезнь сердца (СИБС) II и III функционального класса (ФК). Из 2150 человек, соответствующим критериям включения в исследование, бронхиальная астма, как сопутствующее заболевание, имела у 358 человек, что составило 16,6%.

Для дальнейшего анализа были исследованы 180 человек, из них 90 больных с сочетанной патологией ИБС и БА (1-я группа) и 90 человек с ИБС без БА (2-я группа). Проводилось ретроспективное исследование, пациенты выбраны путем свободного конвертирования, анализировались амбулаторные карты пациентов поликлиники № 3.

В таблице 1 представлено распределение больных в группах по полу и возрасту:

Клиническая характеристика пациентов представлена в таблице 2.

Сопутствующая патология в группе больных ИБС и БА была представлена артериальной гипертензией 1-2 степени (82;90%) и сахарным диабетом II типа (18;20%). Во второй группе также наблюдалась артериальная гипертензия 1-2 степени (72;80%) и сахарный диабет II типа (16;17,7%).

Достоверных различий по длительности течения ИБС у больных с БА выявлено не было. У исследованных больных ИБС развивалась на фоне уже существующей БА.

Всем больным было проведено общеклиническое обследование, включающее сбор жалоб, изучение анамнеза заболевания, осмотр, перкуссию и аускультацию, измерение артериального давления (АД) по методу Короткова дважды в день утром и вечером в течение одного месяца, которое фиксировалось пациентами в дневник наблюдений, измерение частоты сердечных сокращений (ЧСС), суточное мониторирование электрокардиограммы (СМЭКГ), трансторакальную эхокардиографию (ЭхоКГ). Также проводили стандартное биохимическое исследование крови, включавшее определение общего холестерина и холестерина липопротеидов низкой плотности. Ишемическая болезнь сердца установлена на основании данных анамнеза, клинической картины, функциональных методов диагностики согласно Федеральным клиническим рекомендациям (2016), и подтверждена данными селективной коронарографии у 68% пациентов. Диагноз БА был установлен на основании данных анамнеза, клинической картины, функциональных методов диагностики в соответствии с Федеральными клиническими рекомендациями по диагностике и лечению бронхиальной астмы 2016г, а при анализе данных учитывались клинические рекомендации 2019г. [12]. При оценке тяжести БА руководствовались рекомендациями,

Таблица 1. Распределение больных, включенных в исследование, по полу и возрасту

Table 1. The distribution of patients by gender and age

	1-я группа (ИБС и БА) (n=90) / CHD with BA (90 humans)	2-я группа (ИБС без БА) (n=90) / CHD (90 humans)	P
Мужчины, n (%) / Male, abs.	33 (36)	38 (43)	0,8
Женщины, n (%) / Female, abs.	57 (64)	52 (57)	0,6
Возраст, M±SD, лет / Age years	62,5±7,2	59,7±8,2	0,07

Примечание: ИБС — ишемическая болезнь сердца, БА — бронхиальная астма
Note: abs. — absolute, CHD — coronary heart disease, BA — bronchial asthma

Таблица 2. Характеристика исследуемых групп
Table 2. The characteristics of the studied groups

Показатель/ Index	1-я группа (ИБС и БА) (n=90) / CHD with BA (90 humans)	2-я группа (ИБС без БА) (n=90) / CHD (90 humans)
Длительность ИБС, лет/ Continuance of CHD, years	7,2 [6,9;8,4]	8,2 [8,0;8,5]
Длительность БА, лет/ Continuance of BA, years	11,7 [9,2;13,4]	-
Курение в анамнезе, n (%) / Smoking in past medical history, abs. (% in the group)	26 (28,8)	24 (26,6)
Функциональный класс ИБС II ФК, n (%) / SA II FC, abs. (% in the group)	25 (28,8)	29 (32,2)
III ФК, n (%) / SA III FC, abs. (% in the group)	65 (72,2)	61 (68,8)
ИМ в анамнезе, n (%) / AMI in past medical history, abs. (% in the group)	11 (12,2)	14 (15,5)
Артериальная гипертензия, n (%) / AH I or II st., abs. (% in the group)	82 (91,4)	72 чел. (80)
ФК ХСН, n (%)		
I	22(24,4)	18(20)
II	68 (75,5)	72(80)
СД, n (%) / DM, abs. (% in the group)	18(20)	16(17,7)
БА легкой степени тяжести, n (%) / Mild BA, abs. (% in the group)	24 (26,6)	-
БА средней степени тяжести, n (%) / Medium severity BA, abs. (% in the group)	66 (73,4)	-
БА смешанная, n (%) / BA combined, abs. (% in the group)	90 (100)	-
ДН, n (%)		
I степени	28 (31,4)	-
II степени	62(68,8)	-

Примечание: ИБС — ишемическая болезнь сердца, БА — бронхиальная астма, СИБС — стабильная ишемическая болезнь сердца, ФК — функциональный класс, ИМ — инфаркт миокарда, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, СД — сахарный диабет, ДН — дыхательная недостаточность
Note: CHD — coronary heart disease, BA — bronchial asthma, SA — stable angina, FC — functional class, AMI — acute myocardial infarction, CHF — chronic heart failure, DM — diabetes mellitus, RF — respiratory failure

изложенными в международной программе «Глобальная инициатива по БА» (GINA, 2018) [5]. В соответствии с рекомендациями при легкой персистирующей БА все больные получали ингаляционные глюкокортикостероиды, при БА средней степени тяжести — комбинированную терапию бета2-агонистом и ингаляционным глюкокортикостероидом. При наличии ИБС в лечение всех больных были включены антиагреганты и статины. В качестве антиангинальной терапии больные с ИБС и БА получали терапию антагонистом кальция верапамилом. Средняя суточная доза составила $193,3 \pm 10,2$ мг в сутки. Верапамил был назначен ранее, так как пациенты были склонны к тахикардии. Препарат не вызывает бронхообструктивного синдрома, а у пациентов с СИБС проявления ХСН не превышали I-IIА стадии. При отсутствии БА больные получали бета-адреноблокатор (бисопролол). При наличии артериальной

гипертензии в лечение пациентов были включены тиазидные диуретики и блокаторы ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (ингибитор ангиотензинпревращающего фермента или блокатор рецепторов ангиотензина II).

Статистическая обработка данных проводилась с применением пакетов прикладных компьютерных программ IBM SPSS Statistics 24 («IBM»), STATISTICA 10.0 для Windows («StatSoft») и Microsoft Office Excel 2016 («Microsoft»). Различия считались достоверными при уровне значимости $p < 0,05$. Характер нормальности распределения анализируемых признаков оценивался критерием Шеффе, а также на основе анализа описательной статистики: коэффициента вариации, среднего значения и медианы, коэффициента асимметрии и эксцесса. Близкие к нормальному распределению признаки описывались средними значениями,

среднеквадратическими отклонениями ($M \pm sd$, где M — среднее значение, sd — среднее квадратическое отклонение). Распределения количественных данных, отличные от нормального, описывались с помощью медианы и межквартильного размаха в виде 25% и 75% процентиля, т.е. верхней границы 1-го и нижней границы 4-го квартилей ($Me [25p; 75p]$). Качественные данные обобщались путем вычисления доли наблюдений (в форме процентов) конкретной категории в исследуемой выборке. Сравнение двух выборок при анализе переменных, измеряемых интервальными шкалами и имеющих нормальное распределение, осуществлялось с применением параметрического t -критерия Стьюдента для независимых групп и непараметрического критерия Манна-Уитни. Для изучения связей между случайными величинами применялся корреляционный анализ с расчетом непараметрического коэффициента корреляции Спирмена с обязательным визуальным контролем диаграмм рассеяния и исключением выбросов. Различия считались достоверными при уровне значимости $p \leq 0,05$. Значения показателя p менее 0,001 указаны как $p < 0,001$. Исследование было выполнено в соответствии со стандартами надлежащей клинической практики (Good Clinical Practice) и принципами Хельсинской Декларации. Протокол исследования был одобрен Этическим комитетом. До включения в исследование у всех участников было получено письменное информированное согласие.

Результаты и обсуждение

Отмечено, что в группе ИБС с БА основной жалобой была одышка — у 86 (95,5%) больных, причем в 73,8% случаев одышка сочеталась с сердцебиениями и только в 20% случаев с болями в груди. Все пациенты жаловались на кашель. В группе ИБС без БА больные чаще всего предъявляли жалобы на боли в груди — 56 (50,4%), одышка встречалась у 51 (45,9%) пациента.

У всех пациентов, включенных в исследование, проводилось измерение артериального давления утром и вечером в одно и то же время по методу Короткова на обеих руках в течение одного месяца. По результатам анализа в группе ИБС и БА уровень систолического артериального давления (САД) в дневные часы составил $165,34 [112,4; 176,3]$ мм рт. ст. ($p=0,004$), уровень диастолического артериального давления (ДАД) — $95,21 [86,3; 102,1]$ мм рт. ст. ($p=0,001$). В группе ИБС без БА САД в дневные часы составило $155,3 [132,4; 173,6]$ мм рт. ст. ($p=0,003$) и ДАД — $82,7 [74,3; 93,21]$ мм рт. ст. ($p=0,002$). В вечерние часы в группе ИБС и БА уровень САД составил $160,7 [109,2; 169,1]$ мм рт. ст. ($p=0,002$), ДАД — $90,9 [82,7; 103,5]$ мм рт. ст. ($p=0,001$). В группе ИБС без БА в вечерние часы САД было в среднем $152,8 [129,9; 171,2]$ мм рт. ст. ($p=0,012$), ДАД $78,4$

$[69,8; 91,31]$ мм рт. ст. ($p=0,014$). Отмечена достоверная разница САД и ДАД между группами как в утренние, так и в вечерние часы ($p < 0,05$).

Таким образом, несмотря на то, что по количеству больных с АГ между группами достоверной разницы выявлено не было, наблюдались достоверно более высокие цифры АД у больных с БА и ИБС. По данным литературы, больные с БА и АГ характеризуются низкой приверженностью к лечению антигипертензивными препаратами, так как пациенты делают акцент на легочном заболевании [3]. Кроме того, достижение целевых значений АД при БА сложнее, так как сама по себе БА, особенно ее обострение, а также препараты, используемые при лечении, могут способствовать артериальной гипертензии [3]. Устойчивое повышение системного артериального давления при БА приводит к посткапиллярной легочной гипертензии, отеку интерстиция и пневмосклерозу с формированием необратимых компонентов бронхиальной обструкции [6, 14]. Имеются данные, что наличие БА может ускорять темпы развития АГ, а также степень гипертрофии левого желудочка [6].

Сравнительный анализ показателей эхокардиографического исследования представлен в таблице 3.

В группе ИБС и БА выявлены признаки гипертрофии ЛЖ. Индекс массы миокарда левого желудочка (ИММЛЖ) у женщин в группе ИБС и БА составил $142,7 \pm 12,6$ г/м², в группе ИБС — $118,3 \pm 9,2$ г/м² ($p=0,024$); у мужчин в группе ИБС и БА — $162,6 \pm 7,4$ г/м², в группе ИБС — $148,34 \pm 11,1$ г/м² ($p=0,046$). Можно предположить, что на развитие гипертрофии миокарда у больных с ИБС в сочетании с БА оказала влияние не только сердечная, но и легочная патология [11].

Важное значение при ИБС с БА имеет оценка показателей, характеризующих правые отделы сердца. Выявлено статистически значимое различие размера правого предсердия (ПП) у больных группы ИБС и БА по сравнению с группой ИБС без БА ($p=0,003$). Размеры ПП и правого желудочка (ПЖ) в группах не выходили за пределы нормы. Это позволяет говорить, что у больных пока еще нет дилатации и гипертрофии правых отделов сердца. Вероятно, это связано с тем, что в исследование были включены больные с нетяжелой бронхиальной астмой, и не было больных с фиксированной бронхообструкцией, что могло привести к развитию хронического легочного сердца.

По данным анализа СМЭКГ выявлено, что количество эпизодов ишемии миокарда в группе ИБС без БА было больше, чем в группе ИБС с БА ($p=0,003$) (табл. 4).

Продолжительность ишемической депрессии за сутки в группе ИБС без БА также была больше, чем в группе ИБС и БА ($p=0,03$).

По данным А.Л. Верткина и соавторов (2015), эпизоды ишемии миокарда выявляются у 0,5–1,9% клинически здоровых лиц. Интерпретацию ишемии

Таблица 3. Характеристика показателей ЭхоКГ у больных
Table 3. The indicator values of EDCY in patients' groups

Показатель/ Index	1-я группа (ИБС и БА) (n=90) / CHD with BA (90 humans)	2-я группа (ИБС без БА) (n=90) / CHD (90 humans)	P
КСР ЛЖ, см / LV ESD, cm	4,1 [3,2;4,1]	3,6 [2,9;5,3]	$\rho=0,008$
КДР ЛЖ, см / LV EDD, cm	5,6 [4,3;6,8]	4,2 [2,7;6,4]	$\rho=0,012$
КСО ЛЖ, мл / LV ESV, ml	63 [58,24;67,3]	60 [53,34;64,2]	$\rho=0,017$
КДО ЛЖ, мл / LV EDV, ml	124 [112;139]	114 [103;134]	$\rho=0,022$
УО, мл / SV, ml	57 [54;65]	52 [49;59]	$\rho=0,023$
ФВ, % / EF, %	58 [53;64]	61 [56;70]	$\rho=0,008$
ТЗС ЛЖ, см / LVPWd, cm	1,3 [1,1;1,6]	1,0 [0,8;1,3]	$\rho=0,003$
ТМЖП, см / IVSTd, cm	1,3 [1,1;1,6]	1,1 [0,9;1,4]	$\rho=0,004$
ММЛЖ, г / LVM, g	254 [220;312]	245 [220;260]	$\rho=0,003$
ИНЛС / WMSI	1,2 [1,1;1,3]	1,0 [1,0;1,3]	$\rho=0,03$
ЛП, см / LA, cm	3,85 [3,7;4,2]	3,67 [3,5;4,3]	$\rho=0,006$
Е/А ЛЖ / E/A LV	0,62 [0,4;0,8]	0,84 [0,4;0,9]	$\rho=0,09$
ДТ ЛЖ, мс / LVDF, msec	218 [120;224]	215 [208;225]	$\rho=0,02$
ПП, см / RA, cm	3,7 [3,5;4,2]	3,3 [3,0;3,7]	$\rho=0,003$
L ПЖ, см / L RV, cm	6,68 [4,8;8,0]	5,8 [3,7;7,8]	$\rho=0,009$
S ПЖ, см / S RV, cm	4,6 [2,9;6,8]	4,1 [3,3;6,2]	$\rho=0,084$
ТС ПЖ, см / LVM, cm	0,5 [0,5;0,7]	0,4 [0,3;0,5]	$\rho=0,003$
СрДЛА, мм рт.ст. / mPAP, mm Hg	24,4 [19,4;30,0]	20,3 [17,3;27,6]	$\rho=0,004$
Е/А ПЖ / E/A RV	0,47 [0,28;0,74]	0,51 [0,42;0,83]	$\rho=0,029$

Примечания: ЭХО-ДПКГ — эхокардиография, ИБС — ишемическая болезнь сердца, БА — бронхиальная астма, КСР ЛЖ — конечный систолический размер левого желудочка, КДР ЛЖ — конечно-диастолический размер левого желудочка, КСО ЛЖ — конечно-систолический объем левого желудочка, КДО ЛЖ — конечно-диастолический объем левого желудочка, УО — ударный объем, ФВ — фракция выброса, ТЗС ЛЖ — толщина задней стенки левого желудочка, ТМЖП — толщина межжелудочковой перегородки, ММЛЖ — масса миокарда левого желудочка, ИНЛС — индекс нарушения локальной сократимости, ЛП — левое предсердие, Е/А ЛЖ — отношение скорости потока в фазу диастолы к скорости потока в фазу систолы левого желудочка, ДТ ЛЖ — диастолическое наполнение левого желудочка, ПП — правое предсердие, L ПЖ — срединный диаметр правого желудочка, S ПЖ — базальный диаметр правого желудочка, ТС ПЖ — толщина стенки правого желудочка, СрДЛА — среднее давление в легочной артерии, Е/А ПЖ — отношение скорости потока в фазу диастолы к скорости потока в фазу систолы правого желудочка

Note: EDCY — echodoplercardiography, CHD — coronary heart disease, BA — bronchial asthma, LV ESD — left ventricular end-systolic dimension, LV EDD — left ventricular end-diastolic dimension, LV ESV — left ventricular end-systolic volume, LV EDV — left ventricular end diastolic volume, SV — stroke volume, EF — ejection fraction, LVPWd — left ventricular posterior wall thickness, IVSTd — interventricular septum thickness, LVM — left ventricular mass, WMSI — wall motion score index, LA — left atrium, E/A LV — peak early diastolic LV filling velocity/peak atrial filling velocity ratio, LVDF — left ventricular diastolic filling, RA — right atrium, L RV — right ventricle mid-diameter, S RV — right ventricle basal diameter, RV T — right ventricular paries thickness, mPAP — mean pulmonary arterial pressure, E/A RV — peak early diastolic RV filling velocity/peak atrial filling velocity ratio.

Таблица 4. Показатели СМЭКГ у больных исследуемых групп
Table 4. The indicator values of 24-hour Holter ECG monitoring in patients' groups

Показатель/ Index	1-я группа (ИБС и БА) (n=90) / CHD with BA (90 humans)	2-я группа (ИБС без БА) (n=90) / CHD (90 humans)	p
Количество эпизодов ишемической депрессии сегмента ST за сутки/ The number of episodes of ischemic ST-segment depression in 24-hour	5 [4,4;5,2]	8 [4,9;9,4]	0,003
Средняя продолжительность ишемической депрессии сегмента ST за сутки, мин/ The medium-duration of ischemic ST-segment depression in 24-hour, min	2,02 [1,02;3,18]	5,06 [0,9;7,0]	0,03
Максимальное снижение сегмента ST, мм/ Maximal ST-segment depression, mm	1,59 [1,03;1,9]	1,8 [1,04;2,02]	0,03

Примечание: СМЭКГ — суточное мониторирование электрокардиограммы, ИБС — ишемическая болезнь сердца, БА — бронхиальная астма
Note: CHD — coronary heart disease, BA — bronchial asthma

Таблица 5. Показатели ЧСС у больных исследуемых групп
Table 5. The indicator values of heart rate in patients groups

Показатель/ Index	1-я группа (ИБС и БА) (n=90) / CHD with BA (90 humans)	2-я группа (ИБС без БА) (n=90) / CHD (90 humans)	p
Средняя суточная ЧСС, уд/мин Total heart rate	82,2 [80,5;84,2]	73,6 [70;78]	0,008
Средняя дневная ЧСС, уд/мин Heart rate in the daytime	78,4 [76,8;80]	65,4 [62,4;74,7]	0,004
Средняя ночная ЧСС, уд/мин Heart rate at night	74,6 [74,0;78]	67,4 [64,2;72,8]	0,007

Примечание: ЧСС — частота сердечных сокращений, ИБС — ишемическая болезнь сердца, БА — бронхиальная астма
Note: CHD — coronary heart disease, BA — bronchial asthma

у больных БА затрудняет то обстоятельство, что дистрофические изменения миокарда, обусловленные лёгочной гипертензией и гипоксемией, могут отмечаться не только в правом, но и в левом желудочке [4]. В группе ИБС с БА по сравнению с группой ИБС без БА, достоверно выше была средняя суточная ЧСС ($p=0,008$), а также средняя ЧСС в дневное ($p=0,004$) и ночное время ($p=0,007$) (табл. 5).

Повышение ЧСС у пациентов с БА вероятно не связано с приемом бета2-агонистов, так как большинство пациентов с БА (92%) получали комбинированный препарат, в состав которого входит селективный бета2-агонист вилантерол, не оказывающий негативного влияния на сердечно-сосудистую систему [43].

По результатам СМЭКГ в группе ИБС и БА зарегистрировано большее количество различного рода экстрасистол по сравнению с больными с ИБС без БА. Однако, достоверной разницы по количеству наджелудочковых экстрасистол выявлено не было (в группе ИБС и БА 217,12 [212;223] экстрасистол, в группе ИБС — 205,08 [202;208] экстрасистол, $p=0,07$). Желудочковые экстрасистолы при ИБС и БА регистрировались достоверно чаще — 78,6 [68,9;80,2], чем при ИБС без БА — 58,4 [56,2;62,2], $p=0,007$: Результаты СМЭКГ сопоставимы с жалобами больных на сердцебиение, которые при ИБС с БА встречались чаще. Одним из пусковых механизмов аритмий у пациентов с ИБС и БА является гипоксия и прием ряда бронхолитических препаратов, а именно бета2-агонистов, прежде всего короткого действия [41]. Кроме того, в нашем исследовании пациенты с ИБС без БА принимали бета-адреноблокаторы, снижающие эктопическую активность миокарда [44].

При исследовании липидного обмена выявлено, что у больных с ИБС в сочетании с БА наблюдался более высокий уровень общего холестерина (ОХС) по сравнению с группой ИБС без БА ($5,8\pm 0,13$ ммоль/л и $5,2\pm 0,24$ ммоль/л, $p=0,013$). Триглицериды (ТГ) в группе ИБС с БА составили $1,4\pm 0,04$ ммоль/л, в группе ИБС без БА — $1,4\pm 0,06$ ($p=0,022$). Холестерин липопротеидов низкой плотности (ХС ЛПНП) в 1-ой группе составил $1,4\pm 0,01$ ммоль/л, во 2-ой

группе — $0,99\pm 0,03$ ммоль/л ($p=0,014$), холестерин липопротеидов высокой плотности ХС ЛПВП в группе ИБС с БА составил $0,7\pm 0,04$ ммоль/л, в группе ИБС без БА — $0,9\pm 0,06$ ($p=0,034$). Больные с БА характеризуются низкой приверженностью к липидснижающей терапии, так как пациенты делают акцент на легочном заболевании. По данным литературы, при БА обсуждается более агрессивное течение атеросклероза вследствие длительной циркуляции провоспалительных цитокинов в крови, индуцирующих воспалительный процесс в бляшке, ее рост и повреждение [3].

Заключение

По данным исследования, БА встречается у больных с ИБС в 16,6% случаев. По данным литературы частота встречаемости сочетанной патологии ИБС и БА составляет 6,8–34,3% [1].

Проведенное нами исследование позволило выявить ряд особенностей течения ИБС у больных с БА. Во-первых, больные довольно часто предъявляют жалобы на одышку и сердцебиение и редко на типичную стенокардитическую боль. Это связано с тем, что одышка при ИБС и БА будет превалировать в клинической картине и иметь смешанный характер. Задача врача разобраться, какая ведущая причина одышки — сердечная или легочная. Это необходимо для выбора лекарственной терапии. При обычном осмотре ответить на этот вопрос невозможно. Требуется проведение ряда диагностических тестов, в частности кардиопульмонального нагрузочного тестирования, что будет весьма информативно и безопасно у данной категории больных.

Во-вторых, у больных с ИБС и БА отмечается повышение АД и ЧСС, что косвенно говорит об активации ренин-ангиотензин-альдостероновой и симпатoadреналовой системы и требует включения в лечение пациентов соответствующих групп препаратов. Факт гиперсимпатикотонии при БА подтверждается и результатами СМЭКГ, при котором у больных выявляются различного рода аритмии, причиной которых может явиться и состояние хронической гипоксии, и прием некоторых лекарственных пре-

паратов для лечения самой БА. На наш взгляд, весьма перспективным является изучение возможности использования высокоселективных бета-адреноблокаторов при сопутствующей БА.

Таким образом, вопросы патогенетических механизмов, клинико-функциональных особенностей течения ИБС при БА, выбора оптимального лечения указанной категории пациентов требуют дальнейшего изучения, и исследование будет продолжено нами в дальнейшем.

Вклад авторов:

Н.Ю. Григорьева (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-6795-7884>),
Т.П. Илюшина (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-5756-6054>),
К.С. Колосова (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-2586-0982>),
Н.Б. Королева (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-9993-4812>),
А.А. Стрельцова (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-9016-3011>),
Д.В. Соловьева (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-0254-7192>):

концепция и дизайн исследования, сбор и обработка материала

Н.Ю. Григорьева (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-6795-7884>),
Т.П. Илюшина (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-5756-6054>):
обоснование и написание работы, редактирование, утверждение для публикации

Author Contribution:

N.Y. Grigoryeva (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-6795-7884>),
T.P. Ilyushina (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-5756-6054>),
K.S. Kolosova (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-2586-0982>),
N.B. Koroleva (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-9993-4812>),
A.A. Streltsova (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-9016-3011>),
D.V. Soloveva (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-0254-7192>):
concept and design of the research, material collection and processing
N.Y. Grigoryeva (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-6795-7884>),
T.P. Ilyushina (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-5756-6054>):
substantiation and writing of the work, editing, approval for publication

Список литературы / References:

1. Верткин А.Л. Коморбидный пациент: руководство для практических врачей. М.: Издательство «Исток», 2015: с. 160. ISBN: 978-5-699-83378-8
Vertkin A.L. Comorbid patient: a guide for practitioners. M.: Izdatel'stvo «Istok», 2015: p. 160. [in Russian].
2. Шестидесят третья сессия Всемирной ассамблеи здравоохранения (Женева, 17–21 мая 2010 года): резолюции и решения, приложения (WHA63/2010/REC/1). Прил. 4. — Женева: ВОЗ, 2010. http://apps.who.int/ebwha/pdf_files/WHA63-REC1/A63_REC1-ru.pdf (15.09.2019).
3. Кароли Н.А., Ребров А.П. Хроническая обструктивная болезнь легких и артериальная гипертензия: сосудистая стенка как орган-мишень у коморбидных больных. Рациональная фармакотерапия в кардиологии. 2017; 13(4):513-8. doi: 10.20996/1819-6446-2017-13-4-513-518.
Karoli N.A., Rebrov A.P. Chronic Obstructive Pulmonary Disease and Arterial Hypertension: Vascular Wall as the Target Organ in Comorbid Patients. Rational Pharmacotherapy in Cardiology. 2017; 13(4): 513-518. [in Russian].
4. Зафираки В.К., Космачева Е.Д., Шульженко А.В. Легочная гиперинфляция при хронической обструктивной болезни легких и отдаленные исходы плановых чрескожных коронарных вмешательств. Кардиология. 2018; 58(1):11-6. doi: 10.18087/cardio.2018.1.10034
Zafiraki Vitaly K., Kosmacheva E.D., Shulzhenko L.V. Lung Hyperinflation in Chronic Obstructive Pulmonary Disease and Long-Term Outcomes of Percutaneous Coronary Intervention. Kardiologia. 2018; 58(1): 11-16. [in Russian].
5. Global Initiative for Asthma (GINA). Global Strategy for Asthma Management and Prevention (updated 2018). [Electronic resource]. URL: www.ginasthma.org (date of the application: 21.09.2019)
6. Cassidy S., Turnbull S., Gardani M., Kirkwood K. Attendance at pulmonary rehabilitation classes: an exploration of demographic, physiological, and psychological factors that predict completion of treatment. Chron Respir Dis. 2014; 11(2):95–102. doi:10.1177/1479972314527469
7. Iribarren C., Tolstykh I.V., Eisner M.D. Are patients with asthma at increased risk of coronary heart disease? Int J Epidemiol 2014; 33:743-8. doi: 10.1093/ije/dyh081
8. Toyota T., Morimoto T., Shiomi H., et al. Very late scaffold thrombosis of bioresorbable vascular scaffold: systematic review and a meta-analysis. JACC Cardiovasc Interv. 2017; 10(1):27-37. doi: 10.1016/j.jcin.2016.10.027
9. Wouters E.F. M., Reynaert N.L., Dentener M.A. et al. Systemic and local inflammation in asthma and chronic obstructive pulmonary disease. Is there a connection? Proc Am Thorac Soc. 2014; 6:638-47. doi: 10.1513/pats.200907-073DP
10. Лупанов В.П. Современная стратегия, тактика ведения и прогноз пациентов со стабильной ишемической болезнью сердца. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2016; 15(1):77 -83. doi: 10.15829/1728-8800-2016-1-77-83
Lupanov V.P. Modern strategy, management and outcomes for stable ischemic heart disease patients. Cardiovascular Therapy and Prevention. 2016; 15(1):77 — 83. [in Russian].
11. Соловьева, И.А., Собко Е.А., Демко И.В. и др. Ранняя диагностика и математическая модель прогнозирования ремоделирования сердца у больных атопической бронхиальной астмой. Кардиология. 2016; 56(4): 64-5. doi: 10.18565/cardio.2016.4.64-65
Soloveva I.A., Sobko E.A., Demko I.V. Early Diagnostics and Mathematical Prediction Models Remodeling of the Heart at Patients with Atopic Bronchial Asthma. Kardiologiya. 2016; 56(4): 64-5. [in Russian].
12. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению бронхиальной астмы, 2019; 55 с. [Электронный ресурс]. URL: <http://webmed.irkutsk.ru/doc/pdf/fedasthma.pdf> (дата обращения: 16.09.19г.)
Federal'nye klinicheskie rekomendatsii po diagnostike i lecheniyu bronkhial'noi astmy, 2019; 55 p. [Electronic resource]. URL: <http://webmed.irkutsk.ru/doc/pdf/fedasthma.pdf> (date of the application: 16.09.19г.) [in Russian].
13. Vestbo J., Anderson J.A., Brook R.D. et al. Fluticasone furoate and vilanterol and survival in chronic obstructive pulmonary disease with heightened cardiovascular risk (SUMMIT): a double-blind randomised controlled trial. Lancet. 2016; 387: 1817-1826. doi: 10.1016/S0140-6736(16)30069-1.
14. Griffo R., Spanevello A., Temporelli P.L. et al. Frequent coexistence of chronic heart failure and chronic obstructive pulmonary disease in respiratory and cardiac outpatients: Evidence from SUSPIRIUM, a multicentre Italian survey. Eur. J. Prev. Cardiol. 2017; 24(6):567–76. doi: 10.1177/2047487316687425.

О.С. Иванова*, Е.Ю. Майчук, И.В. Воеводина

ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова» Минздрава России, Москва, Россия

ОЦЕНКА ФАКТОРОВ РИСКА СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ И АРТЕРИАЛЬНОЙ РИГИДНОСТИ У ЖЕНЩИН РАЗЛИЧНЫХ ВОЗРАСТОВ

O.S. Ivanova*, E.Y. Maychuk, I.V. Voevodina

Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Professional Education (FSBEI HPE) «A.I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry» of the Ministry of Health of Russian Federation, Moscow, Russia

Assessment of Risk Factors of Cardiovascular Diseases and Arterial Stiffness in Women of Different Ages

Резюме

Цель: комплексное изучение распространенности и структуры факторов риска (ФР) сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), суточной динамики центрального аортального давления и артериальной ригидности у практически здоровых женщин различных возрастных групп.

Материалы и методы: в исследовании приняли участие 161 женщина в возрасте от 18 до 65 лет с одним и более ФР ССЗ. Всем добровольцам проведено анкетирование, суточное мониторирование артериального давления с определением показателей артериальной ригидности и суточной динамики центрального аортального давления, определение каротидно-феморальной скорости пульсовой волны и показателей сосудистой жёсткости методом объёмной сфигмографии. **Результаты:** обследованные были разделены на 3 группы: 1-я группа — 52 женщины молодого возраста от 18 до 30 лет ($23,8 \pm 5,3$ лет); 2-я группа — 54 женщины от 31 года до наступления менопаузы ($41 \pm 5,9$ лет); 3-я группа — 55 женщин в периоде постменопаузы ($55,4 \pm 5,8$ лет). Выявлена высокая распространенность модифицируемых ФР ССЗ среди женщин различных возрастов: курение, несоблюдение диетических рекомендаций, недостаточная физическая активность. Акушерско-гинекологические патологии преобладали в более молодых возрастных группах. В 1-й группе исследуемые показатели соответствовали нормальным по большинству параметров. Достоверные различия центрального и периферического давления, показателей артериальной ригидности, за исключением кфСПВ, выявлены во 2-й группе в сравнении с женщинами молодого возраста. Сравнительный анализ 2-й и 3-й групп показал достоверное ухудшение показателей, характеризующих степень развития артериальной ригидности, вклад отраженной волны и связанное с ней нарушение функции левого желудочка. **Заключение:** комплексное исследование артериальной ригидности позволяет выявлять субклинические изменения сосудистой стенки и оценивать их прогрессирование у женщин различных возрастных групп.

Ключевые слова: артериальная ригидность, женщины, факторы риска

Конфликт интересов

Авторы заявляют, что данная работа, её тема, предмет и содержание не затрагивают конкурирующих интересов

Источники финансирования

Авторы заявляют об отсутствии финансирования при проведении исследования

Статья получена 31.01.2020 г.

Принята к публикации 18.03.2020 г.

Для цитирования: Майчук Е.Ю., Воеводина И.В., Иванова О.С. ОЦЕНКА ФАКТОРОВ РИСКА СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ И АРТЕРИАЛЬНОЙ РИГИДНОСТИ У ЖЕНЩИН РАЗЛИЧНЫХ ВОЗРАСТОВ. Архивъ внутренней медицины. 2020; 10(2): 139-147.

DOI: 10.20514/2226-6704-2020-10-2-139-147

*Контакты: Елена Юрьевна Майчук, e-mail: ivolgadoc@yandex.ru

*Contacts: Elena Y. Maychuk, e-mail: ivolgadoc@yandex.ru

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-0866-785X>

Abstract

Objective: A comprehensive study of the prevalence and structure of risk factors (RF) of cardiovascular diseases (CVD), the daily dynamics of central aortic pressure and arterial stiffness in healthy women of different age groups. **Materials and methods:** the study involved 161 women aged 18 to 65 years with one or more CVD RF. All volunteers underwent a survey, 24-hour blood pressure monitoring with determination of arterial stiffness and daily dynamics of central aortic pressure, determination of carotid-femoral pulse wave velocity (cfPWV) and vascular stiffness by volume sphygmography. **Results:** the examined were divided into 3 groups: 1 group of 52 women of young age from 18 to 30 years (23.8 ± 5.3 years); 2 group of 54 women from 31 years before the onset of menopause (41 ± 5.9 years); group 3 — 54 women in the postmenopausal period (55.4 ± 5.8 years). High prevalence of modifiable CVD RF among women of various ages was revealed: smoking, non-compliance with dietary recommendations, lack of physical activity. Obstetric and gynecological pathologies prevail in younger age groups. In group 1 the studied parameters correspond to normal in most parameters. Significant differences in central and peripheral pressure, arterial stiffness indicators, with the exception of cfPWV, were identified in group 2 in comparison with young women. A comparative analysis of groups 2 and 3 showed a significant difference and worsening of indicators characterizing the degree of development of arterial stiffness, the contribution of the reflected wave and the associated dysfunction of the left ventricle. **Conclusion:** a comprehensive study of arterial stiffness allows you to identify subclinical changes in the vascular wall and evaluate their progression in women of different age groups.

Key words: arterial stiffness, women, risk factors

Conflict of interests

The authors declare no conflict of interests

Sources of funding

The authors declare no funding for this study

Article received on 31.01.2020

Accepted for publication on 18.03.2020

For citation: Maychuk E.Y., Voevodina I.V., Ivanova O.S. Assessment of Risk Factors of Cardiovascular Diseases and Arterial Stiffness in Women of Different Ages. The Russian Archives of Internal Medicine. 2020; 10(2): 139-147. DOI: 10.20514/2226-6704-2020-10-2-139-147

АД — артериальное давление, ГРБ — гипертензивные расстройства во время беременности, ИДП — индекс двойного произведения, ИМТ — индекс массы тела, кФСРВ — каротидно-феморальная скорость пульсовой волны, ЛЖ — левый желудочек, МС — метаболический синдром, СД — сахарный диабет, СМАД — сточное мониторирование АД, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, ССС — сердечно-сосудистая система, ФР — фактор риска, AI — индекс аугментации, Aix75 — индекс аугментации, приведённый к ЧСС=75 уд/мин, ASI — индекс ригидности артерий, САVI — сердечно-лодыжечный сосудистый индекс, dp/dt max ao — максимальная скорость нарастания АД в аорте, ED — время периода изгнания, PPA — амплификации пульсового давления, PEP — время периода напряжения, PWVao — скорость пульсовой волны в аорте, RWTT — время распространения отражённой волны, SEVR — индекс эффективности субэндокардиального кровотока

Введение

Несмотря на усовершенствование методов диагностики и лечения, сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) сохраняют лидирующие позиции в структуре заболеваемости и смертности. В последние годы в европейских странах возросла смертность женщин от ССЗ и на 9% превышает данный показатель среди мужчин. В связи с этим возрастает интерес исследователей к проблеме женского здоровья, проводятся многоцентровые исследования, создаются исследовательские центры, изучается и расширяется список особых женских факторов риска (ФР) ССЗ. В различных странах разрабатываются рекомендации по прогнозированию и профилактике ССЗ у женщин с акушерско-гинекологической патологией в анамнезе [1, 2].

В нашей стране распространённость табакокурения среди женщин возрастает. Развитие эндотелиальной дисфункции у курящих женщин приводит к увеличению артериальной ригидности, и с наступлением менопаузы данный процесс лишь набирает темпы [3]. Исследования SAPALDIA [4] и The Anglo-Cardiff Collaborative Trial [5] определяют курение предиктором повышенной артериальной ригидности. По данным Роттердамского исследования употребление овощей и фруктов, адекватная физическая нагрузка и исключение табакокурения способствуют улучшению показателей сосудистой

жёсткости [6]. Аналогично умеренное употребление алкоголя среди женщин приводит к снижению скорости пульсовой волны (СПВ) [7]. Наличие профессиональных вредностей, в том числе работа в ночную смену, оказывают на женщин значительно большее пагубное воздействие, чем на мужчин. Результаты крупного проспективного исследования, проведенного среди медицинских сестер (Gu E, с соавт., 2015), свидетельствуют о том, что работа в ночную смену в течение 5 лет и более способствовала значительному повышению риска смерти по кардиальным причинам [8]. Большое значение приобретают акушерско-гинекологические патологии как ФР ССЗ. Гипертензивные расстройства во время беременности (ГРБ) способствуют развитию сосудистых и метаболических нарушений [2], повышению показателей жёсткости сосудистой стенки, а именно индекса аугментации (AI) [9], предрасполагая женщин к развитию ССЗ. Доказано негативное пагубное влияние дефицита эстрогенов при менопаузе на сосудистую функцию, что ассоциировано с риском развития ССЗ. Артериальная ригидность значительно выше у женщин с ранней, в том числе хирургической менопаузой [10]. Для женщин молодого возраста метаболический синдром (МС) представляет большую угрозу репродуктивному здоровью, а при наступлении менопаузы становится причиной ССЗ. Развитие МС и сахарного диабета (СД) приводит

к прогрессивному ухудшению сосудистой функции. Особую значимость имеют послеродовый и менопаузальный МС. Множество исследований демонстрируют наличие прямой корреляции гестационного СД с развитием ССЗ и их фатальных осложнений, что частично опосредованно повышенным риском СД 2 типа в последующем [11].

Целью данного исследования является комплексное изучение распространенности и структуры ФР ССЗ, суточной динамики центрального аортального давления и артериальной ригидности у практически здоровых женщин различных возрастных групп.

Материалы и методы

Протокол исследования был одобрен Этическим комитетом ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им А.И. Евдокимова» (МГМСУ им. А.И. Евдокимова). До включения в исследование все участники дали письменное информированное согласие.

Проведено одномоментное поперечное сравнительное исследование, в котором приняли участие 161 женщина в возрасте от 18 до 65 лет с одним и более ФР ССЗ, работающие в медицине. Все обследованные были разделены на 3 группы: 1-я группа — 52 женщины молодого возраста от 18 до 30 лет ($23,8 \pm 5,3$ лет); 2-я группа — 54 женщины от 31 года до наступления менопаузы ($41 \pm 5,9$ лет); 3-я группа — 54 женщины в периоде постменопаузы естественной и хирургической ($55,4 \pm 5,8$ лет). Женщины не получали лечения во время обследования. Всем добровольцам проведено клиническое обследование, измерение антропометрических показателей, анкетирование, суточное мониторирование артериального давления (СМАД) с определением показателей артериальной ригидности и суточной динамики центрального аортального давления, определение каротидно-фemorальной СПВ (кфСПВ) и показателей сосудистой жёсткости методом объёмной сфигмографии.

Анкетирование проведено при помощи специально разработанной для целей научного исследования и улучшения качества сбора анамнеза анкеты с учётом данных литературных источников («Национальные рекомендации по кардиоваскулярной профилактике» ВНОК, 2011; Европейские рекомендации по профилактике сердечно-сосудистых заболеваний в клинической практике, ЕОК, 2016). Данная анкета использовалась в проекте «Три возраста женщины» [12]. Вопросы анкеты направлены на выявление жалоб, ФР ССЗ, наличия хронических заболеваний и особенностей акушерско-гинекологического анамнеза.

При антропометрии измерялись рост, вес, окружность талии (ОТ) и окружность бёдер (ОБ), проводился расчёт индекса массы тела (ИМТ) по формуле Кетле ($\text{ИМТ} = \text{масса тела (кг)} / \text{рост (м)}^2$).

Определение кфСПВ проводилось неинвазивно доплеровским методом на отрезке от сонной до бедренной артерии при помощи ультразвукового доплеровского аппарата Pulse Trace PWV (Micro Medical, Великобритания). Расстояние, которое проходит пульсовая волна, определялось между точками наложения датчиков над сонной и бедренной артериями и умножалось на коэффициент 0,8.

Исследование артериальной ригидности методом объёмной сфигмографии проводилось с использованием сфигмоманометра и сфигмографа VaSera VS-1500N (Fukuda Denshi, Япония).

СМАД проводилось системой суточного мониторирования артериального давления (АД) с осциллометрическим методом ВРLab® с использованием технологии Vasotens (ООО «Петр Телегин», г. Нижний Новгород).

СТАТИСТИЧЕСКИЕ МЕТОДЫ

Для статистической обработки использовался статистический пакет Statistica for Windows 10.0. Для проверки на нормальность распределений в работе был применен критерий Шапиро-Уилка (для оценки возможности использования параметрических или непараметрических критериев для сравнения рассматриваемых групп; выбор данного критерия для проверки на нормальность связан с его наибольшей мощностью). Сравнительный анализ количественных переменных проведён с помощью параметрического Т-критерия Стьюдента для связанных совокупностей (по результатам предшествующей проверки на нормальность распределение параметров в группах не отличалось от нормального; выбор данного критерия обусловлен его наибольшей мощностью для рассматриваемых групп). Сравнительный анализ качественных категориальных переменных проводился с использованием таблиц сопряжения с помощью хи-квадрат (χ^2) теста. Достоверными считались различия при $p < 0,05$. Данные представлены в виде $M \pm SD$, где M — среднее значение, SD — стандартное отклонение.

Результаты

При сравнительном анализе выявлено достоверное различие социального положения, уровня занятости и образования представительниц 1-й группы по сравнению с двумя другими ($p < 0,01$), тогда как различий между 2-й и 3-й группами получено не было. Так 1-ую группу преимущественно составили студентки дневного и вечернего отделений МГМСУ им. А.И. Евдокимова. Во 2-й (74%) и 3-й (56,4%) группах преобладали женщины со средним профессиональным образованием, которые в большинстве своём работали медицинскими сёстрами. Анализ социального положения выявил в первой группе достоверное преобладание женщин 40 (76,9%) никог-

да не состоявших в браке, тогда как 2-ю и 3-ю группы составили преимущественно замужние женщины. Большая часть обследованных оценивает своё здоровье как удовлетворительное или хорошее, с достоверным преобладанием положительных характеристик в первой группе ($p < 0,01$).

Общая характеристика групп по наличию ФР ССЗ, особенностям акушерско-гинекологического анамнеза и результаты сравнительного анализа представлены в таблице 1.

Более половины обследованных предъявляли жалобы различного характера с достоверным преобладанием у представительниц 3-й группы (женщины постменопаузального периода). Обращает на себя внимание высокий процент профессиональных вредностей в группах, а именно работа в ночную смену, что несомненно повышает риск развития ССЗ у женщин. Среди обследованных выявлено большое число курящих женщин и более всего (50%) в 1-й группе, которую в основном составили студентки. Однако большую приверженность к курению продемонстрировали женщины 2-й и 3-й групп. Большинство обследованных не придерживаются диеты и не употребляют рекомендованные 400 грамм овощей и фруктов в сутки. Лишь немногие признают себя физически неактивными. Большая часть женщин сообщает о регулярных занятиях спортом и ходьбе. Несмотря на это, более четверти женщин ведут преимущественно сидячий образ жизни, а у половины возникают жалобы при нагрузке. Физически активными считались женщины, имеющие не менее 150 мин/неделю умеренной нагрузки или не менее 75 мин/неделю интенсивной нагрузки либо их комбинации с эквивалентной нагрузкой. Сидячий образ жизни является вариантом малоподвижного образа жизни: работа в положении сидя в сочетании с неактивным отдыхом. В том числе у представительниц 1-й группы (50%) возникают жалобы на одышку и сердцебиение при физических нагрузках. Необходимо отметить отсутствие достоверного различия частоты жалоб при нагрузке во 2-й и 3-й группах.

Анализ акушерско-гинекологического анамнеза показал высокую частоту патологий беременности. Лидирующие позиции занимают ГРБ, отёки и протеинурия беременных. Достоверно большее число патологий беременности выявлено в 1-й и 2-й группах. В 1-й группе 100% рожавших женщин имели патологии беременности, из них 2/3 отмечали повышение АД во время беременности. Более половины женщин, имевших беременность, совершали аборт. Около половины женщин 2-й группы перенесли гинекологические операции. Хирургическая менопауза отмечена у 12 (21,8%) женщин третьей группы.

Полученные данные свидетельствуют о высокой распространенности различных ФР ССЗ среди женщин медицинских работников. При сравнительном анализе частота таких ФР как курение, употребление алкоголя, несоблюдение диетических рекомендаций сопоставима во всех группах независимо от возрас-

та и репродуктивного статуса. А частота акушерско-гинекологических патологий оказалась достоверно выше в более младших возрастных группах.

Сравнительный анализ антропометрических данных показал наличие достоверных различий между 1-й группой и более старшими группами по наличию общего и абдоминального ожирения, тогда как между группами достоверных различий не выявлено. Более половины женщин 2-й и 3-й групп имеют ожирение или избыточную массу тела. У половины женщин 3-й группы и более чем у трети женщин 2-й группы установлен абдоминальный тип ожирения (табл. 2).

Анализируя результаты проведенного исследования суточного мониторирования центрального артериального давления и периферического АД, выявлены достоверные различия при сравнении показателей женщин 1-й группы с более старшими группами без достоверного различия между последними. Судя по результатам, представленным в таблице 3, у молодых женщин — представительниц 1-й группы, показатели, свидетельствующие о формировании сосудистой жесткости, являются нормальными, несмотря на наличие значительного числа ФР ССЗ. Однако недостаточная степень ночного снижения АД выявлена у четверти представительниц 1-й группы, а скорость утреннего подъёма АД превышена у 60%. Так отсутствие достоверных различий 1-й группы со 2-й и 3-й группами показал анализ утренней динамики и суточного профиля АД, за исключением показателей степени ночного снижения артериального давления. Большинство изученных параметров суточного мониторирования центрального артериального давления и периферического АД у представительниц 2-й и 3-й групп достоверно не различались, несмотря на развитие менопаузы в 3-й группе.

Вместе с тем, представляется важным анализ показателей, имеющих достоверное различие во 2-й и 3-й группах, как потенциально значимых начальных маркеров формирования артериальной ригидности. Так получено достоверное различие вариабельности индекса двойного произведения (ИДП), показателя амплификации пульсового давления (РРА) и её вариабельности, индекса эффективности субэндокардиального кровотока (SEVR) и длительности периода изгнания левого желудочка (ЛЖ) (ED). О повышении артериальной ригидности в 3-й группе свидетельствуют снижение SEVR, РРА и вариабельности РРА, а также увеличение ED, что влечёт за собой снижение систолической функции ЛЖ вследствие снижения коронарного кровотока и увеличения постнагрузки (табл. 3).

При анализе артериальной ригидности в 1-й и 2-й группах по всем исследуемым показателям кроме кфСПВ и время периода напряжения (PEP) выявлены достоверные различия. Во 2-й и 3-й группах получены достоверные различия сердечно-лодыжечного сосудистого индекса (CAVI) и индекса аугментации (AI), определённых методом объёмной сфигмографии, а также среднесуточных показателей скорости пуль-

совой волны в аорте (PWV_{ao}), вариабельности PWV_{ao}, AI и AI, приведённого к ЧСС=75уд/мин (AI_{x75}). Тогда как кфСПВ не показала достоверного различия в группах. Необходимо обратить внимание на такие показатели как время периода напряжения (PEP), время периода изгнания (ET), индекс ригидности артерий (ASI), время распространения отражённой волны (RWTT), максимальная скорость нарастания

АД в аорте (dp/dt max_{ao}), вариабельность данных показателей и вариабельность САВИ в аорте (CAVIA_{ao}), которые также продемонстрировали достоверное различие во 2-й и 3-й группах. Данные показатели отражают динамическую нагрузку на стенки магистральных сосудов во время прохождения пульсовой волны, степень развития артериальной ригидности и связанное с ней нарушение функции ЛЖ (табл. 4).

Таблица 1. Общая характеристика групп по ФР ССЗ и акушерско-гинекологическому анамнезу
Table 1. General characteristics of groups according to CVD RF and obstetric and gynecological history

Группы / Groups	1-я группа / Group 1	2-я группа / Group 2	3-я группа / Group 3
n	52	54	55
Средний возраст (M± SD) / Mean age	23,8±5,3	41±5,9	55,4±5,8
Наличие жалоб, абс (%) / Complaints	29 (55,8) *	37 (69,5) *	49 (89)
Отягощенная наследственность по ССЗ, абс (%) / Family history of CVD	37 (71,4)	35 (64,8)	38 (69)
Профессиональные вредности, абс (%) / Occupational hazards	14 (26,9) *	31 (57,4)	22 (40)
Курение, абс (%) / Smoking	26 (50)	23 (42,6)	21 (38,2)
Ежедневное курение, абс (% курящих) / Daily smoking	18 (69,2)	20 (86,9)	19 (90,5)
Пассивное курение, абс (% курящих) / Second hand smoke	10 (19,2)	2 (3,7)	1 (1,8)
Длительность курения более 10 лет, абс (% курящих) / Duration of smoking more than 10 years	6 (23) **	20 (87)	19 (90,5)
Желание отказаться от табакокурения, абс (% курящих) / Desire to quit smoking	17 (65,3)	15 (65,2)	15 (71,4)
Употребление алкоголя, абс (%) / Alcohol consumption	38 (23,6)	47 (87)	44 (80)
Соблюдение диеты, абс (%) / Dieting	14 (26,9)	14 (25,9)	18 (32,7)
Употребление менее 400г овощей и фруктов в сутки, абс (%) / Eating less than 400g of fruits and vegetables per day	41 (78,8)	44 (81,5)	39 (70,9)
Употребление поваренной соли более 5г/сутки, абс (%) / Salt consumption over 5g / day	7 (13,5)	12 (22,2)	10 (18,2)
Физически неактивны, абс (%) / Physically inactive	2 (3,8) *	8 (14,8)	7 (12,7)
Сидячий образ жизни / Sedentary lifestyle	17(32,7) *	14(25,9)	20(36,4)
Возникновение жалоб при физической нагрузке, абс (%) / Exercise Complaints	26 (50) **	37 (68,5)	35 (63,6)
Средний возраст менархе (M± SD) / Mean age of menarche	12,56±0,96	12,78±1,87	12,78±1,42
Нарушение менструального цикла, абс (%) / Menstrual irregularities	20 (38,5)	21 (38,9)	15 (27,3)
Беременность в анамнезе, абс (%) / History of pregnancy	9 (17,3) **	48 (88,8) **	52 (94,5)
Число рожавших, абс (%) / Number of women giving births	7 (13,5)	43 (89,6)	51 (98)
Патологии беременности, абс (% рожавших) / Pregnancy pathologies	7 (100) *	37 (86) *	32 (62,7)
ГРБ, абс (% рожавших) / HDP	5 (71,4)	17 (45,9)	12 (37,5)
Отёки при беременности, абс (% рожавших) / Edema during pregnancy	3 (42,8)	26 (70,3)	16 (50)
Протеинурия при беременности, абс (% рожавших) / Proteinuria during pregnancy	3 (42,8)	9 (24,3)	7 (21,9)
Анемия при беременности, абс (% рожавших) / Anemia during pregnancy	3 (42,8)	16 (43,2)	4 (12,5)
Кесарево сечение, абс (% рожавших) / Caesarean section	4 (57,1)	9 (20,9)	7 (13,7)
Аборты, абс (% беременностей) / Abortion	5 (55,6) **	26 (54,2)	36 (69,2)
Выкидыши, абс (% беременностей) / Miscarriage	1 (11,1) **	10 (20,8)	13 (25)
Крупный плод, абс (% беременностей) / Fetal macrosomia	0 (0) **	7 (16,3)	9 (17,6)
Гинекологические операции, абс (%) / Gynecological surgery	10 (19,2) **	24 (44,4)	33 (60)

Примечание: * — наличие достоверного различия (p < 0,04) с показателями группы 2; ** — наличие достоверного различия (p < 0,05) с показателями группы 2;

— наличие достоверного различия (p < 0,04) с показателями группы 3; ## — наличие достоверного различия (p < 0,05) с показателями группы 3

Note: * — Significant difference (p < 0,04) with the parameters in group 2; ** — Significant difference (p < 0,05) with the parameters in group 2;

— Significant difference (p < 0,04) with the parameters in group 3; ## — Significant difference (p < 0,05) with the parameters in group 3

Таблица 2. Антропометрические данные
Table 2. Anthropometric data

	Все обследованные/ All examined	1-я группа / Group 1	2-я группа / Group 2	3-я группа / Group 3
n	161	52	54	55
Рост (M±SD), см / Height	164,9±5,9	166,3±6,2**	163,9±5,5	164,6±6
Масса тела (M±SD), кг / Body weight	71,3±14,7	60,5±8,5**	75,6±15,5	77,3±12,9
ИМТ (M±SD), кг/м ² / BMI	26,3±5,68	21,7±3,3**	28,2±6,3	28,6±4,4
ОТ (M±SD), см / WC	84,3±15,7	71±8,2**	88,4±15,9	92,8±12,6
ОБ (M±SD), см / TC	103,8±9,2	97,5±6,6	106,5±9,4	106,7±8,5
ОТ/ОБ (M±SD) / WC/TC	0,8±0,12	0,73±0,06	0,83±0,1	0,86±0,13

Примечание: * — наличие достоверного различия ($p < 0,01$) с показателями группы 2; ** — наличие достоверного различия ($p < 0,05$) с показателями группы 2;
— наличие достоверного различия ($p < 0,01$) с показателями группы 3
Note: * — Significant difference ($p < 0,01$) with the parameters of group 2; ** — Significant difference ($p < 0,05$) with the parameters of group 2;
— Significant difference ($p < 0,01$) with the parameters of group 3

Таблица 3. Показатели суточного мониторирования центрального аортального давления и периферического АД по группам
Table 3. Parameters of daily monitoring of central aortic pressure and peripheral blood pressure in groups

(M±SD)	Группы: / Groups:	1-я группа / Group 1	2-я группа / Group 2	3-я группа / Group 3
Среднее САД (мм рт.ст.) / Mean SBP (mm Hg)		110,3±8**	120,4±11,9	122,8±13,1
Среднее ДАД (мм рт.ст.) / Mean DBP (mm Hg)		69,2±5,5**	76,5±7,9	78,2±8,3
СрАД (мм рт.ст.) / Mean BP (mm Hg)		83,7±6,2**	93±8,9	96,3±10,1
Среднее ПАД (мм рт.ст.) / Mean PP (mm Hg)		41,2±5,4**	44±8,7	44,6±8,5
Вариабельность САД (мм рт.ст.) / Variability SBP (mm Hg)		12,5±2,7**	15,5±5	15,5±3,9
Вариабельность ДАД (мм рт.ст.) / Variability DBP (mm Hg)		10,4±2,3***	12,5±3,6	11,7±3
Вариабельность СрАД (мм рт.ст.) / Variability MBP (mm Hg)		10,9±2,3**	13,4±3,8	12,9±3,3
Вариабельность ПАД (мм рт.ст.) / Variability PBP (mm Hg)		9,2±2,1**	11,3±3,5	11,8±3,8
Среднее САДао (мм рт.ст.) / Mean SBPao (mm Hg)		100,4±7,2#	111,8±10,7	115,1±12,3
Среднее ДАДао (мм рт.ст.) / Mean DBPao (mm Hg)		71,1±6,3*	79,1±8,1	80,5±8,7
Вариабельность САДао (мм рт.ст.) / Variability SBPao (mm Hg)		11±2,5**	13,8±4,3	13,7±3,4
Вариабельность ДАДао (мм рт.ст.) / Variability DBPao (mm Hg)		10,7±2,3***	12,8±3,6	11,8±3
Вариабельность ПАДао (мм рт.ст.) / Variability PBPao (mm Hg)		6,7±1,5**	8,4±2,5	9±2,7
СНС САДао (%) / SBPao DND		11,2±5,1*	13,2±6,6	10,5±8,5
СНС ДАДао (%) / DBPao DND		16,9±7,4*	18,6±7,4	15,8±7,8
ИДП день (мм рт.ст./мин) / DPI day (mmHg/min)		88,9±17,2*	102,2±16,6	93,5±19,2
ИДП ночь (мм рт.ст./мин) / DPI night (mmHg/min)		62±10,9***	71,4±13	70,1±13,4
Вариабельность ИДП / Variability DPI		22,6±4,8**	23,7±6,6*	20,6±5
AIxao (%)		0,7±7,4**	12,4±7,5	13,6±9,1
AIxao к ЧСС 75 (%) / AIxao HR75		1,9±6,8**	15,1±8,8	17,7±7,3
PPA (%)		139,5±6,2**	133,6±6,6#	128,3±5,8
PPA к ЧСС 75 (%) / PPA HR75		140±5,1**	132,1±3,5	129,1±15,7
ED (мс)		319,2±22,2**	333,9±27,1#	356,2±28,7
ED к ЧСС 75 (мс) / ED HR75		316,7±13,4**	336,9±12,5	339,8±17,4
SEVR (%)		123,5±11,9*	121,4±9,7**	114,6±17
SEVR к ЧСС 75 (%) / SEVR HR75		122,2±11,8	123,6±11,7	120,7±10
Вариабельность AIxao (%) / Variability AIxao		11±2,4**	13,8±3,7	14,9±4
Вариабельность PPA (%) / Variability PPA		11,9±2,2	11,2±2,7**	10±2,8

Примечание: * — наличие достоверного различия ($p < 0,01$) с показателями группы 2; ** — наличие достоверного различия ($p < 0,05$) с показателями группы 2;
— наличие достоверного различия ($p < 0,01$) с показателями группы 3; *** — наличие достоверного различия ($p < 0,05$) с показателями группы 3
САД — систолическое АД, ДАД — диастолическое АД, СрАД — среднее гемодинамическое АД, ПАД — пульсовое АД, САДао — центральное (аортальное) систолическое давление, ДАДао — центральное (аортальное) диастолическое давление, СНС — степень ночного снижения
Note: * — Significant difference ($p < 0,01$) with the parameters of group 2; ** — Significant difference ($p < 0,05$) with the parameters of group 2;
— Significant difference ($p < 0,01$) with the parameters of group 3; *** — Significant difference ($p < 0,05$) with the parameters of group 3
SBP — systolic blood pressure, DBP — diastolic blood pressure, MBP — mean hemodynamic blood pressure, PBP — pulse blood pressure, SBPao — central (aortic) systolic pressure, DBPao — central (aortic) diastolic pressure, DND — degree of nighttime decrease

Таблица 4. Показатели артериальной ригидности по группам
Table 4. Arterial stiffness parameters by groups

(M±SD)	Группы: / Groups:	1-я группа	2-я группа	3-я группа
Ультразвуковая доплерография / Doppler ultrasound				
кфСПВ/ cfPWV		7,77±2,5	10,8±4	11,9±4,4
Объёмная сфигмография / Volumetric Sphygmography				
R_CAVI		5,75±0,5**	6,57±0,8*	7,65±0,9
L_CAVI		5,81±0,6**	6,65±0,8*	7,64±1
R_AI		0,79±0,1**	1,01±0,2**	1,09±0,2
PEP		96,9±21	95,6±15,9*	103,4±13,5
ET		307,7±16,2*	308,3±18,6*	320,4±21,2
СМАД с осциллометрическим методом и использованием технологии Vasotens / DMBP with an oscillometric method and using Vasotens Technology				
PWVao (м/с)		5,7±0,7**	8,05±1,3*	9,75±1,1
PWVao (м/с) САД100 ЧСС60 / PWVao SBP100HR60		8,1±1*	9,9±1,5**	10,5±1,3
AIx (%)		-51,1±10,6*	-23,2±10,7*	-11,8±8,4
AIx75 (%)		-49,7±12,5**	-25,2±8,3*	-15,8±9,9
ASI (мм рт.ст.)		126,7±12,2**	134±15,5**	143±20,4
RWTT (мс)		153±12,7**	129,6±11,9**	124,9±10,5
RWTT (мс) САД100 ЧСС60 / RWTT SBP100HR60		170,2±14,4**	144,1±16,2**	137,4±12
dp/dt max ao (мм рт.ст./с)		556,1±125,7*	543,5±121,6*	480,4±96,2
Вариабельность dPdt / Variability dPdt		163,6±37,8**	185,3±68,6**	157,5±55,4
Вариабельность RWTT / Variability RWTT		22,3±4,9**	18,8±4,6	18,3±4,6
Вариабельность PWVao / Variability PWVao		0,9±0,2**	1,1±0,3	1,1±0,2
Вариабельность CAVIao / Variability CAVIao		1,4±0,4**	1,8±0,5*	2,15±0,5
Вариабельность IE / Variability IE		0,1±0,03**	0,1±0,03	0,1±0,03

Примечание: * — наличие достоверного различия (p < 0,04) с показателями группы 2; ** — наличие достоверного различия (p < 0,05) с показателями группы 2;

— наличие достоверного различия (p < 0,04) с показателями группы 3; ## — наличие достоверного различия (p < 0,05) с показателями группы 3

Note: * — Significant difference (p < 0,04) with the parameters of group 2; ** — Significant difference (p < 0,05) with the parameters of group 2;

— Significant difference (p < 0,04) with the parameters of group 3; ## — Significant difference (p < 0,05) with the parameters of group 3

Обсуждение

Выявленное большое число курящих женщин медицинских работников согласуется с данными различных исследований, несмотря на особую роль медиков в пропаганде здорового образа жизни. По данным крупного исследования Champlain Nurses' Study особое распространение табакокурение имеет среди медицинских сестер [13]. С увеличением возраста распространенность курения среди женщин снижается, а ИМТ возрастает [14]. По результатам нашего исследования нет достоверной разницы в значениях ИМТ у женщин среднего возраста и старшей возрастной группы, независимо от сохранения репродуктивной функции.

Оценка распространенности традиционных ФР ССЗ отдельно среди женщин и мужчин была проведена в многоцентровом отечественном популяционном исследовании ЭССЕ РФ [15]. В сравнении с результатами данного исследования мы выявили более высокий уровень физической активности среди обследованных женщин, меньшее потребление поваренной соли, но недостаточное потребление овощей и фруктов.

По результатам анализа состояния здоровья беременных в Российской Федерации за 16 лет наблюдения лидирующее место среди патологий беременности занимает анемия (32,6%), а частота отеков, протеинурии и ГРБ прогрессивно снижается до 10% [16]. В нашем исследовании напротив выявлена наибольшая частота ГРБ, протеинурии и отеков во время беременности в анамнезе. Частота анемии при беременности среди обследованных женщин более молодого возраста составила 43%.

Выявленные значимы различия между женщинами постменопаузального периода и женщинами с сохраненной репродуктивной функцией показателей CAVI, аортальной скорости пульсовой волны (PWVao), индекса аугментации, полученного методом объёмной сфигмографии и при анализе центральной пульсовой волны, соответствуют результатам многих исследований [17-20]. При этом всесторонне изученный показатель с доказанной прогностической способностью кфСПВ в нашем исследовании не имел достоверной значимости, что может быть обусловлено его зависимостью от АД и частоты сердечных сокращений во время проведения исследования, которые в нашей работе соответствовали нормальным значениям.

Большой интерес представляют менее изученные показатели, продемонстрировавшие достоверные различия между женщинами с сохраненной репродуктивной функцией и женщинами периода постменопаузы. Время периода напряжения и время периода изгнания ЛЖ, определенное двумя методами, отражают систолическую функцию ЛЖ [21]. Увеличение индекса ригидности артерий (ASI) в группе постменопаузы ассоциировано с риском развития субклинического коронарного атеросклероза и имеет доказанную прогностическую значимость в развитии ишемической болезни сердца [22]. Время распространения отражённой волны RWTT определяет вклад отраженной волны в формирование пульсового давления и создание постнагрузки ЛЖ, снижается с возрастом параллельно с ростом PWV_{ao}, что соответствует результатам проведенного исследования [22]. Скорость нарастания АД в аорте ($dp/dt \max_{ao}$) является сложным показателем, зависящим от совокупности функций магистральных и периферических артерий, позволяет отслеживать изменения сократительной способности ЛЖ при инотропных воздействиях [23]. Индекс эффективности субэндокардиального кровотока (SEVR) отражает баланс между коронарной перфузией и постнагрузкой ЛЖ [24]. Снижение SEVR у женщин менопаузального периода свидетельствует о наличии дисбаланса и вероятном развитии систолической дисфункции. Вышеперечисленные показатели в совокупности имеют большое прикладное значение для определения состояния сердечно-сосудистой системы (ССЗ) у практически здоровых женщин в связи с выявляемыми у них ФР ССЗ, отражают развитие ранних, доклинических изменений и их прогрессирование с возрастом, а также определяют начало первичной и вторичной профилактики ССЗ. Следует отметить объективную необходимость наращивания мощности этих исследований прежде всего в группах молодого и среднего возраста.

Выводы

1. Выявлена высокая распространенность ФР ССЗ среди женщин различных возрастов. Наиболее распространенными являются модифицируемые ФР: курение, несоблюдение диетических рекомендаций и недостаточная физическая активность. Необходимо обратить внимание на высокую частоту акушерско-гинекологических патологий, как специфических для женщин ФР ССЗ, в более молодых возрастных группах.
2. У женщин до 30 лет, имеющих ФР ССЗ, показатели артериальной ригидности, центрального и периферического АД соответствуют нормальным по большинству параметров.
3. Значительные изменения исследуемых параметров (за исключением кФСРПВ и РЕР) при анализе артериальной ригидности, в сравнении с женщинами до

30 лет, наблюдаются уже во второй группе, несмотря на возраст и сохранение репродуктивной функции, что свидетельствует о необходимости начала профилактических мероприятий уже на данном этапе.

4. В группе женщин постменопаузального периода обнаружены изменения артериальной ригидности, являющиеся маркерами завершения репродуктивного периода и развития менопаузальных изменений ССС.

Комплексное обследование, включающее СМАД с определением показателей артериальной ригидности и суточной динамики центрального аортального давления, определение показателей сосудистой жёсткости методом объёмной сфигмографии, позволяет выявлять субклинические изменения сосудистой стенки и оценивать их прогрессирование у женщин различных возрастных групп.

Необходимо проведение дальнейших исследований с целью определения взаимосвязей отдельных ФР ССЗ и их наиболее частых комбинаций с показателями артериальной ригидности у женщин.

Вклад авторов:

Все авторы внесли существенный вклад в подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией

Е.Ю. Майчук (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-0866-785X>),

И.В. Воеводина (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-2368-0582>): концепция и дизайн исследования

О.С. Иванова (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-1266-9305>): сбор и обработка материала

О.С. Иванова (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-1266-9305>): статистическая обработка

И.В. Воеводина (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-2368-0582>),

О.С. Иванова (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-1266-9305>): написание текста

Е.Ю. Майчук (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-0866-785X>): редактирование и утверждение для публикации

Author Contribution:

All the authors contributed significantly to the study and the article, read and approved the final version of the article before publication

E.Yu. Maychuk (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-0866-785X>),

I.V. Voevodina (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-2368-0582>): concept and design of the research

O.S. Ivanova (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-1266-9305>): collection and processing of the material

O.S. Ivanova (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-1266-9305>): statistical processing

I.V. Voevodina (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-2368-0582>)

O.S. Ivanova (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-1266-9305>): writing text

E.Yu. Maychuk (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-0866-785X>): editing and approval for publication

Список литературы:

1. Wenger N.K. Prevention of cardiovascular disease in women: highlights for the clinician of the 2011 American Heart Association Guidelines. *Advances in chronic kidney disease*. 2013; 20(5): 419-422. <https://doi.org/10.1053/j.ackd.2013.02.006>

2. Heida K.Y., Bots M.L., Groot K.J. M. et al. Cardiovascular risk management after reproductive and pregnancy-related disorders: A Dutch multidisciplinary evidence-based guideline. *European journal of preventive cardiology*. 2016; 23(17): 1863-79. <https://doi.org/10.1177/2047487316659573>
3. Улубиева Е.А., Автандилов А.Г., Тимофеева А.В. и др. Структурно-функциональные изменения артерий у практически здоровых женщин под влиянием возраста и курения. *Проблемы женского здоровья*. 2015; 10(3): 38-44. Ulubieva E.A., Avtandilov A.G., Timofeev A.V. et al. Structural and functional changes of the arteries in healthy women under the influence of age and smoking. *Women's health problems*. 2015; 10(3): 38-44. [in Russian]
4. Cavielz S., Dratva J., Schaffner E. et al. Sex-specific associations of cardiovascular risk factors with carotid stiffness—results from the SAPALDIA cohort study. *Atherosclerosis*. 2014; 235(2): 578-84. <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2014.05.963>
5. McEnery C.M., Yasmin, Maki-Petaja K.M. et al. The impact of cardiovascular risk factors on aortic stiffness and wave reflections depends on age: the Anglo-Cardiff Collaborative Trial (ACCT III). *Hypertension*. 2010; 56(4): 591-7. <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.110.156950>
6. Karimi L., Mattace-Raso F.U., van Rosmalen J. et al. Effects of combined healthy lifestyle factors on functional vascular aging: the Rotterdam Study. *Journal of Hypertension*. 2016; 34(5): 853-9. <https://doi.org/10.1097/HJH.0000000000000861>
7. Sasaki S., Yoshioka E., Saijo Y. et al. Relation between alcohol consumption and arterial stiffness: A cross-sectional study of middle-aged Japanese women and men. *Alcohol*. 2013; 47(8): 643-9. <https://doi.org/10.1016/j.alcohol.2013.10.003>
8. Gu F., Han J., Laden F. et al. Total and cause-specific mortality of U.S. nurses working rotating night shifts. *American Journal of Preventive Medicine*. 2015; 48(3): 241-52. <https://doi.org/10.1016/j.amepre.2014.10.018>
9. Ehrenthal D.B., Goldstein N.D., Wu P. et al. Arterial stiffness and wave reflection 1 year after a pregnancy complicated by hypertension. *The Journal of Clinical Hypertension*. 2014; 16(10): 695-9. <https://doi.org/10.1111/jch.12398>
10. Abbas S.Z., Sangawan V., Das A. et al. Assessment of Cardiovascular Risk in Natural and Surgical Menopause. *Indian Journal of Endocrinology and Metabolism*. 2018; 22(2): 223-28. https://doi.org/10.4103/ijem.IJEM_620_17
11. LeBlanc A.G., Prince S.A., Reid R.D. et al. Smoking behaviour among nurses in Ontario: cross-sectional results from the Champlain Nurses' Study. *Canadian Journal of Public Health*. 2019. <https://doi.org/10.17269/s41997-019-00259-4>
12. Стрюк Р.И., Бернс С.А., Филиппова М.П., и др. Сердечно-сосудистые заболевания и ассоциированные с ними коморбидные состояния как факторы, определяющие неблагоприятные перинатальные исходы при беременности — анализ результатов регистра беременных «Берег». *Терапевтический архив*. 2018; 90(1): 9-16. Stryuk R.I., Burns C.A., Filippov M.P., et al. Cardiovascular disease and associated comorbid conditions as determinants of adverse perinatal outcomes in pregnancy — an analysis of the results of the register of pregnant BEREГ. *Therapeutic archive*. 2018; 90(1): 9-16. [in Russian] <https://doi.org/10.26442/terarkh20189019-16>
13. LeBlanc A.G., Prince S.A., Reid R.D. et al. Smoking behaviour among nurses in Ontario: cross-sectional results from the Champlain Nurses' Study. *Canadian Journal of Public Health*. 2019. <https://doi.org/10.17269/s41997-019-00259-4>
14. Кочергина А.М., Каретникова В.Н., Барабаш О.Л. Гендерные различия факторов кардиоваскулярного риска у пациентов разных возрастных групп (по данным исследования ЭССЕ-РФ). *Медицина в Кузбассе*. 2016; 15(1): 75-82. Kochergina A., Barbarash O., Karetnikova V. Gender-specific differences of cardiovascular risk factors in different age groups. *Medicine in Kuzbass*. 2016; 15(1): 75-82. [in Russian]
15. Муромцева Г.А., Концевая А.В., Константинов В.В. и др. Распространенность факторов риска неинфекционных заболеваний в российской популяции в 2012-2013гг. Результаты исследования ЭССЕ-РФ. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2014; 13(6): 4-11. Muromtseva G.A., Kontsevaya A.V., Konstantinov V.V., et al. The prevalence of non-infectious diseases risk factors in Russian population in 2012-2013 years. The results of ECVD-RF. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2014; 13(6): 4-11. [in Russian] <https://doi.org/10.15829/1728-8800-2014-6-4-11>
16. Камаев Ю.О., Черкасов С.Н., Черкасова С.В., и др. Состояние здоровья беременных в Российской Федерации за период с 2000 по 2015 год. *Бюллетень национального научно-исследовательского института общественного здоровья имени Н.А. Семашко*. 2017; (7): 37-44. Kamaev Yu.O., Cherkasov S.N., Cherkasova S.V. et al. Status of pregnancy health in the Russian Federation from 2000 to 2015. *Byulleten' nacional'nogo nauchno-issledovatel'skogo instituta obshchestvennogo zdorov'ya imeni N.A. Semashko*. 2017; (7): 37-44. [in Russian]
17. Grand'Maison S., Pilote L., Okano M. et al. Markers of vascular dysfunction after hypertensive disorders of pregnancy: a systematic review and meta-analysis. *Hypertension*. 2016; 68(6): 1447-1458. <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.116.07907>
18. Costa-Hong V.A., Muela H.C. S., Macedo T.A. et al. Gender differences of aortic wave reflection and influence of menopause on central blood pressure in patients with arterial hypertension. *BMC Cardiovascular Disorders*. 2018; 18(1): 123. <https://doi.org/10.1186/s12872-018-0855-8>
19. Omboni S., Posokhov I., Parati G. et al. Ambulatory blood pressure and arterial stiffness web-based telemonitoring in patients at cardiovascular risk. First results of the VASOTENS (Vascular health Assessment Of The hypertensive patients) Registry. *The Journal of Clinical Hypertension*. 2019; 21(8): 1155-68. <https://doi.org/10.2196/resprot.5619>
20. Kurimoto R., Shiraiishi H., Taniguchi T. et al. Brachial-Ankle Pulse Waves Reflect the Hemodynamics of Valvular Heart Disease. *The Journal of heart valve disease*. 2018; 27(1): 71-77.
21. Kao Y.T., Wang S.T., Shih C.M. et al. Arterial stiffness index and coronary artery plaques in patients with subclinical coronary atherosclerosis. *Acta Cardiologica Sinica*. 2015; 31(1): 59-65. <https://doi.org/10.6515/ACS20140630B>
22. Phan T.S., Li J.K., Segers P. et al. Aging is associated with an earlier arrival of reflected waves without a distal shift in reflection sites. *Journal of the American Heart Association*. 2016; 5(9): 1-10. <https://doi.org/10.1161/JAHA.116.003733>
23. Monge Garcia M.I., Jian Z., Settels J.J. et al. Performance comparison of ventricular and arterial dP/dt_{max} for assessing left ventricular systolic function during different experimental loading and contractile conditions. *Critical Care*. 2018; 22(1): 325. <https://doi.org/10.1186/s13054-018-2260-1>
24. Aslanger E., Assous B., Bihry N. et al. Baseline subendocardial viability ratio influences left ventricular systolic improvement with cardiac rehabilitation. *The Anatolian Journal of Cardiology*. 2017; 17(1): 37-43. <https://doi.org/10.14744/AnatolJCardiol.2016.7009>

**И.Г. Никитин^{1,2}, А.С. Тихомирова*^{1,2},
Т.А. Жинжило², Е.В. Винницкая³,
Ю.Г. Сандлер³, В.А. Кисляков¹, И.Г. Федоров^{1,4}**

¹— Кафедра госпитальной терапии № 2 лечебного факультета ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, Москва, Россия

²— Федеральное государственное автономное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр «Лечебно-реабилитационный центр» Минздрава России, Москва, Россия

³— Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Московский клинический научный центр им. А.С. Логинова Департамента здравоохранения города Москвы, Москва, Россия

⁴— Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Городская клиническая больница им. В.М. Буянова Департамента здравоохранения города Москвы, Москва, Россия

СВЯЗЬ ЦИРРОЗА ПЕЧЕНИ В ИСХОДЕ НЕАЛКОГОЛЬНОЙ ЖИРОВОЙ БОЛЕЗНЬЮ ПЕЧЕНИ С ПОЛИМОРФИЗМОМ ГЕНА *PNPLA3 RS738409*

**I.G. Nikitin^{1,2}, A.S. Tikhomirova*^{1,2}, T.A. Zhinzhiло²,
E.V. Vinnitskaya³, Y.G. Sandler³, V.A. Kislyakov¹, I.G. Fedorov^{1,4}**

¹— 2nd Department of hospital therapy, N.I. Pirogov Russian national research medical university, Moscow, Russia

²— Federal state autonomous institution «National medical research center «Center of medical rehabilitation» ministry of healthcare of the Russian Federation, Moscow, Russia

³— Moscow Clinical Scientific and Practical Center named after A.S. Loginov Department of Health of Moscow

⁴— State Clinical hospital named after V.M. Buyanov, Moscow, Russia

Liver Cirrhosis as the Outcome of Non-Alcoholic Fatty Liver Disease Associated with *PNPLA3* Gene *RS738409* Polymorphism

Резюме

Актуальность. Неалкогольная жировая болезнь печени является наиболее распространенным заболеванием печени в мире. Несмотря на то, что в целом заболевание имеет благоприятное, бессимптомное течение, в ряде случаев оно может протекать в форме неалкогольного стеатогепатита, а у некоторых пациентов наблюдается развитие цирроза печени и гепатоцеллюлярной карциномы. Все больше появляется зарубежных исследований, доказывающих связь генетических факторов с прогрессированием неалкогольной жировой болезни печени. Однако в Российской Федерации наблюдается скудное количество информации об этой ассоциации. **Цель исследования:** оценить распространенность вариантов гена пататин-подобного фосфолипазного домена 3 у пациентов с циррозом печени в исходе неалкогольной жировой болезни печени на примере российской популяции и влияние мутации на течение заболевания. **Материалы и методы.** Нами было сформировано три группы пациентов. В группу I было включено 30 пациентов с циррозом печени в исходе неалкогольной жировой болезни печени. В группу II — 46 пациентов с неалкогольной жировой болезни печени на нецирротической стадии. В группу III — 25 здоровых добровольцев. Был проведен ретроспективный анализ данных историй болезни пациентов. Для пациентов групп I и II из медицинской документации были взяты результаты биохимического исследования крови, коагулограммы, ультразвукового исследования органов брюшной полости. Дополнительно проводилась сдвиговая эластометрия печени на ультразвуковой системе Aixplorer MultiWave (SuperSonic Imagine, США). Определение аллелей гена пататин-подобного фосфолипазного домена 3 проводилось с помощью полимеразной цепной реакции, методом анализа полиморфизма длин рестрикционных фрагментов. **Результаты.** В ходе исследования нами были получены статистически

*Контакты: Анна Сергеевна Тихомирова, e-mail: strelka_90@inbox.ru

*Contacts: Anna S. Tikhomirova, e-mail: strelka_90@inbox.ru

достоверные связи между неалкогольной жировой болезнью печени и наличием мутации в гене пататин-подобного фосфолипазного домена 3 (ОР-2,171; 95% ДИ: 1,131-4,170; $\chi^2=6,730769$; $p=0,00948$), между циррозом печени и наличием мутации в гене *PNPLA3* (ОР-4,011; 95% ДИ: 1,558-10,324; $p=0,0003$), показана взаимосвязь между частотой встречаемости генотипа GG гена *PNPLA3* с увеличением стадии фиброза печени на примере российской популяции. **Заключение.** Полиморфизм гена пататин-подобного фосфолипазного домена 3 rs738409 является фактором прогрессирования неалкогольной жировой болезни печени до высоких стадий фиброза и развития цирроза печени. Выявление этого полиморфизма у пациентов с НАЖБП в российской популяции может быть полезно для выявления групп высокого риска прогрессирования заболевания.

Ключевые слова: неалкогольная жировая болезнь печени, цирроз печени, *PNPLA3*, неалкогольный стеатогепатит

Конфликт интересов

Авторы заявляют, что данная работа, её тема, предмет и содержание не затрагивают конкурирующих интересов

Источники финансирования

Авторы заявляют об отсутствии финансирования при проведении исследования

Статья получена 11.02.2020 г.

Принята к публикации 23.03.2020 г.

Для цитирования: Никитин И.Г., Тихомирова А.С., Жинжило Т.А. и др. СВЯЗЬ ЦИРРОЗА ПЕЧЕНИ В ИСХОДЕ НЕАЛКОГОЛЬНОЙ ЖИРОВОЙ БОЛЕЗНЬЮ ПЕЧЕНИ С ПОЛИМОРФИЗМОМ ГЕНА *PNPLA3* RS738409. Архивъ внутренней медицины. 2020; 10(2): 148-154. DOI: 10.20514/2226-6704-2020-10-2-148-154

Abstract

Relevance: Non-alcoholic fatty liver disease is the most common liver disease worldwide. Although the disease usually has a favorable, asymptomatic course, in some cases it can occur in the form of non-alcoholic steatohepatitis, and some patients may develop cirrhosis of the liver and hepatocellular carcinoma. There are more and more foreign studies proving the relationship of genetic factors with the progression of Non-alcoholic fatty liver disease. However, information about this association in the Russian Federation remains scarce. **Goal of the study:** to assess the prevalence of patatin-like phospholipase domain-containing protein 3 gene variants in patients with Non-alcoholic fatty liver disease-related cirrhosis of the liver in the Russian population sample and the effect of the mutation on the course of the disease. **Materials and methods:** We formed three groups of patients. Group I included 30 patients with Non-alcoholic fatty liver disease-related cirrhosis of the liver. Group II included 46 patients with Non-alcoholic fatty liver disease at the non-cirrhotic stage. Group III included 25 healthy volunteers. A retrospective analysis of patient history data was performed. We analyzed the results of biochemical blood tests, coagulogram, and ultrasound examination of abdominal organs from the medical records of patients in groups I and II. Patients from groups I and II were additionally examined using hepatic shear elastometry using the aixplorer multiwave ultrasound system (SuperSonic Imagine, USA). Alleles of the patatin-like phospholipase domain-containing protein 3 gene were detected using polymerase chain reaction–restriction fragment length polymorphism. **Results.** During the study, we obtained statistically reliable links between Non-alcoholic fatty liver disease and the presence of a mutation in the patatin-like phospholipase domain-containing protein 3 gene (RR-2.171; 95% CI: 1.131-4.170; $\chi^2=6.730769$; $p=0.00948$), between liver cirrhosis and the presence of a mutation in the *PNPLA3* gene (RR-4.011; 95% CI: 1.558-10.324; $p=0.0003$), and the relationship between the frequency of occurrence of the GG genotype of the patatin-like phospholipase domain-containing protein 3 gene with increasing the stage of liver fibrosis in the Russian population sample. **Conclusion:** The patatin-like phospholipase domain-containing protein 3 gene polymorphism rs738409 is a factor in the progression of Non-alcoholic fatty liver disease to high stages of fibrosis and liver cirrhosis. Detecting of this polymorphism in patients with NAFLD in Russian population may be useful for identifying high-risk groups for disease progression.

Key words: non-alcoholic fatty liver disease, liver cirrhosis, *PNPLA3*, non-alcoholic steatohepatitis

Conflict of interests

The authors declare no conflict of interests

Sources of funding

The authors declare no funding for this study

Article received on 11.02.2020

Accepted for publication on 23.03.2020

For citation: Nikitin I.G., Tikhomirova A.S., Zhinzilo T.A. et al. Liver Cirrhosis as the Outcome of Non-Alcoholic Fatty Liver Disease Associated with *PNPLA3* Gene RS738409 Polymorphism. The Russian Archives of Internal Medicine. 2020; 10(2): 148-154. DOI: 10.20514/2226-6704-2020-10-2-148-154

ГЦК — гепатоцеллюлярная карцинома, ИМТ — индекс массы тела, НАЖБП — неалкогольная жировая болезнь печени, НАСГ — неалкогольный стеатогепатит, ПЦР — полимеразная цепная реакция, ПДРФ- полиморфизм длин рестрикционных фрагментов, СД — сахарный диабет, УЗИ — ультразвуковое исследование, *PNPLA3* — patatin-like phospholipase domain-containing protein 3

Введение

Неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП) является актуальной проблемой современной гастроэнтерологии, поскольку несмотря на то, что в целом заболевание имеет благоприятное неос-

ложненное течение, у некоторых пациентов может развиваться неалкогольный стеатогепатит (НАСГ), а в последующем и цирроз печени. Кроме того, имеются сведения о том, что НАЖБП может приводить к развитию гепатоцеллюлярной карциномы (ГЦК) [4].

Распространенность НАЖБП, как сообщается, составляет 20-30% в западных странах и 5-18% в Азии [5]. В Российской Федерации в 2015 г. Ивашкиным В.Т. было проведено исследование, по результатам которого частота встречаемости заболевания среди амбулаторных пациентов 16 регионов страны составила 37,3% [2]. Следует отметить, что в 2007 г. данный показатель был ниже и составлял 27% [4].

Как сообщается, наиболее агрессивное течение наблюдается у пациентов с сахарным диабетом (СД) 2 типа, высоким индексом массы тела (ИМТ), абдоминальным типом ожирения и признаками воспаления печени по данным гистологического исследования [6-8]. Кроме того, определенную роль играют и генетические факторы [9]. В частности, как было показано в ряде зарубежных исследований, существенный вклад в развитие и прогрессирование НАЖБП вносит полиморфизм гена пататин-подобного фосфолипазного домена 3 (*PNPLA3*) *rs738409* [10-14]. Ген *PNPLA3* располагается в 22 хромосоме и кодирует адипонутрин. Этот белок состоит из 481 аминокислоты экспрессируется в наибольшей степени в звездчатых клетках печени, гепатоцитах и клетках сетчатки и относится к семейству патаиноподобных фосфолипаз. Адипонутрин обладает гидролазной активностью в отношении триглицеридов, ацилтрансферазной активностью к лизофосфатидной кислоте, а также эстеразной активностью к ретинол-пальмитату. Замена изолейцина на метионин в 148 позиции аминокислотной последовательности приводит к потере этих функций и накоплению триглицеридов и ретинол-пальмитата в печени [15, 16].

Впервые на полиморфизм *PMPLA3 I48M* обратили внимание Romeo S. с соавт. в 2008 г. Авторы, используя метод полногеномного анализа ассоциаций, выявили у носителей мутации (аллель *G*) более высокую восприимчивость к НАЖБП, а также более высокий уровень аланинаминотрансферазы (АЛТ) [10]. Эти данные были неоднократно подтверждены и в других исследованиях [11-13]. Более того, в ряде работ сообщается, что у гомозигот по *G* аллелю наблюдается более выраженные изменения в печени по результатам биопсии органа [11, 13]. Так, в 2010 г. Valenti с соавт. при анализе результатов, полученных с помощью полимеразной цепной реакции (ПЦР) у 591 пациента с НАЖБП, подтвержденной гистологическим исследованием, отметили, что у гомозигот по *G* аллелю чаще наблюдается НАСГ и продвинутый фиброз печени в сравнении с гетерозиготами и гомозиготами по *C* аллелю. Данная ассоциация наблюдалась независимо метаболического синдрома [14]. Кроме того, была выявлена ассоциация между мутацией и повышенным риском развития ГЦК. В 2014 г. были опубликованы результаты метаанализа 24 исследований, проведенного с целью оценки связи между полиморфизмом *PNPLA3 I48M* и тяжестью

фиброза печени, риском ГЦК и прогнозом у пациентов с ГЦК при заболеваниях печени различной этиологии. Авторы установили статистически значимую связь между полиморфизмом *PNPLA3 I48M* и продвинутым фиброзом печени на фоне НАЖБП (ОШ 1,23, 95% ДИ 1,10-1,37), а также при анализе ассоциации данного полиморфизма и повышенного риска ГЦК на фоне НАЖБП (ОШ 1,67, 95% ДИ 1,27-2,21) [17].

Несмотря на то, что связь между развитием и прогрессированием НАЖБП и полиморфизмом *PNPLA3 I48M* была доказана исследователями разных стран мира. В Российской Федерации эта ассоциация недостаточно изучена. Лишь в 2018 г. были опубликованы результаты первого исследования, включившего 35 пациентов, целью которого было изучить влияние полиморфизма гена *PNPLA3 I48M* на прогрессирование НАЖБП [3]. Как сообщает автор исследования, только носители *G*-аллеля имели высокую стадию фиброза 3 по данным эластометрии печени, а среди пациентов со 2 стадией гетерозиготы встречались в 70%. Однако в данном исследовании не принимали участие пациенты с циррозом печени. Кроме того, в результате генетического обследования у участников исследования были выявлены только генотипы *CC* (отсутствие мутации) и *CG*.

Целью настоящего исследования является оценка распространенности вариантов гена *PNPLA3* у пациентов с циррозом печени в исходе НАЖБП и влияния мутации на течение заболевания на примере российской популяции.

Материалы и методы

Для достижения поставленной цели был проведен ретроспективный анализ историй болезни пациентов ГБУЗ «Городская клиническая больница имени В.М. Буянова Департамента здравоохранения города Москвы» (ГКБ им В.М. Буянова ДЗМ), ФГБУЗ «Центральная клиническая больница Российской академии наук» (ЦКБ РАН), ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» МЗ РФ (ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России), ГБУЗ «Московский Клинический Научно-практический Центр имени А.С. Логинова» ДЗМ (ГБУЗ МКНЦ им. А.С. Логинова ДЗМ) за 2007-2019 гг. с целью отбора участников. Критериями включения были возраст старше 18 лет, отсутствие психических расстройств, подписанное информированное согласие, для группы III ИМТ менее 25 кг/м², для групп I и II ИМТ более 25 кг/м², наличие поражения печени (признаки цирроза печени и признаки хронического заболевания печени на нецирротической стадии соответственно). Критериями исключения были СД 1 типа, вирусные гепа-

титы, болезни накопления, злоупотребление алкоголем, аутоиммунные заболевания печени, контакт с другими гепатотоксическими веществами, дополнительными критериями исключения для группы III были наличие НАЖБП, СД 2 типа, метаболического синдрома. Всего было включен 101 пациент, с последующим разделением на 3 группы: группа I — пациенты с циррозом печени (n=30), группа II — пациенты с НАЖБП на нецирротической стадии (n=46), группа III — здоровые добровольцы (n=25). Все участники исследования подписали информированное согласие. Проведение исследования было одобрено этическим комитетом ФГАОУ РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России.

Первично НАЖБП и цирроз печени были установлены на основании данных ультразвукового исследования (УЗИ) органов брюшной полости и лабораторного обследования. В последующем с целью подтверждения для участников группы I и исключения для участников группы II цирроза печени была проведена сдвиговая эластометрия печени на ультразвуковой системе Aixplorer MultiWave (SuperSonic Imagine, США).

С целью определения варианта гена *PNPLA3* было произведено выделение ДНК из лейкоцитов периферической крови с использованием коммерческого набора АмплиПрайм ДНК-сорб-Б (ИнтерЛабСервис, Россия, № К-1-2-100). Анализ мутации *rs1148M* гена *PNPLA3* (*rs738409*) был произведен с помощью полимеразной цепной реакции (ПЦР), методом анализа полиморфизма длин рестрикционных фрагментов (ПДРФ) ПЦР-продуктов. Фрагмент гена *PNPLA3* длиной 333 п.н. был амплифицирован при помощи пары праймеров (forward primer: 5'-TGGGCCTGAAGTCCGAGGGT-3'; reverse primer: 5'-CCGACACCAGTGCCTGCAG-3') на амплификаторе «Терцик» (ДНК-Технология, Россия). ПЦР смесь: 9 µl ddH₂O, 5 µl 5x ПЦР буфера, 2,5 µl 25 mM MgCl₂, 2,5 мкл 25mM dNTP Mix, 1,5 µl (10pkmol/µl) каждого праймера, 0,3 µl (5 е.а.) Taq-полимераза и 3 µl ДНК. Условия ПЦР: 95°C — 5 мин, 94°C- 30 сек., 66°C — 30 сек., 72°C — 40 сек., 37 циклов, 72°C — 5 мин.

Полученные ПЦР-продукты подвергались ферментной обработке эндонуклеазой рестрикции BstF5 I (СибЭнзим, Россия) при температуре 65°C в течении 10-12 часов. Полученные продукты подвергались электрофоретическому разделению в 40% ПААГ. Генотипирование пациентов проводилось в соответствии со следующим принципом: CC генотип — 300, 133 п.н., CG генотип — 333, 200, 133 п.н., GG генотип — 333 п.н. Результаты ПДРФ-анализа представлены на рисунке 1.

Статистический анализ был произведен с использованием программы STATISTICA 10 (StatSoft.Inc., 2010). Поскольку распределение полученных результатов отличалось от нормального, были использованы методы непараметрической статистики. Для описания данных были использованы медиана

(Me) и интерквартильный (ИКР) размах (Q1-Q3). При сравнении номинальных величин были использованы таблицы сопряженности, с последующим вычислением критериев корреляции Фишера, χ^2 Пирсона, χ^2 Пирсона с поправкой Йейтса. Дополнительно рассчитывался относительный риск (ОР) и его границы в виде 95% доверительного интервала (95% ДИ). Статистически значимыми результаты признавались при $p < 0,05$.

Результаты и их обсуждение

Среди участников с НАЖБП на нецирротической стадии и циррозом печени наблюдалось одинаковое процентное соотношение мужчин и женщин, 27% и 73% соответственно. В группе здоровых добровольцев было 12 женщин и 13 мужчин. Медиана возраста участников группы I составила 64,0 (ИКР 55; 68) года, участников группы II 58,5 лет (ИКР 54; 65) лет, участников группы III — 21 (ИКР 20; 24) год. У 26 пациентов группы I была проведена эластометрия печени. В данной группе исследование не проводилось у 2 пациентов из-за выраженного асцита, у 2 из-за высокой степени ожирения. Медиана эластичности печени составила 18,95 (ИКР 15,4; 25,4) кПа. По данным эластометрии печени у 10 участников группы II фиброз печени отсутствовал, у 8 участников был выявлен фиброз печени на стадии F1, у 17 участников — на стадии F2, у 11 участников — на стадии F3. Медиана эластичности печени составила 7,8 кПа (ИКР 5,8; 9,4). На рисунке 1 показано

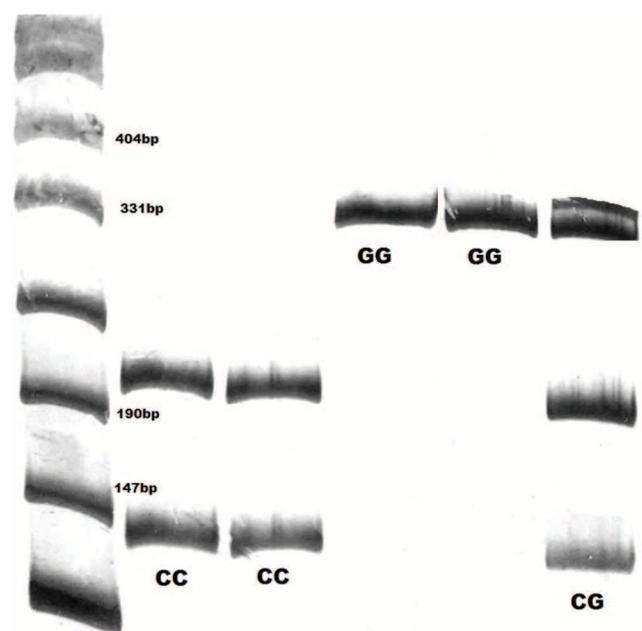


Рисунок 1. Результаты ПДРФ-анализа. Ген *PNPLA3*
Figure 1. Results of the RFLP-analysis. The *PNPLA3* gene

распределение вариантов гена *PNPLA3* у пациентов, включенных в исследование.

Как видно из данных, представленных на рисунке 2, у пациентов с циррозом печени наиболее часто наблюдался генотип *GG*, у пациентов с НАЖБП и здоровых добровольцев на нецирротической стадии генотип *CC*. Эти результаты согласуются с литературными данными [12].

В последующем был произведен анализ связи между НАЖБП и наличием мутации (аллель *G*). Для этого пациенты групп I и II были условно объединены и сравнивались с группой здоровых добровольцев. В результате анализа была получена статистически достоверная связь между НАЖБП и мутацией (ОР-2,171; 95% ДИ: 1,131-4,170; $\chi^2=6,730769$; $p=0,00948$).

Кроме того, в результате дальнейшего анализа, была получена статистически достоверная связь между циррозом печени и наличием мутации в гене *PNPLA3* у пациентов с НАЖБП (ОР-4,011; 95% ДИ: 1,558-10,324; $p=0,0003$).

На следующем этапе мы провели анализ распространенности генотипов гена *PNPLA3* у пациентов с различными стадиями фиброза при НАЖБП. Результаты представлены в таблице 1.

Как видно из данных, представленных в таблице 1, у пациентов с НАЖБП по мере увеличения стадии фиброза печени возрастает частота встречаемости генотипа *GG*, и напротив, уменьшается частота встречаемости генотипа *CC*. Эти результаты были статистически значимыми.

Для иллюстрирования полученных результатов ниже приведен клинический случай пациента с ЦП в исходе НАЖБП и положительным результатом выявления полиморфизма гена *PNPLA3 rs738409* (генотип *GG*).

Клинический случай

Пациент Р., 61 года, проходил лечение в гастроэнтерологическом отделении ГКБ им В.М. Буянова ДЗМ с 20 по 30 ноября 2018г. Предъявлял жалобы на боли в эпигастральной области, ощущение дискомфорта в области правого подреберья, слабость. По данным предоставленной медицинской документации впервые ЦП выявлен в 2011 году. В последующем ежегодно по данному поводу проходил стационарное лечение в плановом порядке. Вышеперечисленные жалобы пациента беспокоили

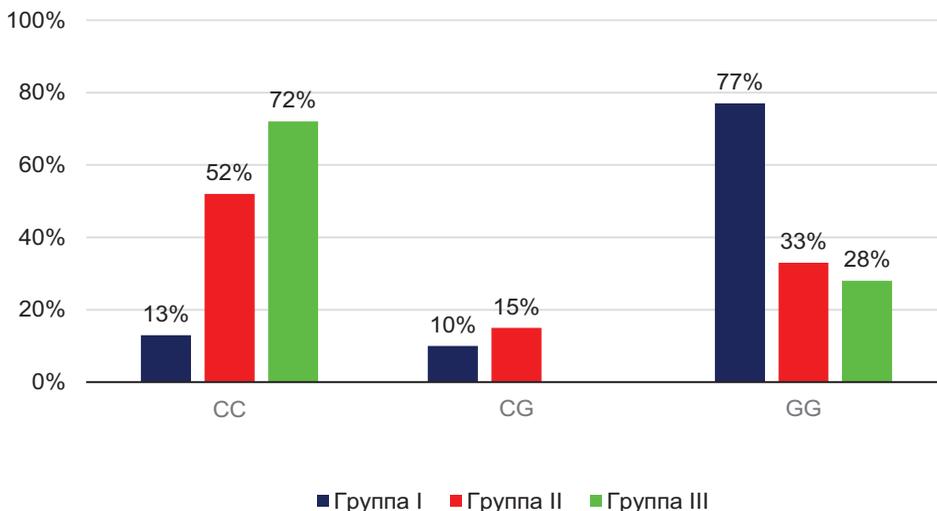


Рисунок 2. Распределение вариантов гена *PNPLA3* среди участников исследования
Figure 2. Distribution of *PNPLA3* gene variants among study participants

Таблица 1. Распространенность генотипов гена *PNPLA3* у пациентов с различными стадиями фиброза при НАЖБП

Table 1. Prevalence of *PNPLA3* genotypes in patients with various stages of fibrosis in NAFLD

Стадия фиброза / Stage of fibrosis	F0 (n=10)	F1 (n=8)	F2 (n=17)	F3 (n=11)	F4 (n=26)	χ^2	p (для тенденции / for the trend)
CC	8	5	8	3	3	22,623	<0,01
GG	1	2	6	6	21		
CG	1	1	3	2	2		

в течение месяца, что и явилось поводом для госпитализации. По данным осмотра и лабораторно-инструментального обследования был выставлен диагноз «Цирроз печени в исходе НАЖБП класс В по Чайлд-Пью (7 баллов). MELD 10 баллов. Портальная гипертензия: Варикозно-расширенные вены пищевода 1 степени по N. Soehendra, K. Vinmoeller; спленомегалия; асцит. Печеночно-клеточная недостаточность: коагулопатия; печеночная энцефалопатия, персистирующая, стадия I; гипоальбуминемия. Аксиальная грыжа пищеводного отверстия диафрагмы. Эрозивный эзофагит. Нарушение толерантности к глюкозе. Доброкачественная гиперплазия предстательной железы». В отделении проводилась медикаментозная терапия: омепразол 20 мг 2 раза в день; лактулоза по 10 мл 3 раза в день; анаприлин 5 мг 3 р/д; верошпирон 25 мг утром; L-орнитин-L-аспарат по 3 г 3 раза в день. 30.11.2018 г. пациент был выписан с улучшением, рекомендовано продолжить прием следующих препаратов: омепразол 20 мг 2 раза в день; лактулоза по 10 мл 3 раза в день, анаприлин 5 мг 3 р/д, верошпирон 25 мг утром.

На момент визита предъявляет жалобы на общую слабость, периодически бессонницу. По данным физикального осмотра отмечается незначительное увеличение объема живота за счет чрезмерно развитой подкожно-жировой клетчатки. Печень не выступает из-под края реберной дуги, при пальпации край плотный, закруглен, гладкий, селезенка не пальпируется. Рост 172 см, вес 86 кг, ИМТ 29 кг/м². Признаки печеночной энцефалопатии I стадии. Тест связи чисел выполнен за 68 секунд. Злоупотребление алкоголем отрицает. Результаты опросники AUDIT (Alcohol Use Disorders Identification Test) 2 балла, CAGE (Cut down, Annoyed, Guilty, Eye-opener) 0 баллов, алкогольный/неалкогольный индекс — 4,24.

Предоставлены результаты лабораторного и инструментального обследования (выписка из ГБУЗ ГКБ им. В.М. Буянова ДЗМ от 30.11.2018):

1) биохимическое исследование крови: АСТ — 34 МЕ/л, АЛТ — 37 МЕ/л, γ -ГТП — 38 МЕ/л, ЩФ — 170 МЕ/л, общий холестерин — 5,04 ммоль/л, альбумин — 33 г/л, общий билирубин — 26,5 мкмоль/л, глюкоза — 5,7 ммоль/л, креатинин — 83 мкмоль/л, расчет СКФ по СКД-ЕРІ — 92 мл/мин/1,73м², натрий — 142 ммоль/л, железо — 13 мкмоль/л;

2) серологическое исследование: НВsAg — отрицательно, antiHCV — отрицательно; 3) клиническое исследование крови: тромбоциты — 212 × 10³/мкл, лейкоциты — 4,2 × 10⁹/л, эритроциты — 4,44 × 10⁶/мкл, средний объем эритроцита — 92 фл., гемоглобин — 153 г/л;

4) коагулограмма: протромбин по Квику — 98%, МНО — 1,24;

5) УЗИ органов брюшной полости: Диффузные изменения печени, поджелудочной железы. Признаки портальной гипертензии: небольшая спленомега-

лия (размеры селезенки 124 × 58мм), воротная вена расширена до 16 мм

6) Эзофагогастродуоденоскопия: Заключение: Грыжа пищеводного отверстия диафрагмы. Эрозивный эзофагит. Варикозно-расширенные вены пищевода I ст. (в средней и нижней трети пищевода извитые венозные стволы с варикозно-расширенными узлами размером до 5 мм).

Дополнительно нами было проведено дообследование:

1) результаты лабораторного исследования крови: АМА — <1:40, ANA — <1:40, ANCA — <1:40, SMA — <1:40, церулоплазмин — 42 мг/дл, ферритин — 40 мкг/л, железо — 18 мкмоль/л;

2) эластометрия печени — 22,5 кПа (F4 METAVIR);

3) ПЦР-диагностика: *PNPLA3* генотип GG.

В данном клиническом примере представлены результаты обследования пациента с развернутой клинической картиной ЦП. Нами была исключена алкогольная, вирусная, аутоиммунная этиология поражения печени, а также болезни накопления (гемохроматоз, болезнь Вильсона-Коновалова), что дает нам основания полагать, что причиной развития ЦП у данного пациента является НАЖБП. При анализе клинко-лабораторной картины обращает на себя внимание незначительная выраженность признаков МС: у пациента имеется нарушение толерантности к глюкозе, ИМТ соответствует избыточной массе тела. В тоже время по данным ПЦР-диагностики пациент является гомозиготом по аллелю G гена *PNPLA3*. Этот клинический пример, на наш взгляд, демонстрирует циррозогенный потенциал полиморфизма гена *PNPLA3* и подчеркивает важность его определения у пациентов с НАЖБП с целью прогнозирования риска агрессивного течения заболевания.

Заключение

Существует множество зарубежных исследований, доказывающих связь полиморфизма гена *PNPLA3 I48M* с развитием и прогрессированием НАЖБП [11-15, 18]. Однако сведения о данной ассоциации в Российской Федерации ограничены [19]. В нашем исследовании впервые оценивалась распространённость различных генотипов гена *PNPLA3* у пациентов с циррозом печени в исходе НАЖБП и продемонстрировано более частое прогрессирование заболевания у гомозигот по G аллелю на примере российской популяции. В целом результаты нашей работы подтверждают результаты зарубежных исследований. Выявление полиморфизма гена *PNPLA3 I48M* у пациентов с НАЖБП российской популяции может быть полезно для выделения групп высокого риска прогрессирования заболевания.

Участие авторов

Все авторы внесли существенный вклад в подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией.

И.Г. Никитин: дизайн исследования, поиск литературных источников, утверждение финального варианта статьи

А.С. Тихомирова: написание текста, создание рисунков

Т.А. Жинжило (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-4948-001X>): проведение генетического анализа, описание методов генетического анализа, интерпретация результатов генетического анализа

Ю.Г. Сандлер (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-4291-812X>): анализ клинических данных

Е.В. Винницкая (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-0344-8375>): анализ клинических данных

В.А. Кисляков: перевод текста на английский язык, редактирование статьи

И.Г. Федоров: анализ клинических данных

Contribution of Authors

All authors made a significant contribution to the preparation of the article, read and approved the final version before publication.

I.G. Nikitin: research design, search for literary sources, approval of the final version of the article

A.S. Tikhomirova: writing, creating drawings

T.A. Zhinzilo (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-4948-001X>): genetic analysis, description of methods of genetic analysis, interpretation of results of genetic analysis

Y.G. Sandler (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-4291-812X>): analysis of clinical data

E.V. Vinnitskaya (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-0344-8375>): analysis of clinical data

V.A. Kislyakov: translation of the text into English, editing of the article

I.G. Fedorov: analysis of clinical data

Список литературы/ References

1. Драпкина О.М., Ивашкин В.Т. Эпидемиологические особенности неалкогольной жировой болезни печени в России (результаты открытого многоцентрового проспективного исследования — наблюдения DIREGL01903). Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол. 2014; 4 (24):32–38.
Drapkina O.M., Ivashkin V.T. Epidemiological features of nonalcoholic fatty liver disease in Russia (the results of an open, multicentre prospective study observation DIREGL 01903 trial). The Rossiyskiy Zhurnal Gastroenterologii, Gepatologii, Koloproktologii 2014; 24 (4):32–8. [in Russian].
2. Ивашкин В.Т., Драпкина О.М., Маев И.В. и др. Распространенность неалкогольной жировой болезни печени у пациентов амбулаторно — поликлинической практики в Российской Федерации: результаты исследования DIREG 2. Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол. 2015; 6:31–41.
Ivashkin V.T., Drapkina O.M., Maiev I.V., et al. The prevalence of nonalcoholic fatty liver disease in patients of outpatient practice in the Russian Federation: results of the DIREG 2 trial. Rossiyskiy Zhurnal Gastroenterologii, Gepatologii, Koloproktologii 2015; 6:31–41. [in Russian].
3. Кролевец Т.С., Ливзан М.А., Ахмедов В.А., Новиков Д.Г. Исследование полиморфизма гена PNPLA3 у пациентов с неалкогольной жировой болезнью печени и различной стадией фиброза. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2018; 159(11):24–32.
Krolevets T.S., Livzan M.A., Akhmedov V.A., Novikov D.G. Investigation of the PNPLA3 gene polymorphism in patients with non-alcoholic fatty liver disease and various stages of fibrosis. Experimental and clinical gastroenterology. 2018; 159(11): 24–32. DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-159-11-24-32
4. Streba L.A., Vere C.C., Rogoveanu I. et al. Nonalcoholic fatty liver disease, metabolic risk factors, and hepatocellular carcinoma: an open question. World J Gastroenterol. 2015; 21(14):4103–10. DOI:10.3748/wjg.v21.i14.4103
5. Masarone M., Federico A., Abenavoli L. et al. Nonalcoholic fatty liver: epidemiology and natural history. Rev Recent Clin Trials. 2014;9(3):126–33. DOI: 10.2174/1574887109666141216111143
6. Mc Pherson S., Hardy T., Henderson E. et al. Evidence of NAFLD progression from steatosis to fibrosing-steatohepatitis using paired biopsies: implications for prognosis and clinical management. J Hepatol. 2015; 62(5):1148–55. DOI: 10.1016/j.jhep.2014.11.034
7. Adams L.A., Sanderson S., Lindor K.D. et al. The histological course of nonalcoholic fatty liver disease: a longitudinal study of 103 patients with sequential liver biopsies. J Hepatol. 2005; 42(1):132–8. DOI: 10.1016/j.jhep.2004.09.012
8. Argo C.K., Northup P.G., Al-Osaimi A.M. et al. Systematic review of risk factors for fibrosis progression in non-alcoholic steatohepatitis. J Hepatol. 2009; 51(2):371–9. DOI: 10.1016/j.jhep.2009.03.019
9. Luukkonen P.K., Zhou Y., Hyötyläinen T. et al. The MBOAT7 variant rs641738 alters hepatic phosphatidylinositols and increases severity of non-alcoholic fatty liver disease in humans. J Hepatol. 2016; 65(6):1263–5. DOI: 10.1016/j.jhep.2016.07.045
10. Romeo S, Kozlitina J, Xing C, et al. Genetic variation in PNPLA3 confers susceptibility to nonalcoholic fatty liver disease. Nature genetics. 2008; 40(12):1461–5. DOI: 10.1038/ng.257
11. Valenti L, Al-Serri A, Daly AK et al. Homozygosity for the patatin-like phospholipase-3/adiponutrin I148M polymorphism influences liver fibrosis in patients with nonalcoholic fatty liver disease. Hepatology. 2010; 51(4):1209–17. DOI: 10.1002/hep.23622
12. Lee S.S., Byoun Y.S., Jeong S.H. et al. Role of the PNPLA3 I148M polymorphism in nonalcoholic fatty liver disease and fibrosis in Korea. Dig Dis Sci. 2014; 59(12):2967–74. DOI: 10.1007/s10620-014-3279-z
13. Shen J.H., Li Y.L., Li D. et al. The rs738409 (I148M) variant of the PNPLA3 gene and cirrhosis: a meta-analysis. Journal of Lipid Research. 2015;56(1):167–75. DOI: 10.1194/jlr.M048777
14. Sookoian S1, Pirola CJ. Meta-analysis of the influence of I148M variant of patatin-like phospholipase domain containing 3 gene (PNPLA3) on the susceptibility and histological severity of nonalcoholic fatty liver disease. Hepatology. 2011;53(6):1883–94. DOI: 10.1002/hep.24283
15. Pingitore P, Pirazzi C, Mancina R.M. et al. Recombinant PNPLA3 protein shows triglyceride hydrolase activity and its I148M mutation results in loss of function. BiochimBiophysActa. 2014; 1841(4):574–80. DOI: 10.1016/j.bbali.2013.12.006
16. Pirazzi C, Valenti L, Motta BM, et al. PNPLA3 has retinyl-palmitate lipase activity in human hepatic stellate cells. Human Molecular Genetics. 2014; 23(15):4077–85. DOI: 10.1093/hmg/ddu121
17. Singal A.G., Manjunath H., Yopp A.C. et al. The effect of PNPLA3 on fibrosis progression and development of hepatocellular carcinoma: a meta-analysis. Review. Am J Gastroenterol. 2014; 109(3):325–34. DOI: 10.1038/ajg.2013.476

О.О. Портянникова*, Е.Н. Романова,
А.В. Говорин, С.М. Цвингер

ФГБОУ ВО «Читинская государственная медицинская академия» Минздрава России,
кафедра поликлинической терапии с курсом медицинской реабилитации, Чита, Россия

РОЛЬ ПОЛИМОРФИЗМОВ ГЕНОВ МАТРИКСНЫХ МЕТАЛОПРОТЕИНАЗ — 2, -3 И -13 В РАЗВИТИИ КОРОНАРНОГО АТЕРОСКЛЕРОЗА У БОЛЬНЫХ ПЕРВИЧНЫМ ПОЛИОСТЕОАРТРОЗОМ

О.О. Portyannikova*, E.N. Romanova,
A.V. Govorin, S.M. Tsvinger

Chita State Medical Academy, the department of polyclinic therapy
with course of medical rehabilitation, Chita, Russia

Role of Gene Polymorphisms of Matrix Metalloproteinases-2, -3 and -13 in the Development of Coronary Artery Atherosclerosis in Patients with Primary Polyosteoarthrosis

Резюме

Обоснование. Остеоартроз — хроническое неинфекционное заболевание, наблюдающееся более чем у 10–20% населения мира, и занимающее лидирующие позиции по частоте инвалидизации пациентов. В последние годы при прогрессирующем остеоартрозе часто регистрируется развитие артериальной гипертензии, атеросклеротического поражения, а также сердечно-сосудистых осложнений. Роль матриксных металлопротеиназ в течение атеросклероза у пациентов с остеоартрозом недостаточно изучена. **Цель.** Определить влияние генетического полиморфизма генов матриксных металлопротеиназ (ММП) — 2 (*rs2285053*), — 3 (*rs3025058*) и — 13 (*rs2252070*) на развитие коронарного атеросклероза у больных первичным полиостеоартрозом. **Методы.** Определены полиморфизмы генов матриксных металлопротеиназ — 2 (*rs2285053*), -3 (*rs3025058*) и -13 (*rs2252070*) и их связь с развитием атеросклероза у пациентов с остеоартрозом. **Результаты.** При изучении полиморфизма (*rs2252070 T/C*) гена ММП — 13 выявлено, что носительство гомозиготного аллеля *T* полиморфизма гена ММП — 13 выше в группе пациентов без верифицированного коронарного атеросклероза в 1,76 раза при сравнении с группой пациентов с верифицированным коронарным атеросклерозом что позиционирует данный генотипический вариант в качестве протективного по отношению к развитию атеросклеротического поражения коронарных сосудов. Гетерозиготный вариант генотипа *T/C* чаще встречался в группе пациентов с верифицированным коронарным атеросклерозом — 59,1%. Расчет отношения шансов показывает, что возможность развития коронарного атеросклероза у пациентов с данным генотипом в 2,7 раза выше, чем у больных с гомозиготным генотипическим вариантом. **Заключение.** Учитывая полученные результаты, гетерозиготный вариант *rs2252070 T/C* матриксной металлопротеиназы 13кратно увеличивает шанс развития коронарного атеросклероза у больных остеоартрозом.

Ключевые слова: матриксная металлопротеиназа — 2, матриксная металлопротеиназа — 3, матриксная металлопротеиназа — 13, остеоартроз, коронарный атеросклероз

Конфликт интересов

Авторы заявляют, что данная работа, её тема, предмет и содержание не затрагивают конкурирующих интересов

*Контакты: Олеся Олеговна Портянникова, e-mail: Olesya13@bk.ru

*Contacts: Olesya O. Portyannikova, e-mail: Olesya13@bk.ru

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-2565-3839>

Источники финансирования

Авторы заявляют об отсутствии финансирования при проведении исследования

Статья получена 14.01.2020 г.

Принята к публикации 18.03.2020 г.

Для цитирования: Портянникова О.О., Романова Е.Н., Говорин А.В. и др. РОЛЬ ПОЛИМОРФИЗМОВ ГЕНОВ МАТРИКСНЫХ МЕТАЛОПРОТЕИНАЗ — 2, -3 И -13 В РАЗВИТИИ КОРОНАРНОГО АТЕРОСКЛЕРОЗА У БОЛЬНЫХ ПЕРВИЧНЫМ ПОЛИОСТЕОАРТРОЗОМ. Архивъ внутренней медицины. 2020; 10(2): 155-160. DOI: 10.20514/2226-6704-2020-10-2-155-160

Abstract

The aim of the research. To assess the influence of polymorphisms of the matrix metalloproteinase genes — 2 (*rs2285053*), — 3 (*rs3025058*), and — 13 (*rs2252070*) on the development of coronary atherosclerosis in patients with primary osteoarthritis. **Materials and methods.** The polymorphisms of the The polymorphisms of the matrix metalloproteinase genes — 2 (*rs2285053*), — 3 (*rs3025058*), and — 13 (*rs2252070*) and their connection with development of atherosclerosis in patients with osteoarthritis were determined. **Results.** In the process of studying the polymorphism (*rs2252070* T/C) of the MMP — 13 gene, it was revealed that the carriage of the homozygous T allele of the MMP-13 gene polymorphism is 1,8 times higher in the group of patients without verified coronary atherosclerosis in comparison with a group of patients with verified coronary atherosclerosis. This fact shows that this genotypic variant is protective in relation to the development of atherosclerotic lesions of the coronary vessels. The heterozygous variant of the T/C genotype was more common in the group of patients with verified coronary atherosclerosis — 59%. The calculation of the odds ratio shows that the possibility of developing coronary atherosclerosis in patients with this genotype is 2,7 times higher than in patients with a homozygous genotypic variant. **Conclusion.** It is shown that the heterozygous variant of *rs2252070* T/C matrix metalloproteinase 13 increases the chance of developing coronary atherosclerosis in patients with osteoarthritis.

Key words: matrix metalloproteinase — 2, matrix metalloproteinase — 3, matrix metalloproteinase — 13, osteoarthritis, coronary atherosclerosis

Conflict of interests

The authors declare no conflict of interests

Sources of funding

The authors declare no funding for this study

Article received on 14.01.2020

Accepted for publication on 18.03.2020

For citation: Portyannikova O.O., Romanova E.N., Govorin A.V. et al. Role of Gene Polymorphisms of Matrix Metalloproteinases-2, -3 and -13 in the Development of Coronary Artery Atherosclerosis in Patients with Primary Polyosteoarthritis. The Russian Archives of Internal Medicine. 2020; 10(2): 155-160. DOI: 10.20514/2226-6704-2020-10-2-155-160

Введение: В нозологической структуре ревматических заболеваний за 2018 год первое место принадлежало остеоартрозу коленных и/или тазобедренных суставов, распространенность в пересчете на всех жителей России 18 лет и старше составила 13% [1], ОА занимает лидирующие позиции среди заболевания, наиболее часто приводящих к инвалидизации пациентов. В настоящее время при прогрессирующем остеоартрозе отмечается частое развитие артериальной гипертензии [2], атеросклеротического поражения, а также сердечно-сосудистых осложнений. Генетическая предрасположенность и эпигенетические варианты при взаимном их влиянии могут провоцировать развитие ОА [3] и сердечно-сосудистых заболеваний [4], которые часто являются взаимоотягощающими и выступают в качестве коморбидной патологии. Этот факт является определяющим для более тяжелого течения патологических процессов [5]. Семейные случаи развития ОА могут быть результатом патологической структуры хряща вследствие мутации гена коллагена II типа *COL2A1* (локализован на хромосоме 12), эта мутация может приводить к развитию дисплазии хряща и более тяжелых вариантов ОА [6]. Исследований, посвященных изучению полиморфизмов генов матриксных металлопротеиназ в развитии ОА в современной

литературе недостаточно. В случае с полиморфизмом *171 5A/6A* MMP — 3, аллель *6A* по литературным данным может провоцировать пониженный синтез фермента, таким образом при наличии варианта *5A* образуется большее количество MMP — 3, что может стать провоцирующим агентом для разрыва атеросклеротической бляшки [7, 8]. Роль матриксных металлопротеиназ в развитии и прогрессировании атеросклероза у пациентов с остеоартрозом является актуальной проблемой, но на данный момент изучена недостаточно.

Цель: определить влияние генетического полиморфизма генов матриксных металлопротеиназ — 2 (*rs2285053*), — 3 (*rs3025058*) и — 13 (*rs2252070*) на развитие коронарного атеросклероза у больных первичным полиостеоартрозом.

Материалы и методы

Дизайн исследования:

В исследование включено 90 пациентов с диагнозом первичный полиостеоартроз (ОА). Пациенты проходили лечение в ГУЗ «Краевая клиническая больница» и ГУЗ «Клинический медицинский центр», г. Читы,

с ноября 2017 — по октябрь 2019 г. В лаборатории экспериментальной и клинической биохимии и иммунологии НИИ молекулярной медицины ФГБОУ ВО «Читинская государственная медицинская академия» проводились лабораторные исследования.

Критерии соответствия:

1. Наличие первичного полиостеоартроза с поражением трех и более групп суставов. Верификация диагноза осуществлялась на основании клинических классификационных критериев Американской коллегии ревматологов (ACR) с учетом рентгенологических критериев Келгрена-Лоуренса [9].
2. Возраст исследуемых от 35 до 55 лет.
3. Индекс массы тела (ИМТ) менее 30 кг/м².
4. Уровень артериального давления (АД) не выше 179/109 мм рт.ст. в анамнезе с достигнутым целевым уровнем АД, контролирующимся приемом антигипертензивных препаратов (ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ), блокаторы рецепторов ангиотензина II, диуретики, бета-блокаторы).

Критериями исключения из исследования были:

1. Отказ пациента от участия в исследовании
2. Вторичный остеоартроз
3. Системные заболевания соединительной ткани
4. Онкологическая патология
5. Хронические и острые заболевания крови
6. Эндокринные заболевания
7. Беременность и лактация
8. Женщины с менопаузой (в том числе — хирургической)

Описание медицинского вмешательства:

Молекулярно-генетический анализ проводился с помощью образцов ДНК, выделенные из лейкоцитов цельной крови. Выделение проводилось с помощью набора реагентов для генотипирования полиморфных маркеров методом ПЦР-РВ (ООО Тест-ген, Россия) согласно инструкции производителя. Для определения соответствия закону равновесия Харди — Вайнберга производился расчет ожидаемых и наблюдаемых исследований частот генотипов.

Дальнейший анализ включал изучение ассоциации факторов риска, анамнестических данных, эхокардиографии (ЭХО-КГ), коронарной анатомии (по данным коронароангиографии), липидного профиля, характеристик ОА с отдельными полиморфизмами генов. Затем анализировались межгенные взаимодействия.

Анализ в подгруппах:

Больные были разделены на две группы. В первую группу вошли 44 пациента (средний возраст 48,79±5,01 лет) с первичным ОА и верифицированным коронарным атеросклерозом (КА), подтвержденным данными коронароангиографического исследования. Вторая группа представлена 46 пациентами (средний возраст 44,32±5,4 лет) с первичным

ОА и отсутствием атеросклеротически измененных сосудов по данным ультразвуковой доплерографии (УЗДГ) брахиоцефальных артерий, сосудов нижних конечностей, отсутствия клинической и анамнестической картины ишемической болезни сердца (ИБС).

Всем пациентам, включенным в исследование, определялись генотипы ММП – 2, ММП – 3, ММП – 13 (таблица 1).

Этическая экспертиза:

Всеми пациентами подписано информированное согласие на проведение исследований.

Данное исследование одобрено Локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО «Читинской государственной медицинской академии» Минздрава РФ (№ 86 от 1 ноября 2017 года).

Статистический анализ данных:

Microsoft Excel 2016, Statistica, версия 10.0 (StatSoft) использовались для статистической обработки данных. Критерий с-квадрат (с²) Пирсона с поправкой Йейтса на непрерывность использовался для сравнения дискретных величин, а также для вычисления соответствия наблюдаемых распределений частот генотипов, теоретически ожидаемых по закону Харди-Вайнберга. Учитывая ненормальное распределение признаков, применялись методы непараметрической статистики. Для сопоставления двух групп использовался U-критерий Манна-Уитни с применением поправки Бонферрони. Статистически значимыми считали различия при значениях $p < 0,05$. Оценка ассоциаций рассчитывалась в значениях показателей ОШ (отношение шансов) и ОР (относительный риск) с указанием 95% доверительного интервала (ДИ).

Результаты

Выяснено, что распределение частоты генотипов в группах пациентов соответствовало континууму Харди-Вайнберга.

Таблица 1. Перечень проанализированных полиморфных генетических вариантов у исследуемых пациентов

Table 1. List of analyzed polymorphic genetic variants in the studied patients

Ген/ Gene	Локализация в хромосоме/ Localisation in the chromosome	Однонуклеотид- ный полиморфизм (SNP-ID)
ММП – 2	Chr16:55478465 GRCh38 38.1/141	rs2285053
ММП – 3	Chr14: 1022845217 GRCh38 38.1/141	rs3025058
ММП – 13	Chr11:40295580 GRCh38 38.1/142	rs2252070

Генетическое исследование показало, что носительство гомозиготного аллеля *C* полиморфизма (*rs2285053 C/T*) гена *ММП-2* в группах пациентов с верифицированным коронарным атеросклерозом встречалось в 77,27% (таблица 2).

При анализе исходных данных в исследуемых группах, не было выявлено различия между генотипами. Гомозиготный вариант *T/T* гена *ММП-2* не встречался.

Сравнительное исследование частот генотипов полиморфных локусов *ММП-3* продемонстрировало, что носительство гомозиготного аллеля *T* полиморфизма (*rs3025058 T/C*) гена *ММП-3* и гетерозиготного варианта генотипа *T/C* практически равно распределилось в группах пациентов с верифицированным коронарным атеросклерозом и без него (таблица 3). Гомозиготный вариант *C/C* гена *ММП-3* не встречался ни в одной из исследуемых групп. При анализе исходных данных в исследуемых группах, не

было выявлено различия между генотипами. Статистически значимых различий распространенности аллелей и генотипов среди исследуемых групп также не наблюдалось.

При изучении полиморфизма (*rs2252070 T/C*) гена *ММП-13* выявлено, что носительство гомозиготного варианта *T* полиморфизма гена *ММП-13* выше у больных без верифицированного коронарного атеросклероза в 1,9 раз по сравнению с группой пациентов с выраженным КА, где распространенность данного генотипа составила лишь 31,8% ($p=0,031$) (таблица 4). Гетерозиготный вариант генотипа *T/C* чаще встречался у пациентов с верифицированным коронарным атеросклерозом — 59,1%, что в 1,7 раз чаще, чем в группе без коронарного атеросклероза ($p=0,036$). Расчет отношения шансов для генотипа *ММП-13* показал, что носительство генотипа *ММП-13 TC* в 2,7 (ДИ 95% 1,15-6,36) раза повышает риск развития КА.

Таблица 2. Распределение частот аллелей и генотипов полиморфизма генов *ММП-2 rs2285053 C/T* у пациентов с ОА

Table 2. Frequency distribution of alleles and genotypes of *MMP-2 rs2285053 C/T* polymorphism in patients with osteoarthritis

Группы пациентов/ Groups of patients	Генотипы, n (%), ОР (ДИ 95%)/ Genotypes, n (%), OR, HR (95% CI)			χ^2/p	Аллели/ Alleles		χ^2/p
	CC	CT	TT		C	T	
I группа/ I group (n=44)	34 (77,27) ОР/ HR =1,23 (0,58-3,82) ОШ/ OR =1,49	10 (22,72)	0	P_{I-II} 0,56	78 (88,6)	10 (11,4)	P_{I-II} 0,58
II группа/ II group (n=46)	32 (69,56)	14 (30,43)	0		78 (84,8)	14 (15,2)	

Примечание: статистически достоверные различия при $p < 0,05$.

ОР — риск развития коронарного атеросклероза при наличии исследуемого генетического маркера по сравнению с группой без коронарного атеросклероза; ДИ 95% — доверительный интервал; ОШ — отношение шансов того, что обнаружении данного генетического маркера разовьется коронарный атеросклероз, к шансам того, что поражение коронарных артерий не разовьется

Note: P-value for the difference is $< 0,05$, OR — odds ratio, HR — hazard ratio, CI — confident interval

Таблица 3. Распределение частот аллелей и генотипов полиморфизма генов *ММП-3 rs3025058 T/C* у пациентов с ОА

Table 3. Frequency distribution of alleles and genotypes of *MMP-3 rs3025058 T/C* polymorphism in patients with osteoarthritis

Группы пациентов/ Groups of patients	Генотипы, n (%) ОР (ДИ 95%)/ Genotypes, n (%), OR, HR (95% CI)			χ^2/p	Аллели/ Alleles		χ^2/p
	TT	TC	CC		T	C	
I группа/ I group (n=44)	26 (59) ОР/ HR =1 (0,44-2,36) ОШ/ OR =1,02	18 (41)	0	P_{I-II} 0,87	70 (79,54)	18 (20,46)	P_{I-II} 0,87
II группа/ II group (n=46)	27 (58,69) HR=0,99 OR=0,98	19 (41,31)	0		73 (79,34)	19 (20,66)	

Примечание: статистически достоверные различия при $p < 0,05$.

ОР — риск развития коронарного атеросклероза при наличии исследуемого генетического маркера по сравнению с группой без коронарного атеросклероза; ДИ 95% — доверительный интервал; ОШ — отношение шансов того, что обнаружении данного генетического маркера разовьется коронарный атеросклероз, к шансам того, что поражение коронарных артерий не разовьется

Note: P-value for the difference is $< 0,05$, OR — odds ratio, HR — hazard ratio, CI — confident interval

Таблица 4. Распределение частот аллелей и генотипов полиморфизма генов ММП – 13 rs2252070 T/C у пациентов с ОА

Table 4. Frequency distribution of alleles and genotypes of MMP – 13 rs2252070 T/C gene polymorphism in patients with osteoarthritis

Группы/ Groups of patients			
Генотипы и аллели, n (%), ОР (ДИ 95%)/ Genotypes and alleles, n (%), OR, HR (95% CI)	I группа/ I group (n=44)	II группа/ II group (n=46)	χ^2/ P_{I-II}
ТТ	14 (31,81) ОР/ HR =0,58 (0,15-0,85) ОШ/ OR =0,36	26 (56,52)	0,031
ТС	26 (59,4) ОР/ HR =1,65 (1,29-7,42) ОШ/ OR =2,7	16 (34,78)	0,036
СС	4 (9,09) ОР/ HR =1,02 (0,26-4,48) ОШ/ OR =1,05	4 (8,7)	0,76
Т	54 (61,36)	68 (73,9)	0,1
С	34 (38,64)	24 (26,1)	

Примечание: Статистически достоверные различия при $p < 0.05$. ОР — риск развития коронарного атеросклероза при наличии исследуемого генетического маркера по сравнению с группой без коронарного атеросклероза; ДИ 95% — доверительный интервал; ОШ — отношение шансов того, что обнаружении данного генетического маркера развивается коронарный атеросклероз, к шансам того, что поражение коронарных артерий не разовьется

Note: P-value for the difference is < 0.05 . OR — odds ratio, HR — hazard ratio, CI — confident interval

Обсуждение

Проводившиеся исследования доказали большую роль металлопротеиназного компонента в деградации внеклеточного матрикса и, как следствие, в патогенезе различных ССЗ (атеросклероз, рестеноз, кардиомиопатия, инфаркт миокарда, хроническая сердечная недостаточность, аневризма аорты) [4, 7]. Выяснено, что интенсивность иммунной реактивности организма является компонентом, закрепленным генетически, а однонуклеотидные замены (SNP) в смысловых частях генов, отвечающие за синтезирование интерлейкинового компонента воспаления и ММП, часто влияют на следующие особенности: стабильность третичной белковой структур, варианты связывания белковых компонентов с субстратом. В соответствии с произошедшими изменениями функциональная активность синтезируемых белков становится нестабильной. Генетический полиморфизм может оказывать нейтральный эффект, а также может серьезно нарушать функциональных особенности синтезированного белкового продукта.

Этот факт означает, что генетические полиморфизмы при определенных условиях предрасполагают, либо препятствуют возникновению ряда патологий [7]. В настоящее время продолжается исследование генетических полиморфизмов, предрасполагающих к возникновению различных заболеваний. Учеными доказано, что ММП, экспрессирующиеся в миокарде могут принимать участие в деградации внеклеточного матрикса сердца, что становится важным фактором в процессах ремоделирования миокарда [7]. Выяснено, что ММП в тканях сердца синтезируются фибробластоподобными клетками и кардиомиоцитами преимущественно в неактивном состоянии, их экспрессия и степень активности увеличиваются во время течения патологических процессов, протекающих в миокарде [10].

Большое количество ММП (в том числе -2, -3, -13) при отсутствии патологических процессов синтезируются в ткани сустава в небольших количествах, в тоже самое время уровень ММП компонента интенсивно возрастает во время течения воспалительных процессов. В патогенезе течения ОА провоспалительные цитокины (TNF- α и IL-1 β) могут связываться с комплементарными рецепторами на хондроцитах, провоцировать активацию сигнальных путей, после чего происходит гиперактивация экспрессии матриксных металлопротеиназ [3]. Самый интенсивный синтез ММП – 13 происходит в хондроцитах.

ММП – 13 принимает основную роль в деградации хрящевой ткани, так как большое количество каталитических реакций повышает ее активность. Кроме того, исследование атеросклеротических бляшек позволило более подробно изучить два полиморфных варианта в промоторе гена, кодирующего данный субстрат. К данным полиморфизмам относится инсерция дополнительного аденинового остатка -291 (11A/12A), а также транзиция -77G/A в регуляторном элементе промотора (rs17860523). Согласно данным исследователей [3] наличие эстрогеновых рецепторов определенного типа повышало экспрессию всех перечисленных полиморфных вариантов ММП-13, что может иметь отношение к нарушению функций сустава, приводящему к развитию ОА у женщин менопаузального периода.

В нашем исследовании при анализе исходных данных в изучаемых группах статистически значимых различий распространенности аллелей и генотипов для ММП – 2 (rs2285053 C/T), а также ММП – 3 (rs3025058 T/C) не наблюдалось. В тоже время выявлено значимое увеличение носительства гомозиготного варианта по аллелю Т полиморфизма ММП – 13 (rs2252070 T/C) в группе пациентов с первичным ОА без верифицированного атеросклеротического поражения, тогда как носителей гетерозиготного варианта изучаемого полиморфизма ММП – 13 было значимо больше в группе больных первичным ОА с гемодинамически значимым коронарным атеросклерозом.

Выводы

Таким образом, у больных первичным остеоартрозом в сочетании с гемодинамически значимым коронарным атеросклерозом носительство гомозиготного полиморфизма *T* гена *ММП – 13* (*rs2252070*), вероятнее всего, носит протективный характер, тогда как гетерозиготный вариант полиморфизма *ММП – 13* (*rs2252070 T/C*) в 2,7 раза повышает риск развития гемодинамически значимого атеросклеротического поражения коронарных артерий у больных с остеоартрозом. Эти данные могут послужить достижению более полной согласованности взглядов в дообследовании больных первичным полиостеоартрозом на наличие гемодинамически значимого коронарного атеросклероза, что очень важно в достижении успеха терапии данной категории пациентов.

Вклад авторов:

Портяникова О.О. (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-2565-3839>): автором проведен отбор пациентов для проведения исследования, в котором учитывались клинические и анамнестические особенности заболеваний

Романова Е.Н.: автором разработан дизайн исследования: идеи, цели и задачи, проанализирована отечественная и зарубежная литература

Говорин А.В.: автором подробно поведен статистический анализ данных

Цвингер С.М. (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-8030-7659>): автором самостоятельно проведен забор крови и проведение ряда лабораторных методов исследования

Author Contribution:

Portyannikova O.O. (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-2565-3839>): the author selected patients for the study, which took into account the clinical and anamnestic features of diseases

Romanova E.N.: the author developed the design of the study: ideas, goals and objectives, analyzed domestic and foreign literature

Govorin A.V.: the author conducted a detailed statistical analysis of the data.

Tsvinger S.M. (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-8030-7659>): the author independently carried out blood sampling and a number of laboratory research methods.

Список литературы / References:

1. Галушко Е.А., Насонов Е.Л. Распространенность ревматических заболеваний в России. Альманах клинической медицины. 2018, 46(1): 32–39. doi: 10.18786/2072-0505-2018-46-1-32-39
Galushko E.A., Nasonov E.L. Prevalence of rheumatic diseases in Russia. Al'manakh klinicheskoy meditsiny. 2018, 46(1): 32–39 [In Russian]. doi: 10.18786/2072-0505-2018-46-1-32-39
2. Алексенко Е.Ю., Цвингер С.М. Уровень провоспалительных цитокинов и состояние эндотелиальной функции у больных остеоартрозом в зависимости от интенсивности боли. Медицинская иммунология. 2017, 19(3): 307–312. DOI: 10.15789/1563-0625-2017-3-307-312
Aleksenko E.Yu., Tsvinger S.M. The level of proinflammatory cytokines and the state of endothelial function in patients with osteoarthritis, depending on the intensity of pain. Meditsinskaya immunologiya. 2017, 19(3): 307–312. [In Russian]. DOI: 10.15789/1563-0625-2017-3-307-312
3. Панина С.Б. Полиморфизмы генов как фактор риска развития остеоартроза. Медицинский вестник Юга России. 2014;(2):13–20. <https://doi.org/10.21886/2219-8075-2014-2-13-20>
Panina S.B. Genetic polymorphisms as the risk factor in the development of osteoarthritis. Meditsinskiy vestnik Yuga Rossii. 2014;(2):13–20. [In Russian]. <https://doi.org/10.21886/2219-8075-2014-2-13-20>
4. Кох Н.В., Лифшиц Г.И., Воронина Е.Н. Возможности анализа полиморфизма генов липидного обмена для выявления факторов риска развития атеросклероза. Российский кардиологический журнал 2014, 10 (114): 53–57. <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2014-10-53-057>
Kokh N.V., Lifshits G.I., Voronina E.N. The analysis of polymorphism of genes of lipid metabolism to identify risk factors for the development of atherosclerosis. Rossiyskiy kardiologicheskij zhurnal 2014, 10 (114): 53–57. [In Russian]. <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2014-10-53-057>
5. Цвингер С.М., Говорин А.В., Портяникова О.О., Романова Е.Н. Патогенетические взаимосвязи остеоартроза и атеросклероза. ЭНИ Забайкальский медицинский вестник. 2017; (4): 164–173. Tsvinger S.M., Govorin A.V., Portyannikova O.O., Romanova E.N. Pathogenetic connections between osteoarthritis and atherosclerosis. ENI Zabaykal'skiy meditsinskiy vestnik. 2017; (4): 164–173. [In Russian].
6. Кадурина Т.И., Горбунова В.Н. Дисплазия соединительной ткани. Руководство для врачей. Россия: ЭЛБИ — СПб. 2009; 704 с.
Kadurina T.I., Gorbunova V.N. Connective tissue dysplasia. A guide for physicians. Rossiya: ELBI — SPb. 2009; 704 p. [In Russian].
7. Тепляков А.Т., Березикова Е.Н., Шилов С.Н. и др. Оценка роли полиморфизма гена матричной металлопротеиназы — 3 в развитии хронической сердечной недостаточности. Тер. Архив. 2015. 87(4): 8–12. doi: 10.17116/terarkh20158748-12.
Teplyakov A.T., Berezikova E.N., Shilov S.N. et al. Assessment of the role of matrix metalloproteinase-3 gene polymorphism in the development of chronic heart failure Ter Arkh. 2015;87(4):8–12. [In Russian]. doi: 10.17116/terarkh20158748-12.
8. Mittal B., Mishra A., Srivastava A., Kumar S., Garg N. Matrix metalloproteinases in coronary artery disease. Adv Clin Chem 2014; 64: 1–72
9. Arden N., Blanco F.J., Bruyere O. et al. Atlas of osteoarthritis. Second edition. European Society for clinical and Economic Aspects of Osteoporosis, Osteoarthritis and Musculoskeletal Diseases (ESCEO). ISBN 978-1-910315-68-2 (Print), 2018; 19–21.
10. Джазаева М.Б., Гладких Н.Н., Решетников В.А., Ягода А.В. Матричные металлопротеиназы: значение в ремоделировании сердца у пациентов с дисплазией соединительной ткани. Медицинский вестник Северного Кавказа. 2018; 13(4): 576–580. doi.org/10.14300/mnnc.2018.13108.
Dzhazaeva M.B., Gladkikh N.N., Reshetnikov V.A., Yagoda A.V. Matrix metalloproteinases: significance in heart remodeling in patients with connective tissue dysplasia. Meditsinskiy vestnik Severnogo Kavkaza. 2018; 13(4): 576–580. [In Russian]. doi.org/10.14300/mnnc.2018.13108.

