

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

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

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

Редакционная коллегия

Адашева Татьяна Владимировна — д.м.н., профессор, МГМСУ имени А.И. Евдокимова (Москва, Россия)
Айнабекова Баян Алькеновна — д.м.н., профессор, АО «Медицинский университет Астана» (Казахстан, Астана)
Ватутин Николай Тихонович — д.м.н., профессор, Донецкий национальный медицинский университет им. М. Горького (Донецк, Украина)
Виноградский Борис Викторович — д.м.н., Кливлендский медицинский центр (Кливленд, США)
Гендлин Геннадий Ефимович — д.м.н., профессор, РНИМУ им. Н.И. Пирогова (Москва, Россия)
Дворецкий Леонид Иванович — д.м.н., профессор, Первый МГМУ им. И.М. Сеченова (Москва, Россия)
Заугольникова Татьяна Васильевна — к.м.н., доцент, Первый МГМУ им. И.М. Сеченова (Москва, Россия)
Карабиненко Александр Александрович — д.м.н., профессор, РНИМУ им. Н.И. Пирогова (Москва, Россия)
Карпов Игорь Александрович — д.м.н., профессор, Белорусский государственный медицинский университет (Беларусь, Минск)
Малявин Андрей Георгиевич — д.м.н., проф., МГМСУ 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



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: 10.20514/2226-6704-2021-4

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: 10.20514/2226-6704-2021-4

СОДЕРЖАНИЕ

ОБЗОРНЫЕ СТАТЬИ

*Е.А. Праскурничий, С.А. Грачева,
Н.В. Куган, О.М. Масленникова*
Алопеция в структуре клинических
проявлений эндокринопатий:
патогенетические и диагностические аспекты 245

И.А. Стародубцева, Ю.А. Шарапова
Дистанционный мониторинг артериального
давления как инструмент повышения качества
диспансерного наблюдения пациентов
с артериальной гипертензией 255

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

О.В. Арсеничева
Факторы риска госпитальной летальности
при остром коронарном синдроме
с подъемом сегмента ST, осложненном
кардиогенным шоком 264

И.А. Кривотулова, Т.В. Чернышева
Ревматоидный артрит: клинико-лабораторные
и ультразвуковые параллели 271

М.Е. Стаценко, Ю.Е. Лопушкова
Изучение вариабельности ритма сердца
у больных хронической сердечной
недостаточностью и хронической
обструктивной болезнью легких 277

*К.Н. Сафарова, В.И. Махина,
К.Д. Дорогойкина, А.П. Ребров*
Анемия у пациентов с аксиальными спондило-
артритами не ассоциирована с увеличением
ригидности сосудистой стенки
и толщины комплекса интима-медиа
(результаты одноцентрового кросс-
секционного исследования 284

РАЗБОР КЛИНИЧЕСКИХ СЛУЧАЕВ

*И.В. Демко, М.Г. Мамаева, А.Ю. Крапошина,
Е.А. Собко, Н.В. Гордеева, С.А. Сидоров,
В.В. Дятловский*
Трудности дифференциальной диагностики
бронхообструктивного синдрома 292

Е.Ю. Пономарева, Н.А. Кошелева
Сочетание инфекционного эндокардита
и инфекции COVID-19 у молодой пациентки 297

*А.М. Алиева, М.А. Батов, И.И. Алмазова,
И.Е. Байкова, А.С. Тихомирова, Р.К. Валиев,
И.Г. Никитин*
Карбункул почки у пациентки с первичным
системным AL-амилоидозом и нефротическим
синдромом 303

Е.В. Резник, Ю.В. Кемеж
Кардиалгия у больной с артерией lusoria:
клинический случай 310

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

REVIEW ARTICLES

- E.A. Praskurnichiy, S.A. Gracheva,
N.V. Kugan, O.M. Maslennikova*
Alopecia and Clinical Presentation
of Endocrinopathies: Pathogenetic
and Diagnostic Aspects 245

- I.A. Starodubtseva, Yu.A. Sharapova*
The Distance Monitoring of Blood Pressure
as a Tool for Improving of the Quality
of Follow-Up Observation of Patients
with Arterial Hypertension 255

ORIGINAL ARTICLE

- O.V. Arsenicheva*
Risk Factors for Hospital Mortality in Acute
ST-Segment Elevation Coronary Syndrome
Complicated by Cardiogenic Shock 264

- I.A. Krivotulova, T.V. Chernysheva*
Rheumatoid Arthritis: Clinical-Laboratory
and Ultrasound Parallels 271

- M.E. Statsenko, Yu.E. Lopushkova*
Study of Heart Rate Variability in Patients with
Chronic Heart Failure and Chronic Obstructive
Pulmonary Disease 277

- K.N. Safarova, V.I. Makhina,
K.D. Dorogoykina, A.P. Rebrov*
Anemia in Patients with Axial Spondyloarthritis
is Not Associated with an Increase of Arterial
Stiffness and Intima-Media Thickness (Results
of a Single-Center Cross-Sectional Study) 284

ANALYSIS OF CLINICAL CASES

- I.V. Demko, M.G. Mamaeva, A.Yu. Kraposhina,
E.A. Sobko, N.V. Gordeeva, S.A. Sidorov,
V.V. Dyatlovskij*
The Difficulties of Differential Diagnosis
of the Bronchial Obstruction Syndrome 292

- E.Yu. Ponomareva, N.A. Kosheleva*
Combination of Infective Endocarditis
and Covid-19 Infection in a Young Patient 297

- A.M. Alieva, M.A. Batov, I.I. Almazova,
I.E. Baykova, A.S. Tikhomirova, R.K. Valiev,
I.G. Nikitin*
Kidney Carbuncle in a Patient
with Primary Systemic AL-Amyloidosis
and Nephrotic Syndrome 303

- E.V. Reznik, Yu.V. Kemez*
Chest Pain in the Patient with Arteria Lusoria:
A Case Report 310

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>

**Е.А. Праскурничий*¹, С.А. Грачева²,
Н.В. Куган², О.М. Масленникова³**

¹ — Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Россия

² — Федеральное государственное бюджетное учреждение «Государственный научный центр Российской Федерации — Федеральный медицинский биофизический центр им. А.И. Бурназяна» Федерального медико-биологического агентства Российской Федерации, Москва, Россия

³ — Федеральное государственное бюджетное учреждение дополнительного профессионального образования «Центральная государственная медицинская академия» Управления делами Президента Российской Федерации, Москва, Россия

АЛОПЕЦИЯ В СТРУКТУРЕ КЛИНИЧЕСКИХ ПРОЯВЛЕНИЙ ЭНДОКРИНОПАТИЙ: ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ И ДИАГНОСТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ

**E.A. Praskurnichiy^{1*}, S.A. Gracheva²,
N.V. Kugan², O.M. Maslennikova³**

¹ — Russian Federal Academy of Continued Medical Education, Healthcare Ministry of Russia, Moscow, Russia

² — A.I. Burnazyan State Scientific Center of the Russian Federation — Federal Medical Biophysical Center, Federal Medical and Biological Agency of Russia, Moscow, Russia

³ — Central State Medical Academy of Presidential Affairs, Moscow, Russia

Alopecia and Clinical Presentation of Endocrinopathies: Pathogenetic and Diagnostic Aspects

Резюме

В обзоре рассмотрены ключевые аспекты патогенеза алопеции при патологии эндокринной системы. Продемонстрирована роль целого ряда гормонов, факторов роста, цитокинов и других биологически активных веществ. Показано, что клиническое значение алопеции — весьма распространенного в популяции симптома — далеко не исчерпывается геронтологической проблематикой, и может быть проявлением эндокринопатий. Указанное обстоятельство диктует проведение в целом ряде случаев широкого дифференциально-диагностического поиска, выполнение которого наиболее перспективно при условии реализации мультидисциплинарного подхода с участием эндокринолога, гинеколога, андролога, дерматолога / трихолога и других специалистов.

Ключевые слова: алопеция, эндокринная система, эндокринопатии, трихология, мультидисциплинарный подход

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 22.01.2021 г.

Принята к публикации 30.07.2021 г.

Для цитирования: Праскурничий Е.А., Грачева С.А., Куган Н.В. и др. АЛОПЕЦИЯ В СТРУКТУРЕ КЛИНИЧЕСКИХ ПРОЯВЛЕНИЙ ЭНДОКРИНОПАТИЙ: ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ И ДИАГНОСТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ. Архивъ внутренней медицины. 2021; 11(4): 245-254. DOI: 10.20514/2226-6704-2021-11-4-245-254

*Контакты: Евгений Аркадьевич Праскурничий, e-mail: praskurnichey@mail.ru

*Contacts: Evgeniy A. Praskurnichiy, e-mail: praskurnichey@mail.ru

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-9523-5966>

Abstract

The review examines the key aspects of the pathogenesis of alopecia in endocrine system pathology. The role of hormones, growth factors, cytokines and other biologically active substances has been demonstrated. Alopecia is a frequent symptom that can be the result of not only gerontological, but also endocrinological problems. Therefore, time-consuming differential diagnosis is often necessary. Diagnosis is more effective if a team of specialists is involved: endocrinologist, gynecologist, andrologist, dermatologist / trichologist, and others.

Key words: alopecia, endocrine system, endocrinopathies, trichology, multidisciplinary approach

Conflict of interests

The authors declare that this study, its theme, subject and content do not affect competing interests

Sources of funding

The authors declare no funding for this study

Article received on 22.01.2021

Accepted for publication on 30.07.2021

For citation: Praskurnichiy E.A., Gracheva S.A., Kugan N.V. et al. Alopecia and Clinical Presentation of Endocrinopathies: Pathogenetic and Diagnostic Aspects. The Russian Archives of Internal Medicine. 2021; 11(4): 245-254. DOI: 10.20514/2226-6704-2021-11-4-245-254

5-AP — 5-альфа-редуктаза, АГА — андрогенетическая алопеция, ВФ — волосяной фолликул, ГСПГ — глобулин, связывающий половые гормоны, ДГТ — дигидротестостерон, ДГЭА-С — дигидроэпиандростерона сульфат, ДТВВ — диффузное телогеновое выпадение волос, ИМТ — индекс массы тела, ИФР-1 — инсулиноподобный фактор роста-1, ЛГ — лютеонизирующий гормон, МС — метаболический синдром, СД — сахарный диабет, СПКЯ — синдром поликистозных яичников, ТРГ — тиреотропин-рилизинг гормон, ФНО-альфа — фактор некроза опухоли-альфа

В практике интерниста весьма нередко встречаются случаи, когда симптом, призванный служить ключом к правильной и точной диагностике, ускользает из аналитического поля врача в силу низкой специфичности признака, а построение диагностического алгоритма на его основе представляется бесперспективным. Примером в данном отношении может служить алопеция, способная выступать в качестве единственного манифестного симптома, заслуживающего, тем не менее, пристального внимания и требующего проведения всестороннего обследования пациента. Диагностический поиск должен включать круг заболеваний и патологических состояний, способных явиться причиной указанного симптома. Вид алопеции также может иметь диагностическое значение, а само выпадение волос — служить первым симптомом заболевания.

Условием выбора оптимального лечения для пациента является понимание динамики процесса потери волос и осознание множественности возможных причин патологии. Индивидуальный план лечения может быть осуществлен, если работа с пациентом ведется последовательно: начиная с наиболее простых и очевидных задач и, постепенно, переходя к более сложным. Следует учитывать, что потеря волос чаще всего вызвана не одной причиной, а целым комплексом факторов [1].

Алопеция — термин, обозначающий любое выпадение волос. Суточная норма выпадающих волос составляет около 100 штук, и формально выпадением можно назвать состояние, при котором выпадает более 100 волос за сутки. Однако, учитывая индивидуальность физиологических процессов, алопецией можно назвать избыточное, не типичное для конкретного человека, выпадение волос [2]. Выделяют две основные группы алопеции: возвратную и невозвратную (рубцовую, при которой восстановить волосы невозможно, и целью терапии является достижение ремиссии для предотвращения расширения очага поражения). Среди возвратных форм выпадения выделяют андрогенетическую (АГА), телогеновую, анагеновую и гнездную алопеции.

Волосяной фолликул (ВФ) — высокоорганизованная структура с большой скоростью митозов, чувствительная ко многим факторам, таким как факторы роста (инсулиноподобный фактор роста, эндотелиальный фактор роста сосудов, фактор роста фибробластов) и цитокинам (интерлейкин 1-альфа, ФНО-альфа и др.), а также к состоянию эндокринной системы, которая в значительной степени регулирует рост волос за счет гормонов андрогены, пролактин, гормоны щитовидной железы, меланинстимулирующий и др.

В настоящей статье рассмотрены основные моменты гормональной регуляции жизнедеятельности ВФ.

Андрогены

Тестостерон вырабатывается не только в надпочечниках и гонадах из его предшественников — андростендиона, дигидроэпиандростерона и дигидроэпиандростерона сульфата, но и также локально производится дермальным сосочком. Таким образом, волосяной фолликул является не только мишенью, но местом синтеза тестостерона [3].

Связь андрогенов с развитием алопеции впервые была отмечена Hamilton J.B. (1960), констатировавшим, что у евнухов и мальчиков, кастрированных до полового созревания, АГА не развивалась [4, 5]. Однако при выраженном дефиците тестостерона возможно развитие диффузного телогенового выпадения волос (ДТВВ). Вероятнее всего, это связано с анаболическим эффектом тестостерона на формирование белковых структур, которыми являются также стержни волос. Связь гена рецептора андрогена с андрогенной нечувствительностью и облысением показана при болезни Кеннеди, которая представляет собой нейродегенеративное заболевание, провоцирующее мышечную атрофию позвоночника, атрофию яичка и пониженную вирилизацию [3]. Также было показано значительное улучшение состояния волос у пациенток, принимающих тамоксифен по поводу рака молочной железы. Следовательно,

в отсутствие генетической чувствительности ВФ к дигидротестостерону (ДГТ) гормонозаместительная терапия тестостероном может оказывать положительный эффект на рост волос [6, 7].

В период полового созревания у юношей и девушек появляются терминальные волосы (вторичные половые признаки) в зонах подмышечных впадин, лобка, нижних конечностей и также у юношей в области туловища и бороды (так называемые андрогензависимые зоны роста волос). В этих областях андрогены увеличивают продолжительность фазы роста волос, изменяют способность кератиноцитов делиться, увеличивают пигментацию и размер дермального сосочка.

Эти процессы реализуются при участии фермента 5-альфа-редуктазы (5-АР), конвертирующего тестостерон в дигидротестостерон. Он также может превращать 4-андростендион и прогестерон в их соответствующие восстановленные формы. 5-АР синтезируется в двух молекулярных формах, каждая из которых кодируется отдельным геном. Распределение 5-АР первого и второго типов, их соотношение и интенсивность экспрессии варьируют в разных областях. Экспрессия 5-АР второго типа выше в дермальном сосочке ВФ на голове, что усиливает негативное действие андрогенов.

Важная роль 5-АР в действии андрогенов демонстрируется пятикратным повышением андрогенной активности тестостерона в результате его превращения в ДГТ. При наличии генетической предрасположенности под влиянием ДГТ в перифолликулярной зоне в коже скальпа развивается микровоспаление, ведущее к постепенной миниатюризации фолликула и сокращению фазы роста волоса, одновременному развитию фиброза с медленным замещением фолликула соединительной тканью. Таким образом, при высокой активности фермента 5-АР и наличии генетической чувствительности ВФ к ДГТ развивается вид выпадения волос, называемый АГА. Напротив, в редких случаях синдрома недостаточности 5-АР выпадения волос на голове не отмечалось [3]. В связи с этим, в лечении АГА эффективен финастерид, ингибитор 5-АР второго типа, который используется в основном для лечения доброкачественной гиперплазии предстательной железы.

Роль андрогенов в развитии АГА у женщин противоречива. В большинстве исследований показано отсутствие гиперандрогении более чем у 60% женщин с АГА [6].

Эстрогены

Рецепторы эстрогенов (и андрогенов) расположены на эпидермальных кератиноцитах, дермальных фибробластах, сальных железах и ВФ. На волосистой части головы преобладающими эстрогеновыми рецепторами являются бета-эстрогеновые рецепторы [6]. Эстрадиол изменяет метаболизм андрогенов в пилосебацейном комплексе, который сам по себе демонстрирует заметную активность ароматазы — ключевого фермента в преобразовании андрогенов в эстрадиол. Кроме того, эстрадиол способен влиять на метаболизм андрогенов посредством ингибирования активности

ароматазы, которая определяет превращение андрогенов тестостерона и андростендиона в эстрогены эстрадиол и эстрон [8]. То есть, ВФ одновременно является мишенью для эстрогенов и их источником [9].

Считается, что эстрогены положительно влияют на пролонгацию фазы роста волос путем связывания с локально экспрессированными рецепторами эстрогена, стимулируя синтез гликозаминогликанов, эластина, коллагена в коже [10]. Этим частично объясняется активное послеродовое выпадение волос вследствие падения системного уровня эстрогена (и прогестерона). То же касается и женщин в период менопаузы: при падении уровня эстрогенов изменения со стороны кожи и волос значительно ускоряются, сопровождаясь потерей тургора, сухостью, истончением и выпадением волос вследствие обеднения микроциркуляторного русла дермы, нарушения трофики дермального сосочка, относительного усиления андрогенного влияния, активации провоспалительных цитокинов с образованием зон хронического воспаления в области ВФ [3]. У большинства женщин, получающих ингибиторы ароматазы, развивается та или иная форма алопеции (андрогенетическая либо диффузная) [11].

При генетической предрасположенности провоцирующим фактором выпадения волос у женщин может выступать нарушение соотношения эстрогенов и андрогенов [12]. Комбинированные оральные контрацептивы или гормонозаместительная терапия прогестагенами с андрогенной активностью (норэтистерон, левоноргестрел, тиболон) часто вызывают облысение, особенно у генетически предрасположенных женщин [1, 13-15]. В подавляющем большинстве случаев после отмены оральных контрацептивов отмечается сильное выпадение волос, при этом нередко возникает АГА, что заставляет отказаться от идеи назначения этих препаратов для лечения алопеций (не говоря уже о других побочных эффектах — изменении реологии и липидного профиля крови, повышении уровня глобулина, связывающего половые гормоны, супрессии синтеза гонадотропинов гипоталамусом, акне, гирсутизме, снижении либидо, остеопорозе, нарушении функции надпочечников, нарушении венозного оттока, сухости слизистой влагалища) [1, 16].

Модель АГА у женщин, отличная внешне от мужчин, также объясняется тем, что в коже скальпа женщин выше активность ароматазы и больше рецепторов к эстрогену [17]. С другой стороны, в исследовании на мышах было показано, что введение парентеральных и местных агонистов эстрогена вызывает глубокое и длительное ингибирование роста волос, тогда как антагонисты эстрогена стимулируют рост волос посредством инициации анагена, то есть активной фазы роста [4]. Таким образом, в отличие от андрогенов, роль эстрогенов в регуляции роста волос является в настоящее время спорной.

Прогестерон

К эффектам прогестерона, имеющим влияние на фазы роста волос, относятся вазодилатирующее и противовоспалительное действие (за счет ингибирования перекисного окисления липидов, ФНО-альфа, тучных

клеток), подавление эффектов избыточного тестостерона и эстрогенов, а также ингибирование активности 5-АР. Показано, что топическое нанесение прогестерона на кожу скальпа достоверно снижает активность 5-АР и уровень ДГТ в перифолликулярной зоне (ингибируется синтез ДГТ на 97% и эстрадиола — на 41%) [18]. Отчасти потенцирующий в отношении роста волос эффект прогестерона обусловлен и его центральным действием, реализуемым путем ингибирования секреции лютеонизирующего гормона (ЛГ), что, в свою очередь, вызывает снижение стимуляции тека-клеток яичников (синтез андрогенов) [8].

Прогестерон традиционно считается женским стероидным гормоном, однако, продуцируясь в яичках и надпочечниках у мужчин (в меньших, чем у женщин, количествах), также реализует свои биологические эффекты (противовоспалительная, антиоксидантная активность, участие в синтезе нейrogормонов). Представляется вероятным, что прогестерон может быть инструментом в гормональной модуляции и лечении выпадения волос у мужчин, а также при терапии состояний, обусловленных высокой активностью 5-АР обоих типов и системной гиперэстрогенией (что приводит к гинекомастии, гиперплазии простаты, эректильной дисфункции) [19]. Таким образом, дефицит прогестерона оказывает влияние на течение АГА у женщин и, в меньшей степени, у мужчин.

Среди основных причин, приводящих к снижению прогестерона, можно выделить повышение уровня эстрогенов, кортизола, синдром поликистозных яичников, прием оральных контрацептивов, кортизона, менопауза, дефицит витамина D.

Пролактин

Уровень пролактина также влияет на пилосебационный комплекс: на фазы роста волос и сальную железу, воздействуя на фолликул не только прямо, но и косвенно, через повышение содержания проандрогенов в коре надпочечников и метаболизм тканевых андрогенов [20]. Следовательно, гиперпролактинемия может быть причиной не только ДТВВ, но и АГА, а также акне и гирсутизма [21, 22]. Снижение уровня пролактина плазмы крови до физиологических значений обычно приводит к нивелированию симптомов гиперандрогении.

Волосные фолликулы кожи головы человека экспрессируют рецепторы к пролактину. Воздействие на фолликул высоких доз пролактина приводит к значительному ингибированию анагена и преждевременному развитию катагена, наряду с уменьшением пролиферации и повышенным апоптозом кератиноцитов луковицы волоса. Значительный ингибирующий эффект высоких доз пролактина *in vitro* позволил сформулировать предположение, что пролактин действует как аутокринный модулятор роста волос с ингибирующим эффектом [23]. Это может быть объяснением потери волос у пациентов с высоким уровнем пролактина. Гиперпролактинемия является одной из возможных причин ДТВВ у женщин в послеродовом периоде [2].

Гормоны щитовидной железы

Патология щитовидной железы сопровождается более половины случаев алопеции. Основными функциями тиреоидных гормонов являются поддержание основного обмена и регуляция тканевого дыхания: они повышают общий метаболизм, расход кислорода и теплообразование в тканях. Показано, что тиреотропин-рилизинг-гормон (ТРГ) выступает индуктором роста и пигментации волос [24, 25]; ТРГ и тиреотропный гормоны — мощные промоутеры митохондриальной активности и регуляторы экспрессии кератина [25], а трийодтиронин и тетрайодтиронин стимулируют рост волос, регулируя функцию стволовых клеток дермального сосочка и пролонгируя анаген [26]. Работая в основном на уровне клеточного ядра, они могут непосредственно влиять на процессы в митохондриях и мембране клеток, стимулируя образование РНК и приводя к стимуляции протеосинтеза, проявляющегося как ростовыми, так и дифференцировочными реакциями [25]. Поскольку тиреоидные гормоны оказывают влияние на рост и дифференциацию тканей, на метаболизм многих субстратов, витаминов, гормонов, потребление кислорода, синтез белка, митоз, они имеют огромное значение для формирования и роста волос.

Гипотиреоз встречается среди женщин в 10 раз чаще, чем у мужчин. Волосы при гипотиреозе сухие, тусклые, грубые, ломкие, развивается диффузное телогеновое выпадение волос, замедление роста, выпадение латеральных участков бровей (мадароз). При генетической предрасположенности может возникать АГА, предполагаемый механизм развития — снижение глобулина, связывающего половые гормоны, и увеличение количества свободных андрогенов в плазме [27, 28].

Самые распространенные симптомы гипертиреоза являются системными, а не кожными, и обусловлены состоянием гиперметаболизма. ДТВВ наблюдается в 20–40% случаев, а выпадение подмышечных волос — в 60%. Тяжесть облысения не коррелирует с тяжестью тиреотоксикоза. Сам волос тонкий, мягкий, прямой, не поддающийся перманентной завивке. Следует учитывать, что причиной выпадения волос могут быть побочные эффекты препаратов, используемых для лечения (карбимазол, метилурацил, левотироксин, литий, амиодарон и др.) [1, 29].

D-гормон

За последние десятилетия взгляд на витамин D значительно расширился. По своей химической структуре, особенностям метаболизма и взаимодействию с ядерными рецепторами витамин D имеет больше сходства со стероидными гормонами, чем с витаминами, в связи с чем, во многих публикациях его называют D-гормоном [30, 31]. Сообщается, что гормонально активная форма витамина D выступает в качестве регулятора ряда ферментов, участвующих в метаболизме стероидных гормонов: как гормонов надпочечников, так и половых [32, 33].

В экспериментах на животных, на клеточных культурах и *in vivo* показано, что ген рецептора к витамину D

экспрессируется в тканях яичника, модулируя путь стероидогенеза в клетках гранулы, что может привести к улучшению развития и созревания фолликулов [31, 34]. Экспрессия этих генов в кератиноцитах необходима для регуляции цикла волосных фолликулов, а дефицит витамина D приводит к нарушению эпидермальной дифференцировки и регуляции роста волос [35, 36]. Было показано, что в результате инактивации рецепторов к витамину D у мышей и человека развивается алопеция [2, 37].

Обнаружено, что биологически активная форма витамина D — 1,25(OH)₂D стимулирует выработку прогестерона, эстрогена, и, в синергизме с инсулином, на 60% повышает выработку эстрадиола [38]. При аутоиммунных заболеваниях витамин D стимулирует апоптоз иммунных клеток, ингибирует продукцию NO, снижает Т-хелперную инфильтрацию тканей и активацию Т-клеток, ингибирует созревание антиген-презентирующих клеток, обладая, таким образом, мощным иммуномодуляторным действием [39]. Таким образом, витамин D может быть фактором защиты при некоторых аутоиммунных заболеваниях, в том числе, гнездной и фиброзной алопециях [40]. В частности, у пациентов с гнездной алопецией в абсолютном большинстве случаев выявляется критически низкий уровень 25(OH)D (от 6 до 15 нг/л методом жидкостной хроматографии и tandemной масс-спектрометрии), у пациентов с фиброзными формами корреляция не столь очевидна. В исследовании Aksu Ceman, et al. (2014) показано, что дефицит витамина D выявляется у 91% больных гнездной алопецией и коррелирует с тяжестью заболевания [41].

В метаанализе исследований последних лет показано, что дефицит витамина D играет важную роль в патогенезе невозвратных алопеций — ДТВВ, АГА, гнездной алопеции: в большинстве проведенных исследований отмечалось снижение концентрации витамина D в сыворотке крови у пациентов с различными формами алопеций по сравнению с контрольными группами [42].

Гормон роста

Соматотропный гормон влияет на рост и дифференцировку клеток, играя определенную роль и в развитии волосных фолликулов, и росте волос. Обнаружено, что инсулиноподобный фактор роста 1 (ИФР-1) производится в волосных сосочках дермы, доказано присутствие в кератиноцитах матричной РНК рецептора ИФР-1. Предполагается, что ИФР-1 в присутствии инсулина способен индуцировать рост волос, стимулируя пролиферацию волосных фолликулов и ингибируя апоптоз [43]. Например, при акромегалии наблюдается гипертрихоз [44].

При синдроме Ларона (мутация в гене, кодирующем ИФР-1) волосы истончены, со значительно укороченной фазой роста [45]. Гормон роста усиливает действие андрогенов на рост волос в зонах вторичных половых признаков. Поэтому у мальчиков с дефицитом гормона роста требуется в 5 раз больше тестостерона для индукции подмышечных волос, чем у гипогонадных мальчиков

с достаточным его количеством. Эффекты соматотропного гормона, вероятно, опосредованы инсулином, подобным фактору роста-1 [43, 46].

Инсулин

Анаболические эффекты инсулина оказывают положительное влияние на пролонгацию фазы роста волос (по аналогии с гормоном роста), в частности, в исследовании *invitro* показан его дозозависимый стимулирующий эффект [43], однако его способность инициировать активность 5-АР 2 типа усугубляет течение АГА при наличии генетической предрасположенности.

При развитии гиперинсулинемии (инсулинорезистентности) реализуются механизмы усиленного гликирования (окисления субстратов глюкозой, выступающей, как свободный радикал), что приводит к нарастанию оксидативного стресса на клеточном уровне, поддерживая воспаление в перифолликулярной зоне и способствуя развитию диффузного выпадения волос. При повышении уровня инсулина в крови течение АГА также утяжеляется, так как инсулин обладает стимулирующим действием на 5-АР, соответственно, повышается уровень ДГТ [47]. Таким образом, через стимуляцию 5-АР гиперинсулинемия способствует развитию АГА у генетически чувствительных к ДГТ лиц, а через развитие воспаления и оксидативного стресса в сочетании с коморбидностью, может спровоцировать диффузное выпадение.

В настоящее время накоплено большое количество работ, где показана достоверная связь между метаболическим синдромом (МС) и АГА как у мужчин, так и у женщин [62]. Раннее начало АГА у юношей указывает, в том числе, на избыточную активность 5-АР и развитие в будущем связанных с этим состояний (эректильная дисфункция, гиперплазия простаты); обнаружена и достоверная связь между АГА и коронарной патологией. У молодых мужчин с МС и АГА показатели общего холестерина, уровень артериального давления, индекс инсулинорезистентности значительно выше, чем у мужчин без АГА [48]. Хорошо известно, что инсулинорезистентность и МС у женщин имеют четкую ассоциацию с синдромом поликистозных яичников, который является самой частой причиной гиперандрогении, сопровождающейся ановуляцией. Starka L., et al. (2005) предположили, что совокупность ранней АГА и инсулинорезистентности может быть мужским аналогом синдрома поликистозных яичников [49].

Кроме того, по данным Cannarella R., et al. (2020), гормональный профиль, подобный таковому при синдроме поликистозных яичников (СПКЯ) и характеризующийся пониженным уровнем фолликулостимулирующего гормона (ФСГ) и глобулина, связывающего половые гормоны (ГСПГ), повышенным уровнем ЛГ, андростендиона и 17 α-гидроксипрогестерона (17 α ОН-Р), а также гипертонией, инсулинорезистентностью, увеличением массы тела, характерен и для мужчин с ранним началом АГА [50]. Обращает внимание, что все пациенты с ранним АГА имели значительно более высокий индекс массы тела (ИМТ) и уровень 17 α-гидроксипрогестерона в сыворотке

по сравнению с контрольной группой ($p < 0,05$). Авторы заявляют о тенденции к росту дигидроэпиандростерона сульфата (ДГЭА-С), снижению уровня общего тестостерона, а также о более высоком проценте апоптоза сперматозоидов по сравнению с контролем ($p < 0,05$) [50].

Андрогенетическая алопеция (АГА)

Принято делить АГА на выпадение волос по мужскому типу и женскому типу. На коже скальпа выделены андроген-зависимые зоны (лоб, темя и в ряде случаев височные), в которых количество 5-АР и ДГТ достоверно выше. Несмотря на общность механизмов в развитии АГА у обоих полов, выпадение волос у женщин характеризуется менее выраженной зональностью, что связано с большей активностью ароматазы в коже скальпа и большим количеством эстрогеновых бета-рецепторов [51, 52].

В настоящее время установлено, что за развитие АГА отвечают 287 генов, то есть имеет место полигенное мультифакторное наследование, однако основной ген находится в X-хромосоме [17]. Полиморфизм одного из двух основных генов восприимчивости к потере волос у мужчин, гена рецептора андрогена EBA2R на X-хромосоме, ассоциирован с ранним началом АГА [11]. Роль генов ароматических соединений CYP19A1 была заявлена, но не подтверждена [6].

При развитии АГА и у мужчин, и у женщин следует иметь настороженность в отношении возникновения метаболического синдрома, коронарной патологии. Возможными механизмами, объясняющими связь между этими состояниями, являются наличие 5-АР и рецепторов к ДГТ в сосудах [6, 53]. В исследованиях подтверждена статистически значимая связь между индексом массы тела, систолическим и диастолическим артериальным давлением, уровнями альдостерона, холестерина, триглицеридов, глюкозы, инсулина натощак и АГА. МС наблюдался значительно чаще у пациентов с АГА — у 60%

мужчин и 48,6% женщин (12,5% и 8,1% без АГА соотв., $p < 0,0001$). Пациенты с АГА имеют также более значимые атероматозные бляшки [54, 55].

В 2020 году JingwenMa с соавторами в перекрестном исследовании случай-контроль показали следующие результаты: мужчины с АГА ($n=1312$) имели более высокий средний уровень мочевой кислоты (6,25 мг/дл против 5,97 мг/дл; $p < 0,001$) и более высокую распространенность гиперурикемии (25,0% против 15,6%; $p < 0,001$), чем без АГА ($n=2624$). Статистически значимой связи между тяжестью АГА и гиперурикемией не продемонстрировано ($p=0,295$) [56].

В популяционном проспективном когортном исследовании была оценена связь уровня смертности от сахарного диабета (СД) и сердечно-сосудистых заболеваний и тяжести АГА у 7252 участников. Примерно через 5 лет наблюдения отмечался значительно более высокий риск смертности от СД и сердечно-сосудистых заболеваний при АГА средней и тяжелой степени по сравнению с нормальным или умеренным АГА у мужчин и женщин после поправки на возраст, семейный анамнез СД или кардиоваскулярную патологию и МС (скорректированное соотношение рисков: 2,97 и 2,28 соотв.). Следовательно, несмотря на разные механизмы развития алопеции у мужчин и женщин, возникновение сердечно-сосудистых заболеваний и смертность от них увеличивается в обеих гендерных группах [55].

При развитии АГА у мужчин следует иметь настороженность в отношении развития метаболического, коронарного синдромов, заболеваний предстательной железы, что подчеркивает важность профилактических мероприятий, особенно у молодых мужчин и подростков с АГА.

В случае развития АГА у женщин и девочек-подростков необходимо исключить следующие состояния: синдром поликистозных яичников (наиболее распространенная эндокринологическая патология у женщин с АГА [6]), врожденную дисфункцию коры надпочечников, гиперпролактинемию и другие причины системной гиперандрогении (зачастую сопровождающиеся также акне и/или гирсутизмом, галактореей, ановуляцией), резистентность к инсулину и СД 2 типа. Как и в случае с выпадением волос по мужскому типу, у женщин также в более чем половине случаев не обнаруживается никакой сопутствующей патологии, выявляется только генетическая предрасположенность. В этом случае важное значение имеет семейный анамнез.

Типичные особенности андрогенетической алопеции (при этом имеет место выпадение волос по женскому типу) у пациентки К., 52 года, представлены на рисунке 1. Характерное разрежение центрального пробора преимущественно в лобной зоне, по типу «рождественской елки», с сохранением объема волос в затылочной области. На рисунке 2 можно наблюдать проявления андрогенетической алопеции на фоне СПКЯ у пациентки В., 31 года в виде постепенного прогрессирующего поредения и расширения центрального пробора на всем протяжении волосистой части головы. Височно-боковые и затылочные зоны при этом практически интактны.



Рисунок 1. Андрогенетическая алопеция (выпадение волос по женскому типу)

Figure 1. Androgenetic alopecia (female-type hair loss)

При наличии генетической предрасположенности соотношение андроген-эстроген может играть решающую роль. Однако, в клинической практике среди пациенток с диагнозом АГА большинство имеют сниженный/нормальный уровень тестостерона в крови и нормальный/не определяющийся уровень ДГТ. Это связано с тем, что 5-АР — тканевой фермент, и конверсия тестостерона в ДГТ происходит непосредственно в коже (это явление получило название «кожная гиперандрогения»), в этой связи определение ДГТ в крови не имеет диагностической ценности при АГА в отсутствие системной патологии [57].

Сахароснижающие препараты оказывают положительное влияние на течение АГА [24], что еще раз доказывает связь этого состояния с гиперинсулинемией. Среди этих препаратов одним из наиболее эффективных является метформин, так как, помимо регуляции углеводного обмена, он обладает позитивным воздействием на микроциркуляторное русло.

В 2017 году была опубликована гипотеза, обобщающая большое количество исследований и предполагающая, что истончение и выпадение волос, характерное для АГА, является следствием фиброза, развивающегося из-за кальцификации микроциркуляторного русла, вследствие системных сосудистых нарушений у пациентов с заболеваниями сердца, сопровождающихся гиперхолестеринемией и отложением кальция в стенках артерий. Традиционно же считается, что фиброз — это следствие перифолликулярного микровоспаления в результате повреждающего действия ДГТ [58]. Однако, вне зависимости от последовательности процессов, установлено, что метаболические нарушения и АГА связаны, и АГА может быть одним из маркеров МС и кардиоваскулярных рисков [59,60].

АГА как правило, не имеет самостоятельного обратного развития, и пациентам нужна пожизненная терапия с помощью топических и системных средств после того, как исключены все возможные коморбидные состояния, либо на фоне их лечения.

Диффузное телогеновое выпадение волос (ДТВВ)

Является частым состоянием, не связанным с повышенной чувствительностью к ДГТ, при котором не происходит прогрессирующего истончения стержня волоса. Алопеция не имеет четкой зональности, выпадение волос происходит равномерно по всей волосистой части головы. ДТВВ имеет множество причин, среди которых преобладают эндокринные — заболевания щитовидной железы (гипо- и гипертиреоз), болезнь Аддисона и гипопитуитаризм. Тяжесть выпадения волос, как правило, не коррелирует с тяжестью эндокринной патологии, и длительное время может быть единственным симптомом заболевания [6]. В частности, как рисунке 3 представлена картина диффузноктелогенового выпадения волос на фоне гипотиреоза у пациентки М., 27 лет. При этом отмечается усиленное выпадение волос, выраженное снижение плотности волос диффузно по всей поверхности



Рисунок 2. Андрогенетическая алопеция на фоне СПКЯ
Figure 2. Androgenetic alopecia in a patient with polycystic ovary syndrome



Рисунок 3. Диффузное телогеновое выпадение волос на фоне гипотиреоза
Figure 3. Diffuse telogen hair loss in hypothyroidism

кожи волосистой части головы, включая затылочную и височные зоны.

В лечении ДТВВ ключевое значение имеет терапия основного заболевания. При устранении провоцирующего фактора происходит полное восстановление волос.

Очаговая алопеция

Очаговая (гнездная) алопеция — это иммунологически опосредованное заболевание, характеризующееся внезапно начавшимся выпадением волос с любой области, без образования рубцов. Это довольно распространенное состояние, не несущее риска для жизни. На рисунке 4 представлена картина гнездовой алопеции, многоочаговой формы, стационарной стадии у пациентки Л., 19 лет. Кожа в очагах гладкая, чистая, без признаков воспаления. На рисунке 5 — проявления диффузной формы гнездовой алопеции у пациентки Н., 62 года. Имело место острое начало процесса с крайне выраженным выпадением волос прядями по всем зонам волосистой части головы. Субъективно отмечался незначительный зуд.

Давно известно, что очаговая алопеция возникает при различных аутоиммунных заболеваниях, таких как ревматоидный артрит, сахарный диабет 1 типа, витилиго, системная красная волчанка, тиреоидит, пузырчатка обыкновенная, пернициозная анемия и целиакия. Имеются сведения о нарушении функции щитовидной железы или наличии аутоантител к тканям щитовидной железы у 24% обследованных детей с очаговой алопецией. У взрослых пациентов с очаговой алопецией антитела к пероксидазе щитовидной железы были обнаружены в 17,7% случаев.

В мета-анализе 2019 года была изучена взаимосвязь гнездовой алопеции с тиреоидной патологией. Было показано, что распространённость заболеваний щитовидной железы у пациентов с гнездовой алопецией значительно выше, чем в контрольной группе (отношение шансов 3,66; 95% доверительный интервал 2,90–4,61; p 0,001 [61].

У подавляющего числа пациентов с гнездовой алопецией также выявляется критически низкий уровень 25(OH)D [59].

Лечение гнездовой алопеции связано с терапией основного заболевания (в том случае, если оно выявлено). Однако, в большинстве случаев не удается обнаружить никаких причин гнездовой алопеции, в то же время при первичном приеме такого пациента врач обязан провести скрининговое обследование для исключения угрожающих здоровью состояний.

Заключение

Алопеция является весьма распространенным симптомом в популяции, и в целом ряде случаев выступает в качестве проявления эндокринных заболеваний. При этом причины алопеции и клинический контекст данного симптома могут в разных случаях быть неоднозначны. В то же время, не подлежит сомнению, что алопеция как симптом должна подвергаться клиничко-диагностической оценке и не игнорироваться в процессе диагностического поиска как «сутобо возрастное» явление.



Рисунок 4. Гнездная алопеция, многоочаговая форма
Figure 4. Alopecia Areata, multifocal form



Рисунок 5. Гнездная алопеция, диффузная форма
Figure 5. Alopecia Areata, diffuse form

Как свидетельствуют представленные в обзоре сведения, рассмотренная проблема далеко не всегда имеет исключительно геронтологическую основу, поэтому в значительной части случаев диагностический поиск и выбор терапевтической тактики должны строиться на основе мультидисциплинарного подхода с участием эндокринолога, гинеколога, андролога, дерматолога/трихолога и других специалистов.

Вклад авторов

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

Праскурничий Е.А. (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-9523-5966>): разработка концепции статьи, проверка критически важного интеллектуального содержания, редактирование текста, утверждение итогового варианта текста рукописи

Грачева С.А. (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-2847-8711>): редактирование текста рукописи

Куган Н.В. (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-5694-5244>): сбор и анализ литературных данных, написание рукописи, утверждение итогового варианта текста рукописи

Масленникова О.М. (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-9599-738>): редактирование текста 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

Praskurnichiy E.A. (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-9523-5966>): development of the concept of the article, verification of critical intellectual content, editing of the text, approval of the final version of the text of the manuscript

Gracheva S.A. (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-2847-8711>): Manuscript text editing

Kugan N.V. (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-5694-5244>): collection and analysis of literary data, writing of the manuscript, approval of the final version of the text of the manuscript

Maslennikova O.M. (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-9599-738>): Manuscript text editing

Список литературы/ References:

- Trüeb R.M. The difficult Hair Loss Patient. Guide to Successful Management of Alopecia and Related Conditions. Springer International Publishing. 2015; 331 p. DOI: 10.1007/978-3-319-19701-1
- Трихология: диагностика, лечение и уход за волосами. Под ред. Эрнандес Е.И. М. Косметика и Медицина. 2016; 412 с. Trichology: diagnosis, treatment and hair care. Ernandes E.I. M., Cosmetics and Medicine. 2016; 412 p. [In Russian].
- Batrinis M.L. The endocrinology of baldness. *Hormones*. 2014; 13(2):197-212. DOI: 10.1007/BF03401334.
- Hamilton J.B. Effect of castration in adolescent and young adult upon further changes in the proportion of bare and hairy scalp. *J Clin Endocrinol Metab*. 1960; 20:1309-18. DOI: 10.1210/jcem-20-10-1309
- Sinclair R.D. Male pattern androgenetic alopecia *BMJ*. 1998; 317(7162): 865–869. DOI: 10.1136/bmj.317.7162.865
- Herskovitz I., Tosti A. Female pattern hair loss. *Int J Endocrinol Metab*. 2013; 11(4):e9860. DOI: 10.5812/ijem.9860.
- Glaser R.L., Dimitrakakis C., Messenger A.G. Improvement in scalp hair growth in androgen-deficient women treated with testosterone: a questionnaire study. *Br J Dermatol*. 2012; 166(2):274–278. DOI: 10.1111/j.1365-2133.2011.10655.x
- Grymowicz M., Rudnicka E., Podfigurna A., et al. Hormonal Effects on Hair Follicles *Int J Mol Sci*. 2020; 21(15): 5342. DOI: 10.3390/ijms21155342
- Thornton M.J. The biological actions of estrogens on skin. *Exp Dermatol*. 2002; 11(6):487-502. DOI: 10.1034/j.1600-0625.2002.110601.x.
- Shi-Sheng Zhou Da Li, Yi-Ming Zhou, et al. The skin function: a factor of anti-metabolic syndrome. *Dietolog Metab Syndr*. 2012; 4(1):15. DOI: 10.1186/1758-5996-4-15
- Gallicchio L., Calhoun C., Helzlsouer K.J. Aromatase inhibitor therapy and hair loss among breast cancer survivors. *Breast Cancer Res Treat*. 2013; 142(2):435-43. DOI: 10.1007/s10549-013-2744-2.
- Riedel-Baima B., Riedel A. Female pattern may be triggered by oestrogen to androgen ratio. *Endocr Regul*. 2008; 42(1):13-6.
- Langlade C., Gouverneur A., Bosco-Lévy P., et al. Adverse events reported for Mirena levonorgestrel-releasing intrauterine device in France and impact of media coverage. *Br J Clin Pharmacol*. 2019; 85(9): 2126–2133. DOI: 10.1111/bcp.14027
- Fabbriocini G., Cantelli M., Masara A., et al. Female pattern hair loss: A clinical, pathophysiologic, and therapeutic review. *Int J Womens Dermatol*. 2018; 4(4): 203–211. DOI: 10.1016/j.ijwd.2018.05.001
- Riux C., Pelissier C., Fechtenbaum J., et al. Randomized, double-masked, 2-year comparison of tibolone with 17beta-estradiol and norethindrone acetate in preventing postmenopausal bone loss. *Osteoporos Int*. 2002; 13(3):241-8. DOI: 10.1007/s001980200021.
- Brough K.R., Torgerson R.R. Hormonal therapy in female pattern hair loss. *Int J Women Dermatol*. 2017; 3(1):53-57. DOI: 10.1016/j.ijwd.2017.01.001
- Hagenaars S.P., Hill W.D., Harris S.E., et al. Genetic prediction of male pattern baldness. *PLOS Genetics*. 2017; 13(2):e1006594. DOI: 10.1371/journal.pgen.1006594
- Cassidenti D.L., Paulson R.J., et al. Effect of sex steroids on skin 5 alpha-reductase activity in vitro. *Obstet Gynecol*. 1991; 78(1):103-7.
- Oettel M., Mukhopadhyay A.K. Progesterone: the forgotten hormone in men? *Aging Male*. 2004; 7(3):236-57. DOI: 10.1080/13685530400004199.
- Serafini P., Lobo R.A. Prolactin modulates peripheral androgen metabolism. *Fertil Steril*. 1986; 45(1):41-6. DOI: 10.1016/S0015-0282(16)49094-1.
- Tirgar-Tabari S., Sharbatdaran M., Manafi-Akham S., et al. Hyperprolactinemia and hirsutism in patients without polycystic ovary syndrome *Int J Trichology*. 2016; 8(3):130–134. DOI: 10.4103/0974-7753.188998
- Trüeb R.M. Hormones and hair growth. *Hautarzt*. 2010; 61(6):487-95. DOI: 10.1007/s00105-009-1890-2.
- Lutz G. Hair loss and hyperprolactinemia in women. *Dermatoendocrinol*. 2012; 4(1): 65–71. DOI: 10.4161/derm.19472
- Gaspar E., Nguyen-Thi K.T., Hardenbicker C., et al. Thyrotropin-releasing hormone selectively stimulates human hair follicle pigmentation. *J Invest Dermatol*. 2011; 131(12):2368-77. DOI: 10.1038/jid.2011.221.
- Paus R., Langan E.A., Vidali S., et al. Neuroendocrinology of the hair follicle: principles and clinical perspectives. *Trends in Molecular Medicine*. 2014; 20(10):559-70. DOI: 10.1016/j.molmed.2014.06.002.
- Contreras-Jurado C., Lorz C., Garcia-Serrano L., et al. Thyroid hormone signaling controls hair follicle stem cell function. *Mol Biol Cell*. 2015; 26(7):1263–1272. DOI: 10.1091/mbc.E14-07-1251
- Vincent M., Yogiraj K.A. Descriptive study of alopecia patterns and their relation to thyroid dysfunction. *Int J Trichology*. 2013; 5(1): 57–60. DOI: 10.4103/0974-7753.114701
- Siah T.W., Muir-Green L., Shapiro J. Female Pattern Hair Loss: A Retrospective Study in a Tertiary Referral Center. *Int. J Trichology*. 2016; 8(2):57-61. DOI: 10.4103/0974-7753.188033.

29. Jagadish K, Kumar M.S., Kumar T.S., et al. Diffuse scalp hair loss due to levothyroxine overdose. *Indian Dermatol Online J.* 2015; 6(Suppl 1):S58–S60. DOI: 10.4103/2229-5178.171054
30. Pike J.W., Christakos S. Biology and mechanism of action of the vitamin D hormone. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2017; 46(4):815–843. DOI: 10.1016/j.ecl.2017.07.001.
31. Yao X, Lawson M.S., Fuhua Xu, et al. Vitamin D receptor expression and potential role of vitamin D on cell proliferation and steroidogenesis in goat ovarian granulosa cells. *Theriogenology.* 2017; 15(102):162-173. DOI: 10.1016/j.theriogenology.2017.08.002.
32. Hanif F., Ilyas N., Qamar T. Association of vitamin D deficiency with hyperandrogenism in females with polycystic ovarian syndrome. *International Journal of Clinical and Biomedical Research.* 2018; 4(2):31-34. DOI: 10.5455/ijcbr.2018.42.07
33. Lundqvist J. Vitamin D as a regulator of steroidogenic enzymes. *F1000research.* 2014; 3:155. DOI: 10.12688/f11000research.4714.1
34. Bakhshalizadeh S., Amidi F., Alleyassin A., et al. Modulation of steroidogenesis by vitamin D3 in granulosa cells of the mouse model of polycystic ovarian syndrome. *Syst Biol Reprod Med.* 2017; 63(3):150-161. DOI: 10.1080/19396368.2017.1296046.
35. Rasheed H., Mahgoub D., Hegazy R., et al. Serum ferritin and vitamin D in female pattern hair loss: do they play the role? *Skin Pharmacol Physiol.* 2013; 26(2):101-7. DOI: 10.1159/000346698.
36. Amor K.T., Rashid R.M., Mirmirani P. Does D matter? The role of vitamin D in hair disorders and hair follicle cycling. *Dermatol online J.* 2010; 16(2): 3.
37. Kong J., Li X.J., Gavin D., et al. Targeted expression of human vitamin D receptor in the skin promotes the initiation of the postnatal hair follicle cycle and rescues the alopecia in vitamin D receptor null mice. *J Invest Dermatol.* 2002; 118(4):631-638. DOI: 10.1046/j.1523-1747.2002.01727.x
38. Parikh G., Varadinova M., Suwandhi P., et al. Vitamin D regulates steroidogenesis and insulin-like growth factor binding protein-1 (IGFBP-1) production in human ovarian cells. *Horm Metab Res.* 2010; 42(10):754-7. DOI: 10.1055/s-0030-1262837
39. Dankers W., Colin E.M., van Hamburg J.P., et al. Vitamin D Autoimmunity: molecular mechanism and therapeutic potential. *Front Immunol.* 2016; 7: 697. DOI: 10.3389/fimmu.2016.00697.
40. Daroach M., Narang T., Saikia U.N., et al. Correlation of vitamin D and vitamin D receptor expression in patients with alopecia areata: a clinical paradigm. *Int J Dermatol.* 2018; 57(2):217-222. DOI: 10.1111/ijd.13851.
41. Malloy P.J., Feldman D. The role of vitamin D receptor mutations in the development of alopecia. *Mol Cell Endocrinol.* 2011; 347(1-2):90-96. DOI: 10.1016/j.mce.2011.05.045.
42. Gerkowicz A., Chyl-Surdacka K., Krasowska D., et al. The role of vitamin D in non-scarring alopecia. *Int J Mol Sci.* 2017; 18(12):2653. DOI: 10.3390/ijms18122653
43. Philpott M.P., Sanders D.A., Kealey T. Effects of insulin and insulin-like growth factors on cultured human hair follicles: IGF-I at physiologic concentrations is an important regulator of hair follicle growth in vitro. *Journal of Investigative Dermatology.* 1994; 102(6): 857-61. DOI: 10.1111/1523-1747.ep12382494
44. Saleh D., Naga S.S.Y., Cook C. Hypertrichosis. *StatPearls Publishing LLC., Sept. 12, 2019.* PMID: 30521275
45. Santos Z., Avci P., Hamblin M.R. Drug discovery for alopecia: gone today, hair tomorrow. *Expert Opin Drug Discov.* 2015; 10(3):269–292. DOI: 10.1517/17460441.2015.1009892.
46. Sigalos J.T., Pastuszak A.W., Allison A., et al. Growth hormone secretagogue treatment in hypogonadal men raises serum insulin-like growth factor-1 levels. *Am J Mens Health.* 2017; 11(6):1752-1757. DOI: 10.1177/1557988317718662.
47. Kayampilly P.P., Wanamaker B.L., Stewart J.A., et al. Stimulatory Effect of Insulin on 5 α -Reductase Type 1 (SRD5A1) Expression through an Akt-Dependent Pathway in Ovarian Granulosa Cells. *Endocrinol.* 2010; 151(10):5030–5037. DOI: 10.1210/en.2010-0444
48. Mumcuoglu C., Ekmekci T.R., Ucak S. The investigation of insulin resistance and metabolic syndrome in male patients with early-onset androgenetic alopecia. *Eur J Dermatol.* 2011; 21(1):79-82. DOI: 10.1684/ejd.2010.1193.
49. Starka L., Duskova M., Cermakova I., et al. Premature androgenic alopecia and insulin resistance. Male equivalent of polycystic ovary syndrome? *Endocr Regul.* 2005; 39(4):127-131.
50. Cannarella R., Condorelli R.A., Dall'Oglio F., et al. Increased DHEAS and Decreased Total Testosterone Serum Levels in a Subset of Men with Early-Onset Androgenetic Alopecia: Does a Male PCOS-Equivalent Exist? *Int J Endocrinol.* 2020; 1942126. DOI: 10.1155/2020/1942126.
51. Karatas F., Sahin S., Sever A.R., et al. Management of hair loss associated with endocrine therapy in patients with breast cancer: an overview. *Springerplus.* 2016; 5:585. DOI: 10.1186/s40064-016-2216-3.
52. Sawaya M.E., Price V.H. Different levels of 5 α -reductase type I and II, aromatase, and androgen receptor in hair follicles of women and men with androgenetic alopecia. *J Invest Dermatol.* 1997; 109(3):296-300. DOI: 10.1111/1523-1747.ep12335779.
53. Lie C., Liew C.F., Oon H.H. Alopecia and the metabolic syndrome. *Clin Dermatol.* 2018; 36(1):54-61. DOI: 10.1016/j.clindermatol.2017.09.009.
54. Bakry O.A., Shoeib M.A., Shaffiee M.K., et al. Androgenetic alopecia, metabolic syndrome, and insulin resistance: Is there any association? A case-control study. *Indian Dermatol Online J.* 2014; 5(3):276-81. DOI: 10.4103/2229-5178.137776.
55. Kadir E. The association between metabolic syndrome components and hair loss both male and female individuals. *Hair Ther Transplant.* 2013; 3:110. DOI: 10.4172/2167-0951.1000110
56. Jingwen Ma Youyu Sheng, Zhengyin Lao, et al. Hyperuricemia is associated with androgenetic alopecia in men: A cross-sectional case-control study. *J Cosmet Dermatol.* 2020; 19(11):3122-3126. DOI: 10.1111/jocd.13401.
57. Vinay K., Sawatkar G.U., Dogra S. Hair manifestations of endocrine diseases: A brief review. *Indian J Dermatol Venerol Leprol.* 2018; 84(5):528-538. DOI: 10.4103/ijdv.IJDVL_671_17.
58. Robert S., English Jr. A hypothetical pathogenesis model for androgenic alopecia: clarifying the dihydrotestosterone paradox and rate-limiting recovery factors. *Med Hypotheses.* 2018; 111: 73-81. DOI: 10.1016/j.mehy.2017.12.027.
59. Tilwani M.R., Dogra N.K., Dogra D., et al. Androgenetic alopecia as a marker of metabolic syndrome in male patients of androgenetic alopecia: a hospital-based case control study. *Int J Res Med Sci.* 2017; 5(2):601-606. DOI: 10.18203/2320-6012.ijrms20170159.
60. Dharam Kumar K.C., Yadalla Hari Kishan Kumar, Vivekananda Neladimmanahally. Association of Androgenetic Alopecia with Metabolic Syndrome: A Case-control Study on 100 Patients in a Tertiary Care Hospital in South India. *Indian J Endocrinol Metab.* 2018; 22(2):196-199. DOI: 10.4103/ijem.IJEM_650_17.
61. Caihong Xin, Xin Sun, Li Lu, et al. Increased Incidence of Thyroid Disease in Patients with Alopecia Areata: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Dermatology.* 2020; 236(3):251-254. DOI: 10.1159/000502025.
62. Bhat Y.J., Saquib N., Latif I., et al. Female Pattern Hair Loss—An Update. *Indian Dermatol. Online J.* 2020; 11(4):493-501. DOI: 10.4103/idoj.IDOJ_334_19.

И.А. Стародубцева*¹, Ю.А. Шарапова²

¹ — Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Воронежский государственный медицинский университет им. Н.Н. Бурденко» Минздрава России, кафедра пропедевтики внутренних болезней, Воронеж, Россия

² — Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Воронежский государственный медицинский университет им. Н.Н. Бурденко» Минздрава России, кафедра госпитальной терапии с курсом эндокринологии, Воронеж, Россия

ДИСТАНЦИОННЫЙ МОНИТОРИНГ АРТЕРИАЛЬНОГО ДАВЛЕНИЯ КАК ИНСТРУМЕНТ ПОВЫШЕНИЯ КАЧЕСТВА ДИСПАНСЕРНОГО НАБЛЮДЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ

I.A. Starodubtseva*¹, Yu.A. Sharapova²

¹ — Voronezh State Medical University n.a. N.N. Burdenko Ministry of Health of Russia, Department propedeutics of internal diseases, Voronezh, Russia

² — Voronezh State Medical University n.a. N. Burdenko Ministry of Health of Russia, Department hospital therapy with the course of endocrinology, Voronezh, Russia

The Distance Monitoring of Blood Pressure as a Tool for Improving of the Quality of Follow-Up Observation of Patients with Arterial Hypertension

Резюме

В статье рассматриваются преимущества дистанционного мониторинга артериального давления у пациентов с артериальной гипертензией. Многочисленные исследования подтверждают увеличение риска сердечно-сосудистых осложнений даже при незначительном превышении показателей артериального давления. И наоборот, снижение значений артериального давления даже на 5 мм рт.ст. уменьшает риск летального исхода. В этой связи важным аспектом является не только назначение корректно подобранной антигипертензивной терапии, но и дистанционный мониторинг достижения и удержания целевых уровней артериального давления. Диспансерное наблюдение пациентов с артериальной гипертензией является эффективным инструментом профилактики сердечно-сосудистых осложнений. Однако, до настоящего времени охват динамическим контролем и достижение целевых показателей артериального давления у пациентов с артериальной гипертензией является одним из наиболее проблемных аспектов. Результаты исследований отечественных и зарубежных авторов показывают высокую эффективность применения предлагаемых подходов дистанционного мониторинга артериального давления. Положительные результаты в отношении достижения целевого артериального давления уже через 3 месяца показаны при применении технологии телемониторирования артериального давления и дистанционном консультировании больных артериальной гипертензией. Особого внимания заслуживает технология мобильного здравоохранения (mHealth), которая обеспечивает более гибкую платформу для улучшения самообслуживания пациентов.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, дистанционный мониторинг артериального давления, технология мобильного здравоохранения, телемедицина

Конфликт интересов

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

*Контакты: Ирина Александровна Стародубцева, e-mail: starodubtsevairina1@gmail.com

*Contacts: Vera N. Larina, e-mail: starodubtsevairina1@gmail.com

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-4665-2966>

Источники финансирования

Авторы заявляют об отсутствии финансирования при проведении исследования

Статья получена 02.12.2020 г.

Принята к публикации 28.04.2021 г.

Для цитирования: Стародубцева И.А., Шарапова Ю.А. ДИСТАНЦИОННЫЙ МОНИТОРИНГ АРТЕРИАЛЬНОГО ДАВЛЕНИЯ КАК ИНСТРУМЕНТ ПОВЫШЕНИЯ КАЧЕСТВА ДИСПАНСЕРНОГО НАБЛЮДЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ. Архивъ внутренней медицины. 2021; 11(4): 255-263. DOI: 10.20514/2226-6704-2021-11-4-255-263

Abstract

This article focuses on the distant blood pressure monitoring for patients with arterial hypertension. As numerous studies show, even slightly elevated blood pressure significantly raises the risk of cardiovascular complications. And, vice versa, a 5 mmHg decrease in blood pressure reduces the lethality risk. Therefore, it is not enough to prescribe the right medication but also it is of paramount importance to monitor patients' compliance with the treatment. Clinical observation of patients with arterial hypertension is an effective tool for the prevention of cardiovascular complications. However, to date, the coverage of follow-up and the achievement of blood pressure targets in patients with arterial hypertension is one of the most problematic aspects. Distance monitoring of blood pressure opens more opportunities for the doctor's involvement, timely assessment and adjustment of the medication. The results of domestic and foreign research show high efficacy of the distance blood pressure monitoring. Positive results regarding the achievement of target blood pressure after 3 months are shown when using the technology of blood pressure monitoring and distance counseling of patients with arterial hypertension. In particular, the article considers the technology of mobile health care (mHealth), which is a more flexible platform for a patient's continuous self-care.

Key words: arterial hypertension, distance monitoring of blood pressure, mobile health technology, telemedicine

Conflict of interests

The authors declare no conflict of interests

Sources of funding

The authors declare no funding for this study

Article received on 02.12.2020

Accepted for publication on 28.04.2021

For citation: Starodubtseva I.A., Sharapova Yu.A. The Distance Monitoring of Blood Pressure as a Tool for Improving of the Quality of Follow-Up Observation of Patients with Arterial Hypertension. The Russian Archives of Internal Medicine. 2021; 11(4): 255-263. DOI: 10.20514/2226-6704-2021-11-4-255-263

АГ — артериальная гипертензия, АД — артериальное давление, ДН — диспансерное наблюдение, ДДН — дистанционное диспансерное наблюдение, ДАД — диастолическое артериальное давление, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ОНМК — острое нарушение мозгового кровообращения, САД — систолическое артериальное давление, СД — сахарный диабет, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, ТМДК — телемониторирование и дистанционное консультирование, ФР — факторы риска, ХОБЛ — хроническая обструктивная болезнь легких, ЭМЖ — электронный медицинский журнал, ЭМК — электронные медицинские карты

В течение последних 50 лет в структуре общей смертности населения сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) удерживают первое место [1]. Согласно эпидемиологическому исследованию ЭССЕ, область покрытия которого включала 10 регионов России, ведущую позицию среди факторов риска (ФР) развития ССЗ занимает повышенное АД — 33,8% (рис. 1) [2].

По результатам многоцентрового исследования MMM17 (MAY MEASUREMENT MONTH 2017) у 46% пациентов с АГ, получавших антигипертензивную

терапию, не удалось достигнуть контролируемого целевого АД [3].

Неконтролируемая АГ занимает первое место среди факторов риска в структуре общей смертности и является причиной более 50% случаев возникновения острого нарушения мозгового кровообращения (ОНМК) и почти половины случаев ишемической болезни сердца (ИБС). С увеличением систолического артериального давления (САД) на 20 мм и диастолического (ДАД) на 10 мм риск смерти от ССЗ удваивается [4].

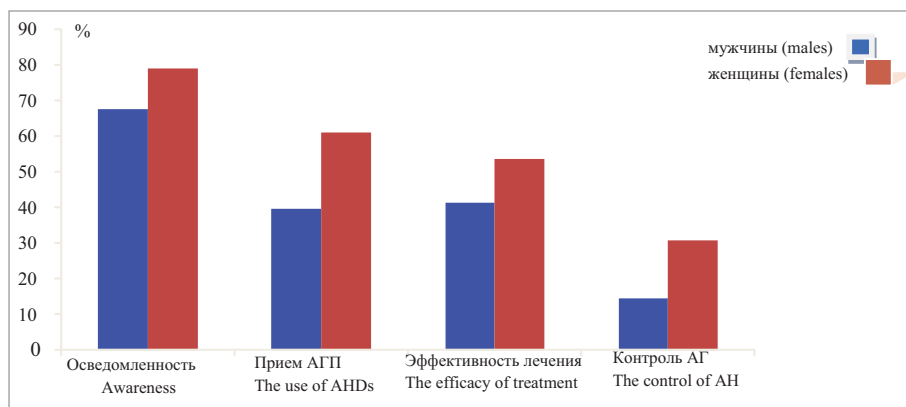


Рисунок 1. Исследование ЭССЕ-РФ: осведомленность о наличии АГ, частота приема антигипертензивных препаратов и контроль АД
Figure 1. The trial ESSE-RF: the awareness of the presence of arterial hypertension, frequency of antihypertensive drugs uses and blood pressure control

Мета-анализ 61 проспективного наблюдательного исследования (1 млн. взрослых лиц, у которых ранее не было зарегистрировано сосудистых заболеваний, 12,7 млн. человеко-лет) показал, что снижение среднего САД на 2 мм рт. ст. приводит к снижению риска смерти от ИБС и ОНМК на 10% и от других сосудистых причин [5].

Согласно крупному исследованию Ettehad D., et al. (2016), при уменьшении САД на 10 мм рт.ст. при начальном уровне 130-139 мм рт.ст. (то есть при достижении на фоне лечения уровня САД менее 130 мм рт.ст.) наблюдалось достоверное снижение риска развития связанных с АГ неблагоприятных кардиоваскулярных последствий: ИБС — на 12%, инсульта — на 27%, сердечной недостаточности — на 25%, основных сердечно-сосудистых осложнений — на 13%, смерти от любой причины — на 11% [6].

В соответствии с данными Программы Государственных гарантий, в России в год происходит 43,8 млн. вызовов скорой медицинской помощи (СМП), из них, согласно результатам работы СМП г. Москвы, на долю вызовов по сердечно-сосудистым заболеваниям (ССЗ) приходится 18,8%, среди которых 60% составляют гипертонические кризы [7].

Диспансерное наблюдение (ДН) пациентов с АГ является эффективным инструментом профилактики сердечно-сосудистых осложнений. Однако, до настоящего времени охват ДН и достижение целевых показателей АД у пациентов с АГ является одним из наиболее проблемных аспектов.

Активные превентивные мероприятия позволяют добиться уменьшения риска неблагоприятных сердечно-сосудистых событий, последующей инвалидности и смертности населения.

Основная нагрузка при реализации профилактических программ, а также ДН приходится на врачей первичного звена [8, 9]. В условиях имеющегося кадрового дефицита врачей первичного звена можно выделить ряд недостатков ДН: недостаточный объем и низкое качество проведения мероприятия, что может быть связано, помимо недостатка специалистов, с низким уровнем их профессиональных компетенций [9, 10].

В связи с чем, актуальными являются вопросы совершенствования методологии ДН больных АГ, как в части повышения охвата ДН, так и улучшения качества проведения ДН (достижение и удержание целевых уровней показателей здоровья), снижения числа сердечно-сосудистых осложнений.

Наиболее актуальная и приемлемая модель — модель дистанционного наблюдения, направленная на единовременный анализ большого количества пациентов с использованием автоматических или полуавтоматических механизмов обобщения информации. Дистанционное диспансерное наблюдение (ДДН) пациентов теоретически может способствовать снижению количества визитов, связанных с обострением заболеваний, а также неблагоприятных жизнеугрожающих последствий [9].

Следовательно, все большую актуальность приобретают информационные технологии, включая ДДН, для решения проблем первичной и вторичной профилактики [9].

Опыт применения дистанционного мониторинга артериального давления российскими исследователями

Для снижения социально-экономического бремени НИЗ неинфекционных заболеваний на национальном уровне в рамках международного сотрудничества Сахаровские специалисты из научно-исследовательского института (НИИ) кардиологии провели исследование, предусматривающее применение анализа АД у 97 больных АГ, находившихся на активном амбулаторном лечении, и 102 пациентов в условиях традиционной амбулаторной помощи. Цель исследования заключалась в сравнении клинической эффективности активной амбулаторной помощи, поддерживаемой службами коротких сообщений и мобильной телефонной техникой, с традиционным управлением амбулаторной помощью у больных АГ. В работе анализировались уровень АД, массы тела и анамнез курения. В группе активного ведения амбулаторной помощи 35 (36%) пациентов с АГ были исключены из исследования в течение года: 18 пациентов с АГ потеряли интерес к проводимому исследованию, 12 пациентов отказались по техническим причинам и 5 пациентов отказались по неизвестной причине. По итогам года наблюдений 48 (77%) пациентов из группы активного лечения достигли целевого уровня АД. Это было более чем в 5 раз выше, чем в традиционной группе амбулаторной помощи ($p=0,03$). Отношение шансов достижения и поддержания целевого АД у пациентов активного лечения (группа управления) составила 5,44; 95% ДИ 3,2–9,9; $P=0,005$). Внедрение активного управления амбулаторной помощью при поддержке службы коротких сообщений и мобильного телефона улучшают качество амбулаторной помощи больным АГ. Предлагаемая методика является наиболее доступным и недорогим способом перехода от традиционной амбулаторной помощи к активной амбулаторной помощи для пациентов с АГ (рис. 2) [11].

Для быстрого распространения эффективных инновационных методов в больших целевых группах населения и/или даже среди всего населения (национальный или популяционный уровень) необходимо использовать информационные технологии в здравоохранении (электронное здравоохранение). Использование таких технологий в практическом здравоохранении может способствовать:

- повышению медицинской грамотности населения, включая целевые группы населения и профильных специалистов здравоохранения по инновационным методам диагностики, профилактики и контроля НИЗ и их ФР;
- дистанционному проведению консультаций/консилиумов по оказанию профильной, в том числе высокотехнологичной медицинской помощи; — мониторингу использования клинических рекомендаций и их эффективности по целевым показателям здоровья населения [12].

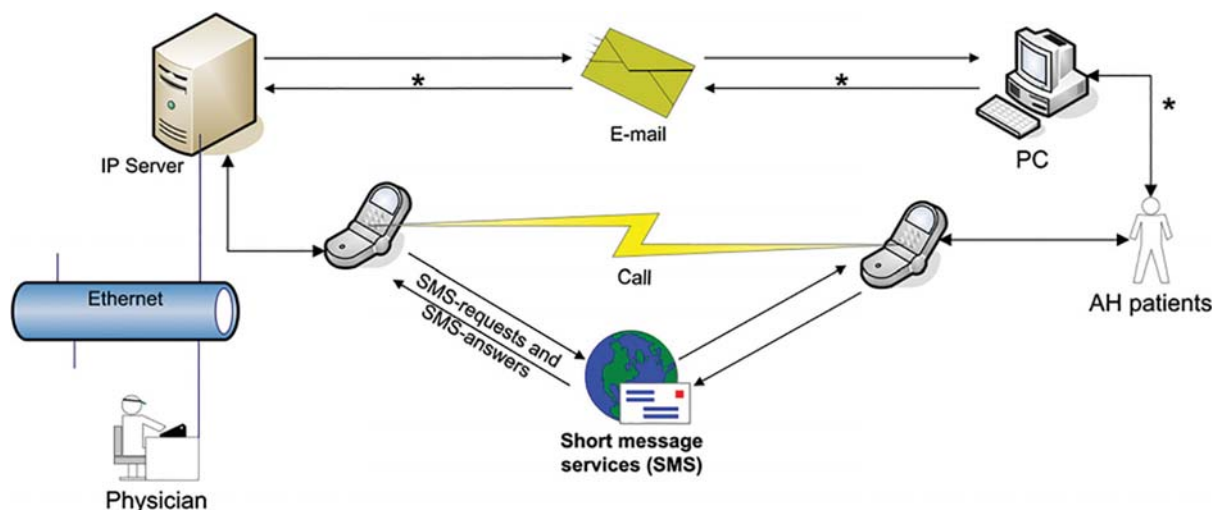


Рисунок 2. Схема системы информационных технологий с SMS и мобильным телефоном для активного управления амбулаторным наблюдением

Примечание: IP server — IP сервер; PC — персональный компьютер; AN patient — пациент с АГ; sms-requests — смс-запросы; sms answers — смс ответы; physician — врач; call — звонок

* Только для пациентов с артериальной гипертензией (АГ), которые не предоставили данные. IP, интернет-протокол; ПК, персональный компьютер

Figure 2. Scheme of information technology system with SMS and mobile phone technology for active ambulatory care management.

Note: * Only for arterial hypertension (AH) patients who did not return the data. IP, internet protocol; PC, personal computer

Анализ данных, полученных в российских контролируемых клинических исследованиях в области АГ, показал эффективность длительного контроля в достижении целевых уровней АД [13]. Вместе с тем, в реальной клинической практике одной из важных проблем является поддержание целевых значений АД, что в первую очередь зависит, как от приверженности пациента лечению, так и от взаимодействия с врачом [14].

Именно по этим причинам в большинстве стран наблюдается низкий уровень контроля АД [15, 16]. Внедрение в практику телемониторинга способно решить проблему поддержания АД в допустимых пределах. В этой связи широкое распространение получило развитие дистанционного мониторинга АД в домашних условиях [17].

Несомненные достоинства применения технологии телемониторирования АД представлены в пилотном исследовании Ионова М.В. и соавт., проводимого на базе ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России. Кардиологи проанализировали эффективность достижения целевого АД и пациент-ориентированные конечные точки при телемониторировании АД и дистанционном консультировании (ТМДК) больных АГ. В ходе исследования использовались специальные программы ТМДК с продолжительностью наблюдения каждые 3 месяца от 1 мес. до 1 года (при этом первый и последний визиты были обязательны). Большинство пациентов выбрали 3-месячный период наблюдения. Через 3 месяца в группе ТМДК зафиксировали значимое уменьшение «офисного» САД и ДАД по сравнению с группой контроля ($p=0,002$). К концу наблюдения показатели по САД в группе ТМДК снизились с 142 ± 17 до 128 ± 12 мм рт. ст. (САД), и с 88 ± 8 до 79 ± 6 мм рт.ст. (ДАД). Таким образом, достигнуто снижение САД на -14 ± 10 мм рт. ст. (95% ДИ $[-11$ до $-17]$, $r = 0,819$, $p < 0,0001$) и ДАД на -9 ± 6 мм рт.ст. (95% ДИ, $[-7$ до $-11]$,

$r = 0,647$, $p < 0,0001$) (рис. 3). Кроме того, отмечалось уменьшение степени тревоги и депрессии, согласно Госпитальной шкале тревоги и депрессии (Hospital Anxiety and Depression Scale, HADS), и как следствие, общего состояния больных. Таким образом, удобная в применении, надежная методика ТМДК для пациентов с неконтролируемой АГ эффективнее стандартного подхода в рутинной клинической практике. Вместе с тем авторами отмечено, что для широкого внедрения необходимо принятие дополнительных решений: включение телемедицинских консультаций в оплату из фондов обязательного (ОМС) и добровольного (ДМС) медицинского страхования, обеспечение удаленной консультативной помощью пациентов в отдаленных районах и в стабильном состоянии, но с необходимостью регулярных повторных визитов, а также создание юридической базы для использования телемедицины в клинической практике [18].

В научной литературе, кроме дистанционной передачи физиологических данных, рассматриваются условия их последующей коррекции медицинским персоналом по телефону. Более того, все большее распространение получает дистанционное консультирование больных с целью профилактики [19].

В ФГБУ «Национальном медицинском исследовательском центре терапии и профилактической медицины» Минздрава России Концевая А.В. с соавт. (2017) построили математическую модель социально-экономической эффективности дистанционного мониторинга АД в регионе численностью 1 млн. человек. По результатам моделирования, применение технологии мониторинга АД позволило бы предотвратить до 1 940 смертей за 5 лет при 90% охвате дистанционным мониторингом пациентов с АГ, а при 30% охвате – удалось бы сохранить 645 жизней [20].

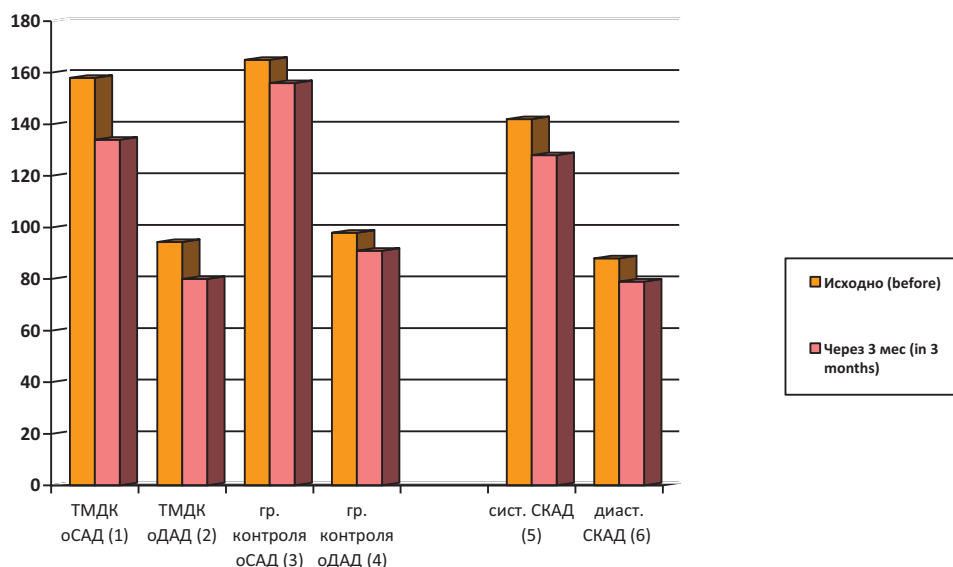


Рисунок 3. Показатели «офисного» и домашнего артериального давления в исследуемых группах

Примечание: оСАД — «офисное» систолическое артериальное давление; оДАД — «офисное» диастолическое артериальное давление; ТМДК — телемониторирование артериального давления и дистанционное консультирование; СКАД — самостоятельный контроль артериального давления

Figure 3. The indicators of «office» and home blood pressure in the study groups

Notes: of SBP — «office» systolic blood pressure; oDBP — «office» diastolic blood pressure; TMDC — telemonitoring of blood pressure and distance consultation; SMBP — self-monitoring of blood pressure. * before — исходно, in 3 months — через 3 месяца

1 — TMDC oSBP; 2 — TMDC oDBP; 3 — control group oSBP; 4 — control group oDBP; 5 — syst. SMBP; 6 — diast. SMBP

В исследовании Бубновой М.Г. с соавт. (2019), включавшем 342 пациента с АГ, в группах больных с использованием динамического дистанционного наблюдения определялись статистически значимые преимущества по количеству вызовов скорой и неотложной помощи, количеству госпитализаций, времени нахождения на больничном листе. Через 12 мес. в основной группе целевой уровень АД был достигнут у 92,2% пациентов, в контрольной группе — лишь у 43,3% [21].

Следовательно, отечественный опыт применения технологии дистанционного мониторинга АД демонстрирует ряд преимуществ: увеличивает долю пациентов с АГ, достигших целевые цифры АД, повышает приверженность к лечению, сокращает сроки временной нетрудоспособности и госпитализации, что экономически целесообразно, прежде всего, за счет сокращения обращений за медицинской помощью и сохранения трудовых ресурсов в экономике [20]. Исходя из экономического анализа рациональности применения дистанционного мониторинга АД в РФ, можно сделать вывод, что проект следует рассматривать не только как эффективный, но и быстрокупаемый, в полной мере реализуемый силами регионального уровня [20].

В настоящее время существуют некоторые сложности, с которыми приходится сталкиваться при активном внедрении технологии дистанционного мониторинга АД в клиническую практику. Несколько электронных медицинских услуг предложено для решения проблемы мониторинга. Хотя они более ориентированы на пациента и часто эффективны, все же нуждаются в проводных подключениях к персональному компьютеру с доступом к сети Интернет и навигацией, что значительно сокращает возможности для многих пожилых пациентов [21].

Зарубежные технологии дистанционного мониторинга артериального давления

Постоянный контроль на весь период наблюдения за пациентами с АГ может обеспечить технология мобильного здравоохранения (mHealth — mobile Health), которая обеспечивает более гибкую платформу для улучшения самообслуживания больных. Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) относит технологию мобильного здравоохранения (mHealth) как к медицинской практике, так и к практике общественного здоровья. Приложение mHealth поддерживается мобильными устройствами, такими как мобильные телефоны, устройствами для наблюдения за пациентами, персональными цифровыми помощниками и другими беспроводными средствами [22]. Кроме того, Американская ассоциация телемедицины (АТА) рассматривает мобильное здравоохранение как форму телемедицины [23].

Успех использования приложения mHealth напрямую зависит от устойчивости соблюдения графиков мониторинга и предписанных процедур лечения [24]. Исследования группы ученых Университета Торонто (Канада) показали, что не только при АГ, но и других хронических состояниях, применение mHealth способствовало улучшению показателей, отражающих общее состояние обследуемых [25].

Известно, что для точной диагностики АГ рекомендовано неоднократное измерение АД, что продемонстрировано в исследовании группы американских ученых [26]. В работе пациентов рандомизировали на три группы. В каждой группе предлагалось осуществлять запись результатов измерения АД в электронный

медицинский журнал (ЭМЖ). Во второй и третьей группах для связи с пациентом в качестве напоминания использовали SMS (Short Message Service) сообщения, в том числе, с обратной связью, с просьбой прислать результаты измерения АД. В сообщении рекомендовали сделать 14 измерений АД. Среди 121 пациента 14 измерений провели чаще в группе с обратной связью по сравнению с первой и второй группами. По результатам исследования установлено, что двунаправленный автоматизированный обмен текстовыми сообщениями является эффективным способом сбора данных, касающихся АД пациента. Только напоминания на основе текстовых сообщений — эффективный способ стимулирования пациентов для регистрации измерений АД [26].

Электронные медицинские карты (ЭМК) и интеллектуальные компьютерные системы оказывают все большее влияние на устоявшиеся подходы в медицине [27]. В итоге, комбинация больших электронных медицинских карт (ЭМК) и компьютерного анализа позволяют автоматизировать сбор информации, обобщение данных и обратную связь с клиницистом. Эти системы, организованные в виде сложных сетевых «облачных» структур, позволяют обмениваться данными с использованием в том числе мобильного онлайн-доступа. Вполне вероятно, что эти подходы будут все сильнее оказывать влияние на медицинское образование. Так как умные компьютерные системы способны анализировать огромное количество данных и делиться результатами анализа с поставщиками, фокус медицинской подготовки может сместиться в лучшую сторону. Будут сформированы рекомендации по использованию электронных систем для лечения пациентов. С учетом влияния технологий обработки данных на многие аспекты повседневной жизни, адаптированные в медицинской среде компьютерные технологии будут влиять на модели взаимоотношений между врачом и пациентом, что принесет потенциальную пользу, как отдельным пациентам, так и большим группам.

Вместе с тем, зарубежные исследователи также отмечают ограничения в вопросах внедрения дистанционного мониторинга АД в практическую деятельность. Клиническое принятие решений зависит от сложных человеческих факторов и личного предпочтения. Вероятно, что в краткосрочной перспективе подходы с автоматизированным сбором данных и машинному обучению будут играть в основном вспомогательную роль при взаимодействии врача и пациента [27]. При повышении АД mHealth улучшил приверженность пациентов к антигипертензивной лекарственной терапии и способствовал снижению АД [27].

McGillcuddy J.W., et al. (2013) провели исследование, в котором наблюдали за 20 участниками в течение 3 месяцев с использованием прототипа мобильного здравоохранения. Применялась система самоконтроля АД, оценивались приверженность к лечению, удобство использования и результаты. По сравнению с контрольной группой, в интервенционной группе mHealth наблюдалось значительное улучшение приверженности к терапии и значительное снижение клинического САД,

измеренного ежемесячно. В ходе трехмесячного испытания врачи произвели больше коррекций антигипертензивной терапии в группе mHealth по сравнению со стандартной группой (7 коррекций у 5 пациентов против 3 коррекций у 3 пациентов) на основе информации, представленной в еженедельных отчетах [28].

Показатель приверженности (степень соответствия поведения пациента рекомендациям врача), ранее описанный CL Russell и соавт., использовался для оценки приема пациентом лекарств в рекомендуемые сроки [29]. Приверженность к лечению значительно увеличилась через 3 месяца использования мобильного здравоохранения по сравнению со стандартной медицинской помощью. САД уменьшилось с 138 до 122 мм рт.ст. и ДАД с 88 до 81 мм рт.ст. при применении мобильного здравоохранения; в группе контроля отмечалось увеличение САД со 132 до 139 мм рт.ст. и ДАД со 76 до 79 мм рт.ст. через 3 месяца. Ограничения исследования связаны с небольшим размером выборки из одного центра [29].

Исследование SimCard (SimCard trial, 2015) заключалось в рандомизированном контролируемом наблюдении в течение года за 2086 пациентами с высоким риском ССЗ в возрасте старше 40 лет, которые сообщили о наличии ИБС, ОНМК, сахарном диабете или при превышении цифр САД ≥ 160 мм рт.ст. Участники группы наблюдения находились под мониторингом специалистов здравоохранения с помощью приложения для Андроида ежемесячно, ограничиваясь применением 2 препаратов и коррекции образа жизни. Контрольная группа имела доступ к бесплатным лекарствам в центрах первичной медицинской помощи. По сравнению с группой контроля в группе сравнения наблюдалась более высокая частота (на 25,5%; $p < 0,001$) использования антигипертензивных препаратов. Кроме того, были выявлены достоверные различия при оценке вторичных конечных точек: увеличение приема аспирина (17,1%; $p < 0,001$) и уменьшение САД в среднем на 2,7 мм рт.ст. ($p = 0,04$). Результаты этого многоцентрового исследования показали, что использование мобильных технологий потенциально полезно для улучшения приверженности к лечению среди ограниченных в ресурсах групп населения [30].

Еще в одном исследовании McInnes D.K., et al. (2014) рассматривалась возможность использования текстовых сообщений мобильного телефона для ветеранов из домов престарелых, чтобы увеличить их приверженность к лечению и снизить количество неявок при посещении врача. Для этого отправляли 2 текстовых сообщения — напоминания 20 участникам исследования перед каждым их амбулаторным посещением городского медицинского центра обслуживания ветеранов [31]. Оценка включала вопросники до и после визита, открытые вопросы (интервью) и обзор медицинской документации. Вопросы касались социально-демографических характеристик, опыта использования мобильных телефонов (как часто), причин для совершения звонков по мобильному телефону и отправки текстовых сообщений, препятствий использования мобильного телефона. Также оценивали стоимость и экономическую эффективность

при масштабном внедрении. Участники исследования были довольны получением текстовых сообщений, имели мало технических трудностей и были заинтересованы в продолжении напоминаний. Наблюдалась тенденция к снижению отмены визитов и неявок с 53 до 37 и с 31 до 25 соответственно ($p=0,03$). Также отмечалось снижение госпитализаций в отделения неотложной помощи ($p=0,01$) и количества госпитализаций от 3 до 0 ($p=0,08$). Исследователи сделали выводы о пользе использования текстовых напоминаний для ветеранов.

Телемедицина в последнее время широко используется для удаленного и своевременного оказания клинической помощи, а ее эффективность в лечении наиболее распространенных хронических заболеваний показана некоторыми исследованиями [32]. Tholomeus — это интернет-служба телемедицины, прошедшая клиническую проверку и сертифицирована для работы в контексте «Интернет медицины». Служба способствует замкнутому циклу связи между пациентами и лицами, осуществляющими уход, в соответствии с междисциплинарным и многогранными вмешательствами. Доказательства эффективности работы службы собраны за последнее десятилетие в 1 471 учреждении здравоохранения. Документально подтвердили полезность услуги для улучшения доступа к медицинской помощи и улучшения скрининга и лечения АГ, ССЗ, хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) и обструктивного апноэ сна свыше 135 тыс. пациентов. В дополнение к профессиональным диагностическим тестам, приложение Android™ Tholomeus, которое использовали 3 654 потребителя за последние три года, помогло документировать высокую распространенность нарушения толерантности к глюкозе, избыточного веса или ожирения, дислипидемии или неконтролируемого АД среди пользователей. По мнению экспертов, использование телемедицины в ведении хронических заболеваний в настоящее время характеризуется высокой разнородностью решений, часто не подкрепленных надежными доказательствами клинической эффективности и безопасности. Решение, которое предлагает служба Tholomeus, удовлетворяет текущим рекомендациям программного обеспечения как медицинского устройства [32]. На сегодняшний день отмечено активное использование Tholomeus на территории Италии. Возможно, положительный опыт итальянских коллег будет способствовать активному внедрению проекта на территории России. К сожалению, портал пока функционирует на итальянском и английском языках. И это единственное препятствие, которое ограничивает возможности российских пациентов активно использовать интернет-службу для оценки состояния своего здоровья.

В 2020 г. Всемирная организация здравоохранения объявила пандемию в связи с распространением новой коронавирусной инфекции (COVID 19). Пациенты с АГ, сахарным диабетом (СД), цереброваскулярными заболеваниями, ИБС и ХОБЛ относятся к группе высокого риска развития осложнений COVID 19 [33, 34]. Побочным эффектом принятых мер, способствующих замедлению распространения новой коронавирусной инфекции,

предусматривающих введение ряда ограничений, является более поздняя обращаемость в случае развития жизнеугрожающих состояний, а также рост госпитализаций по поводу, к примеру, АГ или СД [35, 36].

Согласно методическим рекомендациям консенсуса экспертов Российского Общества Профилактики Неинфекционных Заболеваний, Профильной комиссии по терапии и общей врачебной практике Минздрава России и Профильной комиссии по медицинской профилактике Минздрава России «Оказание амбулаторно-поликлинической медицинской помощи пациентам с хроническими заболеваниями, подлежащими диспансерному наблюдению в условиях пандемии COVID-19» целесообразно предоставление больным высокого риска развития осложнений в связи с АГ персональных медицинских изделий (телемедицинских тонометров), обеспечивающих беспроводную передачу данных о результатах диагностики в медицинскую организацию, учитывая накопленный опыт дистанционного наблюдения больных артериальной гипертензией, являющейся главным фактором развития инфарктов, инсультов и других сердечно-сосудистых осложнений. Предоставление пациенту телемедицинского тонометра может быть обеспечено посредством курьерской доставки, с привлечением волонтеров, а также медицинскими работниками при оказании больному медицинской помощи при обострении заболеваний (при обращении в медицинскую организацию, при оказании медицинской помощи на дому, при выписке из стационара, при оказании скорой помощи) [37].

Заключение

Внедрение дистанционного мониторинга АД позволит значительно улучшить существующую модель диагностики и лечения больных хроническими заболеваниями, повысить количество наблюдаемых пациентов на каждом терапевтическом участке без увеличения времени на диспансерное наблюдение, а также привлечь население трудоспособного возраста к проведению первичной профилактики сердечно-сосудистых заболеваний. Применение активного дистанционного наблюдения за пациентами с АГ, получающих антигипертензивную терапию (как в отечественной, так и зарубежной практике) способствует достижению целевых значений АД с последующим контролем за показателями здоровья, а также своевременно оказывать медицинскую помощь.

Полученные данные демонстрируют улучшение приверженности пациентов к антигипертензивной терапии на фоне дистанционного контроля АД, а также повышение удовлетворенности населения качеством оказания медицинской помощи.

Опыт зарубежных клиницистов доказывает высокую эффективность использования технологии мобильного здравоохранения mHealth при дистанционном мониторинге АД пациентов с АГ, акцентируя внимание на непрерывное взаимодействие с врачом посредством обратной связи. Клинико-экономические

исследования, в том числе с использованием математического моделирования, обосновывают экономическую целесообразность широкого внедрения дистанционного мониторинга в клиническую практику за счет снижения частоты сердечно-сосудистых осложнений, и как следствие, снижение расходов на неотложную помощь, госпитализацию и реабилитацию.

Вклад авторов:

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

Стародубцева И.А. (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-4665-2966>): обзор и анализ литературных источников в отечественных и иностранных базах данных, формирование идеи и структуры, обобщение и сравнительный анализ результатов, окончательное утверждение рукописи для публикации, ответственная за все аспекты работы
Шарапова Ю.А. (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-4269-2143>): сбор, анализ и интерпретации данных, научное 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

Starodubtseva I.A. (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-4665-2966>): the review and analysis of literary sources in domestic and foreign databases, formation of ideas and structure, generalization and comparative analysis of the results, final approval of the manuscript for publication, responsible for all aspects of the work.

Sharapova Yu.A. (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-4269-2143>): the collection, analysis and interpretation of data, scientific editing

Список литературы/ References:

- Бойцов С.А., Оганов Р.Г. Четверть века в поисках оптимальных путей профилактики неинфекционных заболеваний и новые задачи на будущее (к 25-летию юбилею образования Государственного научно-исследовательского центра профилактической медицины). Профилактическая медицина. 2013; 5 (16): 4. Boitsov S.A., Oganov R.G. A quarter of a century in search of optimal ways to prevent non-communicable diseases and new challenges for the future (to the 25th anniversary of the establishment of the State Research Center for Preventive Medicine). The Russian Journal of Preventive Medicine. 2013; 5 (16): 4. [In Russian].
- Муромцева Г.А., Концевая А.В., Константинов В.В. и др. Распространенность факторов риска неинфекционных заболеваний в российской популяции в 2012-2013гг. Результаты исследования ЭССЕ-РФ. Кардиоваскулярная терапия и профилактика, 2014; 13(6): 4–11. doi: 10.15829/1728-8800-2014-6-4-11. Muromtseva G.A., Kontsevaya A.V., Konstantinov V.V. et al. The prevalence of non-infectious diseases risk factors in Russian population in 2012-2013 years. The results of ECVD-RF. Cardiovascular Therapy and Prevention. 2014; 13(6): 4-11. doi.org/10.15829/1728-8800-2014-6-4-11 [In Russian]
- Christopher J L Murray, Aleksandr Y. Aravkin, Peng Zheng, et al. Global burden of 87 risk factors in 204 countries and territories, 1990 — 2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. Lancet. 2020; 396: 1135-59. doi:10.1016/S0140-6736(20)30752-2.
- Кобалава Ж.Д., Конради А.О., Недогода С.В. Артериальная гипертензия у взрослых. Клинические рекомендации 2020 Российский кардиологический журнал. 2020; 25(3): 3786. doi: 10.15829/1560-4071-2020-3-3786. Kobalava Z.D., Konradi A.O., Nedogoda S.V. et al. Arterial hypertension in adults. Clinical guidelines 2020. Russian Journal of Cardiology. 2020; 25(3): 3786. doi.org/10.15829/1560-4071-2020-3-3786 [In Russian].
- Lewington S., Clarke R., Qizilbash N., et al. Prospective Studies Collaboration Age-specific relevance of usual blood pressure to vascular mortality: A meta-analysis of individual data for one million adults in 61 prospective studies. The Lancet. 2002; 360(9349): 1903-1913. doi:10.1016/S0140-6736(02)11911-8.
- Ettehad, D., Connor A. Emdin, Amit Kiran, et al. Blood Pressure Lowering for Prevention of Cardiovascular Disease and Death: A Systematic Review and Meta-Analysis. Lancet. 2016; 387(10022): 957-967. doi:10.1016/S0140-6736(15)01225-8.
- Плавуннов Н.Ф., Гапонова Н.И., Кадышев В.А., и др. Анализ повторных вызовов бригад скорой медицинской помощи к пациентам с повышением артериального давления в городе Москва. Архив внутренней медицины. 2017; 7(5): 358-363. doi:10.20514/2226-6704-2017-7-5-358-363. Plavunov N.F., Gaponova N.I., Kadyshchev V.A. et al. Analysis of emergency ambulance recalls among patients with high blood pressure in Moscow. The Russian Archives of Internal Medicine. 2017; 7(5): 358-363. <https://doi.org/10.20514/2226-6704-2017-7-5-358-363> [In Russian].
- Оганов Р.Г., Калинина А.М., Сырцова Л.Е. и др. Организация и координация работы по профилактике заболеваний и укреплению здоровья в системе первичной медико-санитарной помощи (организационно-функциональная модель). Профилактика заболеваний и укрепление здоровья. 2002; 3: 3-8. Oganov R.G., Kalinina A.M., Syrtsova L.E. et al. Organization and coordination of work on disease prevention and health promotion in the primary health care system (organizational and functional model). Disease prevention and health promotion. 2002; 3: 3-8. [In Russian].
- Бойцов С.А., Вылегжанин С.В. Профилактика неинфекционных заболеваний в практике участкового терапевта: содержание проблемы, пути решения и перспективы. Терапевтический архив. 2015; 87 (1): 4-9. doi: 10.17116/terarkh 20158714-9. Boitsov S.A., Vylegzhanin S.V. Prevention of non-communicable diseases in the practice of a local therapist: content of the problem, solutions and prospects. Therapeutic archive. 2015; 87 (1): 4-9. doi 10.17116/terarkh 20158714-9. [In Russian]
- Олейников В.Э., Чижова О.В., Джазовская И.Н. и др. Экономическое обоснование применения автоматической системы дистанционного мониторинга артериального давления. Здравоохранение Российской Федерации, 2019; 63(1): 14-21. Oleynikov V.E., Chizhova O.V., Dzhazovskaya I.N. et al. Economic justification of the application of the automatic remote blood pressure monitoring. Health care of the Russian Federation. 2019;63(1):14-21. doi.org/10.18821/0044-197X-2019-63-1-14-21. [In Russian].
- Kiselev A., Gridnev V., Shvartz V., et al. Active ambulatory care management supported by short message services and mobile phone technology in patients with arterial hypertension / Journal of the American Society of Hypertension. 2012; 6(5): 346–355. doi: 10.1016/j.jash.2012.08.001.
- Драпкина О.М., Оганов Р.Г., Масленникова Г.Я. и др. Стратегические направления международной деятельности по профилактике и контролю неинфекционных заболеваний ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины» Минздрава России. Профилактическая медицина. 2020; 23(5): 7–12. doi. org/10.17116/profmed2020230517. Drapkina OM, Oganov RG, Maslennikova GYa. et al. Strategic directions for non-communicable disease prevention and control in the framework of international activities of the FSBI «National medical research center for therapy and preventive medicine» under the Ministry of Health of the Russian Federation. The Russian Journal of Preventive Medicine. 2020; 23(5): 7-12. doi. org/10.17116/profmed2020230517 [In Russian].

13. Оганов Р.Г., Масленникова Г.Я. Эффективные стратегии длительного контроля неинфекционных заболеваний в России. Профилактика заболеваний и укрепление здоровья. 2004; 44(11): 17-23. Oganov R.G., Maslennikova G.Ya. Effective strategies for the long-term control of noncommunicable diseases in Russia. Disease prevention and health promotion. 2004; 44 (11): 17-23. [In Russian]
14. Чазова И.Е., Ратова Л.Г. Как достичь гармонии в лечении артериальной гипертензии. Системные гипертензии. 2007; 1: 30-32. Chazova I.E., Ratova L.G. How to achieve harmony in the treatment of arterial hypertension. Systemic hypertension. 2007; 1: 30-32. [In Russian]
15. Шальнова С.А., Кукушкин С., Манюшкина Е., и др. Артериальная гипертензия и приверженность терапии. Врач. 2009; 12: 39-42. Shal'nova S.A., Kukushkin S., Manyushkina E. et al. Arterial hypertension and adherence to therapy. Doctor. 2009; 12: 39-42. [In Russian]
16. Кобалава Ж.Д., Котовская Ю.В., Старостина Е.Г., и др. Проблемы взаимодействия врача и пациента и контроль артериальной гипертензии в России. Основные результаты Российской научно-практической программы Аргус 2. Кардиология. 2007; 47 (3): 38. Kobalava Zh.D., Kotovskaya Yu.V., Starostina E.G. et al. Problems of doctor-patient interaction and control of arterial hypertension in Russia. The main results of the Russian scientific and practical program Argus 2. Cardiology. 2007; 47 (3): 38. [In Russian]
17. Бойцов С.А. Реалии и перспективы дистанционного мониторинга артериального давления у больных артериальной гипертензией. Терапевтический архив. 2018; 90(1): 4-9. Doi 10.26442/terarkh20189014-8. Boytsov S.A. Realities and prospects of remote blood pressure monitoring in hypertensive patient. Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.) 2018; 90(1): 4-9. doi: 10.17116/terarkh20189014-8. [In Russian]
18. Ионов М.В., Юдина Ю.С., Авдонина Н.Г. и др. Пациент-ориентированный подход к оценке эффективности телемониторирования артериального давления и дистанционного консультирования при артериальной гипертензии: пилотный проект. Артериальная гипертензия. 2018; 24(1): 15-28. doi:10.18705/1607-419X-2018-24-1-15-28. Ionov M.V., Yudina Yu.S., Avdonina N.G. et al. Patient — oriented assessment of blood pressure telemonitoring and remote counseling in hypertensive patients: a pilot project. Arterial Hypertension. 2018; 24(1): 15-28. doi.org/10.18705/1607-419X-2018-24-1-15-28 [In Russian].
19. Omboni S, Ferrari R. The role of telemedicine in hypertension management: focus on blood pressure telemonitoring. Current Hypertension Reports. 2015; 17(4): 535. doi.org/10.1007/s11906-015- 0535-3
20. Концевая А.В., Комков Д.С., Бойцов С.А. Моделирование как метод оценки экономической целесообразности дистанционного мониторинга артериального давления на региональном уровне. Здравоохранение в Российской Федерации. 2017; 61 (1): 10-16. doi: 10.18821/0044-197X-2017-61-1-10-16 Kontsevaya A.V., Komkov D.S., Boitsov S.A. Modeling as a method for assessing the economic feasibility of remote monitoring of blood pressure at the regional level. Healthcare in the Russian Federation. 2017; 61 (1):10-16. doi.org/10.18821/0044-197X-2017-61-1-10-16 [In Russian].
21. Бубнова М.Г., Трибунцева Л.В., Остроушко Н.И., и др. Влияние дистанционного диспансерного наблюдения на течение артериальной гипертензии. Профилактическая медицина. 2018; 21(5): 77-82. doi: 10.17116/profmed20182105177. Bubnova M.G., Tribuntseva L.V., Ostroushko N.I., et al. Impact of remote follow-up on the course of hypertension. The Russian Journal of Preventive Medicine. 2018; 21(5): 77-82. https://doi.org/10.17116/profmed20182105177 [In Russian].
22. World Health Organization. mHealth: new horizons for health through mobile technologies. World Health Organization; 2011. http://www.who.int/goe/publications/goe_mhealth_web.pdf (16 April 2021).
23. Telemedicine frequently asked questions (FAQs). American Telemedicine Association; 2015. <http://www.americantelemed.org/about-telemedicine/faqsVha3gvlVhBc> (16 April 2021).
24. Gandapur Y., Kianoush S., Kelli Heval M., et al. The role of mHealth for improving medication adherence in patients with cardiovascular disease: a systematic review. European Heart Journal — Quality of Care and Clinical Outcomes. 2016; 2(4): 237-244 doi:10.1093/ehjqcco/qcw018.
25. Alexander G. Logan. Transforming hypertension management using mobile health technology for telemonitoring and self-care support. Canadian Journal of Cardiology. 2013; 29 (5): 579 — 585. doi:10.1016/j.cjca.2013.02.024.
26. Chris A. Anthony, Linnea A. Polgreen, James Chounramany, et al. Outpatient blood pressure monitoring using bi-directional text messaging. Journal of the American Society of Hypertension. 2015; 9 (5): 375-381. doi:10.1016/j.jash.2015.01.008
27. Schoenhagen P., Mehta N. Big data, smart computer systems, and doctor-patient relationship. European Heart Journal. 2017; 38 (7): 508-510. doi:10.1093/eurheartj/ehw217
28. McGillicuddy JW, Gregoski MJ, Weiland AK. et al. Mobile health medication adherence and blood pressure control in renal transplant recipients: a proof-of-concept randomized controlled trial. JMIR Research Protocol. 2013; 2: 32. doi: 10.2196/resprot.2633
29. Russell C.L., Conn V.S., Ashbaugh C., et al. Medication Adherence and Older Renal Transplant Patients' Perceptions of Electronic Medication Monitoring Research Nurs Health 2006; 29:521-532. doi:10.1002/nur.20149
30. Tian M, Ajay V, Dunzhu D. et al. A cluster-randomized controlled trial of a simplified multifaceted management program for individuals at high cardiovascular risk (SimCard trial) in rural Tibet, China, and Haryana, India. Circulation 2015; 132:815-824. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.115.015373
31. McInnes D.K., Beth Ann Petrakis, Allen L. Gifford, et al. Retaining homeless veterans in out-patient care: a pilot study of mobile phone text message appointment reminders. Am J Public Health. 2014; 104(4):588-594. doi:10.2105/AJPH.2014.302061
32. Omboni S., Campolo L., Panzeri E. Telehealth in chronic disease management and the role of the Internet-of-medical-things: the Tholomeus® experience, Expert Review of Medical Devices. 2020 Jul;17(7):659-670. doi: 10.1080/17434440.2020.1782734
33. Richardson S., Hirsch J.S., Narasimhan M. et al. Presenting characteristics, comorbidities, and outcomes among 5700 patients hospitalized with COVID-19 in the New York City area. JAMA. 2020; 323 (20): 2052-2059. doi: 10.1001/jama.2020.6775.
34. Guzic T., Mohiddin S.A., Dimarco A. et al. COVID-19 and the cardiovascular system: implications for risk assessment, diagnosis, and treatment options. Cardiovascular Research. 2020; 116 (10): 1666-1687. doi: 10.1093/cvr/cvaa106.
35. Bansal M. Cardiovascular disease and COVID-19. Diabetes Metabolic Syndrome 2020; 14 (3): 247-250. doi: 10.1016/j. dsx.2020.03.013.
36. Sardu C., Gambardella J., Morelli M.B. et al. Hypertension, thrombosis, kidney failure, and diabetes: Is COVID-19 an endothelial disease? A comprehensive evaluation of clinical and basic evidence. Journal of Clinical Medicine. 2020; 9 (5): 1417. doi: 10.3390/jcm9051417.
37. Драпкина О.М., Дроздова Л.Ю., Бойцов С. А и др. Временные методические рекомендации: «Оказание амбулаторно-поликлинической медицинской помощи пациентам с хроническими заболеваниями, подлежащими диспансерному наблюдению, в условиях пандемии COVID-19». Профилактическая медицина. 2020; 23(3): 2004-2041. doi 10.17116/profmed2020230324. Drapkina O.M., Drozdova L.Y., Boitsov S.A. et al. Temporary guidelines: «Provision of outpatient medical care to patients with chronic diseases subject to dispensary observation in a pandemic COVID-19». The Russian Journal of Preventive Medicine. 2020; 23(3): 2004-2041. doi 10.17116/profmed2020230324 [In Russian].

О.В. Арсеничева

ФГБОУ ВО «Ивановская государственная медицинская академия»

Минздрава России, кафедра внутренних болезней и фтизиатрии, Иваново, Россия

**ФАКТОРЫ РИСКА ГОСПИТАЛЬНОЙ
ЛЕТАЛЬНОСТИ ПРИ ОСТРОМ КОРОНАРНОМ
СИНДРОМЕ С ПОДЪЕМОМ СЕГМЕНТА ST,
ОСЛОЖНЕННОМ КАРДИОГЕННЫМ ШОКОМ****O.V. Arsenicheva**

Ivanovo State Medical Academy, Chair of Internal Diseases and Phthisiology,

Ivanovo, Russia

**Risk Factors for Hospital Mortality in Acute
ST-Segment Elevation Coronary Syndrome
Complicated by Cardiogenic Shock****Резюме**

Цель исследования. Изучить факторы риска госпитальной летальности у больных острым коронарным синдромом с подъемом сегмента ST (ОКСпСТ), осложненным кардиогенным шоком (КШ). **Материал и методы.** Исследовались 104 пациента с ОКСпСТ, осложненным КШ. В группу наблюдения (I группу) вошли 58 (55,8%) умерших в стационаре больных (средний возраст $71,8 \pm 7,31$ лет), в группу сравнения (II группу) — 46 (44,2%) пациентов, прошедших лечение и выписавшихся (средний возраст $59,5 \pm 6,18$ лет). Всем больным проводились общеклинические исследования, определялся уровень тропонинов, липидов, глюкозы, креатинина плазмы, выполнялась электрокардиография и эхокардиография. Экстренно проводили коронароангиографию и чрескожное коронарное вмешательство (ЧКВ). Для выявления факторов риска госпитальной летальности использовали метод бинарной логистической регрессии с определением для каждой достоверной переменной отношения шансов и его 95% доверительного интервала. **Результаты.** В I группе больных с КШ, по сравнению со II группой, значимо чаще наблюдались пациенты в возрасте старше 70 лет (32 (55,2%) vs 10 (22,7%), $p=0,0004$), с сопутствующей хронической болезнью почек (32 (55,2%) vs 9 (19,6%), $p=0,0002$), постинфарктным кардиосклерозом (30 (51,7%) vs 9 (19,6%), $p=0,001$) и хронической сердечной недостаточностью III-IV функционального класса (32 (55,1%) vs 11 (23,9%), $p=0,001$). Исходные уровни лейкоцитов, тропонина и креатинина плазмы были достоверно выше у умерших больных с КШ. Фракция выброса левого желудочка ниже 40% отмечалась чаще в группе наблюдения, чем в группе сравнения (46 (79,3%) vs 27 (58,7%), $p=0,022$). В I группе, по сравнению со II группой, была выше частота трехсосудистого поражения венечного русла (36 (75%) vs 12 (26,1%), $p=0,0001$) и хронической окклюзии коронарной артерии, несвязанной с ОКСпСТ (25 (52,1%) vs 12 (26,1%), $p=0,009$). Такая же тенденция отмечалась при оценке среднего числа стенозов и окклюзий коронарных артерий. ЧКВ выполнено 43 (74,1%) умершим и 43 (93,5%) выжившим больным ОКСпСТ с КШ ($p=0,009$). В группе наблюдения, чем в группе сравнения, была выше частота безуспешного ЧКВ (13 (30,2%) vs 3 (7%), $p=0,001$) и проведенного позднее 6 часов от начала ангинозного приступа (28 (65,1%) vs 6 (14%), $p=0,0001$). **Выводы.** Госпитальная летальность у больных ОКСпСТ, осложненным КШ, ассоциировалась с наличием у них фракции выброса левого желудочка менее 40%, трехсосудистого поражения коронарного русла и проведением ЧКВ позднее 6 часов от начала болевого приступа.

Ключевые слова: кардиогенный шок, острый коронарный синдром с подъемом сегмента ST, госпитальная летальность, факторы риска, предикторы, прогноз

Конфликт интересов

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

Источники финансирования

Авторы заявляют об отсутствии финансирования при проведении исследования

Статья получена 21.01.2021 г.

Принята к публикации 18.05.2021 г.

*Контакты: Ольга Владимировна Арсеничева, e-mail: olgaars@yandex.ru

*Contacts: Olga V. Arsenicheva, e-mail: olgaars@yandex.ru

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-6980-7943>

Для цитирования: Арсеничева О.В. ФАКТОРЫ РИСКА ГОСПИТАЛЬНОЙ ЛЕТАЛЬНОСТИ ПРИ ОСТРОМ КОРОНАРНОМ СИНДРОМЕ С ПОДЪЕМОМ СЕГМЕНТА ST, ОСЛОЖНЕННОМ КАРДИОГЕННЫМ ШОКОМ. Архивъ внутренней медицины. 2021; 11(4): 264-270. DOI: 10.20514/2226-6704-2021-11-4-264-270

Abstract

The aim. To study the risk factors for hospital mortality in patients with acute coronary syndrome with ST-segment elevation (STEACS) complicated by cardiogenic shock (CS). **Materials and methods.** A total of 104 patients with STEACS complicated by CS were studied. The follow-up group (group I) included 58 (55,8%) patients who died in hospital (mean age $71,8 \pm 7,31$ years), the comparison group (group II) — 46 patients, who have been treated and discharged (mean age $59,5 \pm 6,18$ years). All patients underwent general clinical studies, the level of troponins, lipids, glucose, creatinine in plasma was determined, electrocardiography and echocardiography were performed. Coronary angiography and percutaneous coronary intervention (PCI) were urgently performed. The method of binary logistic regression with the determination of the odds ratio and its 95% confidence interval for each reliable variable was used to identify risk factors for hospital mortality. **Results.** In group I patients with CS, compared with group II, patients over the age of 70 (32 (55,2%) vs 10 (22,7%), $p=0,0004$), with concomitant chronic kidney disease (32 (55,2%) vs 9 (19,6%), $p=0,0002$), postinfarction cardiosclerosis (30 (51,7%) vs 9 (19,6%), $p=0,001$) and chronic heart failure of III-IV functional class (32 (55,1%) vs 11 (23,9%), $p=0,001$) were significantly more often observed. Baseline levels of plasma leukocytes, troponin and creatinine were significantly higher in deceased patients with CS. Left ventricular ejection fraction below 40% was observed more often in the follow-up group than in the comparison group (46 (79,3%) vs 27 (58,7%), $p=0,022$). In group I, compared with group II, there was a higher incidence of three-vessel coronary lesions (36 (75%) vs 12 (26,1%), $p=0,0001$) and chronic coronary artery occlusion unrelated to STEACS (25 (52,1%) vs 12 (26,1%), $p=0,009$). The same trend was observed when assessing the average number of stenoses and occlusions of the coronary arteries. PCI was performed in 43 (74,1%) of the deceased and 43 (93,5%) of the surviving STEACS patients with CS ($p=0,009$). The follow-up group had a higher rate of unsuccessful PCI (30,2%) vs 3 (7%), $p=0,001$ and performed later than 6 hours after the onset of an angina attack (28 (65,1%) vs 6 (14%), $p=0,0001$). **Summary.** Hospital mortality in patients with STEMI complicated by CS was associated with the presence left ventricular ejection fraction less than 40%, three-vessel coronary lesion and performing PCI later than 6 hours from the beginning of the pain attack.

Key words: *cardiogenic shock, acute ST-segment elevation coronary syndrome, hospital mortality, risk factors, predictors, prognosis*

Conflict of interests

The authors declare no conflict of interests

Sources of funding

The authors declare no funding for this study

Article received on 21.01.2021

Accepted for publication on 18.05.2021

For citation: Arsenicheva O.V. Risk Factors for Hospital Mortality in Acute ST-Segment Elevation Coronary Syndrome Complicated by Cardiogenic Shock. The Russian Archives of Internal Medicine. 2021; 11(4): 264-270. DOI: 10.20514/2226-6704-2021-11-4-264-270

КШ — кардиогенный шок, ОКСпСТ — острый коронарный синдром с подъемом сегмента ST, ЧКВ — чрескожное коронарное вмешательство

Благодаря значительным успехам в организации медицинской помощи больным острым коронарным синдромом с подъемом сегмента ST (ОКСпСТ), внедрению в широкую практику чрескожных коронарных вмешательств (ЧКВ), в течение последних лет удалось снизить внутрибольничную смертность от данной патологии [1]. В настоящее время госпитальная летальность от ОКСпСТ в ведущих центрах не превышает 2-2,3% [2]. Однако, несмотря на достижения в лечении, кардиогенный шок (КШ) остается лидирующей причиной смерти у этих пациентов [3]. Так, 76% летальных исходов при инфаркте миокарда с подъемом сегмента ST в первые семь дней приходится на долю КШ [4]. Частота развития этого осложнения при ОКСпСТ за последние десятилетия значимо не снизилась и составляет 4-15% [5, 6], а смертность от него — не менее 50% [7, 8]. В связи с этим актуальным является выявление предикторов неблагоприятного исхода у больных ОКСпСТ, осложненным КШ, и поиск методов их коррекции, которые смогли бы повысить выживаемость этих пациентов.

Цель исследования — изучить факторы риска госпитальной летальности у больных ОКСпСТ, осложненным КШ.

Материал и методы

В проспективное открытое наблюдательное исследование было включено 104 пациента с ОКСпСТ, осложненным КШ, поступивших на лечение в кардиологическое отделение сосудистого центра Ивановской областной клинической больницы в течение 2019г. Диагноз КШ устанавливался на основании снижения систолического артериального давления ниже 90 мм рт. ст. в течение более 30 минут или необходимости инфузии вазопрессоров для поддержания систолического давления более 90 мм рт. ст. и наличия признаков гипоперфузии органов. Среди исследуемых пациентов с КШ в стационаре умерло 58 больных, что составило 55,8%. Таким образом, все больные были разделены на две группы. В изучаемую I группу вошли 58 умерших пациентов с ОКСпСТ, осложненным КШ, в группу сравнения (II группу) — 46 больных ОКСпСТ с КШ, прошедших лечение и выписавшихся из стационара. У всех пациентов с ОКСпСТ при поступлении, вошедших в исследование, в результате обследования был диагностирован инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST.

Критерии включения: ОКСпСТ, осложненный КШ; мужчины и женщины; подписание пациентом добровольного информированного согласия.

Критерии исключения: острый коронарный синдром без подъема сегмента ST на электрокардиограмме; интеркуррентная соматическая патология, имеющая самостоятельное негативное влияние на прогноз (тяжелая гепатоцеллюлярная и дыхательная недостаточность, злокачественные новообразования с метастазами, острое нарушение мозгового кровообращения, развившееся в течение последнего месяца до или во время данной госпитализации); отказ пациента от включения в исследование.

Исследуемым пациентам при поступлении в стационар проводились общеклинические исследования, определялось содержание тропонинов, липидов, глюкозы, креатинина в крови, выполнялась электрокардиография и эхокардиография. Экстренно проводили коронароангиографию и ЧКВ.

Обследование пациентов выполнялось на основе информированного добровольного согласия больного согласно приказу № 3909н Минздравсоцразвития РФ от 23 апреля 2012г (зарегистрирован Минюстом РФ 5 мая 2012г под № 240821) с соблюдением этических принципов.

Статистическая обработка данных проводилась при помощи программы IBM SPSS Statistics 23. Выборку на принадлежность к нормальному распределению проверяли с помощью W-критерия Шапиро-Уилка. Количественные признаки представлены как средняя арифметическая вариационного ряда и её стандартное отклонение (M±SD) при нормальном распределении или медиана и интерквартильный размах (Me [Q25;Q75]) при распределении, отличном от нормального. Качественные данные выражены в виде абсолютных и процентных значений (n (%)). Анализ статистической значимости различий между количественными показателями проводили с помощью параметрического t-критерия Стьюдента или непараметрического U-критерия Манна-Уитни, между качественными признаками — критерия χ². Факторы, ассоциированные с вероятностью развития госпитальной летальности, выявляли с помощью метода простой логистической регрессии. Для обнаружения предикторов, независимо оказывающих влияние на госпитальную летальность, использовали множественную логистическую регрессию. Различия считались статистически значимыми при p < 0,05.

Результаты исследования

СреднийвозрастумершихпациентовсКШБбыл достоверно выше, чем выживших (71,8±7,31 и 59,5±6,18 лет соответственно, p=0,003) (табл. 1). Число больных старше 70 лет в I группе составило 32 (55,2%) человека, что значимо выше данного показателя во II группе (10 (22,7%), p=0,0004). Среди всех исследуемых пациентов с ОКСпST, осложненным КШБ, преобладали мужчины, но в группе умерших их было меньше, чем среди выживших (32 (55,2%) и 34 (73,9%) соответственно, p=0,049), за счет увеличения количества женщин (26 (44,8%) и 12 (26,1%) соответственно, p=0,049).

Таблица 1. Исходная сравнительная характеристика больных острым коронарным синдромом с подъемом сегмента ST, осложненным кардиогенным шоком
Table 1. Initial comparative characteristics of patients with acute coronary syndrome with ST-segment elevation complicated by cardiogenic shock

Признак/ Sign	Группа I/ Group I (n=58)	Группа II/ Group II (n=46)	p
Возраст, лет (M±SD) Age, years (M±SD)	71,8±7,31	59,5±6,18	0,003
Возраст >70 лет, n (%) Age >70 years, n (%)	32 (55,2)	10 (21,7)	0,0004
Женский пол, n (%) Female, n (%)	26 (44,8)	12 (26,1)	0,049
Мужской пол, n (%) Male, n (%)	32 (55,2)	34 (73,9)	0,049
Курение, n (%) Smoking, n (%)	33 (56,9)	24 (52,2)	0,635
АГ, n (%) AH, n (%)	52 (89,7)	35 (76,1)	0,064
Сахарный диабет, n (%) Diabetes mellitus, n (%)	20 (34,4)	10 (21,7)	0,157
Ожирение, n (%) Obesity, n (%)	23 (39,7)	17 (36,9)	0,781
Дислипидемия, n (%) Dyslipidemia, n (%)	46 (79,3)	34 (73,9)	0,521
ОПП, n (%) AKI, n (%)	39 (67,2)	22 (47,8)	0,046
ХБП в анамнезе, n (%) History of CKD, n (%)	32 (55,1)	9 (19,6)	0,0002
ПИКС, n (%) PICS, n (%)	30 (51,7)	9 (19,6)	0,001
ХСН с сохраненной ФВ, n (%) CHF with preserved EF, n (%)	2 (3,4)	15 (32,6)	0,00004
ХСН с промежуточной ФВ, n (%) CHF with intermediate EF, n (%)	12 (20,7)	14 (30,4)	0,259
ХСН с низкой ФВ, n (%) CHF with low EF, n (%)	36 (62,1)	12 (26,1)	0,0002
ОНМК в анамнезе, n (%) History of CVA, n (%)	4 (6,9)	6 (13,0)	0,295
ЧКВ в анамнезе, n (%) History of PCI, n (%)	5 (6,9)	4 (8,7)	0,989
Локализация острых ишемических изменений на ЭКГ: Localization of acute ischemic changes on the ECG:			
- передняя, n (%) - anterior, n (%)	24 (41,4)	15 (32,6)	0,364
- переднебоковая, n (%) - anterolateral, n (%)	7 (12,0)	5 (10,9)	0,317
- нижняя, n (%) - inferior, n (%)	27 (46,6)	26 (56,5)	0,851
Время от начала болевого синдрома до ЧКВ, мин (Me [Q25;Q75]) Time from the beginning of the pain syndrome to PCI, min (Me [Q25;Q75])	418,8 [379,1; 458,6]	214,5 [171,9; 257,1]	0,0001

Примечание: АГ — артериальная гипертензия; ОПП — острое повреждение почек; ХБП — хроническая болезнь почек; ПИКС — постинфарктный кардиосклероз; ХСН — хроническая сердечная недостаточность; ФВ — фракция выброса; ОНМК — острое нарушение мозгового кровообращения; ЧКВ — чрескожное коронарное вмешательство; ЭКГ — электрокардиография
Note: AH — arterial hypertension; AKI — acute kidney injury; CKD — chronic kidney disease; PICS — postinfarction cardiosclerosis; CHF — chronic heart failure; EF — ejection fraction; FC — functional class; CVA — acute cerebrovascular accident; PCI — percutaneous coronary intervention; ECG — electrocardiography

Не получено статистически значимых различий между группами по частоте встречаемости таких факторов сердечно-сосудистого риска, как курение, артериальная гипертензия, сахарный диабет, ожирение и дислипидемия. Хроническая болезнь почек, диагностированная до развития ОКСпСТ, встречалась чаще у умерших пациентов с КШ, чем среди выживших (32 (55,2%) и 9 (19,6%) соответственно, $p=0,0002$). Частота развития острого почечного повреждения была выше в группе наблюдения, чем в группе сравнения (39 (67,2%) и 22 (47,8%) соответственно, $p=0,046$). Инфаркт миокарда в анамнезе отмечен у 30 (51,7%) больных I группы и у 9 (19,6%) пациентов II группы ($p=0,001$). До развития ОКСпСТ среди умерших пациентов с КШ чаще, чем среди выживших, встречалась хроническая сердечная недостаточность с низкой фракцией выброса левого желудочка (36 (62,1%) и 12 (26,1%) соответственно, $p=0,0001$), III-IV функционального класса (32 (55,2%) и 11 (23,9%) соответственно, $p=0,001$). Не получено статистически значимых различий между сравниваемыми группами по частоте ЧКВ и острого нарушения мозгового кровообращения в анамнезе, а также по локализации острых ишемических изменений на электрокардиограмме.

При поступлении в стационар у умерших пациентов с ОКСпСТ, осложненным КШ, по сравнению с выжившими больными с КШ, отмечался достоверно более высокий уровень лейкоцитов ($13,1 \pm 1,01$ и $10,2 \pm 0,95$ $10^9/\text{л}$ соответственно, $p=0,0001$) и тропонина ($7905,1 \pm 710,22$ и $6134,3 \pm 811,18$ пг/мл соответственно, $p=0,001$) в крови (табл. 2). Исходно до проведения КАГ и ЧКВ у больных I группы, в сопоставлении со II группой, креатинин плазмы был значимо выше ($138,2 \pm 12,12$ и $116,8 \pm 10,22$ мкмоль/л соответственно, $p=0,002$), а скорость клубочковой фильтрации — ниже ($45,7 \pm 4,36$ и $51,3 \pm 3,12$ мл/мин/ $1,73 \text{ м}^2$ соответственно, $p=0,016$). По показателям липидограммы, а также уровню гемоглобина и глюкозы в крови достоверных различий между группами не получено.

Значение фракции выброса левого желудочка ниже 40% при поступлении в стационар наблюдалось у 46 (79,3%) и 27 (58,7%) пациентов I и II группы соответственно ($p=0,022$). Выявлены значимые различия между группой наблюдения и сравнения по величине конечно-систолического (48,7 [47,9;49,4] и 47,9 [47,3;48,5] мм соответственно, $p=0,013$) и конечно-диастолического (58,5 [57,9;59,1] и 57,1 [56,7;57,2] мм соответственно, $p=0,012$) размера левого желудочка.

Экстренная коронарография выполнена 48 (82,8%) умершим и всем 46 (100%) выжившим больным ОКСпСТ, осложненным КШ ($p=0,003$). Ангиография коронарных артерий в группе наблюдения не проводилась у 10 (17,2%) пациентов из-за крайне тяжелого состояния при поступлении и наступления смерти в течении часа с момента госпитализации.

По результатам коронарографии, у больных I группы наблюдалось достоверно чаще трехсосудистое поражение коронарного русла, чем у пациентов II группы (36 (75%) и 12 (26,1%) соответственно, $p=0,0001$),

а однососудистое — реже (1 (2,1%) и 27 (58,1%) соответственно, $p=0,0001$). У умерших пациентов с КШ, по сравнению с выжившими, выявлено значимо большее среднее число окклюзий (1,58 [0,97;2,19] и 1,13 [0,51;1,75] соответственно, $p=0,001$) и гемодинамически значимых стенозов (2,5 [1,75;3,25] и 2,1 [1,48;2,72] соответственно, $p=0,033$) венечных артерий. Хроническая окклюзия коронарной артерии, несвязанной с развитием ОКСпСТ, наблюдалась у 25 (52,1%) больных I группы и 12 (26,1%) пациентов II группы ($p=0,009$). Гемодинамически значимый стеноз ствола левой коронарной артерии встречался у 9 (18,8%) и 2 (4,3%) пациентов группы наблюдения и сравнения соответственно ($p=0,03$).

Таблица 2. Исходные лабораторно-инструментальные показатели у больных острым коронарным синдромом с подъемом сегмента ST, осложненным кардиогенным шоком (Me [Q25;Q75])
Table 2. Primary laboratory and instrumental indicators in patients with acute coronary syndrome with ST-segment elevation complicated by cardiogenic shock (Me [Q25;Q75])

Показатель/ Indicator	Группа I/ Group I (n=58)	Группа II/ Group II (n=46)	p
Лейкоциты, $10^9/\text{л}$ Leukocytes, $10^9/\text{л}$	13,1 [12,1;14,1]	10,2 [9,3;11,2]	0,0001
Гемоглобин, г/л Hemoglobin, g/l	139,8 [129,6;150,01]	143,9 [131,6;156,2]	0,124
Тропонин, пг/мл Troponin, pg/ml	7905,1 [7194,9;8615,3]	6134,3 [5323,1;6945,5]	0,001
Креатинин, мкмоль/л Creatinine, $\mu\text{mol/l}$	138,2 [126,1;150,3]	116,8 [106,6;127,02]	0,002
СКФ, мл/мин/ $1,73 \text{ м}^2$ GFR, ml/min/ $1,73 \text{ м}^2$	45,7 [41,3;50,06]	51,3 [48,2;54,4]	0,016
Глюкоза, ммоль/л Glucose, mmol/l	6,8 [5,7;7,9]	6,7 [5,7;7,7]	0,264
Общий холестерин, ммоль/л Total cholesterol, mmol/l	5,7 [5,3;6,1]	5,5 [5,2;5,8]	0,132
ЛНП, ммоль/л LDL, mmol/l	3,3 [3,1;3,6]	3,2 [2,9;3,5]	0,074
ЛВП, ммоль/л HDL, mmol/l	1,05 [0,96;1,14]	1,11 [0,98;1,22]	0,102
Триглицериды, ммоль/л Triglycerides, mmol/l	2,3 [1,7;2,8]	2,2 [1,7;2,7]	0,208
Фракция выброса ЛЖ, % LV ejection fraction, %	33,5 [30,3;36,7]	36,4 [32,1;40,8]	0,048
КСР ЛЖ, мм LVESD, mm	48,7 [47,9;49,4]	47,9 [47,3;48,5]	0,013
КДР ЛЖ, мм LVEDD, mm	58,5 [57,9;59,1]	57,1 [56,7;57,2]	0,012

Примечание: СКФ — скорость клубочковой фильтрации; ЛНП — липопротеины низкой плотности; ЛВП — липопротеины высокой плотности; ЛЖ — левый желудочек; КСР — конечно-систолический размер; КДР — конечно-диастолический размер
Note: GFR — glomerular filtration rate; LDL — low-density lipoproteins; HDL — high-density lipoproteins; LV — left ventricular ejection; LVESD — left ventricular end systolic diameter; LVEDD — left ventricular end diastolic diameter

ЧКВ было выполнено 43 (74,1%) умершим и 43 (93,5%) выжившим больным ОКСпСТ с КШ ($p=0,009$). Во всех случаях интракоронарное вмешательство закончилось стентированием симптомсвязанной артерии. Среднее число имплантированных стентов в группе наблюдения составило 1,52 [0,81;2,23], в группе сравнения — 1,43 [0,73;2,13] сосудистых протезов ($p=0,004$). Остальным пациентам I и II группы (5 (10,4%) и 3 (6,5%) соответственно, $p=0,023$) стентирование по результатам коронарографии не проводилось из-за множественного поражения венечного русла и/или технической невозможности интервенционного вмешательства. Безуспешным ЧКВ было у 13 (30,2%) умерших и 3 (7%) выживших больных ОКСпСТ, осложненным КШ, ($p=0,001$) и характеризовалось, прежде всего, наличием синдрома «no-reflow» в обеих группах (10 (23,3%) и 3 (7%) соответственно, $p=0,007$), а также острым тромбозом стента и смертью на операционном столе в группе наблюдения (2 (4,7%) и 1 (2,3%) соответственно).

Среднее время от начала болевого синдрома до проведения интракоронарного вмешательства было больше в группе умерших пациентов, чем выживших (418,8 [379,1;458,6] и 214,5 [171,9;257,1] минут соответственно, $p=0,0001$). Такая же тенденция наблюдалась и при изучении частоты ЧКВ, которые проведены позднее 6 часов от начала ангинозного статуса (28 (65,1%) и 6 (14%) соответственно, $p=0,0001$).

Внутриаортальная баллонная контрпульсация применялась у 12 (20,7%) пациентов I группы и у 6 (13%) больных II группы ($p=0,301$).

С помощью метода простой логистической регрессии в нашем исследовании обнаружены факторы, связанные с госпитальной летальностью у больных ОКСпСТ, осложненным КШ (табл. 3).

После проведения множественного логистического регрессионного анализа, пошагово включающего вышеперечисленные признаки, выявили значимые независимые переменные, влияющие на развитие неблагоприятного исхода у пациентов с ОКСпСТ, осложненным КШ (табл. 4). Для модели в целом χ^2 Вальда составил 6,676, $p < 0,01$.

Таблица 3. Факторы, ассоциированные с госпитальной летальностью у больных острым коронарным синдромом с подъемом сегмента ST, осложненным кардиогенным шоком
Table 3. Factors associated with hospital mortality in patients with acute coronary syndrome with ST-segment elevation complicated by cardiogenic shock

Признак/ Sign	ОШ/ OR	95% ДИ/ 95% CI	P
Возраст >70 лет Age >70 years	4,43	1,85-10,59	0,001
ХБП в анамнезе History of CKD	5,06	2,07-12,37	0,00001
ПИКС PICS	4,41	1,81-10,75	0,001
ХСН III-IV ФК CHF III-IV FC	3,92	1,64-9,19	0,001
Фракция выброса ЛЖ <40% LV ejection fraction <40%	2,69	1,12-6,41	0,031
Трехсосудистое поражение Three-vessel lesion	8,51	3,36-21,49	0,00001
Хроническая окклюзия КА Chronic CA occlusion	3,08	1,29-7,34	0,012
ЧКВ позднее 6 часов от начала болевого синдрома PCI later 6 hours after the onset of pain	11,51	3,96-33,44	0,00001
Невыполнение ЧКВ Unfulfilled PCI	5,02	1,35-18,53	0,01
Безуспешное ЧКВ Unsuccessful PCI	5,78	1,51-22,10	0,011

Примечание: ОШ — отношение шансов; ДИ — доверительный интервал; ХБП — хроническая болезнь почек; ПИКС — постинфарктный кардиосклероз; ХСН — хроническая сердечная недостаточность; ФК — функциональный класс; ЛЖ — левый желудочек; КА — коронарная артерия; ЧКВ — чрескожное коронарное вмешательство
Note: OR — odds ratio; CI — confidence interval; CKD — chronic kidney disease; PICS — postinfarction cardiosclerosis; CHF — chronic heart failure; FC — functional class; LV — left ventricle; CA — coronary artery; PCI — percutaneous coronary intervention

Таблица 4. Независимые предикторы госпитальной летальности у больных острым коронарным синдромом с подъемом сегмента ST, осложненным кардиогенным шоком
Table 4. Independent predictors of hospital mortality in patients with acute coronary syndrome with ST-segment elevation complicated by cardiogenic shock

Признак Sign	ОШ OR	95% ДИ 95% CI	χ^2 Вальда Wald χ^2	P
Фракция выброса ЛЖ <40% LV ejection fraction <40%	1,99	1,11-5,86	7,797	0,007
Трехсосудистое поражение Three-vessel lesion	5,91	1,55-22,53	6,769	0,009
ЧКВ позднее 6 часов от начала болевого синдрома PCI later 6 hours after the onset of pain	3,50	1,88-13,89	8,255	0,005

Примечание: ОШ — отношение шансов; ДИ — доверительный интервал; ЛЖ — левый желудочек; ЧКВ — чрескожное коронарное вмешательство
Note: OR — odds ratio; CI — confidence interval; LV — left ventricle; PCI — percutaneous coronary intervention

Обсуждение

По данным литературы, пожилой возраст является независимым предиктором неблагоприятного исхода у больных ОКСпСТ, осложненным КШ, что связано, прежде всего, с прогрессирующей дисфункцией левого желудочка на фоне острой коронарной патологии у этой категории пациентов [3, 9, 10]. Кроме того, возраст старше 65-70 лет у больных ОКСпСТ ассоциируется с высокой частотой развития КШ, наличием фоновых сердечно-сосудистых заболеваний [9] и таким организационным аспектом, как приверженность к консервативной стратегии ведения больных старшего возраста [10]. В представленном анализе большинство умерших пациентов с КШ были старше 70 лет, а средний возраст в группе наблюдения составил $71,8 \pm 7,3$ лет.

Согласно одним авторам, женский пол является фактором госпитальной летальности у пациентов с КШ, развившимся на фоне ОКСпСТ [9]. Другие исследователи, отметили, что у женщин с инфарктом миокарда, осложненным КШ, чаще наблюдались такие неблагоприятные клинические характеристики, как пожилой возраст, сахарный диабет, артериальная гипертензия и низкий сердечный выброс, но не выявили принадлежность к женскому полу в качестве независимого предиктора внутрибольничной смертности больных с КШ [11, 12, 13]. По нашим результатам, женщин в группе умерших пациентов было достоверно больше, чем среди выживших, но после регрессионного логистического анализа гипотеза о том, что женский пол может быть фактором риска госпитальной летальности у пациентов с ОКСпСТ, осложненным КШ, не подтвердилась (ОШ 2,3, 95% ДИ 0,99-5,32; $p=0,065$).

Полученные данные о том, что клиничко-анамнестическими предикторами летального исхода у больных ОКСпСТ с КШ являются наличие хронической болезни почек, постинфарктного кардиосклероза и хронической сердечной недостаточности высокого функционального класса, согласуются с результатами других исследований [3, 7, 14, 15].

В проанализированных нами группах уровень лейкоцитов и тропонинов в крови в первые сутки после госпитализации был достоверно выше у умерших пациентов с КШ. По данным литературы, в развитии и прогрессировании КШ при инфаркте миокарда определенную роль играет системная воспалительная реакция, которая имеет место при некрозе сердечной мышцы и прогрессирующей тканевой гипоксии на фоне шока, способствуя усугублению дисфункции миокарда [16]. Уровень провоспалительных факторов (интерлейкина-6, фактора некроза опухоли- α , С-реактивного белка и других) и лейкоцитов в крови коррелировал с тяжестью КШ и неблагоприятным исходом у пациентов с инфарктом миокарда [16, 17]. Есть исследования, которые отмечают, что степень повышения тропонинов в крови у больных ОКС имеет прогностическую ценность в развитии КШ и ранней смертности [18].

Высокий уровень креатинина плазмы ассоциируется с неблагоприятным прогнозом при ОКСпСТ, осложненным КШ [3, 14]. Согласно нашим данным исходно до ЧКВ показатель сывороточного креатинина был выше, а скорость клубочковой фильтрации ниже у умерших больных.

В основе патоморфологии КШ при инфаркте миокарда лежит снижение сократительной способности миокарда на фоне острой ишемии и некроза сердечной мышцы. Это приводит к формированию порочного круга, то есть уменьшению сердечного выброса и усугублению ишемии миокарда, что, в свою очередь, еще больше ухудшает систолическую функцию сердца [16]. В связи с этим, доказано, что снижение фракции выброса левого желудочка менее 40% является независимым фактором летального исхода у больных ОКСпСТ, осложненным КШ [3, 15], что нашло отражение и в нашей работе.

Проведенный анализ коронарограмм показал, что у умерших пациентов с КШ чаще, чем у выживших больных, наблюдалось множественное, трехсосудистое поражение коронарного русла и выявлялась хроническая окклюзия венечной артерии. Опубликован ряд исследований, которые оценивают многососудистое поражение венечного русла и наличие хронической окклюзии несвязанной с инфарктом миокарда артерии как факторы риска неблагоприятного прогноза у пациентов с КШ [16, 19]. Эти факторы, по-видимому, способны усугублять ишемию и систолическую дисфункцию миокарда, уже имеющиеся у больных ОКСпСТ на фоне КШ.

По современным рекомендациям первичное ЧКВ является предпочтительным методом реперфузии при ОКСпСТ, осложненном КШ [1]. Отказ от проведения интервенционного вмешательства или его неэффективность ассоциируются с высокой частотой ранней смертности у данной категории пациентов [10, 15]. Кроме того, прогностическую ценность имеют и сроки выполнения ЧКВ. Было доказано превосходство ранней реваскуляризации [12, 15], проведение интервенционного вмешательства в течение 6 часов после появления болей в груди связано с самой низкой смертностью у пациентов с КШ [16]. В нашем исследовании показатель времени от начала болевого приступа до ЧКВ был достоверно выше в группе умерших больных с КШ и составлял в среднем 7 часов. Полученные данные о возможном влиянии таких факторов, как невыполнение вмешательства, его безуспешность или проведение позднее 6 часов от начала ангинозного статуса, на внутрибольничную смертность у пациентов с ОКСпСТ, осложненным КШ, согласуются с данными литературы. Влияние этих предикторов, ассоциированных с ЧКВ, на госпитальную летальность у данной категории больных может быть сопряжено с объемом жизнеспособного миокарда, степенью систолической дисфункции левого желудочка и выраженностью КШ.

Согласно нашим результатам, умершим больным с КШ чаще, чем в группе сравнения, выполнялось множественное стентирование коронарных артерий.

Данное наблюдение можно объяснить тяжестью поражения венечного русла, наличием множественных стенотически-окклюзионных изменений коронарных артерий у этих пациентов, что требовало имплантации двух и более стентов для адекватной реперфузии миокарда.

Заключение

В проведенном исследовании риск госпитальной летальности у пациентов с ОКСпСТ, осложненным КШ, ассоциировался с наличием фракции выброса левого желудочка менее 40%, трехсосудистого поражения коронарного русла и проведением ЧКВ позднее 6 часов от начала болевого приступа. Выявление предикторов неблагоприятного течения КШ может способствовать оптимизации стратификации риска, выбору оптимальной тактики ведения больных ОКСпСТ с целью улучшения результатов их лечения и прогноза.

Список литературы/References:

- Бойцов С.А., Акчурин Р.С., Певзнер Д.В. и др. Кардиогенный шок — современное состояние проблемы. Российский кардиологический журнал. 2019; 24(10): 126-136. DOI: 10.15829/1560-4071-2019-10-126-136
Boitsov S.A., Akchurin R.S., Pevsner D.V. et al. Cardiogenic shock — current state of the problem. Rossiyskiy kardiologicheskii zhurnal. 2019; 24(10): 126-136. DOI: 10.15829/1560-4071-2019-10-126-136 [In Russian]
- Anderson M.L., Peterson E.D., Peng S.A. et al. Differences in the profile, treatment and prognosis of patients with cardiogenic shock by myocardial infarction classification. A report from NCDR. Circulation: Cardiovascular Quality and Outcomes. 2013; 6: 708-715. DOI: 10.1161/CIRCOUTCOMES.113.000262
- Harjola V.P., Lassus J., Sionis A. et al. Clinical picture and risk prediction of short-term mortality in cardiogenic shock. European Journal of Heart Failure. 2015; 17(5): 501-509. DOI: 10.1002/ehf.260
- Hosseiny D.A., Moloi S., Chandrasekhar J. et al. Mortality pattern and cause of death in a long-term follow-up of patients with STEMI treated with primary PCI. Open Heart. 2016; 3(1): e000405. DOI: 10.1136/openhrt-2016-000405
- Hunziker L., Radovanovic D., Jeger R. et al. Twenty-year trends in the incidence and outcome of cardiogenic shock in AMIS Plus Registry. Circulation: Cardiovascular Interventions. 2019; 12(4): 1-9. DOI: 10.1161/circinterventions.118.007293
- Rathod K.S., Koganti S., Iqbal M.B. et al. Contemporary trends in cardiogenic shock: Incidence, intra-aortic balloon pump utilisation and outcomes from the London Heart Attack Group. European Heart Journal: Acute Cardiovascular Care. 2017; 7(1): 16-27. DOI: 10.1177/2048872617741735
- Goldberg R.J., Samad N.A., Yarzelski J. et al. Temporal trends in cardiogenic shock complicating acute myocardial infarction. New England Journal of Medicine. 2019; 340(15): 1162-1168. DOI: 10.1056/nejm199904153401504
- Wayangankar S.A., Bangalore S., McCoy L.A. et al. Temporal trends and outcomes of patients undergoing percutaneous coronary interventions for cardiogenic shock in the setting of acute myocardial infarction. JACC: Cardiovascular Interventions. 2016; 9(4): 341-351. DOI: 10.1016/j.jcin.2015.10.039
- Goldberg R.J., Spencer F.A., Gore J.M. et al. Thirty-year trends (1975 to 2005) in the magnitude of, management of and hospital death rates associated with cardiogenic shock in patients with acute myocardial infarction: a population-based perspective. Circulation. 2009; 119(9): 1211-1219. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.108.814947
- Aissaoui N., Puymirat E., Tabone X. et al. Improved outcome of cardiogenic shock at the acute stage of myocardial infarction: a report from the USIK 1995, USIC 2000, and FAST-MI French Nationwide Registries. Eur Heart J. 2012; 33: 2535-2543. DOI: 10.1093/eurheartj/ehs264
- Fengler K., Fuernau G., Desch S. et al. Gender differences in patients with cardiogenic shock complicating myocardial infarction: a substudy of the IABP-SHOCK II-trial. Clin Res Cardiol. 2015; 104: 71-78. DOI: 10.1007/s00392-014-0767-2
- Hashmi K.A., Abbas K., Hashmi A.A. et al. In-hospital mortality of patients with cardiogenic shock after acute myocardial infarction; impact of early revascularization. BMC Res Notes. 2018; 11: 721. DOI: 10.1186/s13104-018-3830-7
- Wong S.C., Sleeper L.A., Monrad E.S. et al. Absence of gender differences in clinical outcomes in patients with cardiogenic shock complicating acute myocardial infarction. A report from the SHOCK Trial Registry. J Am Coll Cardiol. 2001; 38(5): 1395-1401. DOI: 10.1016/S0735-1097(01)01581-9
- Fuernau G., Poenisch C., Eitel I. et al. Prognostic impact of established and novel renal function biomarkers in myocardial infarction with cardiogenic shock: A biomarker substudy of the IABP-SHOCK II-trial. Int J Cardiol. 2015; 191: 159-166. DOI: 10.1016/j.ijcard.2015.04.242
- Hochman J.S., Buller C.E., Sleeper L.A. et al. Cardiogenic shock complicating acute myocardial infarction — etiologies, management and outcome: a report from the SHOCK Trial Registry. Journal of the American College of Cardiology. 2000; 36(3): 1063-1070. DOI: 10.1016/S0735-1097(00)00879-2
- Reynolds H.R., Hochman J.S. Cardiogenic shock. Current concepts and improving outcomes. Circulation. 2008; 117: 686-697. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.106.613596
- Patel M.R., Mahaffey K.W., Armstrong P.W. et al. Prognostic usefulness of white blood cell count and temperature in acute myocardial infarction (from the CARDINAL Trial). J Am Coll Cardiol. 2005; 95: 614-618. DOI: 10.1016/j.amjcard.2004.11.008
- Jolly S.S., Shenkman H., Brieger D. et al. Quantitative troponin and death, cardiogenic shock, cardiac arrest and new heart failure in patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndromes (NSTE ACS): insights from the Global Registry of Acute Coronary Events. Heart. 2011; 97: 197-202. DOI: 10.1136/hrt.2010.195511
- Hoebers L.P., Vis M.M., Claessen B.E. et al. The impact of multivessel disease with and without a co-existing chronic total occlusion on short- and long-term mortality in ST-elevation myocardial infarction patients with and without cardiogenic shock. Eur J Heart Fail. 2013; 15: 425-432. DOI: 10.1093/eurjhf/hfs182

И.А. Кривотулова, Т.В. Чернышева

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Оренбургский государственный медицинский университет»
Министерства здравоохранения Российской Федерации, Оренбург, Россия

РЕВМАТОИДНЫЙ АРТРИТ: КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНЫЕ И УЛЬТРАЗВУКОВЫЕ ПАРАЛЛЕЛИ

I.A. Krivotulova, T.V. Chernysheva

Orenburg State Medical University, Orenburg, Russia

Rheumatoid Arthritis: Clinical-Laboratory and Ultrasound Parallels

Резюме

Цель. Установить взаимосвязь показателей сывороточного адипонектина и лептина у больных ревматоидным артритом с клиническими данными, серологическими показателями, активностью заболевания, результатами ультразвукового исследования опорно-двигательного аппарата и рентгенологическим поражением суставов. **Материалы и методы.** В статье представлена сравнительная характеристика уровней адипокинов среди 64 женщин с диагнозом ревматоидный артрит (I группа) и 30 здоровых женщин (II группа). У больных ревматоидным артритом выявлена зависимость уровней адипокинов от клинико-лабораторных, ультразвуковых и рентгенологических изменений. **Результаты.** Концентрация адипонектина была значительно выше у больных ревматоидным артритом по сравнению с группой здоровых ($p < 0,0001$) и имела достоверные корреляционные связи с рентгенологическими изменениями в суставах ($r=0,4$; $p < 0,001$) и длительностью приема метотрексата ($r=0,4$; $p < 0,001$) и глюкокортикостероидов ($r=0,3$; $p < 0,05$). Уровень лептина у больных ревматоидным артритом и контрольной группы был примерно одинаковым. Однако, были отмечены положительные взаимосвязи между уровнем лептина и числом болезненных суставов ($r=0,5$; $p < 0,0001$), уровнями С-реактивного белка ($r=0,3$; $p < 0,05$) и интерлейкина-17 ($r=0,3$; $p < 0,05$), индексом Disease Activity Score 28 ($r=0,4$; $p < 0,001$), а также усилением кровотока при доплерографии ($r=0,4$; $p < 0,001$). **Заключение.** Таким образом, у больных ревматоидным артритом отмечается значительное повышение уровня адипонектина по сравнению с группой здоровых, что связано с выраженными деструктивными изменениями в суставах и длительностью приема метотрексата и глюкокортикостероидов. Однако, положительная взаимосвязь между показателями активности заболевания и наличием доплеровского сигнала отмечается только у лептина.

Ключевые слова: адипонектин; лептин; ультразвуковое исследование суставов

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 03.04.2021 г.

Принята к публикации 01.07.2021 г.

Для цитирования: Кривотулова И.А., Чернышева Т.В. РЕВМАТОИДНЫЙ АРТРИТ: КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНЫЕ И УЛЬТРАЗВУКОВЫЕ ПАРАЛЛЕЛИ. Архив внутренней медицины. 2021; 11(4): 271-276. DOI: 10.20514/2226-6704-2021-11-4-271-276

Abstract

Purpose. To establish the relationship of serum adiponectin and leptin with clinical data, serological parameters, disease activity, results of ultrasound examination of the musculoskeletal system and X-ray damage of joints in rheumatoid arthritis patients. **Materials and methods.** The article presents a comparative characteristic of adipokine levels among 64 women diagnosed with rheumatoid arthritis (group I) and 30 healthy women (group II). The dependence of adipokine levels on clinical, laboratory, ultrasound and radiological changes was revealed in patients with rheumatoid arthritis. **Results.** The concentration adiponectin level was significantly higher in rheumatoid arthritis patients compared to the control group ($p < 0.0001$) and had significant correlations with radiological changes in the joints ($r=0.40$; $p < 0.001$) and the intake duration of methotrexate ($r=0.4$; $p < 0.001$) and glucocorticosteroids ($r=0.3$; $p < 0.05$). The level of leptin in the blood serum of women with rheumatoid arthritis and healthy individuals was

*Контакты: Ирина Алексеевна Кривотулова, e-mail: irinka-1992@mail.ru

*Contacts: Irina A. Krivotulova, e-mail: irinka-1992@mail.ru

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-1530-4205>

approximately the same. However, there were positive correlations between the level of leptin and of the tender joint count ($r=0.5$; $p<0.0001$), the levels of C-reactive protein ($r=0.3$; $p<0.05$) and interleukin-17 ($r=0.3$; $p<0.05$), the index Disease Activity Score 28 ($r=0.4$; $p<0.001$) and increased blood flow during Doppler imaging ($r=0.4$; $p<0.001$). **Conclusion.** Thus, patients with rheumatoid arthritis have a significant increase in the level of adiponectin compared to the health group, which is associated with pronounced destructive changes in the joints and the intake duration of methotrexate and glucocorticosteroids. However, a positive relationship between the indicators of disease activity and the presence of a Doppler signal is observed only in leptin.

Key words: *adiponectin; leptin; ultrasound examination of joints*

Conflict of interests

The authors declare no conflict of interests

Sources of funding

The authors declare no funding for this study

Article received on 03.04.2021

Accepted for publication on 01.07.2021

For citation: Krivotulova I.A., Chernysheva T.V. Rheumatoid Arthritis: Clinical-Laboratory and Ultrasound Parallels. The Russian Archives of Internal Medicine. 2021; 11(4): 271-276. DOI: 10.20514/2226-6704-2021-11-4-271-276

АЦЦП — антитела к циклическому цитруллинированному пептиду, ГКС — глюкокортикостероиды, ИЛ-17 — интерлейкин-17, ИМТ — индекс массы тела, ЛЗС — лучезапястный сустав, МТХ — метотрексат, НПВП — нестероидные противовоспалительные препараты, РА — ревматоидный артрит, РФ — ревматоидный фактор, СРБ — С-реактивный белок, УЗИ — ультразвуковое исследование, ЧБС — число болезненных суставов, ЧПС — число припухших суставов, ФНО- α — фактор некроза опухоли- α , ЭД — энергетический доплер, DAS28 — Disease Activity Score 28, PD — Power Doppler, RA — rheumatoid arthritis, SJC — swollen joint count, TJC — tender joint count, US — ultrasound examination, WJ — wrist joint

Введение

Ревматоидный артрит (РА) — одно из наиболее часто встречающихся тяжелых иммуновоспалительных заболеваний человека, которое характеризуется хроническим эрозивным артритом и системным поражением внутренних органов и приводит к ранней инвалидности и сокращению продолжительности жизни, что и обуславливает его высокую социальную значимость [1]. Патогенетические механизмы РА до сих пор активно изучаются. Ряд исследований показали, что жировая ткань принимает активное участие в развитии системного воспаления при РА, продуцируя провоспалительные цитокины и гормоны жировой ткани (адипоцитокينات), способные самостоятельно модулировать воспалительные и деструктивные процессы в суставах при РА [2, 3].

Однако данные о про- и противовоспалительной роли адипокинов в патогенезе РА остаются малоизученными, что определяет актуальность данного исследования.

Цель

Установить взаимосвязь показателей сывороточного адипонектина и лептина у больных РА с клиническими данными, серологическими показателями, активностью заболевания, результатами ультразвукового исследования (УЗИ) опорно-двигательного аппарата и рентгенологическим поражением суставов.

Материалы и методы

Проведено клинико-лабораторное и УЗИ 64 женщин с достоверным диагнозом РА согласно классификационным критериям РА (American College of Rheumatology) / European League Against Rheumatism, 2010г) [1], проходивших обследование в клинике

адаптационной терапии Оренбургского государственного медицинского университета с сентября 2018г по сентябрь 2020г. Средний возраст больных РА — $46,1\pm 7,1$ лет, средняя продолжительность заболевания составила $8,3\pm 5,8$ лет. Большинство обследованных 52 (81,3%) были серопозитивными по ревматоидному фактору (РФ).

Критерии включения: возраст пациента старше 18 лет.

Критерии исключения составили травмы и операции на кистях рук в течение последних 6 месяцев, наличие другого установленного ревматологического заболевания, онкологического заболевания, беременность и лактация, наличие острых или обострение хронических инфекций на момент обследования, сахарный диабет.

Исследование было одобрено локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО ОрГМУ Минздрава России (протокол № 208 от 28.09.2018г). Все пациенты подписали информированное согласие.

Пациенты с РА прошли общеклиническое исследование, которое включало в себя оценку числа болезненных суставов (ЧБС) (среднее значение — $10,0\pm 7,4$), числа припухших суставов (ЧПС) (среднее значение — $4,4\pm 2,8$), длительность утренней скованности (среднее значение — $100,8\pm 54,4$ мин), общую оценку интенсивности болевого синдрома пациентом по 100-миллиметровой визуально-аналоговой шкале [1] (среднее значение — $46,2\pm 23,5$). Активность заболевания оценивалась по индексу DAS28 (Disease Activity Score 28) [1] (среднее значение — $4,4\pm 1,7$): ремиссия, низкая, средняя и высокая активность заболевания отмечалась у 11 (17,2%), 9 (14,0%), 32 (50,0%) и 12 (18,8%) пациентов соответственно. Рентгенологическая стадия была определена согласно модифицированной классификации Штейн-брокера [1]: I, II, III и IV рентгенологические стадии

заболевания были выявлены у 6 (9,4%), 37 (57,8%), 17 (26,6%) и 4 (6,3%) пациентов соответственно. Функциональная недостаточность опорно-двигательного аппарата оценивалась согласно клиническим классификационным критериям РА (2007г) [1]: I, II, III и IV функциональные классы определялись у 6 (9,4%), 36 (56,3%), 20 (31,3%) и 2 (3,1%) больных соответственно.

В контрольную группу вошли 30 женщин без воспалительных заболеваний суставов, сходных по полу, возрасту и индексу массы тела (ИМТ) с больными РА.

ИМТ рассчитывался по формуле: $ИМТ = \frac{вес(кг)}{рост(м)^2}$ [4]. Среднее значение ИМТ у больных РА было $26,3 \pm 6,2$ кг/м², у здоровых лиц — $24,6 \pm 5,0$ ($p > 0,05$).

У всех обследуемых были оценены показатели следующих лабораторных анализов: РФ, антител к циклическому цитруллинированному пептиду (АЦЦП), С-реактивного белка (СРБ) в сыворотке крови.

Концентрации фактора некроза опухоли-α (ФНО-α), интерлейкина-17 (ИЛ-17), адипонектина и лептина определяли иммуноферментным анализом ELISA на микропланшетном фотометре Bio-Rad Model 680 с помощью коммерческих наборов Bender MedSystems (Австрия-США), Mediagnost (Германия) и Diagnostics Biochem Canada Inc. (Канада) соответственно.

Нами проводилось УЗИ для определения воспалительных и деструктивных изменений в 30 суставах у каждого больного РА (лучезапястных (ЛЗС), с первого по пятый пястно-фаланговых, со второго по пятый проксимальных и дистальных межфаланговых суставах и первом межфаланговом суставе с ладонной и дорсальной сторон на обеих руках) на аппарате «Philips EPIQ 7» мультислотным линейным датчиком с частотой 4-18 МГц и использованием энергетического доплера (ЭД), которое включало в себя выявление суставного выпота, гипертрофии синовиальной оболочки, ее васкуляризации (наличия сосудистого сигнала), эрозивных изменений в суставах кистей рук, а также оценку состояния периапартулярных тканей для обнаружения теносиновита на тыльной и ладонной

поверхностях кисти. Таким образом, нами было обследовано 1920 суставов у больных РА.

В нашей работе мы использовали термин «синовит», объединяющий в себе понятия «суставной выпот» и «гипертрофия синовиальной оболочки».

На момент осмотра 29 (45,3%) пациентов с РА получали терапию, включавшую болезнь-модифицирующие антиревматические препараты (метотрексат (MTX) в комбинации с фолиевой кислотой, гидроксихлорхин, лефлунамид); 7 больных (10,9%) принимали глюкокортикостероиды (ГКС) перорально, комбинацию болезнь-модифицирующих антиревматических препаратов + ГКС — 12 пациентов (18,8%). 9 (14,1%) больных РА принимали нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП).

Для статистического анализа была использована программа STATISTICA, 12.0. Качественные показатели приведены как абсолютное количество и процент от общего числа. Для оценки достоверности различий между значениями использовался U-критерий Манна-Уитни. Для выявления взаимосвязей между переменными вычислялся коэффициент парной корреляции Спирмена. Значения считались достоверными при $p \leq 0,05$. Для определения степени согласованности между результатами двух методов обследования использовался коэффициент каппа Коэна (κ), значения которого при $\kappa < 0,2$ отражает плохое, 0,2-0,40 — посредственное, 0,41-0,60 — умеренное, 0,61-0,80 — хорошее и $> 0,81$ — отличное согласие [5].

Результаты

В таблице 1 представлена сравнительная оценка результатов физикального осмотра и УЗ-обследования пациентов с РА.

При УЗИ в В-режиме были выявлены воспалительные изменения в виде синовита и теносиновита в 965 (50,3%) суставах у больных РА, в то время как клинические проявления артрита (ЧБС и ЧПС) были отмечены в 755 (39,3%) (табл. 1). Обнаруженные УЗИ-признаки

Таблица 1. Сравнительная оценка клинических симптомов артрита и УЗ-признаков воспаления в В-режиме в ЛЗС и мелких суставах кистей рук при РА, n (%)
Table 1. Comparative assessment of clinical symptoms of arthritis and US signs of inflammation in WJ and small joints of the hands by B-mode US in RA, n (%)

РА/РА (n=1920)				
УЗ-признаки/ US-signs	Клинические проявления воспаления в суставе/ Clinical manifestations of inflammation in the joint			
	ЧБС и ЧПС/ TJC and SJC	ЧБС/ TJC	ЧПС/ SJC	Отсутствие ЧБС и ЧПС/ No TJC and SJC
Синовит и теносиновит/ Synovitis and tenosynovitis	96/5,0	11/0,6	4/0,2	13/0,7
Только синовит/ Only synovitis	154/8,0	58/3,0	96/5,0	167/8,7
Только теносиновит/ Only tenosynovitis	123/6,4	186/9,7	27/1,4	30/1,6
Отсутствие УЗ-признаков/ Absence of US-signs	6/0,3	58/3,0	4/0,2	887/46,2

Таблица 2. Сравнительная оценка клинических симптомов артрита и выявленных с помощью ЭД признаков гиперваскуляризации синовиальной оболочки в и мелких суставах кистей рук при РА, n (%)
Table 2. Comparative assessment of clinical symptoms of arthritis and signs of hypervascularization of synovial stratum in the WJ and small joints of the hands detected with using PD US in RA, n (%)

УЗ-признаки/ US-signs	РА/РА (n=1920)			
	Клинические проявления воспаления в суставе/ Clinical manifestations of inflammation in the joint			
	ЧБС и ЧПС/ TJC and SJC	ЧБС/ TJC	ЧПС/ SJC	Отсутствие ЧБС и ЧПС/ No TJC and SJC
Наличие сигнала / Signal present	146/7,6	96/5,0	68/3,5	90/4,7
Отсутствие сигнала / Signal absent	248/12,9	215/11,2	58/3,0	995/51,8

воспаления в 210 (10,9%) суставах при РА не были выявлены при клиническом осмотре (табл. 1). В то же время, отмеченные при клиническом обследовании отечность и/или болезненность в 68 (3,5%) суставах у больных РА не получили подтверждения при УЗИ (табл.1).

При сравнении данных клинического осмотра и УЗИ согласованность результатов обследований были отмечены в 85,5% случаев (κ=0,7) у больных РА.

Наличие доплеровского сигнала было выявлено в 400 (20,8%) суставах при РА, из которых в 310 (16,2%) суставах отмечались клинические проявления артрита (табл. 2). Доплеровский сигнал не был зарегистрирован в 1516 (78,9%) суставах при РА, из которых в 521 (27,1%) суставах соответственно отмечались отечность и/или болезненность (табл. 2).

Согласие результатов клинического осмотра и УЗИ в режиме ЭД составила 68,3% (κ=0,3) при РА.

При определении взаимосвязи между УЗ- и клинико-лабораторными данными были выявлены корреляции между УЗ-признаками синовита при исследовании в В-режиме и режиме ЭД (r=0,4; p <0,001) и ЧПС (r=0,5; p <0,0001). Значимые корреляционные связи определялись между наличием доплеровского сигнала и уровнями СРБ (r=0,5; p <0,0001) и АЦЦП (r=0,3; p <0,05), а также более высокими показателями индекса DAS28-СРБ (r=0,5; p <0,0001).

Сывороточный уровень адипонектина у больных РА был значительно выше по сравнению с группой контроля (p <0,0001). Уровень лептина в сыворотке крови у женщин с РА и здоровых лиц был примерно одинаковым (табл. 3).

Таблица 3. Концентрации адипоцитокинов в сыворотке крови больных РА и контрольной группы
Table 3. Adipocytokine concentrations in the blood serum of RA patients and the control group

Адипоцитокин/ Adipocytokine	Пациенты с РА/ RA patients (n=64)	Контроль/ Control group (n=30)	p
Адипонектин (нг/мл)/ Adiponectin (ng/ml), M±σ	40,9±13,6	22,8±11,3	p <0,0001
Лептин (нг/мл)/ Leptin (ng/ml), M±σ	18,1±14,0	16,6±11,4	н.д./ nr

Примечание: н.д.-недостоверно
Note: nr — not reliable

При РА отмечена отрицательная корреляционная связь между концентрациями адипонектина и лептина (r=-0,3; p <0,05). Уровень сывороточного адипонектина отрицательно коррелировал с уровнем СРБ (r=-0,3; p <0,05). При этом были обнаружены значимые корреляционные связи между рентгенологической стадией РА и уровнем адипонектина (r=0,4; p <0,001). Так же, были отмечены дополнительные корреляции между уровнем адипонектина и длительностью приема МТХ (r=0,4; p <0,001) и ГКС (r=0,4; p <0,001) (табл. 4).

Нами была отмечена положительная корреляционная связь между уровнем лептина и ИМТ (r=0,6; p <0,0001). Кроме того, были выявлены достоверные корреляции между уровнем сывороточного лептина и длительностью утренней скованности суставов (r=0,3; p <0,05), ЧБС (r=0,5; p <0,0001), а также уровнем СРБ (r=0,3; p <0,05) и индексом DAS28 (r=0,4; p <0,001) у пациентов с РА. У больных РА увеличение концентрации ИЛ-17 ассоциировалось с повышением уровня лептина (r=0,3; p <0,05). Однако, нами не были обнаружены достоверные корреляции между концентрациями сывороточных адипокинов и уровнями РФ и АЦЦП (табл. 4).

Как видно из таблицы 4, наряду с ИМТ сывороточный лептин показал высокие корреляции с ЧБС, уровнями СРБ, а также индексом DAS28, указывающими на активность заболевания. В то время, как адипонектин имел достоверные корреляционные связи с рентгенологическими изменениями в суставах и приемом лекарственных препаратов (МТХ и ГКС).

Также, была отмечена положительная корреляционная связь между концентрацией лептина и наличием доплеровского сигнала (r=0,4; p <0,001) (табл. 4).

Обсуждение

Большинство предыдущих исследований показали, что концентрации сывороточного лептина [2, 6, 7] и адипонектина [2, 7] выше у больных РА, чем у здоровых лиц, в то же время, низкие уровни данных адипокинов при РА также были зарегистрированы [2, 6]. Представленные нами результаты показали значительное повышение уровня адипонектина у больных РА (p <0,0001) относительно группы контроля. Однако, тенденции к повышению концентрации лептина у женщин с РА отмечено не было.

Таблица 4. Корреляционные связи между уровнями адипоцитокинов у больных РА и клиническими проявлениями заболевания, лабораторными параметрами, активностью заболевания, УЗ-признаками суставного воспаления и рентгенологической стадией

Table 4. Correlations between adipocytokine levels in RA patients and clinical manifestations of the disease, laboratory parameters, disease activity, US-signs of joint inflammation and X-ray stage

Показатели/ Indicators	Адипонектин (нг/мл)/ Adiponectin (ng/ml)	Лептин (нг/мл)/ Leptin (ng/ml)
	r	r
Возраст (годы) / Age (years)	0,2	0,1
ИМТ (кг/м ²) / BMI (kg/m ²)	-0,1	0,6****
Длительность заболевания (годы)/ Duration of disease (years)	-0,1	-0,1
Утренняя скованность (мин) Morning stiffness (min)	-0,1	0,3*
ЧБС / TJC	0,1	0,5****
ЧПС / SJC	-0,2	0,1
DAS28-СРБ / DAS28-CRP	-0,2	0,38**
СРБ (мг/л) / CRP (mg/l)	-0,2	0,32*
РФ (Ед/мл) / RF (U/mL)	0,2	-0,1
АЦЦП (Ед/мл) / A-CCP (U/mL)	0,1	-0,2
ФНО-α (пкг/мл) / TNF-α (pkg/ml)	-0,1	0,1
ИЛ-17 (пкг/мл) / IL-17 (pkg/ml)	-0,2	0,3*
Рентгенологическая стадия/ X-Ray stage	0,4***	-0,2
УЗ-признаки/US-signs:		
Синовит/Synovitis	-0,2	0,1
Теносиновит/Tenosynovitis	-0,2	0,1
Гиперваскуляризация синови/	-0,2	0,4****
Hypervascularization of synovia		
Длительность приема МТХ (годы)/ Intake duration of MTX (years)	0,4***	0,1
Длительность приема ГКС (мес)/ Intake duration of GCS (months)	0,4**	0,2
Прием НПВП/ Intaking NSAIDs	0,1	0,1

Примечание: * — $p \leq 0,05$; ** — $p < 0,01$; *** — $p < 0,001$; **** — $p < 0,0001$

Note: * — $p \leq 0,05$; ** — $p < 0,01$; *** — $p < 0,001$; **** — $p < 0,0001$

Ряд авторов отмечает противовоспалительную роль адипонектина в организме человека, однако, при РА уровень данного адипокина напрямую не коррелирует с активностью заболевания [7, 8], что подтверждают результаты нашего исследования.

Нами была отмечена значимая корреляционная связь между уровнем адипонектина и рентгенологической стадией РА ($p < 0,001$), что соответствует данным ряда исследований, отмечающих взаимосвязь между высоким уровнем адипонектина и рентгенологическими маркерами суставной деструкции (эрозией и сужением суставной щели) [9, 10].

В настоящем исследовании уровень адипонектина в сыворотке крови достоверно коррелировал с длительностью приема МТХ и ГКС, что соответствует результатам исследований других авторов [3, 7]. Ряд исследователей сообщили о реципрокном подавлении продукции адипонектина в жировой ткани ФНО-α. Так как, МТХ и ГКС ингибируют выработку провоспалительных цитокинов, в том числе ФНО-α, что может служить причиной повышения уровня адипонектина в сыворотке крови у больных РА [3].

В большинстве предшествующих исследований отмечена позитивная корреляционная связь между уровнем лептина и ИМТ [2], что наблюдается и в нашей работе. Кроме того, высказано предположение, что лептин может играть роль провоспалительного цитокина при РА [2, 7]. Нами были выявлены значимые положительные взаимосвязи между уровнем лептина и показателями активности заболевания (ЧБС, уровнем СРБ, индексом DAS28-СРБ) и утренней скованностью суставов, что согласуется с результатами работ ряда авторов [2, 6, 7]. Также, в нашем исследовании уровень сывороточного лептина положительно коррелировал с концентрацией провоспалительного цитокина (ИЛ-17). Deng J., et al. предположили, что лептин стимулирует дифференцировку CD4+ Т-лимфоцитов по Th-17-пути [11], что объясняет полученные данные.

С развитием методов визуализации появились такие понятия как «субклинический синовит» и «субклинический теносиновит» [12, 13]. Ряд исследователей отмечает расхождение результатов клинической и УЗ-оценок воспалительных изменений в суставах [14, 15], что получило подтверждение в нашей работе: УЗИ показало большее число суставов с признаками воспаления по сравнению с данными физикального осмотра у больных РА ($p < 0,0001$). При этом, доля ложноотрицательных результатов была незначительной и составила 3,5% при РА.

Seronis A., et al. отмечает в своей работе корреляционную связь между УЗ-признаками синовита и теносиновита при исследовании в В-режиме и режиме ЭД и ЧПС [16] у больных РА, что соответствует результатам нашего исследования.

При определении соотношения между УЗ- и лабораторными данными нами были выявлены тесные корреляционные связи между усилением кровотока при доплерографии и уровнями СРБ и АЦЦП ($p < 0,0001$; $p < 0,05$) и более высокими значениями индекса DAS28-СРБ ($p < 0,0001$). Наши результаты нашли подтверждение в работах Xu H., et al. [14], свидетельствующих о том, что ЭД лучше, чем В-режим отражает активность заболевания. Также, была отмечена положительная корреляционная связь между концентрацией лептина и наличием доплеровского сигнала ($p < 0,001$), что согласуется с результатами исследования Sherin H.H., et al. [17], наблюдавших умеренное повышение среднего уровня лептина в сыворотке крови у пациентов с усилением кровотока при доплерографии.

Полученные данные позволяют предположить наличие патогенетической связи между гормонами жировой ткани и воспалительно-деструктивными процессами в суставах.

Вывод

Таким образом, у больных РА отмечается значительное повышение уровня адипонектина по сравнению с группой здоровых, что связано с выраженными деструктивными изменениями в суставах и длительностью приема МТХ и ГКС. Концентрация лептина у больных РА и здоровых лиц примерно одинаковая. Однако, отмечается положительная взаимосвязь между уровнем лептина и показателями активности заболевания (ЧБС, уровнем СРБ и ИЛ-17, индексом DAS28-СРБ) и усилением кровотока при доплерографии, что указывает на его роль как провоспалительного цитокина.

Вклад авторов:

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

Кривотулова И.А. (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-1530-4205>): концепция и дизайн исследования, получение данных, анализ и интерпретация данных, написание статьи, утверждение итогового варианта текста рукописи

Чернышева Т.В. (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-9645-5816>): концепция и дизайн исследования, получение данных, анализ и интерпретация данных, написание статьи, утверждение итогового варианта текста 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

Krivotulova I.A. (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-1530-4205>): research concept and design, obtaining data, analyzing and interpreting data, writing articles, approving the final version of the publication

Chernysheva T.V. (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-9645-5816>): research concept and design, obtaining data, analyzing and interpreting data, writing articles, approving the final version of the publication

Список литературы/ References:

- Насонов Е.Л., редактор. Ревматология: клинические рекомендации. Москва, ГЭОТАР-Медиа. 2017; 464 с.
Nasonov E.L., redaktor. Revmatologiya: klinicheskie rekomendatsii [Rheumatology. Clinical guidelines. Moscow, GEOTAR-Media. 2017; 464 p. [in Russian].
- Fatel E.C.S., Rosa F.T., Simao A.N.C., et al. Adipokines in rheumatoid arthritis. *Advances in Rheumatology*. 2018; 58(1): 25. doi.org/10.1186/s42358-018-0026-8.
- Neumann E., Frommer K.W., Vasile M., et al. Adipocytokines as driving forces in rheumatoid arthritis and related inflammatory diseases? *Arthritis & Rheumatology*. 2011; 63(5): 1159-1169. doi: 10.1002/art.30291.
- Дедов И.И., Мельниченко Г.А., Шестакова М.В. и др. Национальные клинические рекомендации по лечению морбидного ожирения у взрослых. Пересмотр 3-й (Лечение морбидного ожирения у взрослых). Ожирение и метаболизм. 2018; 15(1): 53-70. doi: 10.14341/OMET2018153-70
Dedov I.I., Mel'nichenko G.A., Shestakova M.V. et al. Russian national clinical recommendations for morbid obesity treatment in adults. 3rd revision (Morbid obesity treatment in adults). *Obesity and Metabolism*. 2018; 15(1): 53-70. doi: 10.14341/OMET2018153-70 [in Russian].
- Viera A.J., Garrett J.M. Understanding interobserver agreement: the kappa statistic. *Family Medicine*. 2005; 37(5): 360-363.
- Tian G., Liang J.-N., Wang Z.-Y., et al. Emerging role of leptin in rheumatoid arthritis. *Clinical & Experimental Immunology*. 2014; 177(3): 557-570. doi: 10.1111/cei.12372.
- Yoshino T., Kusunoki N., Tanaka N., et al. Elevated serum levels of resistin, leptin, and adiponectin are associated with C-reactive protein and also other clinical conditions in rheumatoid arthritis. *Internal Medicine*. 2011;50(4):269-75. doi: 10.2169/internalmedicine.50.4306.
- Dessein P.H., Norton G.R., Badenhurst M., et al. Rheumatoid arthritis impacts on the independent relationships between circulating adiponectin concentrations and cardiovascular metabolic risk. *Mediators of Inflammation*. 2013; 2013: 461849. doi: 10.1155/2013/461849.
- Giles J.T., van der Heijde D.M., Bathon J.M. Association of circulating adiponectin levels with progression of radiographic joint destruction in rheumatoid arthritis. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2011; 70(9): 1562-1568. doi: 10.1136/ard.2011.150813.
- Meyer M., Sellam J., Fellahi S., et al. Serum level of adiponectin is a surrogate independent biomarker of radiographic disease progression in early rheumatoid arthritis: results from the ESPOIR cohort. *Arthritis Research & Therapy*. 2013; 15(6): R210. doi: 10.1186/ar4404.
- Deng J., Liu Y., Yang M., et al. Leptin exacerbates collagen-induced arthritis via enhancement of Th17 cell response. *Arthritis & Rheumatology*. 2012; 64: 3564-3573. doi: 10.1002/art.34637.
- Sudol-Szopinska I., Jans L., Teh J. Rheumatoid arthritis: what do MRI and ultrasound show. *Journal of Ultrasonography*. 2017; 17(68): 5-16. doi: 10.15557/JoU.2017.0001.
- Hernandez Diaz C., Robles-San Roman M., Vargas A., et al. SAT0180 Subclinical inflammation in rheumatoid arthritis (RA) in clinical remission, lack of association between cytokines level and ultrasound-defined synovitis. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2014; 73(2): 655. doi: 10.1136/annrheumdis-2014-eular.4855.
- Xu H., Zhang Y., Zhang H., et al. Comparison of the clinical effectiveness of US grading scoring system vs MRI in the diagnosis of early rheumatoid arthritis (RA). *Journal of Orthopaedic Surgery and Research*. 2017; 12(1): 152. doi: 10.1186/s13018-017-0653-5.
- Sun X., Deng X., Xie W., et al. The agreement between ultrasounddetermined joint inflammation and clinical signs in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Research & Therapy*. 2019; 21(1): 100. doi.org/10.1186/s13075-019-1892-0.
- Ceponis A., Onishi M., Bluestein H.G., et al. Utility of the ultrasound examination of the hand and wrist joints in the management of established rheumatoid arthritis. *Arthritis Care & Research*. 2014; 66(2): 236-244. doi: 10.1002/acr.22119.
- Hamza S.H., Younes T.B. Value of Serum Leptin in patients with Rheumatoid arthritis; Its Correlation With disease activity and Musculoskeletal Ultrasound findings. *Journal of American Science*. 2017; 13(12): 128-137. doi:10.7537/marsjas131217.15.

М.Е. Стаценко*, Ю.Е. Лопушкова

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Волгоградский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра внутренних болезней, Волгоград, Россия

ИЗУЧЕНИЕ ВАРИАБЕЛЬНОСТИ РИТМА СЕРДЦА У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ И ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНЬЮ ЛЕГКИХ

М.Е. Statsenko*, Yu.E. Lopushkova

Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education «The Volgograd State Medical University» of the Ministry of Health of the Russian Federation, Department of Internal Medicine, Volgograd, Russia

Study of Heart Rate Variability in Patients with Chronic Heart Failure and Chronic Obstructive Pulmonary Disease

Резюме

Цель. Изучить вариабельность ритма сердца (ВРС) у больных хронической сердечной недостаточностью (ХСН) и хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ) во взаимосвязи: с уровнем насыщения крови кислородом, параметрами функции внешнего дыхания (ФВД), концентрацией Nt — proBNP в плазме крови. **Материалы и методы.** Обследовано 128 амбулаторных пациентов обоего пола. Возраст больных составил от 45 до 70 лет. 1 группа — основная (60 больных) с ХСН ишемического генеза II–III функционального класса по NYHA и ХОБЛ GOLD I–III степени ограничения воздушного потока (классификация GOLD 2019) в стадии стойкой ремиссии, 2 группа — контрольная (63 пациента), с изолированной ХСН. Все, включенные в исследование больные с ХСН, перенесли инфаркт миокарда (ОИМ) давностью от 1 года до 5 лет. Статистически значимых различий по тяжести ХСН между 1 и 2 группами не было. **Результаты.** У пациентов с ХСН и ХОБЛ, в отличие от больных с изолированной ХСН, выявлено достоверное преобладание частоты встречаемости гиперсимпатикотонического типа вегетативной регуляции. Достоверно более низкие показатели вариабельности ритма сердца были в группе больных с сопутствующей ХОБЛ в сравнении с пациентами с изолированной ХСН. Выявлены статистически значимые корреляционные связи между показателями ВРС и параметрами ФВД, уровнем насыщения крови кислородом, концентрацией NT-proBNP в крови. При проведении многофакторного регрессионного анализа установлена достоверная зависимость показателей ВРС от параметров ФВД и концентрации NT-proBNP в крови в группе больных с ХСН и ХОБЛ.

Ключевые слова: хроническая сердечная недостаточность, хроническая обструктивная болезнь легких, вариабельность ритма сердца

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 26.03.2021 г.

Принята к публикации 30.06.2021 г.

Для цитирования: Стаценко М.Е., Лопушкова Ю.Е. ИЗУЧЕНИЕ ВАРИАБЕЛЬНОСТИ РИТМА СЕРДЦА У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ И ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНЬЮ ЛЕГКИХ. Архивъ внутренней медицины. 2021; 11(4): 277-283. DOI: 10.20514/2226-6704-2021-11-4-277-283

Abstract

Aim. To study heart rate variability (HRV) in patients with chronic heart failure (CHF) and chronic obstructive pulmonary disease (COPD) in relation to: blood oxygen saturation level, parameters of respiratory function (RPF), Nt — proBNP concentration in blood plasma. **Materials and methods.** We examined 128 outpatients of both sexes. The patients' age ranged from 45 to 70 years. Group 1 — main (60 patients) with CHF of ischemic genesis

*Контакты: Михаил Евгеньевич Стаценко, e-mail: mestatsenko@rambler.ru

*Contacts: Mikhail E. Statsenko, e-mail: mestatsenko@rambler.ru

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-3306-0312>

of NYHA functional class II — III and GOLD COPD of I — III degree of airflow restriction (GOLD 2019 classification) in the stage of stable remission, group 2 — control group (63 patients), with isolated CHF. All patients with CHF, who were included in the study, had myocardial infarction (AMI) from 1 to 5 years ago. There were no statistically significant differences in the severity of CHF between groups 1 and 2. **Results.** In patients with CHF and COPD, in contrast to patients with isolated CHF, a significant prevalence of the frequency of occurrence of the hypersympathicotonic type of autonomic regulation was revealed. Significantly lower indicators of heart rate variability were in the group of patients with concomitant COPD in comparison with patients with isolated CHF. Statistically significant correlations were revealed between HRV parameters and RPF, parameters of blood oxygen saturation level, NT-proBNP concentration in blood. Multivariate regression analysis showed a significant dependence of HRV parameters on the parameters of HRV and the concentration of NT-proBNP in the blood in the group of patients with CHF and COPD.

Key words: *chronic heart failure, chronic obstructive pulmonary disease, heart rate variability.*

Conflict of interests

The authors declare no conflict of interests

Sources of funding

The authors declare no funding for this study

Article received on 26.03.2021

Accepted for publication on 30.06.2021

For citation: Statsenko M.E., Lopushkova Yu.E. Study of Heart Rate Variability in Patients with Chronic Heart Failure and Chronic Obstructive Pulmonary Disease. The Russian Archives of Internal Medicine. 2021; 11(4): 277-283. DOI: 10.20514/2226-6704-2021-11-4-277-283

ХСН — хроническая сердечная недостаточность, ХОБЛ — хроническая обструктивная болезнь легких, ХЛС — хроническое легочное сердце, ВРС — вариабельность ритма сердца, ОИМ — острый инфаркт миокарда, ВНС — вегетативная нервная система, ФВД — функция внешнего дыхания

Введение

Хроническая сердечная недостаточность (ХСН) и хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) — часто встречающиеся в клинической практике заболевания. ХСН при ХОБЛ может быть обусловлена как наличием сопутствующей кардиальной патологии (прежде всего ишемическая болезнь сердца), так и являться проявлением декомпенсации хронического легочного сердца (ХЛС) [1].

Распространенность ХСН среди пациентов ХОБЛ составляет в среднем 10-20%. Частота встречаемости ХОБЛ при ХСН составляет 9-13%. ХСН ухудшает прогноз и увеличивает частоту госпитализаций у больных ХОБЛ. С другой стороны, отмечается увеличение распространенности ХСН и сердечно-сосудистых осложнений по мере нарастания степени тяжести ХОБЛ. Сердечно — сосудистые события одни из основных, если не самые главные причины для госпитализации больных ХОБЛ [2].

При ХОБЛ наблюдается хронический воспалительный процесс в трахеобронхиальном дереве, обусловленный токсическим воздействием ингалируемых патогенных частиц или газов, что ведет к нарушениям микрогемодинамики, нарастанию эндотелиальной дисфункции, росту С — реактивного белка, развитию атеросклероза, редукции капиллярных сетей, застою крови и гипоксии тканей [3, 4].

На фоне гипоксии, воспаления, оксидативного стресса, активации нейрогуморальных систем (ренин — ангиотензин — альдостероновой (РААС) и симпатической — адреналовой систем (САС)) осуществляются прямые и опосредованные цитотоксические эффекты, которые способствуют формированию симптомокомплекса ХСН и усугублению ее течения [1, 2].

В результате каскада патологических реакций изменяется деятельность симпатической и парасимпатической составляющих вегетативной нервной системы (ВНС).

В ряде работ описаны изменения параметров в сторону снижения вариабельности ритма сердца (ВРС) и преобладании активности симпатического отдела нервной системы, как у пациентов с ХСН, так и у больных с ХОБЛ [5-9].

Однако, работ, посвященных изучению вариабельности сердечного ритма во взаимосвязи с уровнем насыщения крови кислородом, выраженностью обструкции дыхательных путей, концентрацией NT-proBNP в крови у пациентов с ХСН и ХОБЛ, нам не встретилось.

Целью исследования было изучение вариабельности ритма сердца у больных ХСН и ХОБЛ во взаимосвязи: с уровнем насыщения крови кислородом, параметрами функции внешнего дыхания (ФВД), концентрацией Nt — proBNP в плазме крови.

Материалы и методы

В проспективное открытое контролируемое исследование включено 123 амбулаторных пациента обоего пола. 1 группа — основная (60 больных) с ХСН ишемического генеза II–III функционального класса по NYHA и ХОБЛ GOLD I–III степени ограничения воздушного потока (классификация GOLD 2019) в стадии стойкой ремиссии, 2 группа — контрольная (63 пациента), с изолированной ХСН. Все, включенные в исследование больные с ХСН, перенесли инфаркт миокарда (ОИМ) давностью от 1 года до 5 лет. Возраст больных составил от 45 до 70 лет.

Исследование проводилось в соответствии с этическими принципами, изложенными в Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации (2008), трехсторонним соглашением по надлежащей клинической практике (ICHGCP), «Об основах охраны здоровья

Таблица 1. Характеристика включенных в исследование пациентов, Ме [Q25; Q75]

Table 1. Characteristics of the patients included in the study, Me [Q25; Q75]

Переменная/ Variable	1 группа (основная)/ 1st group (main)	2 группа (контрольная)/ Group 2 (control)	P
Количество больных / Number of patients, n	60	63	p > 0,05
Возраст, лет / Average age, years	64 [60; 68]	62 [58; 69]	p > 0,05
Мужчины / Men, n (%)	48 (80,0)	53 (84,1)	p > 0,05
Женщины / Women, n (%)	12 (20,0)	10 (15,8)	p > 0,05
ИМТ / BMI	29,7 [26,1; 34,2]	30,4 [26,5; 33,3]	p > 0,05
АГ, % / АНА, %	100	100	p > 0,05
САД, мм рт.ст. / SBP, mm Hg	130 [120; 140]	130 [120; 130]	p > 0,05
ДАД, мм рт.ст. / DBP, mm Hg	80 [75; 80]	80 [75; 80]	p > 0,05
ЧСС, уд/мин / Heart rate, beats/min	67 [60; 72]	64 [59; 71]	p > 0,05
Длительность ХСН, лет / CHF duration, years	2 [1; 4]	2 [1; 5]	p > 0,05
ФК, лет / FC, years	2,0 [2,0; 3,0]	2,0 [2,0; 3,0]	p > 0,05
NT-proBNP, фмоль/мл (fmol /ml)	231,7 [187,2; 383,0]	227,1 [164,4; 300,8]	p > 0,05
ФВ ЛЖ / LVEF, %	48,5 [42,0; 54,5]	52,0 [44,0; 57,0]	p > 0,05
Сохраненная ФВ / HFpEF, %	45,0	58,0	p > 0,05
Промежуточная ФВ / HFmrEF, %	38,3	29,0	p > 0,05
Сниженная ФВ / HFrfEF, %	16,7	13,0	p > 0,05
ЛП, мм / LA, mm	38,0 [36,0; 43,0] x 55,0 [54,0; 56,0]	37,0 [35,0; 41,0] x 54,0 [50,0; 57,0]	p > 0,05
ПП, мм / RA, mm	37,0 [35,0; 41,0] x 56,0 [48,0; 62,0]	35,0 [34,0; 37,0] x 51,0 [45,0; 54,0]*	p < 0,05
ПЖ, мм / RV, mm	39,0 [36,0; 41,5]	28,0 [27,0; 34,0]*	p < 0,05
КДР ЛЖ, мм / EDD, mm	54,0 [48,0; 58,0]	52,0 [47,0; 57,0]	p > 0,05
КСР ЛЖ, мм / LVDS, mm	37,0 [35,0; 42,0]	35,0 [32,0; 40,0]	p > 0,05
ИКЧ, лет / ICH, years	30 [0; 40]	15 [0; 27,5]*	p < 0,05
SpO ₂ , %	96% [95; 97]	97% [96; 98]*	p < 0,05
ФЖЕЛ / FVC, %	58,0 [45,0; 71,0]	85,0 [76,0; 89,0]*	p < 0,05
ОФВ ₁ / FEV ₁ , %	52,0 [41,0; 64,0]	90,0 [83,0; 95,0]*	p < 0,05
ЖЕЛ / VC, %	68,0 [55,0; 77,0]	88,0 [78,0; 93,0]*	p < 0,05
ОФВ ₁ /ФЖЕЛ / FEV ₁ /FVC, %	65,0 [59,0; 67,0]	88,0 [84,0; 93,0]*	p < 0,05
МОС 25% / MEF 25%	39,0 [25,0; 52,0]	94,0 [72,0; 109,0]*	p < 0,05
МОС 50% / MEF 50%	31,0 [20,0; 41,0]	93,0 [77,0; 106,0]*	p < 0,05
МОС 75% / MEF 75%	34,0 [24,0; 43,0]	78,0 [70,0; 103,0]*	p < 0,05
Эналаприл, мг/сут / Enalapril, mg/day	5,0 [5,0; 10,0]	5,0 [5,0; 10,0]	p > 0,05
Бисопролол, мг/сут / Bisoprolol, mg/day	2,5 [2,5; 5,0]	5,0 [2,5; 5,0]	p > 0,05
Верошпирон, мг/сут / Veroshpiron, mg/day	25,0	25,0	p > 0,05
Торасемид, мг/сут / Torasemide, mg/day	2,5	2,5	p > 0,05
Аторвастатин, мг/сут / Atorvastatin, mg/day	20 [10,0; 20,0]	20 [10,0; 20,0]	p > 0,05
Ацетилсалициловая кислота, мг/сут / Acetylsalicylic acid, mg /day	100 [75; 100]	100 [75; 100]	p > 0,05
Изосорбида мононитрат, мг / Isosorbide mononitrate, mg	40 [20,0; 40,0]	40 [20,0; 40,0]	p > 0,05
Ивабрадин, %; мг/сут / vabradine, %; mg/day	7,6%; 5,0 [5,0; 7,5]	6,3%; 6,2 [5,0; 7,5]	p > 0,05
Ипратропия бромид, мкг/сут / Ipratropium bromide, mcg /day	140,0 [100,0; 160,0]	-	
Будесонид+формотерол, мкг/сут/ Budesonide+formoterol, mcg/day	160,0/4,5 мкг/сут;	-	
Олодатерола гидрохлорид+ тиотропий бромид, мкг/сут/ Olodaterol hydrochloride+ tiotropium bromide, mcg /day	2.5 мкг/2.5 мкг сут	-	

Примечания: * p < 0,05, ИМТ — индекс массы тела, АГ — артериальная гипертензия, САД — систолическое артериальное давление, ДАД — диастолическое артериальное давление, ЧСС — частота сердечных сокращений, ФК — функциональный класс ХСН, NT-proBNP — концевой фрагмент мозгового натрийуретического пептида, ФВ ЛЖ — фракция выброса левого желудочка, ЛП — левое предсердие, ПП — правый желудочек, КДР — конечный диастолический размер левого желудочка, КСР — конечный систолический размер левого желудочка, ИКЧ — индекс курящего человека, ФЖЕЛ % — форсированная жизненная емкость легких, ОФВ₁ % — объем форсированного выдоха за первую секунду, ЖЕЛ % — жизненная емкость легких, ОФВ₁/ФЖЕЛ % — индекс Тиффно, МОС 25% — мгновенная объемная скорость при выдохе 25% ФЖЕЛ, МОС 50% — мгновенная объемная скорость при выдохе 50% ФЖЕЛ, МОС 75% — мгновенная объемная скорость при выдохе 75% ФЖЕЛ

Note: * p < 0,05, BMI — body mass index, АНА — arterial hypertension, SBP — systolic blood pressure, DBP — diastolic blood pressure, HFpEF — Heart failure with preserved ejection fraction, HFmrEF — Heart failure with midrange ejection fraction, HFrfEF — heart failure with reduced ejection fraction, FC — functional class of CHF, NT-proBNP — terminal fragment of cerebral natriuretic peptide, LVEF — left ventricular ejection fraction, LA — left atrium, RA — right atrium, RV — right ventricle, EDD — end diastolic size of the left ventricle, CSR — terminal systolic size of the left ventricle, ICH — index of a smoking person, FVC% — forced vital capacity of the lungs, FEV₁ % — forced expiratory volume in the first second, VC% — vital capacity of the lungs, FEV₁ / FVC% — Tiffno index, MEF 25% — instantaneous volumetric expiratory flow rate of 25% FVC, MEF 50% — instantaneous expiratory flow rate of 50% FVC, MEF 75% — instantaneous expiratory flow rate of 75% FVC

граждан в Российской Федерации». Исследование одобрено региональным этическим комитетом (протокол № 001-2019, экспертное заключение № 002/5).

Больные, принимавшие участие в исследовании, были сопоставимы по основным клинико-демографическим характеристикам, тяжести проявлений ХСН, а также по принимаемым дозам базисной терапии сердечной недостаточности. Все пациенты с ХСН и сопутствующей ХОБЛ в нашем исследовании получали базисную терапию ХОБЛ препаратами длительного действия: преимущественно М — холинолитиками (тиотропия бромид) или комбинацией тиотропия бромида и β_2 -агониста длительного действия олодатерола — двойная бронходилатация, ряд пациентов (20%) использовали комбинированные препараты (β_2 -агонист длительного действия (формотерол) + ингаляционный ГКС (будесонид)). Шесть пациентов за период наблюдения периодически применяли короткодействующие бронходилататоры, но во всех случаях за 3-4 дня до исследования эти препараты (ипратропия бромид и фенотерола гидробромид) отменялись. Пациенты с сахарным диабетом в исследование не включались.

Клинико-демографическая характеристика больных представлена в таблице 1.

Исследование ВРС проводили с использованием программного модуля Поли-Спектр-Ритм (Поли-Спектр-8/Е (Россия)). Оценивали кратковременные (5-минутные) записи электрокардиограммы в положении пациента лежа на спине [10].

Запись ВРС проводилась в состоянии полного покоя. Перед проведением исследования в течение 10 минут пациенты находились в положении лежа. Затем записывались данные ВРС в положении пациента лежа на спине. Временной анализ оценивался по показателям: SDNN — стандартное отклонение всех анализируемых интервалов R-R, pNN50 (%) — процентное соотношение последовательных интервалов NN; RMSSD (мс) — квадратный корень из среднего квадратов разностей величин последовательных пар интервалов NN. По изменениям показателей: RMSSD и pNN50 изучали изменения влияния парасимпатического отдела нервной регуляции. Также определяли минимальный и максимальный R-R интервал (R-R min и R-R max).

Для оценки напряженности регуляторных систем оценивали (SI) — стресс — индекс и ИН — индекс напряженности. ИН рассчитывали по формуле [11]:

$$\text{ИН} = \text{АМо} / \text{Мо} \times 2 \times (\text{R-R max} - \text{R-R min})$$

Спектральный анализ применялся для определения вклада периодических составляющих в динамику изменения ЧСС (TP — суммарная мощность спектра ВРС; LF/HF — коэффициент вагосимпатического баланса; ULF % — ультранизкочастотный компонент вариабельности в % от суммарной мощности колебаний; VLF % — очень низкочастотный компонент вариабельности в % от суммарной мощности колебаний; LF % — низкочастотный компонент вариабельности в % от суммарной мощности колебаний; HF % — высокочастотный компонент вариабельности в % от суммарной мощности колебаний) [10].

ФВД изучали по общепринятой методике на аппарате SPIROSOFT FUKUDA 3000 (Япония).

Уровень SpO_2 исследовали с помощью лазерной доплеровской флоуметрии (ЛДФ) со спектральным анализом колебаний кровотока с помощью аппарата ЛАКК — ОП.

Уровень N-концевого фрагмента мозгового натрий-уретического пептида (NT-proBNP) в плазме изучали с помощью иммуноферментного анализа (NT-proBNP, Bio-medica, Slovakia). Полученные данные выражались в фмоль/мл. Верхней границей нормы NT-proBNP при использовании данных иммуноферментных наборов считали концентрацию 150 фмоль/мл.

Результаты исследования представлены в виде Me [Q25; Q75], где Me — медиана, Q25 и Q75 — 25 и 75 процентиля соответственно. Анализ полученных данных проводили с помощью программы STATISTICA 10.0. При анализе результатов у независимых выборок использовали критерий Манна — Уитни (оценка количественных параметров) и точный критерий Фишера (для качественных показателей). Различия между исследуемыми группами считали достоверными при $p < 0,05$.

Результаты

У пациентов основной группы наблюдалось статистически значимое снижение параметров: SDNN, мс (33,5 [19,0; 47,0] vs 35,0 [27,0; 55,0]), CV % (3,1 [2,0; 5,1] vs 3,8 [2,7; 5,6]) и TP, мс² (1185,0 [520,0; 1863,0] vs 1364,0 [750,0; 3312,0]), в сравнении с больными группы контроля, что может говорить о преобладании действия симпатической нервной системы у коморбидных больных. Статистически значимое низкое значение pNN50% (1,1 [0,0; 5,6] vs 2,7 [0,9; 14,4]) в группе пациентов с ХСН и ХОБЛ говорит о снижении активности парасимпатического отдела нервной системы.

Достоверное преобладание активности симпатической нервной системы у 1 группы исследуемых, в сравнении с 2 группой, способствует напряженности регуляторных систем, что подтверждается статистически значимым увеличением параметров SI, у.е. (229,7 [96,7; 528,5] vs 138,9 [79,3; 265,1]) и ИН, у.е. (161,7 [81,4; 435,1] vs 134,8 [58,9; 220,7]). Данные представлены в таблице 2.

При оценке фонового состояния ВРС в исследуемых группах выявлено достоверное увеличение частоты встречаемости больных с гиперсимпатикотонией (51% vs 34,5%). Полученные данные подтверждают наличие у пациентов основной группы преобладание активности симпатической нервной системы и, соответственно напряженность регуляторных систем наряду со снижением активности парасимпатического отдела нервной регуляции. Данные представлены в таблице 3.

У пациентов с ХСН и ХОБЛ были установлены достоверные корреляционные связи между показателями ЖЕЛ % и ИН, у.е. ($r = -0,27$; $p < 0,05$), ЖЕЛ % и SDNN, мс ($r = 0,24$; $p < 0,05$), ЖЕЛ % и CV % ($r = 0,20$; $p < 0,05$), ЖЕЛ % и RMSSD, мс ($r = 0,26$; $p < 0,05$), ЖЕЛ % и ULF % ($r = -0,28$; $p < 0,05$). Также были выявлены достоверные

корреляционные взаимосвязи между показателями $\text{ОФВ}_1/\text{ФЖЕЛ}$ % и VLF % ($r=-0,19$; $p<0,05$), $\text{ОФВ}_1/\text{ФЖЕЛ}$ % и LF % ($r=0,20$; $p<0,05$). Изученные корреляционные взаимоотношения свидетельствуют о достоверной связи между ведущими показателями ВРС и основными параметрами ФВД. Вероятно, с увеличением степени обструкции дыхательных путей тесно связана активация симпатического центра продолговатого мозга, который обладает вазоконстрикторным и кардиостимулирующим действием.

Уровень насыщения крови кислородом также статистически значимо коррелировал с повышением активности симпатического отдела нервной регуляции. Выявлены достоверные корреляционные взаимоотношения между SpO_2 % и VLF % ($r=0,16$; $p<0,05$), SpO_2 % и LF % ($r=0,19$; $p<0,05$).

На фоне обструкции дыхательных путей, нарастающей гипоксии происходит усугубление течения ХСН, о чем свидетельствуют достоверные корреляционные взаимосвязи между уровнем NT-proBNP, фмоль/мл

и SI, у.е. ($r=0,35$; $p<0,05$), NT-proBNP, фмоль/мл и ИН, у.е. ($r=0,30$; $p<0,05$), NT-proBNP, фмоль/мл и SDNN, мс ($r=-0,32$; $p<0,05$), NT-proBNP, фмоль/мл и CV % ($r=-0,28$; $p<0,05$), NT-proBNP, фмоль/мл и TP, мс² ($r=-0,36$; $p<0,05$), NT-proBNP, фмоль/мл и VLF % ($r=0,34$; $p<0,05$), NT-proBNP, фмоль/мл и RMSSD, мс ($r=-0,23$; $p<0,05$).

Для определения степени вклада параметров ФВД, SpO_2 и NT-proBNP в развитие дисфункции ВРС проведен многофакторный регрессионный анализ. Данные в таблице 4.

По результатам проведенного многофакторного регрессионного анализа, наибольший вклад в развитии вегетативного дисбаланса (LF/HF) играет параметр ЖЕЛ % ($p<0,05$). Степень влияния ЖЕЛ % на показатель LF/HF составила 40%.

На основании полученных данных, можно предположить, что прогрессирование бронхообструкции у больных ХСН и ХОБЛ достоверно изменяет вегетативный баланс, в сторону преобладания симпатического отдела ВНС.

Таблица 2. Показатели вариабельности сердечного ритма у больных, включенных в исследование

Table 2. Indicators of heart rate variability of the patients in the study

Показатель/ Indicator	1 группа (ХСН+ХОБЛ) / 1 st group (CHF+COPD)	2 группа (ХСН изолированная) / Group 2 (CHF isolated)	p
SDNN, мс / ms	33,5 [19,0; 47,0]	35,0 [27,0; 55,0]*	$p<0,05$
SDNN <50, n (%)	73,3%	70,0%	$p>0,05$
CV, %	3,1 [2,0; 5,1]	3,8 [2,7; 5,6]*	$p<0,05$
TP, мс ² (ms ²)	1185,0 [520,0; 1863,0]	1364,0 [750,0; 3312,0]*	$p<0,05$
LF/ HF, у.е. / u.e.	0,7 [0,48; 1,3]	0,8 [0,5; 1,3]	$p>0,05$
ULF, %	15,4 [9,4; 26,5]	18,4 [8,2; 31,9]	$p>0,05$
VLF, %	13,8 [9,0; 26,8]	17,2 [9,7; 28,6]	$p>0,05$
LF, %	23,9 [17,8; 33,0]	25,6 [18,0; 33,4]	$p>0,05$
HF, %	35,8 [18,4; 51,3]	28,9 [15,7; 46,0]	$p>0,05$
(SI), у.е. / u.e.	229,7 [96,7; 528,5]	138,9 [79,3; 265,1]*	$p<0,05$
pNN50, %	1,1 [0,0; 5,6]	2,7 [0,9; 14,4]*	$p<0,05$
RMSSD, мс / ms	25,0 [13,0; 59,0]	22,0 [15,0; 49,0]	$p>0,05$
RMSSD <20, n (%)	40,3%	34,6%	$p>0,05$
ИН, у.е. / IN, c.e.	161,7 [81,4; 435,1]	134,8 [58,9; 220,7]*	$p<0,05$

Примечания: * Различия между группами достоверны ($p<0,05$). SDNN — стандартное отклонение всех анализируемых интервалов R-R; CV % — коэффициент вариации; TP — суммарная мощность спектра ВРС; LF/HF — коэффициент вагосимпатического баланса; ULF % — ультранизкочастотный компонент вариабельности в % от суммарной мощности колебаний; VLF % — очень низкочастотный компонент вариабельности в % от суммарной мощности колебаний; LF % — низкочастотный компонент вариабельности в % от суммарной мощности колебаний; HF % — высокочастотный компонент вариабельности в % от суммарной мощности колебаний; SI — индекс напряжения регуляторных систем; pNN50, % — процентное соотношение последовательных интервалов NN; RMSSD — квадратный корень из среднего квадратов разностей величин последовательных пар интервалов NN; ИН — индекс напряжения

Notes: * Differences between groups are significant ($p<0,05$). SDNN is the standard deviation of all analyzed R — R intervals; CV % — coefficient of variation; TP — total power of HRV spectrum; LF/HF — vagosympathetic balance coefficient; ULF% — ultra-low-frequency component of variability in% of the total oscillation power; VLF% — very low-frequency component of variability in% of the total oscillation power; LF% — low-frequency component of variability in% of the total oscillation power; HF% — high-frequency component of variability in% of the total oscillation power; SI — stress index of regulatory systems; pNN50, % — percentage of consecutive NN intervals; RMSSD — square root of the mean square of the differences in the values of consecutive pairs of NN intervals; IN — stress index

Таблица 3. Фоновое состояние вегетативной нервной системы

Table 3. The background state of the autonomic nervous system

Тип вегетативного тонуса / Type of vegetative tone	1 группа (ХСН+ХОБЛ) / 1 st group (CHF+COPD)	2 группа (ХСН изолированная) / Group 2 (CHF isolated)	p
Ваготония / Wagotonia (ИН / IN <30), %	9,0	16,3	$p>0,05$
Эйтония / Eutonia (ИН / IN=30-90), %	27,3	27,4	$p>0,05$
Симпатикотония / Sympathicotonia (ИН / IN=90-160), %	12,7	21,8	$p>0,05$
Гиперсимпатикотония / Hypersympathicotonia (ИН / IN >160), %	51	34,5*	$p<0,05$

Примечания / Notes: * $p<0,05$

Таблица 4. Многофакторный регрессионный анализ влияния параметров ФВД, SpO₂, NT-proBNP на показатели ВРС
Table 4. Multivariate regression analysis of the influence of the parameters of HRV, SpO₂, NT-proBNP on HRV parameters

Показатель / Indicator		β		b		t(95)	p
		M	SE	M	SE		
SDNN, мс (ms)	Св. член/ member			385,06	219,80	1,75	0,08
	SpO ₂ , %	-0,25	0,14	-4,37	2,39	-1,82	0,07
	NT-proBNP, фмоль/мл (fmol /ml)	-0,23	0,13	-0,03	0,02	-1,77	0,08
CV, %	Св. член/ member			46,04	27,56	1,67	0,10
	SpO ₂ , %	-0,25	0,14	-0,55	0,30	-1,83	0,07
	ОФВ ₁ /ФЖЕЛ, %	0,32	0,17	0,15	0,08	1,79	0,07
TP, мс ² (ms ²)	Св. член / member			2590,38	12329,84	0,21	0,83
	NT-proBNP, фмоль/мл / fmol /ml	-0,24	0,13	-2,21	1,23	-1,80	0,07
LF/ HF, у.е. / u.e.	Св. член / member			-3,88	8,35	-0,46	0,64
	ЖЕЛ, %	-0,40	0,19	-0,02	0,01	-2,06	0,04*
VLF, %	Св. член / member			-156,41	95,06	-1,64	0,10
	SpO ₂ , %	0,25	0,13	1,93	1,03	1,86	0,06
	NT-proBNP, фмоль/мл (fmol /ml)	0,40	0,12	0,03	0,00	3,21	0,002*
RMSSD, мс / ms	Св. член / member			530,70	403,00	1,31	0,19
	ЖЕЛ, %	0,34	0,18	1,06	0,58	1,81	0,07

Примечание: *p <0,05, SE — стандартная ошибка; β — стандартизированный эквивалент коэффициента b; b — коэффициент регрессии; p — точное значение для каждого регрессионного коэффициента, св. член — свободный член, константа
Notes: * p <0,05, SE — is the standard error; β — is the standardized equivalent of the coefficient b; b — is the regression coefficient; p — is the exact value for each regression coefficient, member — constant

Также выявлено достоверное влияние уровня NT-proBNP в крови на параметр VLF %. Степень влияния содержания NT-proBNP в крови на VLF % составила 40%. Соответственно высокий уровень NT-proBNP, свидетельствующий о нарастании ХСН, достоверно изменяет вегетативный баланс в сторону гиперсимпатикотонии.

Обсуждение

Полученные результаты исследования можно объяснить морфологическими изменениями миокарда после перенесенного ОИМ с формированием денервированных областей и вторичным нарушением автономной регуляции сердечного ритма, увеличением катехоламинов, нарастанием гиперкапнии и гипоксии [5, 12].

В результате сложных патогенетических взаимодействий формируется замкнутый круг с повышенной нагрузкой на сердце и усугублением течения ХСН. Гипоксемия, гиперкапния, нарушения кислотно-щелочного баланса увеличивают электрическую неоднородность ткани миокарда стенки желудочка, что может приводить к формированию жизнеугрожающих аритмий. Гипоксемия является важным фактором патофизиологии вегетативной нейропатии и рассматривается как основная причина вегетативного дисбаланса, проявляющаяся в гиперактивации симпатического отдела нервной системы [5, 13].

Достоверный рост значений стресс — индекса и индекса напряжения регуляторных систем, а также гиперсимпатикотония, выявленные у больных с ХСН и ХОБЛ являются независимыми предикторами риска внезапной смерти и общей смертности. В свою очередь, резкое снижение показателя PNN50 (значение которого определяется преимущественным влиянием парасим-

патического отдела), свидетельствует о снижении вагусной активности и нарушении баланса вегетативных влияний на синусовый ритм, что является неблагоприятным признаком и коррелирует, также как и SDNN, с повышенным риском внезапной смерти [5, 7, 9, 14].

Наличие достоверных корреляционных связей между параметрами ВРС и: уровнем насыщения крови кислородом, параметрами ФВД, концентрацией NT-proBNP в плазме крови подтверждает неразрывную взаимосвязь патологических изменений происходящих при коморбидности ХСН и ХОБЛ.

Гипоксия, гиперактивность симпатического отдела ВНС провоцируют вазоконстрикцию, что приводит к нарастанию тяжести ХСН и развитию осложнений, способствующих неблагоприятному исходу у коморбидных пациентов.

За счет нарастания обструкции дыхательных путей, достоверно более низкого уровня насыщения крови кислородом, сниженной вариабельности сердечного ритма, преобладания гиперсимпатикотонии больные с ХСН и ХОБЛ являются более тяжелыми для курации пациентами в сравнении с больными изолированной ХСН, у них выше риск внезапной смерти от сердечно — сосудистых осложнений.

Выводы

1. Достоверно более низкие значения вариабельности сердечного ритма наблюдались у больных ХСН и ХОБЛ в сравнении с пациентами с изолированной ХСН. Гиперсимпатикотонический тип вегетативной регуляции статистически значимо чаще встречался в группе больных с ХСН и ХОБЛ по сравнению с пациентами с ХСН без ХОБЛ.

2. Установлены достоверные корреляционные связи между показателями ВРС и параметрами ФВД, SpO_2 и концентрацией NT-proBNP в крови у больных ХСН и ХОБЛ. Повышение активности симпатического отдела вегетативной нервной системы у пациентов ХСН и ХОБЛ сопровождается ростом концентрации в крови натрий-уретического пептида, снижением показателей функции внешнего дыхания и сатурации крови кислородом.

3. Многофакторный регрессионный анализ позволил установить, что наибольший вклад в развитие вегетативного дисбаланса у больных ХСН и ХОБЛ вносят параметры жизненной емкости лёгких и уровень концентрации NT-proBNP в крови.

Вклад авторов:

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

Стаценко М.Е. (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-3306-0312>): написание текста, редактирование и утверждение для публикации
Лопушкова Ю.Е. (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-2259-2564>): сбор и обработка материала, статистическая обработка, написание текста, перевод на английский язык

Author Contribution:

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

Statsenko M.E. (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-3306-0312>): writing text, editing and approval for publication

Lopushkova Yu.E. (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-2259-2564>): collection and processing of the material, statistical processing, writing text, translation into English

Список литературы/References:

1. Кароли Н.А., Бородин А.В., Ребров А.П. Хроническая сердечная недостаточность различного генеза у больных хронической обструктивной болезнью легких. Пульмонология. 2016; 26(1): 38–45. doi: <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2016-26-1-38-45>.
2. Karoli N.A., Borodkin A.V., Rebrov A.P. Different origins of chronic heart failure in patients with chronic obstructive pulmonary disease. PULMONOLOGIYA. 2016; 26(1): 38–45. doi: <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2016-26-1-38-45> [In Russian].
3. Малавин А.Г., Мартынов А.И. Национальные клинические рекомендации. Диагностика и лечение пациентов с хронической обструктивной болезнью легких и хронической сердечной недостаточностью. Разработаны Комитетом экспертов Российского научного медицинского общества терапевтов (РНМОТ). Утверждены на XIII Национальном конгрессе терапевтов. 2018. [Электронный ресурс]. URL: rnmot.ru/public/uploads/RNMOT.2018/ХОБЛ.проект.pdf. (дата обращения: 25.03.2021).
4. Malavin A.G., Martynov A.I. National clinical guidelines. Diagnostics and treatment of patients with chronic obstructive pulmonary disease and chronic heart failure. Developed by the Committee of Experts of the Russian Scientific Medical Society of Physicians (RNMOT). 2018. [Electronic resource]. URL: rnmot.ru/public/uploads/RNMOT.2018/ХОБЛ.проект.pdf. (date of the application: 25.03.2021). [In Russian].
5. Даниленко С.А., Ландышев Ю.С. Микрогемодициркуляторные нарушения в слизистой оболочке бронхов при хронической обструктивной болезни легких. Регионарное кровообращение и микроциркуляция. 2010; 9(1): 38–41. doi: <https://doi.org/10.24884/1682-6655-2010-9-1-38-41>.
6. Danilenko S.A., Landyshev Y.S. Microhemocirculatory disorders in bronchial mucosa in patients with COPD. www.microcirculation.ru. 2010; 9(1): 38–41. doi: <https://doi.org/10.24884/1682-6655-2010-9-1-38-41> [In Russian].
7. Будневский А.В., Малыш Е.Ю. Хроническая обструктивная болезнь легких как фактор риска развития сердечно-сосудистых заболеваний. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2016; 15(3): 69–73. <http://dx.doi.org/10.15829/1728-8800-2016-3-69-73>.
8. Budnevsky A.V., Malyshev E.Yu. Chronic obstructive lung disease as risk factor for cardiovascular disorders. Cardiovascular Therapy and Prevention. 2016; 15(3): 69–73. doi: <http://dx.doi.org/10.15829/1728-8800-2016-3-69-73> [In Russian].
9. Акрамова Э.Г. Особенности временных показателей вариабельности ритма сердца при хронической обструктивной болезни легких. Казанский медицинский журнал. 2012; 93(2):172–177. doi: 10.17816/KMJ2281.
10. Akramova E.G. The features of time characteristics of heart rate variability in chronic obstructive pulmonary disease. Kazan medical journal. 2012; 93(2):172–177. doi: 10.17816/KMJ2281 [In Russian].
11. Roque A.L., Valenti V.E., Massetti T. et al. Chronic obstructive pulmonary disease and heart rate variability: a literature update. Int Arch Med. 2014; 43(7). <https://doi.org/10.1186/1755-7682-7-43>.
12. Юдаева Ю.А., Иванов К.М., Корнякова А.Р. Вариабельность сердечного ритма у больных с сочетанным течением ишемической болезни сердца и хронической обструктивной болезни легких. Медицинские науки. Клиническая медицина. 2011; 19(3):123–131.
13. Yudaeva Y.A., Ivanov K.M., Korniyakova A.R. Heart rate variability in patients with a combined course of coronary heart disease and chronic obstructive pulmonary disease. Medical sciences. Clinical medicine. 2011; 19(3):123–131 [In Russian].
14. Пилясова О.В., Стаценко М.Е. Особенности вариабельности сердечного ритма у больных артериальной гипертензией и хронической обструктивной болезнью легких. Бюллетень Волгоградского научного центра РАМН. 2008; 4: 41–43.
15. Pilyasova O.V., Statsenko M.E. Features of heart rate variability in patients with arterial hypertension and chronic obstructive pulmonary disease. Bulletin of the Volgograd Scientific Center of the Russian Academy of Medical Sciences. 2008; 4: 41–43 [In Russian].
16. Газизянова В.М., Булашова О.В., Хазова Е.В. и др. Вариабельность сердечного ритма у пациентов с сердечной недостаточностью в сочетании с хронической обструктивной болезнью легких. Практическая медицина. 2018; 112(1): 15–20.
17. Gazizyanova V.M., Bulashova O.V., Khazova E.V. et al. Heart rate variability in patients with heart failure Combined with chronic obstructive pulmonary disease. Practical medicine. 2018; 112(1):15–20 [In Russian].
18. Бабуц И.В., Мириджанян Э.М., Машаех Ю.А. Азбука анализа вариабельности сердечного ритма. Ставрополь: Принтмастер. 2002; 112 с.
19. Babunts I.V., Miridzhanyan E.M., Mashaekh Y.A. ABC analysis of heart rate variability. Stavropol: Printmaster. 2002; 112 p. [In Russian].
20. Ходырев Г.Н., Хлыбова С.В., Циркин В.И. и др. Методические аспекты анализа временных и спектральных показателей вариабельности сердечного ритма (обзор литературы). Вятский медицинский вестник. 2011; 4(3): 13–20.
21. Khodyrev G.N., Khlybova S.V., Tsirkin V.I. et al. Methodological aspects of analysis of temporal and spectral parameters of heart rate variability (review). Vyatskiy meditsinskiy vestnik. 2011; 4(3): 13–20 [In Russian].
22. Войченко Т.Ю., Горбунов В.В., Говорин А.В. и др. Вариабельность сердечного ритма при ишемической болезни сердца в сочетании с хронической обструктивной болезнью легких. Сибирский медицинский журнал. 2008; 6: 40 — 43.
23. Voichenko T.Yu., Gorbunov V.V., Govorin A.V. et al. Indices features of cardiac rhythm variability in ischemic heart disease in conjunction with chronic obstructive lung disease. Siberian Medical Journal. 2008; 6: 40–43 [In Russian].
24. Айсанов З.Р., Чучалин А.Г., Калманова Е.Н. Хроническая обструктивная болезнь легких и сердечно-сосудистая коморбидность. Кардиология. 2019; 59(85): 24–36.
25. Aisanov Z.R., Chuchalin A.G., Kalmanova E.N. Chronic obstructive pulmonary disease and cardiovascular comorbidity. Kardiologiya. 2019; 59(85): 24–36. <https://doi.org/10.18087/cardio.2572> [In Russian].
26. ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Society of Hypertension (ESH). European Heart Journal. 2018; 39: 3021–3104. doi:10.1093/eurheartj/ehy339.

К.Н. Сафарова*¹, В.И. Махина², К.Д. Дорогойкина¹, А.П. Ребров¹

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

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

АНЕМИЯ У ПАЦИЕНТОВ С АКСИАЛЬНЫМИ СПОНДИЛОАРТРИТАМИ НЕ АССОЦИИРОВАНА С УВЕЛИЧЕНИЕМ РИГИДНОСТИ СОСУДИСТОЙ СТЕНКИ И ТОЛЩИНЫ КОМПЛЕКСА ИНТИМА-МЕДИА (РЕЗУЛЬТАТЫ ОДНОЦЕНТРОВОГО КРОСС-СЕКЦИОННОГО ИССЛЕДОВАНИЯ)

K.N. Safarova*¹, V.I. Makhina², K.D. Dorogoykina¹, 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

Anemia in Patients with Axial Spondyloarthritis is Not Associated with an Increase of Arterial Stiffness and Intima-Media Thickness (Results of a Single-Center Cross-Sectional Study)

Резюме

Цель — изучение показателей ригидности сосудистой стенки и субклинического атеросклероза у пациентов с аксиальными спондилоартритами (аксСпА) без клинически манифестной кардиоваскулярной патологии в зависимости от наличия анемии. **Материал и методы.** Включены 102 пациента с аксСпА, возраст — $37,7 \pm 9,8$ лет, длительность аксСпА — $13,5 \pm 8,7$ лет, 66 (64,7%) мужчин. Рассчитаны индексы BASDAI, ASDAS-CPB, исследованы гемограмма, скорость оседания эритроцитов (СОЭ), уровень С-реактивного белка (СРБ). Исследование параметров артериальной ригидности проводили методами осциллографии и фотоплетизмографии, оценка толщины комплекса интима-медиа (ТКИМ) осуществляли в ходе ультразвукового исследования в В-режиме согласно стандартным протоколам. **Результаты.** В ходе анализа свойств пульсовой волны статистически значимых различий показателей ригидности сосудистой стенки у пациентов аксСпА с наличием и без анемического синдрома не обнаружено. У пациентов с анемией скорость распространения пульсовой волны в аорте (PWVao) составила $7,4 \pm 1,5$ м/с, индекс аугментации в аорте (Aix-ao) — $19,1 \pm 13,7\%$, индекс жесткости (SI) — $8,2 \pm 1,7$ м/с, у пациентов без анемии — $7,4 \pm 1,4$ м/с, $17,3 \pm 10,6\%$ и $8,8 \pm 2,0$ м/с, соответственно ($p > 0,05$ для всех). Средние значения ТКИМ у пациентов с анемией составили $0,70 \pm 0,13$ см, у пациентов без анемии — $0,73 \pm 0,16$ ($p > 0,05$). По результатам корреляционного анализа установлены взаимосвязи между Aix-ao, PWVao, SI, ТКИМ и возрастом пациентов ($r=0,488$, $r=0,516$, $r=0,289$, $r=0,461$, соответственно, $p < 0,05$), взаимосвязи между Aix-ao, PWVao и клиническим индексом активности BASDAI ($r=0,243$, $r=0,253$, соответственно, $p < 0,05$). Выявлены взаимосвязи между PWVao и Aix-ao ($r=0,442$, $p < 0,001$), SI ($r=0,273$, $p=0,011$) и ТКИМ ($r=0,236$, $p=0,034$). **Заключение.** В ходе настоящего исследования не подтверждено отрицательное влияние анемии на показатели ригидности сосудистой стенки и ТКИМ у пациентов с аксСпА. Полагаем, что это связано с потенциальным протективным эффектом анемии, обусловленным общеизвестными патофизиологическими паттернами — снижением вязкости крови и индукцией синтеза оксида азота. Требуется дальнейшее изучение взаимосвязей между уровнем гемоглобина и маркерами эндотелиальной дисфункции у пациентов с воспалительными заболеваниями позвоночника.

Ключевые слова: анемия, гемоглобин, атеросклероз, артериальная ригидность, толщина комплекса интима-медиа, анкилозирующий спондилит, аксиальный спондилоартрит

Конфликт интересов

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

*Контакты: Карина Николаевна Сафарова, e-mail: kn.safarova@yandex.ru

*Contacts: Karina N. Safarova, e-mail: kn.safarova@yandex.ru

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-8989-8405>

Источники финансирования

Авторы заявляют об отсутствии финансирования при проведении исследования

Статья получена 13.05.2021 г.

Принята к публикации 28.07.2021 г.

Для цитирования: Сафарова К.Н., Махина В.И., Дорогойкина К.Д. и др. АНЕМИЯ У ПАЦИЕНТОВ С АКСИАЛЬНЫМИ СПОНДИЛОАРТРИТАМИ НЕ АССОЦИИРОВАНА С УВЕЛИЧЕНИЕМ РИГИДНОСТИ СОСУДИСТОЙ СТЕНКИ И ТОЛЩИНЫ КОМПЛЕКСА ИНТИМА-МЕДИИ (РЕЗУЛЬТАТЫ ОДНОЦЕНТРОВОГО КРОСС-СЕКЦИОННОГО ИССЛЕДОВАНИЯ). Архивъ внутренней медицины. 2021; 1(4): 284-291. DOI: 10.20514/2226-6704-2021-11-4-284-291

Abstract

Aim: to study parameters of arterial stiffness and subclinical atherosclerosis in patients with axial spondyloarthritis (axSpA) without clinically manifest cardiovascular pathology depending on the presence of anemia. **Material and methods.** 102 patients with axSpA (mean age — 37.7 ± 9.8 years, axSpA duration — 13.5 ± 8.7 years, 66 (64.7%) men) were included. The BASDAI index and C-reactive protein (CRP)-based ASDAS score were measured, the hemogram, the erythrocyte sedimentation rate (ESR), and the level of CRP were studied. Parameters of arterial stiffness were studied by oscillography and photoplethysmography, intima-media thickness (IMT) was evaluated by B-mode ultrasound according to standard protocols. **Results.** During analysis of pulse wave properties, no statistically significant differences in parameters of vascular wall stiffness were found in axSpA patients with and without anemia. Aortic pulse wave velocity (PWVao) in patients with anemia was 7.4 ± 1.5 m/sec, aortic augmentation index (Aix-ao) was $19.1 \pm 13.7\%$, stiffness index (SI) was 8.2 ± 1.7 m/sec; in patients without anemia — 7.4 ± 1.4 m/sec, $17.3 \pm 10.6\%$ and 8.8 ± 2.0 m/sec, respectively ($p > 0.05$ for all). IMT in patients with anemia was 0.70 ± 0.13 cm, in patients without anemia — 0.73 ± 0.16 cm ($p > 0.05$). Correlation analysis was performed and significant correlations were noted between Aix-ao, PWVao, SI, IMT and age ($r=0.488$, $r=0.516$, $r=0.289$, $r=0.461$, respectively, $p < 0.05$); Aix-ao, PWVao and the BASDAI index ($r=0.243$, $r=0.253$, respectively, $p < 0.05$). Significant correlations between PWVao and Aix-ao ($r=0.442$, $p < 0.001$), SI ($r=0.273$, $p=0.011$) and IMT ($r=0.236$, $p=0.034$) were found. **Conclusion.** The present study did not confirm the negative effect of anemia on vascular wall stiffness parameters and IMT in patients with axSpA. We consider that potential protective effect of anemia, due to well-known pathophysiological patterns — a decrease in blood viscosity and the induction of nitric oxide synthesis, plays an important role. Further studies are required to assess relationship between hemoglobin levels and markers of endothelial dysfunction in patients with axSpA.

Key words: anemia, hemoglobin, atherosclerosis, arterial stiffness, intima-media thickness, ankylosing spondylitis, axial spondyloarthritis

Conflict of interest

The authors declare that this work, its subject, subject and content do not affect competing interests. Source of financing

Sources of funding

The authors claim that there is no funding for the study

Article received 13.05.2021.

Accepted for publication 28.07.2021

For citation: Safarova K.N., Makhina V.I., Dorogoykina K.D. et al. Respiratory rehabilitation for post-COVID-19 patients. The Russian Archives of Internal Medicine. 2021; 11(4): 284-291. DOI: 10.20514/2226-6704-2021-11-4-284-291

ASDAS — the Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score, BASDAI — the Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index, Aix-ao — индекс augmentation в аорте, PWVao — скорость распространения пульсовой волны в аорте, SI — индекс жесткости, ТКМ — толщина комплекса интима-медиа, аксСпА — аксиальный спондилоартрит, СОЭ — скорость оседания эритроцитов, СРБ — С-реактивный белок

Введение

Аксиальные спондилоартриты (аксСпА) — группа хронических аутоиммунных заболеваний с преимущественным поражением осевого скелета (позвоночника и/или крестцово-подвздошных суставов), возможным вовлечением в патологический процесс периферических суставов, энтезисов, кожи (псориаз), кишечника (болезнь Крона, язвенный колит), глаз (увеиты), сердца и аорты [1]. Формирование хронического аутовоспалительного статуса рассматривается в качестве ведущего предиктора раннего формирования и прогрессирования кардиоваскулярной патологии у пациентов с аксСпА. Риск развития сердечно-сосудистых заболеваний при аксСпА увеличивается в 1,3-1,5 раза по сравнению с общей популяцией, при этом летальность в связи с развитием неблагоприятных сердечно-сосудистых событий превышает популяционные значения на 20-40% [2-4].

Анемический синдром выступает в качестве частой коморбидной патологии у пациентов с аксСпА [5-7].

Персистирующее системное воспаление, лежащее в основе нарушения метаболизма железа и дисфункции эритропоэза, также является ведущей причиной развития эндотелиальной дисфункции, увеличения артериальной жесткости, раннего развития и прогрессирования атеросклеротического поражения сосудистой стенки [8].

В ряде исследований [9-11] продемонстрировано увеличение показателей артериальной жесткости у пациентов с аксСпА по сравнению со здоровыми лицами. В тоже время, влияние анемии на процессы ремоделирования сосудистой стенки и показатели артериальной жесткости в целом изучены недостаточно, а данные о взаимосвязях анемического синдрома и поражения артериальных сосудов у пациентов с аксСпА на настоящий момент отсутствуют. В связи с этим, представляет практический интерес изучение параметров, указывающих на изменение жесткости артериальной стенки, у больных аксСпА с наличием и без анемии.

Цель исследования — изучение показателей ригидности сосудистой стенки и субклинического атеросклероза у пациентов с аксСпА без клинически манифестной кардиоваскулярной патологии в зависимости от наличия анемического синдрома.

Материал и методы

В исследование включено 102 пациента с аксСпА (возраст — 37,7±9,8 лет, длительность аксСпА — 13,5±8,7 лет, 66 (64,7%) мужчин), находившихся на стационарном лечении в ГУЗ «Областная клиническая больница» (г. Саратов) в период с 2017 по 2020 гг. Критериями включения в исследование служили: соответствие аксСпА критериям Международного общества по изучению спондилоартритов (the Assessment of Spondyloarthritis International Society, 2009) [12], возраст ≥18 лет, подписанное информированное согласие

на участие в исследовании. В исследование не включали пациентов с ишемической болезнью сердца (стенокардия напряжения, перенесенный инфаркт миокарда, хроническая сердечная недостаточность), неконтролируемой артериальной гипертензией, наличием атеросклеротических бляшек по данным дуплексного исследования сонных артерий, хронической болезнью почек 3-5 стадий, печеночной недостаточностью, вирусными гепатитами, ВИЧ-инфекцией, туберкулезом, хроническими заболеваниями в фазе обострения (язвенная болезнь, холецистит), онкологическими и лимфопролиферативными заболеваниями, беременных.

Определяли стандартные показатели общего и биохимического анализа крови, концентрацию С-реактивного белка (СРБ), скорость оседания эритроцитов (СОЭ). Расчетная скорость клубочковой фильтрации (рСКФ) определялась по формуле СКД-EPI (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration, 2009) [13].

Таблица 1. Основные клинико-демографические показатели и характеристика проводимой медикаментозной терапии у пациентов с аксСпА, включенных в исследование
Table 1. The main clinical and demographic parameters and characteristics of drug treatment in patients with axSpA included in the study

Показатель / Parameter	Все пациенты с аксСпА / All patients with axSpA (n=102)		p
	Без анемии / Without anemia (n = 50) M±SD / n (%)	С анемией / With anemia (n = 52) M±SD / n (%)	
Возраст, годы / Age, years	37,0±9,6	38,5±10,0	0,454
Мужчины / Men	40 (80)	26 (50)	0,002*
Длительность аксСпА, годы / Duration of axSpA, years	14,0±8,2	12,9±9,2	0,521
Позитивность по HLA-B27 / HLA-B27 positivity	19 (38)	32 (62)	0,04*
Курильщики / Smokers	16 (32)	18 (35)	0,468
ИМТ, кг/м² / BMI, kg/m²	24,8±6,4	24,8±4,9	0,97
Ожирение / Obesity	10 (20)	8 (15)	0,774
Общий холестерин, ммоль/л / Total cholesterol, mmol/L	4,8±1,0	4,8±0,9	0,843
рСКФ, мл/мин/1,73м² / eGFR, ml/min/1.73 m²	88,4±14,7	86,6±17,8	0,579
Артериальная гипертензия / Arterial hypertension	18 (36)	14 (27)	0,323
BASDAI, баллы / BASDAI, points	4,7±2,2	5,6±2,1	0,038*
BASDAI >4	25 (52)	38 (81)	0,003*
ASDAS-СРБ, баллы / ASDAS-CRP, points	3,2±1,0	3,8±1,0	0,004*
ASDAS-СРБ ³ 2,1 / ASDAS-CRP ³ 2,1	39 (78)	46 (88)	0,015*
Терапия аксСпА / Therapy of axSpA			
НПВП / NSAIDs	46 (92)	49 (94)	0,713
Глюкокортикоиды / Glucocorticoids	21 (42)	31 (60)	0,075
БПВП, в том числе / DMARDs, including:	24 (48)	35 (67)	0,048*
Метотрексат / Methotrexate	8 (33)	9 (26)	0,844
Сульфасалазин / Sulfasalazine	6 (25)	22 (62)	0,001*
Метотрексат + сульфасалазин / Methotrexate + sulfasalazine	2 (8)	1 (3)	0,614
Метотрексат/сульфасалазин + ГИБП / Methotrexate/sulfasalazine + bDMARDs	3 (13)	2 (6)	0,675
ГИБП / bDMARDs	5 (21)	1 (3)	0,109

Примечание: аксСпА — аксиальный спондилоартрит, HLA-B27 — human leukocyte antigen-B27, ИМТ — индекс массы тела, рСКФ — расчетная скорость клубочковой фильтрации, НПВП — нестероидный противовоспалительный препарат, БПВП — базисный противовоспалительный препарат, ГИБП — генно-инженерный базисный препарат. * — p < 0,05
Notes: axSpA — axial spondyloarthritis, HLA-B27 — human leukocyte antigen-B27, BMI — body mass index, eGFR — estimated glomerular filtration rate, NSAIDs — non-steroidal anti-inflammatory drugs, DMARDs — disease-modifying antirheumatic drugs, bDMARDs — biological disease-modifying anti-rheumatic drugs. * — p < 0,05

Для определения активности аксСпА рассчитывали индексы BASDAI (the Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index) и ASDAS (the Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score) с использованием СРБ.

Клиническая характеристика обследованных пациентов представлена в таблице 1. Пациенты были сопоставимы по возрасту и длительности заболевания, однако доля женщин и число пациентов, позитивных по HLA-B27, были выше среди больных аксСпА с анемией. У пациентов с анемией по сравнению с пациентами без анемического синдрома чаще проводилась терапия с использованием синтетических и/или биологических базисных противовоспалительных препаратов. Доля пациентов, получающих нестероидные противовоспалительные препараты и системные глюкокортикоиды, статистически значимо не различалась.

Для оценки ригидности сосудистой стенки использовали метод осциллографии (артериограф Tensio-Clinic, «Тензиомед», Венгрия) с расчетом индекса аугментации в аорте (Aix-ao), индекса аугментации плечевой артерии, скорректированного на частоту сердечных сокращений (Aix-br) и скорости распространения пульсовой волны в аорте (PWVao), а также метод фотоплетизмографии (аппарат АнгиоСкан, «АнгиоСкан-Электроникс», Россия) с определением индекса жесткости (SI, stiffness index) и индекса отражения (RI, reflection index). Толщину комплекса интима-медиа (ТКИМ) правой и левой общей сонной артерии оценивали при ультразвуковом исследовании в В-режиме на аппарате Acuson 128 XP/100 согласно стандартной методике [14]. Производили расчет среднего значения ТКИМ, увеличение ТКИМ $\geq 0,9$ мм расценивали в качестве маркера субклинического атеросклероза.

Статистический анализ выполнен в программе SPSS 26.0 (IBM SPSS Statistics, США). Проверка распределе-

ния признака на соответствие с нормальным законом проводилась с помощью анализа гистограмм и критерия Колмогорова–Смирнова с поправкой Лиллиефорса, нормальным считалось распределение при $p > 0,05$. Для описания нормально распределенных количественных признаков использовали среднее значение и среднее квадратичное отклонение ($M \pm SD$), для описания признаков с распределением, отличным от нормального, указывали медиану, верхний и нижний квартили ($Me [Q1-Q3]$). Для оценки различия количественных признаков в двух независимых группах применяли t-критерий Стьюдента при нормальном распределении данных, критерий Манна–Уитни — при распределении признака, отличном от нормального. Для сравнения трех и более групп применяли критерий Краскела–Уоллиса. Для оценки различий категориальных переменных использовался тест χ^2 Пирсона или точный критерий Фишера. Корреляцию двух нормально распределенных количественных признаков изучали с помощью метода Пирсона, при отклонении распределения от нормального использовали метод Спирмена. Различия считали статистически значимыми при уровне $p < 0,05$.

Одобрение этического комитета ФГБОУ ВО Саратовский ГМУ имени В.И. Разумовского Минздрава России на проведение исследования получено.

Результаты

Уровень снижения гемоглобина у пациентов с анемическим синдромом соответствовал анемии легкой степени в 49 (94%) случаях, средней степени — в 3-х (6%) случаях. У 15 (29%) пациентов выявлена анемия хронического заболевания (АХЗ), у 29 (56%) — комбинация АХЗ и железодефицитной анемии (ЖДА), у 8 (15%) пациентов констатировано наличие изолированной ЖДА.

Таблица 2. Основные гематологические параметры и традиционные маркеры воспаления у исследуемых пациентов с аксСпА
Table 2. The main hematological parameters and traditional markers of inflammation in patients with axSpA included in the study

Показатель / Parameter	Все пациенты с аксСпА / All patients with axSpA (n=102)		p
	Без анемии / Without anemia (n = 50) M±SD / Me [Q1-Q3]	С анемией / With anemia (n = 52) M±SD / Me [Q1-Q3]	
Эритроциты, 10 ¹² /л / Red blood cells, 10 ¹² /L	4,7±0,3	4,2±0,5	<0,001*
Гемоглобин, г/л / Hemoglobin, g/L	138 [134-149]	116 [107-120]	<0,001*
Гематокрит, % / Hematocrit, %	42,0±3,6	34,9±2,5	<0,001*
Средний объем эритроцита (MCV), фл / Mean corpuscular volume (MCV), fL	89 [87-95]	84 [78-89]	<0,001*
Среднее содержание гемоглобина в эритроците (MCH), пг / Mean cellular haemoglobin content (MCH), pg	30,5 [29,1-31,9]	27,5 [25,2-30,1]	<0,001*
Ширина распределения эритроцитов по объему (RDW), % / Red cell distribution width (RDW), %	13,5 [12,6-14,2]	15,1 [13,6-17,2]	<0,001*
Тромбоциты, 10 ⁹ /л / Platelets, 10 ⁹ /L	249 [218-301]	297 [250-371]	0,001*
СОЭ, мм/ч / ESR, mm/h	10 [6-15]	17 [12-28]	<0,001*
СРБ, мг/л / CRP, mg/L	9,5 [3,8-15,3]	16,9 [6,7-37,7]	0,003*

Примечание: СОЭ — скорость оседания эритроцитов, СРБ — С-реактивный белок. * — $p < 0,05$
Notes: ESR — erythrocyte sedimentation rate, CRP — C-reactive protein. * — $p < 0,05$

Лабораторная и клиническая активность системного воспаления согласно полученным значениям СРБ, СОЭ, индексов BASDAI и ASDAS-СРБ была статистически значимо выше у пациентов с анемией (табл.1, 2).

В ходе анализа свойств пульсовой волны статистически значимых различий показателей ригидности

сосудистой стенки у пациентов аксСпА с наличием и без анемического синдрома не обнаружено (табл. 3). Значения PWVao, превышающие 10 м/с, зарегистрированы у 3 (6%) пациентов без анемии и у 2 (4%) больных с наличием анемического синдрома (p=0,675). Средние показатели SI у пациентов с нормальным и сниженным

Таблица 3. Основные показатели артериальной ригидности и ТКИМ у пациентов аксСпА с наличием и без анемического синдрома
Table 3. The main indicators of arterial stiffness and IMT in patients with axSpA with and without anemic syndrome

Параметр / Parameter	Все пациенты с аксСпА / All patients with axSpA (n=102)		p
	Без анемии / Without anemia (n = 50) M±SD	С анемией / With anemia (n = 52) M±SD	
Метод осциллографии / Oscillography			
САД, мм рт.ст. / SBP, mm Hg	130,3±16,0	129,1±19,2	0,729
ДАД, мм рт.ст. / DBP, mm Hg	75,4±12,2	75,0±14,1	0,896
МАР, мм рт.ст. / MAP mm Hg	93,7±13,0	93,1±15,4	0,837
PP, мм рт.ст. / PP, mm Hg	54,9±8,3	54,0±9,3	0,608
HR, уд./мин / HR, beat/min	72,1±10,7	73,4±11,3	0,564
SBPao, мм рт.ст. / SBPao, mm Hg	122,8±19,9	119,9±20,5	0,471
Aix-ao, %	17,3±10,6	19,1±13,7	0,455
Aix-br, %	-40,2±20,9	-36,6±27,1	0,455
PWVao, м/с / PWVao, m/sec	7,4±1,4	7,4±1,5	0,99
Метод фотоплетизмографии / Photoplethysmography			
SI, м/с / SI, m/sec	8,8±2,0	8,2±1,7	0,183
RI, %	60,6±15,0	54,3±16,7	0,069
Дуплексное исследование сонных артерий / Carotid ultrasound			
ТКИМ, см / IMT, cm	0,73±0,16	0,70±0,13	0,421

Примечание: САД — систолическое артериальное давление, ДАД — диастолическое артериальное давление, МАР — среднее артериальное давление, PP — пульсовое давление; HR — частота сердечных сокращений, SBPao — центральное давление в аорте, Aix-ao — индекс аугментации в аорте, Aix-br — индекс аугментации плечевой артерии, скорректированный на частоту сердечных сокращений, PWVao — скорость распространения пульсовой волны в аорте, SI — индекс жесткости, RI — индекс отражения, ТКИМ — толщина комплекса интима-медиа
Notes: SBP — systolic blood pressure, DBP — diastolic blood pressure, MAP — mean arterial pressure, PP — pulse pressure; HR — heart rate, SBPao — central systolic blood pressure, Aix-ao — aortic augmentation index, Aix-br — HR-corrected brachial augmentation index, PWVao — aortic pulse wave velocity, SI — stiffness index, RI — reflection index, IMT — intima-media thickness

Таблица 4. Взаимосвязи между Aix-ao, PWVao, SI, ТКИМ и традиционными факторами сердечно-сосудистого риска, индексами активности аксСпА и лабораторными параметрами
Table 4. Relationships between Aix-ao, PWVao, SI, TCIM and traditional cardiovascular risk factors, axSpA activity indices and laboratory parameters

Параметр / Parameter	Aix-ao		PWVao		SI		ТКИМ / IMT	
	r	p	r	p	r	p	r	p
Возраст / Age	0,488	<0,001*	0,516	<0,001*	0,289	0,007*	0,461	<0,001*
Длительность аксСпА / axSpA duration	0,199	0,045*	0,156	0,116	0,336	0,002*	0,167	0,135
САД / SBP	0,032	0,752	0,355	<0,001*	0,192	0,077	0,219	0,05
ДАД / DBP	0,305	0,002*	0,434	<0,001*	0,318	0,003*	0,211	0,059
BASDAI	0,243	0,018*	0,253	0,013*	0,003	0,981	0,179	0,117
ASDAS-СРБ / ASDAS-CRP	0,075	0,467	0,131	0,204	0,074	0,51	0,069	0,548
Гемоглобин / Hemoglobin	-0,131	0,189	0,024	0,815	0,095	0,386	0,158	0,159
Гематокрит / Hematocrit	-0,083	0,437	0,17	0,111	0,125	0,289	0,125	0,3
СОЭ / ESR	0,034	0,736	0,129	0,197	0,026	0,811	-0,199	0,077
СРБ / CRP	-0,022	0,834	0,131	0,201	0,103	0,358	-0,106	0,36

Примечание: Aix-ao — индекс аугментации в аорте, PWVao — скорость распространения пульсовой волны в аорте, SI — индекс жесткости, ТКИМ — толщина комплекса интима-медиа, САД — систолическое артериальное давление, ДАД — диастолическое артериальное давление, СОЭ — скорость оседания эритроцитов, СРБ — С-реактивный белок. * — p <0,05
Notes: Aix-ao — aortic augmentation index, PWVao — aortic pulse wave velocity, SI — stiffness index, IMT — intima-media thickness, SBP — systolic blood pressure, DBP — diastolic blood pressure, ESR — erythrocyte sedimentation rate, CRP — C-reactive protein. * — p <0,05

уровнем гемоглобина превышали референсный диапазон значений, при этом доля пациентов с увеличенным показателем $SI > 8$ м/с среди больных аксСпА с наличием и без анемии составила 56% и 60%, соответственно ($p=0,714$). Увеличение ТКИМ $\geq 0,9$ мм отмечено у 8 (16%) больных аксСпА без анемии и у 4 (8%) пациентов с анемией ($p=0,312$).

По результатам корреляционного анализа получены статистически значимые взаимосвязи между Aix-ao, PWVao, SI, ТКИМ и возрастом пациентов, между Aix-ao, PWVao и клиническим индексом активности BASDAI. Взаимосвязи между показателями ригидности сосудистой стенки, ТКИМ и традиционными лабораторными маркерами воспаления, и уровнем гемоглобина не установлены (табл. 4). Установлены взаимосвязи между PWVao и Aix-ao ($r=0,442$, $p < 0,001$), SI ($r=0,273$, $p=0,011$) и ТКИМ ($r=0,236$, $p=0,034$).

Обсуждение

Насколько нам известно, это первое исследование, в котором произведена попытка оценки взаимосвязи между уровнем гемоглобина и ригидностью

сосудистой стенки, субклиническим атеросклерозом у пациентов с аксСпА. Определение ТКИМ и параметров артериальной ригидности, увеличение которых ассоциировано с последующим развитием неблагоприятных сердечно-сосудистых событий, является важным инструментом для стратификации кардиоваскулярного риска и подбора адекватной базисной противовоспалительной терапии у пациентов с аксСпА. Накопленные к настоящему моменту данные четко демонстрируют высокую встречаемость субклинического атеросклероза среди пациентов с аксСпА. Так, по данным метаанализа Yuan Y. и соавт. [15] ТКИМ у пациентов с анкилозирующим спондилитом (АС) была статистически значимо выше, чем у здоровых лиц группы контроля (стандартизованная разность средних [95% доверительный интервал (ДИ)] = 0,725 [0,443–1,008], $p < 0,001$). По результатам систематического обзора и метаанализа Bai R. и соавт. [11] с общим числом исследуемых 2882 (1535 пациентов с АС и 1347 здоровых лиц) выявлено статистически достоверное увеличение PWVao у пациентов с АС по сравнению с лицами группы контроля (средневзвешенная разница [95% ДИ] = 0,910 [0,464–1,356], $p < 0,001$). Полученные в ходе

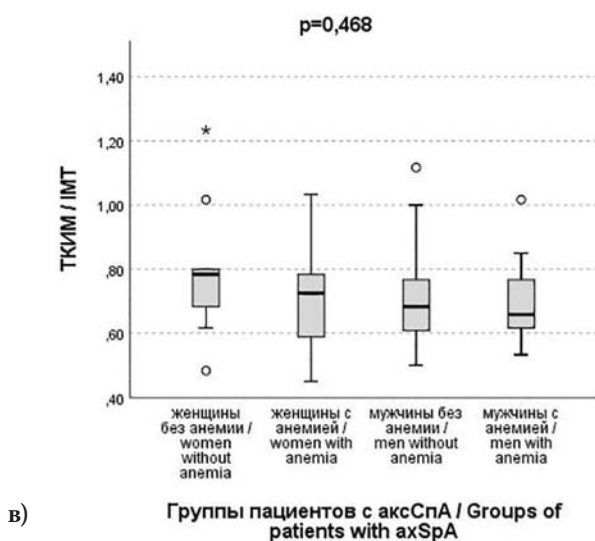
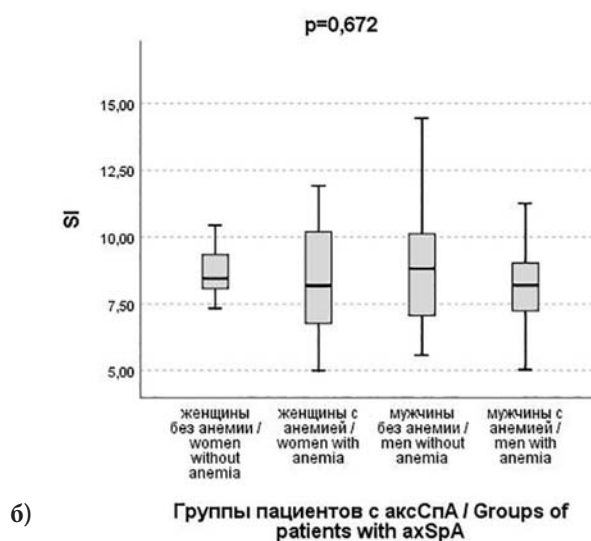
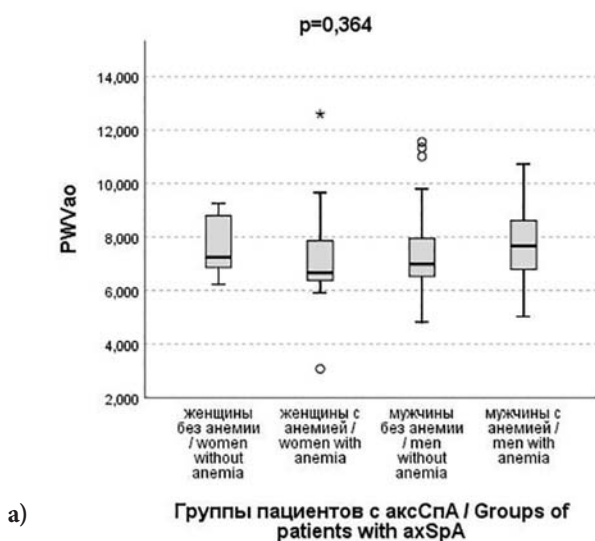


Рисунок 1. Сравнение показателей ригидности сосудистой стенки и ТКИМ у пациентов с аксСпА с наличием и без анемии в зависимости от пола
а) Сравнение PWVao у пациентов в исследуемых подгруппах; б) Сравнение SI у пациентов в исследуемых подгруппах; в) Сравнение ТКИМ у пациентов в исследуемых подгруппах

Figure 1. Comparison of arterial stiffness parameters and IMT in patients with axSpA with and without anemia, depending on gender
а) Comparison of PWVao in patient subgroups
б) Comparison of SI in patient subgroups
в) Comparison of IMT in patient subgroups

Примечание: PWVao — скорость распространения пульсовой волны в аорте (м/с), SI — индекс жесткости (м/с), ТКИМ — толщина комплекса интимомедиа (см)

Notes: PWVao — aortic pulse wave velocity (m/sec), SI — stiffness index (m/sec), IMT — intima-media thickness (cm)

нашего исследования значения ТКИМ и показателей ригидности сосудистой стенки у пациентов с аксСпА согласуются с данными литературы.

Однако целью настоящего исследования являлась оценка возможной взаимосвязи между уровнем гемоглобина и наличием субклинического атеросклероза у пациентов с аксСпА. На настоящий момент значение анемии в процессах ремоделирования сосудистой стенки остается предметом дискуссий, а результаты исследований подчас являются противоречивыми. С одной стороны, известно, что ЖДА и АХЗ ассоциированы с развитием окислительного стресса [16], а персистирующее системное воспаление вносит самостоятельный вклад в дисфункцию работы антиоксидантных систем на фоне гиперпродукции активных форм кислорода [17]. Сочетанное влияние данных факторов приводит к нарушению эндотелиальной функции, являющемуся ключевым патологическим паттерном, лежащим в основе развития атеросклероза [18]. В исследовании Schwarz C. и соавт. продемонстрирована отрицательная взаимосвязь между уровнем гемоглобина и PWVao ($r=-0,31$, $p=0,01$) у пациентов, находящихся на гемодиализе [19]. В тоже время, Hsu H. и соавт. [20] сообщают о прямой взаимосвязи концентрации гемоглобина и артериальной ригидности у диализных пациентов, при этом уровень гемоглобина >109 г/л был значимо ассоциирован с увеличением PWVao >10 м/с. По результатам Kishimoto S. и соавт. [21], полученным в ходе обследования 807 мужчин с наличием и без сердечно-сосудистых заболеваний, установлено, что как снижение, так и увеличение гемоглобина, гематокрита и количества эритроцитов ассоциировано с нарушением эндотелиальной функции, увеличением плече-лодыжечной скорости распространения пульсовой волны (baPWV) и ТКИМ плечевой артерии. По мнению Kishimoto S. и соавт. диапазон значений гематокрита 42,0–49,4%, гемоглобина 147–168 г/л и количество эритроцитов $4,82-5,24 \times 10^6$ /мкл являются оптимальными целевыми уровнями для адекватной эндотелиальной функции и состояния сосудистой стенки. По результатам популяционного исследования Gutenberg Health Study (GHS) [22] с общим числом 13724 включенных лиц, продемонстрирована независимая ассоциация более высоких значений гематокрита с повышением SI у пациентов обоих полов, при этом у мужчин гематокрит выступал независимым предиктором увеличения SI даже в отсутствии факторов сердечно-сосудистого риска. Аналогичные результаты продемонстрированы в крупном китайском исследовании Sun P. и соавт. [23]: у исследуемых пациентов отмечалось значимое нарастание baPWV и Aix-br при увеличении концентрации гемоглобина и количества эритроцитов. Группой японских исследователей [24] были получены данные, которые свидетельствуют о потенциально протективной роли небольшого снижения уровня гемоглобина — у лиц женского пола, имеющих анемию легкой степени, регистрировались более низкие значения baPWV, чем у женщин с нормальным и повышенным уровнем гемоглобина.

Интересно, что в ходе настоящего исследования, несмотря на существенно более высокую воспалительную активность аксСпА у пациентов с анемией (табл. 1, 2), не удалось установить значимых различий изучаемых маркеров ремоделирования сосудистой стенки по сравнению с пациентами без анемического синдрома. Вероятно, негативное влияние высокоактивного системного воспаления, регистрируемого у больных с анемией, частично нивелировалось относительно улучшением реологических свойств кровотока в результате уменьшения вязкости крови, а также индуцированным гипоксией увеличением продукции оксида азота [25]. Безусловно, требуется дальнейшее изучение маркеров эндотелиальной дисфункции у пациентов с аксСпА и анемией для определения взаимосвязей с параметрами артериальной ригидности и субклинического атеросклероза. Стоит также отметить, что в нашем исследовании доля женщин среди пациентов с анемией была выше по сравнению с больными без анемического синдрома — 50% и 20% соответственно ($p=0,002$). Однако, в ходе анализа подгрупп по гендерному признаку, значимые различия между показателями артериальной ригидности и ТКИМ у мужчин и женщин в зависимости от наличия анемии также не установлены (рис.1).

Заключение

В ходе настоящего исследования не подтверждено наличие взаимосвязи между анемией и ригидностью сосудистой стенки, ТКИМ у пациентов с аксСпА. Возможно, что снижение гемоглобина не привело к дополнительному увеличению ригидности сосудистой стенки в связи с потенциальным протективным эффектом анемии, обусловленным общеизвестными патофизиологическими паттернами — снижением вязкости крови и индукцией синтеза оксида азота, являющегося эндогенным вазодилататором и обладающего мощным антиатерогенным действием. Требуется дальнейшее изучение взаимосвязей между уровнем гемоглобина и маркерами эндотелиальной дисфункции у пациентов с воспалительными заболеваниями позвоночника.

Вклад авторов:

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

Сафарова К.Н. (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8989-8405>): концепция и дизайн исследования, получение данных, анализ и интерпретация данных, написание текста статьи, утверждение итогового варианта текста рукописи

Дорогойкина К.Д. (ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1765-2737>): концепция и дизайн исследования, получение данных

Махина В.И. (ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8080-7063>): концепция и дизайн исследования, получение данных

Ребров А.П. (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3463-7734>): концепция и дизайн исследования, получение данных, анализ и интерпретация данных, написание текста статьи, утверждение итогового варианта текста рукописи

Author Contribution:

All authors made a significant contribution to the preparation of the work, read and approved the final version of the article before publication
Safarova K.N. (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8989-8405>): research concept and design, obtaining data, analyzing and interpreting data, writing articles, approving the final version of the publication
Makhina V.I. (ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8080-7063>): research concept and design, obtaining data
Dorogoykina K.D. (ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1765-2737>): research concept and design, obtaining data
Rebrov A.P. (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3463-7734>): research concept and design, obtaining data, analyzing and interpreting data, approving the final version of the publication

Список литературы / References:

1. Эрдес Ш.Ф., Ребров А.П., Дубинина Т.В., и др. Спондилоартриты: современная терминология и определения. Терапевтический архив. 2019; 91(5): 84–8. doi:10.26442/00403660.2019.05.000208
2. Erdes S.F., Rebrov A.P., Dubinina T.V. et al. Spondyloarthritis: modern terminology and definitions. Ter Arkh. 2019; 91(5): 84–8. doi:10.26442/00403660.2019.05.000208 [in Russian].
3. Mathieu S., Pereira B., Soubrier M. Cardiovascular events in ankylosing spondylitis: An updated meta-analysis. Semin Arthritis Rheum. 2015; 44: 551–5. doi:10.1016/j.semarthrit.2014.10.007.
4. Szabo S.M., Levy A.R., Rao S.R., et al. Increased risk of cardiovascular and cerebrovascular diseases in individuals with ankylosing spondylitis: A population-based study. Arthritis Rheum. 2011; 63: 3294–304. doi:10.1002/art.30581.
5. Tomáš L., Lazúrová I., Pundová L., et al. Acute and long-term effect of infliximab on humoral and echocardiographic parameters in patients with chronic inflammatory diseases. Clin Rheumatol. 2013; 32: 61–6. doi:10.1007/s10067-012-2091-4.
6. Niccoli L., Nannini C., Cassarà E., et al. Frequency of anemia of inflammation in patients with ankylosing spondylitis requiring anti-TNF α drugs and therapy-induced changes. Int J Rheum Dis. 2012; 15: 56–61. doi:10.1111/j.1756-185X.2011.01662.x.
7. Сафарова К.Н., Дорогойкина К.Д., Ребров А.П. Является ли анемия клиническим маркером НПВП-индуцированного поражения верхних отделов желудочно-кишечного тракта у пациентов со спондилоартритами? Альманах клинической медицины. 2019; 47(5): 410–18. doi:10.18786/2072-0505-2019-47-037.
8. Safarova K.N., Dorogoykina K.D., Rebrov A.P. Is anemia a clinical marker of NSAIDs-induced upper gastrointestinal lesions in patients with spondyloarthritis? Almanac of Clinical Medicine. 2019; 47(5): 410–18. doi:10.18786/2072-0505-2019-47-037 [in Russian].
9. Zviahina O V., Shevchuk S V., Kuvikova IP, Segeda IS. Anemia in patients with ankylosing spondylitis, association with the activity of the inflammatory process and the severity of the disease. Wiad Lek. 2020; 73: 715–21. doi:10.36740/WLek202004117.
10. Prati C., Demougeot C., Guillot X., et al. Vascular involvement in axial spondyloarthropathies. Jt Bone Spine. 2019; 86: 159–63. doi:10.1016/j.jbspin.2018.05.003.
11. Bodnár N., Kerekes G., Seres I., et al. Assessment of Subclinical Vascular Disease Associated with Ankylosing Spondylitis. J Rheumatol. 2011; 38: 723–9. doi:10.3899/jrheum.100668.
12. Гайдуклова И.З., Ребров А.П., Хондкрян Э.В. и др. Жесткость сосудистой стенки у пациентов с анкилозирующим спондилитом, принимающих нестероидные противовоспалительные препараты. Современная ревматология. 2016; 10(3): 41–46. doi: 10.14412/1996-7012-2016-3-41-46.
13. Gaidukova I.Z., Rebrov A.P., Khondkaryan E.V. et al. Vessel wall stiffness in ankylosing spondylitis patients taking nonsteroidal anti-inflammatory drugs. Modern Rheumatology Journal. 2016; 10(3): 41–46. doi:10.14412/1996-7012-2016-3-41-46 [in Russian].
14. Bai R., Zhang Y., Liu W., et al. The Relationship of Ankylosing Spondylitis and Subclinical Atherosclerosis: A Systemic Review and Meta-Analysis. Angiology. 2019; 70: 492–500. doi:10.1177/0003319718814309.
15. Sieper J., Rudwaleit M., Baraliakos X., et al. The Assessment of SpondyloArthritis international Society (ASAS) handbook: a guide to assess spondyloarthritis. Ann Rheum Dis. 2009; 68: ii1–44. doi:10.1136/ard.2008.104018.
16. Levey A.S., Stevens L.A., Schmid C.H., et al. A New Equation to Estimate Glomerular Filtration Rate. Ann Intern Med. 2009; 150: 604. doi:10.7326/0003-4819-150-9-200905050-00006.
17. Touboul P.-J., Hennerici M.G., Meairs S., et al. Mannheim Carotid Intima-Media Thickness and Plaque Consensus (2004-2006-2011). Cerebrovasc Dis. 2012; 34: 290–6. doi:10.1159/000343145.
18. Yuan Y., Yang J., Zhang X., et al. Carotid intima-media thickness in patients with ankylosing spondylitis: A systematic review and updated meta-analysis. J Atheroscler Thromb. 2019; 26: 260–71. doi:10.5551/JAT.45294.
19. Paino I.M.M., Miranda J.C., Marzocchi-Machado C.M., et al. Phagocytosis, oxidative burst, and produced reactive species are affected by iron deficiency anemia and anemia of chronic diseases in elderly. Biol Trace Elem Res. 2009; 129: 116–25. doi:10.1007/s12011-008-8303-8.
20. Arida A., Protogerou A.D., Kitas G.D. et al. Systemic inflammatory response and atherosclerosis: The paradigm of chronic inflammatory rheumatic diseases. Int J Mol Sci. 2018; 19: 1–27. doi:10.3390/ijms19071890.
21. Gimbrone M.A., García-Cardeña G. Endothelial Cell Dysfunction and the Pathobiology of Atherosclerosis. Circ Res. 2016; 118: 620–36. doi:10.1161/CIRCRESAHA.115.306301.
22. Schwarz C.P., Koppelstaetter C., Amann E., Mayer G. Impact of anemia on aortic pulse wave velocity in hemodialysis patients. Kidney Blood Press Res. 2009; 32: 210–6. doi:10.1159/000227274.
23. Hsu H.-C., Robinson C., Norton G.R., et al. The Optimal Haemoglobin Target in Dialysis Patients May Be Determined by Its Contrasting Effects on Arterial Stiffness and Pressure Pulsatility. Int J Nephrol Renovasc Dis. 2020; 13: 385–95. doi:10.2147/IJNRD.S285168.
24. Kishimoto S., Maruhashi T., Kajikawa M., et al. Hematocrit, hemoglobin and red blood cells are associated with vascular function and vascular structure in men. Sci Rep. 2020; 10: 11467. doi:10.1038/s41598-020-68319-1.
25. Arnold N., Gori T., Schnabel R.B., et al. Relation between Arterial Stiffness and Markers of Inflammation and Hemostasis — Data from the Population-based Gutenberg Health Study. Sci Rep. 2017; 7: 1–10. doi:10.1038/s41598-017-06175-2.
26. Sun P., Jia J., Fan F., et al. Hemoglobin and erythrocyte count are independently and positively associated with arterial stiffness in a community-based study. J Hum Hypertens. 2021; 35: 265–73. doi:10.1038/s41371-020-0332-6.
27. Kawamoto R., Tabara Y., Kohara K., et al. A slightly low hemoglobin level is beneficially associated with arterial stiffness in Japanese community-dwelling women. Clin Exp Hypertens. 2012; 34: 92–8. doi:10.3109/10641963.2011.618202.
28. Chirinos J.A., Segers P., Hughes T., Townsend R. Large-Artery Stiffness in Health and Disease: JACC State-of-the-Art Review. J Am Coll Cardiol. 2019; 74: 1237–63. doi:10.1016/j.jacc.2019.07.012.

И.В. Демко^{1,2}, М.Г. Мамаева^{1,2}, А.Ю. Крапошина^{*1,2},
Е.А. Собко^{1,2}, Н.В. Гордеева^{1,2}, С.А. Сидоров¹,
В.В. Дятловский¹

¹— Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Красноярск, Россия

²— Краевое государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Краевая клиническая больница», Красноярск, Россия

ТРУДНОСТИ ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНОЙ ДИАГНОСТИКИ БРОНХООБСТРУКТИВНОГО СИНДРОМА

I.V. Demko^{1,2}, M.G. Mamaeva^{1,2}, A.Yu. Kraposhina^{1,2},
E.A. Sobko^{1,2}, N.V. Gordeeva^{1,2}, S.A. Sidorov¹, V.V. Dyatlovskij¹

¹— Professor V.F. Voyno-Yasensky Krasnoyarsk State Medical University, Krasnoyarsk, Russia

²— Krasnoyarsk Clinical Regional Hospital, Krasnoyarsk, Russia

The Difficulties of Differential Diagnosis of the Bronchial Obstruction Syndrome

Резюме

Бронхообструктивный синдром представляет собой нарушение бронхиальной проходимости функционального или органического происхождения, который проявляется одышкой, приступами удушья, кашлем, тахикардией. Наиболее распространёнными причинами бронхообструктивного синдрома являются хроническая обструктивная болезнь легких и бронхиальная астма. В некоторых случаях причиной бронхиальной обструкции являются опухоли или метастазы опухолей в легкие. В статье описан клинический случай бронхообструктивного синдрома, показывающий, что все больные с бронхиальной астмой, при отсутствии эффекта от назначенной адекватной базисной терапии, с отсутствием контроля над заболеванием, должны быть хорошо обследованы на предмет альтернативного диагноза. В нашем случае тщательное обследование больной позволило врачу аллергологу диагностировать центральный рак легкого с метастазами в лимфоузлы средостения. Особенностью случая является первичная резистентность к ингибиторам тирозинкиназы, выявленная при генетическом исследовании, что определило схему дальнейшей полихимиотерапии. Данный клинический случай доказывает необходимость проведения дифференциальной диагностики, с комплексным подходом и использованием различных методик обследования.

Ключевые слова: бронхиальная астма, бронхообструктивный синдром, ингибиторы тирозинкиназ, немелкоклеточный рак легких, рецептор эпидермального фактора роста

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 15.02.2021 г.

Принята к публикации 27.04.2021 г.

Для цитирования: Демко И.В., Мамаева М.Г., Крапошина А.Ю. и др. ТРУДНОСТИ ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНОЙ ДИАГНОСТИКИ БРОНХООБСТРУКТИВНОГО СИНДРОМА. Архивъ внутренней медицины. 2021; 11(4): 292-296. DOI: 10.20514/2226-6704-2021-11-4-292-296

Abstract

Bronchial obstructive syndrome is a violation of bronchial patency of functional or organic origin, which is manifested by shortness of breath, suffocation attacks, cough, tachycardia. The most common cause of bronchial obstructive syndrome is chronic obstructive pulmonary disease and

*Контакты: Ангелина Юрьевна Крапошина, e-mail: angelina-maria@inbox.ru

* Contacts: Angelina Yurievna Kraposhina, e-mail: angelina-maria@inbox.ru

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-6896-877X>

bronchial asthma. In some cases, the cause of bronchial obstruction is tumors or tumor metastases to the lungs. The article describes a clinical case of bronchial obstructive syndrome, showing that all patients with bronchial asthma, in the absence of an effect from the prescribed adequate basic therapy, with no control over the disease, should be well examined for an alternative diagnosis. In our case, a thorough examination of the patient allowed the allergist to diagnose central lung cancer with metastases to the lymph nodes of the mediastinum. A feature of the case is the primary resistance to tyrosine kinase inhibitors, revealed during a genetic study, which determined the scheme of further polychemotherapy. This clinical case proves the need for differential diagnosis, with a comprehensive approach and the use of various examination methods.

Key words: *bronchial asthma, bronchial obstruction syndrome, tyrosine kinase inhibitors, non-small cell lung cancer, epidermal growth factor receptor*

Conflict of interests

The authors declare that this study, its theme, subject and content do not affect competing interests

Sources of funding

The authors declare no funding for this study

Article received on 15.02.2021

Accepted for publication on 27.04.2021

For citation: Demko I.V., Mamaeva M.G., Kraposhina A.Yu. et al. The Difficulties of Differential Diagnosis of the Bronchial Obstruction Syndrome. The Russian Archives of Internal Medicine. 2021; 11(4): 292-296. DOI: 10.20514/2226-6704-2021-11-4-292-296

ИТК — ингибиторы тирозинкиназы, ЖЕЛ — жизненная ёмкость лёгких, ОФВ₁ — объем форсированного выдоха за одну секунду

Введение

Бронхообструктивный синдром — это комплекс симптомов, который связан с нарушением бронхиальной проходимости функционального или органического происхождения. Наиболее распространённые жалобы при бронхиальной обструкции: одышка, приступы удушья, продуктивный или малопродуктивный кашель, тахикардия [1].

Анализ литературных данных показывает, что бронхообструктивный синдром является диагностической проблемой, которая сочетает гетерогенную группу заболеваний и разнообразные факторы риска, прогноз и терапию [2].

Следует отметить, что хроническая обструктивная болезнь легких и бронхиальная астма наиболее часто являются причинами, вызывающими бронхообструктивный синдром [3]. В то же время, одной из частых причин бронхиальной обструкции являются опухоли или метастазы опухолей в легкие. Большинство злокачественных заболеваний, поражающих лёгкие, известны как первичные новообразования, к ним относятся карциномы, которые происходят из эпителиальных клеток. Клиническая картина рака лёгких при физикальном обследовании в большинстве случаев проявляется на поздних стадиях. Наиболее ранними признаками, позволяющими заподозрить новообразование лёгких, являются: постоянный кашель (может быть как сухой, так и с мокротой), одышка (инспираторного или смешанного характера) при отсутствии боли в груди, кровохарканье, общая слабость, утомляемость [4].

В клинической практике для диагностики рака легкого используется метод спиральной компьютерной томографии. Морфологическая верификация диагноза выполняется с помощью фибробронхоскопии с биопсией, которая позволяет диагностировать центральный рак легкого при отсутствии признаков при рентгенологических исследованиях [4].

Для лечения больных с немелкоклеточным раком легких используются как традиционные схемы полихимиотерапии, так и таргетные препараты — ингибиторы тирозинкиназы (ИТК) — EGFR 1-го и 2-го поколений (Гефитиниб, Эрлотиниб, Афатиниб). В 60% случаев резистентность возникает после 8-12 месяцев применения данных препаратов. По этой причине ингибиторы тирозинкиназ назначают в качестве терапии 2-й линии. Если при проведении молекулярно-генетического исследования до назначения ИТК обнаружена мутация в гене EGFR, в этом случае резистентность расценивают как первичную. Мутация T790M (замена аминокислотного остатка треонина на метионин в 790 положении) приводит к неэффективности применения ИТК [5].

Клиническое наблюдение

Представляем клинический случай из практики отделения аллергологии Краевой клинической больницы г. Красноярск. Пациентка Х., 58 лет, направлена к аллергологу краевой клинической больницы для уточнения диагноза в ноябре 2018г. с жалобами на приступообразный кашель по утрам с трудноотделяемой мокротой слизистого характера, после которого возникает осиплость голоса, периодически чувство тяжести, заложенности в грудной клетке, свистящее дыхание, одышку с затрудненным вдохом при подъеме по лестнице до 2 этажа.

Первые симптомы появились после эмоционально-го стресса в ноябре 2017г. Самостоятельно принимала ацетилцистеин. Ночных симптомов удушья не отмечала, бронхолитиками не пользовалась. Обследовалась у аллерголога по месту жительства в январе 2018г. При сборе анамнеза стало известно, что дедушка пациентки по материнской линии болел бронхиальной астмой. Не курит. В последние 4 года при контакте с бытовой химией отмечала приступообразный непродуктивный

кашель. В течение последних 1,5 лет отмечала сухой приступообразный кашель после перенесенной вирусной инфекции. Аллергологический анамнез отягощен реакцией на бета-лактамы антибиотики по типу анафилактического шока и крапивницы. Проживает в панельном доме, спит на синтепоновой подушке, из домашних животных — собака.

При проведении спирометрии с бронхолитиком от 31.01.2018г: жизненная емкость легких (ЖЕЛ) составила 101%; объем форсированного выдоха за 1-ю секунду ($ОФВ_1$) — 89%; отношение объема форсированного выдоха за 1-ю секунду к жизненной емкости легких ($ОФВ_1/ФЖЕЛ$) — 86; проба с сальбутамолом 400 мг отрицательная, прирост $ОФВ_1$ — на 2%. Заключение: показатели функции внешнего дыхания в норме. Выполнены скарификационные пробы с бытовыми, эпидермальными и пыльцевыми аллергенами. Сенсибилизации не выявлено. С учетом клинической картины, данных анамнеза, объективного осмотра и дополнительных исследований, установлен диагноз «Бронхиальная астма, неаллергическая, впервые установленная». Назначена базисная терапия: беклометазон/формотерол 100/6 мкг по 1 вдоху 2 раза в день, сальбутамол 100 мкг по 1-2 вдоха ситуационно при удушье. Несмотря на проводимую терапию, сохранялись эпизоды затрудненного дыхания, одышка при умеренной физической нагрузке, участились эпизоды сухого кашля, появилось свистящее затрудненное дыхание в ночное время, осиплость голоса, отмечалось снижение массы тела на 4 кг за 2 месяца при сохраненном аппетите.

В октябре 2018г. повторно консультирована аллергологом в поликлинике по месту жительства. По данным ультразвукового исследования (УЗИ) щитовидной железы и флюорографии органов грудной клетки патологии не выявлено. Пациентке было назначено лечение: ипратропия бромид/фенотерол по 1 мл 4 раза в день через небулайзер, метилпреднизолон

4 мг — 3 таб. в сутки в течение 7 дней, монтелукаст 10 мг на ночь. На фоне проводимой терапии частота приступов удушья уменьшилась, но сохранялся кашель, свистящее дыхание, осиплость голоса. В связи с отсутствием контроля над симптомами бронхиальной астмы была направлена на консультацию к аллергологу Краевой клинической больницы г. Красноярск и госпитализирована 21 ноября 2018г. в аллергологическое отделение для купирования симптомов, подбора базисной терапии.

При физикальном обследовании выявлено: аускультативно дыхание проводится над всеми легочными полями, жесткое, хрипы не выслушиваются, частота дыхательных движений 21 в минуту, $СаО_2$ 97%. Лабораторные показатели были в пределах нормы. При проведении спирограммы с бронхолитиком выявлены смешанные нарушения функции внешнего дыхания: ЖЕЛ — 53-75%; $ОФВ_1$ — 47-50%; $ОФВ_1/ФЖЕЛ$ — 73-77; бронходилатационная проба (сальбутамол 400 мкг) отрицательная, прирост — 3%. На рентгенограммах органов грудной полости в 2-х проекциях легочные поля повышенной пневматизации, без затемнений, легочный рисунок диффузно усилен, корни структурны, тень средостения не смещена, аорта уплотнена, удлинена, междолевая плевра справа уплотнена. Контур диафрагмы четкий, ровный, синусы свободны (рис. 1).

Несмотря на наличие аллергологического анамнеза, респираторных симптомов, изменения функции внешнего дыхания с умеренным снижением ЖЕЛ, отрицательный бронходилатационный тест, отсутствие эффекта от проводимой базисной терапии бронхиальной астмы требовало проведения дополнительных исследований. При проведении трахеобронхоскопии выявлен двусторонний диффузный умеренно выраженный бронхит со слабо выраженной слизистой гиперсекрецией. Деформация среднедолевого и нижнедолевого бронхов справа. Взята биопсия среднедолевого и нижнедолевого бронхов (рис. 2).

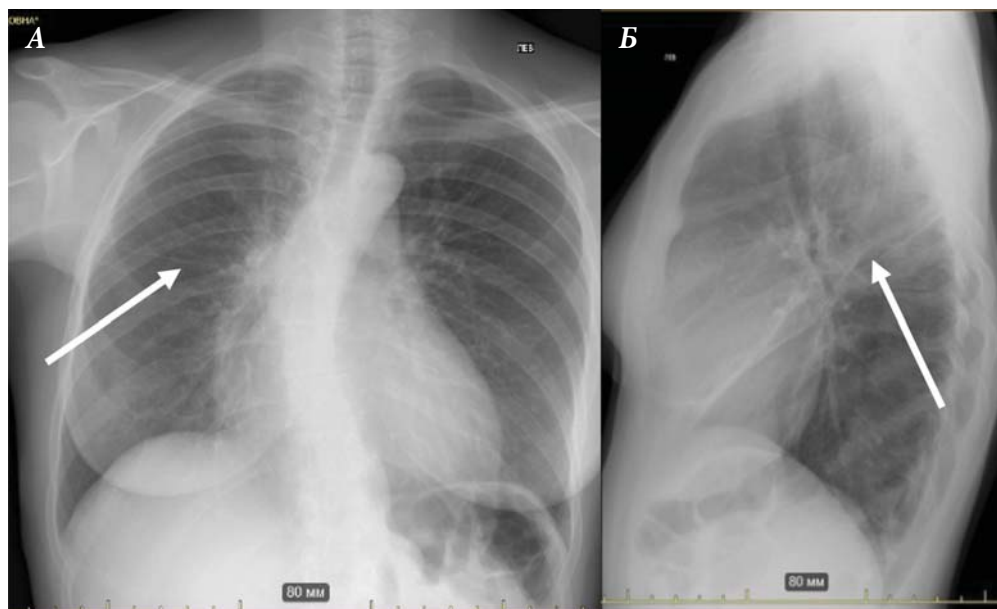


Рисунок 1.
Рентгенография
органов грудной
клетки в 2-х
проекциях от
23.11.2019г.

а) прямая проекция,
б) боковая проекция

Figure 1. Radiography
of chest organs
in 2 projections
dated 23.11.2019.

a) direct projection,
b) lateral projection

30.11.2018г. выполнена мультиспиральная компьютерная томография (МСКТ) органов грудной клетки, на которой определялось объемное образование в корне правого лёгкого размерами 30,2×33,8×42,5 мм, с тяжистыми бугристыми контурами. Долевые бронхи сдавлены за счет данного образования, определяется культя среднедолевого бронха. В средней доле правого легкого определяются признаки канцероматозного лимфангита. Средостение структурно, не смещено. Увеличенных лимфоузлов нет. Плеврального выпота нет. Свободная жидкость в перикарде толщиной 27,4 мм (рис. 3).

При осмотре врачом-оториноларингологом патологии со стороны ЛОР-органов не выявлено. При трехкратном цитологическом исследовании мокроты микобактерии туберкулеза не обнаружены. При патогистологическом исследовании бронха определяются железистоподобные структуры, характерные для аденокарциномы бронха. Таким образом, у больной диагностирован центральный рак правого легкого. Пациентка была направлена к онкологу в КГБУЗ «Красноярский краевой клинический онкологический диспансер им. А.И. Крыжановского» (ККОЦ).



Рисунок 2. Трахеобронхоскопия от 26.11.2018г.
Figure 2. Tracheobronchoscopy dated 26.11.2018

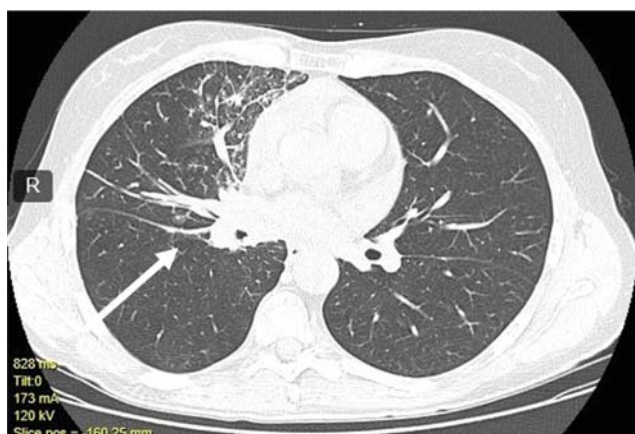


Рисунок 3. МСКТ органов грудной клетки от 30.11.2018г.
Figure 3. MSCT of thoracic organs dated 30.11.2018

В апреле 2019г в Красноярском краевом онкологическом центре больной установлен диагноз «Центральный рак правого легкого IIIa стадии (T3N_xM0). Деформация средне-долевого и нижнедолевого бронхов справа. Метастазы в лимфоузлах средостения». При цитогенетическом исследовании биоптата лёгкого в ККОЦ обнаружена положительная мутация гена EGFR. Тип мутации T790M, ALK — негативно. Следовательно, пациентка имеет первичную резистентность к ингибиторам тирозинкиназ. Согласно полученному патогистологическому заключению, назначен курс полихимиотерапии в режиме EP (Этопозид и Цисплатин).

Обсуждение

Заболеваемость населения раком легкого за последние годы резко возросла во многих странах мира. Ежегодно в мире регистрируется более 1,2 миллиона новых случаев рака легкого. В России рак лёгкого также занимает 1 место среди онкологических заболеваний, его доля составляет 12%. При этом центральный рак легкого составляет 60 — 80% от всех случаев рака [6, 7]. Статистика заболеваемости для обоих полов различается. У мужчин рак легкого является самым распространенным онкологическим заболеванием и составляет 16,7% всех случаев. У женщин этот показатель значительно ниже и составляет 8,8% [7].

При определении факторов, влияющих на заболевание центрального рака легкого, на первом месте стоит курение — 79,1%, далее — профессиональные вредности (обработка металла 8,3%; химическое производство — 5,6% и т.д.) [8]. Поэтому врачи первичного звена, имея определенные стереотипы в диагностике центрального рака легкого в меньшей степени, могли предполагать у нашей пациентки данную патологию.

Ранним клиническим симптомом у больных центральным раком легкого является кашель — по данным литературы до 70%. Вторыми по частоте встречаемости симптомов — боли в грудной клетке (38%) и одышка (37,9%) [8]. В нашем случае кашель при контакте с химическими веществами у пациентки появился за 4 года до установки диагноза, но поскольку сработал вышеописанный стереотип и характерные анамнестические данные (у дедушки БА, аллергологический анамнез) все же более подходящим диагнозом оказалась БА.

Трудности диагностики центральный рак легкого на современном этапе связаны также с преобладанием перибронхиальной его формы, длительно не вызывающей значительного сужения просвета или обтурацию бронха [6]. В нашем случае клинические проявления бронхобструктивного синдрома появились за 1,5 года до момента постановки диагноза. Наличие бронхобструктивного синдрома, отсутствие эффекта от базисной терапии БА позволили усомниться в правильности поставленного ранее диагноза и дополнительные обследования (трахеобронхоскопия и МСКТ органов грудной клетки) выявили признаки центрального рака легкого. Больная была направлена к онкологу для дальнейшего лечения.

Заключение

Представленное клиническое наблюдение свидетельствует о том, что все больные с бронхиальной астмой, при отсутствии эффекта от назначенной адекватной базисной терапии, с отсутствием контроля над заболеванием, должны быть тщательно обследованы на предмет альтернативного диагноза. Описанный клинический случай доказывает необходимость проведения дифференциальной диагностики, с комплексным подходом и использованием различных методик обследования. Клиницисту следует помнить, что опухоли бронхов являются частой причиной упорного бронхообструктивного синдрома. Необходимо обращать внимание на то, что при неэффективности назначенной базисной терапии обязательно нужно исключать онкологический процесс.

Вклад авторов

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

Демко И.В. (ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8982-5292>): окончательное утверждение для публикации рукописи

Мамаева М.Г. (ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4632-8960>): разработка концепции и дизайна

Крапошина А.Ю. (ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6896-877X>): обоснование рукописи или проверка критически важного интеллектуального содержания

Собко Е.А. (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9377-5213>): обоснование рукописи или проверка критически важного интеллектуального содержания

Гордеева Н.В. (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0586-8349>): разработка концепции и дизайна

Сидоров С.А. (ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6676-6656>): анализ и интерпретация данных

Дятловский В.В. (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6472-8004>): 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

Demko I.V. (ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8982-5292>): final approval for the publication of the article

Mamaeva M.G. (ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4632-8960>): concept and design development

Kraposhina A.Yu. (ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6896-877X>): assessment of the article or checking critically for important intellectual content

Sobko E.A. (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9377-5213>): assessment of the article or checking critically for important intellectual content

Gordeeva N.V. (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0586-8349>): concept and design development

Sidorov S.A. (ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6676-6656>): data analysis and interpretation

Dyatlovskij V.V. (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6472-8004>): data analysis and interpretation

Список литературы/ References:

1. Akhtar N., Bansal J.G. Risk factors of Lung Cancer in nonsmoker. *Curr Probl Cancer*. 2017; 41(5): 328-339. doi: 10.1016/j.crrproblcancer.2017.07.002
2. Бабак С.Л., Горбунова М.В., Малявин А.Г. Бронхообструктивный синдром в современной практике врача-терапевта. *Терапия*. 2017; 11(1): 47-53.
Babak S.L., Gorbunova M.V., Malyavin A.G. Broncho obstructive syndrome in modern practice of a general practitioner. *Therapy*. 2017; 11(1): 47-53. [In Russian]
3. Демко И.В., Собко Е.А., Чубарова С.В. и др. Особенности системного воспаления, функции внешнего дыхания и морфологической структуры слизистой оболочки бронхов при тяжелой бронхиальной астме. *Сибирское медицинское обозрение*. 2014; 5: 47-52.
Demko I.V., Sobko E.A., Chubarova S.V. et al. Features of the systemic inflammation, external respiration functions and morphological structure of the bronchial mucous membrane in severe bronchial asthma. *Sibirskoe meditsinskoe obozrenie*. 2014; 5: 47-52. [In Russian].
4. Миллер Д.С., Пашковская Д.В., Поровский Я.В. и др. Ранние клинические симптомы рака лёгкого в практике врача. *Наука молодых*. 2019; 7(2): 240-246. doi: 10.23888/HMJ201972240-246
Miller D.S., Pashkovskaya D.V., Porovsky Y.V. et al. Early clinical symptoms of lung cancer in a physician's practice. *Science of the Young*. 2019; 7(2): 240-246. doi: 10.23888/HMJ201972240-246 [In Russian].
5. Филипенко М.Л., Дымова М.А. Тест на мутацию Т790М гена EGFR: от определения резистентности к новым возможностям терапии. В кн.: *Жидкостная биопсия для онкологической практики*. Новосибирск, Новосибирский национальный исследовательский государственный университет. 2017; 25-27.
Filipenko M.L., Dymova M.A. Test for T790M mutation of the EGFR gene: from determination of resistance to new treatment options. *Liquid biopsy for oncological practice*. Novosibirsk, Novosibirskiy natsional'nyy issledovatel'skiy gosudarstvennyy universitet. 2017; 25-27. [In Russian].
6. Колосов Е.Н., Лаптев В.Я. Ранние симптомы центрального рака легкого. *Вестник новых медицинских технологий*. 2008; 15(2): 155.
Kolosov E.N., Laptev V.Ya. Early symptoms of central lung cancer. *Journal of New Medical Technologies*. 2008; 15(2): 155. [In Russian].
7. Бельская Л.В., Сарф Е.А., Косенок В.К. Исследование статистических особенностей заболеваемости раком легкого в омской области в целях оптимизации ранней диагностики. *Математические исследования в естественных науках*. 2015; 12: 146-154. doi: 10.21294/1814-4861-2016-15-4-21-25
Bel'skaya L.V., Sarf E.A., Kosenok V.K. Study of statistical features of lung cancer incidence in Omsk region in order to optimize early diagnosis. *Matematicheskie issledovaniya v estestvennykh naukakh*. 2015; 12: 146-154. doi: 10.21294/1814-4861-2016-15-4-21-25 [In Russian].
8. Палагина Н.А., Пашнина Г.Ф. К вопросу о диагностике центрального рака легкого. *Вестник Челябинской областной клинической больницы*. 2008; 3(3): 39.
Palagina N.A., Pashnina G.F. To the issue of diagnosis of central lung cancer. *Vestnik Chelyabinskoy oblastnoy klinicheskoy bol'nitsy*. 2008; 3(3): 39. [In Russian].

Е.Ю. Пономарева, Н.А. Кошелева*

ФГБОУ ВО «Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского» Минздрава России,
кафедра госпитальной терапии лечебного факультета, Саратов, Россия

СОЧЕТАНИЕ ИНФЕКЦИОННОГО ЭНДОКАРДИТА И ИНФЕКЦИИ COVID-19 У МОЛОДОЙ ПАЦИЕНТКИ

E.Yu. Ponomareva, N.A. Kosheleva*

Saratov State Medical University named after VI Razumovsky of the Ministry of Health
of the Russian Federation, Department of Hospital Therapy, Faculty of Medicine, Saratov, Russia

Combination of Infective Endocarditis and Covid-19 Infection in a Young Patient

Резюме

Инфекционный эндокардит нативного митрального клапана с множественными кардиоэмболическими инфарктами головного мозга и миокарда при сочетании с новой коронавирусной инфекцией тяжелого течения стал причиной неблагоприятного исхода у молодой женщины. Причинами этого стали как поздняя диагностика ИЭ (несвоевременное выполнение трансторакальной эхокардиографии), так и синергия патогенетических механизмов двух тяжелых заболеваний, наиболее ярко проявившаяся в развитии гемореологических нарушений, повреждении миокарда, легких и головного мозга.

Ключевые слова: инфекционный эндокардит, новая коронавирусная инфекция, SARS COV 2, COVID19

Конфликт интересов

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

Благодарности

Заведующему патологоанатомическим отделением — Алхимову Алексею Валерьевичу, врачам-патологоанатомам Хоркиной Ирине Юрьевне, Архипова Валерии Юрьевне за представленные данные патологоанатомического и гистологического исследований

Источники финансирования

Авторы заявляют об отсутствии финансирования при проведении исследования

Статья получена 30.03.2021 г.

Принята к публикации 10.06.2021 г.

Для цитирования: Пономарева Е.Ю., Кошелева Н.А. СОЧЕТАНИЕ ИНФЕКЦИОННОГО ЭНДОКАРДИТА И ИНФЕКЦИИ COVID-19 У МОЛОДОЙ ПАЦИЕНТКИ. Архивъ внутренней медицины. 2021; 11(4): 297-302. DOI: 10.20514/2226-6704-2021-11-4-297-302

Abstract

Infective endocarditis of the native mitral valve with multiple cardioembolic cerebral infarctions and myocardial infarctions against the background of a severe new coronavirus infection caused an unfavorable outcome in a young woman. The reasons for this were both the late diagnosis of IE (untimely performance of transthoracic echocardiography) and the synergy of the pathogenetic mechanisms of two serious diseases, which was most clearly manifested in the development of hemorheological disorders, damage to the myocardium, lungs and brain.

Key words: infective endocarditis, new coronavirus infection, SARS COV 2, COVID19

Conflict of interests

The authors declare that this study, its theme, subject and content do not affect competing interests

Acknowledgments

To the head of the pathological department — Aleksey V. Alkhimov, pathologists Irina Yu. Khorkina, Valeria Yu. Arkhipova for the presented data of pathological anatomical and histological studies

*Контакты: Наталья Анатольевна Кошелева, e-mail: kosheleva2009@yandex.ru

* Contacts: Natalia A. Kosheleva, e-mail: kosheleva2009@yandex.ru

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-5585-946X>

Sources of funding

The authors declare no funding for this study

Article received on 30.03.2021

Accepted for publication on 10.06.2021

For citation: Ponomareva E.Yu., Kosheleva N.A. Combination of Infective Endocarditis and Covid-19 Infection in a Young Patient. The Russian Archives of Internal Medicine. 2021; 11(4): 297-302. DOI: 10.20514/2226-6704-2021-11-4-297-302

АД — артериальное давление, ВИЧ — вирус иммунодефицита человека, ВОЗ — всемирная организация здравоохранения, ДИ — дуплексное исследование, ИМ — инфаркт миокарда, иАПФ — ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента, ИЛ6 — интерлейкин 6, КТ — компьютерная томография, МК — митральный клапан, МРТ — магнитно-резонансная томография, НИВЛ — не инвазивная вентиляция легких, НК — недостаточность кровообращения, ОГК — органы грудной клетки, ПЦР — полимеразная цепная реакция, РНК — рибонуклеиновая кислота, СДЛА — систолическое давление в легочной артерии, СРБ — С реактивный белок, ЧДД — число дыхательных движений, ЧСС — число сердечных сокращений, ЭКГ — электрокардиограмма, ЭхоКГ — эхокардиография, ФВ ЛЖ — фракция выброса левого желудочка, ФК — функциональный класс, SatO₂ — сатурация кислорода, SARS CoV-2 — коронавирус 2 тяжелого острого респираторного синдрома, COVID 19 — коронавирусная болезнь 2019

Пандемия новой коронавирусной инфекции, объявленная ВОЗ с 11 марта 2020 года [1], заставила обратить внимание на состояние сердечно-сосудистой системы при SARS CoV-2 [2]. Наиболее часто обсуждаемыми и, очевидно, максимально значимыми являются развитие у пациентов с инфекцией COVID 19 острого коронарного синдрома, диффузного миокардита и острого повреждения миокарда [2, 3], обусловленных нарушениями в системе гемокоагуляции, повреждением эндотелия, воздействием на миокард самого вируса, провоспалительных цитокинов, а также гипоксии, стресса и других факторов [3]. Сведений и доказательств развития специфического поражения эндокарда COVID 19 в литературе не представлено. Немногочисленные и данные о другой патологии эндокарда, в частности, частоте развития инфекционного эндокардита (ИЭ) в период пандемии инфекции SARS COV 2 [4]. Случаи возникновения ИЭ за указанный период представлены в публикациях преимущественно в виде клинических наблюдений [5]. В исследованиях, посвященных этой проблеме, приведены данные, свидетельствующие, с одной стороны, о снижении количества зарегистрированных случаев ИЭ в период пика пандемии по сравнению с аналогичным предшествующим периодом, с другой — о значительном увеличении внутрибольничной смертности [6]. ИЭ — заболевание, характеризующееся неблагоприятным прогнозом и высокой смертностью [7] даже в отсутствии сочетания с другими формами патологии. Общность клинических симптомов тяжелой вирусной (SARS COV 2) и бактериальной (ИЭ) инфекций, синдрома системного воспалительного ответа при обеих формах патологии, поздняя обращаемость за медицинской помощью в условиях строгих ограничений передвижения пациентов и смещения акцентов системы здравоохранения на лечение коронавирусной инфекции — дополнительные факторы, приводящие к несвоевременной диагностике ИЭ и ухудшающие прогноз и исходы этого заболевания [8].

В представленном клиническом наблюдении сочетание левостороннего ИЭ с эмболическим синдромом и тяжелого течения SARS COV 2 у молодой женщины привело к неблагоприятному исходу.

Женщина 34 лет, госпитализирована в инфекционное отделение с жалобами на общую слабость, одышку

смешанного характера при умеренной нагрузке и в покое, лихорадку до 38°C. Ранее проблем со здоровьем не отмечала. За два месяца до госпитализации, через две недели после кесарева сечения, стала повышаться температура тела до фебрильных значений. На фоне инъекций цефтриаксона 4 г/сутки отмечала улучшение общего самочувствия и купирование лихорадки. Через неделю вновь отметила повышение температуры тела до фебрильных цифр с ознобами, появление одышки при обычной физической нагрузке, рекомендована антибактериальная терапия цефепимом 4 г/сутки, на фоне чего температура вновь нормализовалась. Мазки из носа и зева на COVID-19 были отрицательными. Ухудшение состояния в день госпитализации, когда резко выросла слабость, появилась одышка в покое, выполнена компьютерная томография (КТ) органов грудной клетки (ОГК), при которой выявлена двусторонняя пневмония, объем поражения легких 25-35%, двусторонний плевральный выпот, не исключалось наличия инфарктной пневмонии.

При поступлении состояние больной тяжелое. Сатурация кислорода (SatO₂) 94%. Положение ортопноэ. Сонлива. Кожные покровы бледно-серого цвета. Плотный отек и цианоз правой нижней конечности. Тоны сердца глухие, ритмичные. На верхушке сердца I тон ослаблен, систолический шум, проводящийся в подмышечную область. Акцент II тона на а. pulmonalis. Число сердечных сокращений (ЧСС) и пульс 100 уд. в минуту. АД 110 и 60 мм рт. ст. В легких дыхание жесткое, ослаблено в нижних отделах, хрипов нет. Живот мягкий, безболезненный. Темп диуреза снижен. При обследовании в общем анализе крови: эритроциты $3,63 \times 10^{12}/л$, гемоглобин 75 г/л, тромбоциты $113 \times 10^9/л$, лейкоциты $7,7 \times 10^9/л$, СОЭ 31 мм/ч. Креатинин крови 225 мкмоль/л. Тропонины положительные. D-димеры положительные. С реактивный белок (СРБ) 175 мг/л. Ферритин 590 мкг/л. Полимеразная цепная реакция (ПЦР) на COVID-19 при поступлении отрицательная. Прокальцитонин 0,85 нг/мл. Посевы крови на стерильность роста не дали. Антитела к ВИЧ и маркеры вирусных гепатитов отрицательны.

При обследовании по данным электрокардиографии (ЭКГ): очаговые изменения в миокарде нижней стенки левого желудочка. При выполнении

эхокардиографического (ЭхоКГ) исследования выявлена акинезия всех сегментов нижней стенки левого желудочка, фракция выброса (ФВ) левого желудочка (ЛЖ) 36%, систолическое давление в легочной артерии (СДЛА) 31 мм рт. ст. В проекции передней створки митрального клапана (МК) визуализируется гиперэхогенное фиксированное образование диаметром 1,4×1,1 см. По данным дуплексного исследования (ДИ) вен нижних конечностей: илеофemorальный флеботромбоз справа. По данным магнитно-резонансной томографии (МРТ) головного мозга множественные лакунарные инфаркты. При осмотре гинеколога патологии не выявлено.

Выставлен диагноз: Инфекционный эндокардит нативного митрального клапана с формированием недостаточности митрального клапана III степени. Легочная гипертензия I степени.

Коронавирусная инфекция, вирус не идентифицирован, тяжелое течение.

Осложнения: НК II Б (IV ФК). Острое почечное повреждение. Острая дыхательная недостаточность. Двусторонняя полисегментарная пневмония. Двусторонний плевральный выпот. Тромбоэмболия легочной артерии. Множественные лакунарные инфаркты головного мозга. Инфаркт миокарда. Илеофemorальный тромбоз справа.

В стационаре назначена антибактериальная терапия (имипинем+циластатин 3 г/сутки), антикоагулянтная терапия (фраксипарин 0,3 мл 2 раза в сутки), ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента (иАПФ), б-блокаторы, диуретики, гастропротекторы, муколитики, оксигенотерапия, пропозия. В связи с наличием бактериальной инфекции кровотока от применения стероидов и ингибиторов ИЛ6 решено воздержаться.

Температура нормализовалась на третьи сутки, слабость и одышка сохранялись. На 10 день стали нарастать тахикардия (ЧСС 120), гипотензия (АД 85/60 мм рт. ст.), дыхательная недостаточность (ЧДД 26 в минуту. SatO₂ 88%), в связи с чем больная переведена в отделение реанимации. В связи с нестабильными параметрами гемодинамики подключена инфузия дофамина в дозе 12 мкг/кг/мин (АД на этом фоне 100 и 60 мм рт. ст., ЧСС 135 в минуту), начата неинвазивная искусственная вентиляция легких (НИВЛ). SatO₂ на фоне НИВЛ 90%. Больная осмотрена кардиохирургом, рекомендована консервативная терапия, после стабилизации состояния решение вопроса о хирургическом лечении. По данным повторного КТ ОГК двусторонняя полисегментарная интерстициальная пневмония, КТ 3/4 (55-75%), двусторонний плевральный выпот (рис. 1).

Повторный результат мазка из зева и носа на COVID-19 положительный. В дальнейшем отмечено нарастание клиники дыхательной, сердечной недостаточности и остановка кровообращения по типу асистолии, реанимационные мероприятия без эффекта. Смерть пациентки наступила на 20-е сутки пребывания в стационаре и на 10-е — в отделении реанимации.

При патологоанатомическом исследовании масса миокарда 340 г. Эндокард гладкий, блестящий полупро-

зрачный. На митральном клапане наложения светло-желтого цвета размером 0,8×0,5 см (рис. 2).

Миокард бледновато-красного цвета, по заднебоковой стенке левого желудочка определяется синюшный участок размером 2×3 см (рис. 3).

Коронарные сосуды макроскопически не изменены. Воздушность легких снижена, плотность тестоватая, на разрезе в нижней доле справа, в верхней и нижней

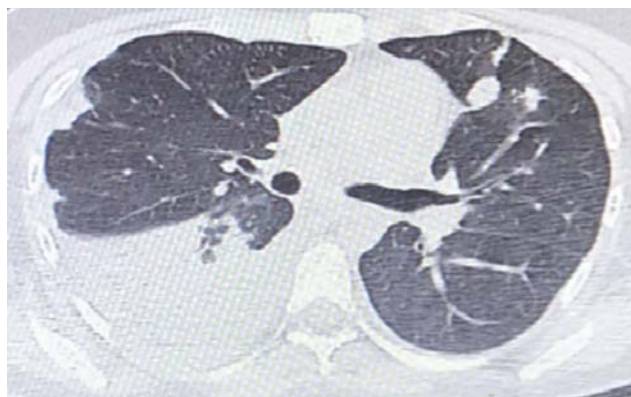


Рисунок 1. Компьютерная томография легких пациентки (описание в тексте)

Figure 1. Computed tomography of a patient's lungs (description in text)

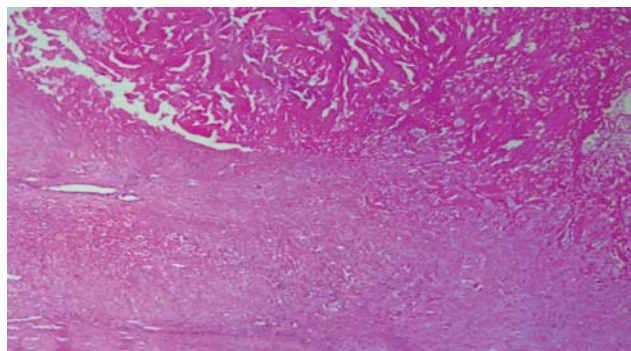


Рисунок 2. Вегетации на митральном клапане (фото) и гистологические признаки наложения фибрина (окраска гематоксилином/эозином)

Figure 2. Vegetations on the mitral valve (photo) and histological signs of fibrin application (hematoxylin/eosin staining)

долях слева уплотнения ткани темно-красного цвета — инфаркты легкого (рис. 4).

В головном мозге определяются множественные лакунарные мелкие очаги размером от 1 до 1,5 см дряблые, светло-желтого цвета (рис. 5).

По данным гистологического исследования на митральном клапане — наложения масс фибрина с наличием лейкоцитов (рис. 2), скопления микроорганизмов; в миокарде вакуольная и зернистая дистрофия кардиомиоцитов, очаги некроза, участки формирования молодой и зрелой грануляционной ткани по периферии некроза (рис. 3). В легких — внутриальвеолярный отек, множественные инфаркты легких разной степени давности, в просветах альвеол скопления большого количества гиперплазированных слизистых альвеолоцитов, массы фибрина, лимфоциты и лейкоциты (рис. 4). В головном мозге — множественные мелкие очаги некроза вещества. РНК коронавируса 2019-nCoV обнаружена во взятом для исследования материале, кроме селезенки: кусочках легкого, бронхов, трахеи, миокарда. К сожалению, материал сердечного клапана на наличие РНК не исследован. Сформулирован патологоанатомический диагноз:

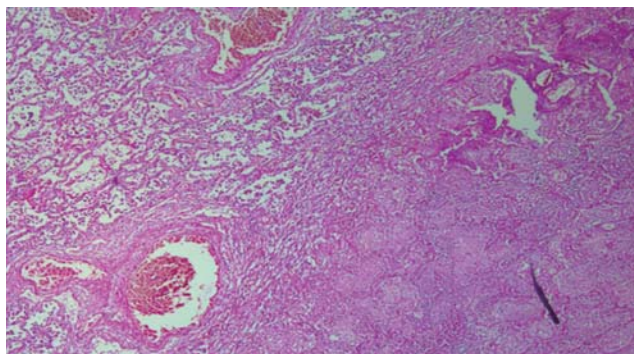


Рисунок 4. Инфаркты легких (макропрепарат и гистологический препарат)

Figure 4. Lung infarcts (macromedicine and histologicalmedicine)

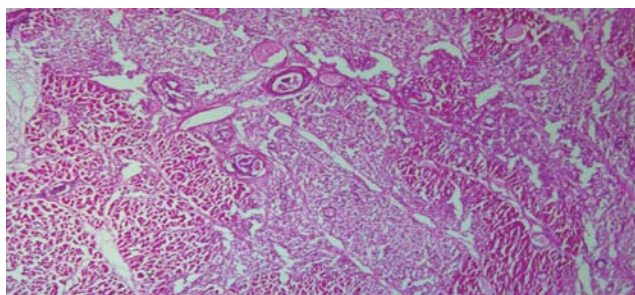


Рисунок 3. Инфаркт миокарда левого желудочка (макропрепарат и гистологический препарат)

Figure 3. Left ventricular myocardial infarction (macromedicine and histologicalmedicine)



Рисунок 5. Кардиоэмболические лакунарные инфаркты головного мозга (на МРТ и аутопсии)

Figure 5. Cardioembolic lacunar brain infarcts (on MRT and autopsy)

Основное заболевание: 1. Инфекционный эндокардит нативного митрального клапана с развитием недостаточности митрального клапана 3 степени. Легочная гипертензия 1 степени.

2. Новая коронавирусная инфекция, вирус идентифицирован, острая экссудативная фаза диффузного альвеолярного повреждения.

Осложнения основного заболевания: Множественные инфаркты головного мозга в левом полушарии. Множественные инфаркты легких разной степени давности. Острые инфаркты миокарда (разной степени давности). Отек легких. Острая почечная недостаточность в стадии восстановления диуреза: острый канальцевый некроз почек. Двусторонняя полисегментарная вирусная пневмония.

Обсуждение

Заслуживают обсуждения несколько аспектов возможного взаимодействия SARS COV 2 и ИЭ в данной клинической ситуации.

Хронология возникновения тяжелой вирусной и бактериальной инфекций

Анализ последовательности развития событий (фебрильная волнообразная лихорадка с ознобами, отрицательные результаты ПЦР на момент инструментального подтверждения ИЭ митральной локализации) позволяет с высокой вероятностью предположить развитие ИЭ раньше заражения SARS COV 2. Об этом косвенно свидетельствуют и крупные размеры вегетаций на митральном клапане, характер макроскопических изменений клапана, для формирования которых требуется время. Поздняя диагностика ИЭ, нередкая и в другие времена [7], во время пандемии инфекции SARS COV 2 обусловлена наиболее частым объяснением любой лихорадки предположением о наличии именно этой инфекции [6]. Это обстоятельство не позволило своевременно выполнить пациентке ЭХОКГ-исследование, несомненно, показанное, и, вероятно, назначенное бы в другое время. Не исключено и одновременное возникновение двух заболеваний. Не вызывает сомнений их примерно равное по степени значение в танатогенезе (прогрессирующее поражение легких, множественные тромбозы и повреждение миокарда, характерные для инфекции SARS COV 2, и кардиоэмболические инфаркты мозга при левостороннем ИЭ).

Возможность поражения эндокарда и развития ИЭ непосредственно из-за воздействия коронавируса

В литературе ранее обсуждался вопрос вирусной этиологии ИЭ. Так, в работе Fournier P.E. описан случай рецидивирующего ИЭ предположительно энтеровирусного генеза у четырехмесячного ребенка [9]. Однако вирусная этиология ИЭ подвергается обоснованному сомнению: не доказано непосредственное цитопатическое действие вируса на эндокард и его включение

в клетки. Именно поэтому ИЭ рассматривается как инфекция почти исключительно бактериальной природы [7], что в данной ситуации подтверждается обнаружением микроорганизмов в поверхностном слое вегетаций. К сожалению, в конкретной ситуации мы не располагали методами морфологической верификации возможного вирусного повреждения миокарда и эндокарда (электронная микроскопия, иммуногистохимия). По-видимому, в данном случае причиной отрицательной гемокультуры при ИЭ, как это обсуждается в литературе [7, 10], явилось предшествующее применение антибиотиков.

Состояние системы гемокоагуляции и применение антикоагулянтов

Множественные венозные тромбозы, поражение микрососудистого русла, признаки системной гиперкоагуляции, наблюдавшиеся в конкретном случае, характерны для новой коронавирусной инфекции, нередко служат причиной летального исхода и требуют постоянной терапии антикоагулянтами [11]. Состояние гиперкоагуляции и васкулиты характерны и для ИЭ. Однако для лечения пациентов ИЭ применение антикоагулянтов не рекомендовано или должно применяться с осторожностью по строгим показаниям, преимущественно из-за высокого риска геморрагического исхода. Это вызывало определенные трудности в принятии решения о применении этой группы препаратов. Гиперкоагуляция у пациентки и крупные вегетации на митральном клапане способствовали развитию тромбозомболических осложнений головного мозга, легких и сердца.

Синергия висцеральных поражений и интерпретация их происхождения при сочетании SARS COV 2 и ИЭ

В первую очередь, обращает на себя внимание наличие тяжелого поражения миокарда (выраженное снижение глобальной и распространенные нарушения локальной сократимости миокарда, очаговые изменения на ЭКГ). Возможность такого поражения существует как при новой коронавирусной инфекции, так и при ИЭ, а однозначная интерпретация преимущественной роли того или другого заболевания в конкретном случае затруднена даже после морфологического исследования. Повреждение эндотелия и тромбозы крупных и мелких ветвей коронарных сосудов рассматриваются как ключевой механизм повреждения миокарда при инфекции SARS COV 2 [11]. При новой коронавирусной инфекции термин «острое повреждение миокарда» (ОПМ) употребляется для обозначения состояний, сопровождающихся симптомами сердечной недостаточности, нарушении ритма и проводимости, гипотензии, тахикардии сопровождающихся значимым повышением тропонинов в сыворотке крови [12]. Морфологически этому могут соответствовать диффузный миокардит, стрессовая кардиомиопатия такоубо, коронарогенные некрозы миокарда [3, 4, 11]. ОПМ при SARS COV 2 встречается с частотой от

7 до 45%, нередко требует госпитализации в ОРИТ и всегда является предиктором неблагоприятного исхода [3, 12]. Изменения ЭКГ, ЭхоКГ характерны для инфаркта миокарда (ИМ), а также повышение маркеров повреждения миокарда можно также интерпретировать как проявление эмболии коронарных сосудов при ИЭ с развитием инфаркта миокарда 2 типа [12]. Однако в конкретном случае макроскопических изменений коронарных сосудов, как и микробных эмболов в их просвете не выявлено. Вероятно, роль SARS COV 2 в генезе миокардиального повреждения преобладала (снижение фракции выброса, обнаружение РНК в миокарде), что послужило одной из причин отказа от оперативного лечения ИЭ.

Заключение

Таким образом, инфекционный эндокардит нативного митрального клапана с множественными кардиоэмболическими инфарктами головного мозга и миокарда при одновременном наличии новой коронавирусной инфекции тяжелого течения стал причиной неблагоприятного исхода у молодой женщины. Причиной этого стали как поздняя диагностика ИЭ (несвоевременное выполнение трансторакальной эхокардиографии), так и сочетание повреждающих патогенетических механизмов двух тяжелых заболеваний, наиболее ярко проявившиеся в развитии гемореологических нарушений, повреждении миокарда, легких и головного мозга.

Вклад авторов:

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

Пономарева Е.Ю. (ORCID <http://orcid.org/0000-0001-6187-7525>): интерпретация и анализ данных, подбор литературы, редактирование статьи

Кошелева Н.А. (ORCID <http://orcid.org/0000-0001-5585-946X>): ведение пациентки в клинике, идея и описание клинического случая, подбор и представление рисунков, интерпретация и анализ данных, редактирование статьи

Author Contribution:

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

Ponomareva E.Yu. (ORCID <http://orcid.org/0000-0001-6187-7525>): interpretation and analysis of data, selection of literature, editing of the article

Kosheleva N.A. (ORCID <http://orcid.org/0000-0001-5585-946X>): patient management in the clinic, idea and description of the clinical case, selection and presentation of drawings, interpretation and analysis of data, editing of the article

Список литературы/ References:

- Fried JA, Ramasubbu K, Bhatt R, Topkara VK, Clerkin KJ, Horn E et al. The Variety of Cardiovascular Presentations of COVID-19. *Circulation*. 2020;141 (23):1930-1936. DOI.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.120.047164.
- Шляхто Е.В., Конради А.О., Арутюнов Г.П. Руководство по диагностике и лечению болезней системы кровообращения в контексте пандемии COVID-19. Российский кардиологический журнал. 2020; 25(3): 3801. DOI.org/10.15829/1560-4071-2020-3-3801
Shlyakho E.V., Konradi A.O., Arutyunov G.P. Guidelines for the diagnosis and treatment of circulatory diseases in the context of the COVID-19 pandemic. *Russian Journal of Cardiology*. 2020; 25(3): 3801. DOI.org/10.15829/1560-4071-2020-3-3801 [In Russian]
- Сережина Е.К., Обрезан А.Г. Патофизиологические механизмы и нозологические формы сердечно-сосудистой патологии при COVID-19. *Кардиология*. 2020; 60(8): 23–26. DOI.org/10.18087/cardio.2020.8.n1215
Serezhina E.K., Obrezan A.G. Cardiovascular Pathology in Patients with COVID-19. *Kardiologiya*. 2020; 60(8): 23–26. DOI.org/10.18087/cardio.2020.8.n1215 [In Russian]
- Маев И.В., Шпектор А.В., Васильева Е.Ю. Новая коронавирусная инфекция COVID-19: экстрапульмональные проявления. *Терапевтический архив*. 2020; 92(8): 4-11. DOI: 10.26442/00403660.2020.08.000767
Maev I.V., Shpektor A.V., Vasilyeva E.Yu., Novel coronavirus infection COVID-19: extrapulmonary manifestations. *Therapeutic Archive*. 2020; 92 (8): 4-11. DOI: 10.26442/00403660.2020.08.000767 [In Russian]
- Dias CN, Brasil Gadelha Farias LA, Moreira Barreto Cavalcante FJ. Septic Embolism in a Patient with Infective Endocarditis and COVID-19. *Am J Trop Med Hyg*. 2020 Dec; 103(6): 2160-2161. DOI: 10.4269/ajtmh.20-1133.
- Cosyns B, Motoc A, Arregle F, Habib G. A Plea Not to Forget Infective Endocarditis in COVID-19 Era. *J Am Coll Cardiol Cardiovasc Imaging*. 2020 Nov; 13(11): 2470–2471. DOI: 10.1016/j.jcmg.2020.07.027.
- Habib G, Lancellotti P, Manuel J. et al. 2015 ESC Guidelines for the management of infective endocarditis. The Task Force for the Management of Infective Endocarditis of the European Society of Cardiology (ESC). *European Heart Journal* 2015; 36: 3075–3123. DOI:10.1093/eurheartj/ehv319.
- Hussain A, Roberts N, Oo A. 2020. Prosthetic aortic valve endocarditis complicated by COVID-19 and hemorrhage. *J Card Surg*. 2020; 35: 1348–1350. DOI: 10.1111/jocs.14643.
- Fournier PE, Charrel R, Raoult D. Viral endocarditis or simple viral disseminated infection? *Clin Infect Dis*. 2011; 53: 1298. DOI: 10.1093/cid/cir681.
- Menu E, Gouriet F, Casalta JP, Tissot-Dupont H, Vecten M, Saby L et al. Evaluation of empirical treatment for blood culture-negative endocarditis. *J Antimicrob Chemother*. 2017;72 (1):290-298, DOI: 10.1093/jac/dkw362.
- Коган Е.А., Березовский Ю.С., Благова О.В., Куклева А.Д., Богачева Г.А., Курилина Э.В. Миокардит у пациентов с COVID-19, подтвержденный результатами иммуногистохимического исследования. *Кардиология*. 2020; 60(7): 4–10. DOI.org/10.18087/cardio.2020.7.n1209
Kogan EA, Berezovskiy YuS, Blagova OV, Kukleva AD, Bogacheva GA, Kurilina EV. Myocarditis in Patients with COVID-19 Confirmed by Immunohistochemical. *Kardiologiya*. 2020; 60(7): 4-10. DOI.org/10.18087/cardio.2020.7.n1209 [In Russian]
- Thygesen K, Alpert JS, Jaffe AS. et al. Fourth universal definition of myocardial infarction (2018). *European Heart Journal*. 2019; 40(3): 237–69. DOI: 10.1093/eurheartj/ehy462.

**А.М. Алиева¹, М.А. Батов¹, И.И. Алмазова²,
И.Е. Байкова¹, А.С. Тихомирова^{*1,3}, Р.К. Валиев⁴,
И.Г. Никитин^{1,3}**

¹ — Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский Национальный Исследовательский Медицинский Университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра госпитальной терапии № 2, Москва, Россия

² — Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный Медицинский Исследовательский Центр Терапии и Профилактической Медицины» Минздрава России, Москва, Россия

³ — Федеральное государственное автономное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр «Лечебно-реабилитационный центр» Минздрава России, Москва

⁴ — ГБУЗ «Московский клинический научный центр имени А.С. Логина» Департамента здравоохранения города Москвы», Москва

КАРБУНКУЛ ПОЧКИ У ПАЦИЕНТКИ С ПЕРВИЧНЫМ СИСТЕМНЫМ AL-АМИЛОИДОЗОМ И НЕФРОТИЧЕСКИМ СИНДРОМОМ

**A.M. Alieva¹, M.A. Batov¹, I.I. Almazova², I.E. Baykova¹,
A.S. Tikhomirova^{*1}, R.K. Valiev, I.G. Nikitin¹**

¹ — Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education «Pirogov Russian National Research Medical University» of the Ministry of Health of Russia, Department of Hospital Therapy № 2, Moscow, Russia

² — Federal State Institution of Healthcare «National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine» of the Ministry of Healthcare of Russia, Moscow, Russia

³ — Federal state autonomous institution « National Medical Research Center «Centre of medical rehabilitation» ministry of healthcare of the Russian Federation, Moscow, Russia

⁴ — Moscow Clinical Scientific and Practical Center named after A. S. Loginov Department of Health of Moscow, Moscow, Russia

Kidney Carbuncle in a Patient with Primary Systemic AL-Amyloidosis and Nephrotic Syndrome

Резюме

Диагностика и лечение системного амилоидоза остается значимой клинической проблемой для врачей различных специальностей. Инфекционные осложнения и сепсис составляют до 8% причин смерти больных амилоидозом. Приведенный клинический случай демонстрирует развитие изначально имевшейся бессимптомной моноклональной гаммапатии неясного значения с исходом в системный AL-амилоидоз, течение которого осложнилось формированием карбункула почки после проведения первых циклов химиотерапии. Было установлено значительное расхождение между тяжестью общей клинической картины пациентки и изменениями в лабораторных показателях. Объективных факторов для восходящего распространения инфекции мочевыводящих путей или гематогенной диссеминации из других очагов выявлено не было, в связи с чем была предположена первичная бактериемия.

Ключевые слова: AL-амилоидоз, карбункул, почка, нефротический синдром, МГНЗ

Конфликт интересов

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

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

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

Источники финансирования

Авторы заявляют об отсутствии финансирования при проведении исследования

Работа выполнена в рамках государственного задания ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова

Минздрава России (№ госрегистрации НИРАААА–А18–118040390145–2)

Статья получена 13.05.2021 г.

Принята к публикации 26.07.2021 г.

Для цитирования: Алиева А.М., Батов М.А., Алмазова И.И. и др. КАРБУНКУЛ ПОЧКИ У ПАЦИЕНТКИ С ПЕРВИЧНЫМ СИСТЕМНЫМ АЛ-АМИЛОИДОЗОМ И НЕФРОТИЧЕСКИМ СИНДРОМОМ. Архив внутренней медицины. 2021; 11(4): 303-309. DOI: 10.20514/2226-6704-2021-11-4-303-309

Abstract

The diagnosis and treatment of systemic amyloidosis remains a significant clinical problem for physicians of various specialties. Infectious complications and sepsis account for up to 8% of deaths in amyloidosis patients. This clinical case describes the development of an initially asymptomatic monoclonal gammopathy of unclear significance into systemic AL-amyloidosis, which was complicated by the formation of a renal carbuncle after the first cycles of chemotherapy. There was a significant discrepancy between the severity of the patient's overall clinical state and changes in laboratory parameters. There were no objective factors for the ascending spread of urinary tract infection or hematogenous dissemination from other foci, so a primary bacteremia was assumed.

Key words: AL-amyloidosis, carbuncle, kidney, nephrotic syndrome, MGUS

Conflict of interests

The authors declare that this study, its theme, subject and content do not affect competing interests

Sources of funding

The authors declare no funding for this study.

The work was carried out within the framework of the state assignment of the Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education «Russian National Research Medical University named after N.I. Pirogov» (state registration number NIRAAA–A18–118040390145–2)

Article received on 13.05.2021

Accepted for publication on 26.07.2021

For citation: Alieva A.M, Batov M.A, Almazova I.I. et al. Kidney Carbuncle in a Patient with Primary Systemic AL-Amyloidosis and Nephrotic Syndrome. The Russian Archives of Internal Medicine. 2021; 11(4): 303-309. DOI: 10.20514/2226-6704-2021-11-4-303-309

СРБ — С-реактивный белок, МГНЗ — моноклональная гаммапатия неясного значения, КТ — компьютерная томография, СКФ — скорость клубочковой фильтрации, УЗИ — ультразвуковое исследование

Введение

Амилоидоз — это гетерогенная группа наследственных и приобретенных заболеваний, в основе патогенеза которых лежит отложение нерастворимого фибриллярного гликопротеида амилоида во внеклеточном пространстве [1]. На текущий момент установлено 36 форм амилоидоза человека, в основе классификации которого лежит структура амилоидных фибрилл и их белков-предшественников. Структурные варианты амилоидоза связаны как с системным, так и локализованным характером поражения. Формы амилоидоза, прекурсорами которых являются легкие (AL) или тяжелые цепи (AH) иммуноглобулинов и прокальцитонин (ACal), могут вовлекать один или множество органов в процесс амилоидной инфильтрации [2]. Локализованные формы встречаются значительно реже системных, в том числе и при AL-амилоидозе [2, 3].

AL-амилоидоз, ранее обозначаемый как первичный, является наиболее распространенным типом системного амилоидоза в развитых странах с заболеваемостью в 5 — 10 случаев на 1 000 000 человек ежегодно и с трендом к увеличению распространенности заболевания среди населения за последние 9 лет [4, 5]. AL-амилоидоз значительно чаще встречается после

65 лет с незначительным преобладанием среди пациентов мужского пола. У пациентов с плазмоклеточной дискразией и бессимптомной моноклональной гаммапатией неясного значения (МГНЗ) относительный риск развития AL-амилоидоза возрастает в 8 раз [6]. При этом наличие аномальных клонов плазматических клеток, продуцирующих нефротоксичный парапротеин, не является исключительным для AL-амилоидоза признаком. Выявление незлокачественного клона В-клеточной линии дифференцировки в целом определяет группу патологических состояний, характеризующихся специфическими вариантами поражения почек — моноклональные гаммапатии ренального значения [7, 8].

Амилоидная инфильтрация при AL-амилоидозе способна затрагивать практически любой орган, но преимущественно поражает сердце, почки, печень, селезенку и в меньшей степени желудочно-кишечный тракт, нервные волокна за исключением отделов центральной нервной системы [2, 9]. Клиническая картина заболевания, как правило, крайне размыта и включает в себя усталость, потерю веса, периферические отеки, часто обнаруживают диспноэ и ортостатическую гипотензию. К симптомам с высокой для AL-амилоидоза специфичностью можно отнести

макроглоссию и периорбитальную пурпуру («глаза енота»), которые встречаются в 15% случаев и обладают низкой чувствительностью [10]. Обнаружение диастолической дисфункции миокарда и изолированной протеинурии свыше 0,5 г/сутки в отсутствии объективных и распространенных причин в виде длительного анамнеза артериальной гипертензии и/или сахарного диабета позволяет включить системный амилоидоз в дифференциальный диагноз. Появление вторичного кардиоренального синдрома (тип 5) является ключевым этапом в формировании порочного патофизиологического круга при AL-амилоидозе. Таким образом, для большинства пациентов наиболее значимыми в отношении качества жизни и неблагоприятного прогноза становится поражение миокарда с развитием хронической сердечной недостаточности, нарушений ритма и формирование амилоидной нефропатии с прогрессированием хронической болезни почек (ХБП) [11].

При подозрении на AL-амилоидоз диагностический алгоритм включает, в первую очередь, проведение иммунофиксации парапротеина сыворотки крови или мочи с целью исключения плазмоклеточной дискразии. Окончательная верификация диагноза основывается на морфологическом исследовании. Чувствительность биопсии слизистой прямой кишки или желудка составляет порядка 75–80% и уступает только чрескожной биопсии почки, чувствительность и специфичность которой близки 100%. Аспирация подкожной жировой клетчатки (ПЖК) является менее инвазивным и наиболее предпочтительным методом. Обнаружение амилоидного белка в аспирате подкожного жира у пациента с установленной плазмоклеточной дискразией является достаточным для окончательного подтверждения диагноза амилоидоза [12, 13]. Недостатком данного места биопсии является невозможность типирования амилоидных фибрилл, что не позволяет исключить ATTRwt-амилоидоз без иммуногистохимического исследования или лазерной микродиссекции. Чувствительность аспирации ПЖК значительно снижается при малой «амилоидной нагрузке» всего тела [13, 14].

Несмотря на установленную связь между МГНЗ и амилоидозом, наличие рекомендаций по скринингу моноклональных гаммапатий в группах риска, у многих пациентов диагноз амилоидоза ставится уже при клинически значимом уровне амилоидной инфильтрации тканей сердца и почек. При этом смертность пациентов с МГНЗ во многом определяется не только прогрессированием амилоидоза, но и высоким риском развития злокачественных форм парапротеинемий (множественная миелома, макроглобулинемия Вальденстрема), быстро прогрессирующей ишемической болезнью сердца и, не в последнюю очередь, тяжелыми бактериальными и вирусными инфекциями [15].

В приведенном клиническом случае мы описываем историю развития AL-амилоидоза на фоне хронического гломерулонефрита с МГНЗ, течение которого осложнилось карбункулом почки неясной этиологии.

Клиническое наблюдение

Больная Н., 62 года, экстренно госпитализирована в терапевтическое отделение многопрофильного стационара с жалобами на повышение температуры тела до 39° С, которое сопровождалось потрясающим ознобом, потливостью и общей слабостью.

Считает себя больной с 2016 г., когда был выявлен хронический гломерулонефрит с выраженным мочевым синдромом, моноклональная гаммапатия неясного генеза с сохранной почечной функцией: скорость клубочковой фильтрации (СКФ) по CKD-EPI 104 мл/мин/1,73 м².

Находилась под динамическим наблюдением гематолога и нефролога. 14.02.2018 г в связи с отечностью правой нижней конечности обратилась в Лечебно-реабилитационный центр, выявлен окклюзивный тромбоз мышечно-венозного синуса, задней большеберцовой вены правой голени с флотацией в подколенную вену. Назначена антикоагулянтная терапия — эноксапарин 80 мг 2 р/сутки с дальнейшей корректировкой дозы. На контрольном исследовании 29.03.2018 — положительная динамика с полной реканализацией тромба. В июне 2018 г в связи с сохраняющимися жалобами на отеки ног госпитализирована для обследования: на фоне обострения хронического гломерулонефрита, сопровождавшегося нефротическим синдромом (суточная протеинурия — 7,3 г/сутки, общий холестерин — 11,8 ммоль/л), выявлена криоглобулинемия, СКФ CKD-EPI 96 мл/мин/1,73 м². После перевода в нефрологическое отделение в ходе дообследования установлен диагноз: первичный AL-амилоидоз с поражением почек (нефротический синдром с сохранной функцией почек), желудочно-кишечного тракта, нервной системы, надпочечников. ХБП С1 А4 (СКФ CKD-EPI 91,6 мл/мин/1,73 м²). Диагноз подтвержден на основании пункционной биопсии правой почки. При этом результаты гистологического исследования слизистой прямой кишки и желудка на амилоид отрицательные. После стабилизации состояния проведено 4 курса химиотерапии по схеме бортезомиб-мелфалан-дексаметазон (цикл — 28 дней). За 2 недели до текущей госпитализации выписана из нефрологического отделения в удовлетворительном состоянии после прохождения последнего курса терапии.

Настоящее ухудшение наступило остро и проявилось фебрильной лихорадкой, которая сохранялась на протяжении 5 дней в отсутствии катаральных проявлений со стороны респираторного тракта. Самостоятельно проводимая жаропонижающая терапия (индометацин per rectum 100 мг) значимого эффекта не принесла, в связи с чем 18.11.18 г вызвала бригаду скорой медицинской помощи и была госпитализирована для обследования и лечения.

Анамнез жизни: пенсионерка, проживает с мужем и детьми, вредные привычки отрицает. Аллергологический анамнез не отягощен. Эпидемиологический анамнез без особенностей.

Сопутствующие заболевания:

– гипертоническая болезнь в течение 20 лет с максимальными значениями 180 / 100 мм рт. ст. На фоне

постоянной медикаментозной терапии амлодипином 5 мг, валсартаном 80 мг per os поддерживаются целевые значения АД (120 / 70 мм рт. ст.), также на постоянной основе принимает, аторвастатин 10 мг, рабепразол 20 мг, ривароксабан 20 мг однократно ежедневно

– с 2004 г. страдает двусторонним гонартрозом. В 2015 г. проведена артроскопическая санация, менискэктомия левого коленного сустава, в 2016 г. — тотальное эндопротезирование левого коленного сустава, в 2017 г. — тотальное эндопротезирование правого коленного сустава с удовлетворительным результатом.

Объективный статус при поступлении: состояние средней степени тяжести. Сознание ясное. Положение активное. $T = 38,7^{\circ}$ C. Кожные покровы, видимые слизистые бледные, чистые. В легких выслушивается жесткое дыхание, хрипов нет, частота дыхательных движений — 18 в мин. Тоны сердца приглушены, ритмичные, частота сердечных сокращений (ЧСС) — 80 в мин., АД — 118 / 78 мм рт.ст. Живот при пальпации мягкий, безболезненный во всех отделах. Периферические отеки не определяются. Симптом «поколачивания» отрицательный с обеих сторон. Мочеиспускание свободное, безболезненное.

При поступлении в клиническом анализе крови незначительный лейкоцитоз $10,9 \times 10^9/\text{л}$, анемии нет. В биохимическом анализе крови выявлены гипоальбуминемия, гиперхолестеринемия, гипонатриемия и гипокалиемия легкой степени, повышение уровня С-реактивного белка (СРБ): общий белок — 50 г/л, альбумин — 26,5 г/л, мочевины — 8,0 ммоль/л, креатинин — 91 мкмоль/л, **глюкоза — 10,64 ммоль/л, холестерин общий — 5,94 ммоль/л**, билирубин общий — 3,8 мкмоль/л, АСТ — 43,2 Е/л, АЛТ — 44,2 Е/л, **калий — 3,41 ммоль/л, натрий — 132,6 ммоль/л, СРБ — 153,3 мг/л**, прокальцитонин < 0,5 нг/мл. Предшественник мозгового натрийуретического пептида (NT-proBNP) — 292 пг/мл. В коагулограмме — повышение концентрации фибриногена до 5,28 г/л. В клиническом анализе мочи: протеинурия (1,0 г/л), лейкоцитурия (80 — 100 в поле зрения) и эритроцитурия (100 — 120 в поле зрения). Анализ мочи по Нечипоренко: эритроциты 37,500 — ед./мл, лейкоциты — 77,500 ед./мл.

По результатам компьютерной томографии (КТ) достоверных данных за воспалительные изменения в легких получено не было, выявлен участок снижения пневматизации по типу «матового стекла» в S1+2 левого легкого.

На эхокардиографии: незначительное увеличение полости левого предсердия до $4,0 \times 5,0$ см (норма: $3,9 \times 4,8$); параметры левого желудочка: конечный диастолический размер — 4,6 см (норма: 3,8 — 5,5), конечный систолический размер — 3,0 см (норма: 2,2 — 4,0), задняя стенка — 0,9 см (до 1,1); размеры правого предсердия в 4-х камерном измерении — $3,2 \times 4,3$ см (норма: $3,8 \times 4,6$); средний диаметр правого желудочка в 4-х камерном измерении — 2,3 см (норма до 3,6); диастолический размер межжелудочковой перегородки — 1,0 см

(норма до 1,1). Глобальная сократимость миокарда удовлетворительная, фракция выброса 63%. Диастолическая дисфункция левого желудочка по 1-му типу. Митральная регургитация 1-й степени. Трикуспидальная регургитация 1-й степени. Аневризма межпредсердной перегородки.

Электрокардиография: ритм синусовый, ЧСС — 83 в мин., нормальное положение электрической оси сердца, острой очаговой патологии нет.

Ультразвуковое исследование (УЗИ) органов брюшной полости: умеренно выраженная гепатоспленомегалия. Печень увеличена за счёт правой доли (вертикальный косой размер правой доли — 20,5 см, высота левой доли — 5,0 см), с чёткими и ровными контурами, нижний её край несколько закруглён, локализуется на уровне пупка. Ткань печени однородной мелкозернистой структуры, равномерной нормальной эхогенности, без очаговых изменений, сосудистый рисунок не изменён. Воротная и селезёночная вены не расширены — 12 мм и 7,5 мм, соответственно. Селезёнка удлинённой формы, умеренно увеличена, размерами $14,6 \times 4,2$ см, однородна, обычной эхогенности.

УЗИ почек и мочеточников при поступлении: почки расположены симметрично в типичных местах, с чёткими, ровными контурами, умеренно увеличены, в большей степени правая: правая почка размерами не менее $13,5 \times 7,5 \times 6,0$ см, левая почка размерами $13,0 \times 6,4 \times 5,3$ см. Почечные синусы не расширены, слева нормальных структуры и эхогенности. В почечном синусе правой почки определяются единичные кисты продолговатой формы с наибольшим размером до 1,5 см. В разных сегментах правой почки лоцируются единичные (минимум три) простые кисты, самая крупная из которых имеет неправильно округлую форму, наибольший размер до 2,0 см и локализуется в переднем среднем сегменте почки, наибольший размер остальных кист не превышает 1,0 см. В нижнем сегменте левой почки лоцируется простая киста диаметром 0,6 — 0,7 см. На свободных от кист участках паренхимы почек нормальной толщины (2,0 — 2,5 см в разных сегментах). Отмечается незначительное повышение эхогенности паренхимы почек и уменьшение размеров некоторых пирамид. Чашечно-лоханочная система не расширена, конкрементов в ней не выявлено. Мочеточники не расширены, активно перистальтируют, конкрементов на осмотренных участках не содержат. Заключение: ультразвуковая картина двусторонних кист на фоне умеренно выраженных неспецифических диффузных изменений почек.

В связи с признаками синдрома системной воспалительной реакции неясной этиологии в отсутствии объективного очага инфекции начата эмпирическая антибактериальная терапия левофлоксацином 500 мг внутривенно капельно. Кроме того, пациентка получала альбумин 10% — 100 мл, эноксапарин натрия 40 мг подкожно 1 раз в сутки, омепразол 20 мг 2 раза в сутки, спиронолактон 25 мг 2 раза в сутки per os, при повышении температуры тела до 38°C парацетамол 1000 мг — 100 мл.

На фоне проводимой терапии на вторые сутки с момента госпитализации в лабораторных исследованиях отмечалась отрицательная динамика: лейкоцитоз $13,7 \times 10^9/\text{л}$ с нейтрофильным сдвигом лейкоцитарной формулы влево, нормохромная нормоцитарная анемия легкой степени (гемоглобин — 108 г/л , эритроциты $3,7 \times 10^{12}/\text{л}$, гематокрит — 37% , MCV — 87 фл , MCH — $29,4 \text{ pg}$, MCHC — 38 г/л), скорость оседания эритроцитов (СОЭ) — 72 мм/ч , протеинурия — $2,8 \text{ г/л}$. Клиническая динамика без изменений с момента поступления.

В связи с отсутствием эффективности терапии и высоким риском развития септического процесса (СОЭ — 78 мм/час , СРБ — $165,6 \text{ мг/л}$, прокальцитонин — 10 нг/мл) левофлоксацин заменен на меропенем 2000 мг 3 раза в сутки внутривенно капельно.

На третьи сутки на фоне стабильной клинической картины зафиксировано незначительная положительная динамика лабораторных показателей: СРБ — $133,4 \text{ мг/л}$, калий — $4,43 \text{ ммоль/л}$, натрий — $143,3 \text{ ммоль/л}$, лактатдегидрогеназа — 524 Е/л , мочевины — $7,0 \text{ ммоль/л}$, креатинин — 81 мкмоль/л , гемоглобин — 107 г/л . Анализ кала на скрытую кровь — отрицательный. Посевы крови и мочи — отрицательные.

21.11.2018 г выполнена КТ органов брюшной полости с внутривенным контрастированием: в паренхиме среднего сегмента правой почки определяется структура сниженной жидкостной плотности, с нечеткими контурами $2,7 \times 2,4 \times 2,3 \text{ см}$, в артериальную фазу отмечается снижение васкуляризации окружающей ее паренхимы с нарушением дифференцировки кортико-медуллярного слоя. При сравнении с результатами нативного КТ органов грудной клетки от 18.11.2018 г отмечается увеличение размеров кистозной структуры в правой почке с $1,6 \times 2 \text{ см}$ до $2,4 \times 2,7 \text{ см}$ (определялась на границе сканирования), также в нижнем сегменте правой почки в артериальную фазу отмечается зона со снижением кортико-медуллярной дифференцировки с нечеткими контурами, размерами около $3 \times 3,6 \text{ см}$. КТ-картина соответствует карбункулу с признаками формирующегося абсцесса. Диагноз подтвержден на контрольном УЗИ правой почки. Для дальнейшего лечения была переведена в клинику урологии Первого МГМУ им. Сеченова. За время наблюдения состояние пациента оставалось стабильным. При переводе признаков сердечной недостаточности нет, гемодинамически стабильна.

Диагноз клинический заключительный.

Основной: Первичный AL-амилоидоз с поражением почек (нефротический синдром), желудочно-кишечного тракта, нервной системы, надпочечников. Состояние после химиотерапии бортезомиб-мелфалан-дексаметазон (№ 4).

Осложнение: Карбункул правой почки. Синдром системной воспалительной реакции. Нормохромная нормоцитарная анемия смешанного генеза легкой степени тяжести. Хроническая болезнь почек С2 (СКФ СКД-EPI $67 \text{ мл/мин/1,73 м}^2$).

Сопутствующий: Гипертоническая болезнь II стадии, 3 степени (достигнутая степень АГ 1), риск сердечно-сосудистых осложнений очень высокий. Оклюзивный тромбоз мышечно-венозного синуса правой голени в стадии реканализации. Состояние после тотального эндопротезирования левого и правого коленных суставов 2016 — 2017 г.

Обсуждение

На основании проведенного обследования и истории болезни пациента объективных данных за острую или хроническую инфекцию мочевыводящих путей не выявлено, что делает маловероятным развитие карбункула почки на фоне пиелонефрита. Гематогенная диссеминация не подтверждена ввиду отсутствия других очагов инфекции. Необходимо принять во внимание высокий риск предшествовавшей bacteriemии вследствие многократных венепункций в течение последних 4 месяцев с развитием иммуносупрессии на фоне проведения химиотерапии. Не исключено, что первичным звеном в развитии карбункула почки являлся острый фокальный бактериальный нефрит. В случае формирования абсцесса выполнение вмешательства с целью дренирования и санации очага в правой почке со взятием материала для проведения патогистологического и бактериологического исследований является решающим не только в контексте благоприятного исхода для пациента, но и в определении этиологии карбункула почки.

Представленный клинический случай описывает две клинически важных проблемы: диагностику гнойно-воспалительных заболеваний паренхимы почки и значимость МГНЗ в контексте риска развития системного амилоидоза.

Карбункул и абсцесс почки — сравнительно редкие патологии, на которые приходится порядка 5 — 10 случаев на 10 000 госпитализаций. До начала массового внедрения УЗИ и КТ, смертность в определенных группах пациентов достигала 50%. Но даже сейчас с активным использованием визуализирующих методик в рамках современных диагностических алгоритмов смертность остается на уровне 9–10% [16]. Во многом это обусловлено неспецифической симптоматикой в дебюте заболевания и длительным течением, в ходе которого жалобы и данные физикального обследования, как правило, не отражают степень тяжести и распространения гнойного расплавления тканей почки. Наибольшую опасность для таких пациентов представляет высокий риск развития урогенного сепсиса. Длительная лихорадка, высокие значения СРБ, мочевого синдрома и неудовлетворительный эффект от эмпирической антибиотикотерапии позволяют предположить наличие гнойно-воспалительного процесса в почке, но не являются обязательными критериями. КТ остается наиболее чувствительным методом для окончательной постановки диагноза [16].

Основным патогенетическим механизмом образования карбункула почки является восходящее

распространение возбудителя по мочевыводящим путям, в частности, при пиелонефрите. Гематогенный механизм встречается значительно реже и связан непосредственно со вторичной или первичной бактериемией. Наиболее детально описаны случаи вторичной бактериемии с формированием абсцесса почки при отсеве микробного эмбола из выявленного очага инфекции в другом органе. Первичная бактериемия остается предметом обсуждения, поскольку в подавляющем большинстве случаев установить входные ворота инфекции не представляется возможным, и такие случаи классифицируют как абсцесс или карбункул почки неизвестной этиологии [17]. В ряде случаев карбункул почки может быть не первичным морфологическим элементом, а следующим этапом в развитии острого фокального бактериального нефрита [18].

В урологической практике большинство пациентов с абсцессом или карбункулом почки имеют один или несколько предрасполагающих факторов: нефролитиаз, врожденные почечные аномалии, рецидивирующие инфекции мочевыводящих путей, сахарный диабет, аутоиммунные заболевания [16]. Отдельные клинические случаи описывают формирование абсцесса почки у пациентов с наркотической зависимостью и многократными инъекциями. Также интересным представляется случай множественных асептических абсцессов у пациента МГНЗ, которые сопровождалась клинической картиной, характерной для бактериальной инфекции [19].

Согласно результатам ретроспективных исследований у пациентов с МГНЗ риск развития спонтанных вирусных и бактериальных инфекций вдвое выше по сравнению с общей популяцией. В течение 10 лет с момента постановки диагноза пациенты с МГНЗ имеют высокий риск развития пневмонии, остеомиелита, пиелонефрита и септицемии [20]. Существенную роль в развитии инфекционного процесса может играть химиотерапевтическое лечение больных амилоидозом. Для основных химиотерапевтических режимов, применяемых в терапии плазмоклеточных дискразий, развитие иммуносупрессии часто является неизбежным, что способствует не только возможной бактериемии, но и инфекционным осложнениям. При этом в ходе анализа литературных данных мы не обнаружили систематических обзоров или клинических случаев, описывающих карбункул или абсцесс почки у больных системных амилоидозом. В связи с этим данные, необходимые для объективной оценки риска тяжелых гнойно-воспалительных заболеваний у пациентов с уже сформировавшимся AL-амилоидозом, крайне ограничены.

Ввиду возможности длительного течения предшествующей бессимптомной МГНЗ и неспецифической клинической картины в дебюте AL-амилоидоза диагноз устанавливается в среднем через 12 месяцев после первой манифестации симптомов [4, 6]. Было разработано несколько лабораторных панелей для скрининга МГНЗ, однако они не носят массовый характер и в большинстве случаев проводятся только при наличии

клинических данных, позволяющих заподозрить МГНЗ [21]. На завершающем этапе находится пятилетнее рандомизированное популяционное исследование по скринингу моноклональной гаммапатии среди населения Исландии старше 50 лет. К настоящему времени это единственное глобальное исследование, задачами которого является формирование оптимальной стратегии диагностики и наблюдения за пациентами с выявленной МГНЗ, оценка влияния скрининга МГНЗ на общую выживаемость и создание модели определения риска прогрессирования [22].

Заключение

МГНЗ и амилоидоз до настоящего времени остаются важной междисциплинарной проблемой, поскольку клинические проявления заболевания многообразны и могут встречаться в практике врачей разных специальностей. Принимая во внимание закономерное развитие нефропатии и кардиомиопатии при системном амилоидозе, необходимо также учитывать возможные риски инфекционных осложнений, связанных как с течением основного заболевания, так и с проводимой терапией. Профилактика бактериемии позволяет снизить потенциальные риски неблагоприятных исходов для пациентов с амилоидозом. Внедрение эффективных скрининговых программ позволит выявлять системные формы амилоидоза на ранних этапах, что будет способствовать снижению летальных исходов от амилоидоза и его осложнений.

Вклад авторов:

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

Алиева А.М.: дизайн исследования, поиск литературных источников
Батов М.А. (ORCID <http://orcid.org/0000-0002-3780-4358>): анализ клинических данных, написание текста, поиск литературных источников, ретроспективное исследование

Алмазова И.И. (ORCID <http://orcid.org/0000-0001-6330-5264>): анализ клинических данных, редактирование статьи

Байкова И.Е.: редактирование статьи

Тихомирова А.С.: написание текста, сбор и анализ клинических данных

Валиев Р.К. (ORCID <http://orcid.org/0000-0003-1613-3716>): научная консультация

Никитин И.Г. (ORCID <http://orcid.org/0000-0003-1699-0881>): утверждение финального варианта статьи

Author Contribution:

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

Aliyeva A.M.: research design, search for literary sources, approval of the final version of the article

Batov M.A. (ORCID <http://orcid.org/0000-0002-3780-4358>): clinical data analysis, manuscript writing and editing, literature search, retrospective analysis

Almazova I.I. (ORCID <http://orcid.org/0000-0001-6330-5264>): clinical data analysis, article editing
Baykova I.E. — article editing
Tikhomirova A.S.: analysis and collection of clinical data, text writing
Valiev R.K. (ORCID <http://orcid.org/0000-0003-1613-3716>): scientific advising
Nikitin I.G. (ORCID <http://orcid.org/0000-0003-1699-0881>): design and approval of the final version of the article

Список литературы / References:

- Picken M.M. The Pathology of Amyloidosis in Classification: A Review. *Acta Haematol.* 2020; 143(4): 322-334. doi:10.1159/000506696
- Benson M.D., Buxbaum J.N., Eisenberg D.S. et al. Amyloid nomenclature 2020: update and recommendations by the International Society of Amyloidosis (ISA) nomenclature committee. *Amyloid.* 2020; 27(4): 217-222. doi:10.1080/13506129.2020.1835263
- Ryšavá R. AL amyloidosis: advances in diagnostics and treatment. *Nephrol Dial Transplant.* 2019; 34(9): 1460-1466. doi:10.1093/ndt/gfy291
- Quock T.P., Yan T., Chang E. et al. Epidemiology of AL amyloidosis: a real-world study using US claims data. *Blood Adv.* 2018; 2(10): 1046-1053. doi:10.1182/bloodadvances.2018016402
- Reimann H.A., Koucky R.F., Eklund C.M. Primary Amyloidosis Limited to Tissue of Mesodermal Origin. *Am J Pathol.* 1935; 11(6): 977-988.3.
- Cook J., Muchtar E., Warsame R. Updates in the Diagnosis and Management of AL Amyloidosis. *Curr Hematol Malig Rep.* 2020; 15(3): 155-167. doi:10.1007/s11899-020-00574-5
- Смирнов А.В., Афанасьев Б.В., Поддубная И.В. и др. Моноклональная гаммапатия ренального значения: консенсус гематологов и нефрологов России по введению нозологии, диагностике и обоснованности клон-ориентированной терапии. *Архивъ внутренней медицины.* 2020; 10(2): 102-118. DOI: 10.20514/2226-6704-2020-10-2-102-118
 Smirnov A.V., Afanasyev B.V., Poddubnaya I.V. et al. Monoclonal Gammopathy of Renal Significance: Consensus of Hematologists and Nephrologists of Russia on the Establishment of Nosology, Diagnostic Approach and Rationale for Clone Specific Treatment. *The Russian Archives of Internal Medicine.* 2020; 10(2): 102-118. <https://doi.org/10.20514/2226-6704-2020-10-2-102-118> [In Russian]
- Leung N., Bridoux F., Batuman V. et al. The evaluation of monoclonal gammopathy of renal significance: a consensus report of the International Kidney and Monoclonal Gammopathy Research Group. *Nat Rev Nephrol* 2019; 15(1): 45-59. doi: 10.1038/s41581-018-0077-4
- Gertz M.A., Dispenzieri A. Systemic Amyloidosis Recognition, Prognosis, and Therapy: A Systematic Review. *JAMA — J Am Med Assoc.* 2020; 324(1): 79-89. doi:10.1001/jama.2020.5493
- Merlini G., Dispenzieri A., Sanchirawala V. et al. Systemic immunoglobulin light chain amyloidosis. *Nat Rev Dis Primers.* 2018; 4(1): 38. Published 2018 Oct 25. doi:10.1038/s41572-018-0034-3
- Rezk T., Lachmann H.J., Fontana M. et al. Cardioresenal AL amyloidosis: risk stratification and outcomes based upon cardiac and renal biomarkers. *Br J Haematol.* 2019; 186(3): 460-470. doi:10.1111/bjh.15955
- Лысенко (Козловская) Л.В., Рамеев В.В., Моисеев С.В. и др. Клинические рекомендации по диагностике и лечению системного амилоидоза. *Клин фармакол тер.* 2020; 29(1): 13-24
 Lysenko (Kozlovskaya) LV, Rameev VV, Moiseev S, et al. Clinical guidelines for diagnosis and treatment of systemic amyloidosis. *Klinicheskaya farmakologiya i terapiya = Clin Pharmacol Therapy* 2020; 29(1): 13-24 doi: 10.32756/0869-5490-2020-1-13-24 [In Russian]
- Wisniewski B., Wechalekar A. Confirming the Diagnosis of Amyloidosis. *Acta Haematol.* 2020; 143(4): 312-321. doi:10.1159/000508022
- Quarta CC, Gonzalez-Lopez E, Gilbertson JA, et al. Diagnostic sensitivity of abdominal fat aspiration in cardiac amyloidosis. *Eur Heart J.* 2017; 38(24): 1905-1908. doi:10.1093/eurheartj/ehx047
- Kristinsson S.Y., Björkholm M., Andersson T.M. et al. Patterns of survival and causes of death following a diagnosis of monoclonal gammopathy of undetermined significance: a population-based study. *Haematologica.* 2009; 94(12): 1714-1720. doi:10.3324/haematol.2009.010066
- Chang S.H., Hsieh C.H., Weng Y.M. et al. Performance Assessment of the Mortality in Emergency Department Sepsis Score, Modified Early Warning Score, Rapid Emergency Medicine Score, and Rapid Acute Physiology Score in Predicting Survival Outcomes of Adult Renal Abscess Patients in the Emergency Department. *Biomed Res Int.* 2018; 2018: 6983568. Published 2018 Sep 19. doi:10.1155/2018/6983568
- Linder B.J., Granberg C.F. Pediatric renal abscesses: A contemporary series. *J Pediatr Urol.* 2016; 12(2): 99.e1-99.e995. doi:10.1016/j.jpuro.2015.05.037
- Shimizu M., Katayama K., Kato E. et al. Evolution of acute focal bacterial nephritis into a renal abscess. *Pediatr Nephrol.* 2005; 20(1): 93-95. doi:10.1007/s00467-004-1646-2
- Mitrevski M., Granata M., Sedati P. et al. Sterile abscesses complicating monoclonal gammopathy of undetermined significance. *Eur J Haematol.* 2008;81(3):246. doi:10.1111/j.1600-0609.2008.01084.x
- Kristinsson S.Y., Tang M., Pfeiffer R.M. et al. Monoclonal gammopathy of undetermined significance and risk of infections: a population-based study. *Haematologica.* 2012; 97(6): 854-858. doi:10.3324/haematol.2011.054015
- Katzmann J.A., Kyle R.A., Benson J. et al. Screening panels for detection of monoclonal gammopathies. *Clin Chem.* 2009; 55(8): 1517-1522. doi:10.1373/clinchem.2009.126664
- Periodic Reporting for period 2 — MGUS screening RCT. Screening for monoclonal gammopathy of undetermined significance: A population-based randomized clinical trial. 2021. [Electronic resource]. URL: <https://cordis.europa.eu/project/id/716677/reporting>. (Date of the application: 20.04.2021)

Е.В. Резник^{*1,2,3}, Ю.В. Кемеж⁴¹ — ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова МЗ РФ, Москва, Россия² — ГБУЗ ГКБ им. В.М. Буянова ДЗМ, Москва, Россия³ — ГБУЗ ГКБ № 31 ДЗМ, Москва, Россия⁴ — ГБУЗ ГКБ № 166 ДЗМ, Москва, Россия

КАРДИАЛГИЯ У БОЛЬНОЙ С АРТЕРИЕЙ LUSORIA: КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

E.V. Reznik^{*1,2,3}, Yu.V. Kemez⁴¹ — Russian National Research Medical University (RNRMU) n.a. N.I. Pirogov, Moscow, Russia² — City Clinical Hospital n.a. V.M. Buyanov of Healthcare Department of Moscow, Moscow, Russia³ — City Clinical Hospital № 31 of Healthcare Department of Moscow, Moscow, Russia⁴ — City outpatient clinic № 166, Moscow, Russia

Chest Pain in the Patient with Arteria Lusoria: A Case Report

Резюме

Самой частой аномалией развития дуги аорты и ее ветвей является aberrantное отхождение правой подключичной артерии — arteria lusoria. Обычно клинически проявляется дисфагией, одышкой или кашлем. **Цель:** обратить внимание практических врачей на необходимость исключения аномалий ветвей дуги аорты, в том числе артерия lusoria, у больных с кардиалгиями неясного генеза. **Клинический случай.** Пациентка, 18 лет, без хронической патологии в анамнезе была госпитализирована с клиникой давящих болей в грудной клетке после эмоционального стресса, длившихся в течение одного часа. На ЭКГ регистрировался синусовый ритм с частотой 50 ударов в минуту, нормальное направление электрической оси сердца, неполная блокада правой ножки пучка Гиса, отрицательный зубец Т в III отведении. После исключения острого коронарного синдрома, тромбоэмболии легочной артерии, при проведении компьютерной томографии органов грудной клетки с контрастированием выявлена аномалия дуги аорты — артерия lusoria. **Заключение.** Артерия lusoria может сопровождаться болями в грудной клетке. У пациентов с кардиалгией неясного генеза необходимо исключать аномалии развития дуги аорты и ее ветвей, в том числе aberrantное отхождение правой подключичной артерии — a. lusoria.

Ключевые слова: кардиалгия, стенокардия, дифференциальная диагностика, аномалия развития дуги аорты, aberrantная правая подключичная артерия, артерия lusoria, правая подключичная ретрозофагеальная артерия

Конфликт интересов

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

Благодарности

Авторы выражают благодарность директору Лечебно-реабилитационного центра МЗ РФ, заведующему кафедрой госпитальной терапии № 2 ЛФ ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова МЗ РФ д.м.н., профессору Никитину И.Г., главному врачу ГБУЗ ГКБ им. В.М. Буянова ДЗМ Саликову А.В., заведующей кардиологическим отделением ГБУЗ ГКБ им. В.М. Буянова ДЗМ Туршевой М.Э., врачу-кардиологу ГБУЗ ГКБ им. В.М. Буянова ДЗМ Федотовой Н.М., врачу-кардиологу ГБУЗ ГКБ им. В.М. Буянова ДЗМ Шебзуховой М.М., врачу-терапевту Шитой К.А. за участие в ведении пациентки и помощь при подготовке статьи

Источники финансирования

Авторы заявляют об отсутствии финансирования при проведении исследования

Статья получена 05.01.2021 г.

Принята к публикации 18.05.2021 г.

Для цитирования: Резник Е.В., Кемеж Ю.В. КАРДИАЛГИЯ У БОЛЬНОЙ С АРТЕРИЕЙ LUSORIA: КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ. Архив внутренней медицины. 2021; 11(4): 310-320. DOI: 10.20514/2226-6704-2021-11-4-310-320

Abstract

The most common anomaly of the aortic arch and its branches is the aberrant right subclavian artery — arteria lusoria. Usually, it produces dysphagia or dyspnea and chronic coughing. **Our purpose** is to underline that it is necessary to exclude the anomalies of the branches of the thoracic aorta,

*Контакты: Елена Владимировна Резник, e-mail: elenaresnik@gmail.com

*Contacts: Elena V. Reznik, e-mail: elenaresnik@gmail.com

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-7479-418X>

including arteria lusoria, in the patients with cardialgia of unknown origin. **Clinical case.** An 18-year-old female patient without a previously diagnosed chronic pathology was admitted to a hospital with chest pain after emotional stress for about an hour. The ECG revealed a sinus rhythm with a heart rate of 50 per minute, the normal direction of the electrical axis of the heart, the incomplete right bundle branch block, the negative T wave in the lead III. After excluding ischemic heart disease, acute coronary syndrome, pulmonary embolism, contrast-enhanced chest computed tomography revealed an aortic arch anomaly — a. lusoria. **Conclusion.** A. lusoria may manifest by cardiac pain. In patients with chest pain of unknown origin, it is advisable to include anomalies of the aorta and its branches, including the presence of the lusoria artery, in the range of differential diagnostics.

Key words: aberrant right subclavian artery, right subclavian retroesophageal artery, arteria lusoria, anomaly of the development of the aortic arch and its branches, cardialgia, chest pain, differential diagnostics

Conflict of interests

The authors declare no conflict of interests

Acknowledgments

The authors express their gratitude to the Director of the Treatment and Rehabilitation Center of the Ministry of Health of the Russian Federation, Head of the Department of Hospital Therapy No. 2 of the Russian National Research Medical University (RNRMU) n.a. N.I. Pirogov of the Ministry of Health of the Russian Federation, Doctor of Medical Sciences, Professor I.G. Nikitin, Chief Physician, City Clinical Hospital n.a. V.M. Buyanov of Healthcare Department of Moscow Salikov A.V., head of the cardiology department, City Clinical Hospital n.a. V.M. Buyanov of Healthcare Department of Moscow Turshevoy M.E., cardiologist, City Clinical Hospital n.a. V.M. Buyanov of Healthcare Department of Moscow Fedotova N.M., cardiologist, City Clinical Hospital n.a. V.M. Buyanov of Healthcare Department of Moscow Shebzukhova M.M., therapist Shitoi K.A. for participating in the patient's management and assistance in preparing the article.

Sources of funding

The authors declare no funding for this study

Article received on 05.01.2021

Accepted for publication on 18.05.2021

For citation: Reznik E.V., Kemez Yu.V. Chest Pain in the Patient with Arteria Lusoria: A Case Report. The Russian Archives of Internal Medicine. 2021; 11(4): 310-320. DOI: 10.20514/2226-6704-2021-11-4-310-320

АД — артериальное давление, КТ — компьютерная томография, ЛЖ — левый желудочек, ТЭЛА — тромбоэмболия легочной артерии, ЭКГ — электрокардиограмма, ЭХО-КГ — эхокардиография

Введение

Наиболее частой аномалией развития дуги аорты и ее ветвей является aberrantное отхождение правой подключичной артерии — arteria lusoria (правая подключичная ретроэзофагеальная артерия). Lusoria происходит от латинского выражения «*lusus naturae*», что означает «уловка природы» [1]. Данную анатомическую аномалию впервые выявил в 1735 году P. Hunauld. Дисфагию, связанную с ней, описал D. Bayford и назвал ее *dysphagia lusoria* в 1794 году [1, 2]. По результатам крупных исследований, частота встречаемости аномалии варьирует от 0,5 до 2,5% в популяции [1]. На данную аномалию (a. lusoria) приходится 17% всех случаев аномалий развития дуги аорты и ее ветвей [1, 2]. Чаще всего аномалия встречается у женщин (55,3–58%), чем у мужчин (42–44,7%) [3]. A. lusoria в большинстве случаев сочетается с другими аномалиями развития сердечной-сосудистой системы (такими как бикаротидный ствол, праворасположенная дуга аорты, коарктация аорты, открытый артериальный проток, тетрада Фалло, транспозиция магистральных артерий, дефект межжелудочковой и межпредсердной перегородки, аневризмы, гипоплазия левых отделов сердца, врожденный митральный стеноз, стеноз клапана легочной артерии, артериопищеводная фистула, генетические синдромы — Дауна, Эдвардса, синдром Ди Георга (DiGeorge)) [1].

A. lusoria является следствием нарушения эмбрионального развития (рис. 1) [1, 4].

У пациентов с a. lusoria от дуги аорты отходят 4 артерии в следующей последовательности: правая общая сонная артерия, левая общая сонная артерия, левая подключичная и дистальнее — aberrantная правая подключичная. Брахиоцефальный ствол, который первым отходит от аорты в норме и делится на правую общую сонную и правую подключичную артерии, при этом отсутствует. A. lusoria отходит от проксимального отдела нисходящей аорты в левом отделе грудной клетки, идет вверх и вправо. В 80–84% случаев aberrantная правая подключичная артерия проходит позади пищевода, в 4,2–5% случаев — спереди от трахеи, в 12,7–15% — между 2 этими структурами. Этот сосуд может повреждаться при различных хирургических вмешательствах, в т.ч. при трахеостомии, операциях на щитовидной железе, транскардиальных вмешательствах на коронарных сосудах.

У 60% пациентов a. lusoria в месте отхождения расширена. Это коническое расширение проксимальной части aberrantной подключичной артерии вблизи ее отхождения от аорты называется дивертикулом Kommerell'я, «*lusoria diverticulum*», или «корень lusoria». Описан B.F. Kommerell в 1936 году. Он встречается у 14,9–60% пациентов с a. lusoria.

В соответствии с классификацией Adachi и Williams выделяют 4 типа a. lusoria. 1) Тип G-1, при котором a. lusoria отходит от дистальной части дуги аорты, другие ветви не изменены. 2) Тип CG-1, при котором a. lusoria отходит от дистальной части дуги аорты, левая

позвоночная артерия отходит непосредственно от дуги аорты; 3) Тип Н-1, при котором *a.lusoria* отходит от дистальной части дуги аорты, имеется бикаротидный ствол; 4) Тип N-1, представляющее собой зеркальное отражение типа G-1 с праворасположенной дугой аорты и левой подключичной артерией, имитирующей *a.lusoria* (рис. 2).

Средний возраст пациентов, в котором диагностируется *a.lusoria*, 49,9 лет: у женщин 54 года, у мужчин — 44,9 лет. У 60-80% наличие *a.lusoria* не сопровождается клинической симптоматикой. Развитие клинических проявлений возможно в 3 случаях:

1. Если *a.lusoria* проходит между пищеводом и трахеей сзади и *truncus bicaroticus* спереди
2. При аневризме *a.lusoria*
3. У пожилых вследствие атеросклеротического поражения или фибромускулярной дисплазии артерий

При прохождении *a.lusoria* позади пищевода, она может сдавливать его, что проявляется дисфагией (дисфагия *lusoria*). Дисфагия является самым частым симптомом и развивается у 71,2% больных. Она характеризуется затруднением проглатывания твердой пищи.

У пациентов младшей возрастной группы *a.lusoria* может проявляться частыми респираторными инфекциями, развитием дыхательной недостаточности из-за сдавления трахеи. Одышка отмечается у 18,7% пациентов. Реже бывают ретростеральная боль в грудной клетке (17,0%), кашель (7,6% из-за сдавления трахеи), потеря массы тела (5,9%), боль в эпигастрии, боль в спине, онемение правой верхней конечности, кривошея, увеличение шеи в объеме, охриплость голоса. Клиника *a.lusoria* может имитировать перикардит, эндокардит, диссекцию аорты.

A.lusoria может быть диагностирована при рентгенографии органов грудной клетки: с контрастированием

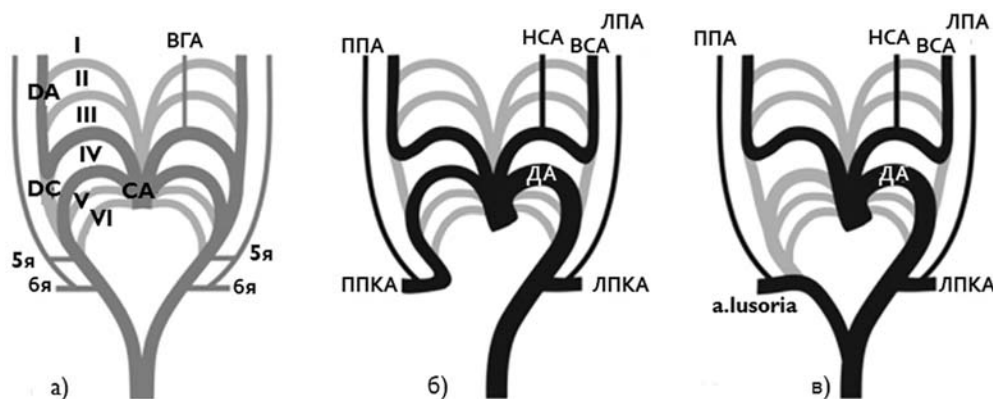


Рисунок 1. Механизм формирования *a.lusoria*; а: эмбриологическое развитие дуг аорты; б: норма у взрослых; в: *arteria lusoria* situs. I: первая жаберная дуга. II: вторая жаберная дуга. III: третья жаберная дуга. IV: четвертая жаберная дуга. V: пятая жаберная дуга. VI: шестая жаберная дуга. 5-я: пятая межсегментарная артерия шейного отдела. 6-я: шестая шейная межсегментарная артерия. ДА — дорсальная аорта. СА — синус аорты. *A.lusoria* — aberrant right subclavian artery. ДА — дорсальная аорта. ДС — сонный проток. НСА — наружная сонная артерия. ВСА — внутренняя сонная артерия. ЛПКА — левая подключичная артерия. ЛПА — левая позвоночная артерия. ППКА — правая подключичная артерия. ППА — правая позвоночная артерия. ВГА — вентральная глоточная артерия [2]

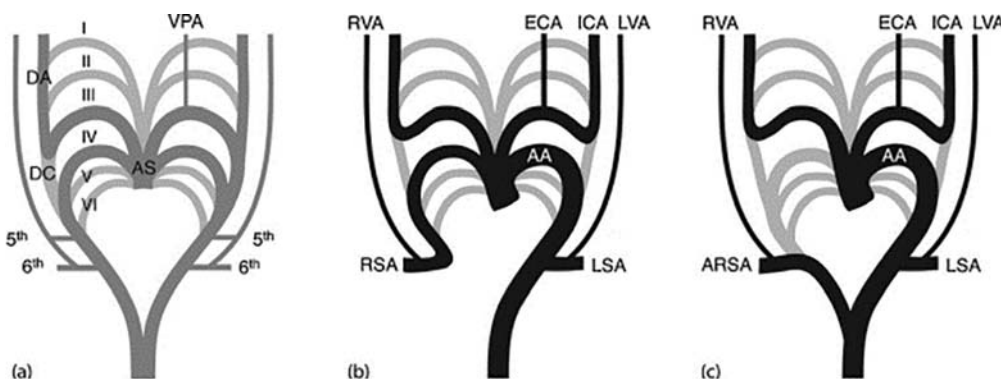


Figure 1. Development of arteria lusoria; a: embryological development of the aortic arches; b: normal adult situs; c: arteria lusoria situs. I: first branchial arch. II: second branchial arch. III: third branchial arch. IV: fourth branchial arch. V: fifth branchial arch. VI: sixth branchial arch. 5th: fifth cervical intersegmental artery. 6th: sixth cervical intersegmental artery. AA — aortic arch, AS — aortic sinus, ARSA — aberrant right subclavian artery, DA — dorsal aorta, DC — ductus caroticus. ECA — external carotid artery, ICA — internal carotid artery, LSCA — left subclavian artery, LVA — left vertebral artery, RSCA — right subclavian artery, RVA — right vertebral artery, VPA — ventral pharyngeal artery

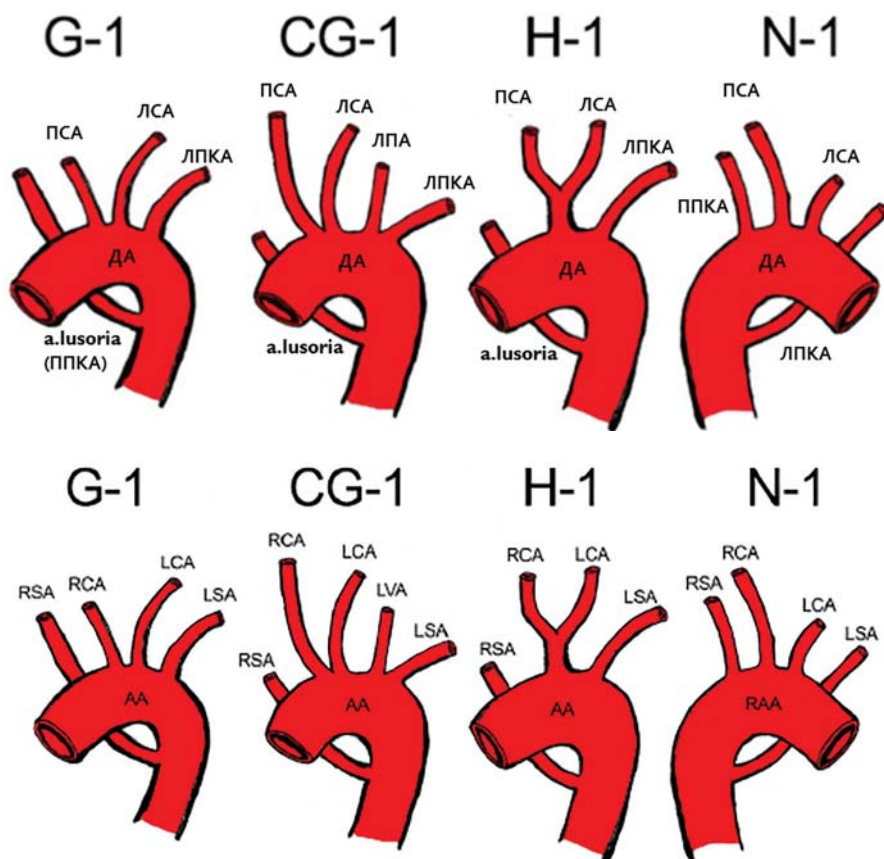


Рисунок 2. Варианты аномалий правой подключичной артерии по классификации Адачи-Вильямса. ДА: дуга аорты; ППКА: правая подключичная артерия; ПСА: правая общая сонная артерия; ЛСА: левая общая сонная артерия; ЛПА: левая позвоночная артерия; ЛПКА: левая подключичная артерия

Figure 2. Variants of anomalies of the right subclavian artery according to the Adachi-Williams classification. AA: aortic arch; RAA: right aortic arch; RSA: right subclavian artery; RCA: right common carotid artery; LCA: left common carotid artery; LVA: left vertebral artery; LSA: left subclavian artery (1)

пищевода барием в боковой проекции представляет собой округлое локализованное образование, непрерывно связанное с верхним краем дуги аорты с пульсацией (рис. 3). Диагностируется *a. lusoria* главным образом с помощью мультиспиральной компьютерной томографии (рис. 4) и магнитно-резонансной ангиографии. Иногда диагностируется при ангиографии и хирургическом вмешательстве. Из-за преимущественно бессимптомного течения прижизненно *A. lusoria* диагностируется достаточно редко и часто является находкой при аутопсии.

У большинства бессимптомных пациентов лечения не требуется. Однако у больных с аневризмой *a. lusoria* вероятность летального исхода и разрыва достигают 44-57%, в связи с чем при этом требуется более агрессивное ведение. Хирургическому лечению подлежат все пациенты с выраженной клинической симптоматикой и осложнениями *a. lusoria*. Возможны эндоваскулярные подходы к ведению. При умеренно выраженной дисфагии рекомендуется медленное и тщательное пережевывание пищи. Отдельных рекомендаций по диагностике и методикам хирургического лечения пациентов с данной аномалией не существует.

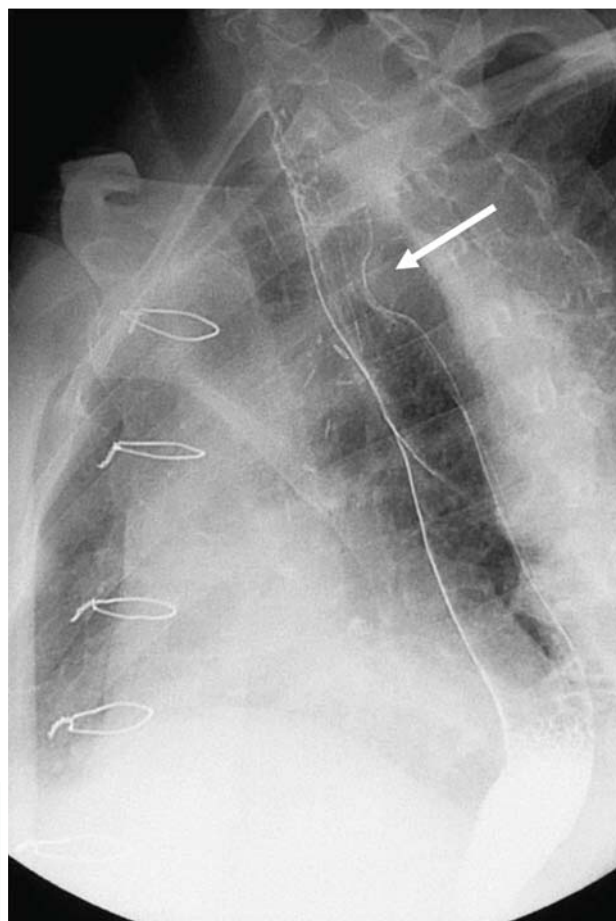


Рисунок 3. Рентгенография органов грудной клетки в боковой проекции. Двойное контрастирование. Стрелкой указана деформация задней стенки пищевода трубчатой структурой (*arteria lusoria*). Из архива доктора Кежеж Ю.В.

Figure 3. X-ray of the chest organs in lateral projection. The aberrant right subclavian artery (*arteria lusoria*) deflects the contrasted esophagus, shown by the arrow. Made by the doctor Kemezh Yu.V.

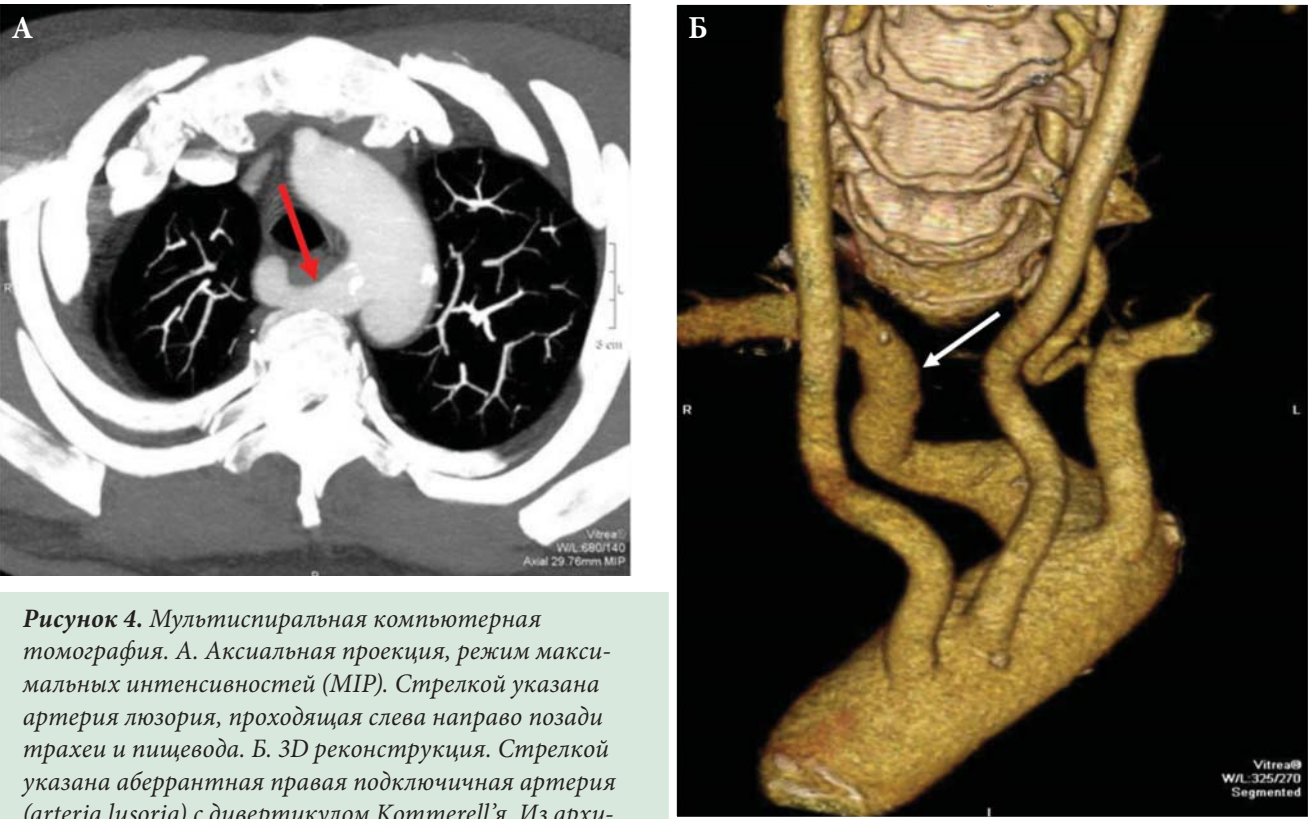


Рисунок 4. Мультиспиральная компьютерная томография. А. Аксиальная проекция, режим максимальных интенсивностей (МІР). Стрелкой указана артерия люзория, проходящая слева направо позади трахеи и пищевода. Б. 3D реконструкция. Стрелкой указана aberrантная правая подключичная артерия (arteria lusoria) с дивертикулом Kommerell’я. Из архива доктора Кемеж Ю.В.

Figure 4. Multispiral computed tomography. A. Axial projection, maximum intensity mode (MIR). The arrow indicates the lusorium artery, which runs from left to right behind the trachea and esophagus. B. 3D reconstruction. The aberrant right subclavian artery (arteria lusoria) with Kommerel’s diverticul is shown by an arrow. Made by the doctor Kemezh Yu.V.



Рисунок 5. Электрокардиограмма при поступлении
Figure 5. Electrocardiogram at the admitting

Данные истории болезни, клинического, лабораторного и лучевого обследования

Пациентка, 18 лет, без диагностированной ранее хронической патологии была госпитализирована с клиникой давящих болей за грудиной, без иррадиации, возникших после эмоционального стресса продолжительностью около одного часа. Данных за повышение артериального давления (АД) при госпитализации и в анамнезе, симптомов и признаков сердечной недостаточности, анемии не было. На электрокардиограмме (ЭКГ) регистрировался синусовый ритм с частотой сердечных сокращений 52 в минуту, нормальное направление электрической оси сердца, отрицательный зубец Т в III отведении (рис. 5). Концентрация креатинкиназы МВ (массовая доля) составила 3,0 мкг/л (норма 2,0-7,2), тропонина I в анализе крови <0,01 нг/мл (нормальный диапазон <0,01 нг/мл), холестерин липопротеидов низкой плотности — 3,36 ммоль/л, Д-димер — 542 мкг/л (нормальный диапазон 64-550 мкг/л). Рентгенография органов грудной клетки, ультразвуковое исследование сосудов нижних конечностей, а также ультразвуковое исследование почек и забрюшинного пространства, эзофагогастродуоденоскопия — без патологии.



Рисунок 6. Мультиспиральная компьютерная томография, 3D реконструкция. Аберрантная правая подключичная артерия (arteria lusoria) указана стрелкой

Figure 6. Multispiral computed tomography, 3D reconstruction. The aberrant right subclavian artery (arteria lusoria) is shown by an arrow

При проведении эхокардиографии (ЭХО-КГ) наблюдалась нормальная сократимость миокарда, нормальные размеры и объемы полостей сердца, давление в лёгочной артерии и функция клапанного аппарата. Фракция выброса левого желудочка составила 55%, максимальный градиент на аортальном клапане — 15 мм рт.ст., пиковая скорость кровотока на аортальном клапане — 1,82 м/с. Холтеровское мониторирование ЭКГ в течение 24-х часов выявило синусовый ритм со средней частотой 68 уд/мин, минимальной — 44 уд/мин, максимальной — 118 уд/мин; 4 наджелудочковые экстрасистолы. Пауз, желудочковых экстрасистол и диспозиции сегмента ST не зарегистрировано. При проведении велоэргометрии у пациентки возникли и продолжались в течение 5 минут давящие загрудинные боли без изменений на ЭКГ, толерантность к физической нагрузке средняя (100 Вт), реакция АД по нормотоническому типу, нарушений ритма и проводимости не индуцировано. Мультиспиральная компьютерная томография (КТ) органов грудной клетки выявила аномалию дуги аорты — а. lusoria (рис. 6).

Обсуждение

Боль в грудной клетке — одна из самых частых причин обращения к врачу. Основными причинами кардиалгий являются патология сердца, сосудов, органов дыхания, желудочно-кишечного тракта, опорно-двигательного аппарата, нервной системы, молочных желез, системы крови и др. (Таблица 1).

Характеристика боли в грудной клетке при различной патологии

Инфаркт миокарда

- **Характер:** давящий, сжимающий; интенсивная боль
- **Провоцирующие факторы** — предшествующий стресс, физическая нагрузка
- **Локализация:** за грудиной или в левой половине грудной клетки, в эпигастрии
- **Иррадиация:** в руку (чаще вдоль медиальной стороны предплечья вниз к мизинцу), межлопаточную область, шею или нижнюю челюсть
- **Сопутствующая симптоматика:** холодный липкий пот, одышка, иногда тошнота или рвота, артериальная гипотония, необычная слабость, предобморочное состояние
- **Длительность:** более 20 мин.
- **Купирование:** наркотические анальгетики

Стенокардия

- **Характер:** давящий, сжимающий; тяжесть, иногда ноющая или жгучая (однако, следует помнить, что боли любого характера могут оказаться ангинозными)
- **Провоцирующие факторы:** боль возникает при физической или психоэмоциональной нагрузке, при прекращении нагрузки боль исчезает. Боль может провоцироваться обильной едой, пребыванием на холоде, ветре или другими факторами, увеличивающими частоту сердечных сокращений (несоответствие потребности миокарда в кислороде и его доставкой).

Таблица 1. Заболевания, при которых возникают загрудинные боли

Причины	Нозологии
1. Патология сердца	• Инфаркт миокарда*, острый коронарный синдром* • Стабильная стенокардия • Перикардит* • Миокардит • Инфекционный эндокардит (тромбоэмболия в коронарные артерии кусочками вегетаций, экранирования устьев коронарных сосудов, снижение доставки кислорода при тяжелой аортальной регургитации) * • Врожденные и приобретенные пороки сердца (аортальный стеноз, недостаточность; митральный стеноз, коарктация аорты и др.). • Кардиомиопатии (гипертрофическая и др.) • Артериальная гипертензия • Аритмии • Коронарииты (при узелковом полиартериите, болезни Kawasaki и других системных васкулитах) • Спазм коронарных артерий (у наркоманов, принимающих кокаин или амфетамины) • Пропалс митрального клапана
2. Патология сосудов	• Расслаивающая аневризма аорты* • Тромбоэмболия легочной артерии* • A. lusoria и др. аномалии развития аорты и ее ветвей
3. Патология органов дыхания	• Плеврит, медиастенит • Пневмоторакс*, пневмомедиастинум* • Пневмония • Опухоль лёгкого
4. Патология желудочно-кишечного тракта	• Рефлюкс-эзофагит • Спазм пищевода • Разрыв пищевода* • Грыжа пищеводного отверстия диафрагмы • Синдром Меллори-Вейсса¹ • Язвенная болезнь • Холецистит • Панкреатит • Жёлчная колика
5. Патология опорно-двигательного аппарата	• Костохондрит (синдром Титце) • Перелом ребра • Дорсопатия шейного отдела позвоночника • Остеоартроз плечевых суставов и позвоночника • Спазм/повреждение межреберных мышц • Синдром передней лестничной мышцы (синдром Наффцигера) • Синдром малой грудной мышцы (синдром Райта) • Субакромиальный бурсит • Тендинит сухожилий надостной и дельтовидной мышц • Ревматическая полимиалгия • Дерматомиозит • Миалгия • Миогелозы • Опухоли грудной стенки • Метастазы в кости
6. Патология нервной системы	• Межрёберная невралгия • Повреждение межреберных нервов при торакотомии, торакоскопии • Невринома • Компрессия спинного мозга • Опоясывающий герпес • Плевродиния
7. Болезни молочных желез	• Мастопатия • Рак молочной железы
8. Патология системы крови	• Анемия • Эритропения
9. Психогенные	• Тревожные расстройства • Депрессивные расстройства
10. Другое	• Синдром Сафо (SAPHO) • Болезнь Мондора

Примечание: * — состояния, требующие немедленной госпитализации пациента
¹ Синдром Меллори-Вейсса — разрыв слизистой пищеводно-желудочного перехода при тяжелой многократной рвоте, позывах на рвоту и сильном кашле

Table 1. The diseases with cardiac pain

Causes	Nosology
1. Heart pathology	• Myocardial infarction *, acute coronary syndrome * • Stable angina • Pericarditis * • Myocarditis • Infective endocarditis (thromboembolism in the coronary arteries by pieces of vegetation, shielding of the orifices of the coronary vessels, decreased oxygen delivery in severe aortic regurgitation) * • Congenital and acquired heart defects (aortic stenosis, insufficiency; mitral stenosis, coarctation of the aorta, etc.). • Cardiomyopathy (hypertrophic, etc.) • Arterial hypertension • Arrhythmias • Coronaryitis (with polyarteritis nodosa, Kawasaki disease and other systemic vasculitis) • Spasm of the coronary arteries (in cocaine or amphetamine addicts) • Mitral valve prolapses
2. Vascular pathology	• Aortic dissecting aneurysm * • Pulmonary embolism* • A. lusoria and other developmental anomalies of the aorta and its branches
3. Pathology of the respiratory system	• Pleurisy, mediastinitis • Pneumothorax *, pneumomediastinum * • Pneumonia • Lung tumor
4. Pathology of the gastrointestinal tract	• Reflux esophagitis • Spasm of the esophagus • Ruptured esophagus * • Hernia of the esophageal opening of the diaphragm • Mallory-Weiss syndrome • Peptic ulcer • Cholecystitis • Pancreatitis • Biliary colic
5. Pathology of the musculoskeletal system	• Costochondritis (Tietze's syndrome) • Rib fracture • Dorsopathy of the cervical spine • Osteoarthritis of the shoulder joints and spine • Spasm / injury of intercostal muscles • Anterior scalene muscle syndrome (Naffziger syndrome) • Pectoralis syndrome (Wright's syndrome) • Subacromial bursitis • Tendonitis of the supraspinatus and deltoid tendons • Rheumatic polymyalgia • Dermatomyositis • Myalgia • Myogelosis • Tumors of the chest wall • Bone metastases
6. Pathology of the nervous system	• Intercostal neuralgia • Damage to intercostal nerves during thoracotomy, thoracoscopy • Neurinoma • Spinal cord compression • Herpes zoster • Pleurodynia
7. Diseases of the mammary glands	• Mastopathy • Mammary cancer
8. Pathology of the blood system	• Anemia • Erythremia
9. Psychogenic	• Anxiety disorders • Depressive disorders
10. Other	• Sappho Syndrome (SAPHO) • Mondor's disease

Note: * — conditions requiring immediate hospitalization of the patient

- **Локализация:** за грудиной или в левой половине грудной клетки, при просьбе показать место боли пациент демонстрирует классический симптом Ливайна (кулак или ладонь кладётся поверх грудины или поперёк передней грудной стенки)
- **Иррадиация:** в плечо, руку (левые, чаще вдоль медиальной стороны предплечья вниз к мизинцу), межлопаточную область, шею, нижнюю челюсть, редко — эпигастральную область
- **Сопутствующая симптоматика:** невозможность вздохнуть полной грудью
- **Длительность:** 5 мин при стабильной стенокардии, 5-10 мин — при нестабильной стенокардии
- **Купирование:** боль купируется в покое или при использовании нитратов

Перикардит

- **Характер:** боль неинтенсивная, ощущение тяжести, может быть острая, колющая боль
- **Провоцирующие факторы:** боли усиливаются в горизонтальном положении, на вдохе (как плевральная боль), при кашле, поднимании ног, глотании или разгибании шеи, ослабевают при наклоне вперёд
- **Локализация:** боль может возникать за грудиной, в левой половине грудной клетки, шее и животе
- **Иррадиация:** боли могут иррадиировать по ходу диафрагмального нерва в верхнюю часть живота (иногда имитирует холецистит, панкреатит), левые лопатку, плечо, шею
- **Длительность:** постоянная, длительная
- **Сопутствующая симптоматика:** часто после простуды, вирусной инфекции (Вирусы Коксаки А и В, эховирус, аденовирус, вирус иммунодефицита человека); менее часто — онкологическая патология (рак молочной железы, легкого, лимфома), уремия, облучение, острый инфаркт миокарда, заболевания соединительной ткани (системная красная волчанка, ревматоидный артрит), травма; редко — туберкулез, бактериальная инфекция, лекарственные воздействия (прокаинамид, изониазид, фенитоин), воспалительные заболевания кишечника

Синдром стенокардии

Боль при синдроме стенокардии ничем не отличается по своим характеристикам от боли при стенокардии.

Синдром стенокардии часто наблюдается при поражении клапанов сердца (аортальный стеноз, недостаточность), гипертрофической кардиомиопатии (особенно идиопатическом гипертрофическом субаортальном стенозе), артериальной гипертензии. Причиной является наличие гипертрофии миокарда левого желудочка (ЛЖ), которая связана с увеличением потребности миокарда в кислороде. Кроме того, вследствие обструкции аортального отверстия при аортальном стенозе, выносящего тракта ЛЖ при идиопатическом гипертрофическом субаортальном стенозе, регургитации крови в полость ЛЖ в диастолу снижается доставка кислорода к миокарду.

При аускультации обычно при аортальном стенозе выслушивают грубый систолический шум во втором

межреберье справа от грудины, распространяется на сосуды шеи, сопровождается ослаблением и замедлением нарастания пульсовой волны на сонных артериях и резким ослаблением или отсутствием II тона. При идиопатическом гипертрофическом субаортальном стенозе — шум в точке Боткина-Эрба, проводится вдоль левого края грудины. При аортальной недостаточности — диастолический шум во втором межреберье справа от грудины, проводящийся на верхушку.

Аритмия

Боль при аритмии острая, в прекардиальной области, иррадиирует в горло, начинается и заканчивается с приступом аритмии.

Пролапс митрального клапана

Боль при пролапсе митрального клапана не острая, часто длительная, в левой половине грудной клетки.

Расслаивающая аневризма аорты

- **Характер:** боль возникает внезапно, быстро достигает максимума, носит разрывающий или раздражающий характер
- **Локализация:** боль локализуется в груди или спине (в зависимости от места расслаивания)
- **Особенности:** нередко пульсирует синхронно с сердечными сокращениями. Наибольшая интенсивность боли отмечается в момент её появления. Характерна асимметрия АД на руках.
- **Иррадиация:** боль может иррадиировать в живот, ноги, перемещаться в спину.
- **Длительность:** длится часами, не зависит от положения тела, дыхания.
- **Купирование:** высокие дозы наркотических анальгетиков.

Тромбоэмболия легочной артерии (ТЭЛА)

- **Характер:** боль тупая, чувство тяжести при массивной ТЭЛА; разрывающая, трущая боль, иногда напоминает стенокардию при ТЭЛА мелких ветвей.
- **Начало:** острое
- **Локализация:** выраженная боль в центре грудной клетки, за грудиной — при массивной ТЭЛА; в боковых отделах при глубоком дыхании (плеврального характера) при ТЭЛА мелких ветвей.
- **Сопутствующая симптоматика:** связана с остро возникшей одышкой, тахикардией; пациент испытывает беспокойство, отмечает потливость, может быть кровохаркание.
- **Длительность:** длительная.
- **Факторы риска:** факторы риска венозного тромбоза основные: длительный период соблюдения строгого постельного режима, иммобилизация конечностей, хирургическая операция.

Плеврит

- **Характер:** колющая, резкая, разрывающая, изменяющаяся при дыхании.

- **Провоцирующие факторы:** боль усиливается при глубоком дыхании и кашле.
- **Локализация:** односторонняя с иррадиацией в плечо или эпигастральную область.
- **Сопутствующие симптомы:** кашель, повышением температуры тела в связи с лёгочной инфекцией.
- **Особенности:** облегчается в положении с наклоном в сторону поражения.

Пневмоторакс

- **Характер:** резкая, разрывающая, изменяющаяся при дыхании
- **Начало:** внезапное
- **Длительность:** длительная
- **Локализация:** односторонняя, в боковых отделах грудной клетки
- **Сопутствующая симптоматика:** боль связана с остро возникшей одышкой, тахикардией. Заболевание развивается спонтанно или на фоне бронхиальной астмы, эмфиземы лёгких, туберкулёза, муковисцидоза, саркоидоза, тупой или проникающей травмы грудной клетки.

Пневмонии

Характерны резкие продолжительные боли, связанные с дыханием, одышка, лихорадка с ознобом, кашель, сухой или с мокротой. Боль односторонняя с иррадиацией в плечо или эпигастральную область.

Заболевания грудной клетки

Костохондрит, синдром Титце — воспаление грудинно-рёберных сочленений. Рёберный хондрит является частой причиной болей в груди в детском и подростковом возрасте и составляет от 10-30% всех болей в груди в этом возрасте. Наиболее часто встречается в возрасте от 12-14 лет. Боль обычно умеренной интенсивности, колющая или тупая, односторонняя, кратковременная (от нескольких секунд) до длительной (нескольких суток). Больной может точно указать пальцем место болезненности, которое чаще всего находится на уровне 2–3-го рёберно-грудинного сочленения. Боль не связана с движениями. Отмечается местная болезненность при надавливании на соответствующие участки грудной клетки. Боли уменьшаются на фоне приёма нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП).

Корешковые боли в грудной клетке

При грыже межпозвоночного диска в шейном отделе боль может иррадиировать по ходу лучевого нерва. Боли усиливаются во время ходьбы, при движениях руками или головой.

Межрёберная боль часто появляется после вмешательства торакальной хирургии, особенно при повреждении межрёберных нервов при торакоскопии.

Частой причиной боли в грудной клетке является опоясывающий герпес. Боль может начинаться за несколько дней до кожных проявлений. Постгерпетическая невралгия может продолжаться до нескольких месяцев или лет.

Эпидемическая плевродиния (болезнь Борнхольма или эпидемическая миалгия) — болезнь, вызываемая вирусом Коксаки Б, часто проявляется как межкостная невралгия. Боль острая, тяжелая, пароксизмальная над нижними ребрами или в подгрудинной области.

Спазм пищевода

- **Характер:** боли при спазме пищевода могут имитировать стенокардию — сжимающая загрудинная боль
- **Иррадиация:** боль может иррадиировать из верхней части эпигастрия в загрудинную область, верхнюю часть грудной клетки, верхние конечности
- **Купирование:** приём нитроглицерина приносит быстрое облегчение, как при стенокардии. Дифференциальный диагноз в данном случае основывается на доказанном отсутствии стенокардии напряжения и выявленной связи с приёмом пищи.

Рефлюкс-эзофагите

- **Характер:** жгучая боль, редко бывает очень сильной. Может быть тупая, напоминающая стенокардию.
- **Провоцирующие факторы:** боль усиливается в положении лёжа на спине или при наклоне, после приёма аспирина и других НПВП, употребления алкоголя, острых, жареных пищевых продуктов
- **Локализация:** прекардиальная и эпигастральная область
- **Сопутствующая симптоматика:** боль обычно не связана с профузным потоотделением или одышкой, часто сопровождается изжогой, дисфагией, отрыжкой непереваренной пищей, похуданием
- **Длительность:** боль при рефлюкс-эзофагите длится от нескольких минут до нескольких часов
- **Купирование:** уменьшается при приёме антацидов, воды, горячего питья, в положении сидя

Разрыв пищевода

Мучительная острая боль, часто после рвоты с последующим развитием лихорадки, шока; длительная; в прекардиальной области с иррадиацией в спину.

Грыжа пищеводного отверстия диафрагмы

Характерно появление и усугубление боли в положении лежа.

Язвенная болезнь

- **Локализация:** в эпигастрии или за грудиной
- **Провоцирующие факторы:** возникает через 1-1,5 часа после еды и уменьшается через несколько минут после приема антацидов или молока.

Синдром Сафо (SAPHO)

Синдром Сафо (SAPHO — Синовит, Акне, Пустулез, Гиперостоз и Остит) — редкое аутовоспалительное заболевание, характеризующееся корреляцией нейтрофильного кожного поражения и хронического остеомиелита. Возраст манифестации колеблется от детского до пожилого; в среднем, между 30 и 40 годами. У взрослых воспаление происходит, главным образом,

в передней стенке грудной клетки, а также в позвоночнике, реже — в нижней челюсти и подвздошных костях. Может сопровождаться болью в грудной клетке, отеком области поражения. Четкие характеристики боли в грудной клетке при данном синдроме не описаны.

Болезнь Мондора

Болезнь Мондора характеризуется флебитом поверхностных латеральных вен грудной клетки. Четкие характеристики боли в грудной клетке при данном синдроме не описаны. Четкие характеристики боли в грудной клетке при данном синдроме не описаны.

Психогенная боль в грудной клетке

- **Характер:** ноющая или сдавливающая, редко бывает интенсивной
- **Провоцирующие факторы:** не связана с физической нагрузкой, волнообразная. Может быть связана с усталостью или периодами сильного эмоционального напряжения
- **Локализация:** за грудиной или в области верхушки сердца
- **Длительность:** бывает двух типов: острая кратковременная, «прокалывающая», не позволяющая сделать вдох, или длительная (более 30 минут), ноющая, иногда почти постоянная, не связанная с физической нагрузкой боль

Дифференциальная диагностика

Главная цель диагностики у пациентов с болью в грудной клетке — выявить или исключить ишемическую болезнь сердца, расслаивающую аневризму аорты и ТЭЛА. При остро возникшей непрекращающейся боли необходимо определить, угрожает ли пациенту шок, остановка кровообращения или острая дыхательная недостаточность, и при необходимости назначить соответствующую интенсивную терапию. Только после этого проводится дифференциальный диагноз.

Учитывая наличие впервые выявленных ангинозных болей у описываемой пациентки, связь с эмоциональным перенапряжением, продолжительность приступа был проведен дифференциально — диагностический поиск для исключения ишемической болезни сердца, острого коронарного синдрома, тромбоэмболии легочной артерии, врожденных аномалий развития сердечно-сосудистой системы. При КТ-ангиографии грудного отдела аорты выявлена аномалия развития дуги аорты — aberrantная правая подключичная артерия, которая манифестировала кардиалгией в 18 летнем возрасте.

Обычно а. lusoria проявляется дисфагией (у 71,2% пациентов) и одышкой (у 18,7%), реже — кашлем (у 7,6%), потерей массы тела (у 5,9%), еще реже — болью в эпигастрии, спине, онемением в правой верхней конечности [1, 5]. Ретростеральный болевой синдром, послуживший причиной госпитализации у описываемой больной, описан у 17% пациентов [5].

Заключение

У пациентов с болями в грудной клетке неясного генеза после исключения часто встречающихся заболеваний в круг дифференциальной диагностики целесообразно включать аномалии аорты и ее ветвей, в том числе, наличие артерии lusoria. Своевременная диагностика имеет значение для предотвращения угрозы разрыва аневризмы данного сосуда. Знание вариантной анатомии ветвей дуги аорты позволяет минимизировать риск интраоперационных осложнений и улучшить прогноз пациента.

Вклад авторов:

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

Резник Е.В. (ORCID <http://orcid.org/0000-0001-7479-418X>): описание клинического случая, обзор литературы, идея, организация работы

Кемеж Ю.В. (ORCID <http://orcid.org/0000-0002-9099-3688>): предоставление результатов КТ, коррекция соответствующего раздела работы

Author Contribution:

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

Reznik E.V. (ORCID <http://orcid.org/0000-0001-7479-418X>): case description, literature review, idea, work organization

Kemezh Yu.V. (ORCID <http://orcid.org/0000-0002-9099-3688>): provision of CT results, correction of the corresponding section of the work

Список литературы / References:

1. Leite T.F., Pires L.A., Cisse R. et al. Clinical discussion of the arteria lusoria: a case report. *Jornal vascular brasileiro*. 2017; 16(4): 339-42. doi: 10.1590/1677-5449.007617
2. Myers P.O., Fasel J.H., Kalangos A. et al. Arteria lusoria: developmental anatomy, clinical, radiological and surgical aspects. *Annales de cardiologie et d'angiologie*. 2010; 59(3): 147-54. doi: 10.1016/j.ancard.2009.07.008.
3. Огнерубов Н.А., Антипова Т.С. Аберрантная правая подключичная артерия (arteria lusoria): описание случая. *Вестник ТГУ*. 2017; 22(6): 1473-1476. DOI: 10.20310/1810-0198-2017-22-6-1473-1477 Ognernubov N.A., Antipova T.S. Aberrant right subclavian artery (arteria lusoria): case report. *TSU Bulletin*. 2017; 22 (6). doi: 10.20310 / 1810-0198-2017-22-6-1473-1477 [In Russian]
4. Сыромятников Д.Д., Гидасов Н.А., Аракелян В.С. Аномалия развития дуги аорты и ее ветвей: а. lusoria как причина развития дыхательной недостаточности в детском возрасте. Особенности клинической картины, диагностики и хирургического лечения. *Детские болезни сердца и сосудов*. 2016; 13(3): 159-62. Syromyatnikov D.D., Gidasov N.A., Arakelyan V.S. Anomaly in the development of the aortic arch and its branches: a. lusoria as a cause of the development of respiratory failure in childhood. Peculiarities of the clinical picture, diagnostics and surgical treatment Children's diseases of the heart and blood vessels. 2016; 13(3): 159-62. [In Russian]
5. Polgaj M., Chrzanowski L., Kasprzak J.D. et al. The aberrant right subclavian artery (arteria lusoria): the morphological and clinical aspects of one of the most important variations—a systematic study of 141 reports. *Scientific World Journal*. 2014; 2014: 292734. doi: 10.1155/2014/292734.