

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)
Заугольников 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 им. 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)
Супонева Наталья Александровна — д.м.н., профессор, член-корреспондент РАН, заведующая отделением нейрореабилитации и физиотерапии ФГБНУ «Научный центр неврологии» (Москва, 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, Министрство 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



THE RUSSIAN ARCHIVES
OF INTERNAL MEDICINE

www.medarhive.ru

ОКТАБРЬ 2020 (№ 5(55))

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

Бабяк Алина
 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: 10.20514/2226-6704-2020-5

THE EDITORIAL BOARD

EDITOR-IN-CHIEF — **Lyudmila Yu. Ilchenko** — Dr. Sci. (Med.), prof., the Pirogov Russian National Research Medical University (Moscow, Russia)
DEPUTY EDITOR-IN-CHIEF — **Nadezhda A. Bylova** — Cand. Sci. (Med.), assistant professor, the Pirogov Russian National Research Medical University (Moscow, Russia)

The Editorial Board

Tatiana V. Adasheva — Dr. Sci. (Med.), prof., A.I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry (Moscow, Russia)
Bayan A. Ainabekova — Dr. Sci. (Med.), prof., Medical University of Astana (Kazakhstan, Astana)
Nikolai T. Vatutin — Dr. Sci. (Med.), prof., M. Gorky Donetsk National Medical University (Donetsk, Ukraine)
Boris V. Vinogradsky — Dr. Sci. (Med.), University Hospitals Cleveland Medical Center (Cleveland, USA)
Gennady E. Gendlin — Dr. Sci. (Med.), prof., the Pirogov Russian National Research Medical University (Moscow, Russia)
Leonid I. Dvoretzky — Dr. Sci. (Med.), prof., the I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Moscow, Russia)
Tatyana V. Zaigonlikova — Cand. Sci. (Med.), assistant professor, the I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Moscow, Russia)
Alexander A. Karabinenko — Dr. Sci. (Med.), prof., the Pirogov Russian National Research Medical University (Moscow, Russia)
Igor A. Karpov — Dr. Sci. (Med.), prof., Belarusian State Medical University (Minsk, Belarus)
Andrey G. Malyavin — Dr. Sci. (Med.), prof., A.I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry (Moscow, Russia)
Alexander S. Matveevskii — Cand. Sci. (Med.), assistant professor, Tampa General Hospital (Tampa, USA)
Vladimir E. Medvedev — Cand. Sci. (Med.), assistant professor, the People's Friendship University of Russian (Moscow, Russia)
Vadim P. Mikhin — Dr. Sci. (Med.), prof., the Kursk state medical university (Kursk, Russia)
Igor G. Nikitin — Dr. Sci. (Med.), prof., the Pirogov Russian National Research Medical University (Moscow, Russia)
Victor S. Nikiforov — Dr. Sci. (Med.), prof., the North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov (Saint-Petersburg, Russia)
Andrey P. Rebrov — Dr. Sci. (Med.), prof., the Saratov State Medical University named after I.N. Razumovsky (Saratov, Russia)
Rustam I. Saifutdinov — Dr. Sci. (Med.), prof., the Orenburg State Medical University (Orenburg, Russia)
Mikhail E. Statsenko — Dr. Sci. (Med.), prof., the Volgograd State Medical University (Volgograd, Russia)
Nataliya A. Suponeva — doctor of medical sciences, professor, member correspondent of the Russian Academy of Sciences, head of the department of neurorehabilitation and physiotherapy, Research Center of Neurology (Moscow, Russia)
Olga N. Tkacheva — Dr. Sci. (Med.), prof., Russian Gerontology Clinical Research Center the Pirogov Russian National Research Medical University (Moscow, Russia)
Natalia A. Hohlacheva — Dr. Sci. (Med.), prof., the Izhevsk State Medical Academy (Izhevsk, Russia)
Anna I. Chesnikova — Dr. Sci. (Med.), prof., the Rostov State Medical University (Rostov-on-Don, Russia)
Alexander V. Yagoda — Dr. Sci. (Med.), prof., the Stavropol State Medical University (Stavropol, Russia)
Sergey S. Yakushin — Dr. Sci. (Med.), prof., the Ryazan State Medical University named after academician I.P. Pavlov (Ryazan, Russia)

EDITORIAL COUNCIL

Sergey A. Boitsov — 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)
Yury A. Vasyuk — Dr. Sci. (Med.), prof., the Moscow State Medical and Dental University (Moscow, Russia)
Grigory A. Ignatenko — Dr. Sci. (Med.), prof., Corresponding Member of the NAMS of Ukraine, Donetsk National Medical University. M. Gorky (Donetsk, Ukraine)
Vadim I. Mazurov — 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)
Victor V. Maleev — Dr. Sci. (Med.), prof., Academician of the Russian Academy of Science, professor, the Central Research Institute for Epidemiology (Moscow, Russia)
Evgeny L. Nasonov — Dr. Sci. (Med.), Academician of the Russian Academy of Sciences, the Institute of rheumatology of the Russian Academy of Medical Science (Moscow, Russia)
Yuri P. Nikitin — Dr. Sci. (Med.), prof., Academician of the Russian Academy of Sciences, the Siberian Branch of the Russian Academy of Science (Novosibirsk, Russia)
Veronica I. Skvortsova — Dr. Sci. (Med.), prof., Corresponding Member, Russian Academy of Sciences, the Russian Ministry of Health (Moscow, Russia)
Vladimir P. Terentev — Dr. Sci. (Med.), prof., the Rostov State Medical University (Rostov-on-Don, Russia)
Ekaterina A. Troshina — Dr. Sci. (Med.), prof., Corresponding Member, Russian Academy of Sciences, National medical Research Center of Endocrinology (Moscow, Russia)
Vladimir P. Tiurin — Dr. Sci. (Med.), prof., the National medical and surgical center of N.I. Pirogov (Moscow, Russia)
Alexander L. Khokhlov — Dr. Sci. (Med.), prof., Corresponding Member, Russian Academy of Sciences, the Yaroslavl state medical university (Yaroslavl, Russia)
Evgeny V. Shliakhto — 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.



FOUNDER AND PUBLISHER

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

CHIEF EXECUTIVE OFFICER

Olga A. Chernova
o_chernova@medarhive.ru

JOURNAL EDITORIAL OFFICE

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

MEDICAL EDITOR

Elena V. Efremova, 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

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

PAGE-PROOFS

Kotov Vitaly

ADVERTISING

Badiak Alina
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: 10.20514/2226-6704-2020-5

СОДЕРЖАНИЕ

Лекции

- Н.В. Пырикова, И.В. Осипова,
И.Г. Полякова*
Современные аспекты клиники,
диагностики и лечения предиабета 327

Обзорные статьи

- А.И. Абдрахманова, Н.Б. Амиров,
Н.А. Цибулькин*
Применение перфузионной
томосцинтиграфии миокарда
при безболевого ишемии миокарда
(обзор литературы) 340

- Г.Е. Ройтберг, И.Д. Слестникова*
Современные подходы к проведению
оптимальной антитромботической
терапии при стабильной ишемической
болезни сердца 348

Оригинальные статьи

- В.С. Петровичев, А.В. Мелехов,
М.А. Сайфуллин, И.Г. Никитин*
Компьютерная томография
при коронавирусной инфекции:
дифференциальный диагноз
на клинических примерах 357

- Н.М. Никитина, Е.В. Егорова,
И.Ф. Мелехина, С.Н. Григорьева,
А.П. Ребров*
Проблемы приверженности лечению
коморбидных пациентов с ревматоидным
артритом 372

- А. Н. Шевелёв*
Взаимосвязь гиперальдостеронемии
с электрофизиологической активностью
миокарда у больных хронической
сердечной недостаточностью
с сохраненной фракцией выброса 382

Разбор клинических случаев

- С.В. Тополянская*
Плоскоклеточный рак кожи
при системной красной волчанке:
собственное наблюдение
и обзор литературы 390

- Н.А. Магдеева, А.А. Кобрисева,
М.А. Резникова, И.Ф. Мелехина*
Сложности дифференциальной
диагностики гранулематоза
с полиангиитом и рубцующегося
пемфигоида 398

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

- N.V. Pyrikova, I.V. Osipova,
I.G. Polyakova*
Modern Aspects of the Clinic, Diagnosis
and Treatment of Prediabetes 327

REVIEW ARTICLES

- A.I. Abdrahmanova, N.B. Amirov,
N.A. Cibulkin*
Application of Perfusion Single Photon Emission
Computed Tomography of the Myocardium
in Pain-Free Myocardial Ischemia 340

- G.E. Roytberg, I.D. Slastnikova*
Modern Approaches to Optimal Antithrombotic
Therapy for Stable Ischemic Heart Disease 348

ORIGINAL ARTICLE

- V.S. Petrovichev, A.V. Melekhov,
M.A. Sayfullin, I.G. Nikitin*
The Role of Computed Tomography in
Differentiation of Coronavirus Pneumonia,
its Complications and Comorbidities.
Case Reports 357

- N.M. Nikitina, E.V. Egorova,
I.F. Melehina, S.N. Grigoryeva,
A.P. Rebrov*
Problems of treatment adherence
in patients with rheumatoid arthritis
and comorbidity 372

- A.N. Shevelok*
Association Between Hyperaldosteronemia
and Electrophysiological Myocardial Activity
in Heart Failure with Preserved Ejection
Fraction 382

ANALYSIS OF CLINICAL CASES

- S.V. Topolyanskaya*
Squamous Cell Skin Carcinoma
in Systemic Lupus Erythematosus:
Case Report and Literature Review 390

- N.A. Magdeeva, A.A. Kobriseva,
M.A. Reznikova, I.F. Melehina*
Difficulties in the differential diagnosis
of granulomatosis with polyangiitis
and scarring pemphigoid 398

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>

Н.В. Пырикова*, И.В. Осипова, И.Г. Полякова

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Алтайский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра факультетской терапии и профессиональных болезней, Барнаул, Россия

СОВРЕМЕННЫЕ АСПЕКТЫ КЛИНИКИ, ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ ПРЕДИАБЕТА

N.V. Pyrikova*, I.V. Osipova, I.G. Polyakova

Altai State Medical University, Department of faculty therapy and occupational diseases, Barnaul, Russia

Modern Aspects of the Clinic, Diagnosis and Treatment of Prediabetes

Резюме

Предиабет является распространенным нарушением углеводного обмена, медико-социальная актуальность которого обусловлена негативным влиянием на показатели заболеваемости сахарным диабетом (СД) 2 типа и сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ). В анализируемых литературных источниках подчеркивается наличие тесной патогенетической взаимосвязи между СД 2 типа/предиабетом и ССЗ. Эта связь становится еще более актуальной, учитывая, с одной стороны, стойкую тенденцию к росту распространенности нарушений углеводного обмена в популяции, а с другой то обстоятельство, что у пациентов с дисгликемией именно сердечно-сосудистые осложнения являются основной причиной смертности. Однако, если значимость СД 2 типа как фактора риска ССЗ широко известна и его наличие сразу стратифицирует большинство пациентов в группу высокого или очень высокого сердечно-сосудистого риска, то вклад предиабета в развитие ССЗ пока остается недооцененным среди терапевтического и кардиологического сообществ. Высокая распространенность предиабета создает предпосылки для дальнейшего роста заболеваемости СД 2 типа и ССЗ в РФ, что требует от врачей различных специальностей настороженности по раннему выявлению предиабета, поскольку своевременное начало профилактических мероприятий могут значительно снизить риск развития СД 2 типа и его осложнений в будущем. В настоящий момент подтверждена эффективность как немедикаментозной, так и медикаментозной стратегии в предотвращении развития СД 2 типа у лиц с предиабетом, накапливается все больше данных о возможности эффективной профилактики ССЗ при предиабете. По данным современных исследований подчеркивается первичная роль мероприятий по активному изменению образа жизни при лечении и профилактике предиабета, в то же время, эффективность данных мероприятий может быть снижена из-за недостаточной приверженности самих пациентов к их самостоятельному длительному выполнению. Поэтому стратегия назначения метформина с целью профилактики СД 2 типа является абсолютно оправданной, если врач и пациент признают неэффективность или невозможность длительно следовать рекомендациям по активному изменению образа жизни. В статье с позиций современных рекомендаций представлены данные об этиологии, эпидемиологии, диагностике, а также подходы к ведению пациентов с предиабетом.

Ключевые слова: предиабет, сахарный диабет, сердечно-сосудистые заболевания, метформин, гипергликемия натощак, нарушение толерантности к глюкозе

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 30.06.2020 г.

Принята к публикации 01.09.2020 г.

Для цитирования: Пырикова Н.В., Осипова И.В., Полякова И.Г. СОВРЕМЕННЫЕ АСПЕКТЫ КЛИНИКИ, ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ ПРЕДИАБЕТА. Архивъ внутренней медицины. 2020; 10(5): 327-339. DOI: 10.20514/2226-6704-2020-10-5-327-339

Abstract

Prediabetes is a common violation of carbohydrate metabolism, the medical and social relevance of which is due to the negative impact on the incidence of type 2 diabetes mellitus (DM) and cardiovascular disease (CVD). The analyzed literature emphasizes the presence of a close pathogenetic relationship between type 2 DM/prediabetes and CVD. This relationship becomes even more relevant, taking into account, on the one hand, the persistent upward trend in the prevalence of carbohydrate metabolism disorders in the population, and on the other hand, the fact that in patients with dysglycemia it is

*Контакты: Наталья Викторовна Пырикова, e-mail: allinatali@mail.ru

*Contacts: Natalia V. Pyrikova, e-mail: allinatali@mail.ru

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-4387-7737>

cardiovascular complications that are the main cause of death. However, while the significance of type 2 DM as a risk factor for CVD is widely known and its presence immediately stratifies most patients to a group of high or very high cardiovascular risk, the contribution of prediabetes to the development of CVD remains underestimated among the therapeutic and cardiological communities. The high prevalence of prediabetes creates prerequisites for a further increase in the incidence of type 2 DM and CVD in the Russian Federation, which requires doctors of various specialties to be wary of early detection of prediabetes, since timely preventive measures can significantly reduce the risk of type 2 DM and its complications in the future. Currently, the effectiveness of both non-drug and drug strategies in preventing the development of type 2 DM in people with prediabetes has been confirmed, more and more data are accumulating about the possibility of effective prevention of CVD in prediabetes. According to modern research, the primary role of measures to actively change lifestyle in the treatment and prevention of prediabetes is emphasized, at the same time, the effectiveness of these measures can be reduced due to insufficient commitment of the patients themselves to their independent long-term implementation. Therefore, the strategy of prescribing metformin for the prevention of type 2 diabetes is absolutely justified if the doctor and patient recognize the inefficiency or inability to follow the recommendations for active lifestyle changes for a long time. The article presents the data on the etiology, epidemiology, diagnosis, and approaches to the management of patients with prediabetes from the standpoint of modern recommendations.

Key words: *Prediabetes, diabetes mellitus, cardiovascular disease, metformin, fasting hyperglycemia, impaired glucose tolerance*

Conflict of interests

The authors declare no conflict of interests

Sources of funding

The authors declare no funding for this study

Article received on 30.06.2020

Accepted for publication on 01.09.2020

For citation: Pyrikova N.V., Osipova I.V., Polyakova I.G. Modern Aspects of the Clinic, Diagnosis and Treatment of Prediabetes. The Russian Archives of Internal Medicine. 2020; 10(5): 327-339. DOI: 10.20514/2226-6704-2020-10-5-327-339

АД — артериальное давление, ГН — гипергликемия натощак, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ИМТ — индекс массы тела, ЛПВП — липопротеины высокой плотности, ЛПНП — липопротеины низкой плотности, МПО — миелопероксидаза, НТГ — нарушенная толерантность к глюкозе, ОР — отношение рисков, ОТТГ — оральный тест на толерантность к глюкозе, ОШ — отношение шансов, СД — сахарный диабет, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, ФА — физическая активность, ФР — фактор риска, HbA1c — гликированный гемоглобин

Предиабет — состояние, предшествующее развитию сахарного диабета (СД) второго типа, при котором показатели гликемии превышают норму, но при этом не достигают значений, позволяющих поставить диагноз СД второго типа [1].

Эпидемиология и прогноз

По оценкам Международной федерации диабета, в 2017 году в мире насчитывалось 451 миллион человек с диабетом, а также более 318-ти миллионов человек с предиабетом с общими расходами в 850 миллиардов долларов США [2]. Ожидается, что к 2040-му году распространенность предиабета вырастет до 482-х миллионов параллельно с глобальными тенденциями ожирения, при этом в странах с низким и средним уровнем дохода особенно резко увеличится распространенность предиабета из-за быстрого изменения урбанизации и образа жизни [3].

В ходе когортных исследований получена информация о распространенности предиабета среди населения (табл. 1 [6-14]), однако, оценки варьируются в зависимости от порогов, используемых в диагностике предиабета, и основных характеристик населения [4,5]. Недавние исследования, проведенные в США и Великобритании, указывают на то, что распространенность предиабета у взрослых составляет 38% и 35% соответственно [5]. Более того, распространенность предиабета увеличилась почти в три раза между 2003 и 2011 годом в разных этнических группах Великобритании [15]. Подобные увеличе-

ния были отмечены в Юго-Восточной и Восточной Азии, в том числе в Японии и Китае [9]. Проведенное в Российской Федерации исследование NATION выявило распространенность предиабета в 19,26% случаев при ее оценке по уровню гликированного гемоглобина (HbA1c) 5,7-6,4% (критерий предиабета Американской ассоциации диабета (ADA) [12].

В рекомендациях ведущих эндокринологических обществ подчеркивается значимость предиабета как состояния повышающего риск развития не только СД второго типа и сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) [16, 17], но и смертности от всех причин [18,19]. Каждый год у 11% людей с предиабетом развивается СД второго типа; предиабет часто связан с другими факторами риска (ФР) ССЗ, что приводит к микрососудистым изменениям [20], и ассоциируется с более высоким риском инсульта и ишемической болезни сердца (ИБС) в будущем (отношение шансов (ОШ) 1,20, 95% ДИ 1,07-1,35) [18, 21]. Пациенты с диагнозом диабета с ранним началом имеют более неблагоприятный профиль сердечно-сосудистого риска, что приводит к преждевременной смерти по сравнению с теми лицами, кому диагноз был установлен в среднем или старшем возрасте [22]. Исследователи выявили, что в течение 23-летнего периода наблюдения пожилые люди с диабетом, диагностированным до достижения возраста 45 лет, имели более высокий риск смертности от ССЗ, чем люди с нормальной толерантностью к глюкозе (отношение рисков (ОР) 1,76, 95% ДИ 1,04-2,98), однако средний возраст диабетической группы был на 12 лет меньше, чем группы здоровых [23].

Таблица 1. Данные эпидемиологических исследований по предиабету
Table 1. Epidemiological data on prediabetes

Авторы, год Authors, year	Дизайн Design	Результат Result
Andes L.J., Cheng Y.J., Rolka D.B. et al., 2019 [6]	Поперечный анализ базы Национального института здоровья и питания за 2005–2016гг. Cross-sectional analysis of the base of the National Institute of Health and Nutrition for 2005–2016	Среди молодежи распространенность предиабета — 24,0%, выше у мужчин, чем у женщин (29,1% против 18,8%), ГГН составляла наибольшую долю предиабета — 15,8% Among young people, the prevalence of prediabetes is 24,0%, higher for men than for women (29,1% versus 18,8%), fasting hyperglycemia accounted for the largest share of prediabetes — 15,8%
Коннов М.В., Деев А.Д., Konnov M.V., Deev A.D., 2017 [7]	Обследовано 303 семьи: пробанды (n=285; 79,2% после инфаркта миокарда) с ранней ИБС, их супруги (n=216; 82,4% женщин) и родные дети пробандов (n=395; 55,2% мужчин) в возрасте до 38 лет 303 families were examined: probands (n=285; 79,2% after myocardial infarction) with early coronary artery disease, their spouses (n=216; 82,4% of women) and the children of probands (n=395; 55,2% of men) under the age of 38 years	Предиабет выявлен у 33 (14,1%) из 246 взрослых детей в возрасте 18–38 лет и был ассоциирован с собственным возрастом (ОШ 1,15, 95% ДИ 1,06–1,24; p=0,001) и мужским полом (ОШ 2,72, 95% ДИ 1,24–5,97; p=0,013) Prediabetes was detected in 33 (14,1%) of 246 adult children aged 18–38 years and was associated with their own age (OR 1,15, 95% CI 1,06–1,24; p=0,001) and male gender (OR 2,72, 95% CI 1,24–5,97; p=0,013)
Lyu Y.S., Kim S.Y., Bae H.Y. et al., 2019 [8]	Данные Национального института здоровья и питания Кореи. Перекрестное, общенациональное репрезентативное обследование, с 2014 по 2017гг, 4442 практически здоровых молодых человека Data from the Korea National Institute of Health and Nutrition. Cross-sectional, nationwide representative survey, from 2014 to 2017, 4,442 healthy young people	Распространенность недиагностированного предиабета составила 25,0%. Ожирение было значительным ФР предиабета независимо от пола (мужчины: ОШ 9,808, 95% ДИ 1,619–59,412; женщины: ОШ 7,719, 95% ДИ 1,332–44,747) The prevalence of undiagnosed prediabetes was 25,0%. Obesity was significant risk factor of prediabetes, regardless of gender (male: OR 9,808, 95% CI 1,619–59,412; female: OR 7,719, 95% CI 1,332–44,747)
Wang L., Gao P., Zhang M. et al., 2017 [9]	Национальное репрезентативное перекрестное обследование в 2013 году в Китае, 170287 участников National representative cross-sectional survey in 2013 in China, 170,287 participants	Распространенность общего диагностированного и недиагностированного предиабета — 35,7% (95% ДИ 34,1–37,4). В возрасте до 40 лет — 28,8% The prevalence of overall diagnosed and undiagnosed prediabetes is 35,7% (95% CI 34,1–37,4). Under the age of 40 years — 28,8%
Younes N., Atallah M., Alam R. et al., 2019 [10]	Перекрестное исследование в Бейруте, с января 2016 года по май 2018 года, 603 студента от 18 до 25 лет A cross-sectional study in Beirut, from January 2016 to May 2018, 603 students aged 18 to 25.	Распространенность предиабета составила 2,5%. HbA1c не был связан с привычками питания или ФА. Диастолическое АД было обратно связано с ФА (p=0,002), систолическое АД было положительно связано с потреблением фаст-фуда (p=0,003) The prevalence of prediabetes was 2,5%. HbA1c was not associated with eating habits or physical activity. Diastolic blood pressure was inversely associated with physical activity (p=0,002), systolic blood pressure was positively associated with fast food consumption (p=0,003)
Fazli G.S., Moineddin R., Bierman A.S. et al., 2019 [11]	Когорта взрослых в Онтарио (≥20 лет), единая база данных коммерческой лаборатории (N=1772180), с нормогликемией, 2002–2011гг. Иммиграционные данные использовались для определения этнической принадлежности. Период наблюдения 8,0 лет Cohort of adults in Ontario (≥20 years), a unified database of a commercial laboratory (N=1772180), with normoglycemia, 2002–2011. Immigration data was used to determine ethnicity. The observation period is 8,0 years.	У 337 608 человек развился предиабет, заболеваемость предиабетом была выше для иммигрантов по сравнению с долгосрочными жителями Канады (21,2% против 16,0%, p<0,001) и почти в два раза выше среди иммигрантов из Южной Азии, чем среди западноевропейских (23,6% против 13,1%) 337,608 people developed prediabetes, the incidence of prediabetes was higher for immigrants compared with long-term residents of Canada (21,2% versus 16,0%, p<0,001) and almost two times higher among immigrants from South Asia than among Western Europeans (23,6% against 13,1%)
Дедов И.И., Шестакова М.В., Галстян Г.Р., Dedov I.I., Shestakova M.V., Galstyan G.R., 2016 [12]	Исследование NATION с использованием анкетирования и скринингового определения HbA1c NATION study using questionnaire and screening determination of HbA1c	Распространенность предиабета в 19,26% случаев (20 млн) в возрастной группе 20–70 лет The prevalence of prediabetes in 19,26% of cases (20 million) in the age group of 20–70 years.
Breyer M.K., Ofenheimer A., Altziebler J. et al., 2020 [13]	Обсервационное популяционное когортное исследование 11014 пациентов, Швеция Observational population cohort study of 11014 patients, Sweden	Распространенность предиабета составляла 20,2% (мужчины — 23,6%; женщины — 17,1%) The prevalence of prediabetes was 20,2% (men — 23,6%; women — 17,1%)
Al Amri T., Bahijri S., Al-Raddadi R. et al., 2019 [14]	Перекрестное исследование, стратифицированный двухэтапный метод кластерной выборки, взрослые без диабета ≥18 лет из посетителей центров первичной медико-санитарной помощи в Джидде Cross-sectional study, stratified two-stage cluster sampling method, adults without diabetes ≥18 years of age from visitors to primary health care centers in Jeddah	Включено 613 человек, 32±11,8 года, из которых 54,8% составляли женщины. Предиабет выявлен у 28,7% It included 613 people, 32±11,8 years, of which 54,8% were women. Prediabetes was detected in 28,7%

В ходе 8-летнего периода наблюдения установлено, что у лиц с нарушенной толерантностью к глюкозе (НТГ) или гипергликемией натощак (ГН), по сравнению с лицами с нормогликемией, был значительно повышенный риск смертности с учётом всех причин [24]. Стоит отметить, что риск для здоровья возрастает у лиц со значениями всего 5,6 ммоль/л для концентрации глюкозы натощак или 39 ммоль/моль для HbA1c [18]. В опубликованном в 2017 году субанализе исследования ARIC, включившем проспективное наблюдение за 10844-мя лицами, проводилось сравнение различных критериев диагностики предиабета. Было выявлено, что использование критериев HbA1c и ГН (6,1-6,9 ммоль/л) обладает наибольшей специфичностью по определению лиц, имеющих риск развития неблагоприятных сердечно-сосудистых исходов в течение 10-ти лет. При этом критерии, основанные на HbA1c, показали небольшое, но статистически значимое преимущество перед другими критериями по дискриминации риска для широкого спектра осложнений [25].

Наряду с приведенной проблемой широкой распространенности и прогностической значимости предиабета заслуживают внимания данные, свидетельствующие о низкой настороженности врачей в отношении предиабета, полученные в ходе исследования PARADIGM-FH. Проведенное перед началом исследования обследование выявило дополнительно 13% пациентов с СД второго типа и 25% с предиабетом, то есть у 38% пациентов, доживших до сердечной недостаточности с фракцией выброса левого желудочка $\leq 40\%$, не были вовремя выявлены клинически значимые нарушения углеводного обмена. При этом наличие предиабета достоверно ($p < 0,001$) увеличивало риск возникновения конечной точки (госпитализация по поводу сердечной недостаточности и сердечно-сосудистая смертность) на 27% по сравнению с группой участников с HbA1c $< 6,0\%$ [26].

Факторы риска и ассоциация с другими заболеваниями

По данным исследований, ФР нарушения метаболизма глюкозы включают в себя возраст, ожирение и более высокое потребление газированных напитков, гипертонию, курение, высококалорийную диету и положительную семейную историю диабета [27]. По сравнению с людьми с нормальной толерантностью к глюкозе, подростки и молодые люди с предиабетом имеют значительно более высокие уровни липопротеинов низкой плотности (ЛПНП), систолическое артериальное давление (АД), центральное ожирение и более низкую чувствительность к инсулину ($p < 0,05$ для всех) [6].

В российской популяции проведено небольшое число эпидемиологических проектов касательно ФР предиабета. В ходе одного из них выявлено, что как СД второго типа, так и предиабет ассоциировались

с увеличением массы тела и возрастом обследуемых лиц. Частота невыявленного СД второго типа и других нарушений углеводного обмена существенно возрастала с 40-45-летнего возраста. Гендерные различия в распространенности нарушений углеводного обмена отсутствовали [12]. По результатам другого анализа, предиабет детей, подростков и молодых взрослых с родительским анамнезом ранней ИБС независимо ассоциируется прежде всего с метаболическим синдромом и его компонентами [7].

Крупное популяционное исследование, направленное на изучение ФР, связанных с невыявленной НТГ у здоровых молодых людей (моложе 40 лет), было проведено в Корее. Оно показало, что ожирение значительно связано с повышенным риском недиагностированного предиабета у молодых людей. Семейная история диабета связана только с риском недиагностированного диабета у молодых женщин. Потребление алкоголя отрицательно связано с риском предиабета у молодых женщин [8]. В испанском исследовании наиболее чувствительным ФР для выявления предиабета является возраст, за которым следуют инсулин натощак, холестерин ЛПНП, индекс массы тела (ИМТ), мужской пол и мочевиная кислота. Ученые заключили, что скрининг лиц с оценкой выбранных ФР может выявить высокую долю людей с предиабетом [28].

В другом репрезентативном медицинском обследовании участникам, имеющим ГН, было предложено пройти оральный тест на толерантность к глюкозе (ОТТГ), заполнить опросник о предиабете, измерить вес, рост и АД. Была получена положительная связь адекватной осведомленности о предиабете с такими факторами, как женский пол, отсутствие курения, семейная история диабета. Несмотря на осведомленность, большинство участников были с ожирением, с повышенным АД и показали дисгликемический статус после ОТТГ [29]. В нескольких исследованиях доказана связь прогрессирования от нормогликемии до предиабета в зависимости от этнической принадлежности [30, 31].

Важное значение у лиц с предиабетом имеют нарушения липидного обмена, о чем свидетельствует ряд недавно проведенных исследований. В одно из них было включено 613 человек в возрасте $32 \pm 11,8$ лет, из которых 54,8% составляли женщины. Предиабет выявлен у 28,7%, дислипидемия у 54,2% участников. После поправки на возраст была обнаружена связь между высоким содержанием ЛПНП и предиабетом. После корректировки ИМТ связь сохранялась для любого типа дислипидемии и, в частности, высокого уровня ЛПНП. После поправки на возраст и ИМТ, значительная связь была обнаружена только между высоким уровнем ЛПНП и предиабетом (ОШ 1,50, 95% ДИ 1,02-2,19, $p = 0,037$) [14]. Известно, что нарушения липидного обмена ведут к развитию атеросклероза. Люди с предиабетом имели более высокую распространенность субклинического атеросклероза, чем участники с HbA1c $< 5,7\%$

(70,4 против 67,5%, $p=0,017$), причем в популяции с предиабетом этот процесс наблюдался на уровне сонной артерии ($p < 0,001$), но не в бедренных артериях. Участники на стадии предиабета также имели большее число локализаций атеросклеротического процесса (2 [4; 3] против 1 [0; 3], $p=0,002$), с положительной корреляцией между уровнями HbA1c и количеством пораженных территорий ($r=0,068$, $p < 0,001$) [32]. Неинвазивная магнитно-резонансная томографическая визуализация *in vivo* выявила значительные различия в составе бляшек, с более крупными некротическими ядрами, а также с кровоизлиянием в сонных артериях по сравнению с бедренными артериями [33]. В 2017 году Altin C., et al. показали, что общая толщина сонной, но не бедренной интимы была значительно выше у 113-ти пациентов с инсулинорезистентностью (индекс оценки модели гомеостаза $>2,5$) без ССЗ, по сравнению со 112-тью нормогликемическими лицами [34].

Более агрессивное течение коронарного атеросклероза на фоне предиабета подтверждено исследованием Asar B., et al. (2019), в котором 255 пациентов с впервые возникшим острым коронарным синдромом подвергались коронароангиографии с оценкой частоты трёхсосудистого поражения и расчетом индексов SYNTAX и Gensini. Выявлено, что значение каждого из индексов и частоты многососудистого поражения было достоверно выше в группах СД второго типа и предиабета по сравнению с группой контроля, при этом выраженность коронарного атеросклероза оказалась сопоставимой среди пациентов с СД второго типа и предиабетом [35]. Учёными доказано, что активный скрининг перед коронарным шунтированием на дисгликемию позволяет дополнительно выявить около 9% пациентов с СД второго типа и 10% — предиабетом. Пациенты с предиабетом и СД второго типа имеют сопоставимый профиль госпитальных осложнений коронарного шунтирования, частота которых значимо превосходила таковую в группе без нарушений углеводного обмена [36].

Значение для развития субклинического атеросклероза имеет продолжительность предиабета [37], поскольку многие из атерогенных ФР уже присутствуют на предиабетической стадии [38]. Средой, способствующей ССЗ на стадии предиабета, является не только гипергликемия в недиабетическом диапазоне и эффект резистентности к инсулину, но и различные метаболические изменения, такие как хроническое воспаление слабой степени, эндотелиальная вазодилататорная и фибринолитическая дисфункция, а также атерогенный профиль липопротеинов [39]. Однако, по данным проекта, в котором приняли участие 6434 бессимптомных пациента из Кореи, перенесшие коронарную компьютерную томографическую ангиографию, предиабет не ассоциируется с повышенным риском субклинического коронарного атеросклероза [40]. В исследовании риска развития атеросклероза коронарных артерий у молодых

взрослых, для каждого 5-летнего периода предиабета отношение риска присутствия кальцифицированной бляшки коронарной артерии составляет только 1,07 (от 1,01 до 1,13) [41]. Данный вопрос представляет научный и практический интерес и требует дальнейшего изучения [34].

Учёными доказана взаимосвязь предиабета с психосоциальными факторами и сексуальными расстройствами. Данное исследование включало четыре сопоставимые по возрасту и весу группы практически здоровых мужчин (25-50 лет): с ГН ($n=16$), с НТГ ($n=17$), с ГН+НТГ ($n=16$), а также мужчин с нормальной толерантностью к глюкозе ($n=18$). Все участники заполнили анкеты для оценки сексуального функционирования мужчин (IIEF-15) и оценки наличия и степени выраженности депрессивных симптомов (Beck Depression Inventory-Second Edition — BDI-II). В итоге, мужчины как с ГН, так и с НТГ имели более низкие показатели по эректильной функции, сексуальному желанию и общей удовлетворенности, а также более высокий общий показатель BDI-II. Лица с изолированной НТГ и ГН характеризовались более низкой оценкой только по сексуальному желанию. Во всех исследовательских группах оценка эректильной функции коррелировала с оценкой BDI-II, тогда как оценки по эректильной функции и сексуальному желанию коррелировали со степенью резистентности к инсулину. Полученные результаты свидетельствуют о том, что предиабет может нарушить сексуальное функционирование у молодых мужчин [42].

Второе исследование включало четыре группы женщин: с ГН (группа А; $n=19$), с НТГ (группа В; $n=18$), с ГН+НТГ (группа С; $n=18$), а также соответствующие здоровые (группа D; $n=19$). Все участники заполнили анкеты для оценки сексуальной функции (Индекс сексуальной функции женщин — FSFI), а также BDI-II. Общие баллы FSFI и BDI-II были ниже в группе С, чем в остальных группах женщин, в то время как общий балл FSFI был ниже в группах А и В, чем в группе D. У пациентов с ГН и НТГ баллы во всех областях (сексуальное желание, возбуждение, оргазм, сексуальное удовлетворение и диспареуния) были ниже. По сравнению с группой D, группа А характеризовалась более низкими показателями по сексуальному желанию и сексуальному удовлетворению, а группа В — более низкими показателями по желанию, возбуждению и оргазму. Во всех группах женщин, страдающих предиабетом, общий балл FSFI отрицательно коррелировал со степенью резистентности к инсулину и слабо с общим баллом BDI-II. Ученые пришли к выводу о том, что нарушение глюкозы натощак и НТГ могут нарушать сексуальное функционирование и вызывать депрессивные симптомы у женщин [43].

Люди, имеющие социальную активность, менее склонны к развитию ненормальной регуляции глюкозы. Доказано, что низкая социальная поддержка в молодом возрасте связана с высоким уровнем глю-

козы натошак и предиабетом в среднем возрасте у женщин, а не у мужчин [44]. В другом исследовании участие в социальных мероприятиях снижало риск развития предиабета у женщин, а вступление в брак или проживание с партнером снижало риск развития предиабета только у мужчин [45].

Данные 2009-2016гг, полученные в исследовании NHANES, свидетельствуют о том, что распространенность артрита среди взрослых с предиабетом составляет 32,0% (26 миллионов). Среди взрослых, страдающих как артритом, так и предиабетом, распространенность достаточной физической активности (ФА) составляет 56,5% (95% ДИ 51,3-61,5) и 50,1% (95% ДИ 46,5-53,6), соответственно. Приблизительно 50% взрослых, страдающих как предиабетом, так и артритом, либо физически неактивны, либо имеют ожирение, что еще больше увеличивает риск развития диабета второго типа [4]. Профиль сопутствующих заболеваний у мужчин и женщин с предиабетом заметно различается: женщины чаще страдают от аритмии, некоронарогенных заболеваний сердца, остеопороза, повышенных системных воспалительных биомаркеров и депрессии, в то время как у мужчин с предиабетом чаще наблюдается стенокардия, инфаркт миокарда и атеросклероз [43].

Проблемы диагностики предиабета

В настоящее время в большинстве случаев предиабет выявляют случайно, в рамках плановых диспансерных обследований населения или прицельного обследования пациента при подтверждении/исключении нарушений углеводного обмена, в первую очередь СД второго типа. Особенность предиабета — отсутствие четкой клинической симптоматики, что в первую очередь объясняется незначительной глюкозурией и сохранным обеспечением энергией органов и тканей. В редких случаях пациенты указывают на снижение трудоспособности, повышенную утомляемость, медленное заживление раневых дефектов. В большинстве случаев на первый план выходят избыточная масса тела или ожирение, АГ и патология сердечно-сосудистой системы. В рамках имеющейся резистентности к инсулину могут отмечаться выраженные клинические проявления неалкогольной жировой болезни печени, подагрического артрита, гиперурикемия [20].

Любой человек в возрасте старше 45-ти лет или с ИМТ ≥ 25 кг/м² и хотя бы еще одним из ФР (семейный анамнез СД, гестационный СД или рождение крупного плода в анамнезе, АГ, низкая ФА, холестерин липопротеинов высокой плотности (ЛПВП) $\leq 0,9$ ммоль/л и/или уровень триглицеридов $\geq 2,82$ ммоль/л, синдром поликистозных яичников, наличие ССЗ) или набравший ≥ 12 баллов по шкале FINDRISC, должен быть направлен на скрининговое обследование с целью диагностики возможных

нарушений углеводного обмена. Если у пациента выявлен предиабет, то частота повторного обследования — 1 раз в год, если нет — 1 раз в 3 года [4].

В настоящее время отсутствуют единые позиции по критериям диагностики предиабета. Все экспертные общества и ассоциации относят к предиабету такие состояния как ГГН и НТГ [4]. Правда ГГН при этом трактуется различными ассоциациями по-разному. Согласно критериям ADA, под ГГН понимают уровень глюкозы плазмы натощак 5,6-6,9 ммоль/л [46], тогда как по критериям IDF (Международная федерация диабета), РАЭ (Российская ассоциация эндокринологов), NICE (Национальный институт охраны здоровья и совершенствования медицинской помощи, Великобритания), Diabetes Canada (Канадская ассоциация диабета) — 6,1-6,9 ммоль/л [46,47,48]. Как показывают исследования, уровень глюкозы натощак в верхних пределах нормального диапазона был связан с повышенным риском развития предиабета (ОШ 2,74, 95% ДИ 1,78-4,23 и 3,08, 95% ДИ 1,69-5,58) среди взрослых с нормальным весом и с избыточной массой тела/ожирением, соответственно, по сравнению с низким уровнем глюкозы натощак [49].

Кроме того, нет единого мнения по поводу включения HbA1c в критерии диагностики предиабета. Так, по рекомендациям ADA, NICE, Diabetes Canada HbA1c входит в перечень тестов для выявления предиабета, однако с разным диагностическим диапазоном: 5,7-6,4% и 6,0-6,4%, согласно критериям ADA и NICE, Diabetes Canada, соответственно. Между тем руководства IDF, РАЭ в настоящее время не рассматривают HbA1c в качестве самостоятельного критерия диагностики предиабета. Преимущества, связанные с использованием HbA1c в качестве критерия предиабета включают в себя: отсутствие тощачкового периода, отсутствие появления ежедневных изменений в периоды болезни или стресса и его более высокая преаналитическая стабильность. Кроме того, диагностика предиабета с помощью HbA1c является более конкретной и обеспечивает улучшения в оценке риска ССЗ и других клинических осложнений, чем определения, основанные на уровне глюкозы в плазме натощак [50, 51]. Это подтверждается научными данными: в исследование были включены 817 участников с предиабетом (HbA1c 5,7-6,4% (39-47 ммоль/моль). Гликемический статус при последующем наблюдении был классифицирован как диагностированный диабет (диагноз врача или антидиабетический препарат), недиагностированный диабет (HbA1c $\geq 6,5\%$ (≥ 48 ммоль/моль), предиабет и нормогликемия (HbA1c $< 5,7\%$ (< 39 ммоль/моль). В течение среднего периода наблюдения (12 лет) 33,8% участников вернулись к нормогликемии, 7,2% прогрессировали к недиагностированному диабету, 12,8% прогрессировали к диагностированному диабету и 46,2% оставались предиабетиками [52].

Важно отметить, что исследование крови на HbA1c должно быть выполнено с использованием метода

определения HbA1c, сертифицированного в соответствии с National Glycohemoglobin Standardization Program (NGSP) или International Federation of Clinical Chemists (IFCC) и стандартизованного в соответствии с референсными значениями, принятыми в Diabetes Control and Complications Trial (DCCT) [1]. НТГ представляет собой сочетание ГГН и недостаточного по своей силе и активности инсулинового ответа на 75 г глюкозы на 200–300 мл воды. НТГ определяется при значениях глюкозы плазмы от 7,8 до 11,0 ммоль/л через 120 мин (2 ч.) при проведении ОТТГ, при этом гликемия натощак составляет <7,0 ммоль/л [20].

По последним данным оценка глюкозы в слюне может служить надежным и неинвазивным тестом для скрининга и диагностики предиабета. Учёными было проведено сравнительное исследование, которое включало 204 взрослых в 3-х группах (104 больных СД второго типа, 50 — с предиабетом, 50 контрольных пациентов без диабета) в возрасте 18–65 лет. Средний уровень глюкозы в слюне составлял $23,40 \pm 12,755$ мг/дл в контрольной группе, $42,68 \pm 20,830$ мг/дл в предиабетической группе и $59,32 \pm 19,147$ мг/дл в диабетической группе со значительной разницей между 3-мя группами (значение $p < 0,004$). Слюнная глюкоза может дифференцировать недиабетиков от лиц с предиабетом с чувствительностью 94,2% и специфичность 62% [53].

Предиабет является хроническим воспалительным заболеванием, поэтому в настоящее время идет активный поиск скрининговых маркеров в данном направлении. Известно, что миелопероксидаза (МПО) является ферментом, происходящим из лейкоцитов, который связан как с окислительным стрессом, так и с воспалением, и предложен в качестве возможного медиатора атеросклероза. Группа ученых поставила цель оценить уровень МПО у лиц с предиабетом и сопоставить его с другими ФР ССЗ. В перекрестном исследовании приняли участие 400 субъектов, из них 200 были с предиабетом и 200 — контрольная группа, сопоставимая по возрасту и полу. Для каждого субъекта измеряли АД, вес, рост, обхват талии, обхват бедер и параметры липидов, МПО. МПО была значительно увеличена у лиц с предиабетом по сравнению с контролем. Результаты корреляционного анализа показали, что МПО достоверно и положительно коррелирует со всеми ФР ССЗ, такими как возраст, ИМТ, отношение талии к бедрам, АД, липидные параметры, за исключением ЛПВП, с которой она имела отрицательную корреляцию. Таким образом, МПО может быть использована для оценки сердечно-сосудистого риска среди предиабетических субъектов, а также в качестве раннего биомаркера окислительного стресса и воспаления при предиабете [54].

В ходе другого исследования было отобрано 400 человек, 200 были с предиабетом, 200 — контрольная группа, сопоставимые по возрасту и полу. Образцы крови были собраны у всех участников и исследова-

ны на 8-гидрокси-2'-дезоксигуанозин (8-OHdG), малоновый диальдегид (MDA), восстановленный глутатион (GSH) и высокочувствительный С-реактивный белок (hs-CRP). Было выявлено, что маркеры окислительного стресса, то есть 8-OHdG и MDA, значительно повышены у субъектов, страдающих предиабетом, по сравнению с контрольными субъектами, за исключением GSH, который значительно снижается у лиц с предиабетом. Точно так же hs-CRP был значительно повышен у предиабетических субъектов по сравнению с контрольной группой. При корреляционном анализе 8-OHdG, MDA и hs-CRP достоверно и положительно коррелировали с НТГ при предиабете, тогда как GSH показал значительную отрицательную корреляцию с НТГ [55].

В ряде исследований изложена попытка оценить потенциальную взаимосвязь между уровнем креатинина в сыворотке крови и появлением нарушенной глюкозы натощак. Выявлено, что уровень креатинина в сыворотке отрицательно связан с появлением нарушенной гликемии натощак у мужчин (ОР 0,98; 95% ДИ 0,96–0,99; $p = 0,008$) и женщин (ОР 0,94; 95% ДИ 0,91–0,97; $p < 0,001$). Низкий уровень креатинина может быть связан с появлением нарушенной гликемии натощак [56].

Еще одно исследование CORDIOPREV посвящено выявлению изменения уровня циркулирующих микроРНК в зависимости от СД второго типа или предиабетического статуса и возможности использоваться в качестве биомаркеров для оценки риска развития заболевания. В него было включено 462 пациента без СД второго типа в начале исследования. После наблюдения в течение 60 месяцев у 107-ми пациентов развился СД второго типа, у 253 — предиабет. Уровни четырех микроРНК в плазме, связанные с передачей сигналов инсулина и функцией бета-клеток, измеряли с помощью полимеразной цепной реакции с обратной транскрипцией. Учёные проанализировали взаимосвязь между уровнями микроРНК и показателями передачи сигналов и высвобождения инсулина на исходном уровне и после периода наблюдения. Исследование показало, что нерегулируемые уровни в плазме miR-150, miR-30a-5p, miR-15a и miR-375 наблюдаются за год до появления СД второго типа и предиабета и могут использоваться для оценки риска развития заболевания [57].

Таким образом, на сегодняшний день, у лиц с высоким риском развития нарушений углеводного обмена может быть выполнен любой из тестов: ГГН, НТГ или HbA1c. Однако, диагноз предиабета, согласно действующим российским рекомендациям, выставляется только на основании обнаружения ГГН и/или НТГ. Выявление значений HbA1c 6,0–6,4% пока не является самостоятельным диагностическим критерием и должно быть подтверждено обнаружением ГГН и/или НТГ. Тем не менее, наличие у пациента с предиабетом HbA1c в диапазоне 6,0–6,4% стратифицирует его в группу наибольшего риска развития СД второго типа [1].

Подходы к лечению

Для остановки роста распространения предиабета популяционное обучение здоровому питанию и образ жизни имеют важное значение. Цель данных мероприятий определена как снижение массы тела на 5-7% от исходной за счет соблюдения умеренно гипокалорийного питания с преимущественным ограничением потребления жиров и простых углеводов, так и регулярная ФА умеренной интенсивности. Исследователями доказано, что только у лиц с высокой приверженностью к коррекции образа жизни, достигших рекомендованного снижения массы тела, наблюдается наибольший эффект по профилактике СД второго типа [16, 17, 46-48].

Касательно изменения образа жизни и привычек питания можно отметить ряд последних исследований. В рамках одного из таких исследований были выбраны женщины с предиабетом в возрасте 48-55-ти лет из 190 участников и случайным образом распределены для получения 3-месячной индивидуальной интенсивной модификации образа жизни (группа вмешательства, $n=95$) или стандартного ведения (контрольная группа, $n=95$). Участники заполнили анкеты о рационе питания и ФА. Образцы крови были собраны в начале исследования, через 3 и 6 месяцев. В общей сложности 123 человека завершили исследование (74 из группы вмешательства (возраст $40,6 \pm 9,8$ года; ИМТ $31,2 \pm 7,0$ кг/м²) и 49 из контрольной группы (возраст $40,6 \pm 12,7$ года; ИМТ $32,3 \pm 5,4$ кг/м²). Через 6 месяцев HbA1c (первичная конечная точка) значительно улучшился в исследуемой группе по сравнению с контрольной группой ($p < 0,001$). Сравнительный анализ групп показал снижение калорийности рациона, показателей общего холестерина и повышение ЛПВП в пользу исследуемой группы (значения $p < 0,001$, 0,04 и $< 0,001$ соответственно), в то время, как ИМТ и изменение веса не были клинически значимыми между группами [58].

Более длительное наблюдение (23 года), выполненное Da Qing Diabetes Prevention Study ($n=577$), показало, что активное изменение образа жизни в течение 6 лет достоверно, по сравнению с группой контроля, снижает риск развития сердечно-сосудистой, общей смертности и СД второго типа на 41%, 29% и 45%, соответственно [59].

Известно, что вопросы здорового питания являются проблемными при профилактике и лечении предиабета: снижение веса на каждый 1 кг у пациентов с НТГ приводит к прогрессивному снижению риска развития СД второго типа на 16%. Образовательный ресурс, включающий обучающее видео и пред- и пост-анкетирование, был разработан и протестирован онлайн среди 156-ти участников (17 с предиабетом и СД второго типа, 118 заинтересованных граждан и 21 специалист здравоохранения). Выявлена высокая мотивация у данных лиц к изучению вопросов питания через простые, наглядные, прак-

тические и культурно приемлемые образовательные онлайн-ресурсы. После взаимодействия с образовательным ресурсом точность определения продуктов, повышающих концентрацию глюкозы в крови, улучшилась на 17,4% ($p=0,013$) у людей с предиабетом и СД второго типа, на 12,8% ($p=0,003$) у медицинских работников ($p < 0,001$) [19].

Еще одно исследование, касательно диеты, имело следующий характер: исследователи рандомизировали взрослых ($n=34$) с HbA1c $> 6,0\%$ и повышенной массой тела на две группы: первая — кетогенная диета с очень низким содержанием углеводов ($n=16$), вторая — умеренно-углеводная диета с низким содержанием жира ($n=18$). Через 12 месяцев участники первой группы имели большее снижение уровней HbA1c (с 6,6 до 6,1%), чем участники второй группы (с 6,9 до 6,7%, $p=0,007$). Пациенты первой группы потеряли больше веса (с 99,9 до 92,0 кг), чем второй группы (с 97,5 до 95,8 кг, $p < 0,001$), сократили использование связанных с диабетом лекарств, 6 из 10-ти лиц прекратили прием этих препаратов ($p=0,005$) [60].

Было доказано, что более высокое потребление общего белка связано с более низким уровнем предиабета (ОШ 0,49, 95% ДИ 0,28-0,83), при этом основным определяющим фактором является потребление именно растительного белка (ОШ 0,53, 95% ДИ 0,36-0,76). Замена белка на 2 энергетических процента (Е%) за счет углеводов выявила повышенный риск предиабета (ОШ 1,09, 95% ДИ 1,01- 1,18) [61].

Существует ряд исследований, посвященных изучению эффективности средиземноморской диеты. В рамках одного из исследований была проведена выборка, в которую вошли 42 пациента с предиабетом и с ИМТ > 25 кг/м², получившие рекомендации по средиземноморской диете от диетологов во время групповых сеансов каждые 2 недели в течение 4-х месяцев. Данные о потреблении калорий и макронутриентов были собраны с использованием дневника в течение 7 дней, приверженность диете исследовалась с помощью вопросника PREvención con DIeta MEDiterránea (PREDIMED). Пациентам не было дано никаких рекомендаций относительно ограничения калорийности и ФА. В начале и в конце исследования каждый субъект прошел антропометрическую, метаболическую и пищевую оценку. Приблизительно 40,5% субъектов достигли восстановления нормальной толерантности к глюкозе к концу исследования. Уровень глюкозы в плазме натощак, HbA1C, ИМТ, окружность талии, АД, индекс висцерального ожирения, триглицериды и уровни общего холестерина и ЛПНП были значительно снижены, в то время как уровень ЛПВП значительно увеличился к концу исследования. Лица с предиабетом значительно повысили приверженность к средиземноморской диете, что оценивалось в соответствии с опросником PREDIMED при последующем наблюдении. Также сообщалось о снижении распространенности метаболического синдрома [62].

Последние данные касаются такой привычки питания, как употребление кофе. Более низкий риск предиабета (ОШ 0,73, 95% ДИ 0,62-0,86) наблюдался у людей, употребляющих кофе, по сравнению с неупотребляющими. Более высокое потребление кофеина с пищей (≥ 152 по сравнению с < 65 мг/сут) сопровождается пограничным ($p=0,053$) снижением риска предиабета (ОШ 0,45, 95% ДИ 0,19-1,00) [63]. Хороший эффект показали проекты по повышению уровня ФА. Рандомизированное контролируемое исследование было проведено для сравнения влияния низкоинтенсивной ФА с высокоинтенсивной интервальной ФА на HbA1c и уровень глюкозы в крови натощак у молодых людей с избыточной массой тела и предиабетом (60 человек). Были выявлены статистически значимые эффекты на HbA1c и уровень глюкозы в крови натощак от обоих упражнений ($p < 0,05$), однако высокоинтенсивная ФА привела к большему снижению HbA1c (26,07 против 14,50%) и глюкозы натощак (17,80 против 13,22%) соответственно [64].

В другом исследовании доказана эффективность домашних тренировок с применением видеопособия по сравнению со стандартными физическими упражнениями (например, беговая дорожка, езда на велосипеде) и состояние контроля среди лиц с повышенным уровнем HbA1c (группа предиабета). На 12-ой неделе участники экспериментальной группы продемонстрировали снижение HbA1c в среднем на 2% по сравнению со снижением на 0,6% в стандартной и контрольной группах ($p=0,04$ и $0,03$). Участники имели снижение ЛПНП ($p=0,05$) и тенденции, указывающие на снижение жира в организме ($p=0,10$), сообщили о более высоком уровне ФА и мотивации по сравнению с другими участниками [65]. Данные Национального обследования здоровья и питания за 2011-2014гг (NHANES) в США были использованы для определения предикторов недостаточной ФА в большой выборке взрослых с предиабетом в возрасте 20-ти лет и старше ($n=2536$). При экстраполяции на более чем 45 миллионов взрослых в США в возрасте 20 лет с предиабетом, у 42,7% была недостаточная ФА.

Доказано, что рекомендации по ФА для людей с низкой активностью и другими ограничениями необходимо индивидуализировать в рамках специальной программы упражнений, чтобы учесть их конкретные ограничения [66, 67]. Однако, вмешательства в образ жизни, протестированные в клинических испытаниях, были плохо реализованы в условиях первичной медицинской помощи из-за растущего числа людей, живущих с предиабетом и ограниченными инфраструктурой, ресурсами и координацией усилий по профилактике диабета [68]. Системы здравоохранения, особенно в развивающихся странах, могут иметь ограниченные экономические и технические ресурсы. Кроме того, большинство участников клинических исследований в последующем снова набирали вес [4].

В настоящее время наряду с немедикаментозными подходами к профилактике СД второго типа закончены крупномасштабные исследования с использованием фармацевтических препаратов.

Различные фармакологические препараты показали свою эффективность в снижении риска развития СД второго типа: метформин, ингибиторы α -глюкозидазы, орлистат, агонисты рецептора глюкагоноподобного пептида 1 (GLP-1) и тиазолидиндионы. Однако, по соотношению эффективность/безопасность, доказанному в длительных исследованиях (наблюдение более 15 лет), метформин занимает лидирующую позицию среди медикаментозных средств, рекомендованных к применению у лиц с предиабетом с целью профилактики СД второго типа при неэффективности мероприятий по изменению образа жизни [16, 17, 48].

В исследованиях с метформином были включены пациенты с предиабетом, преимущественно с НТГ. Средняя продолжительность наблюдения варьировала от 2,5 до 3-х лет, средняя доза препарата составляла 1500-1700 мг. Снижение перехода предиабета в СД второго типа в среднем отмечено в 25-40% случаев, однако при сравнении с нефармакологическими методами у молодых пациентов с ожирением эффективность метформина повышалась и была сопоставима с таковой в группе интенсивного изменения образа жизни [20].

Основное исследование эффективности метформина у пациентов с предиабетом — DPPOS [69], проводилось с целью выявления оценки в долгосрочной перспективе вмешательств по профилактике СД, оценки микрососудистых и нейропатических исходов, ФР развития ССЗ. Во II фазе исследования DPPOS (последний отчет за январь 2014г.) риск развития СД снижался на 27% в группе изменения образа жизни и на 18% в группе терапии метформином, что также свидетельствует о снижении приверженности пациентов комплексу мероприятий, направленных на изменение образа жизни, с течением времени и в то же время демонстрирует стабильное снижение риска развития СД в группе терапии метформином. Кроме того, в данном исследовании продемонстрировано достоверно более значимое снижение гликемии натощак и более редкое применение сахароснижающих препаратов в группе терапии метформином. Эти данные, а также фармакоэкономические расчеты позволяют рекомендовать назначение метформина пациентам с предиабетом [70]. Важное значение имеет тот факт, что наряду с гипогликемическими свойствами метформин обладает дополнительными кардиопротективными эффектами, снижает уровни С-реактивного белка и тканевого активатора плазминогена (t-PA) [71], продуктов перекисного окисления липидов [72], улучшает эндотелиальную функцию и липидный профиль [71]. Также для пациентов с предиабетом продемонстрирована эффективность метформина в снижении систолического АД (особенно у лиц с НТГ и ожирением) [73] и уменьшении

гипертрофии миокарда левого желудочка [72], выявлен антиатерогенный эффект, который не зависел от демографических, антропометрических или метаболических факторов, использования статинов [74].

Ингибиторы α -глюкозидазы уменьшают всасывание глюкозы в кишечнике и, соответственно, уровень глюкозы крови. В исследовании STOP-NIDDM с участием 1429-ти пациентов с НТГ лечение акарбозой привело к снижению относительного риска развития СД на 25% через 3,3 года наблюдения по сравнению с таковым показателем в группе плацебо. К сожалению, в реальной клинической практике не угрожающие жизни гастроинтестинальные побочные эффекты (метеоризм и диарея) этих препаратов тяжело переносятся пациентами, что становится серьезным препятствием к их широкому применению [16, 46].

Орлистат — это ингибитор желудочно-кишечной липазы, используется для лечения ожирения, так как подавляет абсорбцию пищевых жиров (примерно на 30%), тем самым существенно снижая общую энергетическую ценность рациона. Положительные результаты получены в масштабном контролируемом исследовании XENDOS, в котором применение орлистата в течение 4 лет обеспечило снижение риска развития СД второго типа на 37%. Таким образом, у пациентов с ожирением и предиабетом можно рассмотреть назначение орлистата, что позволяет не только снизить массу тела, но и риск развития СД второго типа [47].

Агонисты рецептора глюкагоноподобного пептида 1 (GLP-1) повышают секрецию инсулина, глюкагона и подавляют продукцию глюкозы в печени, замедляют опорожнение желудка, снижают аппетит и тем самым способствуют уменьшению массы тела у лиц с ожирением. Экзенатид и лираглутид продемонстрировали долгосрочную эффективность в отношении устойчивого снижения веса у тучных пациентов, а также в экспериментальных работах показали способность сокращать частоту предиабета и диабета. Однако этот эффект еще необходимо подтвердить в контролируемых рандомизированных клинических исследованиях. Наиболее распространенными побочными действиями этого класса препаратов являются тошнота и рвота, что может существенно снижать приверженность к терапии. Также ограничение их широкого клинического применения связано с достаточно высокой стоимостью данных лекарственных средств и парентеральным путем введения [16, 48].

Тиазолидиндионы, как и метформин, повышают поглощение и утилизацию глюкозы в периферических органах и уменьшают глюконеогенез в печени, тем самым снижая инсулинорезистентность. В рамках исследования DREAM розиглитазон снизил заболеваемость СД второго типа на 60% в течение 3-х лет, однако его применение ассоциируется со значительными побочными эффектами, такими как прибавка веса (в среднем на 2,2 кг в группе вмешательства по сравнению с контрольной группой), повышение риска сердечной недостаточности (0,5% против 0,1%)

и общей частоты сердечно-сосудистых событий (2,9% против 2,1%). В более позднем канадском исследовании CANOE была показана эффективность комбинации низких доз розиглитазона и метформина в отношении уменьшения заболеваемости СД второго типа с низким риском развития побочных эффектов. Так, частота новых случаев СД в группе активного лечения составила 14%, а в группе плацебо — 39%. В целом в настоящее время тиазолидиндионы, несмотря на их значительный профилактический эффект, не могут быть рекомендованы для применения у пациентов с предиабетом из соображений безопасности, так как эти препараты способствуют прибавке веса, обладают гепатотоксичностью, повышают частоту сердечно-сосудистых осложнений и, возможно, рака мочевого пузыря [47, 48].

В последнее время широко обсуждается использование пробиотической биотерапии для поддержания соответствующей кишечной флоры, что может представлять собой эффективное раннее вмешательство при гипергликемии. Существует исследование, которое разработано для определения гипогликемического эффекта и безопасности введения бифидобактерий и берберина недавно диагностированным пациентам с предиабетом. Оно выявило снижение глюкозы в плазме натощак по сравнению с исходным уровнем через 16 недель лечения [75].

В настоящее время проведено исследование, посвященное эффективности нормализации кишечной микрофлоры, как метода профилактики и лечения предиабета. Вмешательства представляют собой капсулированный *Lactobacillus rhamnosus* HN001 (6×10^9 колониеобразующих единиц/день) (А) и злаки, содержащие 4 г β -глюкана (В), капсулы плацебо (О1) и каша с низким содержанием калорий (О2). В рамках данного исследования участники получали 6-месячное вмешательство в следующих группах: АВ, АО1, ВО2 и О1О2. Первичный результат — уровень HbA1c через 6 месяцев, последующее наблюдение через 9 месяцев оценит долгосрочную эффективность данных вмешательств [76].

Учеными доказано, что абсцизовая кислота может улучшить гомеостаз глюкозы и уменьшить воспаление у млекопитающих, активируя лантионин-синтетазу C-like 2 (LANCL2). Данное исследование посвящено изучению двух экстрактов плодов инжира (FFE) с разной концентрацией абсцизовой кислоты: экстракт FFE-10X содержал ≥ 300 ppm абсцизовой кислоты, а экстракт FFE-50X — ≥ 50 ppm абсцизовой кислоты. Применяли четыре напитка: 1) 100 мг FFE-50X, 2) 200 мг FFE-50X, 3) 600 мг FFE-10X и 4) 1200 мг FFE-10X. В рандомизированном двойном слепом перекрестном исследовании 10 здоровых взрослых потребляли 4 тестовых напитка, оценивали гликемический индекс (GI) и инсулинемический индекс (II). Тестовые напитки, содержащие 200 мг FFE-50X и 1200 мг FFE-10X, значительно снижали значения GI на 25% ($p=0,001$) и 24% ($p=0,002$) соответственно. Добавление FFE к раствору глюкозы

значительно снижало значения Π при всех дозировках и демонстрировало явное снижение доза-эффект: FFE-50X при 100 мг и 200 мг (-14% ($p < 0,05$) и -24% ($p = 0,01$)), соответственно) и FFE-10X в дозах 600 и 1200 мг (-16% ($p < 0,05$) и -24% ($p = 0,01$)), соответственно). Таким образом, добавка FFE является многообещающим вмешательством для коррекции постпрандиального уровня глюкозы и гомеостаза инсулина и является возможным дополнительным лечением при хронических нарушениях обмена веществ, таких как предиабет [77].

Ещё одно исследование включало пациентов с предиабетом, которым вводили коэнзим Q10, показало значительное снижение значений индекса инсулинорезистентности НОМА-IR, на основании чего сделано предположение, что введение коэнзима Q10 пациентам с НТГ может замедлить прогрессирование от предиабета до явного диабета [78].

Таким образом, предиабет, особенно у лиц молодого и среднего возраста, является важной медико-социальной проблемой. Однако, представленные методы коррекции нарушений углеводного обмена не имеют на сегодняшний день достаточной доказательной базы, активно ведутся исследования в данном направлении, изучается эффективность и безопасность применяемых средств. До сих пор остается актуальным вопрос разработки комплекса целевых мероприятий по профилактике, раннему выявлению и своевременному началу лечения предиабета, что представляет научно-практический интерес.

Вклад авторов рукописи в работу

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

Пырикова Н.В. (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-4387-7737>): разработка концепции и дизайна, обоснование и написание рукописи, окончательное утверждение для публикации рукописи, ответственный за все аспекты работы

Осипова И.В. (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-6845-6173>): проверка критически важного интеллектуального содержания

Полякова И.Г. (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-5575-2451>): обоснование и написание рукописи

Author Contribution:

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

Pyrikova N.V. (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-4387-7737>): development of the concept and design, justification and writing of the manuscript, final approval for the publication of the manuscript, responsible for all aspects of the work

Osipova I.V. (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-6845-6173>): verification of critical intellectual content

Polyakova I.G. (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-5575-2451>): substantiation and writing of the manuscript

Список литературы/ References:

1. Барбараш О.Л., Воевода М.И., Галстян Г.Р. и др. Предиабет как междисциплинарная проблема: определение, риски, подходы к диагностике и профилактике сахарного

диабета 2 типа и сердечно-сосудистых осложнений.

Российский кардиологический журнал. 2019; 24(4): 83-91. doi: 10.15829/1560-4071-2019-4-83-91.

- Barbarash O.L., Voevoda M.I., Galstyan G.R. Prediabetes as an interdisciplinary problem: definition, risks, approaches to the diagnosis and prevention of type 2 diabetes and cardiovascular complications. Russian Journal of Cardiology. 2019; 24(4): 83-91. doi: 10.15829/1560-4071-2019-4-83-91 [in Russian].
2. Cho N.H., Shaw J.E., Karuranga S. et al. IDF diabetes atlas: global estimates of diabetes prevalence for 2017 and projections for 2045. Diabetes Res Clin Pract. 2018; 138: 271-281.
3. International diabetes federation. Diabetes Atlas 7th edition. [Electronic resource]. URL: <https://www.idf.org/e-library/epidemiology-research/diabetes-atlas/13-diabetes-atlas-seventh-edition.html>. (date of the application: 17.06.2020).
4. Gujral U.P., Mohan V., Pradeepa R. et al. Ethnic variations in diabetes and prediabetes prevalence and the roles of insulin resistance and cell function: the CARRS and NHANES studies. J ClinTransl Endocrinol. 2016; 4: 19-27. doi: 10.1016/j.jcte.2016.02.004.
5. Menke A., Casagrande S., Geiss L. et al. Prevalence of and trends in diabetes among adults in the United States, 1988–2012. J Am Med Assoc. 2015; 314: 1021-1029. doi: 10.1001/jama.2015.10029.
6. Andes L.J., Cheng Y.J., Rolka D.B. et al. Prevalence of Prediabetes Among Adolescents and Young Adults in the United States, 2005–2016. JAMA Pediatr. 2019:e194498. doi: 10.1001/jamapediatrics.2019.4498.
7. Коннов М.В., Деев А.Д. Собственные и родительские предикторы предиабета у детей лиц с ранней ишемической болезнью сердца. Кардиология. 2017; 57(6): 16-21. doi: 10.18087/cardio.2019.7.10266.
Konnov M.V., Deev A.D. Own and parental predictors of prediabetes in children of individuals with early coronary heart disease. Cardiology. 2017; 57(6): 16-21. doi: 10.18087/cardio.2019.7.10266 [in Russian].
8. Lyu Y.S., Kim S.Y., Bae H.Y. et al. Prevalence and Risk Factors for Undiagnosed Glucose Intolerance Status in Apparently Healthy Young Adults Aged <40 Years: The Korean National Health and Nutrition Examination Survey 2014–2017. Int J Environ Res Public Health. 2019; 16(13). pii: E2393. doi: 10.3390/ijerph16132393.
9. Wang L., Gao P., Zhang M. et al. Prevalence and Ethnic Pattern of Diabetes and Prediabetes in China in 2013. JAMA. 2017; 27:2515-2523. doi: 10.1001/jama.2017.7596.
10. Younes N., Atallah M., Alam R. et al. HbA1c and blood pressure measurements: relation with gender, body mass index, study field and lifestyle in Lebanese students. Endocr Pract. 2019; 25(11): 1101-1108. doi: 10.4158/EP-2019-0163.
11. Fazli G.S., Moineddin R., Bierman A.S. et al. Ethnic differences in prediabetes incidence among immigrants to Canada: a population-based cohort study. BMC Med. 2019; 17(1): 100. doi: 10.1186/s12916-019-1337-2.
12. Дедов И.И., Шестакова М.В., Галстян Г.Р. Распространенность сахарного диабета 2 типа у взрослого населения России (исследование NATION). Сахарный диабет. 2016; 19(2): 104-112. doi:10.1016/j.diabres.2016.02.010.
Dedov I., Shestakova M., Galstyan G. The prevalence of type 2 diabetes mellitus in the adult population of Russia (NATION study). Diabetes. 2016; 19(2): 104-112. doi:10.1016/j.diabres.2016.02.010 [in Russian].
13. Breyer M.K., Ofenheimer A., Altziebler J. et al. Marked differences in prediabetes and diabetes associated comorbidities between men and women — epidemiological results from a general population-based cohort aged 6–80 years — the LEAD (Lung, hEart, sociAl, boDy) study. Eur J Clin Invest. 2020:e13207. doi: 10.1111/eci.13207.
14. Al Amri T., Bahjri S., Al-Raddadi R. et al. The Association Between Prediabetes and Dyslipidemia Among Attendants of Primary Care Health Centers in Jeddah, Saudi Arabia. Diabetes Metab Syndr Obes. 2019; 12: 2735-2743. doi: 10.2147/DMSO.S233717.

15. Mainous A.G., Tanner R.J., Baker R. et al. Prevalence of prediabetes in England from 2003 to 2011: population-based, cross-sectional study. *BMJ Open*. 2014; 4:e005002. doi: 10.1136/bmjopen-2014-005002.
16. American Diabetes Association. 2. Classification and Diagnosis of Diabetes: Standards of Medical Care in Diabetes — 2018. *Diabetes Care*. 2018; 41(Suppl 1):S13–S27. doi: 10.2337/dc18-S002.
17. Standards of specialized diabetes care. Edited by Dedov I., Shestakova M.V., Mayorov A.Y. 8th edition. 2017; 20,15:1-121. doi: 10.14341/DM20171S8.
18. Huang Y., Cai X., Mai W. et al. Association between prediabetes and risk of cardiovascular disease and all cause mortality: systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 2016; 355:i5953. doi: 10.1136/bmj.i5953
19. Zhang Z., Monro J., Venn B.J. Development and Evaluation of an Internet-Based Diabetes Nutrition Education Resource. *Nutrients*. 2019 May 28;11(6). pii: E1217. doi: 10.3390/nu11061217.
20. Недогода С.В., Барыкина И.Н., Саласюк А.С. и др. Предиабет: основные причины, симптомы, профилактика и лечение. *Лекарственный вестник*. 2018; 12, 70(2): 3-13. Nedogoda S.V., Barykina I.N., Salasyuk A.S. Prediabetes: the main causes, symptoms, prevention and treatment. *Medicinal Bulletin*. 2018; 12, 70(2): 3-13 [in Russian].
21. Lee M., Saver J.L., Hong K.S. et al. Effect of pre-diabetes on future risk of stroke: meta-analysis. *Br Med J*. 2012; 344:e3564. doi: 10.1136/bmj.e3564.
22. Huo X., Gao L., Guo L. et al. Risk of non-fatal cardiovascular diseases in early-onset versus late-onset type 2 diabetes in China: A cross-sectional study. *Lancet. Diabetes Endocrinol*. 2016; 4: 115-124. doi: 10.1016/S2213-8587(15)00508-2.
23. Hui Y., Wang J., An Y. et al. Premature death and risk of cardiovascular disease in young-onset diabetes: A 23-year follow-up of the Da Qing Diabetes Study. *Endocrine*. 2019; 65: 46-52. doi: 10.1007/s12020-019-01928-7.
24. Lee G., Kim S.M., Choi S. et al. The effect of change in fasting glucose on the risk of myocardial infarction, stroke, and all-cause mortality: a nationwide cohort study. *Cardiovasc Diabetol*. 2018; 17: 51. doi: 10.1186/s12933-018-0694-z.
25. Warren B., Pankow J.S., Matsushita K. et al. Comparative prognostic performance of definitions of prediabetes: a prospective cohort analysis of the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2017 Jan; 5(1): 34-42. doi: 10.1016/S2213-8587(16)30321-7.
26. Kristensen S.L., Preiss D., Jhund P.S. et al. Risk Related to Pre-Diabetes Mellitus and Diabetes Mellitus in Heart Failure With Reduced Ejection Fraction: Insights From Prospective Comparison of ARNI With ACEI to Determine Impact on Global Mortality and Morbidity in Heart Failure Trial. *Circ Heart Fail*. 2016; 9(1). pii: e002560. doi: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.115.002560.
27. Saleem S.M., Jan S.S., Haq I. et al. Identification of risk factors affecting impaired glucose metabolism among the adult population of district Srinagar. *Diabetes Metab Syndr*. 2019; 13(2): 1047-1051. doi: 10.1016/j.dsx.2019.01.023.
28. Rodriguez-Segade S., Rodriguez J., Camiña F. et al. Prediabetes defined by HbA1c and by fasting glucose: differences in risk factors and prevalence. *Acta Diabetol*. 2019; 56(9): 1023-1030. doi: 10.1007/s00592-019-01342-5.
29. Cuschieri S., Grech S. Closing the gap — Is type 2 diabetes awareness enough to prevent the growing epidemic? *Diabetes Metab Syndr*. 2019; 13(3): 1739-1744. doi: 10.1016/j.dsx.2019.03.044.
30. Man REK, Charumathi S., Gan ATL. et al. Cumulative incidence and risk factors of prediabetes and type 2 diabetes in a Singaporean Malay cohort. *Diabetes Res Clin Pract*. 2017; 127: 163-171. doi: 10.1016/j.diabres.2017.03.007.
31. Ligthart S., van Herpt TTW., Leening MJG. et al. Lifetime risk of developing impaired glucose metabolism and eventual progression from prediabetes to type 2 diabetes: a prospective cohort study. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2016; 4: 44-51. doi: 10.1016/S2213-8587(15)00362-9.
32. Sánchez E., Betriu À., López-Cano C. et al. ILERVAS project collaborators. Characteristics of atheromatosis in the prediabetes stage: a cross-sectional investigation of the ILERVAS project. *Cardiovasc Diabetol*. 2019; 18(1): 154. doi: 10.1186/s12933-019-0962-6.
33. Helck A., Bianda N., Canton G. et al. Intra-individual comparison of carotid and femoral atherosclerotic plaque features with in vivo MR plaque imaging. *Int J Cardiovasc Imaging*. 2015; 31: 1611-1618. doi: 10.1007/s10554-015-0737-4.
34. Altin C., Sade L.E., Gezmiş E. et al. Assessment of epicardial adipose tissue and carotid/femoral intima media thickness in insulin resistance. *J Cardiol*. 2017; 69: 843-850. doi: 10.1016/j.jjcc.2016.08.006.
35. Acar B., Ozeke O., Karakurt M. et al. Association of Prediabetes With Higher Coronary Atherosclerotic Burden Among Patients With First Diagnosed Acute Coronary Syndrome. *Angiology*. 2019; 70(2): 174-180. doi: 10.1177/0003319718772420.
36. Сумин А.Н., Безденежных Н.А., Безденежных А.В. и др. Предоперационный статус и госпитальные осложнения коронарного шунтирования у пациентов с предиабетом и сахарным диабетом 2 типа. *Российский кардиологический журнал*. 2018; (5): 40-48. doi: 10.15829/1560-4071-2018-5-40-48. Sumin A.N., Bezdenzhnykh N.A., Bezdenzhnykh A.V. Pre-surgery status and in-hospital complications of coronary bypass grafting in prediabetes and type 2 diabetes patients. *Russian Journal of Cardiology*. 2018; (5): 40-48. doi: 10.15829/1560-4071-2018-5-40-48 [in Russian].
37. Ferrannini E. Definition of intervention points in prediabetes. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2014; 2: 667-675. doi: 10.1016/S2213-8587(13)70175-X.
38. Buysschaert M., Medina J.L., Bergman M. et al. Prediabetes and associated disorders. *Endocrine*. 2015; 48: 371-393. doi: 10.1007/s12020-014-0436-2.
39. Wasserman D.H., Wang T.J., Brown N.J. The vasculature in prediabetes. *Circ Res*. 2018; 122: 1135-1150. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.118.311912.
40. Park G.M., Cho Y.R., Lee S.W. et al. Prediabetes is not a risk factor for subclinical coronary atherosclerosis. *Int J Cardiol*. 2017; 243: 479-484. doi: 10.1016/j.ijcard.2017.05.073.
41. Reis J.P., Allen N.B., Bancks M.P. et al. Duration of diabetes and prediabetes during adulthood and subclinical atherosclerosis and cardiac dysfunction in middle age: the CARDIA study. *Diabetes Care*. 2018; 41: 731-738. doi: 10.2337/dc17-2233.
42. Krysiak R., Szkróbka W., Okopień B. Sexual functioning and depressive symptoms in men with various types of prediabetes: a pilot study. *Int J Impot Res*. 2018; 30(6): 327-334. doi: 10.1038/s41443-018-0050-6.
43. Krysiak R., Drosdzol-Cop A., Skrzypulec-Plinta V. et al. Sexual functioning and depressive symptoms in women with various types of prediabetes — a pilot study. *Endokrynol Pol*. 2018; 69(2): 175-181. doi: 10.5603/EP.2018.0021.
44. Serlachius A., Elovainio M., Juonala M. et al. The Association Between Social Support, Body Mass Index and Increased Risk of Prediabetes: the Cardiovascular Risk in Young Finns Study. *Int J Behav Med*. 2017; 24(2): 161-170. doi: 10.1007/s12529-016-9597-0.
45. Hilding A., Shen C., Östenson C.G. Social network and development of prediabetes and type 2 diabetes in middle-aged Swedish women and men. *Diabetes Res Clin Pract*. 2015; 107(1): 166-177. doi: 10.1016/j.diabres.2014.09.057.
46. 2017 IDF clinical practice recommendations for managing type 2 diabetes in primary care. [Electronic resource]. URL: <https://www.idf.org/e-library/guidelines/128-idf-clinical-practice-recommendations-formanaging-type-2-diabetes-in-primary-care.html>. (date of the application: 17.06.2020).
47. NICE 2017 Type 2 diabetes: prevention in people at high risk. [Electronic resource]. URL: [nice.org.uk/guidance/ph38](https://www.nice.org.uk/guidance/ph38). (date of the application: 17.06.2020).

48. Diabetes Canada Clinical Practice Guidelines Expert Committee, Ekoe JM, Goldenberg R, Katz P. Screening for Diabetes in Adults. *Can J Diabetes*. 2018; 42 Suppl 1:S16-S19. doi:10.1016/j.cjcd.2017.10.004.
49. Wang G., Radovick S., Xu X. et al. Strategy for early identification of prediabetes in lean populations: New insight from a prospective Chinese twin cohort of children and young adults. *Diabetes Res Clin Pract*. 2018; 146: 101-110. doi: 10.1016/j.diabres.2018.10.003.
50. Davis P.J., Liu M., Sherman S. et al. HbA1c, lipid profiles and risk of incident type 2 Diabetes in United States Veterans. *PLoS One*. 2018 Sep 13; 13(9):e0203484. doi:10.1371/journal.pone.0203484.
51. Vistisen D., Witte D.R., Brunner E.J. et al. Risk of Cardiovascular Disease and Death in Individuals With Prediabetes Defined by Different Criteria: The Whitehall II Study. *Diabetes Care*. 2018 Apr; 41(4): 899-906. doi:10.2337/dc17-2530.
52. Paprott R., Scheidt-Nave C., Heidemann C. Determinants of Change in Glycemic Status in Individuals with Prediabetes: Results from a Nationwide Cohort Study in Germany. *J Diabetes Res*. 2018; 2018: 5703652. doi: 10.1155/2018/5703652.
53. Fares S., Said MSM., Ibrahim W. et al. Accuracy of salivary glucose assessment in diagnosis of diabetes and prediabetes. *Diabetes Metab Syndr*. 2019; 13(2): 1543-1547. doi: 10.1016/j.dsx.2019.03.010.
54. Mahat R.K., Singh N., Rathore V. Association of myeloperoxidase with cardiovascular disease risk factors in prediabetic subjects. *Diabetes Metab Syndr*. 2019; 13(1): 396-400. doi: 10.1016/j.dsx.2018.10.016.
55. Mahat R.K., Singh N., Rathore V. et al. Cross-sectional correlates of oxidative stress and inflammation with glucose intolerance in prediabetes. *Diabetes Metab Syndr*. 2019; 13(1): 616-621. doi: 10.1016/j.dsx.2018.11.045.
56. Yoshida N., Miyake T., Yamamoto S. et al. The Serum Creatinine Level Might Be Associated with the Onset of Impaired Fasting Glucose: A Community-based Longitudinal Cohort Health Checkup Study. *Intern Med*. 2019; 58(4): 505-510. doi: 10.2169/internalmedicine.0760-18.
57. Jiménez-Lucena R., Camargo A., Alcalá-Díaz J.F. et al. A plasma circulating miRNAs profile predicts type 2 diabetes mellitus and prediabetes: from the CORDIOPREV study. *Exp Mol Med*. 2018; 50(12): 168. doi: 10.1038/s12276-018-0194-y.
58. Al-Hamdan R., Avery A., Salter A. et al. Identification of Education Models to Improve Health Outcomes in Arab Women with Pre-Diabetes. *Nutrients*. 2019; 11(5): pii: E1113. doi: 10.3390/nu11051113.
59. Li G., Zhang P., Wang J. et al. Cardiovascular mortality, all-cause mortality, and diabetes incidence after lifestyle intervention for people with impaired glucose tolerance in the Da Qing diabetes prevention study: a 23-year follow-up study. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2014; 2(6): 474-480. doi: 10.1016/S2213-8587(14)70057-9.
60. Saslow L.R., Daubenmier J.J., Moskowitz J.T. et al. Twelve-month outcomes of a randomized trial of a moderate-carbohydrate versus very low-carbohydrate diet in overweight adults with type 2 diabetes mellitus or prediabetes. *Nutr Diabetes*. 2017; 7(12): 304. doi: 10.1038/s41387-017-0006-9.
61. Sluik D., Brouwer-Brolsma E.M., Berendsen AAM. et al. Protein intake and the incidence of pre-diabetes and diabetes in 4 population-based studies: the PREVIEW project. *Am J Clin Nutr*. 2019; 109(5): 1310-1318. doi: 10.1093/ajcn/nqy388.
62. Muscogiuri G., Barrea L., Di Somma C. et al. Patient empowerment and the Mediterranean diet as a possible tool to tackle prediabetes associated with overweight or obesity: a pilot study. *Hormones (Athens)*. 2019; 18(1): 75-84. doi: 10.1007/s42000-018-0090-9.
63. Mirmiran P., Carlström M., Bahadoran Z. et al. Long-term effects of coffee and caffeine intake on the risk of pre-diabetes and type 2 diabetes: Findings from a population with low coffee consumption. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2018; 28(12): 1261-1266. doi: 10.1016/j.numecd.2018.09.001.
64. RezkAllah S.S., Takla M.K. Effects of Different Dosages of Interval Training on Glycemic Control in People With Prediabetes: A Randomized Controlled Trial. *Diabetes Spectr*. 2019; 32(2): 125-131. doi: 10.2337/ds18-0024.
65. Bock B.C., Dunsiger S.I., Wu W.C. et al. Reduction in HbA1c with Exercise videogames among participants with elevated HbA1c: Secondary analysis of the Wii Heart Fitness trial. *Diabetes Res Clin Pract*. 2019; 154: 35-42. doi: 10.1016/j.diabres.2019.06.011.
66. Strauss S.M., McCarthy M. Arthritis-Related Limitations Predict Insufficient Physical Activity in Adults With Prediabetes Identified in the NHANES 2011-2014. *Diabetes Educ*. 2017; 43(2): 163-170. doi: 10.1177/0145721717691849.
67. Sandoval-Rosario M., Nayeri B.M., Rascon A. et al. Prevalence of Arthritis Among Adults with Prediabetes and Arthritis-Specific Barriers to Important Interventions for Prediabetes — United States, 2009-2016. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2018; 67(44): 1238-1241. doi: 10.15585/mmwr.mm6744a4.
68. Dunbar J.A., Hernan A.L., Janus E.D. on behalf of the Melbourne Diabetes Prevention Study (MDPS) research group, et al. Challenges of diabetes prevention in the real world: results and lessons from the Melbourne Diabetes Prevention Study. *BMJ Open Diabetes Res Care*. 2015; 3:e000131. doi: 10.1136/bmjdr-2015-000131.
69. DPPOS. *Lancet Diabetes Endocrinol*. Published online September 14, 2015. [Electronic resource]. URL: [http://dx.doi.org/10.1016/S2213-8587\(15\)00291-0](http://dx.doi.org/10.1016/S2213-8587(15)00291-0) (date of the application: 17.06.2020).
70. Garber A.J., Abrahamson M.J., Barzilay J.I. et al. AACE/ACE Comprehensive type 2 diabetes management algorithm 2017. *Endocrine Practice*. 2017; 23(2): 207-227. doi:10.4158/CS-2018-0535.
71. Goldberg R.B., Temprosa M.G., Mather K.J. et al. Lifestyle and metformin interventions have a durable effect to lower CRP and tPA levels in the Diabetes Prevention Program except in those who develop diabetes. *Diabetes Care*. 2014; 37(8): 2253-2260. doi: 10.2337/dc13-2471.
72. Mohan M., Al-Talabany S., McKinnie A. et al. Metformin regresses left ventricular hypertrophy in normotensive patients with coronary artery disease without type 2 diabetes mellitus — the met-remodel trial. *Heart*. 2018; 104:A6. doi: 10.1136/heartjnl-2018-BCS.6.
73. Zhou L., Liu H., Wen X. et al. Effects of metformin on blood pressure in nondiabetic patients. *J Hypertens*. 2017; 35(1): 18-26. doi: 10.1097/HJH.0000000000001119.
74. Goldberg R.B., Aroda V.R., Bluemke D.A. et al. Effect of Long-Term Metformin and Lifestyle in the Diabetes Prevention Program and Its Outcome Study on Coronary Artery Calcium. *Circulation*. 2017; 136(1): 52-64. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.116.025483.
75. Ming J., Xu S., Liu C. et al. Effectiveness and safety of bifidobacteria and berberine in people with hyperglycemia: study protocol for a randomized controlled trial. *Trials*. 2018; 19(1): 72. doi: 10.1186/s13063-018-2438-5.
76. Barthow C., Hood F., McKinlay E. et al. Food 4 Health — He Oranga Kai: Assessing the efficacy, acceptability and economic implications of *Lactobacillus rhamnosus* HN001 and β -glucan to improve glycated haemoglobin, metabolic health, and general well-being in adults with pre-diabetes: study protocol for a 2 x 2 factorial design, parallel group, placebo-controlled randomized controlled trial, with embedded qualitative study and economic analysis. *Trials*. 2019; 20(1): 464. doi: 10.1186/s13063-019-3553-7.
77. Atkinson F.S., Villar A., Mulà A. et al. Absciscic Acid Standardized Fig (*Ficus carica*) Extracts Ameliorate Postprandial Glycemic and Insulinemic Responses in Healthy Adults. *Nutrients*. 2019; 11(8): pii: E1757. doi: 10.3390/nu11081757.
78. Yoo J.Y., Yum K.S. Effect of Coenzyme Q10 on Insulin Resistance in Korean Patients with Prediabetes: A Pilot Single-Center, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study. *Biomed Res Int*. 2018; 2018:1613247. eCollection 2018. doi: 10.1155/2018/1613247.

А.И. Абдрахманова*^{1,2}, Н.Б. Амиров^{3,4}, Н.А. Цибульский⁵

¹— ФГАОУ ВО «Казанский (Приволжский) федеральный университет», кафедра Фундаментальных основ клинической медицины, Казань, Россия

²— ГАУЗ «Межрегиональный клинико-диагностический центр», отделение кардиологии, Казань, Россия

³— ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России, кафедра поликлинической терапии и общей врачебной практики, Казань, Россия

⁴— МСЧ МВД России по РТ, Казань, Россия

⁵— ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, кафедра кардиологии, рентгенэндоваскулярной и сердечно-сосудистой хирургии, Казань, Россия

ПРИМЕНЕНИЕ ПЕРФУЗИОННОЙ ТОМОСЦИНТИГРАФИИ МИОКАРДА ПРИ БЕЗБОЛЕВОЙ ИШЕМИИ МИОКАРДА (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

A.I. Abdrakhmanova*^{1,2}, N.B. Amirov^{3,4}, N.A. Cibulkin⁵

¹ — Kazan (Volga Region) Federal University, Department of Fundamental Foundations of Clinical Medicine, Kazan, Russia

² — Interregional Clinical Diagnostic Center, Department of Cardiology, Kazan, Russia

³ — Kazan State Medical University, Ministry of Health of Russia, Department of Polyclinic Therapy and General Medical Practice, Kazan, Russia

⁴ — Medical sanitary unit of the Ministry of Internal Affairs of Russia in the Republic of Tatarstan, Kazan, Russia

⁵ — Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Ministry of Health of Russia, Department of Cardiology, X-ray Endovascular and Cardiovascular Surgery, Kazan, Russia

Application of Perfusion Single Photon Emission Computed Tomography of the Myocardium in Pain-Free Myocardial Ischemia

Резюме

В представленном обзоре медицинской литературы приведены данные об использовании метода однофотонной эмиссионной компьютерной томографии миокарда у пациентов с безболевым ишемическим синдромом. Проблема в том, безболевым ишемическим синдромом миокарда может быть первым проявлением ишемической болезни сердца, и повышать риск сердечно — сосудистых осложнений в несколько раз. Оценка состояния морфофункциональных процессов в миокарде является основной целью диагностической визуализации с помощью однофотонной эмиссионной компьютерной томографии миокарда. Этот метод позволяет получить трехмерное изображение левого желудочка с информацией о распределении объема перфузии по миокарду, дает возможность более диагностировать безболевым ишемическим синдромом миокарда. Проведение однофотонной эмиссионной компьютерной томографии в режиме ЭКГ-синхронизации позволяет визуализировать кинетику стенок миокарда в различные фазы сердечного цикла и тем самым одновременно оценивать функциональное состояние миокарда левого желудочка. Показатели сократительной функции миокарда левого желудочка в участках преходящей гипоперфузии могут быть предикторами кардиальных событий после перенесенного инфаркта миокарда и независимым предикторами периоперационных кардиальных событий у паци-

*Контакты: Алсу Ильдусовна Абдрахманова, e-mail: alsuchaa@mail.ru

*Contacts: Alsu I. Abdrakhmanova, e-mail: alsuchaa@mail.ru

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-0769-3682>

ентов, подвергающихся кардиохирургическому вмешательству. Сочетание однофотонной эмиссионной компьютерной томографии миокарда с физической нагрузкой или фармакологическими тестами помогает выявить коронарный стеноз среди обследованных с безболевым ишемией миокарда, выявить показания для проведения инвазивных исследований. Перфузионная однофотонной эмиссионной компьютерной томографии миокарда — необходимый инструмент для стратификации риска и оценки прогноза заболеваний миокарда у асимптомных пациентов с безболевым ишемией миокарда.

Ключевые слова: безболевая ишемия миокарда, однофотонная эмиссионная компьютерная томография миокарда

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 14.05.2020 г.

Принята к публикации 28.07.2020 г.

Для цитирования: Абдрахманова А.И., Амиров Н.Б., Цибулькин Н.А. ПРИМЕНЕНИЕ ПЕРФУЗИОННОЙ ТОМОСЦИНТИГРАФИИ МИОКАРДА ПРИ БЕЗБОЛЕВОЙ ИШЕМИИ МИОКАРДА (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ). Архивъ внутренней медицины. 2020; 10(5): 340-347. DOI: 10.20514/2226-6704-2020-10-5-340-347

Abstract

This literature review provides data on the use of single-photon emission computed tomography of myocardium in silent myocardial ischemia. The presence of silent myocardial ischemia increases the risk of cardiovascular complications several times and may be the first manifestation of coronary heart disease. Assessing the state of morphofunctional processes in the myocardium is the main goal of diagnostic imaging using single-photon emission computed tomography of the myocardium. This allows to get three-dimensional image of left ventricle with information about distribution of perfusion volume across myocardium, makes it possible to more accurately differentiate such condition as silent myocardial ischemia. Conducting single-photon emission computed tomography in ECG synchronization mode allows you to visualize the kinetics of the myocardial walls in different phases of the cardiac cycle and thereby simultaneously assess the functional state of the left ventricular myocardium. Indicators of contractile function of the left ventricular myocardium in areas of transient hypoperfusion can be predictors of cardiac events after myocardial infarction and independent predictors of perioperative cardiac events in patients undergoing cardiac surgery. Performing single-photon emission computed tomography in ECG-synchronization mode allows visualizing kinetics of myocardial walls in different phases of cardiac cycle and thereby simultaneously assessing functional state of left ventricle myocardium. In combination with physical exercise and pharmacological tests, it helps to identify coronary stenosis among patients with silent myocardial ischemia. Perfusion single-photon emission computed tomography of myocardium is a necessary tool for stratification and assessment of prognosis of cardiac diseases in asymptomatic patients.

Key words: *silent myocardial ischemia, perfusion scintigraphy*

Conflict of interests

The authors declare no conflict of interests

Sources of funding

The authors declare no funding for this study

Article received on 14.05.2020

Accepted for publication on 28.07.2020

For citation: Abdrahmanova A.I., Amirov N.B., Cibulkin N.A. Application of Perfusion Single Photon Emission Computed Tomography of the Myocardium in Pain-Free Myocardial Ischemia. The Russian Archives of Internal Medicine. 2020; 10(5): 340-347. DOI: 10.20514/2226-6704-2020-10-5-340-347

ББИМ — безболевая ишемия миокарда, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ИМ — инфаркт миокарда, КА — коронарная артерия, КАГ — коронароангиография, КСО — конечно-систолический объем, ЛЖ — левый желудочек, ОЭКТ — однофотонная эмиссионная компьютерная томография, ФВ — фракция выброса, ФН — физическая нагрузка, ЭКГ — электрокардиография, ЭхоКГ — эхокардиография

Жизнеугрожающие состояния, связанные с окклюзией коронарных артерий (КА), в первую очередь, инфаркт миокарда (ИМ) и внезапная сердечная смерть, являются распространенными проявлениями атеротромботических сосудистых заболеваний. Наличие безболевого ишемии миокарда (ББИМ) повышает риск развития внезапной сердечной смерти в 10 раз, нарушений ритма сердца в — 2 раза, ИМ и застойной сердечной недостаточности — в 4,5 раза [1-3]. При повреждении, вызванном ишемией миокарда, происходит ряд патологических процессов, из которых нарушение перфузии — более точный и ранний маркер ишемии, чем ЭКГ-

изменения или определение диссинергии [4]. Оценка состояния морфофункциональных процессов в миокарде (сократимости, перфузии, склерозирования, ишемии, гибернации, иннервации) является основной целью диагностической визуализации с помощью радионуклидных методов [5], которые имеют высокую воспроизводимость, позволяющую оценивать динамику указанных процессов [6]. Однофотонная эмиссионная компьютерная томография (ОЭКТ), являясь «золотым» стандартом оценки преходящей ишемии миокарда, позволяет оценить кровоснабжение миокарда на уровне микроциркуляции и определить степень повреждения кардио-

миоцитов. Распределение радиофармацевтических препаратов в миокарде зависит как от самой перфузии, так и от целостности сарколеммы кардиомиоцита. Используемые для данного метода препараты на основе короткоживущего изотопа технеция-99m (^{99m}Tc -МИБИ и ^{99m}Tc -тетрафосмин), распределяются в миокарде пропорционально кровотоку, с одной стороны отражая перфузию, а с другой, являясь липофильными катионами, путем пассивной диффузии (по электрохимическому градиенту) проникают через клеточную мембрану. Затем они более стабильно связываются с митохондриальной мембраной и, таким образом, отражают состоятельность энергетической цепи клетки, являясь маркерами ее жизнеспособности [7].

Проведение перфузионной ОЭКТ в режиме ЭКГ-синхронизации позволяет визуализировать кинетику стенок миокарда в различные фазы сердечного цикла и, тем самым, одновременно оценивать функциональное состояние миокарда левого желудочка (ЛЖ) [8]. Оценка сократимости производится одновременно с основным перфузионным протоколом, не увеличивая общее время исследования, при этом получаемые данные о сократимости ЛЖ оказываются достаточно точными и воспроизводимыми [9, 10]. Сочетание ОЭКТ с физической нагрузкой (ФН) или фармакологическими тестами помогает выявить коронарный стеноз среди обследованных с ББИМ, так как при стенозировании коронарного сосуда менее 85% в большинстве случаев не происходит снижение кровотока в условиях функционального покоя, и почти 70% острых коронарных событий — результат коронарных поражений, которые не являются гемодинамически значимыми [11, 12]. Провоцируемая неоднородность кровотока проявляется на сцинтиграммах дефектами перфузии миокарда различной степени выраженности. Нарушения перфузии принято подразделять на стабильные и преходящие: стойкие дефекты перфузии могут соответствовать зонам некроза или рубцовых изменений, преходящие дефекты перфузии обычно отражают обратимую ишемию миокарда [13]. Появление стресс-индуцированных дефектов перфузии у больных с коронарной недостаточностью обычно сопровождается нарушениями сократимости ЛЖ. После прекращения нагрузки у большинства пациентов происходит быстрое восстановление контрактильной способности сердца, однако примерно в 30–35% случаев нарушение инотропной функции сохраняется в течение часа после выполнения стресс-теста. Такое длительное сохранение стресс-индуцированной дисфункции ЛЖ считается ранним предиктором развития коронарного тромбоза и может быть использовано в качестве неинвазивного маркера тяжести поражения сосудов [14]. Показатели сократительной функции миокарда ЛЖ в участках преходящей гипоперфузии могут быть предикторами кардиальных событий после перенесенного ИМ. Наиболее точными параметрами, опре-

деляющими прогноз заболевания у пациентов, перенесших ИМ, считаются фракция выброса (ФВ) ЛЖ и конечно-систолический объем (КСО): смертность среди больных ИМ с ФВЛЖ 45% и/или КСО 70 мл значительно ниже, по сравнению с больными ИМ, имеющими ФВЛЖ < 45% и/или КСО > 70 мл [14, 15]. Низкая ФВЛЖ (<30%) является предиктором смерти от кардиальных событий, также, как и наличие выраженных дефектов перфузии. При этом выявление преходящих дефектов перфузии не добавляет отрицательной прогностической значимости такому показателю как низкая ФВЛЖ (менее 30%) из-за высокого риска внезапной сердечной смерти у таких пациентов [3, 15]. Состояние контрактильной функции ЛЖ после острого ИМ может быть одной из главных детерминант прогноза. Анализ результатов ЭКГ-синхронизированной ОЭКТ, выполненной у постинфарктных больных, подтвердил высокую прогностическую ценность метода в стратификации риска кардиальных событий: уменьшение ФВЛЖ до 40% и менее увеличивает риск кардиальных событий в три раза [10, 14]. Показатели контрактильной функции сердца являются независимым предикторами периоперационных кардиальных событий у пациентов, подвергающихся кардиохирургическому вмешательству. При этом оценка объемных показателей и ФВЛЖ особенно важна для пациентов с нормальной перфузией миокарда. Чувствительность и специфичность сцинтиграфии с нагрузкой составляют в среднем 85-90% и 70-75% соответственно [11, 12, 16].

Исследования в группе бессимптомных пациентов после операции коронарного шунтирования доказывают особую прогностическую ценность метода ОЭКТ в первые 6 лет после проведенного хирургического вмешательства. Выявление перфузионных дефектов, стабильных или обратимых, сопряжено с более высоким риском смерти и риском развития нефатального ИМ [2].

Перфузионная ОЭКТ миокарда используется также для стратификации и оценки прогноза заболеваний миокарда. Более ранняя диагностика бессимптомной ишемии миокарда дает точную идентификацию сосудов-виновников, что может предотвратить ненужную интервенционную терапию. В отдельных группах населения неинвазивная визуализация с использованием ОЭКТ позволяет значительно улучшить оценку риска сердечно-сосудистых событий и повысить приверженность к лечению при согласовании профилактических вмешательств с величиной риска [4].

ОЭКТ позиционируется как один из ведущих неинвазивных методов диагностики обструктивных поражений КА у больных с промежуточным результатом предварительных тестов вероятности ИБС. Данный метод обладает достаточно высокой чувствительностью (90–91%) и специфичностью (75–84%). Также ОЭКТ позволяет провести стратификацию риска при ИБС. Продемонстрирована прямая за-

висимость: при увеличении зоны распространения ишемии по ОЭКТ отмечается ежегодный прирост частоты смертей от кардиальных причин и ИМ. ОЭКТ позволяет отобрать больных для реваскуляризации миокарда, т.е. при зоне ишемии миокарда до 10% по данным ОЭКТ, риск смерти от кардиальных причин при реваскуляризации миокарда выше, чем от медикаментозной терапии, а при ишемии более 10% — реваскуляризация миокарда улучшает выживаемость по сравнению с консервативной терапией [3, 17, 18].

Доказано, что результаты ОЭКТ более важны для прогноза, чем количество пораженных артерий при коронароангиографии (КАГ), потому что ОЭКТ дает возможность определения жизнеспособности миокарда. Так, выявление признаков перенесенного ИМ по данным функциональных методов в сочетании с окклюзией инфаркт-зависимой артерии на КАГ и отсутствием признаков жизнеспособности миокарда по результатам ОЭКТ с высокой вероятностью свидетельствует о наличии необратимых рубцовых изменений миокарда в области перенесенного ИМ и отсутствии показаний для чрескожных коронарных вмешательств [19]. В то же время, интенсивность накопления радиофармацевтических препаратов в миокарде, кровоснабжаемом инфаркт-зависимой артерией, может определяться особенностями нарушения его метаболизма [20, 21]. Показано, что летальность пациентов с ИБС растет пропорционально площади зоны преходящей ишемии, достигая 6,5% в год при значениях более 20% от общей площади ЛЖ. Более того, наличие перифокальной ишемии (вокруг зоны рубца после перенесенного ИМ) связано с более высоким риском кардиальной смерти, чем наличие зон ишемии, не связанных с рубцом. Одной из основных диагностических задач нагрузочной ОЭКТ является стратификация групп риска по наличию и выраженности ишемии, индуцированной нагрузкой, ее локализации, преходящей дилатации и дисфункции ЛЖ, снижению фракции выброса ЛЖ [3, 15].

По нашим данным наличие сопутствующей ББИМ патологии (сахарный диабет, гипертония) не влияет на перфузию миокарда [22]. Возможно, это связано с тем, что нарушение перфузии не зависит от происхождения атеросклероза. Острые сердечно-сосудистые события атеросклеротической этиологии не всегда связаны с наличием факторов риска. Другой причиной, полученных нами данных может быть небольшое количество пациентов в изученной группе [22]. В работе Денисенко-Канкия Е.И., и др. (2019) у пациентов, которые имели в анамнезе гипертоническую болезнь и сахарный диабет выявлено достоверное снижение перфузии миокарда при нагрузке по результатам ОФЭКТ [23].

Наличие ИМ ухудшает показатели перфузии и в покое, и в стрессе, но не изменяет показатель стресс-индуцированной преходящей ишемии [22]. Разница в перфузии при наличии перенесенного инфаркта

связана с наличием неперфузионных рубцовых участков.

Степень ухудшения перфузии не зависит от наличия инфаркта, так как жизнеспособный миокард одинаково реагирует на физическую нагрузку. Это указывает на то, что ухудшение процессов перфузии возникают в живом миокарде и не связаны с рубцовыми зонами. Полученные нами данные совпадают с результатами других авторов: так в работе Аншелес А.А. и соав. (2012) у 73 (94,8%) пациентов с ИМ в анамнезе визуализировался стабильный дефект перфузии в зоне, соответствующей данным ЭКГ [24]. При проведении пробы с физической нагрузкой, по результатам нашей работы, у пациентов с ББИМ увеличивался показатель ФВ (независимо от наличия инфаркта) за счет повышения сократимости жизнеспособного миокарда [22]. В работе Аншелес А.А., и др. (2012) у 32% пациентов ФВ после нагрузки снижалась более чем на 3%, у 53% — оставалась практически неизменной, у 15% — повышалась более чем на 3%. Первый и второй случаи трактовались как отсутствие адекватного прироста ФВ после нагрузки. Было предположено, что снижение ФВ после нагрузки связано со степенью преходящей ишемии. Однако, несмотря на наличие тенденции (более тяжелая ишемия приводит к более выраженному снижению ФВ после нагрузки), между показателями была выявлена слабая корреляционная зависимость. [24]

Стресс-тест ухудшает показатели перфузии относительно покоя в 9 сегментах (10, 11, 12, 13, 16, 17, 18, 19) из 19. Такая картина возникает преимущественно при левом типе кровообращения. Физическая нагрузка ухудшает перфузию в боковой стенке ЛЖ и смежных с ней сегментов в связи с отсутствием возможности компенсаторного кровоснабжения из правой коронарной артерии. Можно предположить, что в большинстве случаев патологические изменения происходят в бассейне передней межжелудочковой артерии [22]. По данным литературы, поражение передней межжелудочковой ветви левой коронарной артерии определено в 46,1% при изолированном и сочетанном ее поражении, и реже — в огибающей ветви левой коронарной артерии (25,6%) [25].

Основные показания и ограничения к проведению ОЭКТ представлены в таблице 1.

Определение диагностической значимости и ценности метода синхронизированной с ЭКГ ОЭКТ в сравнении с другими методами визуализации в оценке поражения миокарда и коронарного русла у больных ББИМ не всегда возможно, учитывая различающиеся принципы регистрации.

Так, мультиспиральная компьютерная томография и магнитно-резонансная томография позволяют получить множество объективных численных данных: диаметр сосудов, размеры полостей и других структур, тогда как ОЭКТ либо не позволяет получить эти значения, либо дает их на основании косвенных данных. Но, при всей ценности количественных данных, они не позволяют полноценно оценить со-

стояние сердца. К примеру, такой важнейший показатель, как жизнеспособность миокарда, является, в лучшем случае, полуколичественным, а чаще всего — оценочным, качественным. При положительной пробе стресс-ЭКГ при ОЭКТ у больных ИБС в 100% случаев выявляется преходящая ишемия миокарда, в то время как при отри-

цательной пробе стресс-ЭКГ отсутствие признаков ишемии отмечается лишь в 35% случаев. Случаи сомнительных или не доведенных до диагностических критериев проб влияют на конечный заключительный диагноз состояния перфузии миокарда по данным ОЭКТ, что требует более детального анализа получаемых данных [24].

Таблица 1. Показания и ограничения к проведению ЭКГ-синхронизированной однофотонной эмиссионной компьютерной томографии миокарда
Table 1. Indications and limitations for ECG-synchronized single-photon emission computed tomography of the myocardium

Показания к проведению ОЭКТ/ Indications for SPECT	Ограничения к проведению ОЭКТ/ Limitations for SPECT
Выявление дефектов перфузии миокарда при подозрении на наличие значимых стенозов коронарных артерий/ Detection of myocardial perfusion defects in case of suspicion of significant coronary artery stenosis	Длительность процедуры/ Duration of the procedure
Отбор пациентов на коронароангиографию/ Selection of patients for coronary angiography	
Оценка влияния выявленного атеросклеротического поражения и стенозов коронарных артерий на перфузию миокарда/ Assessment of the effect of the revealed atherosclerotic lesion and coronary artery stenosis on myocardial perfusion	Трудности в интерпретации данных в заднебазальном и нижних отделах межжелудочковой перегородки/ Difficulties in interpreting data in the posterior basal and lower parts of the interventricular septum
Оценка целесообразности и объема планируемого чрескожного коронарного вмешательства, определение симптом-связанной коронарной артерии/ Assessment of the feasibility and volume of the planned percutaneous coronary intervention, determination of symptom-related coronary artery	Низкая чувствительность метода при наличии множественных поражений венечных артерий/ Low sensitivity of the method in the presence of multiple lesions of the coronary arteries
Динамическое наблюдение и оценка эффекта от медикаментозной терапии и вмешательств/ Dynamic observation and assessment of the effect of drug therapy and interventions	Аллергическая реакция на радиофармацевтические препараты/ An allergic reaction to radiopharmaceuticals
Прогноз и стратификация риска при хронической ишемической болезни сердца/ Prognosis and risk stratification in chronic coronary artery disease	
Подозрение на перенесенный инфаркт миокарда (оценка реперфузии, прогноз перед дальнейшими вмешательствами у больных высокого риска)/ Suspicion of myocardial infarction (assessment of reperfusion, prognosis before further interventions in high-risk patients)	Для детей моложе 16 лет/ For children under 16 years of age
Оценка состоятельности функции сердца перед сложными кардиохирургическими и другими операциями/ Assessment of the consistency of the heart function before complex cardiac and other operations	Для женщин репродуктивного возраста в ранние сроки установленной или возможной беременности/ For women of reproductive age in the early stages of a diagnosed or possible pregnancy
Проведение дифференциальной диагностики между коронарной и некоронарной этиологией поражения миокарда/ Differential diagnosis between coronary and non-coronary etiology of myocardial damage	
Оценка состояния перфузии и сократительной функции миокарда при сердечной недостаточности/ Assessment of the state of perfusion and contractile function of the myocardium in heart failure	Технические ограничения по весу пациента/ Technical restrictions on patient weight
Оценка сократимости левого желудочка при сомнительных результатах эхокардиографии/ Assessment of left ventricular contractility in case of questionable results of echocardiography	

Примечание: ОЭКТ — однофотонная эмиссионная компьютерная томография, ЭКГ — электрокардиография
Note: SPECT — single-photon emission computed tomography, ECG — electrocardiography

При анализе сократимости миокарда ОЭКТ предоставляет исчерпывающие количественные данные о движении и утолщении стенок ЛЖ в виде компактных полярных карт. Такой подход позволяет фиксировать только повторяющиеся, воспроизводимые, т.е. достоверные нарушения сократимости с их точной локализацией. В этом отличие ОЭКТ от эхокардиографии и магнитно-резонансной томографии, где анализируется кино-петля только из одного или нескольких сократительных циклов. При ОЭКТ автоматически получают значения систолического движения и утолщения стенок ЛЖ по каждому из сегментов с точностью до 1-2 мм, что позволяет установить критерии нормы, а также дискретизировать нарушения сократимости по балльной системе аналогично баллам нарушения перфузии. В диапазоне ФВ от 20 до 70% при проведении синхронизированной с ЭКГ ОЭКТ ФВ в среднем на 7-9 единиц ниже, чем при оценке с помощью ЭхоКГ. Эти различия обусловлены разными алгоритмами вычисления ФВ, что приводит к различным значениям нормы ФВ по данным двух методов [15].

В большинстве случаев по локализации стабильных и преходящих дефектов перфузии по данным ОЭКТ достоверно прогнозируется наличие поражения в каждой из основных КА. Однако обнаружено, что стенозы до 80% не вызывают преходящей ишемии миокарда в зоне своего бассейна в 71,4% случаев (кроме ствола левой коронарной артерии и проксимального сегмента передней нисходящей коронарной артерии) [24]. Возможно, это связано с тем, что достигнутая нагрузка не всегда достаточна для выявления ББИМ. При подозрении на гемодинамически значимое поражение КА необходимо проведение нагрузочной пробы с максимально возможной для пациента нагрузкой с целью оценки ишемии миокарда с помощью ОЭКТ с обязательным сопоставлением полученных данных с результатами КАГ. Наименьшая чувствительность и специфичность ОЭКТ в выявлении стенозов КА более 70% наблюдается при многососудистом поражении [8, 12].

Таким образом, ОЭКТ — неинвазивный метод исследования, который позволяет диагностировать функциональную значимость атеросклеротического поражения КА, оценить региональную перфузию тканей, жизнеспособность миокарда, определить прогноз и стратифицировать риск у больных. Информативность этого метода возрастает при сочетании с пробами с физической нагрузкой. Для диагностики ББИМ проведение ОЭКТ миокарда с нагрузочной пробой имеет следующие преимущества: метод более эффективен, т.к. позволяет установить локализацию, степень выраженности ишемии миокарда во время нагрузки; определить показания к хирургической реваскуляризации; выявить микроциркуляторную форму ишемии. ОЭКТ миокарда с нагрузочной пробой имеет более высокую чувствительность и специфичность относительно ЭКГ-нагрузочного теста и более высокую чувствитель-

ность относительно стресс-ЭхоКГ. ОЭКТ следует выполнять у больных с неявной «коронарной» симптоматикой или у лиц с наличием факторов риска, но отрицательными тестами на коронарную недостаточность [6, 10, 26].

В настоящее время возникла необходимость более глубокого изучения диагностических возможностей ОЭКТ в оценке биологических процессов у пациентов с ББИМ, этот метод исследования — необходимый инструмент для стратификации риска и оценки прогноза заболеваний миокарда у асимптомных пациентов.

Вклад авторов:

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

Абдрахманова А.И. (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-0769-3682>): разработка концепции и дизайна, обзор русскоязычных публикаций по теме статьи, анализ и интерпретация данных, ответственная за все аспекты работы

Амиров Н.Б. (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-0009-9103>): проверка критически важного интеллектуального содержания, окончательное утверждение для публикации рукописи

Цибулькин Н.А. (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-1343-0478>): разработка концепции и дизайна, обзор англоязычных публикаций по теме статьи, анализ и интерпретация данных

Author Contribution:

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

Abdrakhmanova A.I. (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-0769-3682>): concept and design development, review of Russian-language publications on the topic of the article, data analysis and interpretation, responsible for all aspects of the work

Amirov N.B. (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-0009-9103>): critical intellectual content review, final approval for manuscript publication

Tsibulkin N.A. (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-1343-0478>): concept and design development, review of English-language publications on the topic of the article, data analysis and interpretation

Список литературы

1. Абдрахманова А.И., Амиров Н.Б., Сайфуллина Г.Б. Без-болевого ишемия миокарда (обзор литературы). Вестник современной клинической медицины. 2015; 8(6): 103-15. doi: 10.20969/VSKM.2015.6(8).
Abdrakhmanova A.I., Amirov N.B., Sayfullina G.B. Silent myocardial ischemia (literature review). The Bulletin of Contemporary Clinical Medicine. 2015; 8(6): 103-15. doi: 10.20969/VSKM.2015.6(8). [in Russian].
2. Амиров Н.Б., Абдрахманова А.И., Сайфуллина Г.Б. и др. Без-болевого ишемия миокарда. Казань, Медицина, 2018; 83 с. ISBN 978-5-7645-0650-0
Amirov N.B., Abdrakhmanova A.I., Sajfullina G.B. et al. Painless ischemia. Kazan, Medicina. 2018; 83p. [in Russian].
3. Голухова Е.З., Громова О.И., Булаева Н.И. и др. Внезапная сердечная смерть у больных ишемической болезнью сердца: от механизмов к клинической практике. Кардиология. 2017;57(12):73–81. doi:10.18087/cardio.2017.12.10069.

- Golukhova E.Z., Gromova O.I., Bulaeva N.I., Bokeria L.A. Sudden Cardiac Death in Patients With Ischemic Heart Disease: From Mechanisms to Clinical Practice. *Kardiologiya*. 2017;57(12):73-81. doi:10.18087/cardio.2017.12.10069. [in Russian].
4. Абдрахманова А.И., Сайфуллина Г.Б., Амиров Н.Б. Место перфузионной сцинтиграфии миокарда в диагностике синдрома такоцубо. *Российский кардиологический журнал*. 2018;23(12):125-130. doi:10.15829/1560-4071-2018-12-125-130. Abdrakhmanova A.I., Saifullina G.B., Amirov N.B. Myocardial perfusion scintigraphy in the diagnostics of takotsubo syndrome. *Russian Journal of Cardiology*. 2018;23(12):125-130. doi:10.15829/1560-4071-2018-12-125-130. [in Russian].
5. Сергиенко В.Б., Аншелес А.А. Радионуклидная диагностика с нейротропными радиофармпрепаратами. Серия. Научная мысль. М., ИнфраМ, 2014; 112с. ISBN: 9785160091709. Sergienko V.B., Ansheles A.A. Nuclear imaging with neurotropic radiopharmaceuticals. *Scientific thought*. Moscow: InfraM. 2014; 112p. [in Russian].
6. Аншелес А.А., Сергиенко В.Б. Томографические методы диагностики при оценке перфузии миокарда у больных с ишемической болезнью сердца. *Медицинская радиология и радиационная безопасность*. 2011; 3: 74-9. Ansheles A.A., Sergienko V.B. Tomographic diagnostic methods for assessing myocardial perfusion in patients with coronary heart disease. *Med. radiologiya i radiatsionnaia bezopasnost'*. 2011; 3: 74-9. [in Russian].
7. Труфанов Г.Е., Декан В.С., Романов Г.Г. и др. Перфузионная сцинтиграфия миокарда. СПб.: Элби, 2012; 80 с. ISBN 978-5-93979-296-7. Trufanov G.E., Dekan V.S., Romanov G.G. et al. Perfusion scintigraphy of the myocardium. Spb.: ELbi, 2012; 80p. [in Russian].
8. Аншелес А.А. Особенности интерпретации перфузионной однофотонной эмиссионной компьютерной томографии миокарда с компьютернотомографической коррекцией поглощения. *Вестник рентгенологии и радиологии*. 2014; 2: 520. doi:10.20862/0042-4676-2014-0-2-5-20. Ansheles A.A. Specific features of interpretation of myocardial perfusion singlephoton emission computed tomography with computed tomographic attenuation correction. *Vestnik rentgenologii i radiologii* 2014; 2: 520. doi:10.20862/0042-4676-2014-0-2-5-20. [in Russian].
9. Priori S.G., BlomströmLundqvist C., Mazzanti A., et al. 2015 ESC Guidelines for the management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death. *Eur Heart J* 2015;36(41):2793867. doi: 10.1093/eurheartj/ ehw316.
10. Аншелес А.А., Миронов С.П., Шульгин Д.Н. и др. Перфузионная ОЭКТ миокарда с КТ — коррекцией поглощения: принципы получения и интерпретации данных (методические рекомендации). *Лучевая диагностика и терапия*. 2016; 3(7): 87-101. doi:10.22328/2079-5343-2016-3-87-101. Ansheles A.A., Mironov S.P., Shul'gin D.N. et al. Myocardial perfusion SPECT with CT — based attenuation correction: data absorption and interpretation (guidelines). *Diagnostic radiology and radiotherapy*. 2016;(3):87-101. doi:10.22328/2079-5343-2016-3-87-101. [in Russian].
11. 2014 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization: the Task Force on Myocardial Revascularization of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). Developed with the special contribution of the European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI). *Eur. J. Cardiothorac. Surg.* 2014; 4(46):517– 92. doi: 10.5167/uzh-106697
12. Аншелес А.А., Сергиенко И.В., Сергиенко В.Б. Современное состояние и перспективные технологии радионуклидной диагностики в кардиологии. *Кардиология*. 2018; 58(6): 61-9. doi:10.18087/cardio.2018.6.10134. Ansheles A.A., Sergienko I.V., Sergienko V.B. Current state and perspective technologies of radionuclide diagnostics in cardiology. *Cardiology*. 2018; 58(6): 61-9. doi:10.18087/cardio.2018.6.10134. [in Russian].
13. Михайлов Е.В., Шамурова Ю.Ю., Танцырева И.В. и др. Перфузионная сцинтиграфия миокарда и чрескожное коронарное вмешательство у пациентов со стенозирующим поражением коронарных артерий. *Уральский медицинский журнал*. 2018; 10(165): 60–5. doi: 10.25694/URMJ.2018.10.22 Mihajlov E.V., SHamurova YU.YU., Tancyreva I.V. et al. Myocardial perfusion scintigraphy and percutaneous coronary intervention in patients with stenotic coronary artery disease. *Ural Medical Journal*. 2018; 10(165): 60–5. doi: 10.25694/URMJ.2018.10.22. [in Russian].
14. Лишманов Ю.Б., Чернов В.И., Минин С.М. Использование ЭКГ — синхронизированной перфузионной томосцинтиграфии миокарда в кардиологической практике. *Медицинская радиология и радиационная безопасность*. 2011;56(1):52-61. Lishmanov YU.B., CHernov V.I., Minin S.M. Ispol'zovanie the use of ECG — synchronized perfusion myocardial tomoscintigraphy in cardiology practice. *Medical Radiology and radiation safety*. 2011; 56(1): 52-61. [in Russian].
15. Аншелес А.А., Завадовский К.В., Сазонова С.И. и др. Возможности радионуклидных методов диагностики в оценке риска внезапной сердечной смерти. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2018; 17(2): 68-74. doi: 10.15829/1728-8800-2018-2-68-74. Ansheles A.A., Zavadvoskij K.V., Sazonova S.I. et al. The possibilities of radionuclide diagnostic methods in assessing the risk of sudden cardiac death. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2018; 17(2): 68-74. doi: 10.15829/1728-8800-2018-2-68-74. [in Russian].
16. Montalescot G., Sechtem U., Achenbach S. et al. 2013 ESC guidelines on the management of stable coronary artery disease: The Task Force on the management of stable coronary artery disease of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J*. 2013; 34(38): 2949–3003. doi: 10.1093/eurheartj/ehv296
17. Кузнецов В.А., Ярославская Е.И., Горбатенко Е.А. Предикторы гемодинамически значимых коронарных стенозов у пациентов с нарушениями миокардиальной перфузии по данным однофотонной эмиссионной компьютерной томографии миокарда. *Клиническая медицина*. 2012; 7: 25-30. Kuznecov V.A., Yaroslavskaya E.I., Gorbatenko E.A. Predictors of hemodynamically significant coronary stenosis in patients with impaired myocardial perfusion according to single photon emission computed tomography of the myocardium. *Clinical medicine*. 2012; 7: 25-30. [in Russian].
18. Яковлев В.М., Мартынов А.И., Ягода А.В. Клинико-визуальная диагностика безболевого ишемии миокарда. Ставрополь: Ставрополье. 2012; 214 с. ISBN 978-5-9596-0820-0 Jakovlev V.M., Martynov A.I., Jagoda A.V. Clinico–visual diagnosis of silent myocardial ischemia. *Stavropol': Stavropol'e*. 2012; 214 p. [in Russian].

19. Patel K., Spertus J., Chan H. et al. Extern of Myocardial Ischemia on Positron Emission Tomography and Survival Benefit with Early Revascularization. *J Am Coll Cardiol*. 2019; 74 (13): 1646-54. doi: 10.1016/j.jacc.2019.07.055.
20. Fukushima R., Arashi H., Minami Y. et al. Functional and metabolic improvement after coronary intervention for non-viable myocardial detected by 18F fluorodeoxyglucose positron emission tomography. *J Cardiol Cases*. 2019; 20(2): 57-60. doi: 10.1016/j.jccase.2019.03.006.
21. Shibata N., Takagi K., Morishima I. et al. The impact of the excimer laser on myocardial salvage in ST-elevation acute myocardial infarction via nuclear scintigraphy. *Int J Cardiovasc Imaging*. 2020; 36(1): 161-170. doi:10.1007/s10554-019-01690.
22. Абдрахманова А.И., Сайфуллина Г.Б., Амиров Н.Б. и др. Показатели перфузионной томосцинтиграфии миокарда при безболевого ишемии миокарда. *Вестник современной клинической медицины*. 2020; 1(13): 54–61. doi:10.20969/VSKM.2020.13(1).54-61. Abdrahmanova A.I., Saifullina G.B., Amirov N.B. et al. Myocardial perfusion tomoscintigraphy indicators in silent myocardial ischemia. *The Bulletin of Contemporary Clinical Medicine*. 2020; 13(1): 54-61. doi:10.20969/VSKM.2020.13(1).54-61. [in Russian].
23. Денисенко-Канкия Е.И., Чанахчян Ф.Н., Василенко Е.И. и др. Сравнительный анализ данных перфузионной сцинтиграфии миокарда у пациентов с поражением коронарных артерий. *Кардиологический вестник*. 2019;4:58-65. doi.org: 10.36396/MS.2019.15.4.008
- Denisenko-Kankiya E.I., CHanahchyan F.N., Vasilenko E.I. et al. Comparative analysis of myocardial perfusion scintigraphy data in patients with coronary artery disease]. *Cardiology journal*. 2019; 4: 58-65. doi: 10.36396/MS.2019.15.4.008. [in Russian].
24. Аншелес А.А., Шульгин Д.Н., Соломяный В.В. и др. Сопоставление результатов нагрузочных проб, данных однофотонной эмиссионной компьютерной томографии и коронарографии у больных ишемической болезнью сердца. *Кардиологический вестник*. 2012; 2: 10-16. Ansheles A.A., SHul'gin D.N., Solomyanyj V.V. et al. Comparison of the results of stress tests, data of single-photon emission computed tomography and coronarography in patients with coronary heart disease. *Cardiological Bulletin*. 2012; 2: 10-16. [in Russian].
25. Сумин А.Н., Корок Е.В. и др. Возможности однофотонной эмиссионной компьютерной томографии в диагностике обструктивных поражений коронарных артерий. *Российский кардиологический журнал*. 2017; 12: 14-20. Sumin A.N., Korok E.V., Korotkevich A.A. et al. Possibilities of single-photon emission computed tomography in the diagnosis of obstructive lesions of the coronary arteries. *Russian journal of cardiology*. 2017;12:14-20. [in Russian].
26. Лупанов В.П. Выбор неинвазивной нагрузочной пробы в диагностике ишемической болезни сердца (научный обзор). *Медицинский совет*. 2018; 16: 62-70. Lupanov V.P. The choice of a non-invasive exercise test in the diagnosis of coronary heart disease (scientific review). *Medical Council (Meditinskiy sovet)*. 2018; 16: 62-70. [in Russian].

J Oral Facial Pain Headache. Winter 2020;34(1):53–60.
doi: 10.11607/ofph.2480. Epub 2019 Aug 27.

Marcelo Kreiner, Jeffrey Okeson, Verónica Tanco, Anders Waldenström, Annika Isberg

Орофациальная и зубная боль как единственный симптом острого инфаркта миокарда — высокий риск ошибочного диагноза и смерти

Orofacial Pain and Toothache as the Sole Symptom of an Acute Myocardial Infarction Entails a Major Risk of Misdiagnosis and Death

Цели: обеспечить обновление знаний о клинических проявлениях и нейрофизиологических аспектах орофациальной боли сердечного происхождения.

Методы: поиск в рецензируемых базах данных Scopus / Embase, NCBI (PubMed) и Science Direct проводился в период до декабря 2018 года.

Результаты: Пациенты с инфарктом миокарда без типичного болевого синдрома в груди имеют более высокий риск смерти из-за пропущенного диагноза и, следовательно, значительно большего периода времени между появлением симптомов и госпитализацией. Во время ишемии миокарда об орофасциальной боли сообщают 4 из 10 пациентов и описывают ее как давящую и/или жгучую. До 4% больных инфарктом миокарда испытывают боль исключительно в орофациальных структурах, при этом данный симптом встречается чаще у женщин, чем у мужчин. Орофациальная боль во время ишемии миокарда связана с ишемией нижней стенки сердца, что вероятно связано в вовлечение в патологический процесс блуждающего нерва.

Заключение: Осведомленность врача обо всем спектре клинических характеристик инфаркта миокарда является ключевым фактором в постановке точного диагноза. Медицинские работники и широкая общественность должны знать о возможности инфаркта миокарда с болями в ротовой полости, зубной болью или болью в ушах/височно-нижнечелюстных суставах в качестве единственного симптома.

Г.Е. Ройтберг, И.Д. Слестникова*

ФГАОУ ВО Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова Минздрава России, кафедра терапии, общей врачебной практики и ядерной медицины факультета дополнительного профессионального образования Москва, Россия

СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ К ПРОВЕДЕНИЮ ОПТИМАЛЬНОЙ АНТИТРОМБОТИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ ПРИ СТАБИЛЬНОЙ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ СЕРДЦА

G.E. Roytberg, I.D. Slastnikova*

Pirogov Russian National Research Medical University (RNRMU),
School of Continuing Medical Education, Moscow, Russia

Modern Approaches to Optimal Antithrombotic Therapy for Stable Ischemic Heart Disease

Резюме

В статье освещены практические аспекты применения анти тромботической терапии у больных стабильной (хронической) ИБС. Рассмотрены вопросы верификации ИБС с применением современных функциональных и анатомических методов исследования. Больные с хронической ИБС представляют неоднородную группу с различными клиническими вариантами. Приведена информация по основным факторам риска ишемических и геморрагических осложнений, определяющим выбор оптимальных схем анти тромботической терапии. Представлены современные взгляды на применение аспирина и клопидогреля в режиме монотерапии при стабильной ИБС. Приведены данные наиболее крупных международных исследований CHARISMA и PEGASUS-TIMI 54 по применению двойной анти тромботической терапии у больных хронической ИБС, нашедших отражение в современных рекомендациях, подчеркнуты особенности новых антиагрегантов (prasugrel и ticagrelor). На основании результатов исследования COMPASS рассмотрены показания к назначению малых доз ривароксана в сочетании с аспирином для вторичной профилактики сердечно-сосудистых осложнений у больных со стабильными проявлениями атеросклероза, имеющими низкий риск кровотечений. Применение анти тромботической терапии связано с увеличением риска кровотечений и, прежде всего, с повышением риска желудочно-кишечных кровотечений. Представлена информация по использованию препаратов для профилактики желудочно-кишечных кровотечений.

Анти тромботическая терапия позволяет снизить риск осложнений, связанных с атеротромбозом, однако для улучшения прогноза при стабильной ИБС необходимо комплексное вмешательство, включающее воздействие на факторы риска и назначение препаратов разных групп с доказанной эффективностью. Оптимальная медикаментозная терапия, включающая анти тромботические препараты, является основой ведения больных стабильной ИБС, позволяя успешно предотвращать большинство неблагоприятных исходов.

Ключевые слова: стабильная ишемическая болезнь сердца, ишемический риск, геморрагический риск, анти тромботическая терапия, антиагреганты, двойная анти тромботическая терапия, ривароксан, оптимальная медикаментозная терапия

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 01.06.2020 г.

Принята к публикации 18.08.2020 г.

*Контакты: Ирина Дмитриевна Слестникова, e-mail: slastid@mail.ru

*Contacts: Irina D. Slastnikova, e-mail: slastid@mail.ru

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-4076-2849>

Для цитирования: Ройтберг Г.Е., Сланикова И.Д. СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ К ПРОВЕДЕНИЮ ОПТИМАЛЬНОЙ АНТИТРОМБОТИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ ПРИ СТАБИЛЬНОЙ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ СЕРДЦА. Архивъ внутренней медицины. 2020; 10(5): 348-356. DOI: 10.20514/2226-6704-2020-10-5-348-356

Abstract

The article highlights the practical aspects of the use of antithrombotic therapy in patients with stable (chronic) coronary artery disease (CAD). The CAD verification using modern functional and anatomical diagnostic methods are considered. Patients with stable CAD represent a heterogeneous group, having various clinical scenarios. Information is provided on the main risk factors for ischemic and hemorrhagic complications that determine the choice of optimal antithrombotic therapy regimens. Modern views on the monotherapy and clopidogrel in CAD are presented. The data of the largest international studies CHARISMA and PEGASUS-TIMI 54 on the use of double antiplatelet therapy in patients with stable IHD reflected in modern guidelines are highlighted. Features of new antiplatelet agents (prasugrel and ticagrelor) are described. Based on the results of the COMPASS study, indications for the administration of small doses of rivaroxaban in combination with aspirin for the secondary prevention of cardiovascular complications in patients with stable manifestations of atherosclerosis with a low risk of bleeding are considered.

The use of antithrombotic therapy is associated with an increased risk of bleeding and particularly with gastrointestinal bleeding. The information on the use of drugs for the prevention of gastrointestinal bleeding is provided.

Antithrombotic therapy can reduce the risk of complications associated with atherothrombosis, however, to improve prognosis a multipurpose intervention is required, including correction of risk factors and the use of drugs from different groups with proven effectiveness. Optimal medical therapy, including antithrombotic drugs, is vital for patients with CAD and can successfully prevent adverse outcomes.

Key words: coronary artery disease, ischemic risk, hemorrhagic risk, antithrombotic therapy, antiplatelet agents, dual antiplatelet therapy, rivaroxaban, optimal medical therapy

Conflict of interests

The authors declare no conflict of interests

Sources of funding

The authors declare no funding for this study

Article received on 01.06.2020

Accepted for publication on 18.08.2020

For citation: Roytberg G.E., Slanikova I.D. Modern Approaches to Optimal Antithrombotic Therapy for Stable Ischemic Heart Disease. The Russian Archives of Internal Medicine. 2020; 10(5): 348-356. DOI: 10.20514/2226-6704-2020-10-5-348-356

АД — артериальное давление, АСК — ацетилсалициловая кислота, АТТ — анти тромботическая терапия, ДАТТ — двойная анти тромботическая терапия, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ИМ — инфаркт миокарда, ИПП — ингибиторы протонной помпы, ОКС — острый коронарный синдром, ОМТ — оптимальная медикаментозная терапия, ССО — сердечно-сосудистые осложнения, Стресс-ЭхоКГ — стресс-эхокардиография, ХИБС — хроническая ишемическая болезнь сердца, ХКС — хронический коронарный синдром, ХС-ЛПНП — холестерин липопротеинов низкой плотности, ЧКВ — чрескожные коронарные вмешательства, ЧСС — частота сердечных сокращений

Тромботические осложнения относятся к наиболее опасным осложнениям при атеросклеротическом поражении сосудистого русла, которые приводят к развитию инфаркта миокарда, инсульта и способствуют наступлению преждевременной смерти. Анти тромботическая терапия (АТТ) позволяет снизить риск осложнений, связанных с атеротромбозом, однако для проведения оптимальной терапии следует учитывать множество факторов, связанных как со специфическими характеристиками анти тромботических препаратов, так и с особенностями заболевания у конкретного пациента. Для успешной терапии не менее важным является организация контролируемого длительного ведения пациента с использованием, наряду с АТТ, всех комплексных возможностей, направленных на улучшение прогноза и качества жизни.

Особенности заболевания

Первым необходимым шагом является верифицированная диагностика ишемической болезни сердца (ИБС). Согласно современным взглядам, ИБС пред-

ставляет собой патологический процесс, характеризующийся наличием атеросклеротических бляшек в эпикардальных артериях, при этом процесс может быть как обструктивный, так и необструктивный [1]. В течение ИБС выделяют стабильный и нестабильный периоды, классифицируемые, соответственно, как хроническая ИБС (ХИБС) или хронический коронарный синдром (ХКС) и острый коронарный синдром (ОКС). Пациенты со стабильным течением ИБС представляют весьма разнородную группу по клиническим проявлениям и риску таких сердечно-сосудистых осложнений (ССО) как смерть и инфаркт миокарда.

В настоящее время предложено выделять 6 вариантов ХКС:

- 1) стенокардия и/или одышка у пациентов с подозрением на ИБС;
- 2) недавно возникшая сердечная недостаточность или сниженная функция левого желудочка у пациентов с подозрением на ИБС;
- 3) отсутствие симптомов или наличие стабильных симптомов длительностью менее одного года после ОКС или недавней реваскуляризации миокарда;

- 4) отсутствие симптомов или наличие стабильных симптомов длительностью более одного года после установки диагноза или реваскуляризации;
- 5) подозрение на вазоспастическую или микроваскулярную стенокардию;
- 6) отсутствие симптомов при наличии ИБС, выявленной во время скрининга [1].

Современная диагностика ИБС включает несколько этапов. На начальном этапе необходимо выявить пациентов с возможной нестабильной стенокардией: наличие длительных приступов стенокардии покоя, недавнее начало стенокардии (впервые возникшая стенокардия), увеличение интенсивности и тяжести приступов в течение предшествующего короткого периода времени (прогрессирующая стенокардия), а также исключить другие формы ОКС.

На последующих этапах диагностики оцениваются выявленные симптомы, сопутствующие заболевания, выполняются клинические и лабораторные обследования, анализируется вероятность ИБС, проводятся диагностические тесты.

В реальной клинической практике гипердиагностика ИБС наблюдается часто. До 50% больных, направляемых на коронарную ангиографию с диагнозом «стабильная стенокардия», имеют интактные коронарные артерии [2]. У ряда больных после дополнительного обследования может быть выявлена необструктивная причина ишемии (микроваскулярная или вазоспастическая стенокардия) без атеросклеротического поражения эпикардиальных сосудов. С целью выявления обструктивной ИБС принято использовать функциональные или анатомические методы исследования. Современные неинвазивные функциональные тесты для выявления ишемии (стресс-эхокардиография (Стресс-ЭхоКГ), магнитно-резонансная томография, однофотонная эмиссионная компьютерная томография) высоко информативны. Наиболее доступным визуализирующим методом является Стресс-ЭхоКГ. В качестве первоначального анатомического метода может быть использована мультиспиральная компьютерная томография коронарных сосудов. Данный метод предпочтителен у пациентов с отсутствием предшествующего анамнеза ИБС и низкой клинической вероятностью ИБС. Проведение селективной коронарографии с диагностической целью у стабильных пациентов должно рассматриваться только в случаях, когда неинвазивные методы не дали оснований для точного диагноза [1].

В отсутствии ИБС (первичная профилактика) по данным крупных рандомизированных исследований применение антиагрегантов даже у больных высокого риска сердечно-сосудистых событий может оказывать негативный эффект за счет побочных действий (увеличение кровотечений) [3].

Оценка риска сердечно-сосудистых событий является важнейшим условием выбора оптимальной терапии. При хИБС стратификация риска основана на показателях, используемых для постановки

диагноза: клиническая картина заболевания (выраженность ишемии миокарда), анатомическая распространенность и выраженность атеросклероза коронарных артерий, систолическая функция левого желудочка, наличие сопутствующих заболеваний и дополнительных факторов риска.

Оценка риска необходима пациентам с хИБС, учитывая неоднородность клинических вариантов, что позволит выделить пациентов с высоким риском событий (уровень риска сердечной смертности >3% в год) и изменить тактику ведения для улучшения прогноза [2].

По данным регистра REACH среди больных хИБС ежегодная смертность различалась в 6 раз, варьируя от 0,63% у лиц с необструктивным поражением коронарных артерий до 3,8% среди пациентов с перенесенным инфарктом миокарда (ИМ) и сопутствующим сахарным диабетом [4].

Перенесенный ИМ является одним из ведущих факторов, определяющих прогноз хИБС. По данным регистра APOLO у каждого пятого больного (18,3%) основные ССО (ИМ, инсульт, сердечно-сосудистая смерть) развиваются в течение первого года после перенесенного ИМ, а в последующие 3 года — еще у 20% пациентов [5]. Высокий риск событий наблюдается и у пациентов с многососудистым поражением коронарных артерий, которое встречается достаточно часто. Среди больных ОКС без подъема сегмента ST распространенность многососудистого поражения варьирует от 40 до 80% [6].

Факторы высокого и умеренно повышенного риска ишемических событий у больных хИБС представлены в таблице 1.

Применение АТТ сопряжено с повышением риска кровотечений. Выбор АТТ и длительность ее применения может существенно различаться среди больных с разным геморрагическим риском. Факторы, определяющие высокий риск кровотечений, представлены в таблице 2.

Сложной задачей является проведение АТТ у больных, имеющих высокий риск как ишемических, так и геморрагических осложнений. По данным регистра PARIS, среди больных с высоким риском кровотечений у 40% наблюдался высокий уровень ишемического риска [8].

Выбор антитромботической терапии

Тромбообразование обусловлено активацией как тромбоцитарного, так и плазменного звеньев гемостаза. Важнейшая роль в развитии атеротромботических событий отводится тромбоцитам. Антитромбоцитарные препараты (антиагреганты) являются основой АТТ у больных хИБС. Препараты данной группы могут назначаться как в режиме монотерапии, так и в режиме двойной антитромбоцитарной терапии (ДАТТ).

Таблица 1. Факторы высокого и умеренно повышенного риска ишемических событий у больных хИБС

Table 1. Factors of high and moderately increased risk of ischemic events in patients with CAD

1. Клинические особенности/ Clinical characteristics [4]
Высокий риск ишемических событий определяется при диффузной многососудистой ИБС-в сочетании хотя бы с одним из следующих параметров/ A high risk of ischemic events: diffuse multivessel CAD with at least one of the following:
✓ СД, требующий лекарственной терапии/DM requiring medication ✓ Повторные ИМ/Recurrent MI ✓ Атеросклероз периферических артерий/PAD ✓ ХБП с СКФ 15-59 мл/мин/1,73 м²/CKD with eGFR 15-59 ml/min /1,73 m²
Умеренно повышенный риск ишемических событий определяется при наличии, по крайней мере, одного из следующих факторов/ A moderately increased risk of ischemic events: the presence of at least one of the following:
✓ многососудистая/диффузная ИБС/Multivessel/ diffuse CAD ✓ СД, требующий лекарственной терапии/DM requiring medication ✓ Повторные ИМ/Recurrent MI ✓ Атеросклероз периферических артерий/ PAD ✓ ХСН/ Heart failure ✓ ХБП с СКФ 15-59 мл/мин/1,73 м²/CKD with eGFR 15-59 ml / min / 1,73 m²
2. Ангиографические особенности и сложные ЧКВ/ Angiographic characteristics and complex PCI [7]
✓ Тромбоз стента в анамнезе/Previous stent thrombosis ✓ Стентирование единственной проходимой коронарной артерии/Stenting of last remaining patent artery ✓ Одновременная имплантация трех и более стентов/Simultaneous stenting of three or more stents ✓ Одновременное вмешательство на трех и более стенозах/Simultaneous intervention on three or more stenoses ✓ Бифуркационное стентирование с имплантацией двух стентов/Stenting of bifurcation with two stents implanted ✓ Общая протяженность всех имплантированных стентов >60 мм/Stent length >60 mm ✓ Вмешательство на артерии с хронической окклюзией/Treatment of chronic total occlusion

Примечание: ИМ — инфаркт миокарда; СД — сахарный диабет; СКФ — скорость клубочковой фильтрации; ХБП — хроническая болезнь почек; ХСН — хроническая сердечная недостаточность; ЧКВ —чрескожные коронарные вмешательства
Note: CAD — coronary artery disease; DM — diabetes mellitus; eGFR — estimated glomerular filtration rate; HF — heart failure; MI — myocardial infarction; PAD — peripheral artery disease; PCI — percutaneous coronary intervention

Таблица 2. Факторы высокого риска кровотечений [2]

Table 2. Factors of high bleeding risk [2]

Факторы высокого геморрагического риска/ High bleeding risk
✓ Наличие в анамнезе внутримозгового кровоизлияния или ишемического инсульта/ Prior history of intracerebral haemorrhage or ischaemic stroke ✓ Наличие анамнеза по другой внутричерепной патологии/History of other intracranial pathology ✓ Недавнее желудочно-кишечное кровотечение или анемия из-за возможной желудочно-кишечной кровопотери/ Recent gastrointestinal bleeding or anaemia due to possible gastrointestinal blood loss ✓ Другая желудочно-кишечная патология, связанная с повышенным риском кровотечения/ Other gastrointestinal pathology associated with increased bleeding risk ✓ печеночная недостаточность/Liver failure ✓ геморрагический диатез или коагулопатия/Bleeding diathesis or coagulopathy ✓ преклонный возраст или старческая хрупкость/Extreme old age or frailty ✓ почечная недостаточность, требующая диализа или СКФ <15 мл/мин/1,73 м²/Renal failure requiring dialysis or with eGFR <15 mL/min/1,73 m²

Примечание: СКФ — скорость клубочковой фильтрации
Note: eGFR = estimated glomerular filtration rate

МОНОТЕРАПИЯ АНТИАГРЕГАНТАМИ

Ацетилсалициловая кислота (АСК) является самым распространенным и доступным антитромбоцитарным средством. В течение многих лет всем больным хИБС с синусовым ритмом было рекомендовано назначение АСК в низких дозах (75-150 мг в сутки) в отсутствии противопоказаний. Данная рекомендация относилась к I классу рекомендаций (Доказано, что данный вид лечения полезен и эффективен) с высо-

ким уровнем доказательности в Европейских рекомендациях по лечению стабильной ишемической болезни сердца (ESC, 2016) [9].
Что изменилось? Накопленный опыт применения АСК показал, что снижение частоты ишемических осложнений ИБС идет параллельно с увеличением числа кровотечений. Больные с высоким риском осложнений имеют наилучшее соотношение пользы и риска при применении АСК, что нашло отражение в Европейских рекомендациях 2019 года [1].

Прежняя рекомендация I класса оставлена не для всех больных хИБС, а только для больных после ИМ и реваскуляризации (ежедневный прием 75-100 мг АСК). У больных без перенесенного ИМ и реваскуляризации риск ишемических осложнений сравнительно низкий, и польза АСК лишь незначительно превышает негативные последствия. При достоверно подтвержденной ИБС современными визуализирующими методами назначение АСК 75-100 мг ежедневно у таких больных может быть рассмотрено (класс Ib «*существующие доказательства/мнения в меньшей степени подтверждают пользу/эффективность данного вида лечения*»).

Альтернативой АСК у больных стабильной ИБС по-прежнему остается клопидогрель (75 мг/сут), сохраняя позицию препарата 2-ой линии при непереносимости АСК. При приеме клопидогреля у ряда больных наблюдается сниженный анти-тромбоцитарный ответ, что связано с несколькими факторами, включая генетический полиморфизм, а также прием препаратов, нарушающих преобразование клопидогреля в его активный метаболит [40].

В исследовании CAPRIE в подгруппе больных с симптомным атеросклерозом нижних конечностей клопидогрель имел преимущество перед АСК в отношении снижения риска ССО и риска сердечно-сосудистой смертности при равной безопасности [41]. У больных хИБС в сочетании с атеросклерозом нижних конечностей клопидогрель может иметь предпочтение перед АСК (класс Ib) [4, 42]. Прасургел и тикагрелол в режиме монотерапии официально не рекомендованы у больных хИБС, хотя в реальной клинической практике их применение off-label у стабильных больных в последние годы возрастает [43]. Риск кровотечений на фоне этих препаратов может быть неоправданно высок в сравнении с числом предотвращенных ишемических событий. На данный момент у стабильных пациентов ИБС в отсутствии стентирования коронарных артерий прасургел и тикагрелол в режиме монотерапии не применяются.

Двойная антитромбоцитарная терапия, включающая комбинацию АСК с одним из ингибиторов P2Y₁₂-рецепторов, является основой АТТ у больных с ОКС и/или чрескожными коронарными вмешательствами (ЧКВ) [7].

После планового ЧКВ со стентированием больным хИБС для достижения оптимального баланса эффективности и безопасности рекомендуется назначение ДАТТ (АСК+клопидогрель) в течение 6 месяцев в отсутствии высокого риска кровотечений (класс I). Преждевременная отмена клопидогреля может приводить к повышению риска тромбоза стента. У больных с высоким риском кровотечений длительность ДАТТ может быть сокращена до 3 месяцев (класс IIa «*преобладают доказательства/мнения, свидетельствующие о пользе/эффективности*») или минимально до 1 месяца (класс Ib) [4, 7].

После планового аортокоронарного шунтирования в отличие от планового стентирования больным хИБС назначается, как правило, монотерапия АСК [7]. Убедительная доказательная база применения ДАТТ после аортокоронарного шунтирования у больных хИБС в настоящее время отсутствует, хотя имеются данные об уменьшении риска развития тромбоза венозного (но не артериального) шунта на фоне ДАТТ [44,45].

Применение ДАТТ у стабильных больных в сравнении с монотерапией АСК изучалось в крупных исследованиях CHARISMA (АСК+клопидогрель/прасургел) и PEGASUS-TIMI 54 (АСК+тикагрелол) [46, 47]. Достоверное снижение основных ССО, включающих ИМ, инсульт и сердечно-сосудистую смерть, без существенного влияния на общую смертность было продемонстрировано в обоих исследованиях (в исследовании CHARISMA в подгруппе больных с подтвержденной ИБС), причем наибольшая польза ДАТТ была отмечена у больных с перенесенным ИМ в анамнезе. Вместе с этим в обоих исследованиях регистрировалось достоверное увеличение больших кровотечений, но увеличения фатальных кровотечений не отмечено.

Длительность ДАТТ после перенесенного ОКС у большинства больных рекомендована не менее 1 года [7]. При продлении сроков ДАТТ снижается риск ишемических осложнений, но происходит увеличение риска кровотечений пропорционально длительности приема.

С целью внедрения индивидуализированных подходов к лечению и определения оптимальной длительности ДАТТ у конкретного больного были разработаны специальные шкалы, среди которых наиболее известны DAPT и PRECISE-DAPT. Обе шкалы довольно просты в использовании и могут быть рассчитаны с помощью онлайн-калькуляторов. Шкала DAPT применяется с целью принятия решения о прекращении или продлении ДАТТ через 12 мес. после стентирования при отсутствии геморрагических и ишемических осложнений на фоне приема двух антиагрегантов. В шкале DAPT используется балльная оценка следующих параметров: возраст, курение, сахарный диабет, ИМ при поступлении, предыдущие ЧКВ или перенесенный ИМ в анамнезе, применение стента, покрытого паклитакселем, стент диаметром <3 мм, наличие сердечной недостаточности или снижение ФВ ЛЖ <30%, стентирование венозных шунтов. Значение шкалы DAPT ≥2 баллов указывает на высокий риск ишемических осложнений, и таким пациентам целесообразно продление ДАТТ (до 30 мес.). При результате <2 баллов рекомендована стандартная длительность ДАТТ (12 мес.) без дальнейшего продления [48].

Шкала PRECISE-DAPT используется сразу после коронарного стентирования для оценки риска внебольничных кровотечений и возможного сокращения длительности ДАТТ. Шкала учитывает пять прогностических факторов: возраст, клиренс креа-

тинина, уровень гемоглобина, лейкоцитов и наличие предшествующих спонтанных кровотечений в анамнезе у пациентов, получавших ДАТТ. Значение шкалы PRECISE-DAPT ≥ 25 баллов свидетельствует о высоком геморрагическом риске, что позволяет сократить длительность ДАТТ до 6 мес. при стентировании из-за ОКС и до 3 мес. при плановом стентировании при хИБС. При низком риске кровотечений (PRECISE-DAPT < 25 баллов) длительность ДАТТ может быть стандартная или продленная [19]. Предложенные шкалы имеют ряд ограничений, они не валидизированы для пациентов, получающих в качестве ингибитора P2Y₁₂-рецепторов тикагрелол или прасутрел, в шкале DAPT учитывается стент с паклитакселом, редко используемый в настоящее время, а в шкале PRECISE-DAPT не учитываются особенности коронарного поражения и ЧКВ. Шкалы DAPT и PRECISE-DAPT могут быть рассмотрены для определения возможной длительности ДАТТ (класс 11-б) [7], однако до настоящего времени данные шкалы не получили подтверждения в крупных рандомизированных исследованиях, в связи с чем их значение для определения продолжительности ДАТТ остается неясным.

Результаты исследований по соотношению пользы и риска длительной ДАТТ у больных с перенесенным ИМ были проанализированы в крупном мета-анализе [20]. Продemonстрировано, что длительная ДАТТ уменьшает количество основных ССО и тромбозов стента, но не влияет на общую смертность. Цена наблюдаемого эффекта — увеличение кровотечений. Анализ различных подгрупп пациентов, принимающих пролонгированную ДАТТ показал, что наибольшую пользу получают больные с перенесенным ИМ и высоким риском ишемических осложнений при отсутствии высокого риска кровотечений. Необходимым условием продления ДАТТ является хорошая переносимость применяемых антитромбоцитарных препаратов без ишемических и геморрагических осложнений в течение первого года. Следует заметить, что наиболее благоприятное действие ДАТТ наблюдается при отсутствии перерыва в приеме антиагрегантов после перенесенного ИМ. Если ДАТТ возобновлялась после длительного перерыва (более 1 года), то положительного действия данной стратегии не наблюдалось [21]. Возможность продления терапии ингибиторами P2Y₁₂-рецепторов в составе ДАТТ показана для клопидогреля в дозе 75 мг/сут, прасутрела в дозе 10 мг или 5 мг в сут (если масса тела < 60 кг или возраст > 75 лет) и тикагрелола в дозе 60 мг 2 раза в день. Наиболее изученным препаратом при проведении длительной ДАТТ остается клопидогрель. Прасутрел не следует применять у пациентов с ишемическим инсультом в анамнезе, имеются ограничения для пациентов в возрасте старше 75 лет или с низкой массы тела (менее 60 кг). Тикагрелол может вызывать одышку, которая часто является преходящей, но в ряде случаев требует замены на другой препарат. В настоящее

время согласно Европейским рекомендациям (2019) у стабильных больных с перенесенным ИМ возможность применения пролонгированной ДАТТ должна быть рассмотрена при наличии высокого риска ишемических осложнений (класс IIa) и может быть рассмотрена у пациентов умеренно повышенного риска (класс IIb) при отсутствии высокого геморрагического риска согласно Европейским рекомендациям (2019) [4].

В последнее время изучаются новые режимы антитромбоцитарной терапии. Проведено несколько исследований по применению антиагрегантов после ЧКВ в рамках короткой ДАТТ (1-3 мес.) с последующим длительным назначением P2Y₁₂-антиагреганта в режиме монотерапии без применения АСК. Представленные данные по проведенным исследованиям (STOPDAPT-2, SMART-CHOICE, GLOBAL LEADERS, TWILIGHT) свидетельствуют о преимуществе подобных схем в плане безопасности терапии (меньше кровотечений) при отсутствии снижения антиишемического эффекта (не хуже стандартной ДАТТ) [22]. В настоящее время проводится тщательный анализ результатов применения подобных схем терапии, однако пока они не вошли в принятые международные и национальные рекомендации.

КОМБИНИРОВАННАЯ АНТИТРОМБОТИЧЕСКАЯ ТЕРАПИЯ: АНТИАГРЕГАНТ +АНТИКОАГУЛЯНТ

В патогенезе атеротромбоза наряду с активацией тромбоцитов важная роль принадлежит активации свертывающей системы крови. Оба процесса (активация тромбоцитов и каскада свертывания) происходят одновременно, что и приводит к образованию тромба. В связи с этим применение комбинации антиагрегантов и антикоагулянтов представляется весьма логичным у больных атеротромбозом.

Изучение перорального не витамин К-зависимого антикоагулянта ривароксабана у больных с синусовым ритмом и стабильными проявлениями атеросклероза (хИБС, атеросклероз сосудов нижних конечностей) было проведено в исследовании COMPASS [23]. Добавление ривароксабана в дозе 2,5 мг 2 раза в день к АСК по сравнению с монотерапией АСК значительно снижало не только риск основных ССО, но и смертность от всех причин, что не наблюдалось ранее при других стратегиях АТТ. Риск больших кровотечений при комбинированной АТТ увеличился, но количество фатальных и внутричерепных кровотечений достоверно не возросло. В целом, комбинированная терапия имела преимущество по сравнению с монотерапией АСК по показателю, определяющему сумму основных ССО и тяжелых кровотечений. У больных с атеросклерозом нижних конечностей дополнительно снижался риск тяжелых ишемических осложнений в области нижних конечностей, включая ампутации. Данная схема (АСК 75-100 мг + ривароксабан 2,5 мг 2 раза/сут.)

может обсуждаться для вторичной профилактики при высоком (класс Па) или умеренно повышенном (класс Pb) риске ишемических событий у пациентов с многосудистой ИБС или перенесенным ИМ >1 года при низком геморрагическом риске [1].

Для повышения безопасности АТТ с целью профилактики кровотечений из верхних отделов желудочно-кишечного тракта больным с высоким риском желудочно-кишечных кровотечений рекомендуется назначения ингибиторов протонной помпы (ИПП) [1, 7]. ИПП оказывают ингибирующее влияние на ферменты цитохрома P450, что может приводить к снижению эффективности клопидогреля, причем разные представители ИПП отличаются степенью ингибирования. По результатам лабораторных исследований более сильное ингибирующее действие характерно для лансопразола, омепразола и эзомепразола, а пантопразол и рабепразол отличаются существенно меньшим влиянием на ферменты цитохрома P450 [24]. Следует отметить, что в клинических исследованиях существенные различия между препаратами не выявляются [25]. Данные по влиянию ИПП на риск ССО носят противоречивый характер. Полученные результаты о повышении риска развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий при совместном применении ИПП с клопидогрелем (как в режиме монотерапии, так и в режиме ДАТТ) не находят подтверждения в ряде клинических исследований [25, 26].

Наряду с поражением верхних отделов желудочно-кишечного тракта при длительном приеме антиагрегантов у больных выявляются поражение слизистой оболочки тонкого кишечника [27]. Для снижения риска кишечных кровотечений в литературе обсуждаются синтетические простагландины и другие гастроэнтеропротекторы, усиливающие синтез эндогенных простагландинов и обладающие противовоспалительными и антиоксидантными свойствами [28].

Таким образом, в настоящее время у больных хИБС применяются различные стратегии АТТ в зависимости от степени риска ишемических и геморрагических осложнений. У больных высокого риска ишемических событий рекомендованы новые схемы АТТ, а их конкретный выбор определяется риском кровотечений, индивидуальными особенностями больного и коморбидностью.

Дополнительные возможности улучшения прогноза

Для профилактики ишемических осложнений у больных хИБС (вторичная профилактика) современные рекомендации нацеливают на изменение образа жизни (прекращение курения, сбалансированное здоровое питание, ограничение алкоголя, снижение веса, регулярная физическая нагрузка), назначение лекарственных препаратов с доказан-

ной эффективностью и проведение реваскуляризации у больных высокого риска [1]. Правильно подобранные современные лекарственные средства действуют на различные механизмы развития хИБС, дополняя друг друга. Среди лекарственной терапии в лечении больных хИБС наряду с АТТ должны присутствовать статины, блокаторы ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (иАПФ)/блокаторы рецепторов ангиотензина II), бета-адреноблокаторы (ББ) и антиангинальные препараты, что составляет оптимальную медикаментозную терапию (ОМТ) [1].

ОМТ включает регулярную оценку риска как ишемических, так и геморрагических осложнений, коррекцию имеющихся факторов сердечно-сосудистого риска. Крайне важным для проведения эффективной терапии является достижение целевых показателей: холестерина липопротеинов низкой плотности (ХС-ЛПНП), частоты сердечных сокращений (ЧСС), артериального давления (АД) и глюкозы крови. К сожалению, в реальной клинической практике у большинства пациентов рекомендованные целевые показатели не достигаются. Показано, что только 8% больных в исследовании FREEDOM, 18% в исследовании COURAGE и 23% в исследовании BARI-2D достигали целевых показателей (уровни ХС-ЛПНП, АД, глюкозы крови, прекращение курения) [29]. По данным крупного регистра CLARIFY среди 33 177 пациентов хИБС повышенная ЧСС (более 70 уд/мин) на терапии ББ регистрировалась у 41% больных [30].

Эффективная ОМТ при хИБС существенно снижает смертность и риск событий. Большинство проведенных исследований показало, что более активная тактика ведения больных с хИБС (плановая реваскуляризация миокарда) не улучшает прогноз по сравнению с ОМТ у большинства больных [31]. В ходе недавно законченного крупного клинического исследования ISCHEMIA, в котором приняли участие 5179 пациентов хИБС, не удалось доказать превосходства инвазивных методов над ОМТ. Анализ отдельных подгрупп не выявил каких-либо категорий пациентов, у которых инвазивная стратегия давала бы преимущества. В группе инвазивного лечения наблюдалось улучшение качества жизни только у пациентов с исходно частыми приступами стенокардии [32]. При хИБС плановая реваскуляризация целесообразна у больных с поражением ствола левой коронарной артерии, при сочетании низкой фракции выброса левого желудочка с многосудистым поражением коронарных артерий и при неэффективности ОМТ [33].

Таким образом, в настоящее время современная медикаментозная терапия является основой ведения больных хИБС, позволяя успешно предотвращать большинство неблагоприятных исходов. АТТ, являясь составной частью ОМТ, вносит существенный вклад в снижение рисков и улучшение прогноза при хИБС.

Вклад авторов рукописи в работу

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

Ройтберг Г.Е. (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-0514-9114>): проверка интеллектуального содержания; редактирование, окончательное утверждение для публикации рукописи

Сластникова И.Д. (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-4076-2849>): разработка концепции статьи, сбор и анализ литературных данных, написание рукописи

Author Contribution:

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

Roytberg G.E. (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-0514-9114>): verification of intellectual content; editing, final approval for manuscript publication

Slastnikova I.D. (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-4076-2849>): concept development of the article, collection and analysis of literature data, manuscript writing

Список литературы/ References:

- Knuuti J., Wijns W., Saraste A. et al. 2019 Рекомендации ESC по диагностике и лечению хронического коронарного синдрома. Российский кардиологический журнал. 2020; 25(2): 3757. doi:10.15829/1560-4071-2020-2-3757
- Knuuti J., Wijns W., Saraste A. et al. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes The Task Force for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes of the European Society of Cardiology (ESC). Russian Journal of Cardiology. 2020; 25(2): 3757. doi: 10.15829/1560-4071-2020-2-3757. [In Russian].
- Patel M., Peterson E., Dai D. et al. Low diagnostic yield of elective coronary angiography. N Engl J Med. 2010; 362(10): 886–95. doi: 10.1056/NEJMoa0907272.
- Zheng S., Roddick A. Association of Aspirin Use for Primary Prevention with Cardiovascular Events and Bleeding Events A Systematic Review and Meta-analysis. JAMA. 2019; 321(3): 277–87. doi: 10.1001/jama.2018.20578.
- Steg P., Bhatt D., Wilson P. et al. One-year cardiovascular event rates in outpatients with atherothrombosis. JAMA. 2007; 297(11): 1197–206. doi: 10.1001/jama.297.11.1197.
- Jernberg T., Hasvold P., Henriksson M. et al. Cardiovascular risk in post-myocardial infarction patients: nationwide real-world data demonstrate the importance of a long-term perspective. Eur Heart J. 2015; 36(19): 1163–70. doi: 10.1093/eurheartj/ehv505.
- Desperak P., Hawranek M., Gasior P. et al. Long-term outcomes of patients with multivessel coronary artery disease presenting non-ST-segment elevation acute coronary syndromes. Cardiol J. 2019; 26(2): 157–68. doi: 10.5603/CJ.a2017.0110.
- Valgimigli M., Bueno H., Byrne R. et al. 2017 ESC focused update on dual antiplatelet therapy in coronary artery disease developed in collaboration with EACTS: The Task Force for dual antiplatelet therapy in coronary artery disease of the European Society of Cardiology (ESC) and of the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). Eur Heart J. 2018; 39(3): 213–60. doi: 10.1093/eurheartj/ehx419.
- Baber U., Mehran R., Giustino G. et al. Coronary thrombosis and major bleeding after PCI with drug-eluting stents: risk scores from PARIS. J Am Coll Cardiol. 2016; 67(19): 2224–34. doi:10.1016/j.jacc.2016.02.064.
- 2013 ESC guidelines on the management of stable coronary artery disease. Eur Heart J. 2013; 34: 2949–3003. doi:10.1093/eurheartj/ehv296
- Frelinger A., Bhatt D., Lee R. et al. Clopidogrel pharmacokinetics and pharmacodynamics vary widely despite exclusion or control of polymorphisms (CYP2C19, ABCB1, PON1), noncompliance, diet, smoking, Co-medications (including proton pump inhibitors), and pre-existent variability in platelet function. J Am Coll Cardiol. 2013; 61(8): 872–9. doi: 10.1016/j.jacc.2012.11.040.
- CAPRIE Steering Committee. A randomised, blinded, trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischaemic events (CAPRIE). Lancet. 1996; 348(9038): 1329–39. doi:10.1016/S0140-6736(96)09457-3
- Рекомендации ЕОК/ЕОХ по диагностике и лечению заболеваний периферических артерий 2017. Российский кардиологический журнал. 2018; (8): 164–221. doi.org/10.15829/1560-4071-2018-8-164-221
- 2017 Esc Guidelines on the Diagnosis and Treatment of Peripheral Arterial Diseases, in Collaboration with the European Society for Vascular Surgery (ESVS). Russian Journal of Cardiology. 2018;(8):164-221. [In Russian]. doi.org/10.15829/1560-4071-2018-8-164-221
- Dayoub E.J., Nathan A.S., Khatana S.A.M. et al. Use of Prasugrel and Ticagrelor in Stable Ischemic Heart Disease After Percutaneous Coronary Intervention, 2009–2016. Circ Cardiovasc Interv. 2019; 12(1): e007434. doi: 10.1161/CIRCINTERVENTIONS.118.007434
- Nocerino A., Achenbach S., Taylor A. Meta-analysis of Effect of Single Versus Dual Antiplatelet Therapy on Early Patency of Bypass Conduits After Coronary Artery Bypass Grafting. Am J Cardiol. 2013; 112(10): 1576–9. doi: 10.1016/j.amjcard.2013.07.017
- Zhao Q., Zhu Y., Xu Z. et al. Effect of Ticagrelor Plus Aspirin, Ticagrelor Alone, or Aspirin Alone on Saphenous Vein Graft Patency 1 Year After Coronary Artery Bypass Grafting: A Randomized Clinical Trial. JAMA. 2018; 319(16): 1677–86. doi: 10.1001/jama.2018.3197.
- Bhatt D.L., Flather M.D., Hacke W., et al. Patients with prior myocardial infarction, stroke, or symptomatic peripheral arterial disease in the CHARISMA trial. J Am Coll Cardiol. 2007; 49(19): 1982–8. doi: 10.1016/j.jacc.2007.03.025.
- Bonaca M., Bhatt D., Cohen M. et al. Long-term use of ticagrelor in patients with prior myocardial infarction. N Engl J Med. 2015; 372(19): 1791–1800. doi: 10.1056/NEJMoa1500857.
- Yeh R., Secemsky E., Kereiakes D. et al. DAPT Study Investigators. Development and Validation of a Prediction Rule for Benefit and Harm of Dual Antiplatelet Therapy Beyond 1 Year After Percutaneous Coronary Intervention. JAMA. 2016; 315(16): 1735–49. doi: 10.1001/jama.2016.3775.
- Costa F., van Klaveren D., James S. et al. PRECISE-DAPT Study Investigators. Derivation and validation of the predicting bleeding complications in patients undergoing stent implantation and subsequent dual antiplatelet therapy (PRECISE-DAPT) score: a pooled analysis of individual-patient datasets from clinical trials. Lancet. 2017; 389 (10073): 1025–34. doi: 10.1016/S0140-6736(17)30397-5.
- Udell J., Bonaca M., Collet J. et al. Long-term dual antiplatelet therapy for secondary prevention of cardiovascular events in the subgroup of patients with previous myocardial infarction: a collaborative meta-analysis of randomized trials. Eur Heart J. 2016; 37(4): 390–9. doi: 10.1093/eurheartj/ehv443.
- Bonaca M., Bhatt D., Steg P. Ischaemic risk and efficacy of ticagrelor in relation to time from P2Y12 inhibitor withdrawal in patients with prior myocardial infarction: insights from PEGASUS-TIMI 54. Eur Heart J. 2016; 37(14): 1133–42. doi: 10.1093/eurheartj/ehv531.
- O'Donoghue M., Murphy S., Sabatine M. The Safety and Efficacy of Aspirin Discontinuation on a Background of a P2Y12 Inhibitor in Patients After Percutaneous Coronary Intervention: A Systematic Review and Meta-Analysis. Circulation. 2020; [Epub Ahead of Print]. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.120.046251.
- Eikelboom J.W., Connolly S.J., Bosch J. et al. Rivaroxaban with or without aspirin in stable cardiovascular disease. N Engl J Med. 2017; 377(14): 1319–30. doi: 10.1056/NEJMoa1709118.
- Li X., Andersson T., Ahlstrom M. et al. Comparison of inhibitory effects of the proton pump-inhibiting drugs omeprazole, esomeprazole, lansoprazole, pantoprazole, and rabeprazole on human cytochrome P450 activities. Drug Metab Disp. 2004; 32(8): 821–7. doi: 10.1124/dmd.32.8.821
- Кочетков А.И., Остроумова О.Д., Кравченко Е.В. и др. Сочетанная терапия ингибиторами протонной помпы и клопидогрелом: фокус на сердечно-сосудистый риск. Consilium Medicum. 2019; 21(1): 56–66. doi: 10.26442/20751753.2019.1.190194.

- Kochetkov A.I., Ostroumova O.D., Kravchenko E.V. et al. Combined therapy with proton pump inhibitors and clopidogrel — focus on cardiovascular risk. *Consilium Medicum*. 2019; 21(1): 56–66. doi: 10.26442/20751753.2019.1.190194 [In Russian].
26. Niu Q., Wang Z., Zhang Y. et al. Combination use of clopidogrel and proton pump inhibitors increases major adverse cardiovascular events in patients with coronary artery disease: a meta-analysis. *J Cardiovasc Pharmacol Ther*. 2017; 22(2): 142–52. doi: 10.1177/1074248416663647.
 27. Carlin N., Asslo F., Sisonet R. al. Dual Antiplatelet Therapy and the Severity Risk of Lower Intestinal Bleeding. *J Emerg Trauma Shock*. 2017; 10(3): 98–102. doi: 10.4103/JETS.JETS_110_15.
 28. Драпкина О.М., Корнеева О.Н. Поражения тонкой кишки при применении нестероидных противовоспалительных препаратов и антитромбоцитарной терапии. Подходы к профилактике и лечению. *Тер архив*. 2016; 88(12): 133–9. doi: 10.17116/terarkh20168812133-139.
Drapkina O.M., Korneeva O.N. Small bowel injuries due to nonsteroidal anti-inflammatory drugs and antiplatelet therapy. Approaches to prevention and treatment. *Ther archive*. 2016; 88(12): 133–9. doi: 10.17116/terarkh20168812133-139. [In Russian].
 29. Farkouh M., Boden W., Bittner V. et al. Risk factor control for coronary artery disease secondary prevention in large randomized trials. *J Am Coll Cardiol*. 2013; 61(15): 1607–15. doi: 10.1016/j.jacc.2013.01.044
 30. Iqbal J., Serruys P. Optimal medical therapy is vital for patients with coronary artery disease and acute coronary syndromes regardless of revascularization strategy *Ann Transl Med*. 2017; 5(6): 140. doi: 10.21037/atm.2017.02.15.
 31. Bangalore S., Maron D., Stone G. et al. Routine Revascularization versus Initial Medical Therapy for Stable Ischemic Heart Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Trials *Circulation* 2020; [Epub Ahead of Print]. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.120.048194
 32. Spertus J., Jones P., Maron D. et al. on behalf of the ISCHEMIA Research Group. Health-Status Outcomes with Invasive or Conservative Care in Coronary Disease. *N Engl J Med*. 2020; 82(15): 1408–19. doi:10.1056/NEJMoa1916370.
 33. Рекомендации ESC/EACTS по реваскуляризации миокарда 2018. Российский кардиологический журнал. 2019; (8): 151–226. doi:10.15829/1560-4071-2019-8-151-226
2018 ESC/EACTS guidelines on myocardial revascularization. *Russian Journal of Cardiology*. 2019; (8): 151–226. doi: 10.15829/1560-4071-2019-8-151-226. [In Russian].

Aging Clin Exp Res. 2020 Aug;32(8):1525–1531.
doi: 10.1007/s40520-019-01348-7. Epub 2019 Sep 21.

Jaime Aboal, Isaac Llaó, Cosme García García, Jordi Sans-Roselló, Antonia Sambola, Rut Andrea, Carlos Tomás, Gil Bonet, Albert Ariza-Solé, David Viñas, Teresa Oliveras Vilà, Santiago Montero, Javier Cantalapiedra, Margarida Pujol-López, Isabel Hernández, María Pérez-Rodríguez, Pablo Loma-Osorio, José Carlos Sánchez-Salado

Коморбидность и низкий уровень использования новых антиагрегантов при остром коронарном синдроме

Comorbidity and low use of new antiplatelets in acute coronary syndrome

Введение: не смотря на то, что использование ингибиторов P2Y12 нового поколения (тикагрелор и прасугрел) в комбинации с аспирином является рекомендуемой терапией у пациентов с острым коронарным синдромом без подъема сегмента ST, их реальное использование в клинической практике остается довольно низким и может быть связано с высокой коморбидностью пациентов. Целью исследования была оценка частоты использования рекомендованных комбинаций препаратов, а также оценка статуса коморбидности пациента.

Методы: многоцентровый проспективный регистр был создан в 8 кардиологических отделениях интенсивной терапии (октябрь 2017 г. — апрель 2018 г.). В регистр были включены пациенты, госпитализированные с диагнозом: инфаркт миокарда без подъема сегмента ST. Регистрировали антитромботическое лечение и оценивали риск коморбидности с помощью индекса коморбидности Чарлсона. Мы создали многовариантную модель для выявления независимых предикторов использования новых ингибиторов P2Y12.

Результаты: всего было включено 629 пациентов, средний возраст 67 лет, 23,2% женщин, 359 пациентов (57,1%) получали клопидогрель, и 40,6% пациентов получали новые ингибиторы P2Y12: тикагрелор (228 пациентов, 36,2%) и прасугрел (30 пациентов, 4,8%). Среди пациентов с очень высокой коморбидностью (оценка по Чарлсону > 6) клопидогрел был препаратом выбора (82,6%), в то время как у пациентов с низкой сопутствующей патологией (оценка по Чарлсону 0-1) препаратами выбора были тикагрелор или прасугрел (63,6%). Независимыми предикторами использования тикагрелора или прасугреля были низкий индекс коморбидности Чарлсона, низкий балл CRUSADE и отсутствие предшествующих кровотечений.

Заключение: выявлена низкая частота назначения антиагрегантной терапии тикагрелором или пасугрелом у пациентов, госпитализированных с диагнозом инфаркт миокарда без подъема сегмента ST. Коморбидность, рассчитанная с помощью индекса коморбидности Чарлсона, была мощным предиктором использования ингибиторов P2Y12 нового поколения в этой популяции.

**В.С. Петровичев¹, А.В. Мелехов^{*1,2},
М.А. Сайфуллин^{1,2,3}, И.Г. Никитин^{1,2}**

¹ — ФГАУ «НМИЦ Лечебно-реабилитационный центр» Минздрава России, Москва, Россия

² — ФГАОУ ВО «РНИМУ имени Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва, Россия

³ — ФГБУ «Национальный исследовательский центр эпидемиологии и микробиологии имени почетного академика Н.Ф. Гамалеи» Минздрава России, Москва, Россия

КОМПЬЮТЕРНАЯ ТОМОГРАФИЯ ПРИ КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ: ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНЫЙ ДИАГНОЗ НА КЛИНИЧЕСКИХ ПРИМЕРАХ

V.S. Petrovichev¹, A.V. Melekhov^{*1,2}, M.A. Sayfullin^{1,2,3}, I.G. Nikitin^{1,2}

¹ — National Medical Research Center of Treatment and Rehabilitation of the Russian Healthcare Ministry, Moscow, Russia

² — Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

³ — Gamaleya National Research Center for Epidemiology and Microbiology of the Russian Healthcare Ministry, Moscow, Russia

The Role of Computed Tomography in Differentiation of Coronavirus Pneumonia, its Complications and Comorbidities. Case Reports

Резюме

Введение: большое количество литературы посвящено дифференциальному диагнозу рентгенологических симптомов COVID-19, их отличиям от других вариантов легочного поражения (другие вирусные и бактериальные пневмонии), не-легочных заболеваний. В реальной клинической практике коронавирусная пневмония может развиваться у пациентов, имеющих рентгенологические признаки и другого, интеркуррентного заболевания. **Цель:** изучение частоты и особенностей рентгенологических проявлений коронавирусной инфекции, ее осложнений и сопутствующих заболеваний органов грудной клетки. **Методы:** ретроспективный анализ рентгенологических и клинических данных 354 пациентов, госпитализированных в ФГАУ «НМИЦ Лечебно-реабилитационный центр» Минздрава России с подозрением на коронавирусную инфекцию в период апрель-май 2020 г. **Результаты:** Проанализировано 962 исследования (3 (2-3) исследования на пациента). Первое КТ исследование проводилось пациентам на 8 (5-11) день болезни. На основании выявляемых рентгенологических симптомов выделено несколько групп пациентов: с коронавирусной пневмонией (n=295; 83%); с сочетанием коронавирусной пневмонии и другого заболевания (n=36; 10%); с осложнениями COVID-19 (n=12; 3%); с альтернативной патологией (n=2; 1%); без патологии (n=9; 3%). Приведены клинические случаи пациентов, демонстрирующие различные клинико-рентгенологические сценарии. **Заключение:** В клинической практике, помимо выявления типичных для COVID-19 изменений, метод КТ позволял проводить дифференциальную диагностику легочной и внелегочной патологией у коморбидных больных.

Ключевые слова: COVID-19, коронавирусная пневмония, мультиспиральная компьютерная томография, дифференциальный диагноз

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 01.09.2020 г.

Принята к публикации 28.09.2020 г.

*Контакты: Александр Всеволодович Мелехов, e-mail: avmelekhov@gmail.com

*Contacts: Alexandr V. Melekhov, e-mail: avmelekhov@gmail.com

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-4637-2402>

Для цитирования: Петровичев В.С., Мелехов А.В., Сайфуллин М.А. и др. КОМПЬЮТЕРНАЯ ТОМОГРАФИЯ ПРИ КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ: ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНЫЙ ДИАГНОЗ НА КЛИНИЧЕСКИХ ПРИМЕРАХ. Архив внутренней медицины. 2020; 10(5): 357-371. DOI: 10.20514/2226-6704-2020-10-5-357-371

Abstract

Background: computer tomography (CT) features of COVID-19, their temporal changes and differences from other pulmonary (viral and bacterial pneumonia) and non-pulmonary diseases are well described in recent publications. The prevalence and characteristics of signs of concomitant problems that could be identified at chest CT are less studied. **Aim:** to analyze the prevalence and characteristics of chest CT features of COVID-19, its complications and comorbidities. **Methods:** retrospective analysis of CT and clinical data of 354 patients hospitalized with suspected COVID at April and May of 2020. **Results:** 962 CT scans were analyzed (3 (2-3) scans per patient). First CT was performed at 8 (5-11) day of sickness. Several roentgenological scenarios could be highlighted: patients with coronavirus pneumonia (n=295; 83%); with combination of COVID-19 and another pathology (n=36; 10%); with complications of COVID-19 (n=12; 3%); with alternative pathology (n=2; 1%); without any pathological signs (n=9; 3%). Several cases, illustrating CT signs of coronavirus pneumonia, its complications and comorbidities are reported. **Conclusion:** CT possibilities are not limited to detect typical COVID-19 signs, it also helps to differentiate pulmonary and other thoracic pathology.

Key words: COVID-19, coronavirus pneumonia, multispiral computed tomography, differentiation of complications and comorbidities

Conflict of interests

The authors declare no conflict of interests

Sources of funding

The authors declare no funding for this study

Article received on 01.09.2020

Accepted for publication on 28.09.2020

For citation: Petrovichev V.S., Melekhov A.V., Sayfullin M.A. et al. The Role of Computed Tomography in Differentiation of Coronavirus Pneumonia, its Complications and Comorbidities. Case Reports. The Russian Archives of Internal Medicine. 2020; 10(5): 357-371. DOI: 10.20514/2226-6704-2020-10-5-357-371

АД — артериальное давление, ДИ — доверительный интервал, ДН — дыхательная недостаточность, ИВЛ — искусственная вентиляция легких, ИМТ — индекс массы тела, КТ — компьютерная томография, ЛДГ — лактатдегидрогеназа, ЛЖ — левый желудочек, ОГК — органы грудной клетки, ОНМК — острое нарушение мозгового кровообращения, ОРДС — острый респираторный дистресс-синдром, ПЦР — полимеразная цепная реакция, РНК — рибонуклеиновая кислота, ФВ — фракция выброса, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, ЧДД — частота дыхательных движений, ЧСС — частота сердечных сокращений, СРБ — С-реактивный белок, COVID-19 — новая коронавирусная инфекция, IQR — интерквартильный размах, SARS-CoV-2 — коронавирус, вызывающий тяжелый острый респираторный дистресс-синдром, 2 типа

Введение

Первые сообщения о новой коронавирусной инфекции COVID-19 появились в конце декабря 2019 года из г. Ухань, Хубэй, Китайская народная республика. В сообщении было описано 4 случая пневмонии неизвестной этиологии, с отсутствием эффекта от стандартной антибактериальной терапии в течение 3-5 дней [1]. 7 января 2020г. Всемирной организацией здравоохранения опубликована информация об идентификации нового коронавируса как причины заболевания, а так же предположена связь заражения с посещением рынка в г. Ухань [2, 3]. В последующем была установлена тропность вируса к рецепторам ангиотензин-превращающего фермента 2 альвеолоцитов, с последующим инфицированием клеток и прямым цитопатическим действием вируса [4, 5]. Вследствие клинических особенностей, а так же генетическим родством с коронавирусом, вызвавшим вспышку атипичной пневмонии (severe acute respiratory syndrome, SARS) в 2002-2003 гг., вирус получил имя SARS-CoV-2 [6]. В течение января-июня 2020 г. отмечался экспоненциальный рост заболеваемости во всем мире, количество заболевших превысило 7 миллионов человек.

Первые сообщения, основанные на описании отдельных клинических случаев, начали поступать уже в начале января. Случаи пневмонии, ассоциированной с новым коронавирусом, были описаны как двухстороннее интерстициальное поражение легких, не поддающееся стандартной антибактериальной терапии, с нарастанием дыхательной недостаточности (ДН) и формированием острого респираторного дистресс-синдрома (ОРДС).

Значительное увеличение количества заболевших позволило быстро накопить опыт наблюдения, диагностики и лечения пациентов с COVID-19. В первом обобщающем исследовании, проведенном на основании наблюдения 1099 больных, была установлена частота различных клинических симптомов и изменений при компьютерной томографии (КТ) органов грудной клетки (ОГК) [7]. В частности, изменения при КТ были выявлены у 86,2% из 975 обследованных больных. При этом двухсторонние изменения были описаны у 51,8% больных, а наиболее часто встречающийся симптом «матового стекла» — у 56,4%. Ключевым моментом в КТ диагностике стало разделение изменений в соответствии со стадиями с днями заболевания [8]. В дальнейшем были предложены различные варианты дифференцировки КТ-картины COVID-19 как по

критериям соответствия (двухстороннее поражение, симптомы «матового стекла», «булыжной мостовой» и т.д.), так и по динамике развития, освещенные в различных литературных обзорах [9-11]. Сложилось общепринятое мнение о значительно более низкой чувствительности обзорной рентгенографии грудной клетки по сравнению с КТ. В связи с отсутствием корреляции аускультативных признаков пневмонии с объемом поражения легких, а также частыми первичными ложноотрицательными результатами обследования методом полимеразной цепной реакции (ПЦР), КТ стала опорным методом диагностики COVID-19 и тяжести заболевания. В качестве скринингового исследования КТ рекомендована и на территории России [12].

Массовость заболевания COVID-19 привела к закономерному вовлечению в эпидемический процесс людей с наличием бронхо-легочной патологии, вызванной другими причинами, в том числе онкологическими заболеваниями и туберкулезом [13, 14], определявшими необходимость дифференциальной диагностики. Помимо COVID-19, в России ежегодно регистрируется более 400 тысяч случаев внебольничных пневмоний на 100 тыс. населения, распространен туберкулез — 44,06 на 100 тысяч населения [15], ежегодно выявляется более 60 тыс. новых случаев злокачественных новообразований трахеи, бронхов и легких [16], вследствие чего в процессе диагностики коронавирусной пневмонии врачам рентгенологам и клиницистам необходимо дифференцировать ее от других заболеваний органов дыхания, которые зачастую могут являться фоновыми (Таблица 1).

Большое количество публикаций посвящено дифференциальному диагнозу рентгенологических симптомов COVID-19, их специфичности, частоте встречаемости при различных вариантах течения коронавирусной инфекции, отличиям от других вариантов легочного поражения (другие вирусные и бактериальные пневмонии), не-легочных заболеваний [20]. В реальной клинической практике коронавирусная пневмония может развиваться у коморбидных пациентов, имеющих рентгенологические признаки и другого заболевания. В доступной медицинской литературе нам не удалось обнаружить работ, посвященных анализу частоты и особенностей рентгенологических проявления сопутствующих заболеваний у больных с коронавирусной инфекцией.

Вопросы дифференциальной диагностики у больных COVID-19 имеют не только клиническое, но и эпидемиологическое значение, так как своевременное выполнение и грамотная интерпретация данных КТ позволяет разделять потоки пациентов в различные подразделения медицинских учреждений. В этой связи представляются интересными ряд клинических случаев, выявленных в ФГАУ «НМИЦ Лечебно-реабилитационный центр» Минздрава России (ФГАУ НМИЦ ЛРЦ Минздрава России)

в период перепрофилирования в апреле-июне 2020 года.

Материалы и методы

Проведен ретроспективный анализ медицинских карт и компьютерных томограмм пациентов, с описанием отдельных клинических случаев, в связи с чем статистические методы использовались ограничено. Под нашим наблюдением находилось 354 пациента (возраст 59 (IQR:49-70) лет, 56% женщин), госпитализированных в стационар с подозрением на COVID-19. Пациенты госпитализировались с 1 по 56 день от возникновения симптомов (8 (IQR:6-11) дней), у 5 (1,4%) больных в связи с невозможностью вербального контакта сроки начала заболевания установить не удалось.

Каждый пациент, поступивший в клинику с подозрением на COVID-19, сканировался одним и тем же 64-секционным сканером (Discovery CT750HD; GE Healthcare), расположенным в «красной зоне» отделения томографии. Большую часть исследований проводили нативно. Параметры работы рентгеновской трубки томографа, были следующими: напряжение — 100 мА, сила тока — 100 кВ, максимальное поле обзора при сканировании (до 50 см), время одного оборота трубки 0,6 секунды и спиральный шаг 1,375: 1. Толщина срезов изображений 1,25-мм, с 40-см полем обзора и матрицей 512 × 512. Кроме того, по результатам реконструкции получали две серии изображений с разным фактором жесткости — в легочном и медиастинальном окнах.

Последующая постобработка и детальный анализ тонких сканов изображений с построением мультипланарных реконструкций, режимов минимальной (MinIP) и максимальной интенсивности (MIP) выполнялась удаленно по локальной сети врачом-рентгенологом в «зеленой зоне» отделения, на рабочей станции томографа Advantage Workstation 4.6 (GE Healthcare, USA).

При оценке изменений легочной паренхимы у пациентов врачи отделения опирались на временные методические рекомендации по профилактике, диагностике и лечению новой коронавирусной инфекции (COVID-19) Минздрава России, актуальные на момент проведения исследования [12]. На основании этих данных оценивалась шкала тяжести заболевания, с учетом объема поражения (в %) паренхимы легких. Также, для структурированной оценки специфичности выявляемых изменений в легочной ткани применялась классификация CO-RADS, разработанная рабочей группой Голландского Радиологического Общества по борьбе с COVID-19 [24].

Статистическая обработка данных проведена в программе SPSS Statistics. Данные представлены в виде медианы и интерквартильного размаха (IQR), для долей представлены значения 95% доверительного интервала (95%ДИ).

Таблица 1. Дифференциально-диагностический спектр симптомов, выявляемых при КТ ОГК у больных с коронавирусной инфекцией [17-19]
Table 1. Differential-diagnostic spectrum of symptoms detected by CT CT in patients with coronavirus infection [17-19]

Симптом/ Symptom	Морфологический субстрат и частота при COVID-19/ Morphological substrate and frequency in COVID-19	Выявление при других заболеваниях/ Detection in other diseases
Симптом «матового стекла»/ Groud glass opacity	Воспаление альвеолярных перегородок с внутриальвеолярной клеточной десквамацией 88% Inflammation of the alveolar septa with intraalveolar cellular desquamation 88%	Другие вирусные пневмонии/Other viral pneumonia Пневмоцистная пневмония/Pneumocystis pneumonia Грибковая пневмония/Fungal pneumonia Параканкротная пневмония/Paracancrotic pneumonia Эозинофильная пневмония/Eosinophilic pneumonia Организирующаяся пневмония/Organizing pneumonia Идиопатический гиперэозинофильный синдром/Idiopathic hypereosinophilic syndrome ОРДС/ ARDS (Acute Respiratory Distress Syndrome) Кардиогенный отек легких/Cardiogenic pulmonary edema Гиперчувствительный пневмонит/Hypersensitivity pneumonitis Липоидный пневмонит/Lipoid pneumonitis Постлучевой пневмонит/Post-radiation pneumonitis Поражения легких, индуцированные лекарственными препаратами/Drug-Induced Lung Disorders Железистый рак/Glandular cancer Саркоидоз/Sarcoidosis Легочные васкулиты/Pulmonary vasculitis Альвеолярный протеиноз/Alveolar proteinosis
Утолщение междольковых перегородок (ретикулярный паттерн)/ Thickening of the interlobular septa (reticular pattern)	Связующее звено между симптомом матового стекла и консолидацией. Интерстициальная лимфоцитарная инфильтрация 50-61,6%/ The connecting link between ground glass symptom and consolidation. Interstitial lymphocytic infiltration 50-61,6%	Отек легких/Pulmonary edema Лимфогенное метастазирование железистого рака/ Lymphogenous metastasis of glandular cancer
«Булыжная мостовая» или «досчатое одеяло»/ Crazy paving	«Матовое стекло» в сочетании с ретикулярным паттерном (утолщением междолькового и внутридолькового интерстиция) 89% «Frosted glass» in combination with a reticular pattern (thickening of the interlobular and intralobular interstitium) 89%	Другие вирусные пневмонии/Other viral pneumonia Параканкротная пневмония/Paracancrotic pneumonia Пневмоцистная пневмония/Pneumocystis pneumonia Интерстициальные пневмонии/Interstitial pneumonia Организирующаяся пневмония/Organizing pneumonia Эозинофильная пневмония/Eosinophilic pneumonia ОРДС/ ARDS (Acute Respiratory Distress Syndrome) Отек легких/Pulmonary edema Саркоидоз/Sarcoidosis Альвеолярный протеиноз/Alveolar proteinosis Легочные васкулиты/Pulmonary vasculitis Железистый рак/Glandular cancer Липоидный пневмонит/Lipoid pneumonitis Постлучевой пневмонит/Post-radiation pneumonitis
Консолидация/ Consolidation	Полное замещение альвеолярного воздуха экссудатом 63,9-96% Complete replacement of alveolar air with exudate 63,9-96%	Бактериальная пневмония/Bacterial pneumonia Организирующаяся пневмония/Organizing pneumonia Инфильтративный туберкулез/Infiltrative tuberculosis Опухоли и метастазы/Tumors and metastases
Воздушная бронхограмма (пневмо-бронхограмма)/ Air bronchogram (pneumo-bronchogram)	Заполненные воздухом бронхи на фоне консолидации 44,7-56,2% Air-filled bronchi with consolidation 44,7-56,2%	Бактериальная пневмония/Bacterial pneumonia Интерстициальные пневмонии/Interstitial pneumonia Идиопатический лёгочный фиброз/Idiopathic Pulmonary Fibrosis Железистый рак/Glandular cancer Цирроз доли легкого/Cirrhosis of the lung lobe Организирующаяся пневмония/Organizing pneumonia Легочное кровотечение/Pulmonary bleeding Напряженный пневмоторакс/Tension pneumothorax Напряженный гидроторакс/Tension hydrothorax Отек легких/Pulmonary edema Инфаркт легкого/Lung infarction
Симптом гало/ Halo	Очаг консолидации, окруженный «матовым стеклом». Неспецифичен для COVID-19 11,3-17,6% The focus of consolidation, surrounded by «frosted glass». Not specific for COVID-19 11,3-17,6%	Другие вирусные инфекции/Other viral infections Грибковые инфекции/Fungal infections Метастазы железистого рака/Metastases of glandular cancer Васкулит при гранулематозе Вегенера/Vasculitis with Wegener's granulomatosis Криптогенная организирующаяся пневмония/Cryptogenic organizing pneumonia

Таблица 1 (окончание)
Table 1 (the end)

Симптом/ Symptom	Морфологический субстрат и частота при COVID-19/ Morphological substrate and frequency in COVID-19	Выявление при других заболеваниях/ Detection in other diseases
Симптом обратного (реверсивного) гало («атолла»)/ Reverse (reverse) halo («atoll») symptom	Округлый фокус «матового стекла», окруженный кольцевидной консолидацией. Неспецифичен для COVID-19/ A rounded frosted glass focus surrounded by an annular consolidation. Not specific for COVID-19	Криптогенная организирующаяся пневмония/ Cryptogenic organizing pneumonia Пневмоцистная пневмония/Pneumocystis pneumonia Васкулит при гранулематозе Вегенера/ Vasculitis with Wegener's granulomatosis Легочная форма туберкулеза/Pulmonary tuberculosis Лимфоматозный гранулематоз/Lymphatic granulomatosis Липоидный пневмонит/Lipoid pneumonitis Инфаркт легкого/Lung infarction Постлучевой пневмонит/Post-radiation pneumonitis Опухоли и метастазы/Tumors and metastases
Бронхоэктаз/ Bronchiectasis	Прогрессирующее и необратимое расширение бронхов с утолщением стенок или без него. При COVID-19 — признак прогрессирования инфекции, обнаруживаемый на самых поздних стадиях, выявляется в 52,5% Progressive and irreversible expansion of the bronchi with or without wall thickening. With COVID-19, a sign of the progression of the infection, detected at the most advanced stages, is detected in 52,5%	ХОБЛ/COPD Бактериальная пневмония/Bacterial pneumonia Легочная форма туберкулеза/Pulmonary tuberculosis Тракционные бронхоэктазы (фиброз легких)/ Traction bronchiectasis (pulmonary fibrosis) Синдром Картагенера/Kartagener's syndrome Первичные иммунодефициты/Primary immunodeficiencies Дефицит альфа-1-антитрипсина/Alpha-1-antitrypsin deficiency Муковисцидоз/Cystic fibrosis Обструкция дыхательных путей (инородное тело или образование)/Airway obstruction (foreign body or mass) Системная красная волчанка, ревматоидный артрит/ Systemic lupus erythematosus, rheumatoid arthritis Корь/Measles
Кавитация/ Cavitation	Изолированная полость внутри уплотнения, заполненная газом. При COVID-19 выявляется на поздних стадиях заболевания, показывающая прогрессирование воспалительного процесса. Одна из наименее частых находок на КТ/ An insulated, gas-filled cavity inside the seal. With COVID-19, it is detected in the late stages of the disease, showing the progression of the inflammatory process. One of the least frequent CT findings	Абсцесс легкого/Lung abscess Первичный рак легкого (преимущественно плоскоклеточный)/ Primary lung cancer (predominantly squamous cell) Метастазы плоскоклеточного, железистого рака, саркомы/ Metastases of squamous cell, glandular cancer, sarcoma Легочная форма туберкулеза/Pulmonary tuberculosis Септический эмбол/Septic embolus Редкие грибковые поражения легких/ Rare fungal infections of the lungs Ревматоидные узелки/Rheumatoid nodules Васкулит при гранулематозе Вегенера/ Vasculitis with Wegener's granulomatosis Инфаркт легкого/Lung infarction Пневмоторакс после травмы (псевдополость)/ Pneumothorax after trauma (pseudocavity) Легочная секвестрация/Pulmonary sequestration Бронхогенная киста/Bronchogenic cyst Кистозно-аденоматозная мальформация/ Cystic adenomatoid malformation
Лимфадено- патия/ Lymphadenopathy	Наблюдается при прогрессировании COVID-19, чаще при тяжелых формах/ It is observed with the progression of COVID-19, more often with severe forms	Бактериальные пневмонии/Bacterial pneumonia Туберкулез внутригрудных лимфатических узлов/ Tuberculosis of the intrathoracic lymph nodes Онкологические заболевания/Oncological diseases Лимфопролиферативные заболевания/ Lymphoproliferative Disorders Саркоидоз/Sarcoidosis
Плевральный и перикардиальный выпот/ Pleural and pericardial effusion	Повышение проницаемости плевральных сосудов, повышенное гидростатическое давление в них. Один из самых редких признаков COVID-19, чаще встречается у критических пациентов/ Increased permeability of the pleural vessels, increased hydrostatic pressure in them. One of the rarest signs of COVID-19, more common in critical patients	Плевриты другой этиологии/Pleurisy of other etiology Хроническая сердечная недостаточность/Chronic heart failure Онкологические заболевания/Oncological diseases

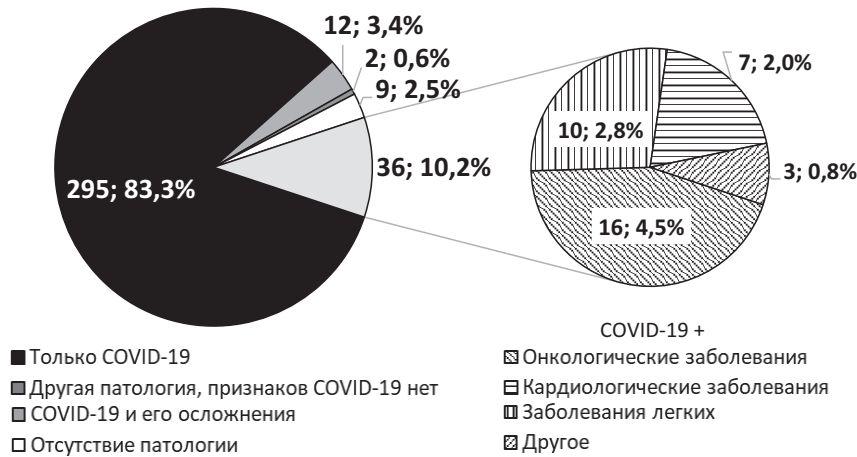


Рисунок 1. Частота выявления рентгенологических симптомов COVID-19, его осложнений, сопутствующих и иных заболеваний у госпитализированных больных, n, %.

Figure 2. Proportion of patients with computer tomography (CT) features of COVID-19 pneumonia, its complications, comorbidities and alternative diseases, n, %.

Результаты

Проанализировано 962 исследований, проведенных 354 пациентам, из которых 867 (90,1%) проведено в ЛРЦ, 95 (9,9%) — в других лечебных учреждениях до госпитализации в ЛРЦ. Частота проведения КТ на одного пациента составила 3 (IQR:2-3), у 25 (7,1%) больных было проведено только одно исследование. Первое КТ исследование проводилось пациентам на 8-й (IQR:5-11) день от возникновения симптомов (включая исследования, проведенные амбулаторно). Рентгенологические симптомы, выявляемые у пациентов с COVID-19 за все время болезни, позволяют выделить несколько неравных когорт: наиболее многочисленная — пациенты, имеющие только признаки коронавирусной пневмонии (83,3 (95%ДИ 79,7-87,3%)); пациенты с сочетанием COVID-19 и разнообразной сопутствующей патологии (10,2 (95%ДИ 7,1-13,6%)); и существенно меньшие — больные с признаками COVID-19 и его осложнений (плевральный выпот, вторичная бактериальная пневмония, деструкция, пневмоторакс) — 3,4 (95%ДИ 1,7-5,4%); пациенты с другой патологией (0,6 (95%ДИ 0-1,4%)) или без признаков патологии по результатам КТ (2,5 (95%ДИ 0,8-4,5%)), Рисунок 1.

Далее приводятся клинические примеры, демонстрирующие роль КТ ОГК в диагностике COVID-19, его осложнений и сопутствующей патологии.

Клинические примеры

Пациент X., 32 г.

Госпитализирован на 8-е сутки заболевания в ЛРЦ с диагнозом: «Подозрение на коронавирусную инфекцию, двухсторонняя полисегментарная пневмония, ДН 2 ст. Гипертоническая болезнь II стадии. Степень артериальной гипертензии 2. Риск 2 (средний). Це-

левое АД <130/ <80 мм рт. ст. Ожирение II степени (ИМТ 38,6 кг/м²). NEWS (Протокол оценки тяжести состояния пациента) 5 баллов». С-реактивный белок (СРБ) 92 мг/л, лактатдегидрогеназа (ЛДГ) 1470 Ед/л. При проведении КТ в момент поступления (Рисунок 2А) по всем легочным полям определялись множественные отдельные и сливные участки уплотнения типа «матового стекла», расположенные периферически и субплеврально, практически симметрично. Сливные зоны поражения (до 6-8 см) отмечаются апикально, в средней доле, а также в задне-базальных сегментах обоих легких (стрелкой отмечен участок в S2 правого легкого). На их фоне определяется ретикулярный компонент и линейная тягистость, консолидация не выражена. Объем поражения 50-75% (КТ-3 согласно рекомендуемой экспресс-форме описания результатов КТ грудной клетки пациента с подозрением на COVID-пневмонию), CO-RADS 5.

Начата терапия (гидроксихлорохин, азитромицин, амоксициллин + клавулановая кислота), получен положительный результат ПЦР на РНК SARS-CoV-2.

В связи с нарастанием интоксикации и ДН пациент переведен в отделение реанимации. Проводилась высокопоточная оксигенотерапия, однократно введен тоцилизумаб 800 мг в/в. На 11-е сутки болезни пациент интубирован, переведен на искусственную вентиляцию легких. (ИВЛ), на 12-е сутки проведена пункционно-дилатационная трахеостомия, осложнившаяся быстро разрешившимся пневмотораксом, подкожной эмфиземой.

Сохранялась лихорадка, при проведении повторной КТ на 16-й день болезни (Рисунок 2Б) отмечено увеличение размеров зон «матового стекла» в обоих легких, наиболее выраженное в S8-S10, появление зоны консолидации в S2 правого легкого (отмечено стрелкой). Объем поражения более 75% (КТ-4). Картина ОРДС.

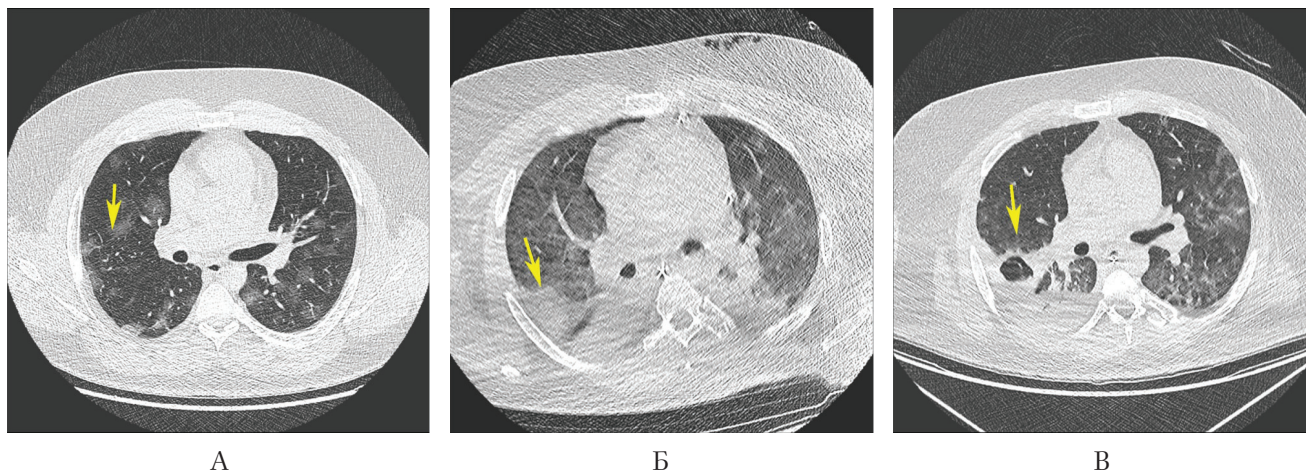


Рисунок 2. КТ ОГК больного X. в динамике, аксиальные реконструкции в легочном окне. Объяснения в тексте
Figure 2. Follow-up of CT imaging of 32 y.o. patient with confirmed COVID-19 pneumonia, acute respiratory distress syndrome and cavitation and consolidation with cavitation in the right lung

При бактериологическом исследовании бронхолегочного лаважа выделена *Klebsiella pneumoniae*. Повторное ПЦР исследование — РНК SARS-CoV-2 не обнаружена. В дальнейшем на фоне смены антибактериальной терапии с учетом чувствительности микрофлоры отмечалась стабилизация состояния. Тем не менее, при проведении КТ на 30-е сутки заболевания на фоне увеличения объема альвеолярной консолидации в верхней и нижней долях правого легкого, появления новых небольших участков консолидации в верхней доле левого легкого отмечено появление воздушной полости размером 14 мм, окруженной консолидацией в виде кольца в средней доле правого легкого (формирование абсцесса).

На 39-е сутки заболевания значительно уменьшился объем участков альвеолярной консолидации в легких с сохранением участков «матового стекла», появления новых участков консолидации не выявлено. Сохранялась воздушная полость размером 17 мм в средней доле правого легкого; в S2 справа на фоне массивной зоны консолидации определялись воздушные полости размерами до 32x20 мм, дренирующиеся в субсегментарный бронх (Рисунок 2В). Небольшое количество выпота в правой плевральной полости.

Несмотря на проводимое лечение, больной перенес остановку сердечной деятельности, успешно реанимирован, однако тяжелая перенесенная гипоксия определила вегетативный статус пациента. Учитывая положительную динамику клинической и инструментально-лабораторной картины ОРДС, двусторонней абсцедирующей пневмонии, отсутствие выявления РНК SARS-CoV-2 в мазках из ротоглотки, больной был переведен в другое лечебное учреждение для реабилитации.

Таким образом у больного, поступившего с тяжелой коронавирусной пневмонией, потребовавшей введения иммуносупрессивного препарата, длительного нахождения в отделении реанимации, ИВЛ, трахеостомии, проведение КТ в динамике позволило диа-

гностировать присоединение вторичной бактериальной инфекции с последующим абсцедированием.

Пациент Т., 58 лет

Дебют с повышением температуры до 39,5°C в течение 5 дней, сухого кашля, затрудненного дыхания. Амбулаторно был взят мазок на коронавирус, обнаружена РНК SARS-CoV-2. Проводилось симптоматическое лечение, без эффекта. Госпитализирован в экстренном порядке на 6-е сутки заболевания. При поступлении: Состояние тяжелое. Температура тела: 39,5°C. В сознании, адекватен. ЧДД 22 мин. Сатурация 93%. ЧСС 90 уд/мин. NEWS 6 баллов.

КТ при поступлении: в паренхиме обоих легких множественные участки по типу матового стекла, сочетающиеся с минимальными ретикулярными изменениями (CO-RADS 5, КТ-2).

Начато лечение (гидроксихлорохин, азитромицин, амоксициллин + клавулановая кислота, эноксапарин), кислородотерапия.

На 8-е сутки болезни в связи с нарастанием ДН, снижения сатурации до 89%, усиления одышки до 30 уд. в мин, переведен в отделение реанимации, интубирован, начата ИВЛ, в дальнейшем выполнена трахеостомия. На 18-е сутки болезни в связи с резким снижением оксигенации проведена КТ, выявлен левосторонний пневмоторакс (Рисунок 3 А, Б), в связи с чем выполнено дренирование плевральной полости. На фоне «матового стекла» в нижней доле правого легкого отмечается консолидация с воздушной полостью (стрелка), а также левосторонний пневмоторакс (стрелка). Слева — «матовое стекло» в частично компримированной легочной паренхиме, как следствие масс-эффекта на фоне воздуха в левой плевральной полости.

На фоне проводимого лечения состояние улучшилось, больной переведен на самостоятельное дыхание, деканюлирован, переведен в отделение. Последующий период восстановления протекал без

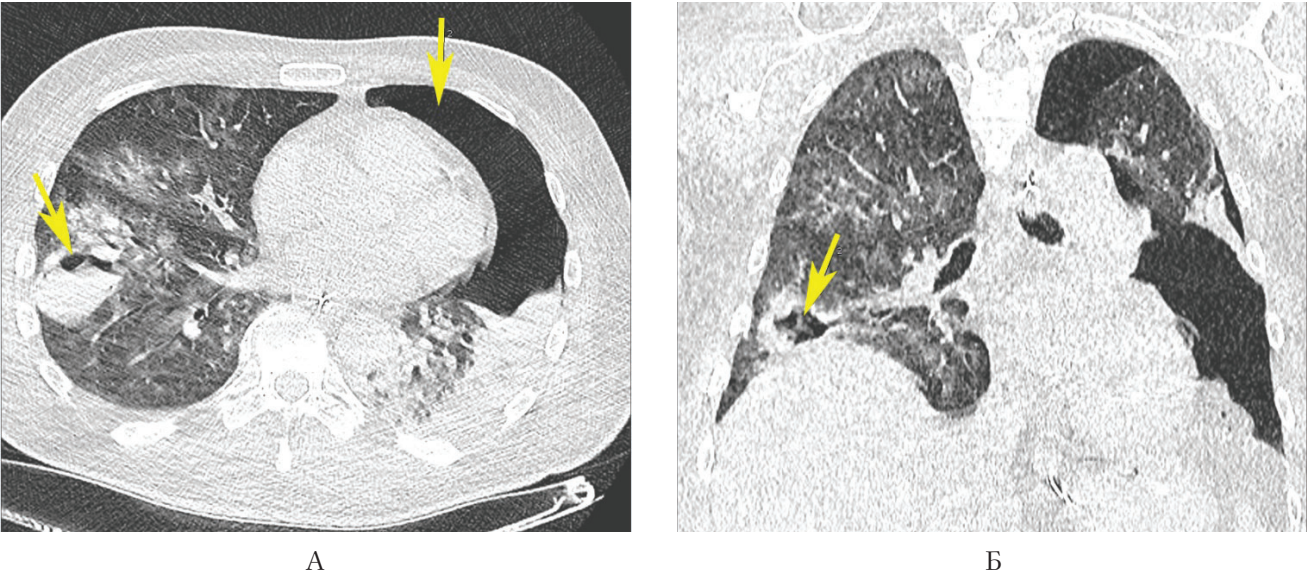


Рисунок 3. КТ ОГК больного Т. А – аксиальные реконструкции в легочном окне. Б – корональные реконструкции в легочном окне.
Figure 3. CT scans of 58 y.o. patient with confirmed COVID-19 and bacterial pneumonia, ventilator-associated pneumothorax in the left lung and consolidation with cavitation in the right lung.

осложнений, пациент выписан домой в удовлетворительном состоянии на 51-е сутки от начала заболевания.

В данном клиническом наблюдении КТ позволила отслеживать динамику изменений в легких у пациента, длительно находившегося в отделении реанимации в связи с тяжелой коронавирусной инфекцией, осложненной пневмонией, с бактериальной суперинфекцией с деструкцией легочной ткани, пневмотораксом, вероятнее всего, связанным с проведением ИВЛ.

Пациентка А., 79 лет

В начале апреля 2020 г. находилась на лечении по поводу внебольничной пневмонии в стационаре

(не ЛРЦ), РНК SARS-CoV-2 в мазках из рото- и носоглотки дважды не обнаружена. Сопутствующие заболевания: Гипертоническая болезнь III стадии. Степень артериальной гипертензии 2. Риск 4 (очень высокий). Целевое АД <130/ <80 мм рт. ст., Цереброваскулярная болезнь, последствия ОНМК неизвестной давности, болезнь Паркинсона. Ожирение I ст. (ИМТ 31 кг/м²). По данным КТ — односторонняя крупная инфильтрация в прикорневой области левого легкого с нечеткими контурами, характерная для бактериальной пневмонии. В динамике — полный регресс инфильтрации в S1+2 левого легкого (Рисунок 4 А и Б). Выписана с улучшением.

На следующий день после выписки у пациентки зарегистрирован подъем температуры тела до 38°С,

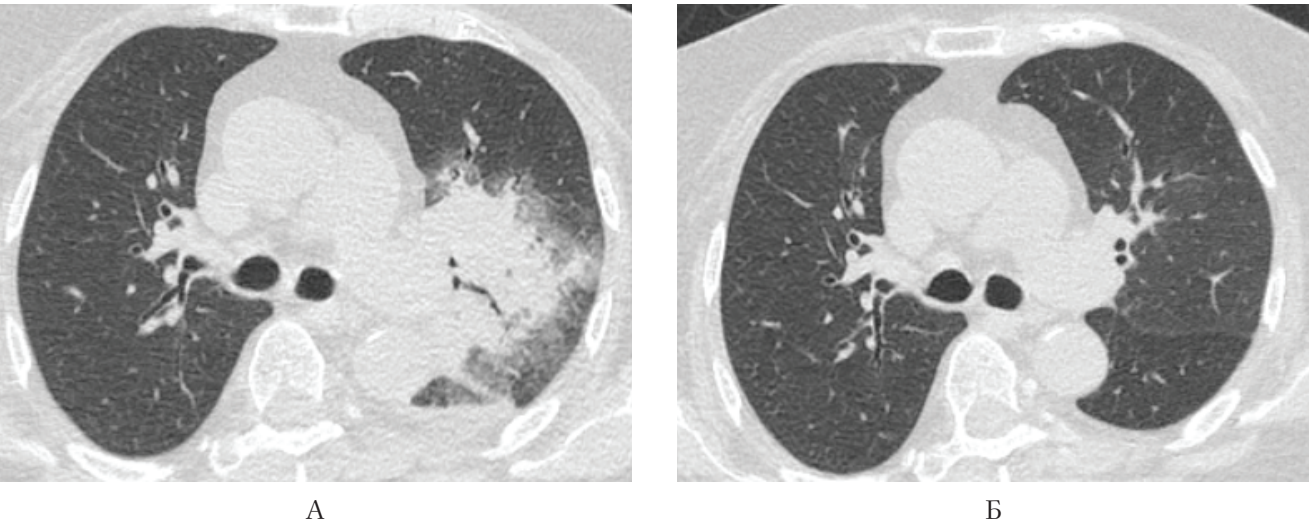


Рисунок 4. Динамика изменений при КТ ОГК больной А. за время первой госпитализации
Figure 4. Regress of CT lesions in 79 y.o. patient with community acquired pneumonia

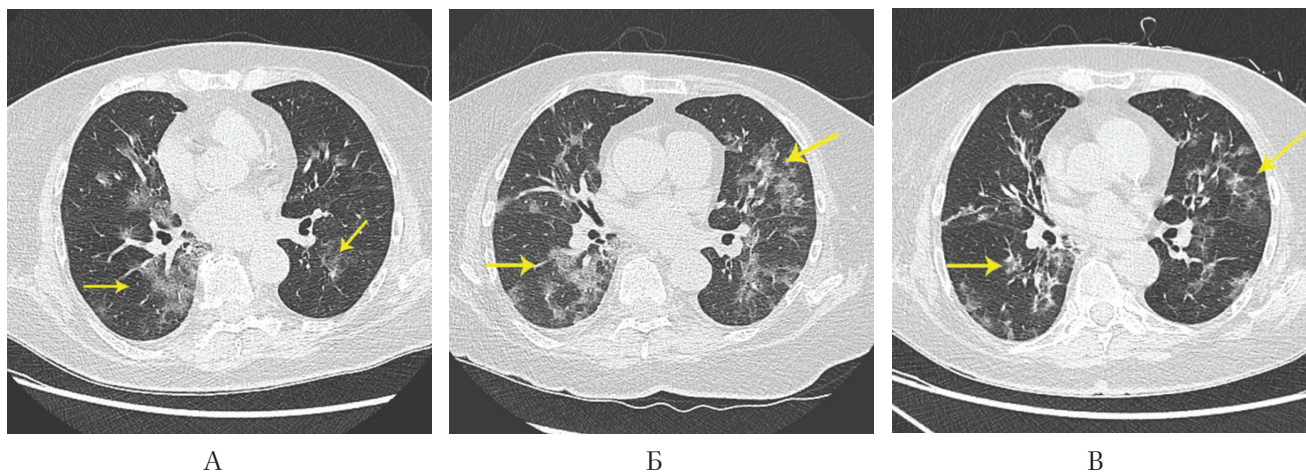


Рисунок 5. КТ ОГК больной А. в период госпитализации в ЛРЦ.

Figure 5. Same patient, 1-21 days after convalescence after bacterial pneumonia. Extent and partial absorption of CT signs of confirmed COVID-19 pneumonia

в связи с чем госпитализирована в ЛРЦ. При поступлении состояние средней тяжести, положение вынужденное из-за ограничения подвижности. В легких хрипы не выслушиваются. SpO_2 –94%. В мазке из ротоглотки выявлена РНК SARS-CoV-2.

Данные КТ ОГК при поступлении (Рисунок 5 А): в паренхиме обоих легких визуализируются диффузного характера множественные участки снижения воздушности легочной ткани по типу «матового стекла» с прикорневой и субплевральной локализацией, наибольшими размерами в S6 правого легкого (до 55х32мм) (CO-RADS 5, КТ-2). В последующие несколько дней отмечалось ухудшение самочувствия, нарастания объема поражения легких до КТ-3 (Рисунок 5 Б). После стабилизации и частичного регресса воспаления (Рисунок 5 В) выписана домой на 21-е сутки госпитализации.

Таким образом, по оценке данных пациентки А., можно считать, что первый эпизод пневмонии (вероятно, гипостатического характера) был связан с бактериальной инфекцией, а повторный — с инфицированием коронавирусом.

Больная С., 58 лет

В 2005г. по поводу рака молочной железы перенесла радикальную мастэктомию с лимфодиссекцией слева с последующей полихимиотерапией, лучевой терапией.

30.04.2020г. была госпитализирована в стационар (не ЛРЦ) в связи с одышкой при незначительной физической нагрузке. Диагностирована антрациклиновая кардиомиопатия. В диагнозе также: Блокада левой ножки пучка Гиса. Атриовентрикулярная блокада 1 степени. ХСН со сниженной ФВ ЛЖ (фракция выброса левого желудочка 26%) ПБ стадии III ФК. Двусторонний гидроторакс. Эвакуирован плевральный выпот, подобрана терапия по поводу ХСН. Пациентка выписана с улучшением. Через неделю после выписки появилась фебрильная температура,

вновь стала нарастать одышка. В поликлинике по месту жительства выполнена КТ, на которой на фоне кардиомегалии в обоих легких определялись множественные уплотнения по типу «матового стекла», полисегментарные, преимущественно периферически расположенные, с признаками консолидации, справа — 50-75%, слева — 25-50%. Больная госпитализирована в ЛРЦ в тяжелом состоянии с одышкой в покое.

При поступлении: Температура тела 36,1°C. Диффузный цианоз. ЧДД 22-24 в минуту. SpO_2 94%, при оксигенотерапии — 98-100%. АД 100/60 мм рт. ст. на обеих руках, ЧСС 125 уд/в минуту, на ЭКГ — тахикардия с широкими QRS комплексами (медикаментозно купирована). Отеков, гепатомегалии нет. NEWS 8 баллов. В мазке из ротоглотки выявлена РНК SARS-CoV-2.

КТ ОГК при поступлении: в паренхиме обоих легких отмечается диффузное уплотнение междолькового интерстиция (интерстициальный отек), на фоне которого имеются протяженные и сливные области «матового стекла» в паренхиме, преимущественно базально и справа (справа — 50-75%, слева — 25-50%, КТ-3, CORADS 4). Также отмечаются участки инфильтрации размером около 14 мм, в верхушке левого легкого участок субплевральной локализации размерами 55х11х44мм. Плевральный выпот — толщина слоя жидкости слева 3 см, справа 1,3 см Кардиомегалия. (Рисунок 6).

Учитывая тяжелую кардиальную патологию, от назначения гидроксихлорохина, азитромицина, лопинавира/ритонавира решено воздержаться. Назначены амоксициллин + клавулановая кислота, далее — Цефоперазон + Сульбактам.

На 11-й день болезни при повторном КТ ОГК определялось уменьшение размеров и количества участков снижения пневматизации по типу консолидации/«матового стекла» в обоих легких до 35% (КТ-2). При этом увеличилась выраженность

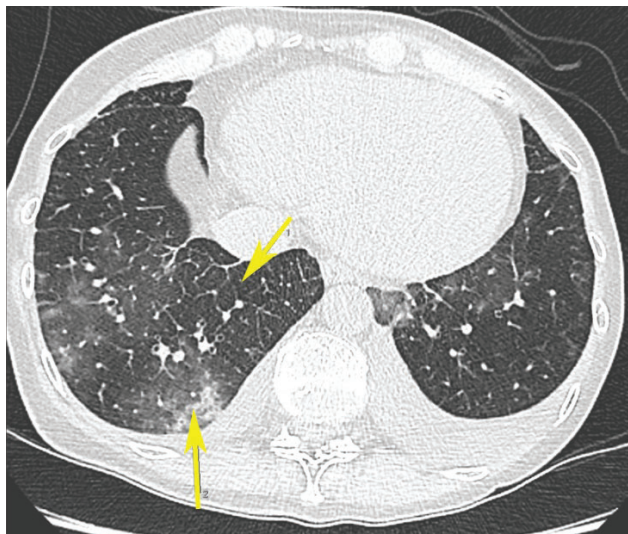
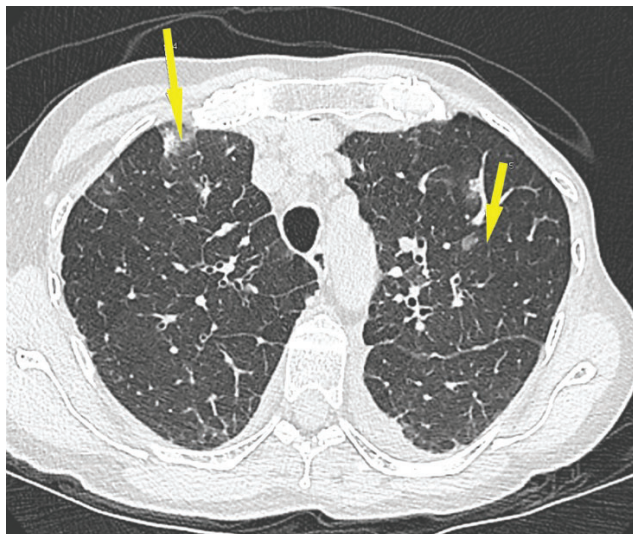


Рисунок 6. КТ ОГК больной С., аксиальные реконструкции в легочном окне. Слева: субплевральный участок «матового стекла» в верхней доле правого легкого. Справа – участок «матового стекла» в S10 нижней доле правого легкого (нижняя стрелка); акцент «линий Керли» в этой же доле – признак интерстициального отека (верхняя стрелка)

Figure 6. CT scans of 58 y.o. patient with anthracycline cardiomyopathy (cardiomegaly), decompensated heart failure (Kerley lines) and confirmed COVID-19 pneumonia (ground glass opacities) at admission

утолщения междолькового интерстиция, количество свободной жидкости в плевральных полостях (справа до 4 см, слева до 5,5 см), степень компрессии нижних долей легких. S1+2 левого легкого уменьшены в объеме за счет субплевральной зоны фиброза (Рисунок 7).

Терапия была интенсифицирована (диуретическая терапия, внутривенное введение альбумина, учитывая гипоальбуминемию).

При КТ ОГК на 18-й день болезни определялось дальнейшее уменьшение размеров и количества

участков консолидации/«матового стекла» в обоих легких до 25%. Уменьшились признаки застоя по малому кругу кровообращения; однако количество жидкости в плевральных полостях несколько увеличилось (Рисунок 8).

Пациентка выписана со значительным уменьшением одышки (SpO_2 98%), стабильной гемодинамикой (на ЭКГ — ритм синусовый с ЧСС 78 в мин, АД 90/60 мм рт.ст.), снижением уровня СРБ с 49,9 до 1,6 мг/л после двух отрицательных мазков на SARS-CoV-2. В дальнейшем больной была проведена

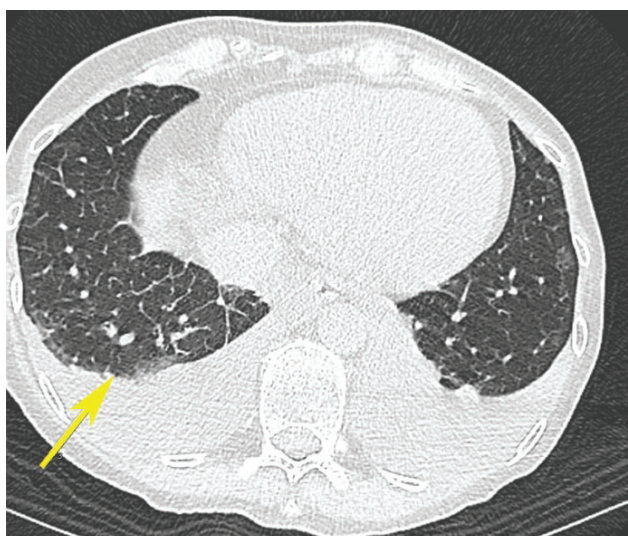
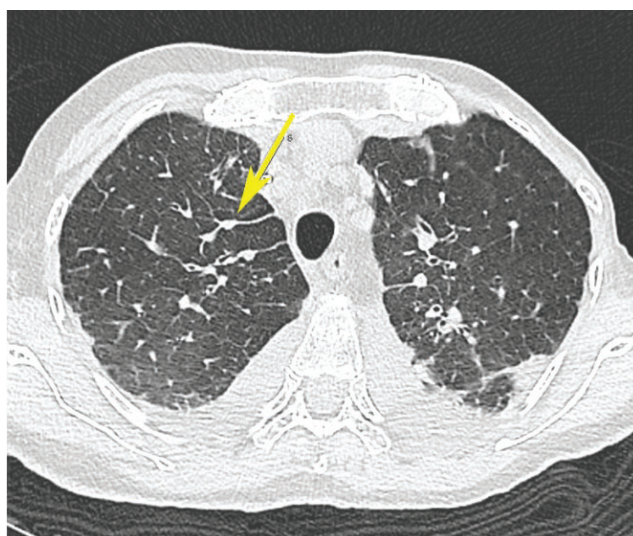


Рисунок 7. КТ ОГК больной С., аксиальные реконструкции в легочном окне. Слева – акцент «линий Керли» в верхней доле правого легкого – признак интерстициального отека (стрелка). Справа – увеличение уровня жидкости в правой плевральной полости на месте ранее определявшегося «матового стекла» нижней доли (стрелка).

Figure 7. Same patient, 11 day of disease. Marked pleural effusion.

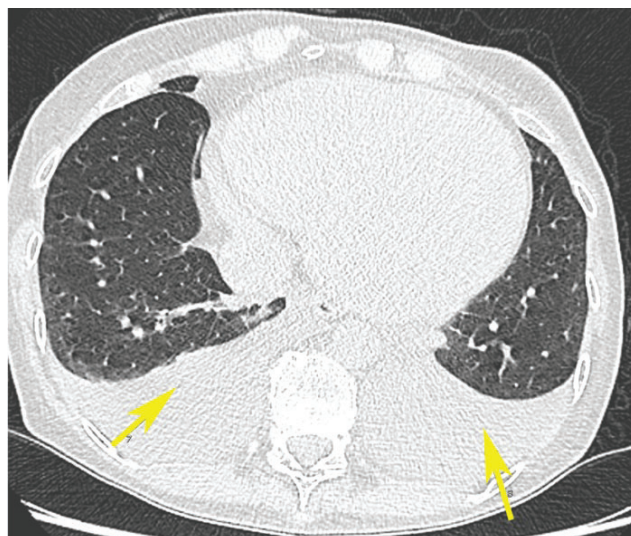


Рисунок 8. КТ ОГК больной С., аксиальные реконструкции в легочном окне.

Figure 8. Same patient, 18 day of disease. Partial regress of pneumonia and lung edema signs. Slight increase of pleural effusion.

сердечная ресинхронизирующая терапия в плановом порядке.

В данном клиническом случае КТ позволила провести дифференциальную диагностику инфильтрации, вызванной коронавирусной инфекцией, от признаков застоя в малом круге кровообращения у больной с тяжелой сопутствующей сердечной недостаточностью и постлучевыми изменениями в легочной паренхиме.

Отек легких является частой причиной быстрого формирования участков «матового стекла», обычно распространяющихся центробежно, в противоположность типичной для COVID-19 картине. Обычно это сопровождается другими характерными признаками (утолщение междольковых перегородок, гидротораксом, расширением легочных вен [22]. У больных с COVID-19 без сопутствующей кардиальной патологии, молодого возраста, отек легких может быть проявлением острого миокардита [23].

Рассеянные зоны «матового стекла» могут появляться также при интравеолярной геморрагии вследствие васкулита. Их субплевральное расположение также нехарактерно, в отличие от COVID-19. В случае синдрома Гудпасчера такая КТ картина сопровождается кровохарканьем и острым почечным повреждением [24]. Еще одна причина появления субплевральных зон «матового стекла» — лекарственно-индуцированный пневмонит, манифестирующий как неспецифическая интерстициальная пневмония [25].

Пациентка К., 87 лет

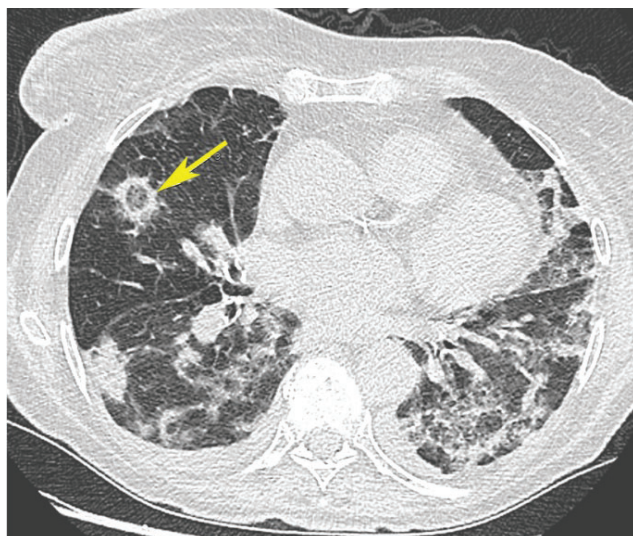
Проживает с внучкой, перенесшей коронавирусную инфекцию, считает себя больной около месяца, когда стала беспокоить слабость, сухой кашель. Госпитализирована из поликлиники после проведенной КТ, при которой выявлены полисегментарные ин-

терстициальные изменения паренхимы (Co-RADS 5, КТ-3). Состояние при поступлении удовлетворительное, 0 баллов по шкале NEWS. Температура 36,5°C. SpO₂ 96%. В результатах лабораторных анализов: гемоглобин 98 г/л, гематокрит 31,0%, эритроциты-3,9×10¹²/л, лейкоциты 8×10⁹/л (лимфоциты 10%, моноциты 10%), ЛДГ 551 Ед/л, С-реактивный белок 196,4 мг/л. Госпитализирована в связи с принадлежностью к группе риска (старческий возраст, гипертоническая болезнь). Исследование мазков из ротоглотки на РНК SARS-CoV-2 — 4 отрицательных результата.

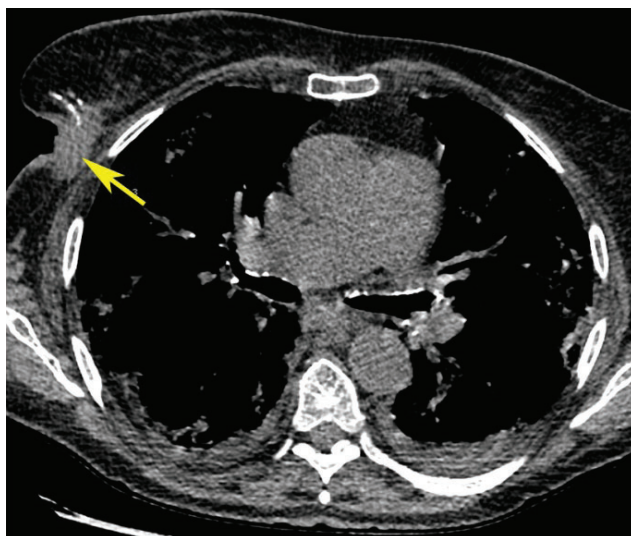
При КТ помимо множественных участков «матового стекла» с наличием в структуре мелких элементов консолидации в паренхиме обоих легких, преимущественно субплеврально (поражено около 60% легочной паренхимы), определяется образование правой молочной железы с нечеткими контурами размером 18,5×36,5×41 мм (Рисунок 9).

За время наблюдения уровень СРБ снизился до 16,4 мг/л, отмечалась умеренно выраженная положительная динамика при КТ (уменьшение размеров участков «матового стекла» в обоих легких, формирование зон консолидации в их проекции, некоторое уменьшение объема поражения в пределах КТ-3).

Таким образом, учитывая длительность жалоб, отрицательные результаты обследования на РНК SARS-CoV-2, данные КТ, можно предположить, что больная была инфицирована коронавирусом более месяца назад, заболевание протекало малосимптомно и госпитализация произошла уже к моменту прекращения репликации вируса. Однако изменения в легких, возникшие вследствие коронавирусной инфекции, выявленные при КТ, сохранялись. При этом КТ позволила выявить ранее не диагностированное (в т.ч. при амбулаторном исследовании) новообразование молочной железы.



А



Б

Рисунок 9. КТ ОГК, аксиальная реконструкция. А – легочное окно, симптом «обратного HALO» (симптом «атолла») в S3 правого легкого (стрелка); Б – медиастинальное окно. Опухоль правой молочной железы с вовлечением кожи и линейным обызвествлением млечных протоков в медиастинальном окне (стрелка).

Figure 9. 87 y.o. patient, hospitalized with viral pneumonia (highly likely COVID-19 despite negative PCR) and first identified breast tumor.

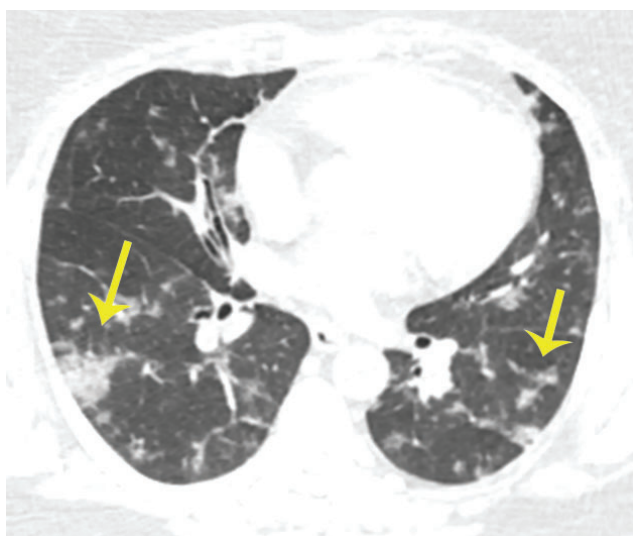
Пациентка А., 51 год

Начало заболевания с повышения температуры тела до 38,3°C, аносмии, кашля. На 5-й день болезни пациентка госпитализирована в стационар (не ЛРЦ). При КТ ОГК обнаружена двусторонняя пневмония (КТ-3, Рисунок 10 А, Б), коронавирусная этиология подтверждена лабораторно. Назначена антибактериальная терапия (амоксиклав, азитромицин), гидроксихлорохин. На 17-й день болезни после нормализации температуры пациентка была выписана домой. В течение трех последующих недель повы-

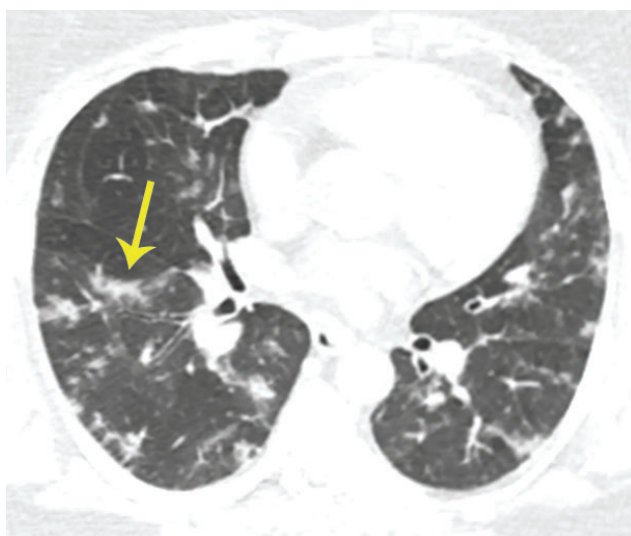
шения температуры не отмечала, однако сохранялся дискомфорт в груди, слабость.

Амбулаторно проведена контрольная КТ ОГК (Рисунок 11А). Сохраняются диффузные участки снижения воздушности паренхимы по типу «матового стекла», занимающие большую часть паренхимы (около 75%), которые были интерпретированы как рецидив коронавирусной пневмонии. Госпитализирована в ЛРЦ.

При поступлении самочувствие удовлетворительное, катаральных явлений, кашля, повышения тем-



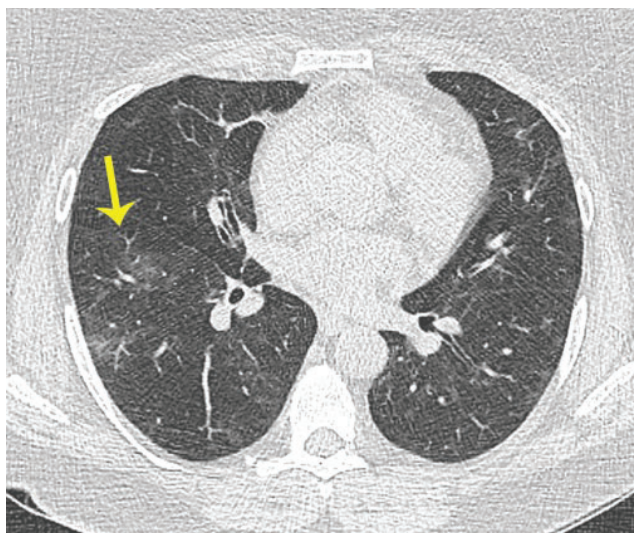
А



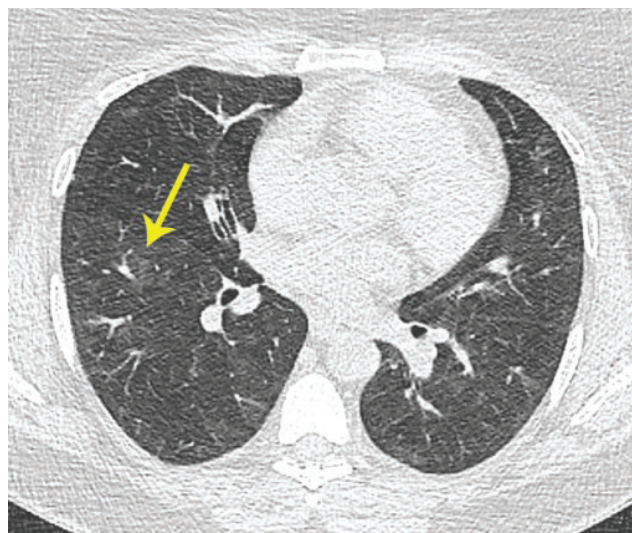
Б

Рисунок 10. КТ ОГК больной А., выполненные при первой госпитализации. Стрелками указаны участки матового стекла высокой степени интенсивности.

Figure 10. CT scans of 51 y.o. patient with confirmed COVID-19 pneumonia. 5th day after onset of symptoms.



А



Б

Рисунок 11. КТ ОГК больной А., выполненные при повторной госпитализации. По сравнению с предыдущим исследованием отмечается значительное снижение интенсивности зон матового стекла

Figure 11. Ame patient, 3 weeks after discharge. Re-hospitalized with residual symptoms and ground glass opacities at CT scan

пературы, признаков ДН нет. В результатах лабораторных анализов: лейкоциты $10,1 \times 10^9/\text{л}$, альбумин 38,2 г/л, ЛДГ 324 Ед/л, С-реактивный белок 4,4 мг/л. РНК SARS-CoV-2 в мазках из ротоглотки дважды не обнаружена. Противовирусные, антибактериальные препараты не назначались. Проводилась антитромботическая профилактика.

Учитывая отсутствие лихорадочно-интоксикационного синдрома, показатели лабораторных тестов, данные КТ расценены как остаточные проявления коронавирусной пневмонии. На 5-й день госпитализации повторно проведена КТ ОГК, существенной динамики не обнаружено (Рисунок 11Б). Больная выписана на 6-й день госпитализации, рекомендована консультация пульмонолога и контрольное обследование через 1 месяц.

Представленный пример демонстрирует возможность длительного сохранения изменений, выявляемых при КТ после перенесенной коронавирусной пневмонии. Только продолжительные и крупные исследования позволят установить, у какой части больных, перенесших COVID-19, они будут определяться, насколько долго сохраняться, какова их природа, клиническая и эпидемиологическая значимость. До систематизации данных подобные изменения КТ-картины должны оцениваться совместно рентгенологом и клиницистом, индивидуально у каждого пациента с учетом истории его заболевания, клинического статуса и результатов лабораторных тестов.

Пациент Ф., 51 лет

В феврале 2020 г. при проведении КТ ОГК выявлена липосаркома средостения с признаками распространения в правую плевральную полость. В апреле больной был госпитализирован в стационар (не ЛРЦ), где

произошел контакт с больными COVID-19. В последующем появились слабость, кашель, одышка и подъем температуры до $37,8^\circ\text{C}$, в связи с чем выполнено МСКТ и обнаружены субплевральные очаги по типу «матового стекла» с утолщенным внутридольковым интерстицием. Пациент переведен в ЛРЦ. При поступлении — SpO_2 98%, NEWS 0 баллов.

При проведении КТ легких в стационаре ЛРЦ в левом легком полисегментарно, с преобладанием поражения плащевых отделов отмечаются множественные участки матового стекла (CO-RADS 4, КТ1). При сравнении с предыдущим КТ отмечается появление новых участков матового стекла в этом же легком, в сегментах 5 и 8. Сохраняется крупное опухолевое образования средостения солидно-жировой плотности с прежними размерами $124 \times 82 \times 90$ мм (Рисунок 12А).

Начата терапия гидроксихлорохином, азитромицином, эноксапарином в профилактических дозах и омепразолом.

Через 5 дней при КТ легких отмечается положительная динамика в виде уменьшения размеров и количества участков матового стекла в левом легком, а также трансформации части из них в линейный фиброз. Опухолевое образование средостения без отрицательной динамики (Рисунок 12Б).

На фоне проведенного лечения у больного нормализовалась температура тела, нет катаральных симптомов и признаков дыхательной недостаточности. Лабораторные признаки воспаления регрессировали, ПЦР на РНК SARS-CoV-2 трижды отрицательные.

Несмотря на отрицательные ПЦР-исследования, сочетание эпидемиологических данных с типичной клинической и КТ-картиной, характерных для пневмонии в результате инфицирования COVID-19,

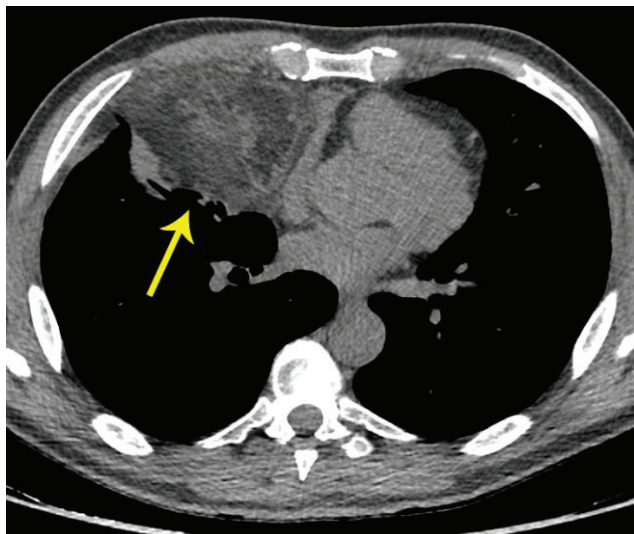
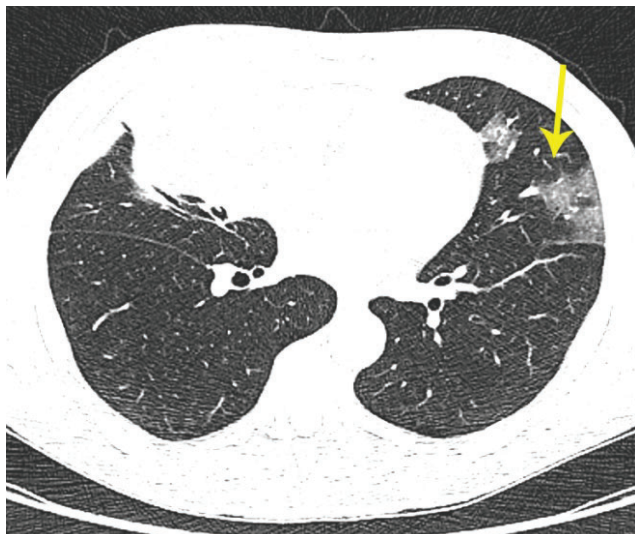


Рисунок 12. КТ ОГК больного Ф. Слева – легочное окно: участки матового стекла в язычковых сегментах левого легкого (стрелка). Справа – медиастинальное окно: опухолевое образование средостения, имеющее жировые плотностные характеристики с солидными включениями (верифицированная липосаркома – стрелка).

Figure 12. 51 y.o. patient with mediastinal liposarcoma, hospitalized with clinical and CT signs of COVID-19.

выбрана верная тактика ведения больного с положительным результатом.

Заключение

В условиях пандемии новой коронавирусной инфекции одной из главных задач, решаемых КТ, является диагностика COVID-19 в условиях недоступного или отрицательного теста на РНК SARS-CoV-2. Не менее важна возможность отслеживания динамики изменений в легочной ткани с помощью КТ у пациентов с COVID-19 для своевременной коррекции тактики ведения.

В клинической практике, помимо определения типичных для COVID-19 изменений, метод КТ позволяет проводить дифференциальную диагностику легочной и внелегочной патологии у коморбидных больных. Наш опыт показывает, что сочетание коронавирусной пневмонии с другой патологией грудной полости встречается у 10,2% пациентов, у 0,6% обнаруживаются только рентгенологические симптомы других заболеваний без признаков инфицирования коронавирусной инфекцией.

Целесообразно первичное проведение КТ исследования всем пациентам с подозрением на COVID-19, повторное — при отсутствии клинического улучшения на фоне лечения в течение 7 дней или при ухудшении клинико-лабораторных параметров.

Вклад авторов:

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

Петровичев В.С. (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-8391-2771>): сбор и обработка материала, написание текста статьи, редактирование

Мелехов А.В. (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-1637-2402>): концепция и дизайн исследования, сбор и обработка материала, статистическая обработка данных, написание текста статьи, размещение статьи на сайте журнала

Сайфуллин М.А. (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-1058-3193>): концепция и дизайн исследования, сбор и обработка материала, статистическая обработка данных, написание текста статьи, редактирование

Никитин И.Г. (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-https://orcid.org/0000-0003-1699-0881>): концепция и дизайн исследования, редактирование

Author Contribution:

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

Petrovichev V.S. (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-8391-2771>): data collection and processing, writing article, article editing

Melekhov A.V. (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-1637-2402>): research concept and design, data collection and processing, data collection and processing, statistical data processing, writing article, placing an article on the journal site

Sayfullin M.A. (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-1058-3193>): research concept and design, data collection and processing, statistical data processing, writing article, article editing

Nikitin I.G. (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-https://orcid.org/0000-0003-1699-0881>): research concept and design, article editing

Список литературы/ References:

- Undiagnosed pneumonia — China (Hubei): request for information. [Электронный ресурс]. URL: <https://promedmail.org/promed-post/?id=6864153>. (дата обращения: 11.06.2020).
- «Novel Coronavirus — China». World Health Organization (WHO). 12 January 2020. [Электронный ресурс]. URL: <https://www.who.int/csr/don/12-january-2020-novel-coronavirus-china/en/>. (дата обращения: 11.06.2020).

3. Tan W., Zhao X., Ma X., et al. A novel coronavirus genome identified in a cluster of pneumonia cases — Wuhan, China 2019–2020. *China CDC Weekly* 2020; 2(4):61–62. doi:10.46234/ccdcw2020.017.
4. Verdecchia P., Cavallini C., Spanevello A., et al. The pivotal link between ACE2 deficiency and SARS-CoV-2 infection. *European Journal of Internal Medicine*. 2020; 76: 14–20. doi:10.1016/j.ejim.2020.04.037.
5. Zhu N., Zhang D., Wang W., et al. A Novel Coronavirus from Patients with Pneumonia in China, 2019. *N Engl J Med*. 2020; 382(8):727–733. doi:10.1056/NEJMoa2001017.
6. Gorbalenya A.E., Baker S.C., Baric R.S., et al. The species Severe acute respiratory syndrome-related coronavirus: classifying 2019-nCoV and naming it SARS-CoV-2. *Nature Microbiology*. 2020;5(4):536–544. doi:10.1038/s41564-020-0695-z.
7. Guan W., Ni Z., Hu Y., et al. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. *N Engl J Med*. 2020; 382:1708–1720. doi:10.1056/NEJMoa2002032.
8. Pan F., Ye T., Sun P., et al. Time Course of Lung Changes at Chest CT during Recovery from Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *Radiology*. 2020;295(3):715–21. doi: 10.1148/radiol.202000370.
9. Сперанская А.А. Лучевые проявления новой коронавирусной инфекции COVID-19. Лучевая диагностика и терапия. 2020;11(1):18–25. doi:10.22328/2079-5343-2020-11-1-18-25. Speranskaya A.A. Radiological signs of a new coronavirus infection COVID-19. *Diagnostic radiology and radiotherapy*. 2020;11(1):18–25. [In Russian]. doi:10.22328/2079-5343-2020-11-1-18-25.
10. Dai WC, Zhang HW, Yu J. CT Imaging and Differential Diagnosis of COVID-19. *Can Assoc Radiol J*. 2020. Mar 4: 846537120913033. Doi: 10.1177/0846537120913033.
11. Fang Y., Zhang, H., Xie, J. Sensitivity of Chest CT for COVID-19: Comparison to RT-PCR. *Radiology*. 2020 296(2):E115–E117. doi: 10.1148/radiol.202000432.
12. Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Версия 8 Временные методические рекомендации. Утверждены заместителем Министра здравоохранения Российской Федерации 3.09.2020 г. [Электронный ресурс]. URL: https://static-0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attaches/000/051/777/original/030902020_COVID-19_v8.pdf. (дата обращения: 24.09.2020). Prevention, diagnosis and treatment of new coronavirus infection (COVID-19). Version 8 Temporary guidelines. Approved by the Deputy Minister of Health of the Russian Federation on 09.03.2020 [Electronic resource]. URL: https://static-0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attaches/000/051/777/original/030902020_COVID-19_v8.pdf. (of the application: 24.09.2020). [In Russian].
13. He G., Wu J., Shi J., et al. COVID-19 in Tuberculosis patients: a report of three cases. *J Med Virol*. 2020;10.1002/jmv.25943. doi:10.1002/jmv.25943.
14. Zhu W.J., Wang J., He X.H. The differential diagnosis of pulmonary infiltrates in cancer patients during the outbreak of the 2019 novel coronavirus disease. *Zhonghua Zhong Liu Za Zhi*. 2020;42(4):305–311. doi: 10.3760/cma.j.cn112152-20200303-00166.
15. Социально значимые заболевания населения России в 2018 году (Статистические материалы). Министерство здравоохранения Российской Федерации. Департамент мониторинга, анализа и стратегического развития здравоохранения. ФГБУ «Центральный научно-исследовательский институт организации и информатизации здравоохранения» Минздрава России. Материал опубликован 31.07.2019г. [Электронный ресурс]. URL: <https://www.rosminzdrav.ru/ministry/61/22/stranitsa-979/statisticheskie-i-informatsionnye-materialy/statisticheskiy-sbornik-2018-god>. (дата обращения: 13.06.2020). Social significant diseases of the population of Russia in 2018 (Statistical materials). Ministry of Health of the Russian Federation. Department of monitoring, analysis and strategic development of health care. FSBI "Central Research Institute for Organization and Informatization of Health Care" of the Ministry of Health of Russia. Published on July 31, 2019. [Electronic resource]. URL: <https://www.rosminzdrav.ru/ministry/61/22/stranitsa-979/statisticheskie-i-informatsionnye-materialy/statisticheskiy-sbornik-2018-god>. (date of the application 11.06.2020). [In Russian].
16. О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2018 году: Государственный доклад. М.: Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, 2019; 254 с. ISBN 978–5–7508–1681–1 About of sanitary and epidemiological well-being of the population in the Russian Federation in 2018: State report. Moscow: Federal Service for Supervision of Consumer Rights Protection and Human Welfare, 2019; 254 p. ISBN 978–5–7508–1681–1. [In Russian].
17. Pan F., Ye T., Sun P., Gui S., Liang B., Li L. Time course of lung changes on chest CT during recovery from 2019 novel coronavirus (COVID-19) Pneumonia. *Radiology*. 2020 doi: 10.1148/radiol.202000370.
18. Kligerman S.J., Franks T.J., Galvin J.R. From the Radiologic Pathology Archives: Organization and fibrosis as a response to lung injury in diffuse alveolar damage, organizing pneumonia, and acute fibrinous and organizing pneumonia. *Radiographics*. 2013;33:1951–1975.
19. Bai H.X., Hsieh B., Xiong Z., Halsey K., Choi J.W., Tran T.M.L. Performance of radiologists in differentiating COVID-19 from viral pneumonia on chest CT. *Radiology*. 2020 doi: 10.1148/radiol.202000823.
20. Caruso D, Polidori T, Guido G, Nicolai M, Bracci B, Cremona A, Zerunian M, Polici M, Pucciarelli F, Rucci C, Dominici C, Girolamo MD, Argento G, Sergi D, Laghi A. Typical and atypical COVID-19 computed tomography findings. *World J Clin Cases*. 2020 Aug 6;8(15):3177–3187. doi: 10.12998/wjcc.v8.i15.3177
21. Prokop M., van Everdingen W., van Rees Vellinga T, et al. CO-RADS — A categorical CT assessment scheme for patients with suspected COVID-19: definition and evaluation. *Radiology*. 2020;201473. doi:10.1148/radiol.2020201473.
22. Hani C, Trieu NH, Saab I, Dangeard S, Bennani S, Chassagnon G, Revel MP. COVID-19 pneumonia: A review of typical CT findings and differential diagnosis. *Diagn Interv Imaging*. 2020 May;101(5):263–268. doi: 10.1016/j.diii.2020.03.014
23. Chen C., Zhou Y., Wang D.W. SARS-CoV-2: a potential novel etiology of fulminant myocarditis. *Herz*. 2020/
24. Cordier J.-F., Cottin V. Alveolar hemorrhage in vasculitis: primary and secondary. *Seminars in Respiratory and Critical Care Medicine*. 2011; 32: 310–321.
25. Rossi S.E., Erasmus J.J., McAdams H.P., Sporn T.A., Goodman P.C. Pulmonary drug toxicity: radiologic and pathologic manifestations. *Radiographics*. 2000; 20: 1245–1259.

**Н.М. Никитина*¹, Е.В. Егорова¹, И.Ф. Мелехина²,
С.Н. Григорьева², А.П. Ребров¹**

¹ — ФГБОУ ВО «Саратовский государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского» Минздрава России, Саратов, Россия

² — ГУЗ «Областная клиническая больница», Саратов, Россия

ПРОБЛЕМЫ ПРИВЕРЖЕННОСТИ ЛЕЧЕНИЮ КОМОРБИДНЫХ ПАЦИЕНТОВ С РЕВМАТОИДНЫМ АРТРИТОМ

**N.M. Nikitina*¹, E.V. Egorova¹, I.F. Melehina²,
S.N. Grigoryeva², A.P. Rebrov¹**

¹ — State Educational Institution of Higher Professional Education «Saratov State Medical University n.a. V.I. Razumovskiy», Saratov, Russia

² — Saratov Regional Hospital, Saratov, Russia

Problems of treatment adherence in patients with rheumatoid arthritis and comorbidity

Резюме

Цель исследования. Изучить приверженность лечению коморбидных пациентов с ревматоидным артритом (РА). **Материалы и методы.** В исследование были включены 132 женщины с достоверным РА, средний возраст — 55,5±10,5 лет, средняя продолжительность РА — 10,2 [4;14] лет. Преобладали пациентки с умеренной и высокой активностью РА, средний DAS28 (индекс активности болезни) — 5,0 [4,3;5,8]. Всем пациенткам проведено клиническое, лабораторное и рентгенологическое обследование, оценка коморбидности. Функциональную способность больных определяли по классификации О. Steinbrocker и Стэнфордской шкале оценки здоровья (Health Assessment Questionnaire (HAQ)). Интенсивность болевого синдрома оценивали по визуальной аналоговой шкале (ВАШ). Проводили оценку социального статуса пациенток. Исходную приверженность больных лечению анализировали с использованием двух опросников: оценка общей приверженности лечению 132 (100%) пациенток проведена по опроснику Мориски-Грина, количественная оценка приверженности (КОП) лечению 82 (62,1%) пациенток проведена с помощью опросника Н.А. Николаева (КОП-25). **Результаты.** При анализе приверженности лечению с использованием опросника Мориски-Грина установлено, что 68 (52,3%) пациенток не привержены лечению, низкая приверженность лечению по опроснику Н.А. Николаева (КОП-25) отмечена у 33 (40,3%) пациенток. Наименьшая приверженность наблюдалась рекомендациям по модификации образа жизни. Предикторами высокой приверженности лечению являются молодой возраст пациенток, меньшая продолжительность заболевания, низкий уровень материального положения. Не приверженные лечению больные имеют большую активность РА, более низкий функциональный статус. **Выводы.** Использование одновременно нескольких методов оценки приверженности лечению целесообразно для получения более полной информации о больном и реализации плана терапии. Оценка исходной приверженности лечению больных с ревматоидным артритом позволит разработать оптимальный план наблюдения за пациентом и контроля за проводимой терапией.

Ключевые слова: Ревматоидный артрит, коморбидные заболевания, приверженность лечению

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 26.05.2020 г.

Принята к публикации 14.07.2020 г.

*Контакты: Наталья Михайловна Никитина, e-mail: nikina02@yandex.ru

*Contacts: Natalya M. Nikitina, e-mail: nikina02@yandex.ru

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-0313-1191>

Для цитирования: Никитина Н.М., Егорова Е.В., Мелехина И.Ф. и др. ПРОБЛЕМЫ ПРИВЕРЖЕННОСТИ ЛЕЧЕНИЮ КОМОРБИДНЫХ ПАЦИЕНТОВ С РЕВМАТОИДНЫМ АРТРИТОМ. Архивъ внутренней медицины. 2020; 10(5): 372-381. DOI: 10.20514/2226-6704-2020-10-5-372-381

Abstract

Aim of the study. Evaluation of treatment adherence in patients with rheumatoid arthritis (RA) and comorbidity. **Materials and methods.** One hundred thirty-two women (mean age: 55.5 ± 10.5 years) with proven RA (mean duration of disease: 10.2 [4; 14] years) were included in this study. Patients with moderate and high disease activity were prevalent (average DAS28: 5.0 [4.3; 5.8]). All patients had comorbidities. All patients underwent clinical examination, laboratory evaluation and imaging. Functional capacity was assessed using the Steinbroker classification (functional class — FC) and Stanford Health Assessment Questionnaire (HAQ). Pain severity was evaluated using visual analog scale (VAS). Patients' social status was assessed. Baseline adherence to treatment was evaluated using two questionnaires. Morisky-Green questionnaire was used to evaluate general adherence to treatment among 132 (100%) patients. Quantitative evaluation of treatment adherence was performed in 82 (62.1%) patients using N.A. Nikolaev questionnaire. **Results.** Analysis of adherence to treatment as assessed by Morisky-Green questionnaire has established that 68 (52.3%) of patients are non-adherent to treatment. Low treatment adherence as assessed by Nikolaev questionnaire was found in 33 (40.3%) of patients. Lifestyle modification was characterized by lowest adherence. Young age, lower duration of disease and lower income were predictive of higher adherence to treatment. Non-adherent patients had higher RA activity index and lower functional capacity. **Conclusion.** Simultaneous use of several methods to assess treatment adherence is a reasonable way to get more information about the patient and to implement therapy as planned. Evaluation of baseline adherence to treatment among patients with rheumatoid arthritis allows to develop an optimal plan for follow-up and treatment control.

Key words: *Rheumatoid arthritis, comorbidity, adherence to treatment*

Conflict of interests

The authors declare no conflict of interests

Sources of funding

The authors declare no funding for this study

Article received on 26.05.2020

Accepted for publication on 14.07.2020

For citation: Nikitina N.M., Egorova E.V., Melekhina I.F. et al. Problems of treatment adherence in patients with rheumatoid arthritis and comorbidity. The Russian Archives of Internal Medicine. 2020; 10(5): 372-381. DOI: 10.20514/2226-6704-2020-10-5-372-381

DAS — disease activity score, HAQ — Health Assessment Questionnaire, БПВП — базисные противовоспалительные препараты, ВАШ — визуальная аналоговая шкала, КОП — количественная оценка приверженности, РА — ревматоидный артрит

Ревматические заболевания в настоящее время имеют большую социальную значимость. Так, распространенность ревматоидного артрита (РА) в популяции составляет 0,61%, анкилозирующего спондилита — 0,1%, псориатического артрита — 0,37%, реактивного артрита — 0,42%, подагры — 0,3%, системных заболеваний соединительной ткани и сосудов — 0,11% [1].

Коморбидность — это сочетание у одного больного двух или более хронических заболеваний, этиопатогенетически взаимосвязанных между собой или совпадающих по времени появления вне зависимости от активности каждого из них [2]. С возрастом увеличивается число коморбидных состояний у одного больного. В возрасте 50-59 лет 36% пациентов имеют два — три заболевания, в возрасте 60-69 лет — у 40,2% пациентов имеется четыре — пять заболеваний, в возрасте 75 лет и старше — более пяти заболеваний регистрируется у 65,9% больных [3].

По данным Damjanov N. et al. (2014) [4] наиболее распространенными коморбидными состояниями у больных ревматическими заболеваниями являются сердечно-сосудистая патология, инфекции, поражения легких, депрессии, опухоли, заболевания желудочно-кишечного тракта.

Наличие РА увеличивает риск развития сопутствующих заболеваний и преждевременной смертности. В то же время наличие коморбидности влияет на те-

чение самого РА, снижает эффективность терапии, увеличивает частоту госпитализаций. По результатам проведенного ранее в нашей клинике исследования больных РА ($n=328$) коморбидные состояния выявлялись у 86,6% пациентов. При этом отмечено 163 эпизода отмены синтетических базисных противовоспалительных препаратов (БПВП), что было связано с ухудшением течения коморбидной патологии [5].

Беляловым Ф.И. (2009) были сформулированы и обоснованы 12 принципов коморбидности [6]. Согласно 9-му принципу, коморбидные болезни снижают приверженность пациентов лечению. Приверженность — это степень, с которой пациенты следуют указаниям врача о времени, частоте и дозировке при приеме лекарственного препарата, а также о соблюдении рекомендаций по изменению образа жизни [7]. Термин «приверженность» предполагает осознанное сотрудничество между врачом и пациентом, а также членами его семьи. Современная концепция лечения ревматоидного артрита «*Treat to Target*» («лечение до достижения цели») рассматривает взаимодействие врача и пациента как залог успешного лечения [8].

В большинстве работ по приверженности лечению изучается приверженность лекарственной терапии по объему принимаемых лекарств и фактическому выполнению врачебных рекомендаций [9].

Работ по оценке исходной приверженности у больных РА, особенно при наличии коморбидной патологии, проведено недостаточно [10].

Цель исследования: изучить приверженность лечению у коморбидных пациентов с РА.

Материалы и методы

В исследование включены 132 женщины с достоверным РА по критериям ACR/EULAR (American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism) 2010, находившиеся на лечении в ревматологическом отделении ГУЗ «Областная клиническая больница» (г. Саратов) в период с 2017 по 2019 гг.

Средний возраст пациенток составил 55,5±10,5 лет, средняя продолжительность РА — 10,2 [4;14] лет. Активность заболевания оценивали по DAS28 (индекс активности болезни): низкая при DAS28≤3,2, умеренная — 3,2<DAS28≤5,1, высокая — DAS28>5,1. Преобладали пациентки с умеренной и высокой активностью РА: средний DAS28 составил 5,0 [4,3;5,8]. Критериями включения пациенток в исследование являлись достоверный диагноз РА, согласно критериям ACR/EULAR (2010); женский пол; возраст старше 18 лет; стабильная доза базисных противовоспалительных препаратов (БПВП) в течение не менее 4-х недель; прием глюкокортикоидов менее 7,5 мг в пересчете на преднизолон; наличие не менее одного коморбидного заболевания вне обострения. Критерии исключения из исследования: другие воспалительные заболевания суставов, кроме РА, беременность, лактация, коморбидные заболевания в стадии обострения.

Все участники исследования подписали информированное согласие на сбор и обработку персональной информации. Протокол обследования был утвержден этическим комитетом ФГБОУ ВО «Саратовский государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского» Минздрава России.

Всем пациентам проведено клиническое, лабораторное и рентгенологическое обследование. Функциональная способность больных определялась по классификации функциональных классов по шкале О. Steinbroker и Станфордской шкале оценки здоровья (Health Assessment Questionnaire (HAQ)). Функциональные нарушения (HAQ) расценивали как минимальные при HAQ от 0,5 до 1 балла, умеренные — 1-2 балла и выраженные нарушения — 2-3 балла.

Интенсивность болевого синдрома определяли по 100-миллиметровой визуальной аналоговой шкале (ВАШ): 0 мм — отсутствие боли, 100 мм — максимальная интенсивность боли.

В таблице 1 представлена клиническая характеристика больных РА (табл. 1). Проводили оценку социального статуса пациенток, учитывали семейное

Таблица 1. Клиническая характеристика больных ревматоидным артритом (n=132)
Table 1. Clinical characteristics of patients with rheumatoid arthritis (n=132)
(M±SD, Me [Q25; Q75]), n (%)

Показатель/Index	Больные РА/Patients with RA
Средний возраст, лет/ Average age, years	55,5±10,5
Средняя продолжительность РА, годы/ Average duration of rheumatoid arthritis, years	10,2 [4;14]
Активность (DAS28)/ Activity (DAS28): низкая (≤3,1), n (%)/ low (≤3,1), n (%)	6 (4,5%)
умеренная (3,2-5,1), n (%)/ moderate (3,2-5,1), n (%)	56 (42,5%)
высокая (≥5,2), n (%)/ high (≥5,2), n (%)	70 (53%)
Положительный РФ, n (%)/ Positive RF, n (%)	94 (71,2%)
Рентгенологическая стадия/ X-ray stage: I-II, n (%)	62 (47%)
III-IV, n (%)	70 (53%)
Внесуставные проявления РА, n (%)/ Extraarticular manifestations of RA, n (%)	42 (31,8%)
Стадия РА/ Stage of RA: ранняя, n (%)/ early, n (%)	5 (3,7%)
развернутая, n (%)/ expanded, n (%)	76 (57,6%)
поздняя, n (%)/ late, n (%)	51 (38,7%)
Боль по ВАШ: Pain on VAS: Слабая, n (%)	20 (15,2%)
Slight, n (%)	
Умеренная, n (%)	65 (49,2%)
Mild, n (%)	
Сильная, n (%)	47 (35,6%)
Severe, n (%)	
Функциональные нарушения по HAQ: Functional disorders on a HAQ: отсутствовали, n (%)/ absent, n (%)	12 (9,1%)
минимальные, n (%)/ minimal, n (%)	25 (18,9%)
умеренные, n (%)/ mild, n (%)	69 (52,3%)
выраженные, n (%)/ severe, n (%)	26 (19,7%)
Среднее число коморбидных состояний/ The average number of comorbid states	6 [4;9]

Примечание: DAS — disease activity score, HAQ — Health Assessment Questionnaire, ВАШ — визуальная аналоговая шкала, РА — ревматоидный артрит, РФ — ревматоидный фактор
Note: DAS — disease activity score, HAQ — Health Assessment Questionnaire, VAS — visual analog scale, RA — rheumatoid arthritis, RF — rheumatoid factor

положение, образование, занятость и материальные возможности.

Исходную приверженность лечению больных РА оценивали с помощью двух опросников. Для оценки общей приверженности лечению у 132 (100%) больных использовался опросник Мориски-Грина (MMAS-4) [11]. Количественная оценка приверженности (КОП) лечению была проведена у 82 (62,1%) больных на основании опросника Н.А. Николаева (КОП-25) [12].

Согласно опроснику Мориски-Грина, пациенты, набравшие 4 балла, считались приверженными терапии, 1-2 балла — не приверженными, 3 балла — недостаточно приверженными, с риском перехода в группу не приверженных лечению [11].

Количественная оценка приверженности включала приверженность лекарственной терапии, медицинскому сопровождению, модификации образа жизни и их интегральный показатель. Для всех показателей КОП-25 уровень значений в интервале до 50% интерпретировали как «низкий» («не приверженные лечению»), от 51 до 75% — как «средний», более 75% — как «высокий» («приверженные лечению»).

Статистическую обработку полученных данных проводили при помощи пакетов статистических программ «Microsoft Office Excel 2007», «Statistica 10.0» (Statsoft, USA).

Для проверки нормальности распределения признака использовали метод Колмогорова-Смирнова. Для описания нормально распределенных количественных признаков использовали среднее значение признака и среднее квадратичное отклонение ($M \pm SD$); для описания выборочного распределения признаков, отличающегося от нормального, указывали медиану, верхний и нижний квартили — Me [Q_{25} ; Q_{75}]. Корреляционный анализ выполнялся с использованием метода Спирмена. Оценку статистической достоверности различий (p) проводили, используя для количественных признаков критерий Манна-Уитни (U); номинальные переменные, имеющие две категории — точный критерий Фишера. Различия между показателями считались значимыми при $p < 0,05$.

Результаты

Сочетание двух и более коморбидных состояний выявлено у 118 (90,7%) пациенток с РА. В таблице 2 представлена структура коморбидной патологии у обследованных пациенток.

Ведущее место по частоте встречаемости у больных с РА занимает остеоартрит — выявлен у 103 (79,2%) пациенток. Хроническая патология желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) наблюдалась у 94 (72,3%) больных, патология сердечно-сосудистой системы — у 80 (61,5%) пациенток с РА. Обращает на себя внимание высокая частота встречаемости анемии, которая установлена у 56 (43%) пациенток.

Среди 132 обследованных пациенток 74 (56%) состояли в браке, 24 (18,2%) — вдовствовали, 34 (25,8%) были разведены или никогда не имели семьи. Преобладали пациентки со средним образованием — 75 (56,8%), незаконченное высшее и высшее имели 10 (7,6%) и 42 (31,8%) пациенток соответственно, начальное образование было у 5 (3,8%) больных. Полную рабочую неделю работали треть больных, неполную неделю — 14 (10,6%) больных, имели случайные заработки 2 (1,5%) и не работали 75 (56,8%) больных. Инвалидность имели 59 (44,7%) пациенток. Достаточное материальное положение было у 51 (38,6%) и ограниченное — у 81 (61,4%) больных с РА.

При анализе приверженности лечению с использованием опросника Мориски-Грина только 34 (26,1%) пациенток были привержены терапии, 68 (52,3%) являлись не приверженными лечению (1-2 балла) (таблица 3).

При количественной оценке приверженность медицинскому сопровождению составила 60,7 [46,7;72]%; приверженность модификации образа жизни — 42,1 [34;53,8]%; приверженность лекарственной терапии — 56,4 [45,3;72]%. Общая приверженность лечению составила 54,3 [42,3;64,1]%, что соответствует нижней границе среднего уровня приверженности.

В таблице 4 представлены результаты распределения пациентов, по количественной оценке приверженности лечению по Н.А. Николаеву (КОП-25).

У пациенток установлена наименьшая приверженность рекомендациям по изменению образа жизни. Установлены отрицательные взаимосвязи между возрастом и приверженностью модификации образа жизни ($r = -0,24$, $p = 0,039$), приверженностью лекарственной терапии ($r = -0,23$, $p = 0,037$), общей приверженностью лечению (согласно КОП-25) ($r = -0,25$, $p = 0,041$). Отмечена тенденция к более высокой приверженности лечению у пациенток с дебютом РА в возрасте до 39 лет.

Отрицательная взаимосвязь выявлена между материальным положением больных и приверженностью модификации образа жизни ($r = -0,32$, $p = 0,038$). Не было выявлено взаимосвязей между приверженностью медикаментозному лечению (согласно опроснику Мориски — Грина), длительностью РА, числом коморбидных заболеваний.

При анализе количественной приверженности лечению больные с РА были разделены на 2 группы в зависимости от длительности заболевания: до 12 лет включительно ($n = 46$) и более 12 лет ($n = 36$). У пациенток обеих групп установлены взаимосвязи между приверженностью медицинскому сопровождению согласно опроснику КОП-25 и числом коморбидных заболеваний ($r = -0,3$ и $r = -0,29$, соответственно, $p = 0,032$). У пациенток с длительностью заболевания более 12 лет выявлены взаимосвязи между длительностью заболевания и общей приверженностью лечению ($r = -0,26$, $p = 0,039$),

Таблица 2. Структура коморбидной патологии у больных с РА (n=132)
Table 2. The structure of comorbid pathology in patients with RA (n=132)

Показатель/ Index	Число больных/ Number of patients		Показатель/ Index	Число больных/ Number of patients	
	n	%		n	%
Число больных с наличием двух и более коморбидных состояний/ The number of patients with two or more comorbid conditions	118	90,8%	Другие заболевания суставов, из них/ Other diseases of the joints of them:	103	79,2%
Патология сердечно — сосудистой системы/ Cardiovascular pathology:	80	61,5%	Генерализованный остеоартроз / Osteoarthritis	103	79,2%
Ишемическая болезнь сердца, в том числе Cardiac ischemia disease	9	6,9%	Подагрический артрит/ Gout	2	1,5%
Перенесенный инфаркт миокарда Myocardial infarction	4	3,0%	Заболевания мочевыводящих путей (хронический пиелонефрит, хронический цистит)/ Urinary tract diseases (chronic pyelonephritis, chronic cystitis)	26	20%
Хроническая сердечная недостаточность (I-II ФК) Chronic heart failure (I-II FC)	4	3,0%	Эндокринная патология/ Endocrine pathology:	47	36,2%
Артериальная гипертензия Arterial hypertension	78	60%	в том числе: including:		
в том числе: including:			Сахарный диабет 2 типа/ Diabetes 2 type	16	12,3%
I стадии/ I stage	8	6,2%	Аутоиммунный тиреоидит/ Autoimmune thyroiditis	37	28,5%
II стадии/ II stage	46	35,4%	Заболевания органов дыхания/ Respiratory diseases:	22	16,9%
III стадии/ III stage	24	18,5%	в том числе: including:		
Хроническая ишемия головного мозга/ Chronic cerebral ischemia	13	0,1%	Хронический ринофарингит/ Chronic rhinopharyngitis	18	13,8%
Патология пищеварительной системы/ Digestive system pathology	94	72,3%	ХОБЛ/ COPD	1	0,7%
в том числе: including:			Бронхиальная астма/ Bronchial asthma	4	3,0%
Заболевания желудка и 12-перстной кишки/ Diseases of the stomach and duodenum	76	58,5%	Варикозная болезнь нижних конечностей/ Varicose veins disease	28	21,5%
Хронический холецистит/ Chronic cholecystitis	44	33,8%	Онкопатология (в анамнезе)/ Oncopathology (in history)	6	4,6%
Хронический панкреатит/ Chronic pancreatitis	21	16,2%	Анемия/ Anemia	56	43%
Грыжа пищеводного отверстия диафрагмы/ Esophageal hernia of the diaphragm	17	13,1%	Катаракта/ Cataract	17	13,1%
Хронический колит/ Chronic colitis	8	6,2%	Геморрой/ Hemorrhoids	8	6,2%
Хронический вирусный гепатит/ Chronic viral hepatitis	5	3,8%			

Примечание: ХОБЛ — хроническая обструктивная болезнь лёгких, ФК — функциональный класс
Note: COPD — chronic obstructive pulmonary disease, FC — functional class

Таблица 3. Оценка приверженности лечению согласно опроснику Мориски-Грина у женщин с ревматоидным артритом и коморбидностью (n=132)
Table 3. Assessment of adherence to treatment according to the questionnaire Morisky-Green in women with rheumatoid arthritis and comorbidity (n=132)

Показатель, баллы/Index, points	Число (%) больных/Number of patients (%)
1-2 балла/1-2 points	68 (52,3%)
3 балла/3 points	30 (21,6%)
4 балла/4 points	34 (26,1%)

а также приверженностью медицинскому сопровождению ($r = -0,28$, $p = 0,041$). У пациенток, не приверженных лечению, выявлены достоверно более высокая активность РА (скорость оседания эритроцитов (СОЭ)), число припухших суставов, DAS28, интенсивность боли по ВАШ), худшие показатели функциональной активности, чем у пациенток, приверженных лечению (таблица 5). По числу замужних женщин обе группы были сопоставимы (таблица 6).

Таблица 4. Количественная оценка приверженности женщин с ревматоидным артритом и коморбидностью ($n = 82$)
Table 4. Quantitative evaluation of treatment adherence to women with rheumatoid arthritis and comorbidity ($n = 82$)

	Приверженность медицинскому сопровождению (Cm), n (%) Adherence to medical support (Cm), n (%)	Приверженность модификации образа жизни (Cc), n (%) Adherence to lifestyle modification (Cc), n (%)	Приверженность лекарственной терапии (Cd), n (%) Adherence to drug therapy (Cd), n (%)	Общая приверженность лечению (C), n (%) General adherence to treatment (C), n (%)
Низкая (до 50%)/ Low	26 (31,7%)	54 (65,9%)	30 (36,6%)	33 (40,3%)
Средняя (51%-74%)/ Medium	39 (47,6%)	26 (31,7%)	36 (43,9%)	43 (52,4%)
Высокая (более 75%)/ High	17 (20,7%)	2 (2,4%)	16 (19,5%)	6 (7,3%)

Таблица 5. Клинико-лабораторная характеристика больных с ревматоидным артритом в зависимости от общей приверженности терапии ($M \pm SD$, Me [Q25; Q75]) ($n = 82$)
Table 5. Clinical and laboratory characteristics of patients with rheumatoid arthritis depending on general adherence to therapy ($M \pm SD$, Me [Q25; Q75]) ($n = 82$)

Показатель Index	Приверженные лечению, ($n = 49$) Adherence to treatment, ($n = 49$)	Не приверженные лечению, ($n = 33$) Not adherence to treatment, ($n = 33$)	Значение p Value p
Возраст, годы/ Age, years	51,04 $\pm$ 10,3	56,7 $\pm$ 9,11	$p = 0,002$
Длительность заболевания, годы/ Disease duration, years	10,07 $\pm$ 5,6	11,8 $\pm$ 7,7	$p = 0,582$
Возраст в дебюте, годы/ Debut age, years	40,76 $\pm$ 11,73	44,76 $\pm$ 12,6	$p = 0,102$
СОЭ, мм/час/ ESR mm/h	15,84 $\pm$ 9,73	20,2 $\pm$ 10,33	$p = 0,069$
ВЧ-СРБ, мг/мл/ CRP, mg/ml	10,72 $\pm$ 12,81	12,25 $\pm$ 11,39	$p = 0,431$
РФ, Е/л/ RF, e/l	65[18,9;95,2]	56,9[15,7;86]	$p = 0,636$
ЧБС/ NPJ	14[8;16]	14[9;20]	$p = 0,202$
ЧПС/ NSJ	5[2;8]	8[6;12]	$p = 0,006$
ВАШ, мм/ VAS, mm	66[48;77]	74[64;84]	$p = 0,034$
DAS28	4,86[4,2;5,57]	5,43[4,9;6,0]	$p = 0,025$
Шкала Мориски — Грина, баллы/ Scale Morisky-Green, points	3[2;4]	2[1;3]	$p = 0,048$
HAQ, баллы	1,13[0,75;1,63]	1,37[1,0;1,75]	$p = 0,035$

Примечание: DAS — disease activity score, HAQ — Health Assessment Questionnaire, ВАШ — визуально-аналоговая шкала, ВЧ-СРБ — высокочувствительный С-реактивный белок, РФ — ревматоидный фактор, СОЭ — скорость оседания эритроцитов ЧБС — число болезненных суставов; ЧПС — число припухших суставов
Note: DAS — disease activity score, HAQ — Health Assessment Questionnaire, VAS — visual analog scale, CRP — c-reactive protein, RF — rheumatoid factor, ESR — erythrocyte sedimentation rate, NPJ — number of painful joints, NSJ — number of swollen joints

Таблица 6. Семейное состояние пациенток с ревматоидным артритом (n=82)
Table 6. Marital status of patients with rheumatoid arthritis (n=82)

Семейное положение Marital status	Приверженные лечению, n=49 Adherence to treatment, n=49	Не приверженные лечению, n=33 Not adherence to treatment, n=33	Значение p Value p
Не замужем, n (%) / Not married, n (%)	13(27%)	4 (12%)	p=0,049
Замужем, n (%) / Married, n (%)	29 (59%)	18 (55%)	p=0,072
Вдовы, n (%) / Widows, n (%)	7 (14%)	11 (33%)	p=0,041

Среди женщин, не приверженных лечению, вдов было в 3 раза больше, чем не замужних женщин 11 (33%) и 7 (14%), $p=0,041$).

Обсуждение

В последние годы большое внимание уделяется диалогу между врачом и пациентом, поскольку понимание пациентом своей болезни и врачебных рекомендаций, следование всем предписаниям врача — залог успешного лечения любого хронического заболевания, включая и РА. Совокупность установленных фактов и результатов, полученных в ходе масштабных исследований, выявленные взаимосвязи и закономерности свидетельствуют о существующих на данный момент проблемах контроля над приверженностью длительной терапии больных РА [13].

Сравнение уровня приверженности лечению больных в разных странах — сложный процесс. Различия могут быть объяснены как расовой принадлежностью, национальными особенностями, так и различными инструментами сбора данных, определениями и измерениями приверженности лечению, различиями в системе организации медицинской помощи, в частности, доступностью медицинского обслуживания и правилами выдачи лекарственных препаратов.

На настоящее время не существует стандартного метода оценки приверженности лечению, поэтому выбор остается за исследователем, который определяет тот или иной метод в зависимости от желаемого результата и личных предпочтений [14]. Использование одновременно нескольких методов оценки может привести к более точному измерению приверженности пациентов лечению, поскольку методы позволяют собирать разную информацию, используя различные подходы, тем самым дополняя друг друга. В исследовании, в котором использовалось 4 метода оценки приверженности лечению пациентов, принимающих метотрексат, было выявлено наибольшее соответствие между Системой Мониторинга Лекарственных Препаратов (MEMS) — объективным методом и визуально-аналоговой шкалой приверженности (ВАШ) — субъективным

методом [15]. Результаты исследования продемонстрировали возможность использования ВАШ в повседневной практике в качестве быстрого и простого метода для оценки приверженности лечению.

В статье L.A. Anghel, et al. (2018) приводятся данные по приверженности лечению больных с ревматическими заболеваниями [16]. Показатели приверженности лечению варьировались в широких пределах от 9,3% до 94%, при этом результаты зависели от конкретного ревматического заболевания, метода, используемого для оценки приверженности, а также от разделения пациентов на приверженных и не приверженных лечению. Приверженность лечению больных с РА по разным данным варьирует от 30% до 80% [13].

Согласно рекомендациям Российского научного медицинского общества терапевтов (РНМОТ), приверженность терапии — это интегральный показатель, объединяющий 3 компонента: приверженность лекарственной терапии, медицинскому сопровождению, модификации образа жизни [17]. Для оценки приверженности лечению существуют 2 подхода: оценка фактической и исходной приверженности лечению.

В общеклинической практике для оценки исходной приверженности лечению наиболее популярен тест Мориски-Грина в силу своей простоты и воспроизводимости [11]. Лечащий врач на приеме задаёт пациенту 4 вопроса и, в зависимости от количества положительных ответов, делает вывод о приверженности пациента лечению.

При анализе приверженности лечению с использованием опросника Мориски-Грина только 34 (26,1%) обследованных нами пациенток с РА были привержены терапии.

При количественной оценке приверженности (опросник КОП-25) общая приверженность лечению составила 54,3 [42,3;64,1]%, а наименьшая приверженность — модификации образа жизни (42,1 [34;53,8] %).

Выявлена взаимосвязь между длительностью РА и приверженностью лечению. У пациентов с длительностью заболевания более 12 лет наблюдается тенденция к снижению приверженности медицинскому сопровождению и общей приверженности лечению.

По данным доклада Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) (2003 года) по приверженности пациентов лечению, все факторы, оказывающие влияние на приверженность терапии, разделены на 5 групп: социально-экономические факторы; факторы, связанные с медицинским персоналом и системой здравоохранения; факторы, связанные с проводимой терапией; факторы, связанные с пациентом; факторы, связанные с состоянием пациента в данный момент [7]. Эксперты подчеркивают, что ни один из этих факторов не является самым важным и определяющим поведение пациента, они все взаимосвязаны. Кувшинова Н.Ю. (2015) выделяет следующие причины низкой приверженности лечению пациентов в различных областях медицины: нарушения когнитивной функции, бессимптомность заболевания, низкие эффекты лечения, отсутствие веры пациента в лечение, недостаточная осведомленность пациента о заболевании, отсутствие взаимопонимания между врачом и пациентом, психологические проблемы, депрессия, неудобство кратности приёма препаратов, сложные схемы лечения, необходимость длительного лечения [18].

В одних исследованиях возраст, пол, коморбидность и активность болезни не оказывали влияния на приверженность лечению базисными препаратами при РА, в других работах авторы пришли к заключению, что на приверженность терапии влияют возраст, уровень образования, психологический статус, тяжесть болезни и прием глюкокортикоидов [19]. Не выявлено взаимосвязей между полом, возрастом, уровнем образования, социальным статусом, семейным и материальным положением больных РА и приверженностью лечению БПВП, однако не приверженные лечению пациенты с РА имели более выраженную интенсивность боли по ВАШ, худший функциональный статус (HAQ) [20], что согласуется с нашими данными.

В ряде исследований показано, что пожилые пациенты с РА склонны к большей приверженности лечению [21, 22, 23]. По нашим данным, напротив, более молодые пациентки с РА имеют большую приверженность лечению, что согласуется с данными других исследований [24].

В работе Machado M.A., et al. (2016) показано, что пациенты с РА, имеющие более низкий доход, были более склонны к высокой приверженности лечению в течение первого и второго года наблюдения, чем пациенты с высоким доходом [25]. По результатам проведенного нами исследования пациентки с худшими материальными возможностями более привержены рекомендациям по изменению образа жизни — одному из составляющих приверженности лечению.

В ряде исследований увеличение семейной поддержки было связано с большей приверженностью терапии, а одиночество оказывало отрицательное влияние на приверженность лечению [23]. Соглас-

но нашим данным, по числу замужних женщин обе группы были сопоставимы, но вдовы преобладали в группе не приверженных лечению РА.

На приверженность лечению может оказывать влияние широкий спектр связанных с болезнью факторов, таких как вариант заболевания и его длительность, активность и степень функциональных ограничений, сопутствующие заболевания. В ряде исследований было показано, что большая длительность болезни сопряжена с более низким уровнем боли [23, 24], а активность РА оказывает влияние на приверженность лечению [20, 24]. Согласно результатам нашего исследования, в группе не приверженных к лекарственной терапии больных наблюдаются достоверно более высокая активность РА и низкая функциональная активность.

Знания пациента о своем заболевании, мотивированный и осознанный прием лекарственных препаратов в предписанных врачом режимах и дозах, возможность реального оценивания пациентом эффективности лечения являются важными факторами, влияющими на приверженность лечению. По данным литературы положительное отношение к приёму лекарственных препаратов и значительная осведомленность о медикаментозном лечении были связаны с более высокими показателями приверженности терапии [23, 24].

Коморбидная патология широко распространена у пациентов с РА [5]. Сочетание различных заболеваний создает дополнительные трудности терапии и способствует снижению эффективности проводимого лечения [5]. По мнению исследователей, наличие сопутствующих заболеваний (ишемическая болезнь сердца, гипертония, ХОБЛ, хроническая болезнь почек и заболевания печени) могут оказывать как отрицательное [21, 22], так и положительное влияние на приверженность лечению [15]. На наш взгляд, положительное влияние коморбидности на приверженность лечению можно объяснить тем, что при наличии большего количества хронических заболеваний пациент более склонен соблюдать все рекомендации врача для сохранения качества своей жизни. В тоже время нельзя не согласиться и с тем, что наличие коморбидных состояний может снижать приверженность пациентов лечению [6]. В ходе Бразильского ретроспективного перекрестного исследования установлены взаимосвязи между приверженностью терапии и наличием хронической коморбидной патологии (≥ 6 нозологий) в виде увеличения приверженности при нарастании количества заболеваний, продолжительностью лечения в стационарах (более 15 лет), удаленностью от центрального медицинского учреждения [26]. Согласно нашим данным, пациенты, имеющие большее количество заболеваний, менее привержены медицинскому сопровождению, что, возможно, связано с необходимостью посещения врачей разных специальностей, а также полипрагматией.

Пациенты, осознанно приверженные лечению, имеют в три раза больше шансов на улучшение качества жизни и повышение функциональных возможностей, чем пациенты, не принимающие участие в лечении [27]. В нашем исследовании при количественной оценке приверженности терапии согласно опроснику КОП-25 не приверженные к лечению пациенты имели худшие показатели индекса НАQ (функциональный статус).-

Приверженность лечению — это динамический процесс, следовательно, более точное описание приверженности терапии может быть получено только тогда, когда будет оцениваться многократно (исходно и в процессе лечения). Знание начальной приверженности пациента лечению необходимо врачу для правильного построения диалога с больным, разработки индивидуального подхода к его ведению. Особое внимание эти вопросы заслуживают в настоящее время, когда личный контакт между пациентом и врачом не всегда возможен. Важно говорить с пациентом на понятном ему языке, обсуждая вопросы его лечения. Оценка исходного уровня «готовности» пациента к восприятию информации о его болезни, транслируемой врачом, позволит разработать оптимальный план наблюдения и контроля за проводимой терапией.

Выводы

1. У большинства пациенток с ревматоидным артритом выявляется множественная коморбидная патология. В структуре коморбидности у больных ревматоидным артритом преобладают остеоартрит, заболевания ЖКТ и сердечно-сосудистой системы.
2. При оценке исходной общей приверженности лечению с использованием опросника Мори-ски-Грина 68 (52,3%) больных не привержены лечению. При количественной оценке (согласно опроснику КОП-25) отмечена наименьшая приверженность рекомендациям по изменению образа жизни.
3. Предикторами высокой приверженности лечению являются молодой возраст пациенток, меньшая продолжительность заболевания, низкий уровень материального положения.
4. Пациентки, не приверженные лечению, имеют большую активность РА, более низкий функциональный статус.
5. Использование одновременно нескольких методов оценки приверженности терапии целесообразно для получения более полной информации о больном. Оценка исходной приверженности лечению у больных с ревматоидным артритом позволит разработать оптимальный план наблюдения за пациентом и контроля за проводимой терапией.

Вклад авторов:

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

Никитина Н.М. (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-0313-1191>): концепция и дизайн исследования, сбор и обработка материала, написание текста статьи, редактирование, размещение статьи на сайте журнала

Егорова Е.В. (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-2818-115X>): сбор и обработка материала, статистическая обработка данных, написание текста статьи

Мелехина И.Ф. (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-1905-8312>): концепция и дизайн исследования, сбор материала

Григорьева С.Н. (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-7973-168X>): написание текста статьи, редактирование, перевод резюме на английский язык

Ребров А.П. (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-3463-7734>): концепция и дизайн исследования, написание текста статьи, редактирование

Author Contribution:

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

Nikitina N.M. (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-0313-1191>): research concept and design, data collection and processing, writing article, article editing, placing an article on the journal site.

Egorova E.V. (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-2818-115X>): data collection and processing, statistical data processing, writing article

Melekhina I.F. (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-1905-8312>): research concept and design, data collection.

Grigoryeva S.N. (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-7973-168X>): writing an article, editing, translation of the resume in english

Rebrov A.P. (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-3463-7734>): research concept and design, writing article, editing

Список литературы/ References:

1. Галушко Е.А., Насонов Е.Л. Распространенность ревматических заболеваний в России. Альманах клинической медицины. 2018; 46(1): 32-9. doi: 10.18786/2072-0505-2018-46-1-32-39. Galushko E.A., Nasonov E.L. Prevalence of rheumatic diseases in Russia. Almanac of Clinical Medicine. 2018; 46(1): 32-39. doi: 10.18786/2072-0505-2018-46-1-32-39 [In Russian].
2. Верткин А.Л., Скотников А.С. Коморбидность. Лечащий врач. 2013; 6: 66-69. Vertkin A.L., Skotnikov A.S. Comorbidity. Lechaschi Vrach Journal. 2013; 6: 66-69. [In Russian].
3. Лазебник Л.Б., Конев Ю.В., Дроздов В.Н. и др. Полипрагмазия: гериатрический аспект проблемы. Consilium Medicum. 2007; 9(12): 29-34. L.B. Lazebnik, Konev Yu.V., Drozdov V.N. et al. Polipragmasy: geriatric aspect of the problem. Consilium Medicum. 2007; 9(12):29-34 [in Russian].
4. Damjanov N., Nurmohamed M.T., Szekanecz Z. Biologics, cardiovascular effects and cancer. BMC medicine. 2014; 12: 48. doi: 10.1186/1741-7015-12-48.
5. Никитина Н.М., Афанасьев И.А., Ребров А.П. Коморбидность у больных ревматоидным артритом. Научно-практическая

- ревматология. 2015; 53(2): 149-54. doi:10.14412/1995-4484-2015-149-154.
- Nikitina N.M., Afanasyev I.A., Rebrov A.P. Comorbidity in patients with rheumatoid arthritis. *Rheumatology Science and Practice*. 2015; 53(2): 149-54. doi:10.14412/1995-4484-2015-149-154 [in Russian].
6. Белялов Ф.И. Двенадцать тезисов коморбидности. *Клиническая медицина*. 2009;12:69-71.
Beljalov F.I. Twelve theses of comorbidity. *Klinicheskaya medicina*. 2009; 12: 69-71. [in Russian].
 7. World Health Organisation: Adherence to Long-Term Therapies, Evidence for Action. Geneva: WHO, 2003; 1-230
 8. De Wit M.P., Smolen J.S., Gossec L, van der Heijde D.M. Treating rheumatoid arthritis to target: the patient version of the international recommendations. *Annals of the rheumatic diseases*. 2011; 70(6):891-5. doi: 10.1136/ard.2010.146662
 9. Чичасова Н.В. Долгосрочные результаты терапии ревматоидного артрита голимумабом. Вопросы приверженности терапии. *Современная ревматология*. 2016; 10(2): 43-9. doi: 10.14412/1996-7012-2016-2-43-49.
Chichasova N.V. Long-term results of golimumab therapy for rheumatoid arthritis. *Therapy compliance issues. Modern Rheumatology Journal*. 2016; 10(2): 43-9. doi: 10.14412/1996-7012-2016-2-43-49 [in Russian].
 10. Hope H.F., Hyrich K.L., Anderson J. et al. The predictors of and reasons for non-adherence in an observational cohort of patients with rheumatoid arthritis commencing methotrexate. *Rheumatology* 2020; 59(1): 213-23. doi: 10.1093/rheumatology/kez274.
 11. Morisky D.E., Green L.W., Levine D.M. Concurrent and predictive validity of self-reported measure of medical adherence. *Medical Care*. 1986; 24(1): 67-73. doi: 10.1097/00005650-198601000-00007.
 12. Николаев Н.А., Скирденко Ю.П. Российский универсальный опросник количественной оценки приверженности к лечению (КОП-25). *Клиническая фармакология и терапия*. 2018; 27(1): 74-8.
Nikolaev N.A., Skirdenko Yu.P. Russian universal questionnaire for the quantitative evaluation of adherence to treatment (QEA-25). *Clinical pharmacology and therapy*. 2018; 27(1): 74-8. [in Russian].
 13. Бакиров Б.А., Зарипова Г.Р., Акбулдина К.Р. и др. Российский и зарубежный опыт оценки приверженности к долгосрочной терапии у пациентов с ревматоидным артритом: обзор литературы. *Терапия*. 2019; 2: 95-103. doi: 10.18565/therapy.2019.2.95-103.
Bakirov B.A., Zaripova G.R., Akbuldina K.R. et al. Russian and foreign experience in evaluating adherence to long-term therapy in patients with rheumatoid arthritis: a review of the literature. *Therapy*. 2019; 2: 95-103. doi: 10.18565/therapy.2019.2.95-103 [in Russian].
 14. Shi L., Liu J., Fonseca V. et al. Correlation between adherence rates measured by MEMS and self-reported questionnaires: a meta-analysis. *Health Qual Life Outcomes*. 2010; 8(1):99. doi: 10.1186/1477-7525-8-99.
 15. De Cuyper E., De Gucht V., Maes S. et al. Determinants of methotrexate adherence in rheumatoid arthritis patients. *Clinical rheumatology*. 2016; 35(5): 1335-39. doi: 10.1007 / s10067-016-3182-4.
 16. Anghel L.A., Farcaş A.M., Oprean R.N. Medication adherence and persistence in patients with autoimmune rheumatic diseases: a narrative review. *Patient Prefer Adherence*. 2018; 12: 1151-66. doi:10.2147/PPA.S165101.
 17. Национальные рекомендации Российского научного медицинского общества терапевтов по количественной оценке приверженности к лечению. М. 2017; 24 с.
National recommendations of the Russian Scientific Medical Society of Internal Medicine on the quantification of treatment adherence. М. 2017; 24 p. [in Russian].
 18. Кувшинова Н.Ю. Проблема приверженности терапии в различных областях медицины. *Известия Самарского научного центра РАН*. 2015; 5(3): 1014-20.
Kuvshinova N.Ju. The problem of compliance therapy in different fields of medicine. *Samara Scientific Centre of the Russian Academy of Sciences*. 2015; 5(3): 1014-20. [in Russian].
 19. Wolfe F. The epidemiology of drug treatment failure in rheumatoid arthritis. *Baillieres Clin Rheumatol*. 1995; 9(4):619-32.
 20. Ахунова Р.Р., Яхин К.К., Якупова С.П. и др. Приверженность больных ревматоидным артритом лечению базисными противовоспалительными препаратами. *Клиницист*. 2012; 6(1): 42-5. doi: 10.17650/1818-8338-2012-1-42-45.
Akhunova R.R., Yakhin K.K., Yakupova S.P. et al. Adherence of the patients with rheumatoid arthritis to base anti-inflammatory treatment. *The Clinician*. 2012; 6(1): 42-5. doi: 10.17650/1818-8338-2012-1-42-45 [in Russian].
 21. Chu L.H., Kawatkar A.A., Gabriel S.E. Medication adherence and attrition to biologic treatment in rheumatoid arthritis patients. *Clinical therapeutics*. 2015; 37(3): 660-6. e8. doi:10.1016/j.clinthera.2014.10.
 22. Salaffi F., Carotti M., Di Carlo M. et al. Adherence to Anti-Tumor Necrosis Factor Therapy Administered Subcutaneously and Associated Factors in Patients With Rheumatoid Arthritis. *Journal of clinical rheumatology: practical reports on rheumatic & musculoskeletal diseases*. 2015; 21(8):419-425. doi: 10.1097/RHU.0000000000000320.
 23. Morgan C., McBeth J., Cordingley L. et al. The influence of behavioural and psychological factors on medication adherence over time in rheumatoid arthritis patients: a study in the biologics era. *Rheumatology (Oxford)*. 2015; 54(10):1780-91. doi:10.1093/rheumatology/kev105.
 24. Gadallah M.A., Boulos D.N., Gebrel A. et al. Assessment of rheumatoid arthritis patients' adherence to treatment. *The American journal of the medical sciences*. 2015; 349(2): 151-6. doi:10.1097/MAJ.0000000000000376.
 25. Machado M.A., Moura C.S., Ferré F. et al. Treatment persistence in patients with rheumatoid arthritis and ankylosing spondylitis. *Revista de saude publica*. 2016; 50: 50. doi:10.1590/S1518-8787.2016050006265.
 26. Prudente L.R., Diniz J.de S., Ferreira T.X. et al. Medication adherence in patients in treatment for rheumatoid arthritis and systemic lupus erythematosus in a university hospital in Brazil. *Patient preference and adherence*. 2016; 10: 863-70. doi:10.2147/PPA.S79451.
 27. DiMatteo M.R., Giordani P.J., Lepper H.S., Croghan T.W. Patient adherence and medical treatment outcomes: a meta-analysis. *Medical care*. 2002; 40(9):794-811. doi:10.1097/00005650-200209000-00009.

А.Н. Шевелёк^{1,2}¹ — ГОО ВПО «Донецкий национальный медицинский университет им. М. Горького», Донецк, Украина² — Институт неотложной и восстановительной хирургии им. В.К. Гусака, Донецк, Украина

ВЗАИМОСВЯЗЬ ГИПЕРАЛЬДОСТЕРОНЕМИИ С ЭЛЕКТРОФИЗИОЛОГИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТЬЮ МИОКАРДА У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ С СОХРАНЕННОЙ ФРАКЦИЕЙ ВЫБРОСА

A.N. Shevelok^{1, 2}¹ — State Educational Institution of Higher Professional Education «M. Gorky Donetsk National Medical University», Donetsk, Ukraine² — Institute of Urgent and Recovery Surgery named after V.K. Husak, Donetsk, Ukraine

Association Between Hyperaldosteronemia and Electrophysiological Myocardial Activity in Heart Failure with Preserved Ejection Fraction

Резюме

Обоснование исследования. Внезапная сердечная смерть — один из наиболее распространенных видов кардиальной смерти — чаще всего обусловлена желудочковыми нарушениями ритма. Плазменный уровень альдостерона является независимым фактором риска жизнеугрожающих желудочковых аритмий у пациентов с систолической дисфункцией левого желудочка после острого инфаркта миокарда. Наблюдается ли такой же эффект альдостерона у пациентов с хронической сердечной недостаточностью и сохраненной фракцией выброса, в настоящее время неизвестно. **Целью** исследования явилась оценка взаимосвязи между плазменным уровнем альдостерона и электрофизиологическим состоянием миокарда у пациентов с хронической сердечной недостаточностью с сохраненной фракцией выброса. **Материал и методы.** Проведено одномоментное поперечное исследование с участием 158 пациентов (58 мужчин и 100 женщин, средний возраст 62,3±7,4 лет) с компенсированной хронической сердечной недостаточностью с сохраненной фракцией выброса левого желудочка (>50%). Пациенты не страдали первичным гиперальдостеронизмом и не принимали антагонисты минералокортикоидных рецепторов в течение предшествующих 6 недель. Всем больным выполняли суточное мониторирование электрокардиограммы и определение уровня альдостерона плазмы крови. **Результаты.** По результатам измерения концентрации альдостерона у 99 больных (62,7 (95%CI 55,0-70,0) %) уровень гормона находился в пределах нормы (40-160 пг/мл), у остальных 59 пациентов (37,3 (95%CI 30,0-45,0) %) наблюдалась гиперальдостеронемия (>160 пг/мл). Лица с гиперальдостеронемией чаще имели удлинение интервала QTc (44,1% против 18,2%, $p < 0,0001$) и прогностически неблагоприятные желудочковые нарушения ритма (желудочковая экстрасистолия высоких градаций, эпизоды желудочковой тахикардии — 39,0% против 19,0%, $p=0,01$) по сравнению с больными с нормальным уровнем альдостерона крови. Среднесуточное количество преждевременных желудочковых комплексов было выше в группе гиперальдостеронемии (214(IQR:64-758)) по сравнению с группой нормального уровня альдостерона (52(IQR:16-198), $p < 0,0001$). Регрессионный анализ с поправкой на возраст и сопутствующую патологию продемонстрировал, что уровень альдостерона крови был тесно связан с наличием прогностически неблагоприятных нарушений ритма (OR 1,8, 95% CI 1,2-6,8) и удлинением интервала QTc (OR 1,6, 95% CI 1,1-5,7). **Выводы.** Развитие вторичного гиперальдостеронизма у больных хронической сердеч-

*Контакты: Шевелёк Анна Николаевна, e-mail: a.shevelyok@mail.ru

*Contacts: Anna N. Shevelok, e-mail: a.shevelyok@mail.ru

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-6192-2576>

ной недостаточностью с сохраненной фракцией выброса является независимым предиктором возникновения прогностически неблагоприятных желудочковых нарушений ритма и удлинения интервала QT.

Ключевые слова: альдостерон, вторичный гиперальдостеронизм, хроническая сердечная недостаточность, сохраненная фракция выброса, аритмии, интервал QT, внезапная сердечная смерть

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 03.07.2020 г.

Принята к публикации 30.08.2020 г.

Для цитирования: Шевелёк А.Н. ВЗАИМОСВЯЗЬ ГИПЕРАЛЬДОСТЕРОНЕМИИ С ЭЛЕКТРОФИЗИОЛОГИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТЬЮ МИОКАРДА У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ С СОХРАНЕННОЙ ФРАКЦИЕЙ ВЫБРОСА. Архив внутренней медицины. 2020; 10(5): 382-389. DOI: 10.20514/2226-6704-2020-10-5-382-389

Abstract

Background. Sudden cardiac death, one of the most common types of cardiac death, is most often triggered by ventricular arrhythmia. Plasma aldosterone level has been shown to be an independent risk factor of life-threatening ventricular arrhythmia in patients with left ventricular systolic dysfunction following acute myocardial infarction. Whether either effect also occurs in patients with heart failure and preserved ejection fraction is currently unknown. **Purpose.** The study aims to investigate the relationship between plasma aldosterone level and ventricular arrhythmias in long-term heart failure with preserved ejection fraction. **Methods.** A cross-sectional study included 158 patients (58 men and 100 women, mean age 62.3 ± 7.4 years) with heart failure with preserved ejection fraction ($> 50\%$). Patients had no history of primary aldosteronism and did not use the mineralocorticoid receptor antagonists during the last 6 weeks. Aldosterone plasma level was measured and 24-hour electrocardiographic monitoring was performed. **Results.** According to laboratory results 99 patients (62.7%, 95% confidence interval 55.0-70.0%) had normal (40-160 pg/ml) aldosterone plasma level (nAld) and 59 patients (37.3%, 95% CI 30.0-45.0%) had high (> 160 pg/ml) aldosterone level (hAld). hAld patients more often had QTc prolongation (44.1% versus 18.2%) and ventricular arrhythmias (83.1% vs 61.6%) compared to nAld patients (all $P_s < 0.001$). The number of ventricular premature complexes in 24 hours were higher in hAld group (median 214, range 64-758) compared to nAld (median 52, range 16-198, $P < 0.003$). hAld patients more often occurred bigemy, couple ventricular ectopy and nonsustained ventricular tachycardia (39.0% vs 19.0%, $p=0.01$). In Cox regression model's high aldosterone plasma level was the independent risk factors of QTc prolongation (odds ratio 1.6, 95% confidence interval 1.1-5.7, $p=0.034$) and prognostically unfavorable ventricular arrhythmias (odds ratio 1.8, 95% confidence interval 1.2-6.8, $p=0.024$). **Conclusion.** In long-term HFpEF plasma aldosterone level is significantly related to QTc prolongation as well as ventricular arrhythmias.

Key words: aldosterone, secondary hyperaldosteronism, heart failure, preserved ejection fraction, arrhythmias, QT interval, sudden cardiac death

Conflict of interests

The authors declare no conflict of interests

Sources of funding

The authors declare no funding for this study

Article received on 03.07.2020

Accepted for publication on 30.08.2020

For citation: Shevelok A.N. Association Between Hyperaldosteronemia and Electrophysiological Myocardial Activity in Heart Failure with Preserved Ejection Fraction. The Russian Archives of Internal Medicine. 2020; 10(5): 382-389. DOI: 10.20514/2226-6704-2020-10-5-382-389

ДИ — доверительный интервал, ЛЖ — левый желудочек, ЛП — левое предсердие, ППП — поздние потенциалы предсердий, сФВ — сохраненная фракция выброса, ФП — фибрилляция предсердий, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, ЭКГ — электрокардиография, QTc — скорректированный интервал QT

Хроническая сердечная недостаточность (ХСН) является одним из наиболее прогностически неблагоприятных заболеваний сердечно-сосудистой системы. По данным эпидемиологических исследований ЭПОХА за последние полтора десятилетия распространенность ХСН в Российской Федерации выросла в два раза: с 4,9% в 1998г. до 10,2% в 2014г. [4]. Общая смертность больных ХСН независимо от этиологии составляет 6% в год, а пятилетняя выживаемость не превышает 25-38% [2]. У половины больных ХСН смерть наступает в результате полиорганной недостаточности на фоне рефрактерности к терапии, остальные пациенты погибают внезапно. Риск внезапной смерти среди пациентов с ХСН в 5 раз выше,

чем в общей популяции, а главной её причиной являются желудочковые нарушения ритма [3, 4].

В основе прогностически неблагоприятных нарушений ритма при ХСН лежат различные структурные и электрофизиологические изменения сердца. Существенный вклад в генез ремоделирования миокарда вносит гиперактивность ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, в особенности её конечного эффектора альдостерона. Показано, что плазменный уровень альдостерона является независимым фактором риска жизнеугрожающих желудочковых аритмий у пациентов с систолической дисфункцией левого желудочка после острого инфаркта миокарда [5, 6]. Наблюдается ли такой же эффект

альдостерона у пациентов с сердечной недостаточностью и сохраненной фракцией выброса (сФВ), в настоящее время неизвестно. Также сообщается о роли избыточной активности альдостерона в развитии и прогрессировании фибрилляции предсердий, однако взаимосвязь между гиперальдостеронемией и электрической нестабильностью предсердий у лиц с ХСНсФВ не изучена [7, 8].

В связи с этим целью настоящего исследования явилась оценка взаимосвязи между плазменным уровнем альдостерона и электрофизиологическим состоянием миокарда у пациентов с СНсФВ.

Материал и методы

Исследование было проведено в соответствии с международными стандартами GCP (Good Clinical Practice — надлежащая клиническая практика). Протокол исследования и форма информированного согласия для пациентов были одобрены комиссией по вопросам биоэтики при Донецком национальном медицинском университете им. М. Горького (протокол заседания № 2 от 22.04.2016г). До включения в исследование у всех участников было получено письменное информированное согласие.

В одномоментное поперечное исследование были включены 158 пациентов (58 мужчин и 100 женщин, средний возраст $62,3 \pm 7,4$ лет) со стабильной СНсФВ I-III функционального класса. Диагноз СНсФВ подтверждали на основании наличия симптомов и признаков ХСН, повышения уровня N-концевого пропептида натрийуретического гормона В типа (NT-proBNP) крови, ФВ левого желудочка (ЛЖ) $>50\%$ и, как минимум, одного из следующих критериев: 1) релевантные структурные изменения сердца (гипертрофия ЛЖ и/или увеличение объема левого предсердия (ЛП)); 2) диастолическая дисфункция ЛЖ по данным эхокардиографии. Все включенные в исследование пациенты получали медикаментозную терапию основных заболеваний в соответствии с действующими рекомендациями. Критериями исключения явились следующие заболевания и состояния: прием антагонистов минералокортикоидных рецепторов в течение предшествующих 6 недель до забора крови для определения уровня альдостерона; первичный гиперальдостеронизм; другие состояния, кроме ХСН, ассоциированные с развитием вторичного гиперальдостеронизма (портальная гипертензия, цирроз печени, отечный синдром, паренхиматозные поражения почек, стеноз почечных артерий в анамнезе); острый коронарный синдром и острое нарушение мозгового кровообращения в течение предшествующих 3 месяцев; артериальная гипертензия (систолическое артериальное давление ≥ 160 мм рт. ст.); сопутствующие заболевания в стадии декомпенсации; онкологические заболевания; беременность; алкогольная и наркотическая зависимость.

Трансторакальная эхокардиография выполнялась в М-модальном, двухмерном и доплеровском режимах на системе ультразвукового исследования сердца «Aplio MX SSA-780 A» (Toshiba Medical Systems Corporation, Япония) в положении больного на левом боку или спине. Исследования проводились в левой парастернальной позиции по длинной и короткой осям, а также в апикальной четырех- и двухкамерной позициях. Определяли объем ЛП, индексированный к площади поверхности тела, конечно-диастолический и конечно-систолический объемы, ФВ ЛЖ, толщину задней стенки ЛЖ и толщину межжелудочковой перегородки в диастолу, относительную толщину стенок ЛЖ и индекс массы миокарда ЛЖ. Гипертрофию ЛЖ диагностировали при индексе массы миокарда ЛЖ ≥ 115 г/м² у мужчин и ≥ 95 г/м² у женщин. Состояние диастолической функции ЛЖ оценивалось с помощью импульсного доплеровского исследования трансмитрального кровотока и тканевого доплеровского исследования диастолического подъема основания ЛЖ. При этом определялись следующие показатели: максимальные скорости раннего диастолического наполнения (Е) и наполнения в систолу предсердий (А), септальную и латеральную скорость движения кольца митрального клапана (е'), индексированный объем левого предсердия и максимальную скорость трикуспидальной регургитации. Диастолическую дисфункцию ЛЖ диагностировали при наличии у пациента как минимум трёх из следующих признаков:

- скорость движения кольца митрального клапана е' (септальная е' <7 см/сек и латеральная е' <10 см/сек);
- отношение скорости Е митрального потока к средней скорости движения митрального кольца E/e'_{cp} (>14);
- индекс объема левого предсердия (>34 мл/кв. м);
- максимальная скорость трикуспидальной регургитации ($>2,8$ м/сек).

Всем пациентам выполняли суточное мониторирование электрокардиограммы (ЭКГ) с помощью комплекса «Кардиотехника 04-ЗР» («ИНКАРТ», Россия) с регистрацией трех модифицированных отведений, близких к V₄, V₆ и III стандартному. При этом оценивали частоту сердечных сокращений (ЧСС), скорректированный интервал QT (QTc), наличие нарушений ритма, проводимости и ишемически значимых изменений сегмента ST. Изменениями сегмента ST ишемического характера считали его горизонтальное или косонисходящее снижение на 1 мм и более, отстоящее не менее 80 мс от точки J, продолжительностью не менее 1 мин. Минимальным интервалом времени между двумя эпизодами депрессии сегмента ST считали 1 мин. Во время мониторирования больные придерживались обычного режима физической активности. При этом они вели дневник, в котором отражали действия, выполненные в ходе исследования, и изменения самочувствия. Данные дневника сопоставлялись с зарегистрированной ЭКГ.

Для анализа поздних потенциалов предсердий (ППП) использовали модуль программного обеспечения «Result-2» («ИНКАРТ», Россия). Оценивали продолжительность фильтрованной Р-волны (FiP) и среднеквадратичную амплитуду ее последних 20 мс (RMS-20). Критериями патологической ЭКГ считали $FiP > 125$ мс и $RMS-20 < 3,5$ мкВ. Присутствие обоих критериев свидетельствовало о наличии ППП.

Уровень NT-proBNP определяли с помощью количественного иммунологического теста на аппарате Cardiac Reader («Roche», Германия) с использованием стандартных наборов (Roche Diagnostics). Чувствительность метода составляет 60 пг/мл, диапазон определения — 60–3000 пг/мл. Пороговым значением NT-proBNP для верификации диагноза ХСН считали 125 пг/мл.

Уровень альдостерона в сыворотке крови определяли иммуноферментным методом на фотометре «Multiskan» (Thermo Electron, Германия) с использованием тест-систем DRG (Германия). Забор крови выполняли после 30-минутного отдыха в положении лежа натопак утром в течение 2–3 часов после пробуждения (между 8.00 и 11.00). Референтными значениями считали уровень гормона 40–160 пг/мл. Статистический анализ результатов выполняли на персональном компьютере с помощью программного обеспечения «MedStat» и «Statistica 6.0». Для описания параметрических признаков использовали среднее арифметическое и среднеквадратичное отклонение ($m \pm \sigma$), для непараметрических — медиану и межквартильные интервалы (Me (IQR)). Для сравнения двух выборок непрерывных переменных, подлежащих нормальному закону распределения, использовали парный и непарный t-критерий Стьюдента, при отличном от нормального — критерий Вилкоксона. Для сравнения качественных показателей применяли метод анализа таблиц сопряженности с использованием критерия χ^2 . Для показателей указывался 95% доверительный интервал (CI). Взаимосвязь между признаками устанавливали посредством однофакторного и многофакторного регрессионного анализов. Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

На основании результатов измерения уровня альдостерона крови все пациенты были разделены на две группы: 1-ю составили 99 больных (62,7 (95%CI 55,0–70,0) %) 95%CI 55,0–70,0%), у которых уровень гормона находился в пределах нормы, 2-ю — 59 пациентов (37,3 (95%CI 30,0–45,0) %) с гиперальдостеронемией. Средний уровень альдостерона в 1-й группе составил $124,2 \pm 18,6$ пг/мл, во 2-й — $208,6 \pm 16,8$ пг/мл ($p < 0,0004$). Пациенты с гиперальдостеронемией были моложе, имели более высокий функциональный класс ХСН, чаще страдали ожирением, сахарным диабетом, фибрилляцией

предсердий, хронической обструктивной болезнью легких, чаще имели инфаркт миокарда в анамнезе и нарушение функции почек (табл. 1; в настоящей публикации представлены данные работы, начатой и опубликованной ранее [9]).

По данным суточного мониторирования ЭКГ средняя ЧСС, число наджелудочковых экстрасистол, эпизодов нарушений проводимости, частота регистрации и выраженность ишемически значимых изменений сегмента ST значительно не различались между группами (табл. 2).

Среднесуточное количество преждевременных желудочковых комплексов было выше в группе гиперальдостеронемии (214(IQR:64–758) по сравнению с группой нормального уровня альдостерона (52(IQR:16–198), $p < 0,0004$). У пациентов 2-й группы чаще регистрировались прогностически неблагоприятные желудочковые нарушения ритма (желудочковая экстрасистолия высоких градаций, эпизоды неустойчивой желудочковой тахикардии — 39% против 19%, $p = 0,01$, $\chi^2 = 6,44$). Кроме того, больные 2-й группы чаще по сравнению с лицами 1-й группы имели удлинение интервала QTc (44,1% против 18,2%, $p < 0,0004$, $\chi^2 = 11,07$).

Частота сопутствующей фибрилляции предсердий (ФП) была значительно выше среди пациентов с гиперальдостеронемией, чем у больных с нормальным уровнем альдостерона крови (33,9% и 17,2% соответственно, $p = 0,027$, $\chi^2 = 4,87$). У пациентов 2-й группы также выше была частота регистрации ППП (30,5% против 14,1%, $p = 0,023$, $\chi^2 = 5,16$).

Для выявления связи плазменного уровня альдостерона с биоэлектрическими параметрами миокарда было рассчитано отношение шансов, при этом все четыре показателя — наличие прогностически неблагоприятных желудочковых нарушений ритма, ППП, ФП и удлинение QTc продемонстрировали взаимосвязь с гиперальдостеронемией при однофакторном анализе (табл. 3).

После поправки на пол, возраст, тяжесть ХСН и сопутствующую патологию, высокий уровень альдостерона крови был тесно связан с наличием неблагоприятных желудочковых нарушений ритма и удлинением интервала QT. Связь с ФП и ППП в многофакторной модели была утрачена (табл. 4).

Результаты нашего исследования показали, что у пациентов с СНсФВ высокий уровень альдостерона крови тесно связан с ухудшением электрофизиологических свойств миокарда и ассоциируется с возрастанием риска желудочковых нарушений ритма. Последствия избыточной продукции альдостерона и активации минералокортикоидных рецепторов в отношении развития серьезных нарушений ритма часто недооценивают. Тем не менее, роль альдостерона в развитии электрической нестабильности миокарда очевидна и велика.

В 1999 г. канадскими врачами был описан клинический случай дебюта первичного альдостеронизма в виде внезапной смерти, вызванной фибрилляцией

желудочков, у 37-летней прежде здоровой женщины [40]. После успешной кардиоверсии обращала на себя внимание тяжелая персистирующая гипокалиемия (1,4 ммоль/л). Дальнейшие исследования выявили повышение уровня альдостерона в сыворотке крови и узловое образование правого надпочечника при визуализации. Это был первый описанный случай манифестации аденомы надпочечников внезапной сердечной смертью.

Позднее в 2009 г. израильские клиницисты описали дебют аденокортикальной карциномы фибрилляцией желудочков [41]. В данном случае аритмия была вызвана тяжелой гипокалиемией на фоне злокачественной альдостерон-секретирующей опухоли. Необъяснимая персистирующая гипокалиемия после успешной реанимации пациента в сочетании с артериальной гипертензией побудила врачей выполнить исследование надпочечников, при котором и был

обнаружен аденокортикальный рак. В последние годы подобные случаи всё чаще описываются в литературе [12].

В исследовании OPERA более высокие уровни альдостерона крови у пациентов с острым инфарктом миокарда, даже находящиеся в пределах физиологических значений, были связаны с повышенным риском желудочковых и наджелудочковых нарушений ритма, наряду с увеличением риска повторного инфаркта, инсульта, ХСН и смерти [6]. Аналогичные данные были получены и в других подобных исследованиях [5]. Улучшение выживаемости, показанное в исследованиях RALES, EPHESUS, EMPHASIS-HF на фоне применения антагонистов минералокортикоидных рецепторов, во многом достигалось за счёт снижения риска внезапной сердечной смерти, обусловленной, как правило, желудочковыми нарушениями ритма [4].

Таблица 1. Клинико-демографическая характеристика пациентов
Table 1. Clinical and demographic characteristics of patients

Параметр/ Parameter	1-я группа/ 1 st group, (n=99)	2-я группа/ 2 nd group, (n=59)	P
Возраст, годы Age, years	65,02±7,1	57,75±7,5*	<0,0001
Мужской пол Male	35 (35,4%)	23 (39,0%)	0,775
Функциональный класс сердечной недостаточности по NYHA: NYHA class:			
I	10 (10,1%)	4 (6,8%)	0,674
II	56 (56,6%)	18 (30,5%) *	<0,0001
III	33 (33,3%)	37 (62,7%)*	<0,0001
Артериальная гипертензия Arterial hypertension	99 (100%)	59 (100%)	1
Инфаркт миокарда в анамнезе History of myocardial infarction	41 (41,4%)	35 (59,3%)*	0,044
Фибрилляция предсердий Atrial fibrillation	17 (17,2%)	20 (33,9%)*	0,027
из них постоянная форма including permanent form	8 (8,1%)	11 (18,6%)	0,085
Курение Smoking	23 (23,2%)	8 (13,6%)	0,203
Хроническая обструктивная болезнь легких Chronic obstructive pulmonary disease	7 (7,1%)	16 (27,1%)*	0,001
Сахарный диабет Diabetes mellitus	19 (19,2%)	23 (39,0%)*	0,011
Ожирение Obesity	29 (29,3%)	38 (64,4%)*	<0,0001
Избыточная масса тела Overweight	35 (35,4%)	17 (28,8%)	0,503
Снижение скорости клубочковой фильтрации Decreased glomerular filtration rate	50 (50,5%)	52 (88,1%)*	<0,0001
Острое нарушение мозгового кровообращения в анамнезе History of stroke or transient ischemic attack	13 (13,1%)	7 (11,9%)	0,989

Примечание: * — различия значимы по сравнению с 1-й группой (p<0,05); непрерывные данные приводятся как среднее значение и стандартное отклонение (M ± SD); категориальные данные представлены в виде абсолютного числа пациентов и их процентной доли от общего числа пациентов в группе

Note: * — differences are significant compared to the 1st group (p <0,05); continuous data are given as the mean and standard deviation (M ± SD); categorical data are presented as the absolute number of patients and their percentage of the patients total number in the group

Таблица 2. Результаты суточного мониторирования электрокардиограммы
Table 2. The results of electrocardiogram daily monitoring

Параметр/ Parameter	1-я группа/ 1 st group, (n=99)	2-я группа/ 2 nd group, (n=59)	P
Средняя частота сердечных сокращений, уд/мин/ The mean heart rate, beats per min	75,6±8,2	76,9±6,4	0,16
Суточное количество наджелудочковых экстрасистол/ Daily number of supraventricular extrasystoles	152 (43; 246)	174 (67; 312) *	0,09
Суточное количество желудочковых экстрасистол/ Daily number of ventricular extrasystoles	52 (16; 198)	214 (64; 758) *	<0,0001
Прогностически неблагоприятные желудочковые нарушения ритма/ Prognostically unfavorable ventricular arrhythmias, n (%)	19 (19,2%)	23 (39,0%) *	0,01
Суточное количество синусовых пауз/ Daily number of sinus pauses	3,5 (2,0; 5,0)	4,0 (2,0; 5,5)	0,20
Суммарная продолжительность синусовых пауз, с/ Total duration of sinus pauses, sec	7,6 (6,6; 10,2)	6,8 (4,9; 11,0)	0,44
Суточное количество эпизодов атриовентрикулярной блокады/ Daily number of atrioventricular block episodes	2,0 (2,0; 3,5)	2,0 (1,5; 3,5)	0,6
Суммарная продолжительность эпизодов атриовентрикулярной блокады, с/ Total duration of atrioventricular block episodes, sec	3,6 (2,8; 4,9)	4,0 (2,5; 4,8)	0,2
Ишемически значимые изменения сегмента ST/ ST segment ischemical changes, n (%)	43 (43,4%)	24 (40,7%)	0,8
Суммарная длительность эпизодов депрессии сегмента ST, мин/ Total duration of ST segment depression, min	16,8 (6,3; 26,6)	19,4 (8,7; 36,5)	0,08
Удлинение QTc/ QTc prolongation, n (%)	18 (18,2%)	26 (44,1%) *	<0,0001
Наличие поздних потенциалов предсердий/ The presence of late atrial potentials, n (%)	14 (14,1%)	18 (30,5%) *	0,023

Примечание: * — различия значимы по сравнению с 1-й группой (p<0,05); непрерывные данные приводятся как медиана и интерквартильный размах (Me (IQR), либо как среднее значение и стандартное отклонение (M ± SD); категориальные данные представлены в виде абсолютного числа пациентов и их процентной доли от общего числа пациентов в группе.
Note: * — differences are significant compared to the 1st group (p <0,05); continuous data are given as the median and interquartile intervals (Me (IQR) or as the mean and standard deviation (M ± SD); categorical data are presented as the absolute number of patients and their percentage of the patients total number in the group.

Таблица 3. Взаимосвязь гиперальдостеронемии с биоэлектрическими параметрами сердца (однофакторный регрессионный анализ)
Table 3. The relationship between hyperaldosteronemia and bioelectrical parameters of the heart (univariate regression analysis)

Параметр/ Parameters	Отношение шансов (OR) (95% доверительный интервал (CI))/ Odds ratio (OR) (95% confidence interval (CI))
Прогностически неблагоприятные желудочковые нарушения ритма/ Prognostically unfavorable ventricular arrhythmias	2,69 (1,30-5,55)
Удлинение QTc/ QTc prolongation	3,55 (1,72-7,32)
Наличие поздних потенциалов предсердий/ Late atrial potentials	2,66 (1,21-5,88)
Наличие фибрилляции предсердий/ Atrial fibrillation	2,47 (1,16-5,24)

Таблица 4. Взаимосвязь гиперальдостеронемии с биоэлектрическими параметрами сердца (многофакторный регрессионный анализ)
Table 4. The relationship between hyperaldosteronemia and bioelectrical parameters of the heart (multivariate regression analysis)

Параметр/ Parameters	Отношение шансов (OR) (95% доверительный интервал (CI))/ Odds ratio (OR) (95% confidence interval (CI))
Прогностически неблагоприятные желудочковые нарушения ритма/ Prognostically unfavorable ventricular arrhythmias	1,8 (1,2-6,8)
Удлинение QTc/ QTc prolongation	1,6 (1,1-5,7)
Наличие поздних потенциалов предсердий/ Late atrial potentials	1,5 (0,9-5,8)
Наличие фибрилляции предсердий/ Atrial fibrillation	1,3 (0,9-5,2)

В настоящее время не вызывает сомнения тот факт, что альдостерон является важнейшим медиатором электрического ремоделирования миокарда [13]. Проаритмогенные механизмы влияния альдостерона на электрофизиологические процессы реализуются через многочисленные геномные и негеномные эффекты гормона: индукцию окислительного стресса [14], нарушение функции ионных каналов кардиомиоцитов в результате гиперпродукции ядерного фактора κB (NF- κB) [15] и перегрузки кальцием [16], повышение тонуса симпатической нервной системы, снижение вариабельности сердечного ритма, нарушение функции барорецепторов, изменения в гомеостазе электролитов [17].

Определенный вклад в реализацию проаритмогенного потенциала альдостерона вносят и структурные изменения миокарда. Стимуляция альдостероном интенсивного коллагенообразования приводит к нарушению электрической однородности миокарда желудочков, увеличению времени проведения импульсов между кардиомиоцитами и создает морфологический субстрат для возникновения желудочковых нарушений ритма [18].

Некоторые авторы сообщают о роли альдостерона в развитии электрической нестабильности предсердий. Подтверждением этой концепции служат исследования Milliez P., et al. (2005), показавшие многократное возрастание риска ФП у лиц с первичным гиперальдостеронизмом, а также экспериментальные модели ФП [8, 19]. В ряде работ отмечено, что уровень альдостерона крови возрастает во время пароксизма ФП и возвращается к норме после восстановления синусового ритма [20, 21]. Наше исследование не выявило достоверной взаимосвязи между уровнем альдостерона крови и электрической нестабильностью предсердий у больных с СНсФВ. Несмотря на то, что пациенты с гиперальдостеронемией чаще имели ФП и/или ППП по сравнению с лицами с нормальной плазменной концентрацией гормона, связь между этими параметрами была утрачена в многофакторной модели. Одной из причин таких результатов может служить исследование уровня альдостерона крови вне эпизода ФП, когда нейрогормональная активация выражена в меньшей степени.

Выводы

Таким образом, роль альдостерона в индукции электрофизиологических нарушений в миокарде желудочков в настоящее время очевидна. Гиперальдостеронемия у лиц с СНсФВ приводит к удлинению интервала QT, возрастанию желудочковой эктопической активности и может служить объяснением высокой частоты внезапной сердечной смерти у данной категории больных. Дальнейшие исследования смогут разрешить вопрос о целесообразности включения плазменного уровня альдостерона в комплексную оценку риска смерти у пациентов с СНсФВ.

Список литературы/ References:

1. Фомин И.В. Хроническая сердечная недостаточность в Российской Федерации: что сегодня мы знаем и что должны делать. Российский кардиологический журнал. 2016; (8): 7-13. doi: 10.15829/1560-4071-2016-8-7-13
Fomin I.V. Chronic heart failure in Russian Federation: what do we know and what to do. Russian Journal of Cardiology. 2016; (8): 7-13. doi: 10.15829/1560-4071-2016-8-7-13 [in Russian].
2. Ho K.K., Pinsky J.L., Kannel W.B. et al. The epidemiology of heart failure: the Framingham Study. J Am Coll Cardiol. 1993;22(4 Suppl A):6A-13A. doi:10.1016/0735-1097(93)90455-a.
3. Manolis A.S., Manolis A.A., Manolis T.A. et al. Sudden death in heart failure with preserved ejection fraction and beyond: an elusive target. Heart Fail Rev. 2019; 24(6): 847-866. doi:10.1007/s10741-019-09804-2.
4. Шляхто Е.В., Арутюнов Г.П., Беленков Ю.Н. Национальные рекомендации по определению риска и профилактике внезапной сердечной смерти (2-е издание). М.: ИД «Медпрактика-М». 2018; 247 с.
Shlyakhto E.V., Arutyunov G.P., Belenkov Yu.N. National guidelines for risk assessment and prevention of sudden cardiac death (2nd edition). M.: Publishing House «Medpraktika-M». 2018; 247 p. [in Russian].
5. Beygui F., Collet J.-P., Benoliel J.-J. et al. High plasma aldosterone levels on admission are associated with death in patients presenting with acute ST-elevation myocardial infarction. Circulation. 2006;114(24):2604-2610. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.106.634626.
6. Beygui F., Montalescot G., Vicaire E. et al. Aldosterone and long-term outcome after myocardial infarction: A substudy of the french nationwide Observatoire sur la Prise en charge hospitalière, l'Evolution à un an et les caractéristiques de patients présentant un infarctus du myocarde avec ou sans onde Q (OPERA) study. Am Heart J. 2009;157(4):680-687. doi:10.1016/j.ahj.2008.12.013.
7. Hundemer GL, Curhan GC, Yozamp N, et al. Incidence of atrial fibrillation and mineralocorticoid receptor activity in patients with medically and surgically treated primary aldosteronism. JAMA Cardiol. 2018;3(8):768-774. doi:10.1001/jamacardio.2018.2003.
8. Reil J.-C., Hohl M., Selejan S, et al. Aldosterone promotes atrial fibrillation. Eur Heart J. 2012;33(16):2098-2108. doi:10.1093/eurheartj/ehs266.
9. Ватутин Н.Т., Шевелёк А.Н. Влияние коморбидных состояний на уровень альдостерона крови у больных с хронической сердечной недостаточностью с сохраненной систолической функцией левого желудочка. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2017; 16(6): 92-98. doi:10.15829/1728-8800-2017-6-92-98.
Vatutin N.T., Shevelok A.N. Influence of comorbidities on blood aldosterone level in chronic heart failure with preserved systolic function of the left ventricle. Cardiovascular Therapy and Prevention. 2017; 16(6): 92-98. doi:10.15829/1728-8800-2017-6-92-98 [in Russian].
10. Abdo A., Bebb R.A., Wilkins G.E. Ventricular fibrillation: an extreme presentation of primary hyperaldosteronism. Can J Cardiol. 1999;15(3):347-348.
11. Shimony A., Bereza S., Shalev A. et al. Ventricular fibrillation as the presenting manifestation of adrenocortical carcinoma. Am Heart Hosp J. 2009;7(1):65-66. doi:10.15420/ahhj.2009.7.1.65.
12. Zern N.K., Eaton K.D., Roth M.Y. Aldosterone-Secreting Adrenocortical Carcinoma Presenting With Cardiac Arrest. J Endocr Soc. 2019;3(9):1678-1681. doi:10.1210/js.2019-00092.
13. Ватутин Н.Т., Шевелёк А.Н., Кравченко И.Н. Роль альдостерона в развитии фибрилляции предсердий: современный взгляд на проблему. Архив внутренней медицины. 2019; 9(2): 107-16. doi:10.20514/2226-6704-2019-9-2-107-116.
Vatutin N.T., Shevelok A.N., Kravchenko I.N. The role of aldosterone in the development of atrial fibrillation: modern understanding of problem. The Russian Archives of Internal Medicine. 2019; 9(2): 107-16. doi:10.20514/2226-6704-2019-9-2-107-116 [in Russian].
14. Briones A.M., Touyz R.M. Aldosterone/MR Signaling, Oxidative Stress, and Vascular Dysfunction. Aldosterone-Miner Recept —

- Cell Biol Transl Med. Published online September 25, 2019. doi:10.5772/intechopen.87225.
15. Wu F., Lin Y., Liu Q. The emerging role of aldosterone/mineralocorticoid receptors in the pathogenesis of erectile dysfunction. *Endocrine*. 2018;61(3):372-382. doi:10.1007/s12020-018-1610-8.
16. Lalevée N., Rebsamen M.C., Barrère-Lemaire S. et al. Aldosterone increases T-type calcium channel expression and in vitro beating frequency in neonatal rat cardiomyocytes. *Cardiovasc Res*. 2005;67(2):216-224. doi:10.1016/j.cardiores.2005.05.009
17. Степанов Д.А., Лойко Д.И., Абрамов М.А., и др. Механизмы возникновения внезапной сердечной смерти. Российские Биомедицинские Исследования. 2018;3(2):3-14. Stepanov D.A., Luiko D.I., Abramov M.A. et al. Mechanisms of sudden cardiac death. *Russian Biomedical Research*. 2018;3(2):3-14 [in Russian].
18. Yan Y., Wang C., Lu Y. et al. Mineralocorticoid receptor antagonism protects the aorta from vascular smooth muscle cell proliferation and collagen deposition in a rat model of adrenal aldosterone-producing adenoma. *J Physiol Biochem*. 2018;74(1):17-24. doi:10.1007/s13105-017-0600-2.
19. Milliez P., Girerd X., Plouin P.F. et al. Evidence for an increased rate of cardiovascular events in patients with primary aldosteronism. *J Am Coll Cardiol*. 2005;45(8):1243-1248. doi:10.1016/j.jacc.2005.01.015.
20. Ватулин Н.Т., Шевелёк А.Н., Кравченко И.Н. Уровень альдостерона крови у пациентов с различными формами фибрилляции предсердий. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2016;15(1):40-44. doi:10.15829/1728-8800-2016-1-40-44. Vatutin N.T., Shevelok A.N., Kravchenko I.N. Blood aldosterone level in various types of atrial fibrillation. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2016;15(1):40-44. doi:10.15829/1728-8800-2016-1-40-44 [in Russian].
21. Goette A., Hoffmanns P., Enayati W. et al. Effect of successful electrical cardioversion on serum aldosterone in patients with persistent atrial fibrillation. *Am J Cardiol*. 2001;88(8):906-909, A8. doi:10.1016/s0002-9149(01)01905-1.

ESC Heart Fail. 2020 Sep 16.
doi: 10.1002/ehf2.13015. Online ahead of print.

Obradovic Slobodan, Dzudovic Boris, Subotic Bojana, Matijasevic Jovan, Mladenovic Zorica, Bokan Aleksandar, Trobok Jadranka, Pekovic Sandra, Salinger-Martinovic Sonja, Jovanovic Ljiljana, Kos Ljiljana, Kovacevic-Preradovic Tamara, Nikolic Maja, Miloradovic Vladimir, Kovacevic-Kuzmanovic Ana, Zec Nenad, Markovic-Nikolic Natasa, Srdanovic Ilija, Gluvic Zoran, Kafedzic Srdjan, Pancevacki Sasa, Neskovic Aleksandar, Konstantinides Stavros

Прогностическая ценность сердечной недостаточности со сниженной фракцией выброса по сравнению с сохраненной фракцией выброса для исхода при тромбоэмболии легочной артерии

Predictive value of heart failure with reduced versus preserved ejection fraction for outcome in pulmonary embolism

Цели: это исследование было направлено на изучение того, отличается ли риск краткосрочной смертности у пациентов с тромбоэмболией легочной артерии (ТЭЛА) с сердечной недостаточностью со сниженной фракцией выброса по сравнению с пациентами с сердечной недостаточностью с сохраненной фракцией выброса.

Методы и результаты: прогностическая ценность сердечной недостаточности со сниженной фракцией выброса или сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброса для 7-дневной (внутрибольничной) и 30-дневной смертности от всех причин была определена в когорте 1055 из 1201 пациентов с острой ТЭЛА, последовательно включенных в Сербский многоцентровой регистр ТЭЛА. Пациенты были разделены на группы сердечной недостаточности со сниженной фракцией выброса или сердечной недостаточностью с сохраненной фракцией выброса в соответствии с критериями, предложенными в национальном руководстве. 7-дневная (внутрибольничная) и 30-дневная смертность от всех причин составила 18,5% против 7,3% против 4,5% ($P < 0,001$) и 22,2% против 16,3% против 7,9% ($P < 0,001$) для пациентов с сердечной недостаточностью со сниженной фракцией выброса, с хронической недостаточностью с сохраненной фракцией выброса и без сердечной недостаточности соответственно. Многопараметрический анализ, скорректированный с учетом возраста, пола, истории хронической обструктивной болезни легких, сахарного диабета, артериальной гипертензии, наличия фибрилляции предсердий и оценки риска смерти при поступлении, показал, что только сердечная недостаточность со сниженной фракцией выброса, но не хроническая недостаточность с сохраненной фракцией выброса, была независимым прогностическим фактором в течение 7 дней (отношение рисков 2,22, 95% доверительный интервал 1,25–4,38, $P = 0,021$), и ни сердечная недостаточность со сниженной фракцией выброса, ни сердечная недостаточность с сохраненной фракцией выброса не были независимыми предикторами 30-дневной смертности. Среди различных параметров только систолическое давление у пациентов с сердечной недостаточностью со сниженной фракцией выброса ($p < 0,001$), частота сердечных сокращений ($p = 0,01$) и систолическое давление в правом желудочке ($p = 0,039$) у пациентов с сердечной недостаточностью с сохраненной фракцией выброса значительно различались у умерших пациентов по сравнению с теми, кто выжил в течение первых 7 дней госпитализации.

Заключение: исследование показало, что наличие в анамнезе сердечной недостаточности со сниженной фракцией выброса, но не сердечной недостаточности со сниженной фракцией выброса, при острой ТЭЛА является независимым фактором риска смерти в течение первых 7 дней госпитализации.

С.В. Тополянская

ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения РФ (Сеченовский Университет), кафедра госпитальной терапии № 2, Москва, Россия

ПЛОСКОКЛЕТОЧНЫЙ РАК КОЖИ ПРИ СИСТЕМНОЙ КРАСНОЙ ВОЛЧАНКЕ: СОБСТВЕННОЕ НАБЛЮДЕНИЕ И ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

S.V. Topolyanskaya

I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), RF Health Ministry, Hospital Therapy Department № 2, Moscow, Russia

Squamous Cell Skin Carcinoma in Systemic Lupus Erythematosus: Case Report and Literature Review

Резюме

Приведено описание случая плоскоклеточного рака кожи, диагностированного у больной системной красной волчанкой через 26 лет после дебюта ревматического заболевания. Особенности данного наблюдения включают отсутствие кожных проявлений системной красной волчанки, возникновение опухоли на месте язв и трофических нарушений на голени, долгий период (6 лет) от момента возникновения язвенного дефекта на голени до установления диагноза рака кожи (несмотря на множественные биопсии и консультации различных специалистов), а также возникновение синдрома высвобождения цитокинов, непосредственно приведшего к гибели больной после первого применения ингибиторов контрольных точек иммунного ответа. Обсуждаются возможные причины возникновения рака кожи у больных системной красной волчанкой, а также особенности синдрома высвобождения цитокинов на фоне применения иммунотерапии онкологических заболеваний.

Ключевые слова: системная красная волчанка, плоскоклеточный рак, кожа, язвы, синдром высвобождения цитокинов, ингибиторы контрольных точек иммунного ответа

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 30.07.2020 г.

Принята к публикации 30.08.2020 г.

Для цитирования: Тополянская С.В. ПЛОСКОКЛЕТОЧНЫЙ РАК КОЖИ ПРИ СИСТЕМНОЙ КРАСНОЙ ВОЛЧАНКЕ: СОБСТВЕННОЕ НАБЛЮДЕНИЕ И ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ. Архивъ внутренней медицины. 2020; 10(5): 390-397. DOI: 10.20514/2226-6704-2020-10-5-390-397

Abstract

The case report of squamous cell skin carcinoma diagnosed in a patient with systemic lupus erythematosus 26 years after the onset of rheumatic disease is presented. The features of this case included the absence of skin manifestations of systemic lupus erythematosus, the occurrence of a tumor at the site of ulcers and trophic disorders on the leg, a long period (6 years) from the onset of a ulcerative defect on the leg to the diagnosis of skin cancer (despite multiple biopsies and consultations of various specialists), as well as the occurrence of a cytokine release syndrome, which directly led to the death of the patient after the first use of the immune checkpoint inhibitors. Possible causes of skin cancer in patients with systemic lupus erythematosus, as well as the features of the cytokine release syndrome after immunotherapy for oncological diseases, are discussed.

Key words: systemic lupus erythematosus, squamous cell carcinoma, skin, ulcers, cytokine release syndrome, immune checkpoint inhibitors

*Контакты: Светлана Викторовна Тополянская, e-mail: sshekshina@yahoo.com

*Contacts: Svetlana V. Topolyanskaya, e-mail: sshekshina@yahoo.com

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-4131-8432>

Conflict of interests

The authors declare no conflict of interests

Sources of funding

The authors declare no funding for this study

Article received on 30.07.2020

Accepted for publication on 30.08.2020

For citation: Topolyanskaya S.V. Squamous Cell Skin Carcinoma in Systemic Lupus Erythematosus: Case Report and Literature Review. The Russian Archives of Internal Medicine. 2020; 10(5): 390-397. DOI: 10.20514/2226-6704-2020-10-5-390-397

СКВ — системная красная волчанка

Введение

Системная красная волчанка (СКВ) представляет собой одно из наиболее распространенных аутоиммунных ревматических заболеваний. При данном заболевании в патологический процесс вовлекается множество органов и систем, а к его основным проявлениям относят поражение почек, нервной системы, сердечно-сосудистой системы, кожи, слизистых и серозных оболочек. Терапия СКВ включает в себя обязательное применение системных глюкокортикостероидов, как в виде монотерапии, так и в сочетании с другими иммунодепрессантами. Несмотря на значительное увеличение ожидаемой продолжительности жизни у больных СКВ, вероятность летального исхода при этом заболевании все еще в два-пять раз выше, чем в общей популяции. Смертность при СКВ обусловлена не только проявлениями и осложнениями основного заболевания, но и другой патологией, в том числе онкологической. В последнее десятилетие проведен ряд когортных исследований и метаанализов, целью которых было изучение взаимосвязи между СКВ и злокачественными новообразованиями, однако их результаты оказались достаточно противоречивыми [1]. Так, убедительно было показано, что у больных СКВ значимо увеличивается риск возникновения онкогематологических заболеваний (особенно неходжкинских лимфом), а также новообразований репродуктивной системы у женщин. Что касается рака кожи, то данных по этой патологии достаточно мало, и они различаются; установлено, например, что наличие СКВ не повышает, а снижает риск возникновения меланомы кожи.

В представленном нами наблюдении плоскоклеточный рак кожи был диагностирован у 48-летней женщины спустя 26 лет от дебюта системной красной волчанки.

Клинический случай

Больная И., 48 лет, длительно наблюдалась в ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой» (Институт ревматологии) и на кафедре госпитальной терапии № 1 Первого МГМУ имени И.М. Сеченова с диагнозом «Системная красная волчанка».

История заболевания: дебют СКВ в 22 года с возникновения артрита плюснефалангового сустава. Затем присоединились мигрирующие артралгии практически во всех группах суставов и «летучие» артриты мелких суставов кистей, отмечалось усиленное выпадение волос. В последующем отмечено появление лихорадки, протеинурии, гематурии, отеков нижних конечностей и одышки. Госпитализирована в Институт ревматологии, где был поставлен диагноз «Системная красная волчанка: гломерулонефрит, поражение ЦНС, энантема, лейкопения, иммунологические нарушения» и начата терапия глюкокортикостероидами *per os* в сочетании с пульс-терапией метилпреднизолоном и циклофосфамидом, эпизодически проводились сеансы плазмафереза. В последующие 10 лет основным проявлением СКВ был люпус-нефрит. Периодически проводилась пульс-терапия глюкокортикостероидами и циклофосфамидом, а также внутримышечные инъекции циклофосфамида с частыми отменами из-за плохой переносимости. Учитывая недостаточную эффективность и плохую переносимость циклофосфамида, препарат был отменен, и последовательно назначались другие иммунодепрессанты — циклоsporин А и мофетила микофенолат. Самочувствие больной оставалось стабильным, других признаков активности СКВ не отмечалось. В анализах сохранялась протеинурия (2-3 г/сут) и высокие титры антиядерных антител. Последнее обострение СКВ наблюдалось 15 лет назад, когда у больной возникли клинические проявления нефротического синдрома, а уровень протеинурии увеличился до 7,42 г/сут. Вновь проводилась пульс-терапия глюкокортикостероидами и циклофосфамидом, с хорошим эффектом. В последующие годы пациентка регулярно не наблюдалась, принимала поддерживающие дозы метилпреднизолона (8 мг/сут), эпизодически — азатиоприн в невысоких дозах. Протеинурия снизилась до следовой, периодически белок в моче не определялся совсем; изменений мочевого осадка не было. Азотовыделительная функция почек была относительно сохранна, уровень креатинина повышался максимально до 120 мкмоль/л, скорость клубочковой фильтрации соответствовала стадиям хронической болезни почек 2-3а. Других проявлений активности СКВ не отмечалось. Наблюдалось незначительное повышение уровня артериального давления, головокружение, «мушки» и двоение в глазах, эпизодически — кратковременное сужение полей зрения. Кроме того, больную беспокоило повышенное образование экхимозов, а при незначительной травме возникали долго незаживающие раны на передней

поверхности голени. Прогрессировала гиперпигментация и незначительная индурация кожи передней поверхности голени. При выполнении ультразвуковой доплерографии сосудов нижних конечностей значимых изменений артерий и вен нижних конечностей не выявлялось.

В августе 2012 года после минимальной травмы появился небольшой язвенный дефект на передней поверхности верхней трети правой голени. В последующие 2 года размеры и глубина этой язвы увеличились. Пациентка наблюдалась хирургами по месту жительства, назначалась местная терапия, без эффекта. При гистологическом исследовании предположительно были обнаружены клетки базальноклеточного рака кожи, однако при повторных биопсиях (в т.ч. в Московском научно-исследовательском онкологическом институте имени П.А. Герцена (МНИОИ имени П.А. Герцена) данных за злокачественное новообразование кожи получено не было). Неоднократно консультирована на кафедре дерматологии и дерматоонкологии в ГБУЗ МО «Московский

областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского» (МОНКИ имени М.Ф. Владимирского), диагноз рака кожи был отвергнут. Продолжена местная терапия, эффекта от которой не отмечалось. Появились небольшие язвочки вокруг основного язвенного дефекта (Рис. 1), а также казеозоподобное отделяемое (Рис. 2).

Консультирована повторно в отделении ран и раневой инфекции Национального медицинского исследовательского центра хирургии им. А.В. Вишневского. Данных за активный гнойный процесс не получено; рекомендовано дообследование (исключение туберкулеза кожи, глубоких микозов, гангренозной пиодермии). В последующие месяцы проведено всестороннее обследование, больная неоднократно консультирована различными специалистами (от сосудистого хирурга до миколога), в том числе ведущими специалистами в области фтизиатрии, микологии и кожных васкулитов. Пациентку многократно госпитализировали в ведущие клиники Москвы и Санкт-Петербурга, однако точный диагноз так и не был поставлен. Проводилась лишь местная симптоматическая терапия, без заметного эффекта. За несколько лет у больной более 10 раз была взята биопсия кожного лоскута и подкожной клетчатки, данных за онкологическое заболевание не выявлялось. Морфологические изменения были расценены как неспецифичные и, возможно, являющиеся исходом хронического воспаления: «Эпидермис умеренно гиперплазирован, с выраженной вакуольной дистрофией клеток всех слоев. Дерма с выраженной эозинофилией и гомогенизацией (гиалиноз дермы). Сосуды расширены, в периваскулярных пространствах единичные лимфоциты, плазматические клетки и гистиоциты». В последний год больная наблюдалась в отделении гнойной хирургии, периодически выполнялось иссечение краев язвенного дефекта и его ревизия. После каждого оперативного вмешательства проводилось гистологическое исследование, данных за новообразование получено не было. В результате оперативных вмешательств размеры язв уменьшились, заметного отделяемого не было (Рис. 3).



Рисунок 1. Язвы на передней и латеральной поверхности правой голени

Figure 1. Ulcers on the anterior and lateral surface of the right leg



Рисунок 2. Язва голени с патологическими грануляциями и казеозоподобным отделяемым

Figure 2. Leg ulcer with abnormal granulations and caseous-like discharge



Рисунок 3. Язвы на правой голени после хирургического вмешательства и ревизии
Figure 3. Ulcers on the right leg after surgery and revision



Рисунок 4. Состояние (через 1 месяц) после иссечения опухоли на правой голени
Figure 4. Condition (1 month later) after excision of the tumor on the right leg

Однако при проведении очередного гистологического исследования после иссечения язвенного дефекта (07.2018) были выявлены признаки новообразования: «На уровне эпидермиса и дермы определяются аномальные пласты плоского эпителия с высокой дифференцировкой, с участками гиперкератоза, фокусы некроза». При пересмотре результатов гистологического исследования в МНИОИ имени П.А. Герцена: «Участки кожи с разрастаниями высокодифференцированного плоскоклеточного рака кожи с инфильтрацией дермы вплоть до всех краев участков». Поставлен диагноз веррукозной формы плоскоклеточного ороговевающего рака кожи. Результаты магнитно-резонансной томографии (МРТ) правой голени (08.2018): «Кожа передненаружной поверхности верхней трети правой голени на площади 7×8 см деформирована, в ее толще определяется ткань солидного строения, которая формирует экзофитный узел размерами 6,5×5,0×1,5 см. По внутренней поверхности дистальных отделов двуглавой мышцы бедра определяется узел 1,0×1,5×1,0 см. Узел диаметром 1,2 см определяется и в подкожно-жировой клетчатке передней поверхности правой голени». В сентябре 2018 года в Национальном медицинском исследовательском центре онкологии им. Н.Н. Блохина выполнено иссечение опухоли с реконструктивно-пластическим компонентом (Рис. 4).

Результаты интраоперационной биопсии: «В коже располагается опухолевый узел в виде разрастаний плотной серовато-белой ткани, распадающейся на участке 7,5×6 см, на расстоянии 1 см от него – 2-й опухолевый узел (4,5×3 см), а 5 см от него – второе бляшковидное образование (2,0×1,5 см). Микропрепараты: опухолевые узлы имеют строение умеренно-дифференцированного ороговевающего плоскоклеточного рака, прорастающего в подкожную жировую клетчатку и подлежащую фиброзную ткань».

Через 3 месяца после удаления опухоли обнаружены метастазы злокачественного новообразования в подвздош-

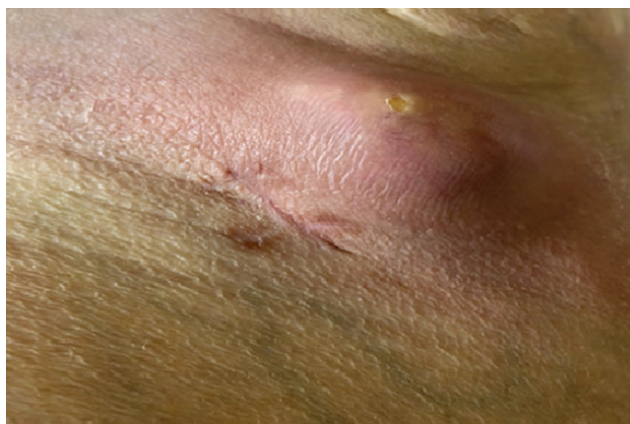


Рисунок 5. Метастазы в паховые лимфатические узлы справа (физикальный осмотр)
Figure 5. Right inguinal lymph node metastases (physical examination)

ные лимфатические узлы справа (Рис. 5). Поставлен диагноз «Плоскоклеточный рак кожи T3N3M0».

Учитывая «пограничную» операбельность и сложную локализацию метастатического поражения подвздошных лимфатических узлов, рекомендовано первоначальное проведение химиотерапии (паклитаксел в сочетании с карбоплатином). Однако на фоне химиотерапии отмечено дальнейшее прогрессирование метастазов; кроме того, наблюдалась плохая переносимость данного режима химиотерапии. Данные позитронно-эмиссионной томографии, совмещенной с компьютерной томографией (ПЭТ-КТ) (04.2019, через 9 месяцев после установления диагноза «плоскоклеточный рак»): «В области правого пахового канала определяется единый конгломерат наружных подвздошных и паховых лимфатических узлов размерами до 69×52,5×76 мм, с некротическими изменениями в центральном отделе и с гиперфиксацией радио-

фармпрепарата. Также определяются лимфатические узлы по ходу наружной, внутренней и общей подвздошных артерий размером по 8,5 мм. В мягких тканях нижней трети правого бедра определяется патологическое образование размерами 49×46×52 мм, с некротическими изменениями и с гиперфиксацией радиофармпрепарата, похожий на конгломерат в подвздошной области. Заключение: картина патологического конгломерата лимфатических узлов в мягких тканях нижней трети правого бедра, аналогичной структуры некротического конгломерата правых наружных подвздошных и паховых лимфатических узлов, наиболее вероятно – метастатического генеза». В ФГБУ «Российский научный центр рентгенорадиологии» (РНЦРР) проведено оперативное вмешательство по удалению паховых лимфатических узлов, во время оперативного вмешательства обнаружен некротически измененный конгломерат лимфатических узлов без четкой границы с окружающими тканями и диссеминацией. После операции был проведен повторный курс химиотерапии (карбоплатин в сочетании с 5-фторурацилом), без эффекта (прогрессирование заболевания). Данный тип опухоли обладает рефрактерностью как к химиотерапии, так и к лучевой терапии, поэтому дальнейшие попытки проведения химиотерапии не предпринимались.

В октябре 2019 года в качестве «терапии отчаяния» однократно выполнена инфузия атезолизумаба (моноклональных антител анти-PD-L1) в сочетании с дексаметазоном. Через сутки после введения атезолизумаба возникла гектическая лихорадка (до 40 градусов), ознобы, миалгии, отмечено резкое снижение уровня артериального давления, спутанность сознания. В анализах крови зарегистрировано нарастание СОЭ до 51 мм/ч, лейкоцитов до $16 \times 10^9/\text{л}$, снижение уровня гемоглобина до 100 г/л, повышение С-реактивного белка с 28,2 до 120,9 мг/л, увеличение уровня креатинина (до 11,6 мкмоль/л) и мочевины (до 11,8 ммоль/л), мочевой кислоты (до 539 мкмоль/л), триглицеридов (до 3,2 ммоль/л), калия (до 5,53 ммоль/л), гамма-глутамилтранспептидазы (до 120 ед/л); в анализах мочи патологии не выявлено. На фоне прогрессирующей полиорганной недостаточности наступил летальный исход.

Обсуждение

Плоскоклеточный рак кожи представляет собой злокачественную опухоль, происходящую из клеток эпидермиса кожи и/или волосяных фолликулов. Это второе по распространенности новообразование (после базальноклеточного рака) в группе немеланомных опухолей кожи [2]. К факторам риска развития плоскоклеточного рака кожи относят пожилой возраст, воздействие ультрафиолетового излучения, определенный (светлый) фототип кожи, а также иммунодефицитные состояния [2]. Одна из особенностей плоскоклеточного рака кожи состоит в том, что данная опухоль является наиболее частым новообразованием, возникающим на месте

длительно существующего рубца или долго незаживающей раны; эта форма плоскоклеточного рака имеет худший прогноз и часто рецидивирует после лечения [2].

По данным МНИОИ имени П.А. Герцена средний возраст диагностики этого рака кожи составляет 70,5 лет; при первичном обращении III стадия болезни регистрируется лишь у 1,6%, а IV стадия — у 0,5% больных. Средний возраст умерших от этого новообразования — 77,6 года; при этом смертность на первом году болезни составляет 10,6% [2]. В отличие от общепопуляционных данных, у нашей больной диагноз плоскоклеточного рака кожи был поставлен на 48-м году жизни и практически сразу была диагностирована III стадия, а умерла она через 16 месяцев после обнаружения опухоли.

В нашем наблюдении к факторам, способным спровоцировать возникновение и прогрессирование рака кожи, можно отнести длительную иммуносупрессию на фоне приема различных иммунодепрессантов, наличие аутоиммунного заболевания с патологическими особенностями иммунной системы, длительно незаживающий (более 6 лет) язвенный дефект на передней поверхности голени, а до этого — множественные рецидивирующие раны на голених после минимальной травматизации. Дополнительным фактором можно считать светлый фототип кожи. Стоит отметить, однако, что в связи с многолетним анамнезом СКВ избыточного воздействия ультрафиолетового излучения больная избегала, поэтому роль данного фактора можно исключить. Более того, новообразование возникло в верхней трети голени, на участке, постоянно прикрытым одеждой (брюками).

Одной из ключевых особенностей описываемого клинического наблюдения был длительный (на протяжении 26 лет) анамнез системной красной волчанки. По данным литературы рак кожи является редким, но тяжелым осложнением СКВ [3]. Имеющаяся при СКВ патология иммунной системы и нарушения ее регуляции могут препятствовать удалению опухолевых клеток и, в конечном итоге, способствовать повышению риска новообразований [1, 3]. Еще одним потенциальным фактором риска развития рака кожи считают длительно персистирующее воспаление у больных с волчаночным поражением кожи [3]. Для этого варианта кожного синдрома характерно скопление Т-регуляторных лимфоцитов, тучных клеток, макрофагов, а также значительное повышение уровня трансформирующего фактора роста- $\beta 1$ и интерлейкина-6, стимулирующих канцерогенез. Считают, что про-онкогенные иммунные клетки и цитокины у больных волчанкой способны преодолевать подавляющие опухоль эффекты Th1-лимфоцитов и стимулировать развитие рака кожи [3].

Следует подчеркнуть, что у нашей больной каких-либо проявлений кожного синдрома, обусловленного СКВ, на всем протяжении болезни зарегистриро-

вано не было. Вместе с тем в доступных литературных источниках встречаются, как правило, описания случаев или серии случаев рака кожи у больных, уже имеющих волчаночное поражение кожи в виде дискоидной или подострой кожной волчанки. По данным ряда авторов плоскоклеточный рак кожи, возникающий у пациентов с дискоидной красной волчанкой, имеет более агрессивное течение с повышенной частотой рецидивов, метастазирования и смертности, по сравнению с другими формами рака кожи [4].

Интервал между дебютом волчанки и плоскоклеточным раком кожи варьирует обычно от 4 до 20 лет [4]. Факторами, увеличивающими риск возникновения плоскоклеточного рака кожи при волчанке, считают возраст более 40 лет, мужской пол, воздействие ультрафиолетового излучения, пигментацию кожи, а также хронические воспалительные процессы [4]. В нашем наблюдении рак кожи был диагностирован у 48-летней больной через 26 лет от дебюта СКВ. При этом отмечалась выраженная гиперпигментация кожи голеней, особенно, по передней поверхности, и длительно незаживающие язвы на голенях.

Наше наблюдение подтверждает данные литературы о неблагоприятном прогнозе плоскоклеточного рака кожи, возникшего на месте рубца или длительно незаживающей язвы. Так, по мнению французских исследователей, изучивших трансформацию язв на нижних конечностях у 80 больных старческого возраста, язвенные дефекты обычно задолго (не менее 3-х лет) предшествуют возникновению рака кожи (как и в случае нашей пациентки) [5]. Практически все больные в этом исследовании имели плоскоклеточный рак кожи, а необычные для «сосудистых» язв находки включали патологическую грануляцию, аномальные вегетации, отсутствие заживления и необычную локализацию язв; все эти признаки были и у нашей больной. Каждый третий пациент в этой когорте умер (на фоне метастазирования), и основной причиной смертности была поздняя диагностика новообразования. Более половины больным (57%) была выполнена ампутация нижних конечностей [5], однако от данного вмешательства наша больная категорически отказалась.

Иммуносупрессивные препараты, используемые для лечения СКВ (циклоsporин А, мофетила микофенолат, такролимус и азатиоприн), также могут способствовать развитию плоскоклеточного рака кожи, подавляя противоопухолевый иммунный ответ в коже [3]. Как было отмечено ранее, наша больная в связи с рефрактерным течением волчаночного нефрита, получала и циклоsporин А, и мофетила микофенолат, и азатиоприн, и циклофосфамид, однако в течение последних 15 лет она принимала лишь поддерживающие дозы глюкокортикостероидов, эпизодически — азатиоприн.

Еще одной особенностью нашей больной можно считать быстрое развитие летального исхода спустя

несколько дней после введения препарата атезолизумаб. Атезолизумаб представляет собой моноклональное антитело (IgG1), которое непосредственно связывается с PD-L1 и относится к группе современных противоопухолевых препаратов под названием ингибиторы контрольных точек иммунного ответа (check-point inhibitors или чекпойнт-ингибиторы). Механизм действия этих препаратов направлен на восстановление нормального противоопухолевого иммунного ответа путем блокирования ингибиторных рецепторов Т-лимфоцитов, так называемых ключевых точек иммунитета (в частности, белка программируемой клеточной гибели (PD-1) и его лигандов PD-L1 и PD-L2), позволяющих опухолевым клеткам «ускользнуть» от иммунологического надзора. При блокировании сигнального пути контрольных точек иммунного ответа PD-1/PD-L1 достигается усиление противоопухолевого иммунного ответа, восстановление активности цитотоксических Т-лимфоцитов, снижение количества и активности Т-супрессоров.

В последние годы была продемонстрирована хорошая эффективность ингибиторов контрольных точек иммунного ответа в терапии различных онкологических заболеваний. Однако за счет ингибирования ряда звеньев иммунной системы этот класс препаратов усиливает не только иммунную активность против раковых клеток, но и против неизмененных клеток различных органов и систем, что приводит к возникновению ряда иммуноопосредованных нежелательных явлений. Наиболее тяжелым побочным эффектом является синдром высвобождения цитокинов, представляющий собой системное воспалительное заболевание, характеризующееся массивным высвобождением цитокинов [6]. Синдром высвобождения цитокинов может проявляться различными симптомами, от умеренных до угрожающих жизни и иногда приводящих к летальному исходу. Более легкие проявления синдрома высвобождения цитокинов включают лихорадку, общую слабость и недомогание, тошноту, рвоту, головную боль, сыпь, артралгии и миалгии. Более тяжелые случаи характеризуются очень высокой лихорадкой, артериальной гипотензией, требующей высоких доз вазопрессорных препаратов, и могут приводить к неконтролируемой системной воспалительной реакции с развитием шока, синдрома диссеминированного внутрисосудистого свертывания и полиорганной недостаточности [6-7]. При синдроме высвобождения цитокинов часто регистрируют различные лабораторные нарушения, в частности цитопению, коагулопатию, повышение уровня печеночных ферментов и креатинина, а также высокий уровень С-реактивного белка [6-7]. Термин «синдром высвобождения цитокинов» был впервые предложен в начале 1990-х годов, когда в качестве иммуносупрессивного препарата стали использовать антитела к Т-лимфоцитам. Впоследствии этот синдром был описан после

применения различных моноклональных антител (например, ритуксимаба), некоторых химиотерапевтических агентов и препаратов для иммунотерапии, включая ингибиторы контрольных точек иммунного ответа [7]. Цитокиновый «шторм», вызванный массивной стимуляцией Т-лимфоцитов, также может развиваться при тяжелых вирусных инфекциях, включая новую коронавирусную инфекцию и грипп [8-9].

В основе патогенеза синдрома высвобождения цитокинов лежит, прежде всего, активация Т-лимфоцитов, приводящая к усилению высвобождения гамма-интерферона и фактора некроза опухоли-альфа. Следствием этого является активация макрофагов, дендритных клеток, других иммунных и эндотелиальных клеток, дополнительно высвобождающих провоспалительные цитокины. Важно, что макрофаги и эндотелиальные клетки продуцируют большое количество интерлейкина-6, который по механизму положительной обратной связи активирует Т-лимфоциты и другие иммунные клетки, что приводит в свою очередь к цитокиновому «шторму» [7].

Самая большая серия случаев синдрома высвобождения цитокинов на фоне терапии ингибиторами контрольных точек (в том числе, атезолизумабом) включала 58 больных; результаты были опублико-

ваны в мае 2020 года [6]. В этой когорте синдром высвобождения цитокинов возникал на 1-18 неделе после начала терапии ингибиторами контрольных точек иммунного ответа и привел к летальному исходу лишь в 2-х случаях. По данным авторов этой статьи наиболее часто регистрировались следующие клинические проявления синдрома высвобождения цитокинов: конституциональные симптомы (общая слабость, утомляемость, астения, лихорадка (чаще всего), артралгии, миалгии; кожная сыпь; патология желудочно-кишечного тракта (тошнота, диарея); поражение органов дыхания (отек легких, острый респираторный дистресс-синдром, дыхательная недостаточность, плевральный выпот, гипоксия); сердечно-сосудистая патология (тахикардия, артериальная гипотензия); нефропатия (острое повреждение почек, нефрит); неврологические симптомы (головные боли, тремор) [6].

У описанной нами больной среди признаков синдрома высвобождения цитокинов наблюдалась гектическая лихорадка с ознобами, выраженная артериальная гипотензия, требующая введения вазопрессорных препаратов, тахикардия, некупирующаяся с помощью стандартных бета-адреноблокаторов, поражение центральной нервной системы, выраженное повышение уровня С-реактивного белка, а также другие проявления (Рис. 6).

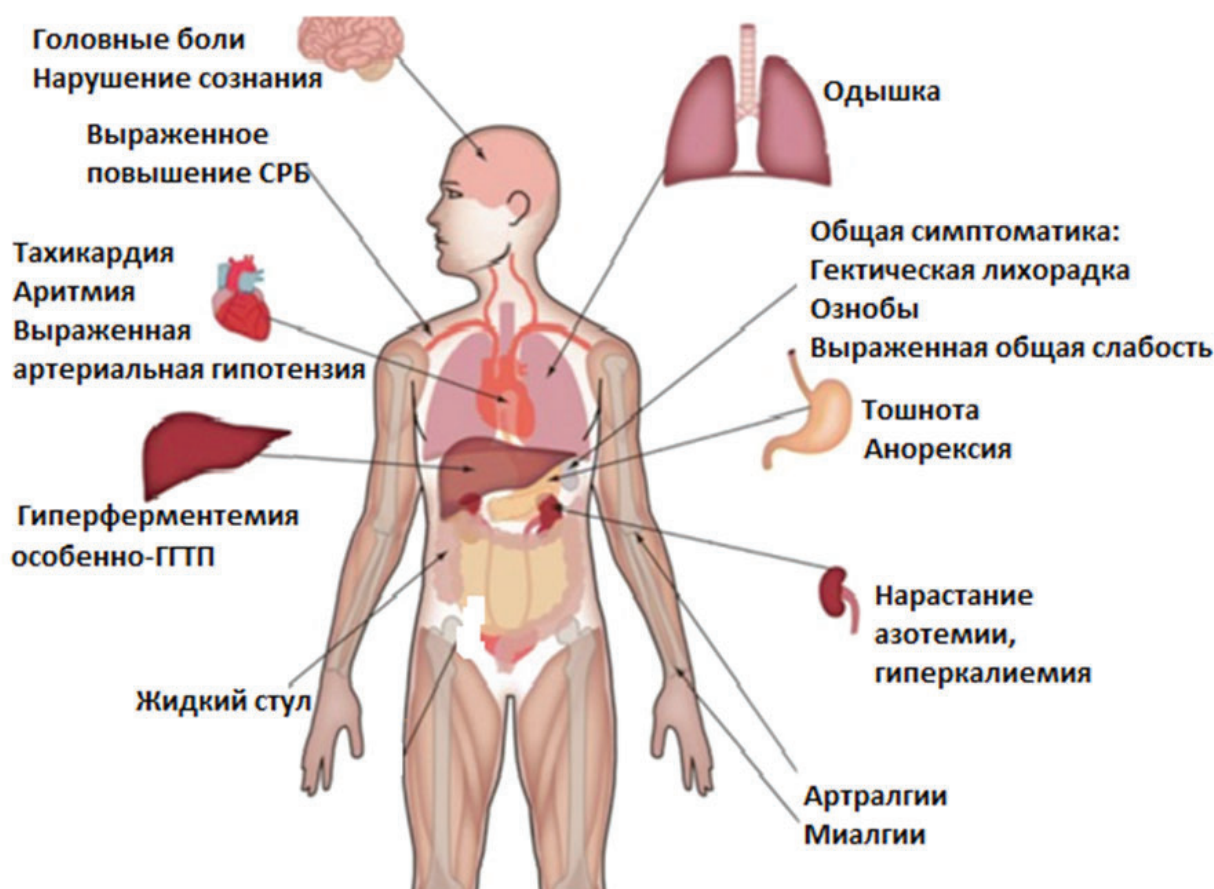


Рисунок 6. Клинические проявления синдрома высвобождения цитокинов у описанной больной
Figure 6. Clinical manifestations of cytokine release syndrome in the described patient

В нашем наблюдении, в отличие от других описаний синдрома высвобождения цитокинов или цитокинового «шторма», не отмечено цитопении. Однако в описанной выше когорте больных, получавших ингибиторы контрольных точек иммунного ответа, цитопения также регистрировалась крайне редко — по 1 случаю анемии, лейкопении и лимфопении, по 2 случая тромбоцитопении и нейтропении [6].

Ведение больных с синдромом высвобождения цитокинов зависит от степени выраженности этого патологического состояния. В качестве рутинных прогностических маркеров данного синдрома (особенно при невозможности определения уровня интерлейкина-6, субпопуляций Т-лимфоцитов и других иммунных клеток) было предложено наличие высокой лихорадки и существенное повышения С-реактивного белка [7]. При легких проявлениях синдрома высвобождения цитокинов применяют только симптоматическую терапию (в частности, антигистаминные и жаропонижающие препараты) [7]. Больным с тяжелым течением этого синдрома рекомендуют немедленное введение моноклональных антител к интерлейкину-6 (например, тоцилизумаба). Глюкокортикостероиды в таких случаях не должны назначаться в качестве препаратов первой линии; их целесообразно применять у больных с неэффективностью моноклональных антител к интерлейкину-6, а также при тяжелом поражении ЦНС. При неэффективности антител к интерлейкину-6 и глюкокортикостероидов возможно проведение терапии моноклональными антителами к фактору некроза опухоли- α , к интерлейкину-1 или использование иммуноадсорбции [7]. К сожалению, возможностей применения вышеуказанных методов лечения тяжелого синдрома высвобождения цитокинов у нашей больной не было (за исключением глюкокортикостероидов); пациентка погибла на фоне нарастающей полиорганной недостаточности.

Таким образом, основными особенностями описанного случая являются:

1. Возникновение плоскоклеточного рака кожи через 26 лет от дебюта системной красной волчанки у больной, никогда не имевшей каких-либо кожных проявлений СКВ.
2. Наличие такого фактора риска плоскоклеточного рака кожи, как иммуносупрессия (связанная и с наличием СКВ, и с длительным применением иммунодепрессантов).
3. Развитие плоскоклеточного рака кожи на месте длительно незаживающего (в течение 6 лет) язвенного дефекта на передней поверхности верхней трети правой голени.
4. Недостаточная ясность (и по настоящее время) этиологии язвенного дефекта на голени, несмотря на многочисленные консультации в ведущих клинических центрах России и множество гистологических исследований кожи и подкожной

клетчатки. Язвенный дефект отличался своеобразной локализацией (верхняя треть передней поверхности голени), патологической грануляцией и аномальными вегетациями, а также отсутствием заживления на протяжении многих лет, несмотря на проводимую терапию.

5. Быстрое прогрессирование плоскоклеточного рака кожи с развитием метастазирования, несмотря на проводимое оперативное и химиотерапевтическое лечение, в отличие от спорадических форм данной опухоли, хорошо отвечающей на резекцию.
6. Возникновение вероятного синдрома высвобождения цитокинов после первого введения ингибитора контрольных точек иммунного ответа у больной с наличием аутоиммунной патологии (СКВ).

Список литературы/ References:

1. Song L., Wang Y., Zhang J., et al. The risks of cancer development in systemic lupus erythematosus (SLE) patients: a systematic review and metanalysis. *Arthritis Research & Therapy*. 2018;20(1):270. doi:10.1186/s13075-018-1760-3.
2. Плоскоклеточный рак кожи. Клинические рекомендации. 2020. [Электронный ресурс]. URL: https://oncology-association.ru/files/new-clinical-guidelines/ploskokletochnyj_rak_kozhi.pdf. (дата обращения: 22.07.2020).
Squamous cell carcinoma of the skin. Clinical guidelines. 2020. [Electronic resource]. URL: https://oncology-association.ru/files/new-clinical-guidelines/ploskokletochnyj_rak_kozhi.pdf. (date of the application: 22.07.2020). [In Russian].
3. Zaalberg A., Tuchayi S.M., Ameri A.H., et al. Chronic inflammation promotes skin carcinogenesis in cancer-prone discoid lupus erythematosus. *J Invest Dermatol*. 2019;139(1):62-70. doi:10.1016/j.jid.2018.06.185.
4. Bhat M.R., Hulmani M., Dandakeri S., et al. Disseminated discoid lupus erythematosus leading to squamous cell carcinoma. *Indian J Dermatol*. 2012;57(2):158-161. doi:10.4103/0019-5154.94298
5. Combemale P., Bousquet M., Kanitakis J., et al. Malignant transformation of leg ulcers: a retrospective study of 85 cases. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2007;21(7):935-941. doi: 10.1111/j.1468-3083.2006.02118.x.
6. Ceschi A., Nosedà R., Palin K., et al. Immune Checkpoint Inhibitor-Related Cytokine Release Syndrome: Analysis of WHO Global Pharmacovigilance Database. *Front. Pharmacol*. 2020;11:557. doi: 10.3389/fphar.2020.00557.
7. Shimabukuro-Vornhagen A., Gödel P., Subklewe M., et al. Cytokine release syndrome. *J Immunother Cancer*. 2018;6:56. doi:10.1186/s40425-018-0343-9.
8. Tisoncik J.R., Korth M.J., Simmons C.P., et al. Into the Eye of the Cytokine Storm. *Microbiol Mol Biol Rev*. 2012;76(1):16-32. doi: 10.1128/MMBR.05015-11.
9. Wang J., Jiang M., Chen X., Montaner L.J. Cytokine storm and leukocyte changes in mild versus severe SARS-CoV-2 infection. Review of 3939 COVID-19 patients in China and emerging pathogenesis and therapy concepts. *J Leukoc Biol*. 2020: 10.1002/GLB.3COVR0520-272R. doi: 10.1002/JLB.3COVR0520 272R

**Н.А. Магдеева*¹, А.А. Кобрисева¹,
М.А. Резникова², И.Ф. Мелехина²**

¹ — ФГБОУ ВО Саратовский государственный медицинский университет
им. В.И. Разумовского Минздрава России, Саратов, Россия

² — ГУЗ «Областная клиническая больница», Саратов, Россия

СЛОЖНОСТИ ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНОЙ ДИАГНОСТИКИ ГРАНУЛЕМАТОЗА С ПОЛИАНГИИТОМ И РУБЦУЮЩЕГОСЯ ПЕМФИГОИДА

N.A. Magdeeva*¹, A.A. Kobriseva¹, M.A. Reznikova², I.F. Melehina²

¹ — Saratov State Medical University named after V.I. Razumovsky,
the Ministry of Healthcare of Russia, Saratov, Russia

² — Saratov Regional Hospital, Saratov, Russia

Difficulties in the differential diagnosis of granulomatosis with polyangiitis and scarring pemphigoid

Резюме

В статье представлено клиническое наблюдение редкой патологии, по поводу которой пациентка в течение нескольких лет обращалась к различным специалистам. В связи со сходной клинической картиной и мультиорганностью поражения, в стационаре проводилась дифференциальная диагностика между системным васкулитом (гранулематозом с полиангиитом) и рубцующимся пемфигOIDом. Также, как и при рубцующемся пемфигOIDе, в патологический процесс при гранулематозе с полиангиитом вовлекается слизистая полости рта, носа в виде появления язвенных дефектов, в последующем приводящих к деформации носа. Опасность при данном системном васкулите представляет поражение почек с развитием нефрита и почечной недостаточности. При рубцующемся пемфигOIDе типично поражение глаз. При гранулематозе с полиангиитом также иногда возможно поражение органа зрения, но преимущественно в виде псевдотумора орбиты. Несмотря на то, что лечение при обеих формах патологии включает в себя применение глюкокортикоидов и цитостатиков, при рубцующемся пемфигOIDе основную помощь оказывают врачи-дерматологи и офтальмологи, тогда как диагностика и лечение системных васкулитов — это задача ревматологов. Одним из критериев рубцующегося пемфигOIDа является потеря зрения. Однако в данном клиническом случае удалось установить диагноз, получить первые положительные результаты терапии до возникновения признаков инвалидизации больной, что оставляет надежду на возможность сохранения зрения и благоприятный исход. Учитывая редкость заболевания и его малую изученность, сложности в диагностике и отсутствие определенных стандартов терапии, этот диагноз требует к себе более пристального внимания.

Ключевые слова: пемфигOID, гранулематоз с полиангиитом, системный васкулит

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 05.07.2020 г.

Принята к публикации 04.08.2020 г.

Для цитирования: Магдеева Н.А., Кобрисева А.А., Резникова М.А. и др. СЛОЖНОСТИ ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНОЙ ДИАГНОСТИКИ ГРАНУЛЕМАТОЗА С ПОЛИАНГИИТОМ И РУБЦУЮЩЕГОСЯ ПЕМФИГОИДА. Архив внутренней медицины. 2020; 10(5): 398-402. DOI: 10.20514/2226-6704-2020-10-5-398-402

*Контакты: Надежда Анатольевна Магдеева, e-mail: Magnad4@yandex.ru

*Contacts: Nadezhda A. Magdeeva, e-mail: Magnad4@yandex.ru

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-6397-3542>

Abstract

The article presents a clinical case of a rare pathology. The patient for several years visited various specialists. In connection with a similar clinical picture, multi-organ damage, differential diagnosis was performed between systemic vasculitis (granulomatosis with polyangiitis) and scarring pemphigoid. The mucous membrane of the mouth and nose is involved in the pathological process with granulomatosis with polyangiitis in the form of ulcerative defects, which subsequently lead to deformation of the nose. The danger with this systemic vasculitis is renal damage with the development of nephritis, renal failure. With scarring pemphigoid, eye damage is typical. In granulomatosis with polyangiitis, damage to the organ of vision is also sometimes possible, but mainly in the form of an orbit pseudotumor. Despite the fact that treatment for both forms of pathology involves the use of glucocorticoids and cytostatics, with a scarring pemphigoid, the main care is provided by dermatologists and ophthalmologists, while the diagnosis and treatment of systemic vasculitis is the task of rheumatologists. One of the criteria for a scarring pemphigoid is loss of vision. However, in this case, it was possible to establish a diagnosis, obtain the first positive results of therapy before the patient shows signs of disability. So, there is a hope for the possibility of preserving vision and a favorable outcome. The rarity of the disease and its poor knowledge, difficulties in diagnosis and the absence of certain standards of therapy, this diagnosis requires more attention from the specialists.

Key words: *pemphigoid, granulomatosis with polyangiitis, systemic vasculitis*

Conflict of interests

The authors declare no conflict of interests

Sources of funding

The authors declare no funding for this study

Article received on 05.07.2020

Accepted for publication on 04.08.2020

For citation: Magdeeva N.A., Kobriseva A.A., Reznikova M.A. et al. Difficulties in the differential diagnosis of granulomatosis with polyangiitis and scarring pemphigoid. The Russian Archives of Internal Medicine. 2020; 10(5): 398-402. DOI: 10.20514/2226-6704-2020-10-5-398-402

Рубцующийся пемфигиод — заболевание, чаще поражающее женщин после 60 лет (2,6 на 100 тыс. населения), после 80 лет частота заболевших увеличивается до 15-33 случаев на 100 тыс. населения [4].

Этиология и патогенез его до сих пор точно не изучены. Пусковыми моментами болезни могут служить вирусные инфекции, лекарственные средства, у которых есть структурное сходство с эндогенным антигеном в пределах эпидермо-дермального соединения. В таких случаях возникает аутоиммунная реакция, когда антитела к внешнему гаптену перекрестно реагируют с эндогенным антигеном. К лекарственным препаратам, способным запустить аутоиммунный ответ и стимулировать возникновение рубцующегося пемфигиода, относят местные средства от глаукомы, клонидин и некоторые другие. Для образования пузырьков на коже (везикулезных высыпаний) основным фактором риска является травматизация (например, эпиляция ресниц, химический ожог глаза, протезирование зубов, повреждение слизистой полости рта зубной щеткой или другими предметами) [1, 2].

В клинической картине пемфигиода наблюдаются мультиорганные поражения, в том числе глаз, носовой полости, кожи и волосистой части головы, слизистой полости рта, глотки, гортани и пищевода, ануса и гениталий. Для рубцующегося пемфигиода чрезвычайно типично вовлечение конъюнктивы в патологический процесс, которое встречается в 64% случаев. Болезнь может дебютировать с катарально-конъюнктивитом, гиперемии, отека конъюнктивы, болезненности и светобоязни, как правило, вначале одного глаза, впоследствии может вовлекаться в процесс и второй глаз. Само название болезни говорит о возникновении характерных рубцов. Так, на конъюнктиве образуются пузыри и эрозии, которые за-

тем уже на ранних стадиях могут формироваться рубцы в виде небольших спаек между конъюнктивой и глазным яблоком или между верхним и нижним веками. Позднее образуются грубые рубцы, приводящие к деформации конъюнктивы, симблефарону, эктропиону с последующим трихиазом, изъязвлению роговой оболочки, потускнением роговицы и её последующим прободением с выпадением радужки. Вследствие многолетнего течения заболевания нередко наблюдается так называемый «слепой глаз», когда роговица становится сплошь покрыта мутной оболочкой, которая допускает лишь восприятие света, что приводит к инвалидизации пациентов [2].

При поражении слизистой полости рта в рамках рубцующегося пемфигиода наиболее часто пациенты жалуются на кровоточивость дёсен при чистке зубов, парестезии; даже умеренная травма от жевания может привести к десквамации. В патологический процесс вовлекаются десны, щеки и небо, несколько реже — язык и нижняя губа. На слизистой полости рта образуются пузыри с серозным или серозно-геморрагическим содержимым, которые имеют толстую покрышку, окружены венчиком гиперемии, могут сохраняться до нескольких суток, вскрываются обычно после травматизации. В большинстве случаев пузыри располагаются группами и часто рецидивируют на одном и том же месте, что приводит к рубцовой атрофии. В исходе поражений слизистых оболочек могут образовываться спайки, рубцы в глотке, между слизистой щёк альвеолярных отростков, в уголках рта [3, 4]. При поражении носа у части пациентов может возникать хронический атрофирующий ринит, образоваться синехии (сращение раковин с носовой перегородкой), что вызывает резкое снижение обоняния, затруднение носового дыхания, снижает качество жизни.

Ограниченные поражения кожи наблюдаются в 24% случаев. Единичные пузыри возникают на неизменной коже или на фоне гиперемии в области конечностей или кожных складок. Пузыри имеют толстую покрывку, отличаются стойкостью, а эрозии после них медленно заживают также с образованием атрофических рубцов [4].

Гранулематоз с полиангиитом (ГПА) относится к АНЦА-ассоциированным (ассоциированным с антинейтрофильными цитоплазматическими антителами) системным васкулитам, для которого характерно развитие некротизирующего гранулематозного воспаления с вовлечением дыхательных путей и некротизирующего васкулита сосудов мелкого и среднего калибра [6]. Также, как и при рубцующемся пемфигоиде, в патологический процесс при ГПА вовлекается слизистая полости рта, носа в виде появления язвенных дефектов, в последующем приводящих к деформации носа. Опасность при ГПА представляет поражение почек с развитием нефрита и почечной недостаточности. При рубцующемся пемфигоиде типично поражение глаз, которое включено в критерии диагностики заболевания. При ГПА также иногда возможно поражение органа зрения, но преимущественно в виде псевдотумора орбиты [5].

Таким образом, клинические проявления ГПА и рубцующегося пемфигоида на определенном этапе развития заболеваний могут носить сходный характер, что и определяет сложности в дифференциальной диагностике. Несмотря на то, что лечение при обеих формах патологии включает в себя применение глюкокортикоидов и цитостатиков, при рубцующемся пемфигоиде основную помощь оказывают врачи-дерматологи и офтальмологи, тогда как диагностика и лечение системных васкулитов — это задача ревматологов.

Приводим клиническое наблюдение пациентки, у которой проводилась дифференциальная диагностика ГПА и рубцующегося пемфигоида.

Клиническое наблюдение

Больная Ф., 60 лет, поступила в ревматологическое отделение ГУЗ «Областная клиническая больница» (г. Саратов) в августе 2019 г. с жалобами на боль в правом глазном яблоке, слезотечение, заложенность носа, сухость в носу и отделение кровянистых корочек, появление пузырей на слизистой ротовой полости с образованием болезненных эрозий при приеме «раздражающей» пищи, появление длительно незаживающих эрозий на коже нижних конечностей.

Заболевание началось в 2016 г., когда больная впервые стала отмечать постепенно нарастающую заложенность носа. При обращении к оториноларингологу был выставлен диагноз — «атрофический ринит», проводилась местная терапия без существенного эффекта. Через год от момента появления первых симптомов (в 2017 г.) появились сухость

носа и отделение кровянистых корочек. К врачу не обращалась, лечилась местными средствами. В феврале 2018 г. проведена компьютерная томография (КТ) придаточных пазух носа, обнаружена киста левой гайморовой пазухи диаметром 1,6 см, умеренная гиперплазия до 0,2 см слизистой оболочки верхнечелюстных пазух. Больной была рекомендована консультация ревматолога, однако к ревматологу не обращалась.

Весной 2018 г. больная впервые отметила появление везикулезных элементов на слизистой ротовой полости, которые затем вскрывались с образованием язв. Обратилась к стоматологу, выставлен диагноз «афтозный стоматит». Была назначена диета и обработка полости рта перманганатом калия с временным положительным эффектом и последующим появлением новых эрозий на слизистой полости рта. В августе 2018 г. проведено цитологическое исследование слизистой, обнаружены нейтрофильные лейкоциты и бесструктурные массы.

В начале 2019 г. больная стала отмечать появление длительно незаживающих поверхностных эрозий на коже. В мае 2019 г. обнаружила появление везикулезных элементов в области правой голени. Обратилась к дерматологу по месту жительства, выставлен диагноз «буллезный пемфигοид». Была проведена однократная инфузия стероидов с временным положительным эффектом. С 2018 по 2019 гг. больная похудела более чем на 10 кг. В поликлинике был проведен онкопоиск. Летом 2019 г. был эпизод паротита, рецидивирования афтозного стоматита, с улучшением на фоне местной терапии.

В июле 2019 г. пациентка отметила появление болей в правом глазном яблоке, светобоязнь, слезотечение. Обратилась к офтальмологу по месту жительства, назначены местно нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) в каплях и антибактериальные препараты, без существенного эффекта. При повторном осмотре окулиста был выполнен соскоб со слизистой верхнего века, обнаружены грануляции слизистой верхнего века правого глаза, в соскобе — плоский метаплазированный эпителий, нейтрофильные лейкоциты в большом количестве.

Рекомендована консультация ревматолога. В конце августа 2019 г. пациентка госпитализирована в ревматологическое отделение ГУЗ «Областная клиническая больница» (г. Саратов). Таким образом, обследование пациентки по поводу системности патологии, а не отдельных нозологических единиц, проведено только через 3 года от начала заболевания.

При осмотре в стационаре были выявлены следующие изменения. В полости рта на слизистой неба, на слизистой щек (в проекции коренных зубов) наблюдались поверхностные язвы от мелких эрозий до сливных, диаметром до 2-3 см, покрытые белым налетом (рисунок 1). В носовой полости обнаружены геморрагические корочки, синехии, выраженное сужение просвета носовых ходов. Выявлена гиперемия верхнего века правого глаза, светобоязнь и сле-



Рисунок 1. Пациентка Ф. В полости рта на слизистой неба, на слизистой щек (в проекции коренных зубов) наблюдаются поверхностные язвы от мелких эрозий до сливных, диаметром до 2-3 см, покрытые белым налетом

Figure 1. Patient F. There are superficial ulcers from small erosions to confluent, up to 2-3 cm in diameter, covered with a white coating in the oral cavity on the mucous membrane of the palate, on the mucous membrane of the cheeks (in the projection of the molars)

Рисунок 2. Пациентка Ф. Гиперемия верхнего века правого глаза

Figure 2. Patient F. Hyperemia of the upper eyelid of the right eye

зотечение (рисунок 2). Обнаружены единичные ве-
зикулезные высыпания в области правой ягодицы,
голен и на туловище.

Результаты обследования

Общий анализ крови — незначительное увеличение скорости оседания эритроцитов (СОЭ), биохимический анализ крови — незначительное уменьшение общего белка. При иммунологическом исследовании обнаружены антитела (АТ) к ДНК в титре выше двух норм. Общий анализ мочи без особенностей. Суточная протеинурия — белок отрицательный. Ультразвуковое исследование (УЗИ) почек: частичное удвоение правой почки; синусные кисты левой почки. При рентгенографии органов грудной клетки: пневмосклероз. Проведен тест патергии, результат отрицательный. Предоставлены отрицательные результаты цитологического исследования (выполнено дважды в анамнезе с интервалом в 4 месяца) на акантолитические клетки (слизистая полости рта, туловище), что исключает наличие пузырчатки.

С учетом поражения носовой полости, язвенного стоматита, дерматита, отрицательного результата обследования на пузырчатку был выставлен предварительный диагноз: Гранулематоз с полиангиитом (вероятный), хроническое течение по началу заболевания, активность II степени с поражением верхних дыхательных путей (ринит, синусит), язвенный стоматит, поражением органов зрения (грануляции верхнего века OD), дерматит, в анамнезе паротит.

Назначена терапия: перорально преднизолон 30 мг/сут., блокатор протонной помпы (профилактика нежелательных явлений со стороны желудка), препараты кальция.

Продолжено обследование.

КТ придаточных пазух носа: искривление носовой перегородки; слизистая носовых раковин 6 мм слева, 4 мм справа; сужение просвета носовой полости (на уровне нижней носовой раковины); пневматизация пазух не нарушена.

КТ орбит — патологии не выявлено.

Консультация окулиста: гранулема верхнего века справа, гиперметропия высокой степени; ангиопатия сетчатки

Консультация дерматолога: учитывая сочетанное поражение слизистой ротовой полости, носа, конъюнктивы правого глаза, наличие пузырей в ротовой полости, длительное течение заболевания нельзя исключить диагноз «рубцующийся пемфигоид».

После получения результатов обследования и консультаций специалистов, с учетом наличия сочетанного поражения глаз, слизистой ротовой полости, кожи, формирования сужения просвета носовой полости, сделано заключение, что у пациентки, вероятно, имеется рубцующийся пемфигоид. Наличие гранулематоза с полиангиитом вызывает сомнения, так как отсутствует типичное поражение ЛОР-органов, поражение почек. С учетом активности заболевания, неблагоприятного прогноза со стороны органа зрения, назначен азатиоприн (100 мг). Рекомендовано продолжить прием преднизолона 30 мг/сут, ингибитора протонной помпы, препаратов кальция.

Повторная госпитализация предписана через месяц для контроля эффективности, безопасности терапии и решения вопроса о целесообразности биопсии очагов с ротовой полости.

При повторной госпитализации у пациентки получен отрицательный результат исследования антител к цитоплазме нейтрофилов класса IgA (АНЦА). В динамике на фоне лечения кожных проявлений нет, уменьшилось поражение слизистой ротовой полости, уменьшился отек правого глаза.

Таким образом, диагноз «рубцующийся пемфигиод» был установлен на основании критериев:

1. Типичной симптоматики (сочетанного поражения глаз, слизистой ротовой полости, кожи, формирования сужения просвета носовой полости).
2. Отрицательного симптома Никольского.
3. Отсутствия акантолитических клеток (клеток Тцанка) в мазке-отпечатке со дна эрозии.

При этом у пациентки не было достаточного количества критериев ГПА, данных за онкологический процесс.

Обсуждение

Системные васкулиты относятся к достаточно редким патологиям (около 4,2 на 100 тысяч населения в год). Зачастую возникают сложности в постановке данного диагноза у врачей первичного звена. При обращении пациентов к специалистам разного профиля, неэффективности либо малой эффективности назначаемой терапии, мультиорганности поражения, наличия общих признаков воспаления (похудание, повышение острофазовых маркеров и т.д.) возникает предположение о системности процесса, рекомендации обследования у ревматолога. Однако системность проявлений не всегда означает наличие ревматического системного заболевания, иногда встречаются и более редкие заболевания, схожие по своим признакам с системными васкулитами, что требует тщательной оценки критериев диагноза и проведения дифференциальной диагностики. По данным литературы и рекомендаций дерматологов потеря зрения является критерием рубцующегося пемфигиода. В приведенном клиническом наблюдении от момента появления первых признаков болезни до постановки диагноза прошло более 3-х лет, проведены неоднократные консультации различных специалистов (дерматолога, офтальмолога, стоматолога, ревматолога). Установление диагноза и назначение терапии позволило получить положительный результат, позволяющий рассчитывать на благоприятный исход с сохранением зрения у пациентки. Редкость, малая изученность данной патологии, отсутствие определенных стандартов терапии делает необходимым более широкое ее освещение в литературе с целью совершенствования навыков диагностики, своевременного и полноценного оказания помощи больным.

Вклад авторов:

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

Магдеева Н.А. (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-6397-3542>): разработка концепции и дизайна, обоснование и написание рукописи, проверка содержания

Кобрисева А.А.: сбор, анализ, интерпретация данных, оформление обзора, написание рукописи

Резникова М.А.: разработка концепции, сбор материала, проверка содержания рукописи

Мелехина И.Ф.: сбор, анализ и интерпретация данных, проверка содержания, окончательное утверждение рукописи 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

Magdeeva N.A. (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-6397-3542>): development of the concept and design, justification and writing of the manuscript, checking the content

Kobriseva A.A.: collection, analysis, interpretation of data, design of a review, writing a manuscript

Reznikova M.A.: concept development, collection of material, checking the content of the manuscript

Melekhina I.F.: collection, analysis and interpretation of data, content verification, final approval of the manuscript for publication

Список литературы/ References:

1. Федеральные клинические рекомендации. Дерматовенерология 2015: Болезни кожи. Инфекции, передаваемые половым путем. 5-е изд., перераб. и доп. М.: Деловой экспресс. 2016; 768 с.
Federal clinical guidelines. Dermatology 2015: Diseases of the skin. Sexually transmitted infections. 5th ed., Revised, and ext. M.: Business Express. 2016; 768 p. [in Russian]
2. Скрипкин Ю.К., Бутов Ю.С., Иванов О.Л. Дерматовенерология. Национальное руководство. М.: ГЭОТАР-Медиа. 2011; 1024 с.
Skrupkin Yu.K., Butova Yu.S., Ivanov O.L. Dermatology. National Leadership. M.: GEOTAR-Media. 2011; 1024 p. [in Russian]
3. Родионов А.Н. Кожные и венерические заболевания: Полное руководство для врачей. М.: «Наука и техника». 2012; 1200 с.
Rodionov A.N. Skin and sexually transmitted diseases: A complete guide for doctors. M.: «Science and Technology». 2012; 1200 p. [in Russian]
4. Потеекаев Н.Н., Акимов В.Г. Дифференциальная диагностика и лечение кожных болезней. Атлас-справочник. М.: Гэотар-Медиа. 2016; 456 с.
Potekaev N.N., Akimov V.G. Differential diagnosis and treatment of skin diseases. Atlas-directory. — M.: Geotar-Media, 2016; 456 p. [in Russian]
5. Федеральные клинические рекомендации по ревматологии 2013 г. с дополнениями от 2016 г. Системные васкулиты. Гранулематоз с полиангиитом. [Электронный ресурс] URL: <https://diseases.medelement.com/disease/системные-васкулиты-рекомендации-рф/15090>. (Дата обращения 02.06.2020)
Federal clinical guidelines for rheumatology 2013 with additions from 2016. Systemic vasculitis. Granulomatosis with polyangiitis. [Electronic resource]. URL: <https://diseases.medelement.com/disease/системные-васкулиты-рекомендации-рф/15090> (date of the application: 02.06.2020) [In Russian]