

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

2022 год

Архивъ
• внутренней •
медицины

The Russian Archives
of Internal Medicine

TOM 12

№ 1

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,
РКНПБ Минздрава РФ (Москва, Россия)

Васюк Юрий Александрович — д.м.н., профессор,
МГМСУ имени А.И. Евдокимова (Москва, Россия)

Игнатенко Григорий Анатольевич — д.м.н., профессор,
член-корреспондент НАМН Украины, Донецкий национальный медицинский
университет им. М. Горького (Донецк, Украина)

Мазуров Вадим Иванович — д.м.н., профессор, академик РАН,
СЗГМУ им. И.И. Мечникова (Санкт-Петербург, Россия)

Малеев Виктор Васильевич — д.м.н., профессор, академик РАН,
ЦНИИ эпидемиологии Минздрава РФ (Москва, Россия)

Насонов Евгений Львович — д.м.н., профессор, академик РАН,
НИИР им. В.А. Насоновой (Москва, Россия)

Никитин Юрий Петрович — д.м.н., профессор, академик РАН,
НИИ терапии СО РАН (Новосибирск, Россия)

Скворцова Вероника Игоревна — д.м.н., профессор, член-корреспондент РАН,
Министерство здравоохранения РФ (Москва, Россия)

Терентьев Владимир Петрович — д.м.н., профессор,
РостГМУ Минздрава России (Ростов-на-Дону, Россия)

Трошина Екатерина Анатольевна — д.м.н., профессор,
член-корреспондент РАН, Национальный медицинский исследовательский центр
эндокринологии (Москва, Россия)

Тюрин Владимир Петрович — д.м.н., профессор,
Национальный медико-хирургический центр им. Н.И. Пирогова (Москва, Россия)

Хохлов Александр Леонидович — д.м.н., профессор, член-корреспондент РАН,
Ярославский государственный медицинский университет (Ярославль, Россия)

Шляхто Евгений Владимирович — д.м.н., профессор, академик РАН,
ФМИЦ им. В.А. Алмазова Минздрава РФ (Санкт-Петербург, Россия)

Научно-практический
журнал для работников
здравоохранения

Включён в Перечень
ведущих рецензируемых
периодических изданий
ВАК Минобрнауки РФ



THE RUSSIAN ARCHIVES
OF INTERNAL MEDICINE

www.medarhive.ru

ФЕВРАЛЬ 2022 (№ 1(63))

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)
Кочетков Андрей Валерьевич, к.м.н. (Москва, 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

Подписано в печать 11.01.2022 года
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: 10.20514/2226-6704-2022-1

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

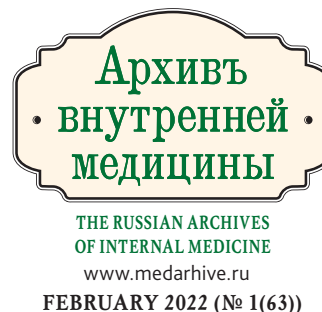
Tatiana V. Adasheva — Dr. Sci. (Med.), prof., A.I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry (Moscow, Russia)
Bayan A. Ainabekova — Dr. Sci. (Med.), prof., Medical University of Astana (Kazakhstan, Astana)
Nikolai T. Vatutin — Dr. Sci. (Med.), prof., M. Gorky Donetsk National Medical 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. Zaugonlikova — 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. Hohlicheva — 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 Sciences, 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)
Andrey V. Kochetkov, Cand. Sci. (Med.), (Moscow, 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

Babiak Alina
reklama@medarhive.ru

Signed for printing on 11.01.2022
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: 10.20514/2226-6704-2022-1

СОДЕРЖАНИЕ

Обзорные статьи

Е.В. Резник, А.И. Селиванов, А.Р. Луценко,

Л.К. Гаранина, Г.Н. Голухов

Современные подходы к ведению больных с гиперкалиемией 5

В.В. Лялина, С.В. Борисовская, Э.А. Скрипниченко,

О.А. Эттингер, Т.М. Паджева, И.Г. Никитин

Периоперационное ведение пациентов с ревматологическими заболеваниями:
рекомендации по применению глюкокортикостероидов, болезнь-модифицирующих
антиревматических препаратов, генно-инженерных биологических препаратов,
нестероидных противовоспалительных препаратов 22

К.А. Айтбаев, И.Т. Муркамилов, Ж.А. Муркамилова,

И.О. Кудайбергенова, Ф.А. Юсупов

Регуляция иммунной системы при старении: в фокусе — эпигенетические механизмы 35

Оригинальные статьи

М.В. Горбунова, С.Л. Бабак, О.Ю. Реброва,

М.А. Карнаушкина, А.Г. Малявин

Коррекция метаболического профиля пациентов с обструктивным апноэ сна
в зависимости от длительности сеансов СРАР-терапии 45

А.В. Николаева, Л.Т. Пименов, В.Г. Суфиянов,

М.В. Дударев

Факторы риска развития ранних структурных изменений сердечно-сосудистой системы
у пациентов первичным гипотиреозом 53

Н.Т. Ватутин, А.Н. Шевелёк, Е.В. Складная,

И.Г. Линник, А.В. Харченко

Тренировка дыхательной мускулатуры в комплексном лечении пациентов с острой
декомпенсацией сердечной недостаточности 62

Разбор клинических случаев

С.Р. Сенчукова, Ю.М. Криницына, Д.А. Микаилова

Кожные проявления COVID-19 в практике дерматолога 72

С 2021 ГОДА СТАТЬИ В ЖУРНАЛ ПРИНИМАЮТСЯ
ТОЛЬКО ЧЕРЕЗ РЕДАКЦИОННУЮ ПЛАТФОРМУ:

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

НОВЫЕ ПРАВИЛА ПУБЛИКАЦИИ АВТОРСКИХ МАТЕРИАЛОВ (2021):

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

CONTENT

REVIEW ARTICLES

- E.V. Reznik, A.I. Selivanov, A.R. Lutsenko,
L.K. Garanina, G.N. Golukhov*
Modern Approaches to the Management of Patients with Hyperkalemia 5
- V.V. Lyalina, S.V. Borisovskaya, E.A. Skripnichenko,
O.A. Ettinger, T.M. Padzheva, I.G. Nikitin*
Perioperative Management of Patients with Rheumatic Diseases:
Glucocorticoids, DMARDs, Biological Agents and NSAIDs 22
- K.A. Aitbaev, I.T. Murkamilo, Zh.A. Murkamilova,
I.O. Kudaibergenova, F.A. Yusupov*
Regulation of the Immune System in Aging: Focus on Epigenetic Mechanisms 35

ORIGINAL ARTICLE

- M.V. Gorbunova, S.L. Babak, O.Yu. Rebrova,
M.A. Karanushkina, A.G. Malyavin*
Metabolic Profile Correction in Patients with Obstructive Sleep Apnea Depends
on the Duration of CPAP Therapy Sessions 45
- A.V. Nikolaeva, L.T. Pimenov, V.G. Sufiyarov,
M.V. Dudarev*
Risk Factors Promoting Early Cardiovascular Structure Disorders in Patients
with Primary Hypothyroidism 53
- N.T. Vatutin, A.N. Shevelyok, E.V. Sklyannaya,
I.G. Linnik, A.V. Kharchenko*
Respiratory Muscles Training in the Complex Treatment of Patients with Acute
Decompensated Heart Failure 62

ANALYSIS OF CLINICAL CASES

- S.R. Senchukova, Yu.M. Krinitsyna, D.A. Mikhailova*
Skin Manifestations of COVID-19 Infection in the Practice of Dermatologist 72

SINCE 2021, ARTICLES IN THE JOURNAL HAVE BEEN ACCEPTED
ONLY THROUGH THE EDITORIAL PLATFORM:

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

NEW GUIDELINES OF PUBLICATION FOR AUTHORS OF ARTICLES (2021):

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

**Е.В. Резник^{*1,2,3}, А.И. Селиванов^{1,2}, А.Р. Луценко¹,
Л.К. Гаранина², Г.Н. Голухов^{1,3}**

¹ — ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, Москва, Россия

² — ГБУЗ ГКБ им. В.М. Буянова ДЗМ, Москва, Россия

³ — ГБУЗ ГКБ № 31 ДЗМ, Москва, Россия

СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ К ВЕДЕНИЮ БОЛЬНЫХ С ГИПЕРКАЛИЕМИЕЙ

**E.V. Reznik^{*1,2,3}, A.I. Selivanov^{1,2}, A.R. Lutsenko¹,
L.K. Garanina², G.N. Golukhov^{1,3}**

¹ — Russian National Research Medical University (RNRMU) n.a. N.I. Pirogov, Moscow, Russia

² — City Clinical Hospital n.a. V.M. Buyanov of Healthcare Department of Moscow, Moscow, Russia

³ — City Clinical Hospital № 31 of Healthcare Department of Moscow, Moscow, Russia

Modern Approaches to the Management of Patients with Hyperkalemia

Резюме

Гиперкалиемия — наиболее часто встречающееся нарушение электролитного баланса в клинической практике. Гиперкалиемия может быть обусловлена повышенным поступлением калия в организм, выходом его из клеток и нарушением экскреции почками. Данное состояние ассоциировано с высоким риском смерти от аритмий, поэтому даже незначительное отклонение уровня калия в сыворотке крови от нормы нуждается в немедленной коррекции. Современные подходы к лечению гиперкалиемии включают устранение провоцирующих факторов и применение калийснижающих препаратов. Хотя ингибиторы ренин-ангиотензин-альдостероновой системы являются в настоящее время самыми лучшими препаратами с кардионепротективным эффектом, их назначение также может приводить к гиперкалиемии, особенно при сердечной недостаточности, хронической болезни почек и сахарном диабете. В статье подробно рассмотрены вопросы физиологии калиевого обмена, возможные провоцирующие факторы гиперкалиемии, современные подходы к профилактике и лечению этого состояния.

Ключевые слова: гиперкалиемия, калий, ЭКГ, острое почечное повреждение, хроническая болезнь почек, блокаторы ренин-ангиотензин-альдостероновой системы

Конфликт интересов

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

Благодарности

Автор выражает благодарность Лазареву В.А. за помощь при подготовке статьи

Источники финансирования

Авторы заявляют об отсутствии финансирования при проведении исследования

Статья получена 23.02.2021 г.

Принята к публикации 06.09.2021 г.

Для цитирования: Резник Е.В., Селиванов А.И., Луценко А.Р. и др. СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ К ВЕДЕНИЮ БОЛЬНЫХ С ГИПЕРКАЛИЕМИЕЙ. Архивъ внутренней медицины. 2022; 12(1): 5-21. DOI: 10.20514/2226-6704-2022-12-1-5-21

Abstract

Hyperkalemia is the most common electrolyte imbalance in clinical practice. Hyperkalemia can be caused by an increased intake of potassium into the body, the shift of potassium out of cells or an abnormal renal potassium excretion. This condition is associated with a high risk of death from arrhythmias; therefore, even a slight deviation of the serum potassium level from the norm requires immediate correction. Modern approaches to the treatment of hyperkalemia include the elimination of predictors and the potassium-lowering drugs. Although inhibitors of the renin-angiotensin-

*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>

aldosterone system are currently the best cardionephroprotective drugs, their administration can lead to hyperkalemia too, especially in heart failure, chronic kidney disease and diabetes mellitus. The article discusses in detail the physiology of potassium metabolism, possible predictors, prevention and treatment of hyperkalemia.

Key words: hyperkalemia, potassium, ECG, acute kidney injury, chronic kidney disease, renin-angiotensin-aldosterone system inhibitors

Conflict of interests

The authors declare no conflict of interests

Acknowledgments

The author is grateful to V.A. Lazarev. for help in preparing the article

Sources of funding

The authors declare no funding for this study

Article received on 23.02.2021

Accepted for publication on 06.09.2021

For citation: Reznik E.V., Selivanov A.I., Lutsenko A.R. et al. Modern Approaches to the Management of Patients with Hyperkalemia. The Russian Archives of Internal Medicine. 2022; 12(1): 5-21. DOI: 10.20514/2226-6704-2022-12-1-5-21

АМКР — антагонист минералкортикоидных рецепторов, АПФ — ангиотензинпревращающий фермент, АРА — антагонист рецепторов ангиотензина, АРНИ — антагонист рецепторов ангиотензина и ингибиторы неприлизина, АТФ — аденозинтрифосфат, АВ — атриовентрикулярный, ESC — Европейское общество кардиологов, ЖКТ — желудочно-кишечный тракт, К⁺ — калий, НПВС — нестероидные противовоспалительные препараты, ОПП — острое почечное повреждение, ОЦК — объем циркулирующей крови, РААС — ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, СД — сахарный диабет, СКФ — скорость клубочковой фильтрации, СН — сердечная недостаточность, ХБП — хроническая болезнь почек, ЭКГ — электрокардиограмма, CPS — полистиролсульфонат кальция, SPS — полистиролсульфонат натрия

Введение

Гиперкалиемия часто встречается в клинической практике, особенно у больных с сердечной недостаточностью (СН), сахарным диабетом (СД) и хронической болезнью почек (ХБП). Она значительно увеличивает риск внезапной смерти за счет развития фатальных аритмий, значимо ухудшает качество жизни и прогноз, является показанием для начала заместительной почечной терапии у больных с конечной стадией заболевания почек [1]. В данной статье подробно рассматриваются вопросы физиологии калиевого обмена, причины развития гиперкалиемии, способы её профилактики и коррекции.

Определение

В норме концентрация внеклеточного калия (К⁺) находится в диапазоне 3,5-5,0 ммоль/л (для калия 1 ммоль/л=1 мэкв/л). Гиперкалиемией считается уровень калия в сыворотке или плазме крови >5,0 ммоль/л [2]. Лабораторные значения калия могут несколько отличаться в зависимости от популяции и точности метода определения калия.

Уровень калия традиционно измерялся в сыворотке свернувшейся крови, но теперь чаще измеряется в плазме гепаринизированной крови. Уровни в сыворотке могут быть на 0,5 мэкв/л выше, чем в плазме. К сожалению, во многих исследованиях неясно, в сыворотке или плазме определяли калий [2].

Классификация

По степени тяжести гиперкалиемию разделяют на:

- легкую (>5,0 <5,5 ммоль/л)
- умеренную (5,5-6,0 ммоль/л),

- тяжелую (> 6,0-6,9 ммоль/л),
- крайне тяжелую (> 7,0 ммоль/л) [2, 3].

В последние десятилетия ведущим становится клинический подход к оценке гиперкалиемии и ее разделение на две степени тяжести:

- угрожающая жизни гиперкалиемия (>6,5 ммоль/л и/или наличие ЭКГ-признаков, характерных для гиперкалиемии);
- не угрожающая жизни гиперкалиемия (<6,5 ммоль/л и отсутствие ЭКГ-признаков, характерных для гиперкалиемии).

Фатальные аритмии и внезапная смерть у пациентов с гиперкалиемией могут развиваться при разных уровнях калия. Гиперкалиемия <6 ммоль/л часто может быть бессимптомна, особенно при СД, ХБП и СН [2].

Гиперкалиемия может быть классифицирована как острая, хроническая (или рецидивирующая) в зависимости от начала и количества пережитых эпизодов гиперкалиемии. Хроническая гиперкалиемия — повышение калия >5,0 ммоль/л, периодически выявляемое в течение года [2].

Псевдогиперкалиемия — высокий уровень калия в пробирке без высокого уровня калия в крови [2]. Обусловлена механическим высвобождением калия из клеток во время флеботомии или обработки образца [4]. Гемолиз чаще встречается при заборе крови с помощью шприца, чем при использовании вакуумного устройства. Сжатие пальцев кисти в кулак, наложение плотноприлегающего жгута или использование малого диаметра иглы при флеботомии тоже могут вызвать псевдогиперкалиемию [4]. Об обратной псевдогиперкалиемии говорят, если уровень калия в плазме ложно повышен, но сывороточный уровень нормален. Это описано при гематологических заболеваниях, характеризующихся выраженным лейкоцитозом, при

котором злокачественные клетки склонны к лизису при минимальном механическом воздействии из-за повышенной хрупкости или изменения активности натрий-калиевой АТФ-азы [4].

Эпидемиология

Частота встречаемости гиперкалиемии точно неизвестна [5]. По данным различных авторов, гиперкалиемия присутствует у 2-4% населения, у 10-55% госпитализированных пациентов, у 7,7-73% больных с ХБП и у 40% пациентов с хронической СН [2, 5]. Мужчины более предрасположены к гиперкалиемии, чем женщины. Высокий риск ее развития наблюдается у младенцев и стариков. Внутрибольничная летальность среди больных с гиперкалиемией составляет примерно 14%, при $K^+ \geq 7$ ммоль/л — 28%, при $K^+ \leq 6,5$ ммоль/л — 9%.

Физиология калиевого обмена

Калий — самый распространенный катион в организме (50-75 мгэкв/кг массы тела) [2]. В физиологических условиях 98% калия находится внутри клеток, 2% — во внеклеточном пространстве [4]. Внутриклеточная концентрация калия **выше**, чем внеклеточная. Большой трансмембранный градиент концентрации калия важен для работы возбудимых тканей, поэтому отклонения концентрации калия от нормы приводят к жизнеугрожающим нарушениям работы сердца и нервной системы [4]. Важнейшими факторами, участвующими в распределении калия между внутри- и внеклеточным пространством, является инсулин и катехоламины [4]. После еды высвобождение инсулина не только регулирует концентрацию глюкозы в крови, но и способствует транспорту калия в клетки. При физической нагрузке калий выходит из скелетных мышц и накапливается в межклеточном пространстве, что приводит к расширению сосудов. Одновременное повышение концентрации циркулирующих катехоламинов способствует поглощению калия клетками посредством бета-адренорецепторов. Избыток калия выводится на 90-95% почками и в небольшом количестве — желудочно-кишечным трактом [4].

Этиология

Гиперкалиемия часто развивается при ХБП и патологии мочевыводящих путей, остром почечном повреждении (ОПП), сердечно-сосудистых заболеваниях (ССЗ), СД, онкологических заболеваниях (рис. 1).

Можно выделить три основные причины гиперкалиемии (Таблица 1):

- 1) гиперкалиемия, ассоциированная с повышенным поступлением (потреблением/введением) калия в организм;
- 2) гиперкалиемия, связанная с усиленным выходом калия из клеток;
- 3) гиперкалиемия, возникающая при нарушении выведения калия почками.

Выход калия из клеток приводит к временному повышению калия, уменьшение почечной экскреции — к устойчивой гиперкалиемии.

Увеличение потребления калия с пищи редко приводит к гиперкалиемии у взрослых пациентов с нормальной функцией почек, но может приводить к ней у пациентов с заболеванием почек или надпочечников. Большое количество калия содержат сухофрукты, морские водоросли, орехи, патока, авокадо и др. Также богаты калием: шпинат, картофель в мундирах, помидоры, брокколи, свекла, морковь, киви, манго, апельсины, бананы, дыни, красное мясо. У пациентов с тяжелой почечной недостаточностью следует исключить эти продукты из рациона. Заменители соли (хлорид натрия заменен на хлорид калия) и пищевые добавки также могут быть источником калия [2]. Лекарственные препараты с высоким содержанием калия (особенно при внутривенном введении), лекарственные травы, парентеральное питание, массивная гемотрансфузия могут значительно повысить уровень калия в сыворотке.

При разрушении клеток калий может выходить из клеток во внеклеточное пространство. Выход 2% внутриклеточного калия может привести к удвоению концентрации калия в сыворотке крови. Это бывает при гемолизе, травмах, рабдомиолизе. Синдром лизиса опухоли также может вызвать острую гиперкалиемию из-за массовой гибели раковых клеток [4].

Метаболический ацидоз, часто развивающийся при ухудшении кровоснабжения тканей (в том числе при сепсисе или дегидратации), также может облегчить выход калия из клеток. Тяжесть гиперкалиемии зависит от типа ацидоза. Гиперхлоремический ацидоз (минеральный ацидоз) чаще всего способствует гиперкалиемии из-за относительной непроницаемости мембраны клетки для хлорид-аниона. Ионы водорода при этом переходят в клетку за счет накопления хлористого водорода или хлорида аммония, электронейтральность поддерживается выходом калия из клеток с развитием гиперкалиемии [4]. Органический ацидоз (связанный с молочной, бета-гидроксимасляной, метилмалоновой кислотой), как правило, не приводит к выходу калия, поскольку большинство органических анионов легко проникают в клетку вместе с ионами водорода. При лактат-ацидозе часто выход калия из клеток обусловлен нарушением целостности мембран вследствие ишемии. При диабетическом кетоацидозе гиперкалиемия часто связана с дефицитом инсулина [4]. Гипергликемия способствует перемещению жидкости из внутриклеточного во внеклеточное пространство, что приводит к повышению концентрации калия в клетке и создает благоприятные условия для его выхода через мембранные каналы. Аналогичная картина может наблюдаться у нейрохирургических пациентов, получающих большое количество гипертонического маннита. Повторные дозы иммуноглобулина могут привести к внеклеточному накоплению сорбита, мальтозы или сахарозы, которые добавляют в препарат для предотвращения агрегации иммуноглобулинов, с развитием гиперкалиемии [4].

Некоторые лекарственные средства, такие как сукцинилхолин, могут вызывать серьезные острые повышения калия, особенно при подострой нервно-мышечной патологии.

Гиперкалиемический периодический паралич является редким аутосомнодоминантным состоянием, при котором калий переходит во внеклеточное пространство из-за мутаций в гене SCN4, кодирующем белок альфа-субъединицы натриевого канала, нарушения ее работы, пролонгирования потенциала действия, нарушения процесса реполяризации мембраны мышечного волокна.

Снижение экскреции калия может быть обусловлено:

- 1) снижением доставки натрия
- 2) недостатком минералокортикоидов (гипоальдостеронизм)
- 3) нарушением работы собирательных трубочек.

В некоторых случаях присутствуют все 3 из этих причин.

В норме калий свободно фильтруется клубочками, затем реабсорбируется, главным образом, в проксимальных канальцах и толстой части восходящего колена петли Генле. Секреция калия начинается в дистальном извитом канальце и увеличивается в собирательных трубочках. Секреция регулируется в соответствии с физиологическими потребностями. Снижение СКФ и снижение массы действующих нефронов приводят к уменьшению количества собирательных трубочек и к снижению секреции калия. Но этому может противодействовать повышенная способность остальных нефронов секретировать калий. Гиперкалиемия часто развивается при олигурии в связи со снижением дистальной доставки натрия и воды. Кроме того, у таких пациентов основная патология может способствовать усиленному катаболизму и развитию гиперкалиемии [4].



Рисунок 1. Факторы, способствующие развитию гиперкалиемии у пациентов с различными состояниями [5].
Примечание: ОПП — острое почечное повреждение, РААС — ренин-ангиотензин-альдостероновая система, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, СД — сахарный диабет, СКФ — скорость клубочковой фильтрации, ХБП — хроническая болезнь почек

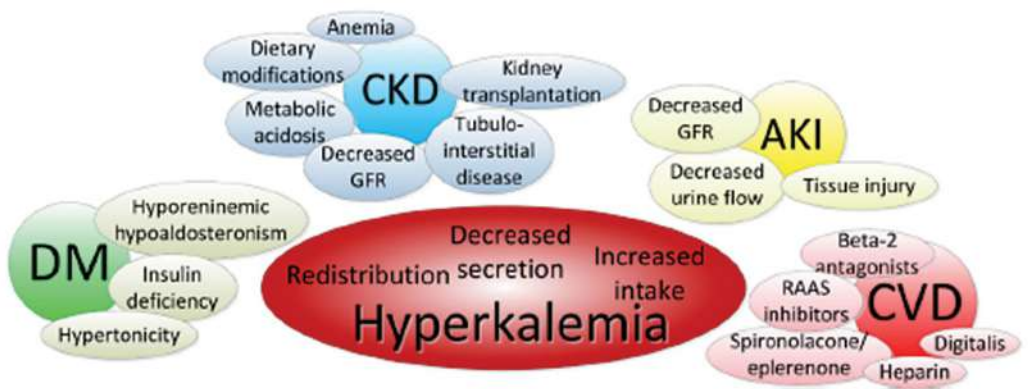


Figure 1. Factors of the development of hyperkalemia in patients with different conditions[5].
Note: AKI — acute kidney injury, RAAS — renin-angiotensin-aldosterone system, CVD — cardiovascular disease, DM — diabetes mellitus, CKD — chronic kidney disease, GFR — glomerular filtration rate

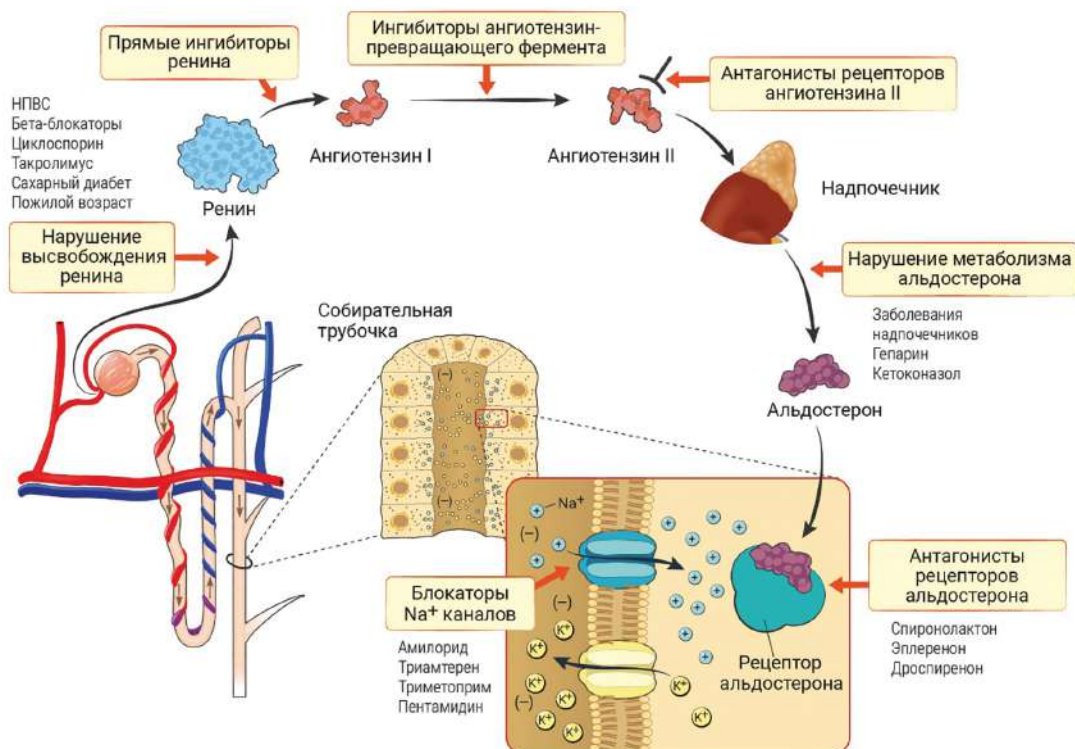


Рисунок 2. Лекарственные препараты и состояния, влияющие на ренин-ангиотензин-альдостероновую систему и приводящие к снижению экскреции калия.

Примечание: реабсорбция натрия в собирательных трубочках увеличивает отрицательный заряд базальной мембраны, приводя к более благоприятному градиенту для секреции калия. У некоторых пациентов может быть более 1 из указанных нарушений. НПВС — нестероидные противовоспалительные препараты. Рисунок любезно предоставлен Biff F. Palmer (Professor of Internal Medicine, Department of Internal Medicine, University of Texas Southwestern Medical Center, Dallas, TX) [4] и разрешён для воспроизводства на условиях лицензии Creative Commons CC-BY-NC-ND

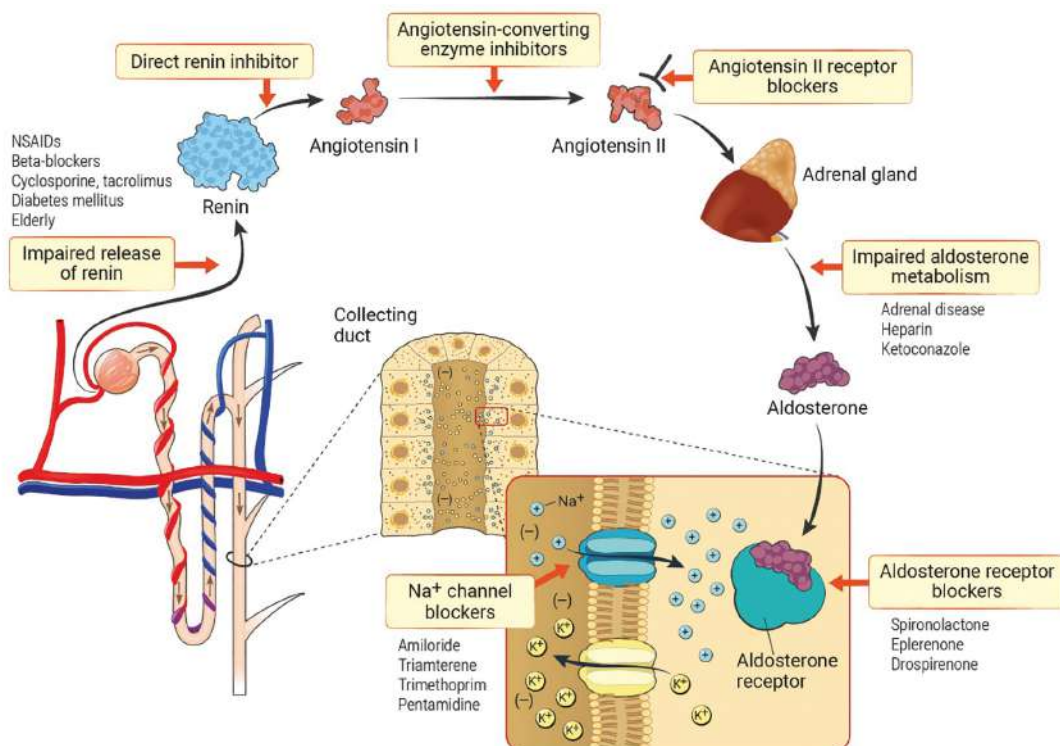


Figure 2. A number of pharmacologic agents and conditions can interfere with the renin-angiotensin-aldosterone system, altering renal potassium excretion.

Note: Reabsorption of sodium in the collecting duct increases the luminal electronegativity, providing a more favorable gradient for potassium secretion. In some patients, more than one disturbance may be presents. NSAIDs=nonsteroidal anti-inflammatory drugs. The picture was kindly provided by Biff F. Palmer (Professor of Internal Medicine, Department of Internal Medicine, University of Texas Southwestern Medical Center, Dallas, TX) [4] and permitted for reproduction on conditions of the licence Creative Commons CC-BY-NC-ND

Таблица 1. Возможные причины развития гиперкалиемии [2, 4]

Категория	Примеры
Повышенное поступление калия в организм	
Пероральное	Пищевые продукты (богаты калием сухофрукты, морские водоросли, орехи, патока, авокадо, шпинат, картофель в мундире, помидоры, брокколи, свекла, морковь, киви, манго, апельсины, бананы, дыни, красное мясо) Заменители соли (содержат калия хлорид вместо натрия хлорида) Пероральные добавки калия Аминокислоты (аминокапроновая кислота, аргинин, лизин) Лекарственные растения (люцерна, одуванчик, ягоды боярышника, хвощ, ландыш, молочай, крапива, сибирский женьшень, сок нони) Препараты калия
Парентеральное	Переливание крови Введение растворов с добавками калия Растворы цитрата калия Калийсодержащие препараты (например, пенициллин G) Полное парентеральное питание
Усиленный выход калия из клеток (перераспределение калия)	
Лекарственные препараты	Сукцинилхолин β-блокаторы Дигоксин
Усиленный катаболизм тканей	Синдром лизиса опухоли Гемолиз Кровоизлияние в мягкие ткани или кровотечение из желудочно-кишечного тракта Ожоги Травмы Рабдомиолиз
Недостаточность инсулина	Сахарный диабет Голод
Генетическая патология	Гиперкалиемический семейный периодический паралич
Другие	Физические нагрузки Метаболический ацидоз
Снижение экскреции калия	
Лекарственные препараты	Ингибиторы АПФ Блокаторы рецепторов к ангиотензину II Прямые ингибиторы ренина (алискирен) АРНИ (Сакубитрил/сальсартан) Циклоспорин или такролимус Гепарин Сердечные гликозиды К-сберегающие диуретики (спиронолактон, эплеренон, триамтерен, амилорид) Дроспиренон Нестероидные противовоспалительные препараты Ингибиторы кальциневрина Бета-блокаторы Триметоприм Пентамидин Маннитол Пенициллин G
Гипоальдостеронизм	Надпочечниковая недостаточность
Патология почек	Острое повреждение почек Хроническая болезнь почек Почечно-канальцевый ацидоз, тип IV

Table 1. Possible causes of hyperkalemia [2, 4]

Category	Examples of
Increased intake of K into the body	
Oral	Food products (dried fruits, seaweed, nuts, molasses, avocados, spinach, jacket potatoes, tomatoes, broccoli, beets, carrots, kiwi, mangoes, oranges, bananas, melons, red meat) Salt substitutes (KCl instead NaCl) Oral potassium supplements Amino acids (aminocaproic acid, arginine, lysine) Medicinal plants (alfalfa, dandelion, hawthorn berry, horsetail, lily of the valley, spurge, nettle, Siberian ginseng, noni juice) Potassium preparations
Parenteral	Blood transfusion Introduction of solutions with additives K K-containing drugs (for example, penicillin G) Full parenteral nutrition
Enhanced potassium exit from cells (potassium redistribution)	
Medicines	Succinilcholine Beta blockers Digoxin
Enhanced tissue catabolism	Tumor lysis syndrome Hemolysis Hemorrhage in soft tissue or bleeding from the gastrointestinal tract Burns Injury Rhabdomyolysis
Insulin deficiency	Diabetes mellitus Hunger
Genetic disease	Hyperkalemic family periodic paralysis
Other	Exercise Metabolic acidosis
Reducing potassium excretion	
Medicines	Angiotensin converting enzyme inhibitors Receptor blockers for angiotensin II Direct renin inhibitors (aliskiren) Sakubitril/Salsartan Cyclosporine or tacrolimus Heparin Glycosides K-saving diuretics (spironolacton, eplerenone, triamterene, amyloid) Nonsteroidal anti- inflammatory drugs Calcinevrine inhibitors Beta blockers Trimethoprim Pentamidine Mannitol Penicillin G
Hypoaldo-steronism	Adrenal insufficiency
Kidney pathology	Acute kidney damage Chronic kidney disease Renal tubal acidosis, type IV

Таблица 2. Потенциальные факторы риска гиперкалиемии у пациентов, принимающих блокаторы РААС [3]
Table 2. Potential risk factors for hyperkalemia in patients taking renin-angiotensin-aldosterone system inhibitors [3]

Факторы риска/ Risk factors	Механизм/ Mechanism
Возраст/ Age	Нарушение высвобождения ренина с последующим гипоальдостеронизмом (гипоренинемический гипоальдостеронизм)/ Disruption of renin release followed by hypoaldosteronism (hyporenemic hypoaldosteronism)
Сахарный диабет/ Diabetes	Диабетическая нефропатия/ Diabetic nephropathy Гипоренинемический гипоальдостеронизм/ Hyporenemic hypoaldosteronism Нарушенная способность кортикальных собирательных трубочек секретировать калий/ Impaired ability of cortical collective tubes to secrete potassium Дефицит инсулина/ Insulin deficiency
Патология почек/ Kidney pathology	Нарушенная способность кортикальных собирательных трубочек секретировать калий/ Impaired ability of cortical collective tubes to secrete potassium Гипоренинемический гипоальдостеронизм/ Hyporenemic hypoaldosteronism

При снижении функции почек увеличивается экскреция калия толстой кишкой. У больных с терминальной стадией почечной недостаточности экскреция калия с калом в 3 раза выше, чем у пациентов с нормальной функцией почек [2]. Это позволяет поддерживать концентрацию калия в плазме в пределах нормы до снижения СКФ менее 10-15 мл/мин/1,73м² [4].

Снижение концентрации или действия минералокортикоидов снижают секрецию калия почками и приводят к гиперкалиемии. Дефицит альдостерона может быть изолированным или сопровождаться снижением кортизола. Это наблюдается при надпочечниковой недостаточности. Гепарин также приводит к обратимому нарушению синтеза альдостерона надпочечниками. Блокаторы ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС: прямые ингибиторы ренина, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (АПФ), сартаны, антагонисты минералокортикоидных рецепторов, антагонисты рецепторов ангиотензина и ингибиторы неприлизина — АРНИ, Рисунок 2, Таблица 2) снижают уровень альдостерона и могут приводить к гиперкалиемии. Синдром гипоренинемического гипоальдостеронизма — самая частая причина гиперкалиемии у пациентов с СКФ 40-60 мл/мин/1,73м² [4].

Гиперкалиемия может развиваться при интерстициальных заболеваниях почек, при которых страдают дистальные отделы нефрона. В этом случае СКФ снижается незначительно и уровень циркулирующего альдостерона в норме. После трансплантации почки, при системной красной волчанке, амилоидозе, обструкции мочевыводящих путей и серповидно-клеточной анемии нарушение высвобождения ренина может сочетаться с нарушениями канальцевой секреции [4].

Калийсберегающие диуретики ухудшают способность собирательных трубочек секретировать калий. В частности, амилорид и триамтерен блокируют натриевые каналы и ингибируют реабсорбцию натрия. Это снижает отрицательный заряд в просвете канальцев и секрецию калия [4]. Триметоприм и пентамидин вызывают аналогичные эффекты [4].

Спиронолактон и эплеренон конкурируют с альдостероном на уровне рецептора минералокортикоидов и могут вызывать гиперкалиемию. Дроспиренон, нетестостероновое производное прогестина, входящий в состав некоторых оральных контрацептивов, блокирует эффекты минералокортикоидов аналогично спиронолактону [4].

Нестероидные противовоспалительные препараты могут вызывать гиперкалиемию, подавляя высвобождение ренина и уменьшая доставку натрия к дистальным отделам нефрона [4].

Ингибиторы кальциневрина снижают секрецию калия путем подавления высвобождения ренина и прямого влияния на каналы почек [4].

Бета-1 и, в меньшей степени, бета-2 адреноблокаторы также могут привести к гипоренинемическому состоянию и гиперкалиемии [4].

Следует контролировать уровень калия в плазме при назначении перечисленных препаратов, особенно при полипрагмазии [4].

Клиническая картина

Гиперкалиемия не имеет специфической симптоматики, в клинике могут доминировать симптомы основного заболевания. Пациенты могут быть бессимптомными либо предъявлять жалобы на слабость, утомляемость, реже парестезии, фасцикуляции рук и ног, мышечные судороги, редко — вялый восходящий паралич с квадриплегией. Наиболее жизнеугрожающие симптомы гиперкалиемии — проявления нарушений ритма сердца и проводимости — сердцебиения, перебои в работе сердца, головокружение, обмороки. Выраженность симптомов определяется не только концентрацией, но и скоростью нарастания содержания калия в плазме. Первые клинические проявления могут появиться лишь при фатальном повышении уровня калия [4]. Редко при гиперкалиемии отмечается артериальная гипотония, одышка, изменения психики, спутанность сознания.

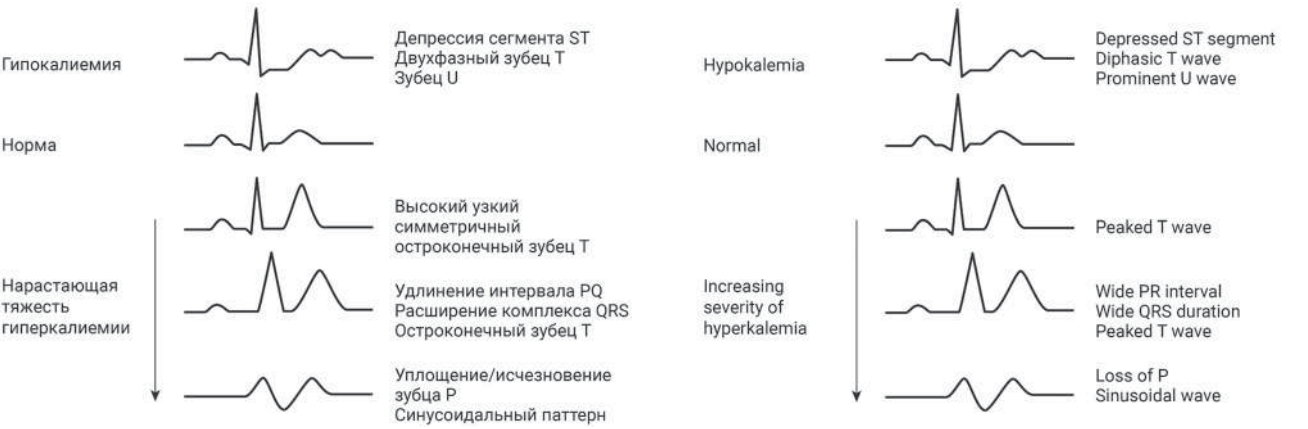


Рисунок 3. Электрокардиографические признаки гиперкалиемии.

Примечание: Рисунок любезно предоставлен Biff F. Palmer (Professor of Internal Medicine, Department of Internal Medicine, University of Texas Southwestern Medical Center, Dallas, TX) [4] и разрешён для воспроизводства на условиях лицензии Creative Commons CC-BY-NC-ND

Figure 3. Electrocardiographic signs of hyperkalemia.

Note: The picture was kindly provided by Biff F. Palmer (Professor of Internal Medicine, Department of Internal Medicine, University of Texas Southwestern Medical Center, Dallas, TX) [4] and permitted for reproduction on conditions of the licence Creative Commons CC-BY-NC-ND

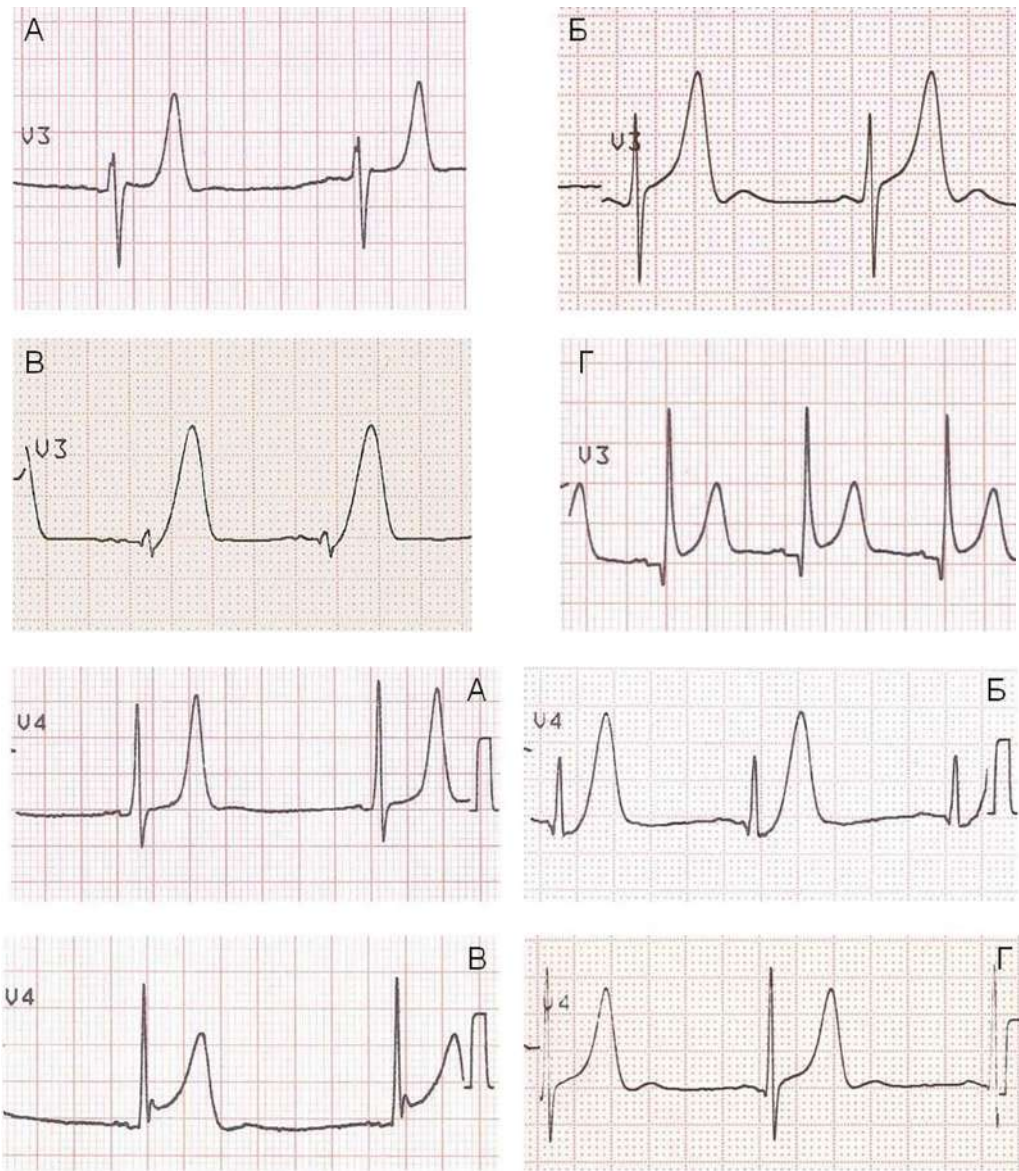


Рисунок 4. Варианты зубца T при гиперкалиемии

Figure 4. T wave types in hyperkalemia

Диагностика

Для диагностики гиперкалиемии необходимы динамический контроль уровня калия в крови, оценка почечной экскреции калия и ЭКГ.

Лучшим способом оценки почечной экскреции калия является определение количества калия в суточной моче или определение соотношения калия и креатинина в моче. Суточная экскреция калия менее 15 ммоль/л или соотношение калий-креатинин менее 1 свидетельствует о внепочечной причине гипокалиемии. Соотношение более 20 соответствует почечной гиперкалиемии [4].

Ранние ЭКГ-признаки гиперкалиемии нередко обнаруживаются у бессимптомных пациентов. Поэтому знание электрокардиографических проявлений гиперкалиемии становится критически важным.

Выраженность изменений ЭКГ зависит от концентрации калия в крови (Рис.3). Но линейной зависимости электрокардиографических аномалий от уровня калия нет. Соотношение содержания катиона в клетке и внеклеточной жидкости, скорость трансмембранного транспорта ионов, и не только калия, изменения трансмембранного потенциала под влиянием ишемии, нарушений кислотно-основного равновесия, колебаний симпатического тонуса и концентрации инсулина, различных лекарственных препаратов и т.п. во многом определяют ЭКГ-картину. Это подтверждается и нашим опытом.

При гиперкалиемии уплощаются и расширяются зубцы Р, замедляется атриовентрикулярное проведение, расширяется желудочковый комплекс, появляются высокие, заостренные, на узком основании зубцы Т («pinched Т» — зубец Т, который прищепили/ущипнули, Рис. 4, 5). Эти зубцы Т являются наиболее специфичными изменениями ЭКГ при гиперкалиемии и порой наиболее ранними ее проявлениями. Такая форма зубцов Т связана с укорочением потенциала действия кардиомиоцита, главным образом, второй его фазы. Из-за этого поначалу укорачивается продолжительность электрической систолы желудочков — интервала QT, и эффективный рефрактерный период, что способствует аритмогенезу. При прогрессировании гиперкалиемии форма ЭКГ может напоминать синусоиду, что является предвестником фибрилляции желудочков и асистолии (Рис. 6, 7, 8).

При ретроспективном анализе лишь в 16 из 90 случаев гиперкалиемии были характерные изменения на ЭКГ. У 13 пациентов изменений зубцов Т не выявлено. Только у 1 из 14 пациентов, у которых наблюдались аритмии или асистолия, были характерные для гиперкалиемии изменения ЭКГ [4]. При гиперкалиемии могут развиваться атриовентрикулярная (AV) блокада различной степени, пароксизмальная желудочковая тахикардия, фибрилляция желудочков, брадикардии и асистолия.

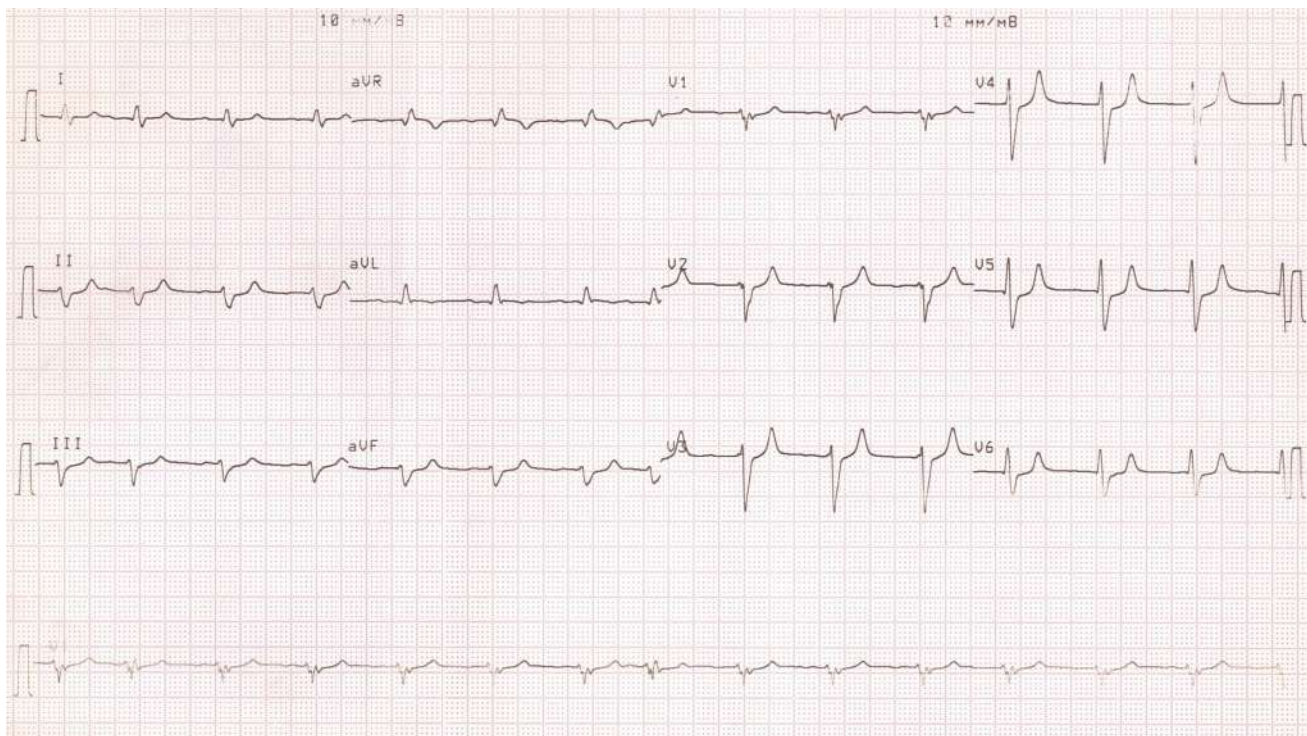


Рисунок 5. ЭКГ 78-летнего пациента с острым почечным повреждением и гиперкалиемией 6,8 ммоль/л. АВ-блокада I степени, сглаженный Р, QT 320 мс, QTc 363 мс (Framingham), высокие узкие и симметричные заостренные зубцы Т (как будто ущипнули/прищепили)

Figure 5. ECG of 78-year old patient with acute renal injury and hyperkalemia 6,8 mmol/L. AV-block I, loss of P wave, QT 320 ms, QTc 363ms (Framingham), peaked T wave

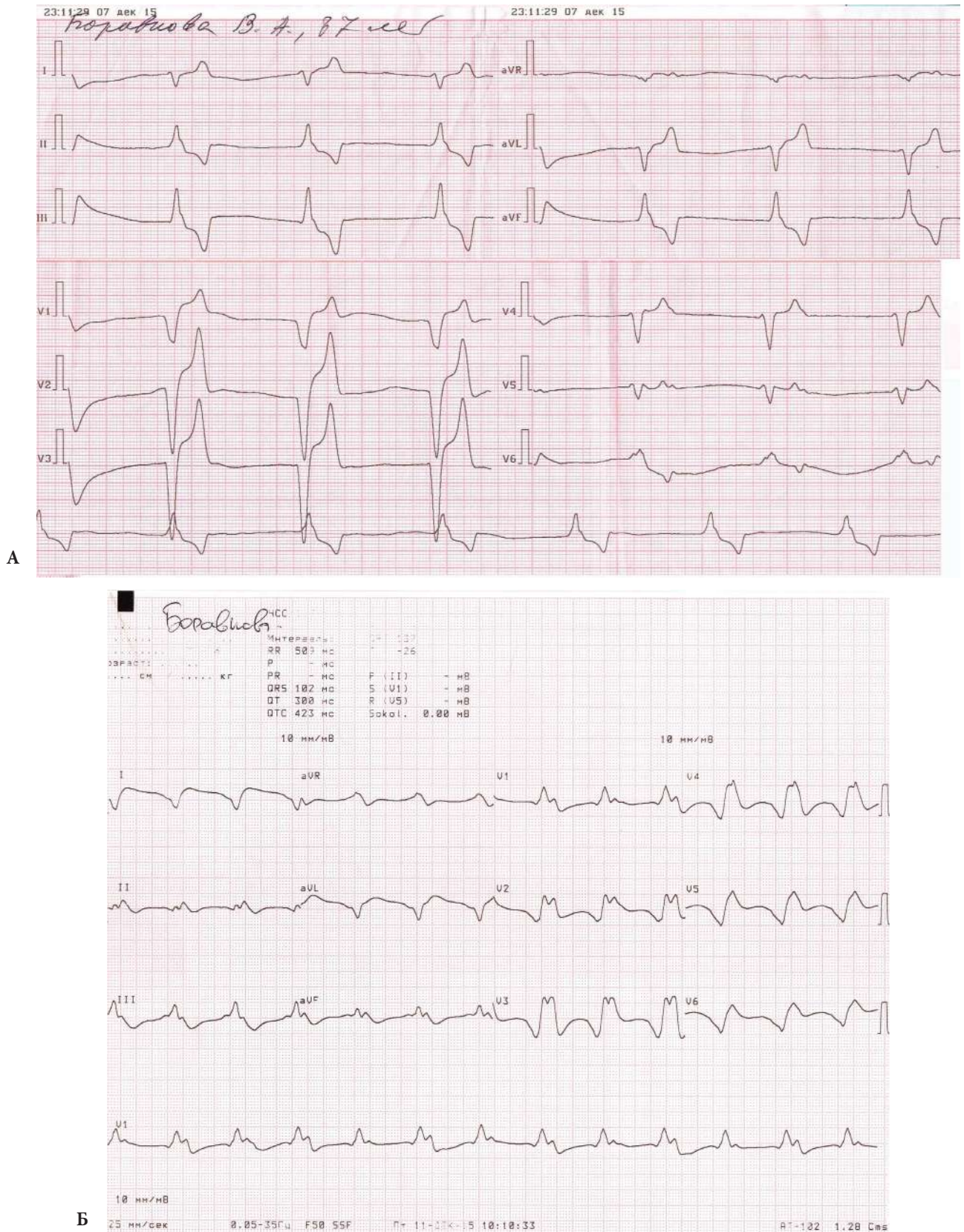


Рисунок 6. ЭКГ больной 87 лет

А. Расширение комплексов QRS, узловой ритм с абберантным проведением и ретроградным возбуждением предсердий, гиперкалиемия 8,6 ммоль/л

Б. Синусоидальная кривая перед смертью, калий не определяли

Figure 6. ECG of 87-year old woman.

A. Wide QRS duration, junctional rhythm with abberant conduction and retrograde atrial excitation, hyperkalemia 8,6 mmol/L.

Б. Sinusoidal curve before death, potassium not determined.

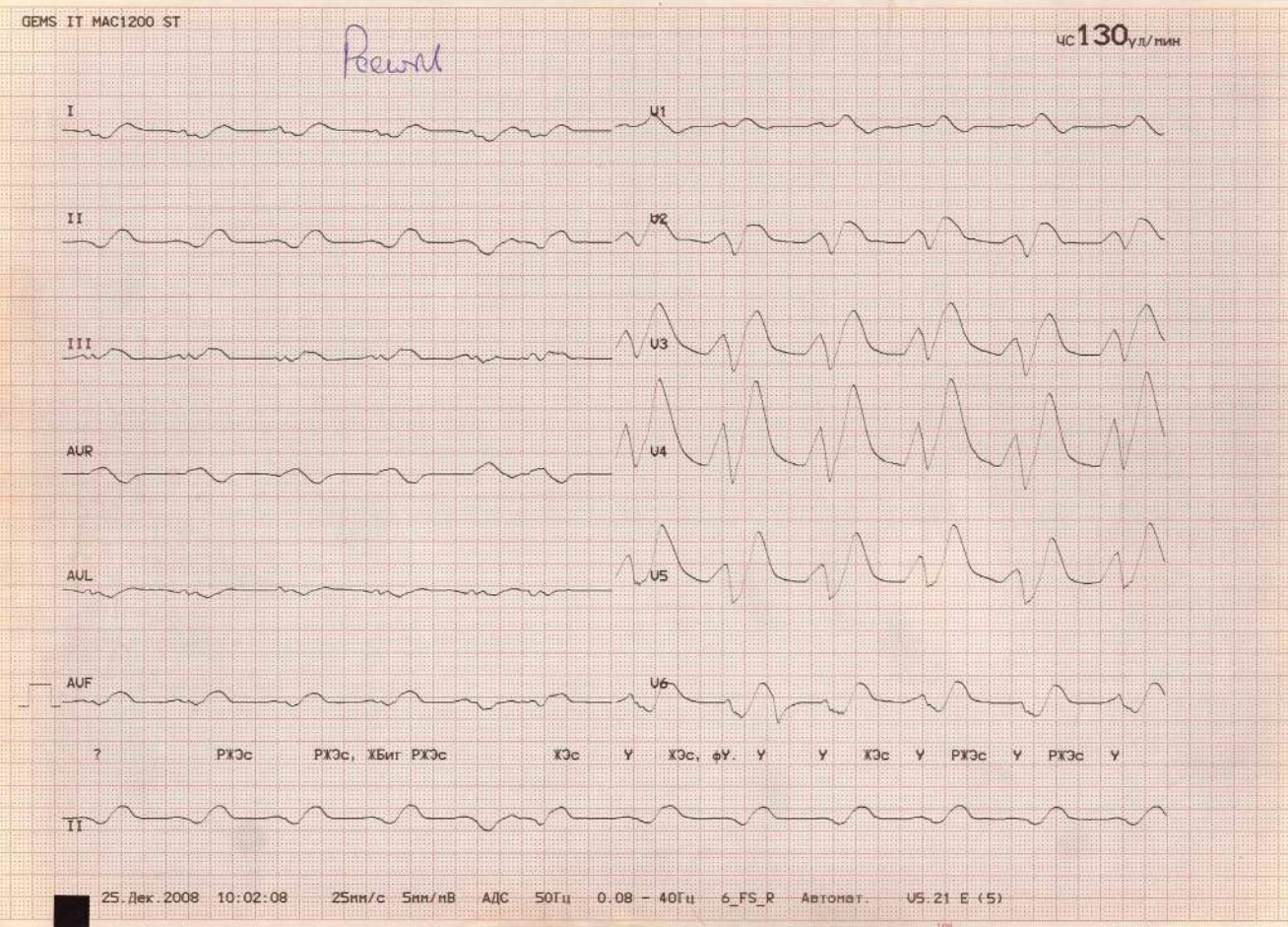


Рисунок 7. ЭКГ больного, умершего от терминальной хронической СН (декомпенсация аортального стеноза), калий — 7,0. Синусоидальная кривая
Figure 7. ECG of a patient who died from terminal CHF (decompensation of aortic stenosis), potassium — 7.0. Sinusoidal curve

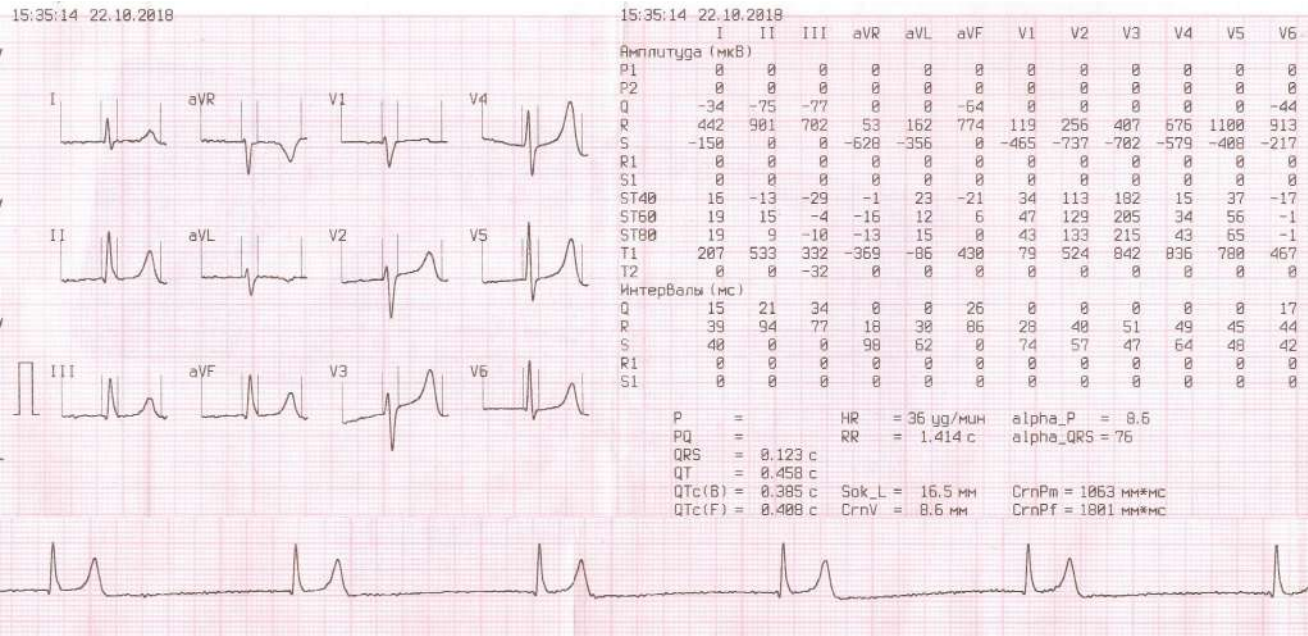


Рисунок 8. ЭКГ больной с гиперкалиемией 7,7 ммоль/л. Узловая брадикардия, высокие узкие и симметричные заостренные зубцы T
Figure 8. ECG of a patient with hyperkalemia 7.7 mmol/L. Nodular bradycardia, tall, peaked T waves

Таблица 3. Лечение острой и хронической гиперкалиемии [2]
Table 3. Treatment of acute and chronic hyperkalemia [2]

Механизм/ Mechanism	Лечебный подход/ Therapeutic approach
Содействие переходу калия во внутриклеточное пространство/ Promoting the transition of potassium into intracellular pro-day	Стимуляция Na ⁺ /K ⁺ -АТФазы / Stimulation of Na ⁺ /K ⁺ -ATFase: Агонисты бета2-адренорецепторов (внутривенно, через небулайзер)/ Beta2 agonists (intravenously, via nebulizer) Инсулин (внутривенно)+глюкоза/ Insulin (intra-glucose) Бикарбонат натрия (при метаболическом ацидозе)/ Sodium bicarbonate (in metabolic acidosis)
Стабилизаторы сердечных мембран/ Heart membrane stabilizers	Кальция хлорид или глюконат (внутривенно)/ Calcium chloride or gluconate (intravenous) Гипертонический солевой раствор (3-5%)/ Hypertensive saline solution (3-5%)
Увеличение выведения калия/ Increased potassium withdrawal	Петлевые диуретики (внутривенные, пероральные) для увеличения почечной экскреции калия/ Loop diuretics (intravenous, oral) to increase renal potassium excretion Гемодиализ/Hemodialysis Катионообменные смолы (полистиролсульфонат натрия — перорально, ректально)/ Cationexchange resins (sodium polystyrolsulfonate — oral, rectal) Бикарбонат натрия подщелачивает мочу и увеличивает выведение калия с мочой/ Sodium bicarbonate alkalizes urine and increases potassium excretion with urine Патиромер/Patiromer Циклосиликат циркония натрия/ Ciklosilicate sodium zirconium
Другое/ Other	Флудрокортизон (перорально) при дефиците альдостерона/ Fludrocortisone (oral) in aldosterone deficiency

Лечение острой гиперкалиемии

Лечение гиперкалиемии (Таблица 3) зависит от степени увеличения концентрации калия в плазме, наличия или отсутствия изменений на ЭКГ или нервно-мышечных симптомов. Экстренное лечение показано при выраженных изменениях на ЭКГ или сильной мышечной слабости [4].

Для экстренной коррекции гиперкалиемии необходимо ввести кальция хлорид (3-5 мл 10% в течение 2 мин) или кальция глюконат (10 мл 10% в течение 2 мин). Действие глюконата кальция начинается через 1–2 мин после введения и продолжается в течение 30–60 мин; если через 5 минут после введения глюконата кальция изменения на ЭКГ сохраняются, препарат вводят повторно в той же дозе. Внутривенный кальций быстро нормализует возбудимость мембран, но не влияет на концентрацию калия в крови.

Более продолжительный антигиперкалиемический эффект достигается инфузией раствора глюкозы

с инсулином, которую следует начинать после введения глюконата кальция. Обычно с этой целью используется 40% раствор глюкозы в количестве до 300 мл, добавляя 8–12 ЕД инсулина на каждые 100 мл 40% раствора глюкозы. Введение глюкозы с инсулином обеспечивает переход калия из плазмы крови в клетку, ее антигиперкалиемический эффект начинается через 5–10 мин после начала инфузии и продолжается до 4–6 часов. В течение 15–30 минут концентрация калия в крови снижается на 0,5–1,5 ммоль/л; снижение концентрации калия, хотя и не столь быстрое, наблюдается и при введении только глюкозы (за счет секреции эндогенного инсулина).

Аналогично действуют агонисты бета2-адренорецепторов. Калий входит в клетки под действием инсулина и бета2-агонистов за счет повышения активности натрий-калиевой АТФазы прежде всего скелетных мышц [4]. С этой целью возможно назначение салбутамола 10 мг через небулайзер в течение 15 минут каждые 60 минут; действие начинается через 15–30 минут и продолжается 2–4 часа; концентрация K⁺ в плазме снижается на 0,5–1,5 ммоль/л. Можно повторить до введения 20 мг салбутамола в течение 120 минут. Или внутривенно салбутамол 0,5-2,5 мг (за исключением пациентов с ишемической болезнью сердца) [6].

Бикарбонат натрия (NaHCO3) 1,4% или 8,4% инфузия, 10-20 мэкв/ч при отсутствии ацидоза лишь незначительно снижает концентрацию калия в плазме. Его следует назначать пациентам с выраженным метаболическим ацидозом после введения глюкозы с инсулином, адренергических препаратов и кальция [4, 6]. Бикарбонат натрия 50 ммоль внутривенно в течение 15 минут; способствует перемещению калия в клетки; следует вводить с изотоническим раствором. Он увеличивает выведение калия почками за счет увеличения доставки натрия к собирательным трубочкам [4].

Эти экстренные способы коррекции гиперкалиемии должны сопровождаться лечением, направленным на снижение калия в организме, в т.ч. введением диуретиков, калий-связывающих препаратов [4]. Пациентам с гиперволемией целесообразно введение фуросемида (1 мг / кг массы тела в виде внутривенного болюса (до 80 мг), затем 10- 20 мг / ч в виде непрерывной инфузии) и тиазидов или тиазидоподобных диуретиков (например, метолазон 5-10 мг перорально) [6]. Гемодиализ — наиболее быстрый и эффективный путь снижения концентрации K⁺ в плазме; показан при неэффективности других мероприятий.

Лечение хронической гиперкалиемии

При выявлении гиперкалиемии в первую очередь необходимо пересмотреть принимаемую терапию и исключить препараты, которые могут способствовать гиперкалиемии [4].

Диета (Таблица 4). Следует рекомендовать пациентам снизить потребление калия с пищей и избегать заменителей соли, содержащих калий, а также лекарственных трав, способных привести к повышению уровня

Таблица 4. Подходы к лечению хронической гиперкалиемии
Table 4. Approaches to the treatment of chronic hyperkalemia

Подход к лечению/ Approach to treatment	Диета/ Diet	Натрия (SPS) и кальция полистирола сульфонат (CPS) –неселективные катионообменные смолы/ Sodium (SPS) and calcium polystyrene sulfonate (CPS)-non-selective cation — exchange resins	Петлевые или тиазидные диуретики/ Increased urinary K excretion	Ограничение применения ингибиторов РААС/ Increased urinary K excretion
Механизм уменьшения концентрации калия/ Mechanism of sK decreas	Ограничение потребление пищи, богатой калием/ Restricted intake of K-rich foods	Повышенная экскреция калия с калом/ Increased fecal K excretion	Повышенная экскреция калия с мочой/ Increased urinary K excretion	Повышение уровня калия в моче/ Increased potassium levels in urine
Эффектив-ность/ Efficiency	Переменная в зависимости от рекомендаций и приверженности пациента/ Variable, depending on prescription and patient compliance	Может снизить концентрацию калия на 0,7–1,1 ммоль/л/ Can decrease sK concentration by 0.7–1.1 mEq/L	Варьирует в зависимости от дозы и объема циркулирующей крови (ОЦК)/ Variable, depending on dose and state of effective arterial blood volume	Отмена может снизить концентрацию калия на 0,2–0,5 ммоль/л/ Withdrawal can decrease sK concentra-tion by 0.2–0.5 mEq/L
Побочные эффекты/пере-носимость/ Side effects/ tolerability	Плохая приверженность в долгосрочной перспективе в связи со сложностями приготовления пищи и плохими вкусовыми качествами/ Poor patient compliance in the long term, due to difficult preparation and poor palatability	Связывают кальций и магний; могут вызывать гипомagneмию, гипокальциемию и гипернатриемию; побочные эффекты со стороны ЖКТ (запор, тошнота); предупреждение FDA о риске некроза толстой кишки (SPS)/ Bind calcium and magnesium May cause hypomagnesemia, hypocalcemia and sodium overload GI side effects (constipation, nausea) FDA warning for the risk of colonic necrosis (SPS)	Может вызвать дальнейшее ухудшение функции почек из-за снижения ОЦК; может вызвать/ухудшить электролитные и кислотно- основные нарушения (например, гипонатриемия, гипомagneземия, метаболический алкалоз)/ May cause further deterioration of kidney function due to volume depletion May cause/worsen electrolyte and acid–base disorders (e.g. hyponatremia, hypomagnesemia, metabolic alkalosis)	-
Ограничения/ Limitations	Потребность в квалифицированном специалисте (почечный диетолог); может пересекаться с диетой с ограничением белка при выраженной ХБП/ Need for skilled health professionals (renal dietician) May interfere with the prescription of protein-restricted diet in advanced CKD	Плохая переносимость и приверженность из-за побочных эффектов со стороны ЖКТ; медленное начало действия/ Poor tolerability and adhernce due to GI side effects Slow effect onset	Нецелесообразно назначение при отсутствии перегрузки жидкостью; могут быть малоэффективны на поздних стадиях ХБП/ Inappropriate in the absence of fluid overload May be poorly effective in advanced stage of CKD	Снижение дозы или отмена снижает выраженность кардио- и нефропротективных эффектов/ Dose reduction or withdrawal reduce renal and cardiovascular benefits of treatment

калия. На ранних стадиях ХБП для предотвращения развития гиперкалиемии необходимо ограничение калия до 4,7 г/сутки. При калии сыворотки >5,3 ммоль/л требуется ограничение калия до 2-3 г/сутки [1].

Для минимизации риска гиперкалиемии при ХБП полезна терапия диуретиками. Тиазидные и петлевые диуретики увеличивают выведение калия за счет

увеличения доставки натрия к собирательным трубочкам. Тиазидные диуретики можно назначать только при СКФ >30 мл/мин/1,73м2 [4].

Полистиролсульфонат натрия (SPS) — катионообменная смола, которая связывает калий в желудочно-кишечном тракте в обмен на натрий (1 г препарата связывает 1 ммоль K⁺) и используется для лечения

Таблица 5. Характеристика К-связывающих агентов для лечения гиперкалиемии [8]

Препарат	SPS	Патиромер	Циклосиликат циркония натрия
Тип молекулы	Неспецифическое связывание катионов, натрий содержащие органические смолы	Селективный содержащий кальций, не содержащий натрий органический поли мер	Высокоселективный натрий– и циркониево-содержащий неорганический кристаллический силикат
Механизм действия	Неспецифическое выведение калия в обмен на натрий	Неспецифическое связывание калия в обмен на кальций	Селективное связывание калия в обмен на натрий и водород
Связываемые катионы	Калий, магний, кальций	Калий, магний	Калий
Путь введения/ лекарственная форма	Пероральная или ректальная суспензия	Пероральная суспензия	Пероральная суспензия
Место действия	Толстая кишка	Дистальный отдел толстой кишки	Весь желудочно-кишечный тракт
Начало эффекта	1-6 часов	4-7 часов	1-6 часов
Продолжительность действия	Вариабельна, 4-6-24 часа	12-24 часа	Неясна
Дозировка	15-60 г/день перорально (в 100 мл 20% раствора сорбитола — для предупреждения запора); 30-50 г/день ректально (50 мл 70% раствора сорбитола, 150 мл воды); до 4 приемов в сутки	8,4-25,2 г/день однократно	Начальная доза: 10 г 3 раза в день в течение 48 часов, поддерживающая — 5-15 г/день
Особенности назначения	Отдельно от назначения других пероральных препаратов: за 3 часа до или через 3 часа после; при гастропарезе — 6 часов	Отдельно от назначения других пероральных препаратов: за 3 часа до или через 3 часа после	Отдельно от назначения других пероральных препаратов с клинически значимой рН-зависимой биодоступностью: за 2 часа до или через 2 часа после
Наиболее частые неблагоприятные события	Диспепсия (тошнота, рвота, диаррея, запор) Гипокалиемия Гипернатриемия Гипокальциемия; Отеки Некроз кишечника, кровотечение, ишемический колит, перфорация	Тошнота, диаррея, метеоризм Гипокалиемия Гипомагниемия	Диспепсия (тошнота, диаррея, запор) Гипокалиемия Отеки
Серьезные побочные эффекты	Некроз толстой кишки	Нет	Нет

Table 5. Characterization of K-binding agents for the treatment of hyperkalemia [8]

Drug	SPS	Patiromer	Sodium zirconium cyclosilicate
Type of molecule	Non-specific cation binding, sodium-containing organic resin	Selective, calcium-containing sodium-free, organic polymer	Highly selective, sodium- and zirconium-containing, inorganic crystalline silicate
Mechanism of action	Non-specific binding of K in exchange for sodium	Non-specific binding of K in exchange for calcium	Selective K binding in exchange for Sodium or Hydrogen
Linked cations	Potassium, magnesium, calcium	Potassium, magnesium	Potassium
Route of administration/ formulation	Oral or rectal suspension	Oral suspension	Oral suspension
Site of action	Colon	Dystal colon	Entire intestinal tract
Onset of effect	1–6 h	4-7 h	1–6 h
Duration	Variable, 4-6-24 hours	12-24 hours	Unclear
Dosing	15–60 g/day orally in 100 ml 20% sorbitol solution — to prevent constipation); 30-50 g/day rectally (50 ml 70% sorbitol solution, 150 ml water); Up to 4 receptions per day	8.4-25.2 g/day once	Initial dose: 10 grams 3 times a day for 48 hours, supportive — 5-15 g/day
Destination features	Separate from the appointment of other oral drugs: 3 hours before or 3 hours after; gastroparares — 6 hours	Separate from the prescribing of other oral drugs: 3 hours before or 3 hours after	Separate from the prescribing of other oral drugs with clinically significant pH-dependent bioavailability: 2 hours before or 2 hours after
Most common adverse events	Gastrointestinal intolerance Hypokalemia Hypernatremia Hypocalcemia Volume overload Colonic necrosis	Gastrointestinal intolerance Hypokalemia Hypomagnesemia	Gastrointestinal intolerance Hypokalemia Oedema
Serious adverse events	Colon necrosis	None	None

гиперкалиемии. Этот препарат чаще всего назначают вместе с сорбитолом для лечения острой гиперкалиемии. Несмотря на то, что препарат широко используется, в большинстве случаев его калийснижающий эффект обусловлен увеличением объема стула, вызванного сорбитолом [4]. Длительное применение препарата плохо переносится в связи с развитием запоров, диареи, гипернатриемии, гипокалиемии, гипокальциемии, гипомagneмией. Длительного применения следует избегать в связи с возможными побочными эффектами со стороны желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), такими как некроз толстой кишки [1]. Строгих плацебоконтролируемых исследований этого препарата не проводилось. Поскольку при назначении SPS натрий является противообменным ионом, препарат следует назначать с осторожностью при СН, артериальной гипертонии, отеках [2].

Полистиролсульфонат кальция (CPS, Veltassa VR) имеет ряд преимуществ по сравнению с SPS, т.к. связывает калий в дистальном отделе толстой кишки в обмен на кальций и не вызывает задержку натрия. Данных о долгосрочной эффективности и безопасности, как и у SPS, недостаточно [1].

Патиромер и циклосиликат циркония натрия — два новых калий-связывающих препарата, которые показали свою эффективность в снижении концентрации калия в плазме крови в условиях продолжающегося использования блокаторов РААС (Таблица 5).

Патиромер — это неабсорбируемый полимер, одобренный для клинического использования для лечения гиперкалиемии. Препарат связывает калий в обмен на кальций в желудочно-кишечном тракте, преимущественно в дистальном отделе толстой кишки, и увеличивает выведение калия с фекалиями [1]. Снижает концентрацию калия в плазме в зависимости от дозы, причем наибольшее снижение наблюдается у пациентов с более высокими исходными значениями. Патиромер эффективно контролировал концентрацию калия в плазме в ходе однолетнего рандомизированного исследования у пациентов с высоким риском, принимающих блокаторы РААС. Основными нежелательными явлениями в клинических исследованиях были запор и гипомagneмия, что требовало коррекции уровня магния у ряда пациентов, но в целом препарат переносился хорошо [4, 7].

Циклосиликат циркония натрия (SZC, ZS-9, Lokelma) представляет собой неабсорбируемое микропористое неорганическое соединение, которое не адсорбируется и связывает калий в обмен на натрий по всему желудочно-кишечному тракту. Было показано, что он эффективен в снижении концентрации калия в плазме дозозависимым образом у пациентов с высоким риском, большинство из которых получали блокаторы РААС. Нежелательные явления в клинических исследованиях в целом были сопоставимы с плацебо; однако отеки возникали чаще при использовании более высоких доз. Это связано с тем, что препарат содержит большое количество натрия — 800 мг в дозе 10 г [1, 4].

Профилактика гиперкалиемии у пациентов, получающих блокаторы РААС

У больных с артериальной гипертонией без факторов риска частота гиперкалиемии при монотерапии блокатором РААС составляет $\leq 2\%$ и увеличивается до 5% при двухкомпонентной блокаде РААС и до 5-10% при назначении двухкомпонентной блокады РААС у пациентов с СН или ХБП. В исследовании RALES у 13,5% и 40% пациентов развивалась гиперкалиемия при лечении 25 мг и 50 мг спиронолактона соответственно. Это свидетельствует о том, что ограничение дозы до 25 мг в сутки может снизить риск гиперкалиемии. В реальной клинической практике частота гиперкалиемии на фоне лечения антагонистами минералкортикоидных рецепторов (АМКР) составляет 6-12% при хронической СН со сниженной фракцией выброса левого желудочка, иногда достигает 50% [2]. Интересно, что гиперкалиемия развивается на фоне лечения блокаторами РААС даже у пациентов с анурией, получающих программный гемодиализ, вероятно, за счет снижения экскреции ЖКТ [5]. Гиперкалиемия была причиной отказа от приема ингибиторов АПФ/АРА и АМКР у 8,5% и 35,1% соответственно [2].

В исследовании PARADIGM-HF у пациентов на фоне приема АМКР частота гиперкалиемии не различалась в группе эналаприла и сакубитрил/валсартана, но тяжелая гиперкалиемия чаще встречалась в группе эналаприла (3,1-3,3 против 2,2 на 100 пациенто-лет) [9].

Для снижения риска гиперкалиемии на фоне препаратов, блокирующих РААС, необходимо начинать терапию с малых доз, контролировать уровень калия через 1-2 недели от начала приема/титрации дозы. Если концентрация калия в крови выше 5,5 ммоль/л, несмотря на указанные выше меры предосторожности, можно рассмотреть возможность использования связывающего калий препарата прежде чем отменять препараты, блокирующие РААС [4]. В некоторых рекомендациях К-снижающий препарат рекомендуется назначать при уровне калия выше 5,0 ммоль/л (Таблица 6). При неэффективности — снизить дозу ингибитора РААС или отменить его [1]. Смертность больных с ХБП, СН и СД 2 типа минимальна при значениях калия в сыворотке 4,0-4,5 ммоль/л и значительно увеличивается при значениях $>5,0$ и $<4,0$ ммоль/л [1]. В соответствии с рекомендациями Европейского общества кардиологов (ESC) по ведению больных с СН малые дозы АМКР с последующей титрацией следует начинать пациентам с сывороточной концентрацией калия $<5,0$ ммоль/л. При увеличении уровня калия $>5,5$ ммоль/л доза АМКР должна быть снижена вдвое, $>6,0$ ммоль/л — необходимо немедленно отменить АМКР [10]. Уровень калия и креатинина сыворотки необходимо мониторировать через 1 и 4 недели после начала терапии/увеличения дозы, через 8 и 12 недель, 6, 9 и 12 месяцев, затем 1 раз в 4 месяца. Рекомендуемый уровень калия на фоне лечения ингибиторами АПФ

Таблица 6. Рекомендации по применению ингибиторов ренин-ангиотензин-альдостероновой системы в зависимости от уровня калия [2]
Table 6. Existing recommendations on renin-angiotensin-aldosterone system inhibitors use according to K⁺ levels

Уровень калия, ммоль/л/ K ⁺ level, mmol/L	Рекомендации/ Recommendation
>6	Отмена ингибиторов РААС (ESC HF, ESC CVPT, NICE)/ Stop RAASi (ESC HF, ESC CVPT, NICE)
>5,5	Уменьшение дозы/отмена ингибиторов АПФ/АРА (K/DOQI)/ Reducing the dose of/stop ACE/ARA inhibitors (K/DOQI)
5,0-5,5	K/DOQI: мероприятия по снижению калия после начала ингибиторов РААС Начать калийснижающий препарат при калии >5,0 ммоль/л (ESC CVPT)/ K/DOQI :take measures to lower K ⁺ when initiating RAASi
>5	Не начинать ингибиторы РААС при калии >5,0 (K/DOQI, HFSA HF, NICE)/ Do not start RAASi if >5,0 (K/DOQI, HFSA HF, NICE) Уменьшение дозы/отмена ингибиторов АПФ/АРА при калии >5,0 (ACCF/АНА HF, ESC HF, K/DOQI)/ Reduce dose of/stop RAASi>5,0 (ACCF/АНА HF, ESC HF, K/DOQI) АМКР не рекомендуются при калии >5,0 (HFSA HF)/ MRA not recommended if >5,0 (HFSA HF) Поддержание калия 4,0-5,0 на фоне АМКР (ACA/АНА)/ Maintain MRA between 4,0-5,0 (ACA/АНА) Рутинно не назначать ингибиторы РААС пациентам с ХБП при уровне калия до лечения >5,0 ммоль/л/ Do not routinely offer a RAASi to people with CKD in their pre-treatment K ⁺ levels are >5,0 mmol/L Следует начать калийснижающий препарат при калии >5,0 ммоль/л на фоне ингибиторов РААС (ESC CVPT)/ A K ⁺ lowering agent should be started
4,5-5,0	Пациентам, не получающим максимальную рекомендуемую целевую дозу терапии ингибиторов РААС, рекомендуется повышать дозу / начинать терапию ингибиторами РААС и тщательно контролировать уровни К (ESC CVPT) In patients not on maximal guideline-recommended target dose of RAASI therapy, it is recommended to up-titrate/start RAASi therapy and closely monitor K ⁺ levels.

Примечание: РААС — ренин-ангиотензин-альдостероновая система, АПФ — ангиотензинпревращающий фермент, АРА — антагонисты рецепторов ангиотензина II, АМКР — антагонист минералокортикоидных рецепторов, ХБП — хроническая болезнь почек
Note: ACA — American College of Cardiology, АНА — American Heart Association, ESC — European Society of Cardiology, CKD — chronic kidney disease, ESC CVPT — the Working Group on Cardiovascular Pharmacotherapy of the European Society of Cardiology, ESC HF — Heart Failure Association of the European Society of Cardiology, HF — Heart Failure, HFSA HF — heart failure Society of America, K/DOQI — Kidney Disease Outcomes Quality Initiative, NICE — National Institute for Health and Care Excellence, RAASi — renin angiotensin aldosterone system inhibitor; ARB — angiotensin II receptor blocker; K⁺ — potassium; MRA — mineralocorticoid receptor antagonists

и сартанами, при котором следует проконсультироваться со специалистом, составляет >5,0 ммоль/л, отмена препаратов рекомендована при увеличении калия сыворотки >5,5 ммоль/л [1, 10].

В недавнем консенсусе, опубликованном Рабочей группой по сердечно-сосудистой фармакотерапии ESC, для профилактики и коррекции гиперкалиемии рекомендуется в первую очередь диета со сниженным потреблением калия и повышение дозы некалийсберегающих диуретиков. Лечение одобренными к применению калий-связывающими препаратами рекомендовано при повышении уровня калия выше 5,0 ммоль/л у пациентов, принимающих целевые дозы блокаторов РААС для продолжения этой жизнеподдерживающей терапии. Калийсвязывающие препараты можно начинать принимать раньше при уровне калия <5,0 ммоль/л для возможности титрации доз блокаторов РААС до целевых или максимально переносимых. Предпочтение следует отдавать патиномеру и циклосиликату циркония натрия, хотя данные об их эффективности и безопасности при приеме более 12 месяцев отсутствуют [2]. Вторичный анализ исследований Randomized Aldactone Evaluation Study and EMPHASIS-HF показал благоприятное влияние АМКР на сердечно-сосудистые исходы у больных с СН с калием сыворотки 5,0-5,5 и >5,5 ммоль/л [11-13]. Но в основных клинических исследованиях АМКР при СН не включались больные с калием сыворотки >5,0 ммоль/л и креатинином >2,5 мг/дл или СКФ <30 мл/мин/1,73м² [1]. В соответствии с документом Итальянского общества нефрологов при ХБП калий сыворотки >5,0 ммоль/л считается отклонением от нормы, требует тщательного контроля и применения профилактических и лечебных подходов, направленных на поддержание уровня калия в диапазоне 4,0-4,5 ммоль/л [6].

Заключение

Гиперкалиемия — распространенная и серьезная проблема, особенно при ведении больных с ХБП, СД, СН, различными типами кардиоренального синдрома [14, 15]. Ранее отказ от блокаторов РААС являлся основной стратегией предотвращения развития/коррекции гиперкалиемии. Другие подходы к профилактике или лечению хронической гиперкалиемии связаны с низкой приверженностью (диета), неблагоприятным профилем эффективности и безопасности (SPS) и потенциальными побочными эффектами (интенсивное лечение диуретиками). Новыми эффективными и хорошо переносимыми препаратами для долгосрочной терапии пациентов с гиперкалиемией или с риском ее развития являются патиномер и циклосилинат циркония натрия. Они могут позволить шире использовать блокаторы РААС в рекомендуемых дозах у пациентов с ХБП, СД и СН и возможно позволят отсрочить начало заместительной почечной терапии из-за развития гиперкалиемии у пациентов с конечными стадиями заболеваний почек.

Вклад авторов:

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

Резник Е.В. (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-7479-418X>): разработка дизайна обзора; написание текста рукописи; обзор публикаций по теме статьи; взаимодействие с редакцией в процессе подготовки публикации к печати

Селиванов А.И. (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-0721-4031>): редактирование рукописи, предоставление иллюстративного материала, комментарии к нему

Луценко А.Р. (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-5198-6584>): подготовка публикации к печати

Гаранина Л.К.: редактирование рукописи

Голухов Г.Н. (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-0161-005X>): научная консультация, редактирование 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

Reznik E.V. (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-7479-418X>): review design development; writing the text of the manuscript; review of publications on the topic of the article; interaction with the editors in the process of preparing a publication for printing

Selivanov A.I. (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-0721-4031>): editing the manuscript, providing illustrative material, comments on it

Lutsenko A.R. (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-5198-6584>): preparing a publication for printing

Garanina L.K.: manuscript editing

Golukhov G.N. (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-0161-005X>): scientific consultation, manuscript editing

Список литературы/ References:

1. Bianchi S., Regolisti G. Pivotal clinical trials, meta-analyses and current guidelines in the treatment of hyperkalemia. *Nephrol Dial Transplant.* 2019; 34(Suppl 3):iii51-iii61. doi: 10.1093/ndt/gfz213.
2. Rosano G.M., Tamargo J., Kjeldsen K.P. et al. Expert consensus document on the management of hyperkalaemia in patients with cardiovascular disease treated with renin angiotensin aldosterone system inhibitors: coordinated by the Working Group on Cardiovascular Pharmacotherapy of the European Society of Cardiology. *European heart journal Cardiovascular pharmacotherapy.* 2018; 4(3): 180-8. doi: 10.1093/ehjcvp/pvy015.
3. Raebel M.A. Hyperkalemia associated with use of angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin receptor blockers. *Cardiovasc Ther.* 2012; 30(3):e156-66. doi: 10.1111/j.1755-5922.2010.00258.x.
4. Palmer BF, Clegg DJ. Diagnosis and treatment of hyperkalemia. *Cleveland Clinic journal of medicine.* 2017; 84(12): 934-42. doi: 10.3949/ccjm.84a.17056.
5. Kovesdy C.P. Updates in hyperkalemia: Outcomes and therapeutic strategies. *Reviews in endocrine & metabolic disorders.* 2017; 18(1): 41-7. doi: 10.1007/s11154-016-9384-x.
6. Bianchi S., Aucella F., De Nicola L., Genovesi S., Paoletti E., Regolisti G. Management of hyperkalemia in patients with kidney disease: a position paper endorsed by the Italian Society of Nephrology. *J Nephrol.* 2019; 32(4): 499-516. doi: 10.1007/s40620-019-00617-y.
7. Desai N.R., Rowan C.G., Alvarez P.J. et al. Hyperkalemia treatment modalities: A descriptive observational study focused on medication and healthcare resource utilization. *PLoS One.* 2020;15(1):e0226844. doi: 10.1371/journal.pone.0226844.
8. Bridgeman M.B., Shah M, Foote E. Potassium-lowering agents for the treatment of nonemergent hyperkalemia: pharmacology, dosing and comparative efficacy. *Nephrol Dial Transplant.* 2019; 34(Suppl 3):iii45-iii50. doi: 10.1093/ndt/gfz223.
9. Desai A.S., Vardeny O., Claggett B. et al. Reduced Risk of Hyperkalemia During Treatment of Heart Failure With Mineralocorticoid Receptor Antagonists by Use of Sacubitril/Valsartan Compared With Enalapril: A Secondary Analysis of the PARADIGM-HF Trial. *JAMA cardiology.* 2017; 2(1): 79-85. doi: 10.1001/jamacardio.2016.4733.
10. Ponikowski P., Voors A.A., Anker S.D. et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur Heart J.* 2016; 37(27): 2129-200. doi: 10.1093/eurheartj/ehw128.
11. Hoss S., Elizur Y., Luria D. et al. Serum Potassium Levels and Outcome in Patients With Chronic Heart Failure. *Am J Cardiol.* 2016; 118(12): 1868-74. doi: 10.1016/j.amjcard.2016.08.078.
12. Vardeny O., Claggett B., Anand I. et al. Incidence, predictors, and outcomes related to hypo- and hyperkalemia in patients with severe heart failure treated with a mineralocorticoid receptor antagonist. *Circ Heart Fail.* 2014; 7(4): 573-9. doi: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.114.001104.
13. Rossignol P., Dobre D., McMurray J.J. et al. Incidence, determinants, and prognostic significance of hyperkalemia and worsening renal function in patients with heart failure receiving the mineralocorticoid receptor antagonist eplerenone or placebo in addition to optimal medical therapy: results from the Eplerenone in Mild Patients Hospitalization and Survival Study in Heart Failure (EMPHASIS-HF). *Circ Heart Fail.* 2014; 7(1): 51-8. doi: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.113.000792.
14. Резник Е.В., Никитин И.Г. Кардиоренальный синдром у больных с сердечной недостаточностью как этап кардиоренального континуума (часть II): прогностическое значение, профилактика и лечение (обзор литературы). *Архивъ внутренней медицины.* 2019; 2(46): 93-107. DOI: 10.20514/2226-6704-2019-9-2-93-106
Reznik E.V., Nikitin I.G. Cardiorenal Syndrome in Patients with Heart Failure As a Stage of the Cardiorenal Continuum (Part II): Prognosis, Prevention and Treatment. *The Russian Archives of Internal Medicine.* 2019; 9(2): 93-106. DOI: 10.20514/2226-6704-2019-9-2-93-106 [In Russian].
15. Резник Е.В., Никитин И.Г. Кардиоренальный синдром у больных с сердечной недостаточностью как этап кардиоренального континуума (часть I): определение, классификация, патогенез, диагностика, эпидемиология (обзор литературы). *Архивъ внутренней медицины.* 2019; 1(45): 5-22. DOI: 10.20514/2226-6704-2019-9-1-5-22
Reznik E.V., Nikitin I.G. Cardiorenal Syndrome in Patients with Chronic Heart Failure As a Stage of the Cardiorenal Continuum (Part I): Definition, Classification, Pathogenesis, Diagnosis, Epidemiology. *The Russian Archives of Internal Medicine.* 2019; 9(1): 5-22. DOI: 10.20514/2226-6704-2019-9-1-5-22 [In Russian].

**В.В. Лялина*¹, С.В. Борисовская^{1,2}, Э.А. Скрипниченко¹,
О.А. Эттингер^{1,2}, Т.М. Паджева³, И.Г. Никитин^{1,4}**

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

² — ГБУЗ «ГКБ имени В.М. Буянова ДЗМ», Москва, Россия

³ — ГБУЗ «ГКБ № 40 ДЗМ», Москва, Россия

⁴ — ФГАУ «НМИЦ «ЛРЦ» Минздрава России, Москва, Россия

ПЕРИОПЕРАЦИОННОЕ ВЕДЕНИЕ ПАЦИЕНТОВ С РЕВМАТОЛОГИЧЕСКИМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ: РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ПРИМЕНЕНИЮ ГЛЮКОКОРТИКОСТЕРОИДОВ, БОЛЕЗНЬ- МОДИФИЦИРУЮЩИХ АНТИРЕВМАТИЧЕСКИХ ПРЕПАРАТОВ, ГЕННО-ИНЖЕНЕРНЫХ БИОЛОГИЧЕСКИХ ПРЕПАРАТОВ, НЕСТЕРОИДНЫХ ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ПРЕПАРАТОВ

**V.V. Lyalina*¹, S.V. Borisovskaya^{1,2}, E.A. Skripnichenko¹,
O.A. Ettinger^{1,2}, T.M. Padzheva³, I.G. Nikitin^{1,4}**

¹ — Pirogov Russian National Research Medical University (Pirogov Medical University),
Moscow, Russia

² Buyanov City Clinical Hospital, Moscow, Russia

³ Moscow City Clinical Hospital № 40, Moscow, Russia

⁴ National Medical Research Center of Treatment and Rehabilitation, Moscow

Perioperative Management of Patients with Rheumatic Diseases: Glucocorticoids, DMARDs, Biological Agents and NSAIDs

Резюме

Пациенты с ревматологическими заболеваниями характеризуются рядом особенностей, которые необходимо учитывать в процессе периоперационного ведения. В частности, ревматологические заболевания приводят к двигательным ограничениям, нарушению структуры и снижению функции многих органов и систем, необходимости постоянного приёма иммуносупрессивных и других лекарственных средств. В связи с этим у пациентов отмечается повышенный риск разнообразных интраоперационных и послеоперационных осложнений. Целью данной публикации является рассмотрение современных рекомендаций по периоперационному ведению пациентов с ревматологическими заболеваниями. В данной публикации рассматривается один из наиболее сложных вопросов — периоперационное применение лекарственных препаратов: глюкокортикостероидов, базисных болезнь-модифицирующих антиревматических препаратов, генно-инженерных биологических препаратов и нестероидных противовоспалительных препаратов.

Ключевые слова: ревматоидный артрит, периоперационное ведение, базисные болезнь-модифицирующие антиревматические препараты, БМАРП, метотрексат, генно-инженерные биологические препараты, системная красная волчанка, глюкокортикостероиды, ГКС

Конфликт интересов

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

*Контакты: Вера Валерьевна Лялина, e-mail: vera_lyalina@mail.ru

*Contacts: Vera V. Lyalina, e-mail: vera_lyalina@mail.ru

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-4262-4060>

Источники финансирования

Авторы заявляют об отсутствии финансирования при проведении исследования

Статья получена 27.04.2021 г.

Принята к публикации 01.09.2021 г.

Для цитирования: Лялина В.В., Борисовская С.В., Скрипниченко Э.А. и др. ПЕРИОПЕРАЦИОННОЕ ВЕДЕНИЕ ПАЦИЕНТОВ С РЕВМАТОЛОГИЧЕСКИМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ: РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ПРИМЕНЕНИЮ ГЛЮКОКОРТИКОСТЕРОИДОВ, БОЛЕЗНЬ-МОДИФИЦИРУЮЩИХ АНТИРЕВМАТИЧЕСКИХ ПРЕПАРАТОВ, ГЕННО-ИНЖЕНЕРНЫХ БИОЛОГИЧЕСКИХ ПРЕПАРАТОВ, НЕСТЕРОИДНЫХ ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ПРЕПАРАТОВ. Архивъ внутренней медицины. 2022; 12(1): 22-34. DOI: 10.20514/2226-6704-2022-12-1-22-34

Abstract

The rheumatic patients are characterized by various structural and functional changes, caused by chronic disease the necessity of constant medication intake, including anti-inflammatory drugs and immunosuppressants. In this regard, the rheumatic patients have an increased risk of intraoperative and postoperative complications. The purpose of this publication is to review current recommendations on the topic of perioperative management of rheumatic patients. The publication consists of two parts. In the first part we review the issues of perioperative administration of steroids, disease-modifying antirheumatic drugs, biologics and nonsteroidal anti-inflammatory drugs.

Key words: *rheumatoid arthritis, perioperative management, perioperative care, disease-modifying anti-rheumatic drug, methotrexate, biological agents, systemic lupus erythematosus, glucocorticoids, surgical intervention, NSAIDs*

Conflict of interests

The authors declare no conflict of interests

Sources of funding

The authors declare no funding for this study

Article received on 27.04.2021

Accepted for publication on 01.09.2021

For citation: Lyalina V.V., Borisovskaya S.V., Skripnichenko E.A. et al. Perioperative Management of Patients with Rheumatic Diseases: Glucocorticoids, DMARDs, Biological Agents and NSAIDs. The Russian Archives of Internal Medicine. 2022; 12(1): 22-34. DOI: 10.20514/2226-6704-2022-12-1-22-34

АКТГ — адренкортикотропный гормон, БМАРП — базисные болезнь-модифицирующие антиревматические препараты, ГГН — гипофиз-гипоталамус-надпочечники, ГИБП — генно-инженерные биологические препараты, ГКС — глюкокортикостероиды, НН — надпочечниковая недостаточность, НПВП — нестероидные противовоспалительные препараты, ПФС — плечнефаланговый сустав, РА — ревматоидный артрит, РЗ — ревматологические заболевания, СКВ — системная красная волчанка, ФДЭ — фосфодиэстераза, ФНО — фактор некроза опухоли, ЦОГ — циклооксигеназа

Введение

Ревматологические заболевания (РЗ) характеризуются хроническим течением, поражением многих органов и систем с формированием в ряде случаев значительных структурных изменений и функциональной недостаточности. Лечение РЗ подразумевает длительный приём различных противовоспалительных средств. Среди них нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), глюкокортикостероиды (ГКС), базисные болезнь-модифицирующие антиревматические препараты (БМАРП), генно-инженерные биологические препараты (ГИБП). Кроме того, пациенты с РЗ, как правило, имеют повышенный риск инфекционных и кардиоваскулярных осложнений, что необходимо учитывать в периоперационном периоде.

При подготовке к плановой операции пациенты должны быть обследованы ревматологом для оценки активности заболевания, выявления поражений органов, которые могут повлиять на ход операции и послеоперационное восстановление. Рекомендовано проводить операцию в период ремиссии или минимальной активности заболевания. При необходимости дозы постоянно принимаемых препаратов должны быть скорректированы. Профилактика кардиоваскулярных рисков, тромбоэмболических и инфекционных осложнений

при большинстве РЗ не отличается от общепринятых. Имеются особые рекомендации в отношении отдельных видов операций и отдельных заболеваний.

В случае экстренной операции тактика ведения пациента с РЗ выстраивается индивидуально с учётом имеющихся рекомендаций.

Обзор литературы по этим вопросам представлен публикацией, состоящей из двух частей. В данной части обсуждается периоперационное применение НПВП, ГКС, БМАРП и ГИБП.

1. Базисные антиревматические препараты

Наиболее подробные сведения о периоперационной тактике в отношении базисных препаратов представлены в рекомендациях Американской коллегии ревматологов [1]. Суммарные рекомендации из этого источника приведены в таблице 1. Данные рекомендации относятся к операциям эндопротезирования коленного и тазобедренного суставов у пациентов с ревматоидным артритом, серонегативными спондилоартритами и системной красной волчанке (СКВ) и, таким образом, вполне могут быть экстраполированы на другие операции большого объёма у пациентов с РЗ, принимающих указанные препараты.

Таблица 1. Руководство по периоперационному использованию антиревматических препаратов при плановых оперативных вмешательствах [1]

Базовые болезнь-модифицирующие антиревматические препараты (БМАРП): ПРОДОЛЖАТЬ эти препараты в периоперационном периоде	Интервал дозирования препарата	Продолжать/Приостановить прием препарата
Метотрексат	Еженедельно	Продолжать
Сульфасалазин	Ежедневно 1-2 раза	Продолжать
Гидроксихлорохин	Ежедневно 1-2 раза	Продолжать
Лефлуномид	Ежедневно	Продолжать
Доксициклин	Ежедневно	Продолжать
Биологические препараты: ПРИОСТАНОВИТЬ эти препараты перед операцией и планировать вмешательство на конец цикла приема. ПРОДОЛЖАТЬ минимум через 14 дней после операции при условии отсутствия проблем с заживлением ран, раневых или системных инфекций	Интервал дозирования препарата	На какое время планировать операцию (относительно последнего введения ГИБП)
Адалимумаб	Еженедельно или каждые 2 недели	Неделя 2 или 3
Этанерцепт	Еженедельно или 2 раза в неделю	Неделя 2
Голимумаб	Каждые 4 недели (п/к) или каждые 8 недель (в/в)	Неделя 5 Неделя 9
Инфликсимаб	Каждые 4, 6, или 8 недель	Неделя 5, 7, или 9
Абатацепт	Ежемесячно (в/в) или еженедельно (п/к)	Неделя 5 Неделя 2
Цертолизумаб	Каждые 2 или 4 недели	Неделя 3 или 5
Ритуксимаб	2 дозы с интервалом в 2 недели каждые 4-6 месяцев	7-ой месяц
Тоцилизумаб	Каждую неделю (п/к) или каждые 4 недели (в/в)	Неделя 2 Неделя 5
Анакинра	Ежедневно	День 2
Секукинумаб	Каждые 4 недели	Неделя 5
Устекинумаб	Каждые 12 недель	Неделя 13
Белимумаб	Каждые 4 недели	Неделя 5
Тофацитиниб: ПРЕКРАТИТЬ за 7 дней до вмешательства.	Ежедневно или дважды в день	Через 7 дней после приема последней дозы
Препараты для лечения тяжелой СКВ: ПРОДОЛЖАТЬ эти препараты в периоперационном периоде	Интервал дозирования препарата	Продолжать/Приостановить прием препарата
Микофенолата мофетил	Дважды в день	Продолжать
Азатиоприн	1-2 раза в день	Продолжать
Циклоспорин	Дважды в день	Продолжать
Такролимус	Дважды в день (в/в или п/о)	Продолжать
Препараты для лечения СКВ средней и легкой степени тяжести: ПРЕКРАТИТЬ эти препараты за 1 неделю до вмешательства	Интервал дозирования препарата	Продолжайте/Приостановите прием препарата
Микофенолата мофетил	Дважды в день	Приостановить
Азатиоприн	1-2 раза в день	Приостановить
Циклоспорин	Дважды в день	Приостановить
Такролимус	Дважды в день (в/в или п/о)	Приостановить

Исходя из представленных данных, «старые» базисные препараты (такие как метотрексат, сульфасалазин, гидроксихлорохин, лефлуномид) не требуют отмены в периоперационном периоде, за исключением мягкого течения СКВ, когда их рекомендуется отменить за неделю до операции.

Приём ГИБП должен быть прекращён перед операцией, а вмешательство должно быть запланировано в конце цикла дозирования для этого конкретного препарата [2]. С этим согласны ревматологические ассоциации разных стран [3]. Необходимость отмены ГИБП связана с тем, что они повышают риск инфекционных осложнений [4, 5]. Предотвращение послеоперационной инфекции более важно для пациентов, чем потенциальное обострение РЗ [1]. Кроме того, известно, что для полного выведения препаратов необходимо 5 периодов их полувыведения [3]. Таким образом, развитие обострения в связи с отменой препаратов на указанные сроки маловероятно.

Table 1. Guideline for the perioperative use of antirheumatic drugs [1]

DMARDs: CONTINUE these medications through	Dosing interval	Continue/withhold
Methotrexate	Weekly	Continue
Sulfasalazine	Once or twice daily	Continue
Hydroxychloroquine	Once or twice daily	Continue
Leflunomide	Daily	Continue
Doxycycline	Daily	Continue

BIOLOGIC AGENTS: STOP these medications prior to surgery and schedule surgery at the end of the dosing cycle. RESUME medications at minimum 14 days after surgery in the absence of wound healing problems, surgical site infection, or systemic infection.	Dosing interval	Schedule Surgery (relative to last biologic agent dose administered) during
Adalimumab	Weekly or every 2 weeks	Week 2 or 3
Etanercept	Weekly or twice weekly	Week 2
Golimumab	Every 4 weeks (SQ) or every 8 weeks (IV)	Week 5 Week 9
Infliximab	Every 4, 6, or 8 weeks	Week 5, 7, or 9
Abatacept	Monthly (IV) or weekly (SQ)	Week 5 Week 2
Certolizumab	Every 2 or 4 weeks	Week 3 or 5
Rituximab	2 doses 2 weeks apart every 4-6 months	Month 7
Tocilizumab	Every week (SQ) or every 4 weeks (IV)	Week 2 Week 5
Anakinra	Daily	Day 2
Secukinumab	Every 4 weeks	Week 5
Ustekinumab	Every 12 weeks	Week 13
Belimumab	Every 4 weeks	Week 5
Tofacitinib: STOP this medication 7 days prior to surgery.	Daily or twice daily	7 days after last dose

SEVERE SLE-SPECIFIC MEDICATIONS: CONTINUE these medications in the perioperative period.	Dosing interval	Continue/withhold
Mycophenolate mofetil	Twice daily	Continue
Azathioprine	Daily or twice daily	Continue
Cyclosporine	Twice daily	Continue
Tacrolimus	Twice daily (IV and PO)	Continue

NOT-SEVERE SLE: DISCONTINUE these medications 1 week prior to surgery	Dosing interval	Continue/withhold
Mycophenolate mofetil	Twice daily	Withhold
Azathioprine	Daily or twice daily	Withhold
Cyclosporine	Twice daily	Withhold
Tacrolimus	Twice daily (IV and PO)	Withhold

Сроки дооперационной отмены ГИБП основаны на цикле их дозирования. Это связано с тем, что, по заключению экспертов, период полувыведения ГИБП может не соответствовать продолжительности их иммуносупрессивного эффекта (а для отдельных препаратов она не установлена), поэтому цикл дозирования был выбран как более надёжный критерий для определения интервала отмены [1].

Например (см. схему 1), пациентам, получающим ритуксимаб каждые 6 месяцев, операция планируется на срок через неделю после пропущенной дозы (т.е. вторая неделя седьмого месяца, или в течение него). Пациентам, получающим белимумаб каждые

4 недели, операция назначается на 5-ю неделю после последней инъекции. Пациентам, получающим адалимумаб с двухнедельными интервалами — на 3-й неделе, а инфликсимаб (каждые 8 недель) — на 9-й неделе после последней инъекции. [1]

Возобновление приёма препарата после операции возможно только тогда, когда рана находится в стадии заживления (обычно для этого требуется 14 дней), и при этом в ране нет признаков инфекции, отека, эритемы. Кроме того, нет присоединения почечной/печеночной недостаточности [1]. У пациентов с РЗ вопрос о возобновлении лечения решается индивидуально с учётом состояния раны и общего состояния пациента.

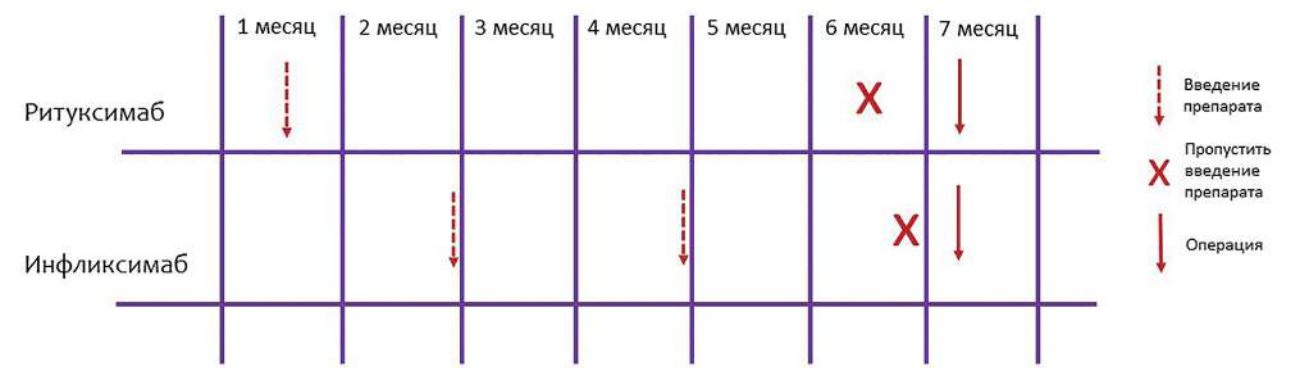
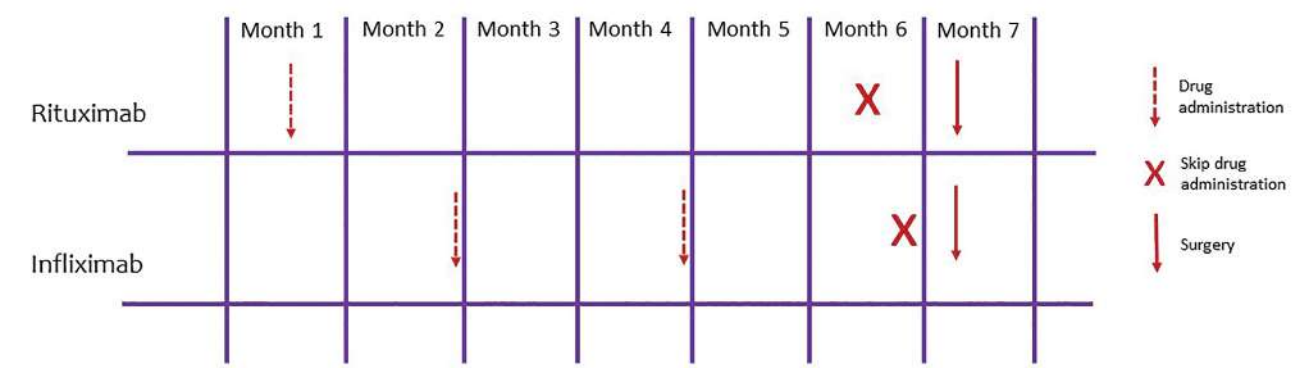


Схема 1. Периоперационная отмена ГИБП на примере ритуксимаба и инфликсимаба (иллюстрация авторов)



Scheme 1. Biological agents withdrawal on the example of rituximab and infliximab (author's illustration)

В дополнение к общим рекомендациям по возобновлению препаратов, существуют также рекомендации относительно отдельных ГИБП. Так, ингибиторы фактора некроза опухоли (ФНО) и ритуксимаб рекомендовано возобновлять через 4 недели после операции, а тоцилизумаб — сразу после операции при условии хорошего заживления раны и отсутствия признаков инфекции [3].

В настоящее время нет рекомендаций по поводу периоперационного применения апремиласта (ингибитор ФДЭ-4), который применяется, в частности, для лечения псориатического артрита. Тем не менее, есть данные, что это в целом безопасный препарат, который несет низкий риск серьезных инфекций. У пациентов с высоким риском инфекционных осложнений приём апремиласта может быть прекращён за 3 дня до операции, исходя из периода полураспада.[2]

1.1. Особенности периоперационного приёма препаратов у пациентов с СКВ [2]

Эксперты выделяют ряд особенностей периоперационного ведения СКВ (см. схему 2).

Рекомендации ACR/AAHKS (American College of Rheumatology/ American Association of Hip and Knee Surgeons) выделяют пациентов с тяжелой и нетяжелой формой СКВ. [2]

Тяжелая форма подразумевает наличие у пациента наиболее тяжелых поражений органов и систем в структуре СКВ. Среди них кожный синдром, поражение центральной нервной системы, гемолитическая анемия, тромбоцитопения, васкулит (кроме лёгкого кожного васкулита), миокардит, пневмонит, миозит (в том числе, миозит глазодвигательных мышц), энтеропатия, волчаночный панкреатит, холецистит или гепатит, тяжелый кератит, задний тяжелый увеит/ретиальный васкулит, неврит зрительного нерва [6].

Пациентам с тяжелой формой СКВ рекомендовано продолжать текущую дозу метотрексата, микофенолата мофетила, азатиоприна, циклоспорина, такролимуса в течение операционного периода, поскольку риск обострения превышает риск тяжелых инфекционных осложнений. Тем не менее, группа ACR/AAHKS также признает важность принятия решений на индивидуальной основе.

При нетяжелой СКВ рекомендуется отменить текущую дозу микофенолата мофетила, азатиоприна, циклоспорина, такролимуса за 1 неделю до операции с целью восстановления иммунного ответа. Эти препараты должны быть возобновлены через 3–5 дней после операции, при условии нормального процесса заживления ран и отсутствия инфекций. [1]

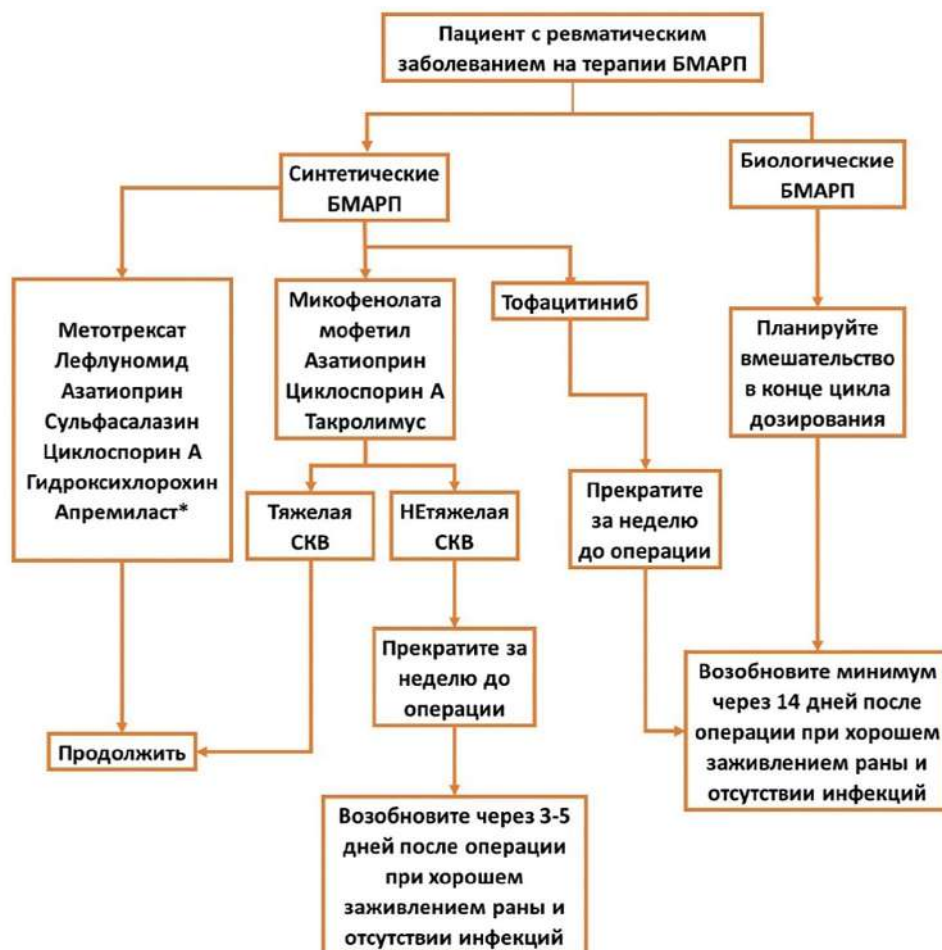
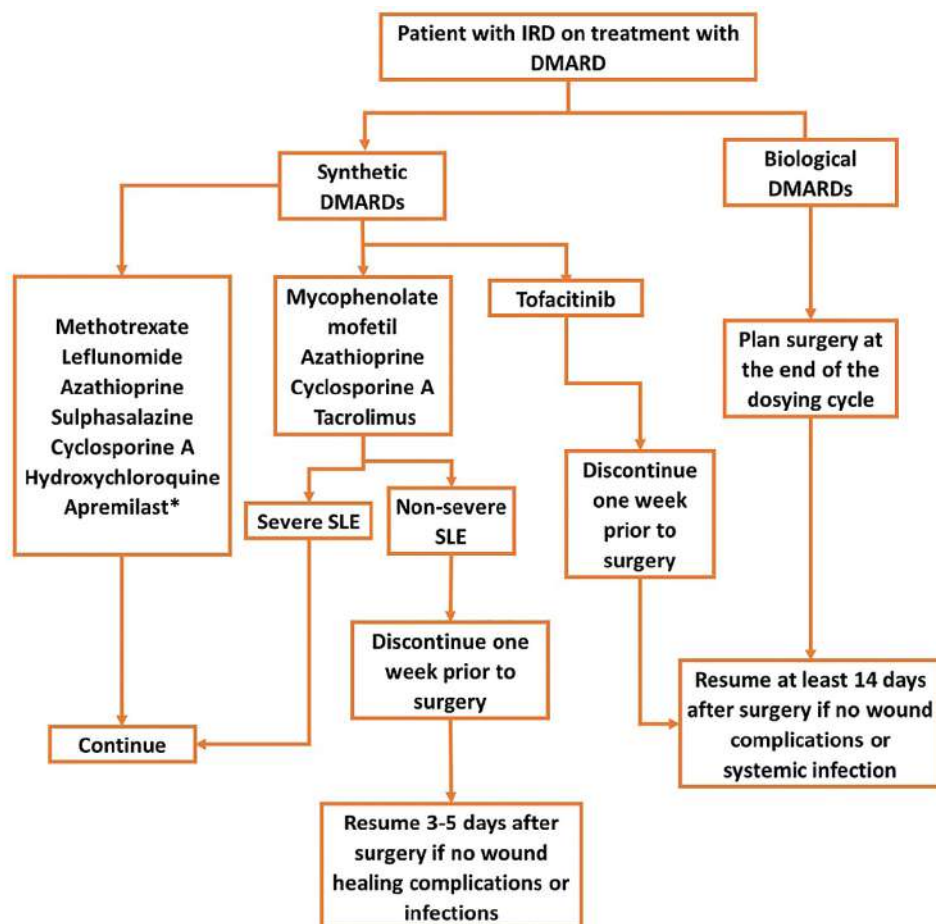


Схема 2.

Применение БМАРП в периоперационном периоде [2]

Примечание: * Нет доказательств. У пациентов с высоким риском инфекционных осложнений приостановить за 3 дня до операции



Scheme 2. The use of DMARDs in the perioperative period [2]

Note: IRD — Inflammatory rheumatic diseases
DMARD — disease-modifying anti-rheumatic drugs
SLE — systemic lupus erythematosus
*No evidence, in high-risk patients suspend 3 days before surgery

2. Глюкокортикостероиды (ГКС)

1.1. Общие сведения

Базовая секреция надпочечников составляет эквивалент 20-30 мг кортизола в сутки (5-7,5 мг преднизолона). При высоком стрессе, таком как хирургическое вмешательство под общей анестезией, это количество увеличивается десятикратно, до 200-300 мг кортизола

(50-75 мг преднизолона). Обычно пик уровня кортизола отмечается в течение 24 часов после хирургического вмешательства и возвращается к норме через 72 часа [9].

Приём препаратов ГКС может влиять на нормальную функцию гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы и подавлять эндогенную экскрецию кортизола, что может привести к недостаточной его секреции при стрессе и неспособности адекватного

Таблица 2. Периоперационное применение стрессовых доз ГКС [9]

Уровень хирургического стресса	Хирургическая процедура	Стрессовые дозы кортикостероидов
Поверхностная процедура	Биопсия кожи	Продолжить обычные дозы ГКС
Низкий	· под местной анестезией продолжительностью менее 1 часа; · колоноскопия; · операция по поводу катаракты; · рассечение при синдроме запястного канала; · теносиновэктомия; · артроскопия коленного сустава; · большинство минимальных ортопедических процедур на стопе (коррекция молоткообразных пальцев, коррекция подвывиха в 1 ПФС).	Гидрокортизон 25 мг внутривенно перед операцией, после чего вернуться к обычной суточной дозировке пероральных ГКС При необходимости использовать гидрокортизон интраоперационно.
Средний	· одностороннее эндопротезирование сустава; · комплексная реконструкция стопы; · операция на сосудах нижней конечности; · неосложненная аппендэктомия, · холецистэктомия.	Гидрокортизон 50-100 мг в/в интраоперационно, затем 50 мг в/в каждые 8 часов в течение 24 часов. Во второй послеоперационный день можно снижать дозировку гидрокортизона ещё в течение 24 часов, или можно возобновить обычную дооперационную суточную дозировку пероральных ГКС.
Высокий	· множественная травма; · резекция толстого кишечника; · двустороннее эндопротезирование суставов; · ревизионное эндопротезирование; · операция на нескольких уровнях позвоночника; · любая операция, требующая кардиопульмональный шунт	Интраоперационно гидрокортизон 100 мг в/в, затем 100 мг в/в каждые 8 часов в течение первых 24 часов после операции, затем 50 мг в/в каждые 8 часов в течение 2-го дня, затем возобновить обычную дооперационную суточную дозировку пероральных ГКС.

Примечание: ГКС — глюкокортикостероиды, ПФС — плюснефаланговый сустав

Table 2. Perioperative use of stress doses of glucocorticoids [9]

Level of surgical Stress	Surgical procedure	Stress-dose steroids
Superficial procedure	Skin biopsy	Continue daily dose of corticosteroids.
Minor	· Procedures under local anesthesia and <1 hour; · colonoscopy; · cataract surgery; · carpal tunnel release; · tenosynovectomy; · knee arthroscopy; · most minor podiatry/orthopedic foot procedures (hammer toe correction, toe fusion).	Continue daily dose of corticosteroids Hydrocortisone on call to OR for urgent use if necessary.
Moderate	· unilateral total joint replacement; · complex foot reconstruction; · lower extremity vascular surgery; · uncomplicated appendectomy; · gallbladder removal.	Hydrocortisone 50–100 mg IV intraoperatively in OR, then 50 mg IV every 8 hours for 24 hours. On the second postoperative day, hydrocortisone may be tapered over an additional 24 hours or preoperative daily oral dosing may be resumed.
Major	· multiple trauma; · colon resection; · bilateral joint replacement; · revision arthroplasty; · multiple level spinal fusion; · any surgery requiring cardiopulmonary bypass.	Hydrocortisone 100 mg IV intraoperatively in OR, then 100 mg IV every 8 hours for 24 hours, then 50 mg IV every 8 hours for the next 24 hours, then resume the preoperative daily dose on third postoperative day.

Note: OR — operating room, IV — intravenous

поддержания физиологических функций, таких как тонус сосудов и АД. Развивается надпочечниковая недостаточность (НН). На этом основании базируется идея стрессового надфизиологического дозирования ГКС во избежание НН в периоперационном периоде. Использование 300 мг/с гидрокортизона в течение нескольких дней стало обычной периоперационной практикой для пациентов, получающих глюкокортикоидную терапию [7]. Однако, по современным представлениям, решение о периоперационном дозировании ГКС необходимо принимать индивидуально с учетом анамнеза приёма ГКС, оценки состояния оси гипофиз-гипоталамус-надпочечники (ГГН), а также типа и продолжительности планируемой операции. Кроме того, необходимо учитывать, будет ли применяться этоמידат в анестезиологическом пособии (в настоящее время в России не зарегистрирован) [7].

1.2. Оценка ГКС-статуса пациента

На основании анамнеза приёма ГКС выделяют 3 группы пациентов: пациенты, у которых есть основания подозревать подавление оси ГГН (высокий риск НН); пациенты, у которых таких оснований нет (низкий риск НН); и особые группы пациентов (в т.ч., промежуточный риск НН).

1.) **Подавления оси ГГН не предполагается (низкий риск) у пациентов, которые [7]:**

- а. принимали любую дозу ГКС менее трех недель
- б. принимали утренние дозы менее 5 мг/сут преднизолона или его эквивалента в течение любого периода времени
- в. принимают менее 10 мг преднизолона или его эквивалента через день

Таким пациентам в периоперационном периоде не требуется дополнительного назначения ГКС. Это означает, что им либо вообще не требуется ГКС (1а, 1б),

либо они продолжают принимать свою обычную дозу. Кроме того, этим пациентам нецелесообразно проводить тестирование функции оси ГГН, так как оно не позволяет точно предсказать развитие НН после операции [8]. Во время операции таким пациентам проводится стандартный гемодинамический мониторинг.

2.) **Подавление оси ГГН предполагается (высокий риск) у пациентов, которые:**

- а. в настоящее время и в течение более трех недель принимают преднизолон в дозе более 20 мг/с или эквивалент (например, 16 мг/с метилпреднизолона, 3 мг/с дексаметазона или 80 мг/с гидрокортизона)
- б. принимают ГКС и имеют признаки синдрома Кушинга

Таким пациентам в периоперационном периоде рекомендованы дополнительные дозы ГКС в соответствии с величиной стресса (таблица 2):

Эквивалентные дозы преднизолона представлены в таблице 3.

Помимо двух основных групп, выделяют также **особые группы** пациентов с анамнезом приёма ГКС.

3.) **Особые группы** пациентов с анамнезом приёма ГКС

- а. Пациенты, у которых нельзя с уверенностью судить о состоянии оси ГГН («**промежуточный риск**») [7]:

У пациентов, которые в настоящее время принимают дозы от 5 до 20 мг преднизолона (или эквивалента) в течение более трех недель, имеется значительная вариабельность в состоянии оси ГГН. Эта вариабельность, вероятно, связана с различиями в скорости метаболизма ГКС.

Кроме того, дозы, меньшие, чем эквивалент 5 мг преднизолона в день, но принимаемые вечером, могут нарушить нормальные суточные колебания уровня ГКС и исказить реакцию пациента на хирургический стресс [10].

Пациентам «промежуточной группы» рекомендована предоперационная оценка состояния оси ГГН. (См. «Оценка подавления оси ГГН»)

Таблица 3. Сравнительная активность глюкокортикоидов для системного введения
Источник: <http://www.antibiotic.ru/rus/all/metod/gk/>
Table 3. Comparative activity of glucocorticoids for systemic administration

Препарат/ Steroids	Эквивалентные дозы (мг)/ Equivalent doses (mg)	ГК* активность/ GC* potency	МК** активность/ MC** potency	Период полужизни/ Half-life	
				в плазме (минуты)/ serum (minutes)	в тканях (сутки)/ tissue (days)
Короткого действия (8-12 часов)/Short-acting (8–12 hours):					
Гидрокортизон / Hydrocortisone	20	1	1	90	0,5
Кортизон / Cortisone	25	0,8	1	30	0,5
Средней продолжительности действия (12-36 часов)/Intermediate-acting (12–36 hours):					
Преднизолон / Prednisolone	5	4	0,8	200	0,5-1,5
Преднизон / Prednisone	5	4	0,8	60	0,5-1,5
Метилпреднизолон / Methylprednisolone	4	5	0,5	200	0,5-1,5
Длительного действия (36-72 часа)/Long-acting (36–72 hours):					
Триамцинолон / Triamcinolone	4	5	-	> 200	1-2
Дексаметазон / Dexamethasone	0,75	30	-	> 300	1,5-3
Бетаметазон / Betamethasone	0,75	30	-	> 300	1,5-3

Примечание: *ГК — глюкокортикоидная активность, **МК — минералокортикоидная активность
Note: *GC activity — glucocorticoid potency of steroids, **MC activity — mineralocorticoid potency of steroids

b. Пациенты, которые прекратили приём ГКС менее, чем за год до операции

Известно, что на полное восстановление оси ГГН уходит около одного года. В связи с этим в отношении таких пациентов рекомендуется та же тактика, что и для групп низкого, высокого и промежуточного риска.

с. Пациенты, которые получают ингаляционные или топические ГКС

Длительное применение ингаляционных или топических ГКС потенциально может вызвать подавление оси ГГН, хотя это редко сопровождается развитием НН [11]. Степень подавления оси ГГН зависит от класса активности, дозы, продолжительности, частоты и времени введения ГКС.

Рекомендуется в предоперационном периоде оценить функцию надпочечников у тех пациентов, которые получали:

- ≥ 750 мкг в сутки флутиказона (≥ 1500 мкг в сутки для других ингаляционных ГКС) в течение более трех недель до операции;
- ≥ 2 г/день топических форм ГКС с высокой или сверхвысокой активностью (классы I-III) в течение более трех недель до операции (таблица 4);
- кроме того, пациентам с признаками синдрома Кушинга или симптомами надпочечниковой недостаточности, также следует оценить ось ГГН [12].

Таблица 4. Классификация местных глюкокортикостероидов по потенциальной активности (по данным ВОЗ)

Table 4. Classification of local glucocorticoids by potential activity (according to WHO)

Сверхвысокая активность (класс I) — клобетазола пропионат крем 0,05 % и др.;

Ultra-high potency topical corticosteroids (class I) — clobetasol propionate cream (0.05 %) and others;

Высокая активность (классы II-III) — бетаметазона валерат мазь 0,1 %, бетаметазона дипропионат мазь или крем 0,05 %, триамцинолона ацетонид мазь 0,1 % и др.;

High potency topical corticosteroids (classes II-III) — betamethasone valerate ointment (0.1 %), betamethasone dipropionate ointment or cream (0.05 %), triamcinolone acetonide ointment (0.1 %) and others;

Средняя активность (класс IV-V) — гидрокортизона валериат мазь 0,2 %, триамцинолона ацетонид крем 0,1 %, бетаметазона дипропионат лосьон 0,02 %, бетаметазона валерат крем 0,1 %, флуоцинолона ацетонид крем 0,025 %, гидрокортизона бутират крем 0,1 %, гидрокортизона валерат крем 0,2 %, триамцинолона ацетонид лосьон 0,1 % и др.;

Moderate potency topical corticosteroids (classes IV-V) — hydrocortisone valerate ointment 0.2 %, triamcinolone acetonide cream 0.1 %, betamethasone dipropionate lotion 0.02 %, betamethasone valerate cream 0.1 %, fluocinonide acetonide cream 0.025 %, hydrocortisone butyrate cream 0.1 %, hydrocortisone valerate cream 0.2 %, triamcinolone acetonide lotion 0.1 % and others;

Низкая активность (классы VI-VII) — бетаметазона валерат лосьон 0,05 %, флуоцинолона ацетонид 0,01 %, гидрокортизона ацетат крем 1 %, метилпреднизолона ацетат крем 0,25 % и др.

Low potency topical corticosteroids (classes VI-VII) — betamethasone valerate lotion 0.05 %, fluocinolone acetonide solution 0.01 %, hydrocortisone acetate cream (1 %), methylprednisolone acetate cream 0.25 % and others.

d. Пациенты, которые получали внутрисуставные или спинальные инъекции ГКС

После внутрисуставного введения некоторое количество ГКС поступает в системный кровоток. Описано подавление оси ГГН как после внутрисуставных, так и спинальных инъекций ГКС [13-15]. Известно, что на степень подавления влияют доза, интервал и количество инъекций ГКС, однако это возможно и при единичном введении небольших доз.

Риск периоперационной НН у пациентов данной группы считается относительно низким, тем не менее, рекомендуется оценить состояние оси ГГН у тех из них, которые получили три или более внутрисуставных или спинальных инъекций ГКС в течение трех месяцев до операции [14], а также в том случае, если имеются признаки синдрома Кушинга [16].

1.3. Оценка состояния оси ГГН

Важно отметить, что **при необходимости срочного или экстренного вмешательства оценка состояния оси ГГН не проводится.**

Поэтому все пациентам, у которых имеется риск периоперационной НН, должны получать эмпирические дополнительные дозы ГКС.

Схемы и расчёт дополнительных доз ГКС основаны на типе и предполагаемой продолжительности операции и представлены ранее, в таблице 2.

Оценка утреннего сывороточного кортизола

Измерение утреннего (до 8 часов утра) сывороточного кортизола предлагается как скрининговый метод для оценки вероятности вторичной НН [17, 18]. Однако он крайне ненадёжен, а у пациентов, принимающих ГКС неинформативен в принципе, поэтому его очень редко применяют в клинической практике.

Тесты стимуляции АКТГ

Одним из вариантов является так называемая «короткая» проба с использованием синтетического аналога АКТГ — синактена (в настоящее время в РФ не доступен). Проба может проводиться в любое время суток и не связана с приёмом пищи. Сначала получают образец крови для определения исходного уровня кортизола. Затем внутривенно, медленно, в течение двух минут вводят раствор синактена (250 мкг в 5 мл физраствора). Через 30 минут получают второй образец крови и измеряют уровень кортизола.

Уровень кортизола >18 мкг/дл (497 нмоль/л) во втором образце свидетельствует о достаточном резерве надпочечников, дополнительные дозы в периоперационном периоде не требуются [19, 20]. Пациенты с недостаточным резервом должны получить дополнительные дозы (таблица 2).

Тест стимуляции АКТГ может быть нормальным у пациентов с острым дефицитом АКТГ (например, в течение 2-4 недель после операции на гипофизе), и в таком случае показатели оси ГГН будут искажены [21]. У таких пациентов можно провести тест на толерантность к инсулину или стимуляцию метирапоном, чтобы оценить ось ГГН. Тем не менее, выполнение этих тестов затруднительно в реальной клинической практике. Поэтому пациентам, недавно перенесшим операцию на

гипофизе и имеющим риск острого дефицита АКТГ, рекомендуется эмпирические дополнительные дозы ГКС.

1.4. Применение этомидата

Этомидат ранее широко применялся в анестезии, но в отношении этого препарата стало известно, что он обладает свойствами ингибировать синтез стероидов и вызывать острую НН [22]. В связи с этим следует избегать его применения, особенно у пациентов с риском супрессии надпочечников и НН. Если этомидат всё же используется, то пациенты должны получать глюкокортикоиды в периоперационном периоде и/или тщательно контролироваться на наличие любых клинических признаков, свидетельствующих о НН [23].

У пациентов с возможным подавлением оси ГГН наличие *необъяснимой тошноты, рвоты, гипотонии, ортостатической гипотензии, изменения психического статуса, гипонатриемии или гиперкалиемии* должно стать поводом для проверки случайного кортизола, и таким пациентам, в зависимости от срочности ситуации, может потребоваться эмпирическая терапия дополнительными дозами ГКС. Кроме того, послеоперационные стрессоры, такие как инфекция, инфаркт миокарда, кровотечение или другие осложнения, могут также потребовать введения дополнительных ГКС.

1.5. Оценка типа и продолжительности операции.

Наиболее распространённые схемы периоперационного стрессового дозирования приведены в таблице 2, где также указаны ориентировочные стрессовые дозы ГКС.

1.6. Потенциальные побочные эффекты ГКС в периоперационном периоде

Помимо повышенного риска инфекционных осложнений и подавления оси ГГН, необходимо помнить и о других потенциальных побочных эффектах ГКС, которые могут повлиять на результаты хирургического вмешательства [7]:

- нарушение заживления ран;
- истончение кожи, легкая травматизация тканей, хрупкость поверхностных кровеносных сосудов (например, умеренное давление может вызвать гематому или изъязвление кожи, удаление пластыря может порвать кожу, а швы могут разорвать стенку кишки);
- повышенный риск переломов, инфекций, желудочно-кишечного кровотечения или язвы;
- гипергликемия;
- артериальная гипертензия;
- задержка жидкости.

Риск инфекционных осложнений на фоне применения ГКС

Пациенты, принимающие ГКС, в послеоперационном периоде нуждаются в тщательном мониторинге ряда показателей (уровня лейкоцитоза, С-реактивного белка, возможно — прокальцитонина) с целью своевременного выявления инфекционных осложнений. Кроме того, необходимо учитывать, что ГКС могут подавлять лихорадочную реакцию.

Для выполнения операции эндопротезирования коленного и тазобедренного сустава «безопасной дозой» в отношении риска инфекционных осложнений ГКС считается не более 10 мг/с преднизолона [3], по другим источникам — до 20 мг/с [1]. Это касается пациентов, длительно принимающих ГКС. Остаётся неясным, существует ли «безопасный срок» кратковременного приёма ГКС в дооперационном периоде. Указывают, что иммуносупрессия отмечена у пациентов, принимавших 20 мг/с преднизолона в течение двух недель [1].

Таким образом, для уменьшения риска инфекционных осложнений необходимо заранее оптимизировать дозу ГКС, в идеальном варианте, — до 10 мг/с. Коррекцию дозы для подготовки к плановой операции следует начинать за 3-6 месяцев [24].

Тем пациентам, которые не могут снизить дозу из-за риска ухудшения, особенно важно обеспечить тщательную стерильность и обработку кожи, плотное укрывание и надлежащую антибиотикопрофилактику [2].

Доза ГКС больше 10-20 мг не только связана с риском инфекций, но также указывает на то, что у пациента имеется высокая активность заболевания, что само по себе несет риск [3]. Пациентам, которые принимают терапию ГКС в высоких дозах и которым требуется плановое хирургическое вмешательство, рекомендуется, если это возможно, отложить операцию на тот момент, когда будет достигнут лучший контроль активности заболевания и станет возможным снижение дозы ГКС. Если операция выполняется по экстренным показаниям, то необходимо предусмотреть усиленную профилактику инфекционных осложнений, а также НН. [2]

Выводы по периоперационному применению ГКС (см. схему 3)

В периоперационном периоде пациенту следует продолжать принимать обычную дозу ГКС, при возможности стоит заранее уменьшить её с учетом активности заболевания.

Плановые операции рекомендуется проводить на фоне «безопасных доз» ГКС (10-20 мг/с) для снижения риска инфекционных осложнений, а также общего риска, поскольку более высокие дозы свидетельствуют о существенной активности ревматологических заболеваний.

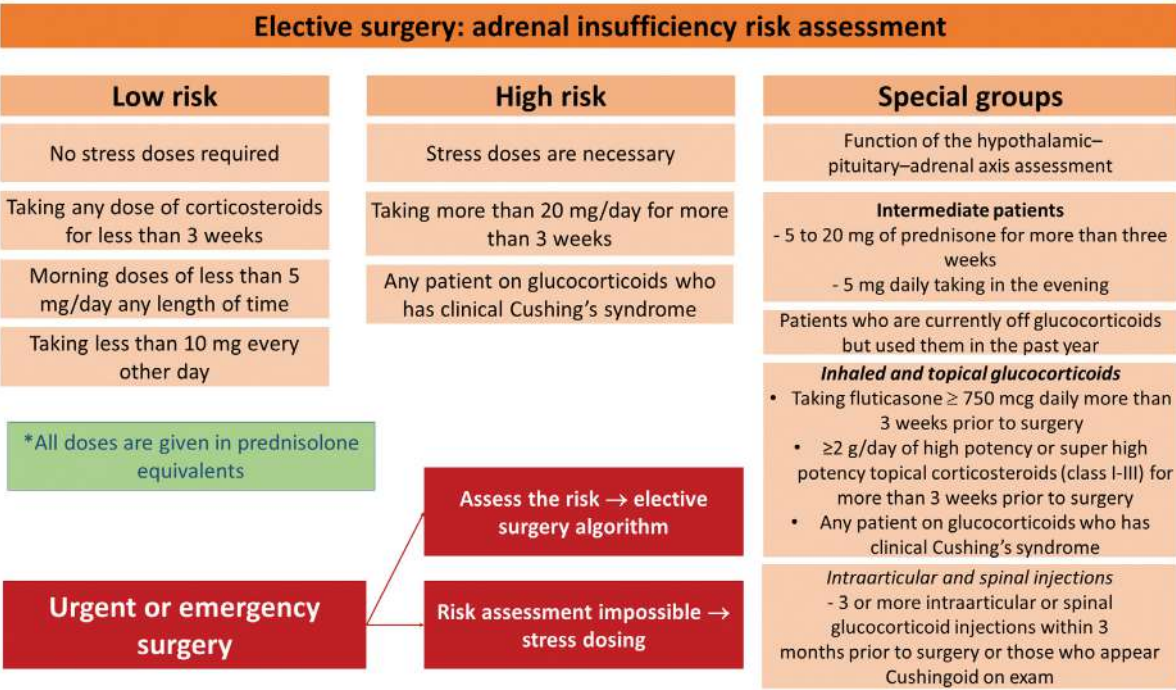
Необходимость дополнительного дозирования решается индивидуально с учётом риска НН, при этом учитывают объём, продолжительность и экстренность операции, а также анамнез приёма ГКС (дозы, давность и продолжительность приёма стероидных препаратов).

Экстренные операции выполняются на текущей дозе ГКС, какой бы она ни была. При этом, особенно у пациентов с высокими дозами, предпринимаются усиленные меры профилактики инфекций и НН.

Наступление НН у пациентов, принимающих ГКС, плохо прогнозируется, поэтому в процессе операции необходимо проводить строгий гемодинамический контроль и быть готовыми к проведению стрессового дозирования даже у пациентов с низким риском НН [8, 25].



Схема 3. Периоперационная оценка риска надпочечниковой недостаточности



Scheme 3. Perioperative risk assessment of adrenal insufficiency

3. Нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП)

Рекомендуется отменить НПВП перед операцией за период времени, составляющий 3-5 периодов их полужизни, с целью восстановления функции тромбоцитов (таблица 5). Это связано с тем, что в числе нежелательных реакций этих препаратов — увеличение риска кровотечений, в частности,

желудочно-кишечного кровотечения и кровотечения в области операционной раны.

Считается, что цеlexоксиб не влияет на функцию тромбоцитов, что делает его применение наиболее безопасным с точки зрения риска кровотечений [26].

В то же время известно, что период полувыведения плохо коррелирует с продолжительностью угнетения ЦОГ-1 и снижением агрегации тромбоцитов. Кроме того, связь между временем прекращения приема

Таблица 5. Период полувыведения некоторых НПВП [24]
Table 5. The half-life of NSAIDs [24]

Препарат/ NSAIDs	Период полувыведения, ч/ Half-life, h	Время отмены до операции/ Withdrawal time before surgery
Ибупрофен/ Ibuprofen	1,6-1,9	10 ч/ hours
Напроксен/ Naproxen	12-15	3 сут/ days
Диклофенак/ Diclofenac	2	10 ч/ hours
Индометацин/ Indomethacin	4.5	1 сут/ days
Пироксикам/ Piroxicam	30	6 сут/ days
Этодолак/ Etodolac	6-7	1,5 сут/ days
Набуметон/ Nabumetone	24-29	6 сут/ days
Целекоксиб/ Celecoxib	11	Не требуется отмены/ Withdrawal not required
Мелоксикам/ Meloxicam	15-20	5 сут/ days

НПВП с интра- и послеоперационным клинически значимым кровотечением не является четко определенной. Установлено, что для большинства НПВП функция тромбоцитов нормализуется в течение трех дней после прекращения приёма, что предполагает, что НПВП следует прекратить по крайней мере за три дня до операции. Ибупрофен может быть прекращён за 24 часа до операции [27].

Возобновить приём НПВП можно через 2–3 дня после операции при условии стабильного состояния пациента [2].

Если пациент нуждается в НПВП в периоперационном периоде, а риск побочных явлений велик, то возможно перейти с препарата с длительным действием на препарат с более коротким периодом полужизни (таблица 5). При этом не рекомендуется применять селективные ингибиторы ЦОГ-2 из соображений кардиоваскулярной безопасности.

При необходимости обезболивания и в качестве альтернативы НПВП возможно применение парацетамола, трамадола, наркотических анальгетиков.

Кроме того, необходимо уточнять у пациентов, принимают ли они какие-либо лекарства и добавки самостоятельно. Многие добавки могут влиять на функцию тромбоцитов, увеличивая риск кровотечения или взаимодействовать с анестезией. Например, гинкго билоба, имбирь и др. [9]

Закключение

Таким образом, в статье приведен обзор современных рекомендаций по периоперационному приему основных лекарственных препаратов, применяемых в ревматологии. В отношении ГКС и НПВП

рекомендуется периоперационная коррекция доз, которую для ГКС следует начинать за 3-6 месяцев до момента операции, а для НПВП — за несколько дней. Коррекция доз БМАРП в большинстве случаев не требуется, а в отношении ГИБП имеются указания по каждому препарату.

В следующей части публикации будут обсуждаться другие вопросы ведения пациентов: профилактика инфекционных и тромбоэмболических осложнений, кардиоваскулярные риски, а также отдельные состояния в рамках ревматологических заболеваний, которые затрудняют периоперационное ведение.

Вклад авторов:

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

Лялина В.В. (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-4262-4060>): концепция и дизайн статьи, редактирование текста, обзор публикаций по теме, взаимодействие авторов

Борисовская С.В. (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-9365-1472>): научная консультация, редактирование текста

Скрипниченко Э.А. (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-6321-8419>): концепция статьи, обзор публикаций по теме, взаимодействие авторов

Эттингер О.А. (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-1237-3731>): научная консультация, редактирование текста

Паджева Т.М. (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-0877-9672>): научная консультация, редактирование текста

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

Lyalina V.V. (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-4262-4060>): concept and design of the article, review of literature, authors interaction, text editing

Borisovskaya S.V. (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-9365-1472>): scientific advising, text editing

Skripnichenko E.A. (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-6321-8419>): concept of the article, review of literature, authors interaction

Ettinger O.A. (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-1237-3731>): scientific advising, text editing

Padzheva T.M. (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-0877-9672>): scientific advising, text editing

Nikitin I.G. (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-1699-0881>): text editing, approval of the final version of the article

Список литературы/ References:

1. Goodman S.M., Springer B., Guyatt G. et al. 2017 American College of Rheumatology/American Association of Hip and Knee Surgeons Guideline for the Perioperative Management of Antirheumatic Medication in Patients With Rheumatic Diseases Undergoing Elective Total Hip or Total Knee Arthroplasty. Journal of Arthroplasty. 2017; 32(9): 2628-2638. doi: <https://doi.org/10.1002/art.40149>

2. Gualtierotti R., Parisi M., Ingegnoli F. Perioperative Management of Patients with Inflammatory Rheumatic Diseases Undergoing Major Orthopaedic Surgery: A Practical Overview. Advances in Therapy. 2018; 35(4): 439-456. doi: <https://doi.org/10.1007/s12325-018-0686-0>

3. Амирджанова В.Н. Клинические рекомендации по периоперационному ведению пациентов с ревматоидным артритом, нуждающихся в эндопротезировании крупных суставов нижних конечностей. Ассоциация ревматологов России. 2016; 8. [Электронный ресурс]. URL: <https://rheumatolog.ru/experts/klinicheskie-rekomendacii>. (дата обращения: 15.04.2021). Amirdzhanova V.N. Clinical guidelines for the perioperative management of patients with rheumatoid arthritis requiring large joints arthroplasty. Russian Association of Rheumatologists. [Electronic resource]. URL: <https://rheumatolog.ru/experts/klinicheskie-rekomendacii>. (date of the application: 15.04.2021) [In Russian].
4. Strand V., Ahadieh S., French J. et al. Systematic review and meta-analysis of serious infections with tofacitinib and biologic disease-modifying antirheumatic drug treatment in rheumatoid arthritis clinical trials. *Arthritis Research & Therapy*. 2015; 17. doi: <https://doi.org/10.1186/s13075-015-0880-2>
5. Singh J.A., Cameron C., Noorbaloochi S. et al. Risk of serious infection in biological treatment of patients with rheumatoid arthritis: a systematic review and meta-analysis. *Lancet*. 2015; 386(9990): 258-265. doi: [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(14\)61704-9](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(14)61704-9)
6. Bongartz T., Halligan C.S., Osmon D.R. et al. Incidence and Risk Factors of Prosthetic Joint Infection After Total Hip or Knee Replacement in Patients With Rheumatoid Arthritis. *Arthritis & Rheumatism-Arthritis Care & Research*. 2008; 59(12): 1713-1720. doi: <https://doi.org/10.1002/art.24060>
7. Hamrahian A.H., Roman S., Milan S. The management of the surgical patient taking glucocorticoids. 2019. [Electronic resource]. URL: https://www.uptodate.com/contents/the-management-of-the-surgical-patient-taking-glucocorticoids?topicRef=1826&source=s ee_link (date of the application: 15.04.2021).
8. Marik P.E., Varon J. Requirement of Perioperative Stress Doses of Corticosteroids A Systematic Review of the Literature. *Archives of Surgery*. 2008; 143(12): 1222-1226. doi: <https://doi.org/10.1001/archsurg.143.12.1222>
9. Тайлер К.Н., Дин К.Д. Периоперативное ведение пациентов с ревматическими заболеваниями. Секреты ревматологии. Дж.Уэст С. ГЭОТАР-Медиа. 2018; 111-118. Tailer K.N., Din K.D. Perioperative management of patients with rheumatic diseases. *Rheumatology Secrets*. Sterling West GEOTAR-Media. 2018; 111-118 [In Russian].
10. Axelrod L. Perioperative management of patients treated with glucocorticoids. *Endocrinology and Metabolism Clinics of North America*. 2003; 32(2): 367. doi: [https://doi.org/10.1016/s0889-8529\(03\)00008-2](https://doi.org/10.1016/s0889-8529(03)00008-2)
11. Todd G.R. G., Acerini C.L., Ross-Russell R. et al. Survey of adrenal crisis associated with inhaled corticosteroids in the United Kingdom. *Archives of Disease in Childhood*. 2002; 87(6): 457-461. doi: <https://doi.org/10.1136/adc.87.6.457>
12. Tempark T., Phatarakijirund V., Chatproedprai S. et al. Exogenous Cushing's syndrome due to topical corticosteroid application: case report and review literature. *Endocrine*. 2010; 38(3): 328-334. doi: <https://doi.org/10.1007/s12020-010-9393-6>
13. Duclos M., Guinot M., Colsy M. et al. High risk of adrenal insufficiency after a single articular steroid injection in athletes. *Medicine and Science in Sports and Exercise*. 2007; 39(7): 1036-1043. doi: <https://doi.org/10.1249/mss.0b013e31805468d6>
14. Kay J., Findling J.W., Raff H. Epidural triamcinolone suppress the pituitary-adrenal axis in human- subjects. *Anesthesia and Analgesia*. 1994; 79(3): 501-505. doi: <https://doi.org/10.1213/0000539-199409000-00017>
15. Habib G., Khazin F., Jabbour A. et al. Simultaneous Bilateral Knee Injection of Methylprednisolone Acetate and the Hypothalamic-Pituitary Adrenal Axis: A Single-Blind Case-Control Study. *Journal of Investigative Medicine*. 2014; 62(3): 621-626. doi: <https://doi.org/10.2310/jim.0000000000000048>
16. Lansang M.C., Farmer T., Kennedy L. Diagnosing the unrecognized systemic absorption of intra-articular and epidural steroid injections. *Endocrine Practice*. 2009; 15(3): 225-228. doi: <https://doi.org/10.4158/ep.15.3.225>
17. Hagg E., Asplund K., Lithner F. Value of basal plasma-cortisol assays in the assessment of pituitary-adrenal insufficiency. *Clinical Endocrinology*. 1987; 26(2): 221-226. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1365-2265.1987.tb00780.x>
18. Schmidt I.L., Lahner H., Mann K., Petersenn S. Diagnosis of adrenal insufficiency: Evaluation of the corticotropin-releasing hormone test and basal serum cortisol in comparison to the insulin tolerance test in patients with hypothalamic-pituitary-adrenal disease. *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2003; 88(9): 4193-4198. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2002-021897>
19. Dekkers O.M., Timmermans J.M., Smit J.W. A. et al. Comparison of the cortisol responses to testing with two doses of ACTH in patients with suspected adrenal insufficiency. *European Journal of Endocrinology*. 2011; 164(1): 83-87. doi: <https://doi.org/10.1530/eje-10-0621>
20. Dickstein G., Saiegh L. Low-dose and high-dose adrenocorticotropin testing: indications and shortcomings. *Current Opinion in Endocrinology Diabetes and Obesity*. 2008; 15(3): 244-249. doi: <https://doi.org/10.1097/med.0b013e3282dfdf1d>
21. Borst G.C., Michenfelder H.J., Obrian J.T. Discordant cortisol response to exogenous ACTH and insulin-induced hypoglycemia in patients with pituitary disease. *New England Journal of Medicine*. 1982; 306(24): 1462-1464. doi: <https://doi.org/10.1056/nejm198206173062405>
22. Wagner R.L., White P.F., Kan P.B. et al. Inhibition of adrenal steroidogenesis by the anesthetic etomidate. *New England Journal of Medicine*. 1984; 310(22): 1415-1421. doi: <https://doi.org/10.1007/bf03315645>
23. Murray H., Marik P.E. Etomidate for endotracheal intubation in sepsis — Acknowledging the good while accepting the bad. *Chest*. 2005; 127(3): 707-709. doi: <https://doi.org/10.1378/chest.127.3.707>
24. Амирджанова В.Н., Макаров М.А., Бялик Е.И. и др. Периоперационное ведение больных ревматоидным артритом. Научно-практическая ревматология. 2014; 52: 366-375. doi: <http://dx.doi.org/10.14412/1995-4484-2014-366-375>
25. Leopold S.S., Casnellie M.T., Warme W.J. et al. Endogenous cortisol production in response to knee arthroscopy and total knee arthroplasty. *Journal of Bone and Joint Surgery-American Volume*. 2003; 85A(11): 2163-2167. doi: <https://doi.org/10.2106/00004623-200311000-00016>
26. Huang Y.M., Wang C.M., Wang C.T. et al. Perioperative celecoxib administration for pain management after total knee arthroplasty — A randomized, controlled study. *Bmc Musculoskeletal Disorders*. 2008; 9. doi: <https://doi.org/10.1186/1471-2474-9-77>
27. Axford J.S. Preoperative evaluation and perioperative management of patients with rheumatic diseases. 2021. [Electronic resource]. URL: <https://www.uptodate.com/contents/preoperative-evaluation-and-perioperative-management-of-patients-with-rheumatic-diseases#H11> (date of the application: 15.04.2021).

К.А. Айтбаев¹, И.Т. Муркамилов^{*2,3}, Ж.А. Муркамилова³,
И.О. Кудайбергенова², Ф.А. Юсупов⁴

¹ — Научно-исследовательский институт молекулярной биологии и медицины, Бишкек, Кыргызстан

² — Кыргызская государственная медицинская академия имени И.К. Ахунбаева, Бишкек, Кыргызстан

³ — ГОУ ВПО Кыргызско-Российский славянский университет, Бишкек, Кыргызстан

⁴ — Ошский государственный университет, Ош, Кыргызстан

РЕГУЛЯЦИЯ ИММУННОЙ СИСТЕМЫ ПРИ СТАРЕНИИ: В ФОКУСЕ — ЭПИГЕНЕТИЧЕСКИЕ МЕХАНИЗМЫ

К.А. Aitbaev¹, I.T. Murkamilov^{*2,3}, Zh.A. Murkamilova³,
I.O. Kudaibergenova², F.A. Yusupov⁴

¹ — Scientific and research Institute of molecular biology and medicine, Bishkek, Kyrgyzstan

² — I.K. Akhunbaev Kyrgyz State Medical Academy, Bishkek, Kyrgyzstan

³ — SEI HPE Kyrgyz Russian Slavic University, Bishkek, Kyrgyzstan

⁴ — Osh State University, Osh, Kyrgyzstan

Regulation of the Immune System in Aging: Focus on Epigenetic Mechanisms

Резюме

Эпигенетика изучает процессы, приводящие к изменению активности генов без изменения последовательности ДНК. Эпигенетические механизмы, такие как метилирование ДНК и модификации гистонов, формируются в период эмбрионального развития, а эпигенетические профили стабильно наследуются при митозе, обеспечивая дифференцировку клеток и их дальнейшую судьбу в процессе развития. Под действием внутренних и внешних факторов, таких как метаболический профиль, гормоны, питание, наркотики, курение и стресс, эпигенетические механизмы активно модулируются и, в этом смысле, образ жизни может существенно влиять на эпигеном, а следовательно, и на профиль экспрессии генов и функцию клетки. Показано, что развитие и функции клеток как врожденной, так и адаптивной иммунной системы, также регулируются эпигенетическими механизмами, а негативные эпигенетические изменения являются отличительной чертой старения и онкологических заболеваний. Учитывая эти данные, можно полагать, что возрастные изменения профиля эпигенетических меток могут привести к снижению иммунной функции и способствовать увеличению заболеваемости у пожилых людей. Поэтому, чтобы обеспечить здоровую старость, необходимо лучше понять, как избежать эпигенетических изменений, которые связаны со старением иммунной системы. В данном обзоре мы попытались обобщить последние достижения в этой области исследований и рассмотреть возможность их использования в качестве средств диагностики, профилактики и лечения заболеваний.

Ключевые слова: иммунное старение, эпигенетика, метилирование ДНК, модификации гистонов, окружающая среда, возрастные заболевания

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 13.05.2021 г.

Принята к публикации 05.10.2021 г.

Для цитирования: Айтбаев К.А., Муркамилов И.Т., Муркамилова Ж.А. и др. РЕГУЛЯЦИЯ ИММУННОЙ СИСТЕМЫ ПРИ СТАРЕНИИ: В ФОКУСЕ — ЭПИГЕНЕТИЧЕСКИЕ МЕХАНИЗМЫ. Архивъ внутренней медицины. 2022; 12(1): 35-44. DOI: 10.20514/2226-6704-2022-12-1-35-44

Abstract

Epigenetics studies processes leading to changes in the activity of genes without changing the DNA sequence. Epigenetic mechanisms, such as DNA methylation and histone modifications, are formed during embryonic development, and epigenetic profiles are stably inherited in mitosis, providing cell differentiation and their further fate in the development process. Under the influence of internal and external factors such as metabolic profile, hormones, nutrition, drugs, smoking and stress, epigenetic mechanisms are actively modulated and, in this sense, a lifestyle can significantly affect

*Контакты: Илхом Торобекович Муркамилов, e-mail: murkamilov.i@mail.ru

*Contacts: Ilkhom T. Murkamilov, e-mail: murkamilov.i@mail.ru

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-8513-9279>

the epigenome, and consequently, the gene expression profile and function of cells. It is shown that the development and function of cells of both congenital and adaptive immune systems are also regulated by epigenetic mechanisms, and negative epigenetic changes are a distinctive feature of aging and cancer. Given these data, it can be assumed that age-related changes in the profile of epigenetic labels can lead to a decrease in immune function and contribute to an increase in morbidity in the elderly. Therefore, to ensure healthy aging, better understanding of how to avoid epigenetic changes that are associated with aging of the immune system is needed. In this review, we tried to generalize the latest achievements in this field of research and consider the possibility of using them for diagnosis, prevention and treatment of diseases.

Key words: *immune aging, epigenetics, DNA methylation, histone modifications, environment, age-related diseases*

Conflict of interests

The authors declare no conflict of interests

Sources of funding

The authors declare no funding for this study

Article received on 13.05.2021

Accepted for publication on 05.10.2021

For citation: Aitbaev K.A., Murkamilov I.T., Murkamilova Zh.A. et al. Regulation of the Immune System in Aging: Focus on Epigenetic Mechanisms. The Russian Archives of Internal Medicine. 2022; 12(1): 35-44. DOI: 10.20514/2226-6704-2022-12-1-35-44

Введение

Старение — это процесс постепенного угасания всех нормальных физиологических функций организма [1], заканчивающийся, в конце концов, смертью. Процесс этот на сегодняшний день ещё недостаточно изучен, хотя выдвинуто множество различных теорий, в том числе: накопления генетических повреждений [2]; свободных радикалов [3]; клеточного апоптоза [4]; иммунологическая [5] и другие, пытающихся пролить свет на его природу. К сожалению, ни одна из них пока полностью не объясняет все аспекты этого сложного биологического процесса. У людей старение характеризуется снижением иммунной функции, хроническим воспалением, саркопенией и, что наиболее важно, повышением восприимчивости к заболеваниям, таким как рак, сердечно-сосудистые, метаболические и нейродегенеративные заболевания. Несмотря на системный характер, эти фенотипы являются результатом изменений в различных клеточных процессах, таких как ответ на повреждение ДНК, митохондриальная и протеасомная функции и регуляция клеточной смерти. Развивающаяся при старении дисрегуляция транскрипции приводит к существенным изменениям в экспрессии генов. Исследованиями установлено, что на эти изменения в транскриптом, известные как «эпигенетический дрейф», существенное влияние оказывают модификации эпигенетических механизмов регуляции активности генов.

Эпигенетические механизмы регуляции активности генов

Как известно, все клетки организма имеют идентичный геном. Но при этом очень сильно различаются цитоморфологически и функционально. Эти различия являются следствием происходящих в клетках «эпигенетических процессов», которые могут модулировать характер экспрессии генов. Эпигенетические процессы — это прямые наследственные изменения экспрессии генов без каких-либо нарушений в последовательности ДНК, когда активные или молчащие состояния генов контролируются путём добавления или удаления химических модификаций в хроматине [6].

Эти модификации включают: 1) метилирование ДНК; 2) различные посттрансляционные изменения гистонов (ацетилирование, метилирование, фосфорилирование и т.д.); и 3) связывание матричных РНК с некодирующими РНК (нкРНК). В данном обзоре мы обсудим последние достижения, которые произошли в изучении роли эпигенетических механизмов в регуляции активности генов при старении клеток, в том числе и иммунных, с фокусированием внимания на значении двух типов эпигенетической модификации — метилирования ДНК и гистоновых модификаций.

Метилирование ДНК. У млекопитающих метилирование ДНК связано, главным образом, с присоединением метильных групп (-CH₃) к остаткам цитозина, присутствующим на сайтах CpG. Эта реакция катализируется ДНК-метилтрансферазами (DNMT, DNA methyltransferases) — DNMT1, 3A и 3B, которые переносят метильную группу с S-аденозилметионина (SAM, S-adenosylmethionine) на 5-й углерод цитозина, образуя 5-метилцитозин (5mC, 5-methylcytosine). В клетках млекопитающих метилирование, как правило, происходит в CpG-островках, а количество таких метилированных сайтов составляет 70-80% [7]. Гиперметилирование промоторных областей генов обычно вызывает транскрипционное молчание, тогда как гипометилирование — стимулирует экспрессию гена.

Гистоновые модификации. В нуклеосомах — основных структурных единицах хроматина — не только молекула ДНК, но и гистоновые белки могут нести химические модификации, которые являются фундаментальными для хроматин-зависимой регуляции генов [8]. Посттрансляционные модификации (ПТМ) гистонов регулируют структуру хроматина, влияя на межнуклеосомные взаимодействия, и рекрутируют белки и комплексы, которые влияют не только на транскрипцию гена, но также опосредуют процессы, такие как ДНК репликация, восстановление ДНК, альтернативный сплайсинг и рекомбинация [6]. ПТМ гистонов, такие как ацетилирование, метилирование, убиквитинирование, фосфорилирование, сумоилирование и поли-АДФ-рибозилирование происходят, в основном, в аминоконцевых хвостах гистонов, легко доступных

для ковалентных посттрансляционных модификаций и составляют потенциальный «гистоновый код» — гипотезу, согласно которой модификации гистонов могут приводить к активации либо репрессии транскрипции генов [9]. Например, ацетилирование и фосфорилирование, уменьшая положительный заряд гистонов, ослабляют взаимодействие между гистонами и ДНК, облегчая, тем самым, доступ транскрипционных факторов к механизмам транскрипции ДНК. В результате этих и других ПТМ гистонов изменяется структура хроматина, что, в свою очередь, приводит к активации или подавлению таргентных генов вследствие модулирования связывания транскрипционных агентов с их соответствующими промоторными элементами ядра [10].

Изменения эпигенетических меток при старении

Метилирование ДНК. Показано, что в преклонном возрасте происходит глобальное гипометилирование ДНК. Повторяющиеся последовательности ДНК, обычно «заглушенные» эпигенетическими метками, с возрастом становятся экспрессируемыми, и частично могут быть ответственными за потерю гетерохроматина, которая наблюдается при старении [11]. Кроме того, старение сопровождается гипометилированием промоторов определенных генов, например IL17RC, что индуцирует его транскрипцию и приводит к экспрессии воспалительных хемокинов и цитокинов [12]. В то же время промоторы некоторых других генов становятся гиперметилированными и аномально «молчащими». Относительно 5-гидроксиметилцитозина (5hmC), который возникает при активном деметилировании 5-метилцитозина, было показано, что хотя глобальный уровень 5hmC в мозге повышается при старении как у мышей, так и у людей, уровень его в других тканях, таких как кровь, снижается. Несмотря на то, что возрастные изменения метилирования ДНК происходят более часто в островках CpG, тканеспецифические изменения обнаруживались также в других геномных регионах. При всестороннем комплексном исследовании метилирования ДНК, Yuan et al. [13] показали, что помимо гиперметилированных CpG-островков, большое число дифференциально метилированных участков обнаруживается в регионах с низким содержанием CpG. Эти авторы также идентифицировали большие, связанные со старением, гипометилированные блоки, аналогичные описанным при раке. На основе изучения геномного профиля метилирования цельной крови от 656 лиц, охватывающего широкий возрастной диапазон (от 19 до 101 года), была построена количественная модель не только для более точного определения биологического возраста человека, но и предсказания у него риска смерти от старческих заболеваний и, в частности, вероятности заболеть раком [14].

Модификации гистонов. Глобальное ДНК-гипометилирование, наблюдаемое в преклонном возрасте, было тесно связано с изменениями моделей модификации гистонов. Кроме того, при старении наблюдались изменения в активности, функциях и численности

ферментов эпигенетического аппарата. Например, гены, идентифицированные как гиперметилированные, были ассоциированы с двухвалентными хроматиновыми доменами (на них расположены гены, несущие сразу два типа меток гистона H3: активные и неактивные) в эмбриональных стволовых клетках и с репрессивными гистоновыми метками H3K27me3 и H3K9me3 — в дифференцированных клетках [15]. С возрастом наблюдалась глобальная потеря гистонов, а также дисбаланс между активирующими и репрессивными метками гистонов. Так, в старых клетках происходило уменьшение содержания ацетилированных H3K9 и триметилированных H3K27 меток. При старении отмечалось также снижение экспрессии метилтрансферазы лизинового гистонов, что способствовало уменьшению уровня меток H3K9me3 и потере гетерохроматина. Возрастное снижение экспрессии HP1 и DNMT может способствовать деметилированию ДНК в гетерохроматине. Еще одним изменением, которое может способствовать более открытому состоянию хроматина, является повышенный уровень H4K16Ac с репликативным возрастом, как описано в культуре человеческих фибробластов. H4K16 является мишенью гистоновой деацетилазы SIRT1, которая связана со степенью старения и поддержания генома в разных организмах.

Изменения при старении происходят не только в уровне канонических гистонов, но и в присоединении гистоновых вариантов, не зависящих от репликации. Так, репликационно-независимый вариант гистона H3.3 с возрастом становится более распространенным не только в нереплицирующихся клетках (таких как нейроны), но и в других клетках, что также способствует большей доступности хроматина для аппарата транскрипции. Другим, не зависящим от репликации вариантом гистона, связанным со старением, является H2A.Z, при нокауте которого у фибробластов развивается преждевременное старение [16]. И наконец, со старением связан макроH2A вариант гистона H2A. Возрастное повышение уровня макроH2A было описано как при репликативном старении культивируемых фибробластов человека, так и во многих других тканях старых животных [17].

Влияние среды и образа жизни. В классическом исследовании Fraga et al. [18] были продемонстрированы, с одной стороны, значительные различия в уровне эпигенетических меток между пожилыми монозиготными близнецами, а с другой — практическая неразличимость их между очень молодыми близнецовыми парами. Ещё более интересным в этом исследовании оказалось то, что наибольшие различия в эпигенетических метках выявлялись между теми пожилыми близнецами, которые очень мало времени проживали вместе. Полученные данные о решающем влиянии среды на изменчивость фенотипических признаков подтверждаются исследованиями в популяции людей, которые показали, что генетические факторы ответственны лишь за 20-30% изменчивости, наблюдаемой между идентичными близнецами, а виновником большей части изменчивости является эпигенетический дрейф, который происходит в течение всей жизни близнецов [19].

Эти исследования иллюстрируют, кроме того, каким образом возраст и различные факторы окружающей среды влияют на изменения эпигенетических меток. Если взять в целом, то эти модификации эпигенетических меток изменяют состояние хроматина, делая его более открытым и доступным для регуляторов транскрипции, приводя к аномальной транскрипции гена и геномной нестабильности. Поэтому они были предложены в качестве ключевых регуляторов процесса старения, способствующих развитию возрастных заболеваний и даже предикторов хронологического возраста.

Важно подчеркнуть, что эпигеном действует как молекулярный интерфейс между геномом и окружающей средой. Это значит, что образ жизни, в том числе привычки питания, физические упражнения, стресс-факторы, курение, злоупотребление алкоголем или наркотиками, контакт с химическими веществами, могут изменять эпигенетический ландшафт, влияя на структуру и функцию хроматина и, следовательно, благоприятствовать развитию фенотипов болезней, связанных со старением. Так, установлено, что физические упражнения вызывают реконструирование эпигенетических меток в скелетных мышцах человека и жировой ткани. Повышение работоспособности и выносливости кардиореспираторной системы, снижение уровней липопротеинов низкой плотности, которые происходили под влиянием занятий физическими упражнениями, сопровождалось деметилизацией островков CpG, в противовес изменениям метилирования, наблюдаемым во время старения. В то же время такие вредные привычки как курение [20] и злоупотребление алкоголем [21] оказывали отрицательные эффекты на процессы, связанные с изменениями эпигенетических меток. Например, предродовое курение влияло на метилирование ДНК клеток крови у детей курящих матерей. Эпигенетические изменения, вызванные хроническим воздействием сигаретного дыма, способствовали сенсбилизации бронхиальных эпителиальных клеток к злокачественному перерождению. Курение табака вызывало изменения в метилировании ДНК в клетках как врожденной, так и адаптивной иммунной систем. Модификации в метилировании ДНК у плода были также связаны со злоупотреблением алкоголя его матерью.

Механизм многих из этих воздействий окружающей среды на старение, полученных как на моделях человека, так и животных, связан с окислительным стрессом. Хотя тяжелые острые или хронические стрессовые воздействия ускоряют старение, способствуя накоплению клеточных повреждений из-за истощения защитных механизмов, умеренный стресс, напротив, этот процесс замедляет, активизируя защитные механизмы, предупреждая и / или устраняя эти клеточные повреждения [22]. Исследования, выполненные в последние годы, продемонстрировали связь между клеточным стрессом и эпигенетическими изменениями. Как известно, активные формы кислорода (АФК), приводят к окисленным повреждениям ДНК, которые могут способствовать изменениям ДНК-метилирования. В этом аспекте, заслуживают внимания результаты исследований по изучению содержания в тканях

8-гидрокси-2'-дезоксигуанозина (8-оксо-dG) — одного из основных окислительных продуктов повреждения ДНК. Так, было показано, что с возрастом у млекопитающих происходит накопление в ДНК различных органов и тканей этого модифицированного нуклеотида [23]. Кроме того, ограничение калорийности питания, которое известно как способ замедления старения и повышения продолжительности жизни, вызывало значительное снижение содержания 8-оксо-dG в ДНК всех тканей мышцей [24]. Установлено также, что АФК могут препятствовать TET (ten-eleven translocation)-опосредованному деметиливанию ДНК [25].

Важную роль в реакциях на различные стрессы, такие как окислительный или генотоксический, играют сиртуины — деацетилазы гистонов, катализирующие удаление ацетильной группы гистонов. Сиртуины модифицируют гистоны и изменяют конформацию хроматина, делая упаковку ДНК более плотной и менее доступной для транскрипционных факторов, что приводит к транскрипционной репрессии. Однако эта функция сиртуинов не является единственной. Оказалось, что при повреждении ДНК, вызванном АФК, сиртуины перемещаются на эти участки повреждений и принимают участие в его восстановлении. O'Hagan et al. [26] показали, что этот процесс может привести к стабильным aberrантным эпигенетическим и генным транскрипционным изменениям, аналогичным таковым, наблюдаемым при раке. В мышечных эмбриональных мезенхимальных фибробластах, повышенный уровень перекиси водорода индуцировал SIRT1 для перемещения его из репрессированных последовательностей ДНК к местам ДНК-разрывов для содействия репарации, что приводило к изменениям транскрипции, которые аналогичны таковым, наблюдающимся в мозге старых крыс. Тем не менее, отвечая на стресс окружающей среды, сиртуины, по-видимому, способствуют выживанию клеток и вследствие этого увеличивают репликативную и хронологическую продолжительность жизни. Это предположение основано на данных о том, что: 1) ограничение калорий, которое индуцирует деацетилазу SIRT1, способствовало повышению жизнестойкости клеток млекопитающих; 2) наличие активности сиртуинов было необходимым условием для повышения физической активности и увеличения продолжительности жизни при ограничении калорий [27]; 3) здоровье и выживаемость мышцей, вскармливаемых высококалорийной диетой, улучшалось после их лечения ресвератролом, который активирует SIRT1 [28]. Эти свидетельства значимости сиртуинов в повышении продолжительности жизни разных модельных организмов при ограничении калорий ясно показывают, что эпигенетические механизмы играют ключевую роль в этом процессе. В данном контексте, новые и уже известные соединения были протестированы в качестве «миметиков ограничения калорий», включая активирующие сиртуин соединения, такие как ресвератрол. Соединения, ингибирующие ацетилирование гистонов, такие как спермидин, также способствовали повышению продолжительности жизни.

Как упоминалось ранее, АФК могут модифицировать TET-опосредованное деметилирование ДНК [25].

При этом, как увеличение эндогенных антиоксидантов, так и ограничение потребления калорий, снижают повышенные уровни 5hmC в головном мозге старых мышей. Деметилазную активность ферментов ТЕТ можно стимулировать питательными веществами, такими как аскорбиновая кислота. Поскольку активность многих эпигенетических ферментов зависит от внутриклеточных уровней метаболитов (метионин, железо, кетоглутарат, НАД⁺, ацетил-коэнзим-А, SAM), клеточный метаболизм контролирует эпигенетические модификации и может регулировать долголетие [29].

Другие исследования в когортах людей продемонстрировали, что стрессоры жизни, особенно в раннем периоде развития, могут вызывать длительные изменения эпигенома. Исследования на людях и животных также показали, что стресс и глюкокортикоиды могут индуцировать длительные изменения в метилировании ДНК как на геномном уровне, так и на уровне отдельных локусов генов.

Эпигенетическая регуляция иммунной системы

Важнейшей характеристикой иммунной системы является ее способность различать «свое» от «не-свое», а затем атаковать и обезвредить «не-свое» (потенциально патогенные агенты или вещества), чтобы защитить организм от его вредного воздействия. Защита от потенциально опасной для организма среды осуществляется несколькими популяциями иммунных клеток с помощью как врожденных, так и адаптивных механизмов. Однако полноценное осуществление своих защитных функций эти иммунные клетки могут лишь при строго контролируемой регуляции дифференцировки гемопоэтических клеток, от которых они происходят. Растущее число исследований свидетельствует о решающей роли эпигенетических механизмов в развитии и дифференцировке клеток иммунной системы, а также ассоциированных с ними патологий. С возрастом, как известно, иммунокомпетентность, т.е. функциональное состояние иммунной системы, при котором обеспечивается эффективная защита организма от инфекционных агентов, опухолевых клеток и химических веществ, обладающих антигенными свойствами, становится дефектной. Одной из основных причин этого, как выяснилось, является репрессия генов дифференцировки иммунных клеток наряду с активацией генов аутоиммунитета вследствие изменений в метилировании ДНК.

Клетки врожденной иммунной системы. Врожденная иммунная система, состоящая из макрофагов, нейтрофилов, дендритных клеток (DCs, dendritic cells) и клеток естественных киллеров (NK, natural killer), является первой линией защиты в ответ на патогенные агенты. Макрофаги и дендритные клетки являются профессиональными антигенпрезентирующими клетками (АПК), способными захватывать антигены для обработки и представления лимфоцитам. При активации резидентные макрофаги могут действовать либо непосредственно, уничтожая свои мишени, либо косвенным образом, инициируя острый воспалительный

ответ путем продуцирования цитокинов, хемоаттрактантов и воспалительных медиаторов, а также рекрутируя нейтрофилы, моноциты и DCs. При этом, активированные макрофаги в ответ на внедрение внеклеточной среды, выделяют разные факторы, и способны приобретать функционально отличные фенотипы: классические M1 и альтернативные M2. Активированные M1-макрофаги индуцируются цитокиновым интерфероном-гамма (IFN- γ), а также бактериальными продуктами и обладают провоспалительным профилем, играя важную роль в защите хозяина. В отличие от M1-макрофагов, M2-макрофаги индуцируются интерлейкином-4 и -10 (IL-4 и IL-10), а также гельминтными продуктами, и обладают противовоспалительным профилем, способствующим восстановлению тканей. Поскольку зрелые клетки иммунной системы должны быстро реагировать на патогены, вклад эпигенетических механизмов в регуляцию генов, участвующих в этих реакциях, в значительной степени, охарактеризован. В данном контексте было установлено, что эпигенетические механизмы участвуют в модуляции поляризации макрофагов, главным образом, через представление гистоновых меток в энхансерах конкретных генов.

Тот факт, что воспаление регулируется эпигенетическими механизмами, впервые был продемонстрирован в исследовании Sakiani and Natoli [30]. Они выявили, что при потере метилирования H3K9 в промоторных регионах культивируемых человеческих моноцитов после их экспозиции к бактериальному липополисахаридному эндотоксину (LPS, lipopolysaccharide), происходит индукция воспалительных цитокинов, таких как IL-8 и макрофагальный воспалительный белок 1-альфа (MIP-1 α , macrophage inflammatory protein 1-alpha). Врожденные иммунные клетки имеют определенную степень специфичности через представление на своих поверхностях образраспознающих рецепторов (PRRs, pattern recognition receptors) для распознавания ассоциированных с патогенами молекулярных структур. Современные исследования показывают, что, в отличие от прежних представлений, клетки врожденной иммунной системы могут хранить память о прошлых стимулах. Это явление, которое получило название «тренированного иммунитета», позволяет клеткам врожденной иммунной системы изменять реакцию на повторные стимулы, реагируя сильнее или на большее, по сравнению с исходным, число микробов [31]. Эта иммунологическая «память» включает изменения программ транскрипции путем перепрограммирования эпигенетических меток. Например, метаболические изменения в моноцитах, активированных β -глюканом от *Candida*, ассоциируются с повышенными уровнями активных гистоновых меток, триметилированием H3K4 и ацетилированием H3K27, что приводит к увеличению продукции цитокинов IL-6 и TNF, воспалению, и развитию «тренированного иммунитета» [32]. Макрофаги, повторно стимулированные LPS, индуцируют более ослабленную воспалительную реакцию, сохраняя при этом неповрежденный антимикробный ответ. Foster et al. [33] показали, что гены, участвующие в толерантности к LPS, теряют активные гистоновые метки H3K4me3 и H4Ac

в своих промоторах во время повторной стимуляции с помощью LPS, в то время как нетолерантные гены, напротив, сохраняют эти активные метки. При определённых стимулах, эпигенетические механизмы регулируют также дифференцировку моноцитов человека в DC. Например, наблюдаемое повышение экспрессии CD209 во время дифференцировки, как было показано, является результатом приобретения H3K9Ac и потери H3K9me3, H4K20me3 и метилирования ДНК в его промоторе [34].

Т-лимфоциты. Возрастное угасание функции иммунной системы, получившее название «иммунного старения», сопровождается изменениями в эпигенетических метках. Kuwahara et al. [35] показали, что CD4 Т-клеточное старение и гомеостаз цитокинов контролируются через поддержание ацетилирования гистонов в локусе гена *Bach2* (кодирует одноимённый белок — транскрипционный фактор), стимулируемом связыванием с ядерным белком *menin*. Кроме того, растущая с возрастом геномная нестабильность в тимусе была связана с потерей маркеров гетерохроматина, включая H3K9me3 с соответствующей редукцией экспрессии гена SUV39H1. Это может свидетельствовать о том, что старение стимулируется ДНК-гипометилированием, которое наблюдается именно в стареющих, но не в бессмертных клетках, а ингибирование метилирования ДНК приводит бессмертные клетки к остановке клеточного цикла.

Клетки врожденной иммунной системы презентуют антигены как В-лимфоцитам, так и Т-лимфоцитам, активируя их для пролиферации и дифференцировки в эффекторные клетки. АПК активируют рецептор Т-клеток и костимуляторные молекулы наивных Т-клеток, инициируя дифференцировку Т-клеток путем активации ядерного фактора активированных Т-клеток NFAT (Nuclear Factor of Activated T Cells) и продуцирования интерлейкина-2 (ИЛ-2). В результате активации наивных Т-клеток начинаются синтез и секреция ИЛ-2, а также одновременная экспрессия на клеточной поверхности его рецептора. ИЛ-2, взаимодействуя с собственным рецептором, обеспечивает быстрое размножение и последующую дифференцировку наивных Т-клеток до зрелых эффекторных клеток. Наивные и отдыхающие CD4 + Т-клетки не экспрессируют ИЛ-2, но этот цитокин экспрессируется в Т-клетках при антигенной стимуляции. Murayama et al. [36] показали, что деметилирование одного-единственного специфического сайта CpG в энхансерной области гена ИЛ-2 человека является достаточным для транскрипции ИЛ-2 и, что более интересно, это единственное эпигенетическое изменение является памятью о том, что CD4 + Т-клетки встретили антиген.

Пептидные антигены презентуются Т-клеткам посредством АПК в комплексе с МНС (major histocompatibility complex) — главным комплексом гистосовместимости. Цитотоксические Т-клетки, экспрессирующие CD8, распознают антигены, представленные нормальными клетками в контексте молекул МНС класса I, и способны непосредственно уничтожить инфицированные клетки. Активированные CD8 + Т-клетки имеют повышенные уровни H3Ac в IFN- γ промоторе

и энхансере, и данная эпигенетическая модификация поддерживается через память CD8 + Т-клеток и позволяет быстрее и сильнее осуществлять цитотоксический ответ на дополнительную стимуляцию антигена. Класс II МНС — это молекулы МНС, участвующие в представлении антигена CD4 + хелперным Т-клеткам. Трансактиватор класса II (СИТА) является ключевым фактором, контролирующим экспрессию МНС-II, и как экспрессия СИТА, так и СИТА-зависимая экспрессия МНС-II являются эпигенетически регулируемые. Анализ доступности хроматина в мононуклеарных клетках периферической крови определил память CD8 + Т-клеток как субпопуляцию, имеющую при старении наиболее глубокое ремоделирование хроматина.

После распознавания антигена, в зависимости от цитокиновой среды, наивные Т-лимфоциты дифференцируются в эффекторные Т-хелпер (Th1, Th2 и Th17) или регуляторные (Treg) CD4 + Т-клетки и координируют конкретные иммунные ответы путем создания различных наборов цитокинов. Дифференцирование в сторону Th1-профиля индуцируется IFN- γ , IL-12 или IL-15, тогда как дифференцирование в направлении Th2-профиля — IL-4, IL-10 или IL-13; оба пути включают регулируемую экспрессию нескольких эффекторных генов. Трансформирующий фактор роста бета и IL-6 ответственны за индуцированную дифференциацию наивных Т-клеток в клетки Th17. CD4 + дифференциация Т-клеток в эти разные профили жестко регулируется, чтобы обеспечить специфические цитокиновые профили, а изменения эпигенетических меток являются фундаментальными для завершения этого процесса. Промотор гена IFNG, гиперметилированный в наивных Т-клетках человека, деметилируется во время дифференцировки в Th1-профиль. Конкретные гистоновые метки были идентифицированы по всему локусу IFNG: H4Ac и H3K4me3 — в клетках Th1 и H3K27me2 и H3K27me3 — в клетках Th2. Наивные и Th1-клетки имели сильно метилированный промотор гена IL-4, а клетки Th2 — частично деметилированный интрон 2 IL-4. Th17-клетки характеризовались экспрессией цитокина IL-17 и связанным с RAR «сиротским» рецептором C (RORC). Деметилирование как IL-17A, так и локуса RORC коррелирует с экспрессией гена в человеческих клетках Th17, а активные метки гистонов H3Ac и H3K4me3 были обнаружены в IL-17 локусе. Деметилирование локуса Foxp3, а также гиперацетилирование гистонов, как было показано, является важным для сохранения стабильной экспрессии транскрипционного фактора FOXP3 (влияет на развитие и функционирование регуляторных Т-лимфоцитов) и стабилизации регуляторного фенотипа в Treg-клетках.

В-лимфоциты. После связывания с антигеном и индуцирования Т-хелперными клетками, В-клетки дифференцируются в антитела-секретирующие плазматические клетки. Антитела связываются с определенным антигеном, что приводит к лучшему распознаванию и разрушению патогена (например, бактерии, вируса и опухолевой клетки) путем активации комплемента и / или взаимодействия с литическими клетками. При дифференцировке В-клеток экспрессируются

линейно-специфические гены, тогда как гены, связанные с мультипотентными прогениторами и альтернативными линиями, подавляются. Комплексные эпигенетические механизмы регулирования координируют дифференцировку и функцию В-клеток, включая моноаллельную V (D) J реаранжировку и определение разнообразия антител. Ключевым транскрипционным фактором, участвующим в коммитировании В-клетки, является транскрипционный фактор PAX-5 (paired box 5), который, кроме того, что ее экспрессия регулируется эпигенетическими механизмами, рекрутирует хроматинмодифицирующие белки, чтобы регулировать экспрессию своих мишеней. Например, промотор гена CD79a, гиперметилованный в стадии предшественника, деметируется на ранних стадиях дифференцировки В-клеток, с последующим действием гистон-ацетилтрансферазы, рекрутируемой Pax5, что обеспечивает возможность экспрессии гена [37]. Pax5 также может взаимодействовать с ферментами, модифицирующими хроматин, чтобы репрессировать гены, специфичные для других линий [38]. V (D) J перегруппировка и определение разнообразия антител необходимы для продукции эффективных антител и требуют индуцированной активации цитидин деаминазы (AID), экспрессируемой В-клетками на определенных стадиях дифференцировки. В наивных В-клетках промотор AID-гена гиперметилован и ген не экспрессируется. При активации В-клеток AID-ген становится деметилованным и приобретает повышенные уровни активной метки гистона H3Ac. Поступление этой метки гистона в активные промоторы и дистальные энхансеры также имеет решающее значение для изменений экспрессии генов, происходящих во время дифференцировки В-клеток в плазматические клетки. Blimp-1, транскрипционный репрессор, который поддерживает идентичность плазматической клетки, имеет свою эпигенетически индуцируемую экспрессию и эпигенетически подавляет экспрессию генов зрелой В-клетки путем рекрутирования гистоновых модификаторов. После процессов V (D) J перестройки и определения разнообразия антител, В-клетки могут дифференцироваться в В-клетки памяти, которые приобретают дополнительные эпигенетические метки кроме тех, которые были получены при активации В-клеток. Различные эпигенетические модификации, а также эпигенетические ферменты, такие как энхансер гомолога 2 белка zeste, гистон ацетилтрансфераза белка цинкового пальца моноцитарного лейкоза и DNMT3a, наблюдаются в покоящихся и активированных В-клетках, которые указывают на то, что эпигеном В-клеток памяти может способствовать более быстрой и более эффективной активации, чем эпигеном наивных клеток.

Участие эпигенетических модификаций в старении клеток иммунной системы

Связанные с возрастом дефекты наблюдаются во всех клетках иммунной системы, влияя на их активацию и продукцию цитокинов.

Врожденные иммунные клетки. Показано, что многие иммунные ответы угнетаются при старении, но в то же время наблюдается и гиперреактивность некоторых ответов. Возрастные эпигенетические изменения, по-видимому, влияют на дифференцировку моноцитов, поскольку в более старых гемопоэтических клетках-предшественниках (HPC, hematopoietic progenitor cells) отмечалось гипометилирование генов, связанных с дифференцировкой, по сравнению с клетками-предшественниками из пуповинной крови. Это, возможно, связано с уменьшением плюрипотентности и снижением потенциала дифференцировки HPC у более старых доноров. В то же время, в более старых HPC наблюдалось метилирование *de novo* в подгруппе генов, связанных с репрессивным комплексом Polycomb, что могло способствовать уменьшению фенотипической пластичности старых стволовых клеток. Более того, по данным Kramer a. Challen [39], эпигенетическая дисфункция может быть предшественником гематологической болезни у пожилых людей. В пожилом возрасте эпигенетические механизмы способствуют также уменьшению экспрессии МНС-II в макрофагах. Хотя количество NK-клеток возрастает у пожилых людей, в то же время снижается их цитотоксическая активность, и регуляция ДНК-метилирования IFN- γ и IL-2, по-видимому, вносит вклад в эту дефектную функцию NK-клеток. При старении отмечается дисбаланс между воспалительными и противовоспалительными реакциями, который характеризуется повышенными уровнями медиаторов воспаления, таких как IL-6 и фактор некроза опухоли-альфа (TNF- α) даже при отсутствии острой инфекции или другого физиологического стресса (процесс, известный как «системное субклиническое воспаление») [40]. Экспрессия TNF- α увеличивается в процессе старения и это связано с деметилированием его промотора. Эта эпигенетическая модификация способствует увеличению уровней TNF- α , а также IL-1 α , инициируя системное субклиническое воспаление, ассоциированное с отдыхающими нейтрофилами у пожилых доноров.

Основная причина заболеваемости пожилых людей в мире — это болезни системы кровообращения и заболевания лёгких воспалительного характера. В этом контексте, гипометилирование промотора воспалительных генов, таких как толл-подобный рецептор 2, карнитин О-ацетилтрансфераза и фактор свёртывания крови III, были связаны со снижением функции лёгких [41]. Цинк является значимым микроэлементом для развития и функционирования иммунной системы, и его дефицит, часто наблюдаемый при старении, способствует широкому спектру иммунных дефектов, включая повышенную воспалительную реакцию путём индуцирования деметилирования IL-6 промотора. Используя С-реактивный белок (СРБ) в качестве воспалительного биомаркера, Ligthart et al. [42] провели метаанализ широкомасштабных ассоциативных исследований метилирования ДНК при хроническом субклиническом воспалении. В этом исследовании, авторы продемонстрировали, что несколько ассоциированных с воспалением CpG сайтов были связаны с экспрессией соседних генов, и что многие из этих CpGs показывали

ассоциацию с кардиометаболическими фенотипами и инцидентами коронарной болезни сердца. Среди этих генов значился и ген AIM2, играющий важную роль в реакциях врожденного иммунитета (принимает участие в защитных механизмах хозяина против бактериальных и вирусных патогенов), который был обнаружен гиперметилированным и экспрессирован на низких уровнях в образцах с низким уровнем СРБ.

Т-лимфоциты. Инволюция структуры и функции тимуса, характеризующаяся снижением числа и функциональными дефектами наивных Т-клеток тимуса, является ещё одним процессом, способствующим иммунному старению. При анализе метиломы CD4 + Т-клеток от новорожденных и столетних индивидуумов, Neun et al. [43] показали, что эти иммунные клетки имеют такие же изменения метилирования ДНК, какие наблюдаются в других тканях во время старения — глобальное ДНК гипометилирование и более высокая вариабельность метилирования ДНК.

Позже, путем комплексного анализа транскриптома, метилома и совокупности всех микроРНК в тех же CD4 + Т-клетках, Zhao et al. [44] обнаружили потенциальную связь между транскрипцией гена и метилированием ДНК для возрастных или иммунных генов, что указывает на участие метилирования ДНК в регуляции транскрипции, связанной с развитием и функциями Т-клеток при старении. Мыши с гетерозиготной *Dnmt1* нулевой мутацией имели гипометилированную ДНК и были фенотипически нормальными, однако по сравнению с обычными мышами того же возраста демонстрировали признаки иммунного старения и раннего развития аутоиммунитета. Посредством анализа наивных CD4 + Т-клеток у 74 здоровых (от 19 до 66 лет) лиц, Dozmorov et al. [45] идентифицировали гипометилированные с возрастом сайты, которые демонстрировали специфическое обогащение активных энхансеров Т-клеток H3K27Ac и H3K4me1 метками, что указывает на прогрессирующий возрастной сдвиг Т-клеточных эпигеномов к провоспалительному и Т-клеточно активируемому фенотипу, который может способствовать увеличению аутоиммунитета с возрастом. Также было показано, что пожилые люди с более высоким уровнем аутоантител, имеют Т-клетки с деметилированием и сверхэкспрессией тех же генов, что и у пациентов с волчанкой [46]. Прогрессирующая потеря костимуляторной молекулы CD28 в CD4 + Т-лимфоцитах при старении связана с нарушением иммунного ответа. Недавно уникальный ландшафт ДНК метилирования был описан в CD28 нулевых Т-клетках, ведущий к экспрессии генов, связанных с воспалением. Другое недавнее исследование обнаружило два сайта CpG в промоторной области гена KLF14 (фактор транскрипции), участвующего в CD4 + Т-клеточной дифференцировке через супрессию FOXP3 (транскрипционный фактор, функционирующий как регулятор развития и функционирования регуляторных Т-клеток), которые показывали стабильное метилирование в раннем возрасте и резкое увеличение метилирования в конце жизни в периферической цельной крови, моноцитах, и изолированных CD4 + Т-клетках [47]. Дисфункциональные

клетки Treg считаются соучастниками иммунного старения и повышенной восприимчивости к возрастным заболеваниям путем подавления Т-клеточных реакций. Garg et al. [48] показали, что большое число клеток Treg, наблюдаемое у старых мышей, связано с гипометилированием энхансера FoxP3, вызывающего его повышенную экспрессию. Они также продемонстрировали, что Treg клетки старых мышей, выделяют большее количество ИЛ-10, и более эффективны в снижении костимуляторной молекулы CD86 на DCs, а также модулируют внеклеточную окислительно-восстановительную среду, подавляя пролиферацию Т-клеток.

Иммунное старение характеризуется также потерей наивных Т-клеток и центральных клеток памяти, а также размножением клеток эффекторной памяти в CD8 + Т-клеточном компартменте. Переход к более дифференцированному состоянию открытости хроматина, обеспечивающая доступность ДНК для регуляторов транскрипции, наблюдался в наивных Т-клетках и центральных клетках памяти у пожилых людей, а также имела место потеря доступности хроматина на промоторах генов в старых наивных клетках, опосредованная частично потерей ядерного респираторного фактора 1 (NRF1). При анализе данных метилирования мононуклеарных клеток периферической крови (PBMCs, peripheral blood mononuclear cells) среди итальянского населения, Horvath et al. [49] показали, что биологический возраст долгожителей оказался моложе их хронологического возраста. McEwen et al. [50], путем изучения профиля иммунных клеток среди «никаянцев» (популяция жителей из Коста-Рики, характеризующаяся высокой частотой встречаемости случаев долгожительства) обнаружили, что эта популяция обладает значительно большим количеством прогнозируемых CD8 + Т наивных клеток и более низким содержанием CD8 + Т клеток памяти по сравнению с «не-никайцами», что указывает на более молодой профиль иммунных клеток. Кроме того, они показали, что эпигенетической характеристикой долгожительства у «никаянцев» является более низкая изменчивость в метилировании их ДНК по сравнению с «не-никайцами».

В-лимфоциты. Учитывая роль эпигенетических механизмов в дифференцировке и функционировании В-клеток, связанные с возрастом эпигенетические изменения могут быть ответственными за снижение гуморального иммунитета у лиц пожилого возраста. Потеря функции В-клеток и их предшественников, редукция иммуноглобулинового разнообразия и аффинности, а также сдвиги в соотношении наивных и коммитированных субпопуляций периферических В-клеток являются характеристикой старения иммунной системы. Гематопозитические стволовые клетки (HSCs, hematopoietic stem cells) теряют способность дифференцироваться с возрастом, а эпигенетические модификации являются важными соучастниками этих изменений. Так, старые мыши имели HSCs с aberrантным профилем экспрессии генов из-за эпигенетического дерегулирования. При старении дефекты наблюдались как на ранних, так и поздних стадиях процесса созревания и дифференцировки В-клеток.

Заключение и перспективы

Как следует из данных обзора, в последние годы получены много новых сведений относительно понимания роли эпигенетических механизмов в регуляции активности генома, в том числе и генов, связанных с иммунной системой. Если проанализировать и обобщить их, то можно прийти к следующим основным выводам: 1) эпигенетические механизмы модулируют состояния хроматина и определяют профили экспрессии генов; 2) эпигенетические механизмы играют решающую роль в развитии и функционировании иммунной системы; 3) строго регулируемое функционирование иммунной системы необходимо для поддержания здорового состояния организма; 4) окружающая среда модифицирует эпигенетические метки на протяжении всего жизненного цикла; и 5) эпигенетические метки потенциально обратимы.

Что же касается роли эпигенетических модификаций в старении клеток организма и, в частности, иммунных клеток, то, несмотря на множество полученных данных об участии их в процессах старения, пробелы и вопросы в этой области по-прежнему остаются открытыми и нуждаются в глубоком исследовании. В частности, необходимо определить, какие именно эпигенетические изменения причинно связаны с процессом старения, и каким образом, через какие механизмы, они вызывают иммунное старение. Безусловно, для решения этих задач следует приложить огромные усилия, однако они, эти усилия, оправданы. Так как если учесть, что эпигенетические метки потенциально обратимы, то полученные знания о том, каким образом среда при помощи эпигенетических механизмов модулирует иммунную систему, способствуя развитию возрастной патологии, могут привести к разработке инновационных стратегий профилактики и терапии заболеваний человека.

И наконец, поскольку некоторые возрастные эпигенетические изменения аналогичны в различных тканях, то они могут уже сегодня потенциально использоваться в качестве биомаркеров фенотипов болезней пожилого возраста в биологических образцах, таких как кровь или слюна. Но самое главное — учитывая, что и внутренние, и внешние факторы изменяют эпигенетические метки на протяжении всей жизни, мы должны чётко осознать, что здоровый образ жизни, позитивно модулируя наш эпигеном, может уже сегодня служить самым эффективным методом профилактики болезней пожилого возраста и обеспечить нам здоровое старение.

Вклад авторов:

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

Айтбаев К.А. (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-4973-039X>): редактирование текста

Муркамилов И.Т. (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-8513-9279>): анализ полученных данных, написание текста

Муркамилова Ж.А. (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-7653-0433>): сбор материала, анализ результатов

Кудайбергенова И.О. (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-3007-8127>): редактирование текста

Юсупов Ф.А. (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-0632-6653>): анализ полученных данных, написание текста

Contribution of Authors:

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

Aitbaev K.A. (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-4973-039X>): text editing

analysis of the received data, writing text

Murkamilova Zh.A. (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-7653-0433>): collection of material, analysis of the data

Kudaibergenova I.O. (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-3007-8127>): text editing

Yusupov F.A. (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-0632-6653>): analysis of the received data, writing text

Список литературы/ References:

1. Айтбаев К.А., Муркамилов И.Т., Фомин В.В. Молекулярные механизмы старения: роль окислительного стресса и эпигенетических модификаций. Успехи геронтологии. 2019; 32:1-2: 20-28. Aitbaev K.A., Murkamilov I.T., Fomin V.V. Molecular mechanisms of aging: the role of oxidative stress and epigenetic modifications. *Advances in Gerontology*. 2019; 32:1-2: 20-28. [in Russian]
2. Москалёв А.А. Старение и гены. Санкт-Петербург: Наука. 2008; 358 с. Moskaliev A.A. *Aging and genes*. St. Petersburg: Nauka. 2008; 358 p. [in Russian]
3. Harman D. Aging: a theory based on free radical and radiation chemistry. *Journal of Gerontology* 1956; 11: 298–300. <https://doi.org/10.1093/geronj/11.3.298>
4. Скулачев В.П. Явления запрограммированной смерти. Митохондрии, клетки и органы: роль активных форм кислорода. Соросовский образовательный журнал 2001; 7(6): 4-10. Skulachev V.P. Phenomena of programmed death. Mitochondria, cells and organs: the role of reactive oxygen species. *Soros Educational Journal* 2001; 7 (6): 4-10. [in Russian]
5. Walford RL. Immunologic aspects of aging. *Klin. Wochenschr.* 1969; 47(11): 599-605.
6. Bannister AJ, Kouzarides T. Regulation of chromatin by histone modifications. *Cell Research* 2011; 21(3): 381-395.
7. Li E, Zhang Y. DNA methylation in mammals. *Cold Spring Harb Perspect Biol.* 2014; 6(5): a019133. <https://doi.org/10.1101/cshperspect.a019133>
8. Allis CD, Jenuwein T. The molecular hallmarks of epigenetic control. *Nat Rev Genet* 2016; 17:487–500. <https://doi.org/10.1038/nrg.2016.59>
9. Strahl BD, Allis CD. The Language of Covalent Histone Modifications. *Nature* 2000; 403: 41-45. <http://dx.doi.org/10.1038/47412>
10. Villeneuve LM, Natarajan R. The role of epigenetics in the pathology of diabetic complications. *American Journal of Physiology. Renal Physiology.* 2010; 299: F14–F25.
11. Barbot W, Dupressoir A, Lazar V, Heidmann T. Epigenetic regulation of an IAP retrotransposon in the aging mouse: progressive demethylation and de-silencing of the element by its repetitive induction. *Nucleic Acids Res* 2012; 30: 2365–2373. <https://doi.org/10.1093/nar/30.11.2365>
12. Wei L, Liu B, Tuo J, et al. Hypomethylation of the IL17RC promoter associates with age-related macular degeneration. *Cell Rep* 2012; 2(5): 1151–1158. <https://doi.org/10.1016/j.celrep.2012.10.013>
13. Yuan T, Jiao Y, Jong S, et al. An integrative multi-scale analysis of the dynamic DNA methylation landscape in aging. *PLoS Genet* 2015; 11(2):e1004996. <https://doi.org/10.1371/journal.pgen.1004996>

14. Hannum G, Guinney J, Zhao L, et al. Genome-wide methylation profiles reveal quantitative views of human aging rates. *Mol Cell* 2013; 49(2): 359–367. <https://doi.org/10.1016/j.molcel.2012.10.016>
15. Fernández AF, Bayón GF, Urdinguio RG, et al. H3K4me1 marks DNA regions hypomethylated during aging in human stem and differentiated cells. *Genome Res* 2015; 25(1): 27–40. <https://doi.org/10.1101/gr.169011.113>
16. Gevry N, Chan HM, Laflamme L, Livingston DM, Gaudreau L. p21 transcription is regulated by differential localization of histone H2A.Z. *Genes Dev* 2007; 21: 1869–1881. <https://doi.org/10.1101/gad.1545707>
17. Kreiling JA, Tamamori-Adachi M, Sexton AN, et al. Age-associated increase in heterochromatic marks in murine and primate tissues. *Aging Cell* 2011; 10(2): 292–304. <https://doi.org/10.1111/j.1474-9726.2010.00666.x>
18. Fraga MF, Ballestar E, Paz MF, et al. Epigenetic differences arise during the lifetime of monozygotic twins. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2005; 102(30): 10604–10609. <https://doi.org/10.1073/pnas.0500398102>
19. Poulsen P, Esteller M, Vaag A, Fraga MF. The epigenetic basis of twin discordance in age-related diseases. *Pediatr Res* 2007; 61(5Pt2): 38R–42R. <https://doi.org/10.1203/pdr.0b013e31803c7b98>
20. Meyer KF, Verkaik-Schakel RN, Timens W, et al. The fetal programming effect of prenatal smoking on Igf1r and Igf1 methylation is organ- and sex-specific. *Epigenetics* 2017; 21: 1–49. <https://doi.org/10.1080/15592294.2017.1403691>
21. Sharp GC, Arathimos R, Reese SE, et al. Maternal alcohol consumption and offspring DNA methylation: findings from six general population-based birth cohorts. *Epigenomics* 2018; 10(1): 27–42. <https://doi.org/10.2217/epi-2017-0095>
22. Gems D, Partridge L. Stress-response hormesis and aging: “that which does not kill us makes us stronger”. *Cell Metab* 2008; 7: 200–203. <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2008.01.001>
23. Nie B, Gan W, Shi F, et al. Age-dependent accumulation of 8-oxoguanine in the DNA and RNA in various rat tissues. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity* 2013; 2013. <https://doi.org/10.1155/2013/303181> PMID 23738036
24. Hamilton ML, Van Remmen H, Drake JA, et al. Does oxidative damage to DNA increase with age? *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 2001; 98(18): 10469–10474. PMID 11517304
25. Chia N, Wang L, Lu X, et al. Hypothesis: environmental regulation of 5-hydroxymethylcytosine by oxidative stress. *Epigenetics* 2011; 6(7): 853–856. <https://doi.org/10.4161/epi.6.7.16461>
26. O'Hagan HM, Wang W, Sen S, et al. Oxidative damage targets complexes containing DNA methyltransferases, SIRT1, and polycomb members to promoter CpG Islands. *Cancer Cell* 2011; 20(5): 606–19. <https://doi.org/10.1016/j.ccr.2011.09.012>
27. Chen D, Steele AD, Lindquist S, Guarente L. Increase in activity during calorie restriction requires Sirt1. *Science* 2005; 310(5754): 1641. <https://doi.org/10.1126/science.1118357>
28. Bauer JA, Pearson KJ, Price NL, et al. Resveratrol improves health and survival of mice on a high-calorie diet. *Nature* 2006; 444(7117): 337–342. <https://doi.org/10.1038/nature05354>
29. Sharma U, Rando OJ. Metabolic input into the epigenome. *Cell Metab* 2017; 25: 544–558. <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2017.02.003>
30. Saccani S, Natoli G. Dynamic changes in histone H3 Lys9 methylation occurring at tightly regulated inducible inflammatory genes. *Genes Dev* 2002; 16: 2219–2224. <https://doi.org/10.1101/gad.232502>
31. Crisan TO, Netea MG, Joosten LAB. Innate immune memory: implications for host responses to damage-associated molecular patterns. *Eur J Immunol* 2016; 46: 817–828. <https://doi.org/10.1002/eji.201545497>
32. Kleinnijenhuis J, Quintin J, Preijers F, et al. Bacille Calmette-Guerin induces NOD2-dependent nonspecific protection from reinfection via epigenetic reprogramming of monocytes. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2012; 109: 17537–17542. <https://doi.org/10.1073/pnas.1202870109>
33. Foster SL, Hargreaves DC, Medzhitov R. Gene-specific control of inflammation by TLR-induced chromatin modifications. *Nature* 2007; 447: 972–978. <https://doi.org/10.1038/nature05836>
34. Bullwinkel J, Luderhmann A, Debarry J, Singh P.B. Epigenotype switching at the CD14 and CD209 genes during differentiation of human monocytes to dendritic cells. *Epigenetics* 2011; 6: 45–51. <https://doi.org/10.4161/epi.6.1.13314>
35. Kuwahara M, Suzuki J, Tofukuji S, et al. The Menin-Bach2 axis is critical for regulating CD4 T-cell senescence and cytokine homeostasis. *Nat Commun* 2014; 5: 3555. <https://doi.org/10.1038/ncomms4555>
36. Murayama A, Sakura K, Nakama M, et al. A specific CpG site demethylation in the human interleukin 2 gene promoter is an epigenetic memory. *EMBO J* 2006; 25: 1081–1092. <https://doi.org/10.1038/sj.emboj.7601012>
37. Maier H, Ostraat R, Gao H, et al. Early B cell factor cooperates with Runx1 and mediates epigenetic changes associated with mb-1 transcription. *Nat Immunol* 2004; 5(10): 1069–1077. <https://doi.org/10.1038/ni1119>
38. Linderson Y, Eberhard D, Malin S, et al. Corecruitment of the Grg4 repressor by PU.1 is critical for Pax5-mediated repression of B-cell-specific genes. *EMBO Rep* 2004; 5(3): 291–296. <https://doi.org/10.1038/sj.emboj.7400089>
39. Kramer A, Challen GA. The epigenetic basis of hematopoietic stem cell aging. *Sem Hematol* 2017; 54: 19–24. <https://doi.org/10.1053/j.seminhematol.2016.10.006>
40. Baylis D, Bartlett DB, Patel HP, Roberts HC. Understanding how we age: insights into inflammaging. *Longev Healthspan* 2013; 2(1): 8. <https://doi.org/10.1186/2046-2395-2-8>
41. Lepeule J, Baccarelli A, Motta V, et al. Gene promoter methylation is associated with lung function in the elderly: the Normative Aging study. *Epigenetics* 2012; 7(3): 261–269. <https://doi.org/10.4161/epi.7.3.19216>
42. Ligthart S, Marzi C, Aslibekyan S, et al. DNA methylation signatures of chronic low-grade inflammation are associated with complex diseases. *Genome Biol* 2016; 17(1): 255. <https://doi.org/10.1186/s13059-016-1119-5>
43. Heyn H, Li N, Ferreira HJ, et al. Distinct DNA methylation of newborn and centenarians. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2012; 109:10522–10527. <https://doi.org/10.1073/pnas.1120658109>
44. Zhao M, Qin J, Yin H, et al. Distinct epigenomes in CD4+T cells of newborns, middle-ages and centenarians. *Sci Rep* 2016; 6:38411. <https://doi.org/10.1038/srep38411>
45. Dozmorov MG, Coit P, Maksimowicz-McKinnon K, Sawalha AH. Age-associated DNA methylation changes in naive CD4+T cells suggest an evolving autoimmune epigenotype in aging T cells. *Epigenomics* 2017; 9(4):429–445. <https://doi.org/10.2217/epi-2016-0143>
46. Zhang Z, Deng C, Lu Q, Richardson B. Age-dependent DNA methylation changes in the ITGAL (CD11a) promoter. *Mech Ageing Dev* 2002; 123(9): 1257–68. [https://doi.org/10.1016/S0047-6374\(02\)00014-3](https://doi.org/10.1016/S0047-6374(02)00014-3)
47. Johnson ND, Wiener HW, Smith AK, et al. Non-linear patterns in age-related DNA methylation may reflect CD4+ T cell differentiation. *Epigenetics* 2017; 12(6): 492–503. <https://doi.org/10.1080/15592294.2017.1314419>
48. Garg SK, Delaney C, Toubai T, et al. Aging is associated with increased regulatory T-cell function. *Aging Cell* 2014; 13(3): 441–448. <https://doi.org/10.1111/acer.12191>
49. Horvath S, Pirazzini C, Bacalini MG, et al. Decreased epigenetic age of PBMCs from Italian semi-supercentenarians and their offspring. *Aging* 2015; 7(12): 1159–1166. <https://doi.org/10.18632/aging.100861>
50. McEwen LM, Morin AM, Edgar RD, et al. Differential DNA methylation and lymphocyte proportions in a Costa Rican high longevity region. *Epigenetics Chromatin* 2017; 10: 21–34. <https://doi.org/10.1186/s13072-017-0128-2>

М.В. Горбунова¹, С.Л. Бабак^{*1}, О.Ю. Реброва²,
М.А. Карнаушкина³, А.Г. Малявин¹

¹ — ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова», Минздрава России, Москва, Россия

² — ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва, Россия

³ — ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов», Москва, Россия

КОРРЕКЦИЯ МЕТАБОЛИЧЕСКОГО ПРОФИЛЯ ПАЦИЕНТОВ С ОБСТРУКТИВНЫМ АПНОЭ СНА В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ДЛИТЕЛЬНОСТИ СЕАНСОВ СРАР-ТЕРАПИИ

M.V. Gorbunova¹, S.L. Babak^{*1}, O.Yu. Rebrova²,
M.A. Karnaushkina³, A.G. Malyavin¹

¹ — Moscow State University of Medicine and Dentistry named after A.I. Evdokimov, Moscow, Russia

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

³ — Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education «Peoples' Friendship University of Russia», Moscow, Russia

Metabolic Profile Correction in Patients with Obstructive Sleep Apnea Depends on the Duration of CPAP Therapy Sessions

Резюме

Обструктивное апноэ сна (ОАС) является распространённым гетерогенным хроническим заболеванием с фрагментацией сна, метаболическими и сердечно-сосудистыми нарушениями. Терапия постоянным положительным воздушно-давлением (СРАР-терапия) служит основным методом лечения пациентов ОАС. Однако, воздействие длительно проводимой СРАР-терапии с ночными сеансами более 6 часов остается малоизученным. Целью исследования явилось изучение эффектов различной длительности ночных сеансов СРАР-терапии на «метаболический профиль» пациентов с тяжёлым течением ОАС. **Материалы и методы.** В ретроспективное исследование «случай-контроль» сравнения двух режимов СРАР-терапии путём подбора пар из числа пациентов с верифицированным тяжёлым ОАС (индекс апноэ-гиппноэ >30/ч), артериальной гипертензией, ожирением I-II степени по классификации ВОЗ (1997), подписавших информированное согласие, были сформированы две группы по 18 человек в каждой, сопоставимые по возрасту, антропометрическим и сомнографическим показателям, использующие СРАР-терапию 4-6 ч/ночь и более 6 ч/ночь соответственно. Пациенты получали СРАР-терапию в течение года, визиты осуществлялись на 3, 6 и 12 месяцев. Характер и тяжесть апноэ сна верифицировалась в ходе ночной компьютерной сомнографии (КСГ) на аппаратном комплексе WatchPAT-200 (ItamarMedical, Израиль) с оригинальным программным обеспечением zzzPAT™SW ver. 5.1.77.7 (ItamarMedical, Израиль) путём регистрации основных респираторных полиграфических характеристик в период 23:00 — 7:30. Оптимальный лечебный уровень СРАР-терапии титровался в домашних условиях с использованием аппаратов для автоматического выбора лечебного давления («PR System One REMstar Auto CPAP Machine with A-Flex» (Philips Respironics, США)) в течение 7 дней после диагностического исследования. Для оценки показателей комплаенса пациентов использовалась оригинальная программа анализа комплаентности Encore Pro v.2.14 (Philips Respironics, США). **Результаты.** При исходной сопоставимости групп уже к 3-му месяцу терапии пациенты группы СРАР >6 ч/ночь демонстрировали статистически значимое преимущество перед пациентами группы с сеансами 4-6 ч по показателям сонливости (ESS), окружности шеи и тестостерона. К 6-му месяцу в группе СРАР >6 ч/ночь возникали статистически значимые различия групп по индексу массы тела, индексу висцерального ожирения, пероральному глюкозотолерантному тесту, индексу инсулинорезистентности, показателям липидного обмена (липопротеиды высокой и низкой плотности, триглицериды, Апо-В), лептина, инсулина натощак. К 12-му месяцу терапии группа СРАР >6 ч/ночь имела улучшение показателей по окружности талии, глюкозы крови натощак и мочевой кислоты. Возникшие различия между группами сохранялись на протяжении всего периода терапии. **Выводы.** Длительно (в течение 12 мес.) проводимая в домашних условиях

*Контакты: Сергей Львович Бабак, e-mail: sergbabak@mail.ru

*Contacts: Sergei L. Babak, e-mail: sergbabak@mail.ru

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-6571-1220>

CPAP-терапия сеансами >6 ч/ночь имеет преимущество над терапией с сеансами 4-6 ч/ночь в достижении более быстрого, выраженного и клинически значимого улучшения показателей метаболического профиля и гормонального фона у пациентов ОАС тяжёлого течения.

Ключевые слова: обструктивное апноэ сна, ОАС, CPAP-терапия, WatchPAT-200, компьютерная сомнография, КСГ, метаболический профиль, гормональный фон

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 13.05.2021 г.

Принята к публикации 09.08.2021 г.

Для цитирования: Горбунова М.В., Бабак С.Л., Реброва О.Ю. и др. КОРРЕКЦИЯ МЕТАБОЛИЧЕСКОГО ПРОФИЛЯ ПАЦИЕНТОВ С ОБСТРУКТИВНЫМ АПНОЭ СНА В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ДЛИТЕЛЬНОСТИ СЕАНСОВ CPAP-ТЕРАПИИ. Архивъ внутренней медицины. 2022; 12(1): 45-51. DOI: 10.20514/2226-6704-2022-12-1-45-51

Abstract

Obstructive sleep apnea (OSA) is a common, heterogeneous chronic disease with sleep fragmentation, metabolic and cardiovascular disorders. Continuous Positive Air Pressure (CPAP) therapy is the primary treatment for patients with OSA. However, the effects of long-term CPAP therapy with night sessions > 6 hours remain poorly understood. The aim of the study was to study the effects of different durations of night sessions of CPAP therapy on the "metabolic profile" of patients with severe OSA. **Materials and methods.** In a retrospective case-control study comparing two CPAP-therapy regimens by matching pairs from among patients with verified severe OSA (apnea-hypopnea index > 30/h), arterial hypertension, obesity of I-II degrees according to the WHO classification (1997), signed informed consent, 2 groups of 18 people each were formed, comparable in age, anthropometric and somnographic indicators, using CPAP therapy 4-6 hours / night and more than 6 hours / night, respectively. Patients received CPAP therapy for a year, visits were carried out at 3, 6 and 12 months. The severity of sleep apnea was verified during nighttime computed somnography (CSG) on WatchPAT-200 hardware (ItamarMedical, Israel) with original software zzzPAT™SW ver. 5.1.77.7 (ItamarMedical, Israel) by registering the main respiratory polygraphic characteristics from 11.00 PM to 7:30 AM. The optimal therapeutic level of CPAP therapy was titrated at home using devices for automatic selection of therapeutic pressure (PR System One REMstar Auto CPAP Machine with A-Flex (Philips Respironics, USA)) within 7 days after the diagnostic study. To assess the compliance of OSA patients at 3-6-12 months of CPAP-therapy, we used the original compliance analysis program Encore Pro v.2.14 (Philips Respironics, USA). **Results.** With the initial comparability of the groups, by the 3rd month of therapy, patients with CPAP > 6 h/night showed a statistically significant advantage over the patients with 4-6 h CPAP-therapy in ESS, neck circumference and testosterone. By the 6th month, statistically significant differences of BMI, VAI, leptin, oral glucose tolerance test, fasting insulin, HOMA-IR, lipid metabolism (HDL, LDL, triglycerides, Apo-B) appeared. By the 12th month of therapy, the CPAP group > 6 h/night had a statistically significant advantage in waist circumference, fasting blood glucose and uric acid. Differences between groups at control points persisted throughout the observation period. **Conclusions.** Long-term home-based CPAP therapy with sessions > 6 h/night has an advantage over therapy with sessions 4-6 h/night in achieving a rapid and pronounced improvement in metabolic profile and hormonal levels in patients with severe OSA.

Key words: obstructive sleep apnea, OSA, CPAP-therapy, WatchPAT-200, computer somnography, CSG, metabolic profile, hormonal levels

Conflict of interests

The authors declare no conflict of interests

Sources of funding

The authors declare no funding for this study

Article received on 13.05.2021

Accepted for publication on 09.08.2021

For citation: Gorbunova M.V., Babak S.L., Rebrova O.Yu. et al. Metabolic Profile Correction in Patients with Obstructive Sleep Apnea Depends on the Duration of CPAP Therapy Sessions. The Russian Archives of Internal Medicine. 2022; 12(1): 45-51. DOI: 10.20514/2226-6704-2022-12-1-45-51

АД — артериальное давление, ВДП — верхние дыхательные пути, ИАГ — индекс апноэ-гипопноэ сна, ИД — индекс десатураций, ИМТ — индекс массы тела, ЛПВП — липопротеиды высокой плотности, ЛПНП — липопротеиды низкой плотности, НПП — ночное полиграфическое исследование, ОАС — обструктивное апноэ сна, ОТ — объём талии, ОШ — окружность шеи, ПГТТ — пероральный глюкозотолерантный тест, ЧСС min — минимальная ночная частота сердечных сокращений, ЧСС max — максимальная ночная частота сердечных сокращений, CPAP — терапия постоянным положительным воздушно-носным давлением, ESS — Epworth sleepiness scale (Шкала сонливости Эпворта), HOMA-IR — индекс инсулинорезистентности, GCP — добросовестная клиническая практика, REM сон — сон с быстрым биением глазных яблок, STOP-BANG — шкала маркеров обструктивного апноэ сна, SpO₂ mean — средняя ночная сатурация, SpO₂ min — минимальная ночная сатурация, TSat90 — время на сатурации менее 90%

Введение

Обструктивное апноэ сна (ОАС), являясь распространённым гетерогенным хроническим заболеванием с циклическими дыхательными паузами (апноэ) и явлениями ночной гипоксемии/десатурации,

характеризуется фрагментацией сна, избыточной дневной сонливостью (ИДС), метаболическими и сердечно-сосудистыми нарушениями [1, 2]. Более того, ОАС прямо ассоциировано с увеличением риска развития фатальных и нефатальных сердечно-сосудистых

осложнений (ССО) [2, 3]. Терапия постоянным положительным воздушно-давлением (CPAP-терапия, англ. Continuous Positive Airway Pressure — CPAP) является основным методом лечения пациентов ОАС различной степени тяжести. Соблюдение режима CPAP-терапии играет решающую роль у пациентов ОАС в улучшении качества жизни, контроле артериального давления (АД), устранении ИДС [4]. Проведённый Rotenberg BW et al. (2016) анализ 82 рандомизированных клинических исследований (РКИ) показал, что несоблюдение режима CPAP-терапии уменьшало её эффективность у 1/3 пролеченных пациентов ОАС. Приверженность лечению была низкой у пациентов ОАС при минимальной выраженности симптомов, наличии разнородных метаболических нарушений, сопутствующих (коморбидных) неврологических расстройствах [5]. Парадоксально, но в большинстве РКИ анализу подвергались пациенты ОАС со среднетяжёлым течением, использующие CPAP-терапию не более трех месяцев, без оценки «метаболического профиля», даже при наличии нарушений углеводного и липидного обменов [6]. Целью нашего исследования явился анализ «метаболического профиля» пациентов с тяжёлым течением ОАС, учитывающий длительность ночных сеансов CPAP в течение 12 месяцев терапии.

Материалы и методы

Дизайн исследования. В ретроспективное исследование «случай-контроль» сравнения двух режимов CPAP-терапии путём подбора пар из числа пациентов с верифицированным тяжёлым ОАС (индекс апноэ-гиппноэ >30/ч), артериальной гипертензией, ожирением I-II степени по классификации ВОЗ (1997), подписавших информированное согласие, были сформированы две группы по 18 человек в каждой, сопоставимые по возрасту, антропометрическим и сомнографическим показателям, использующие CPAP-терапию 4-6 ч/ночь и более 6 ч/ночь соответственно. Пациенты получали CPAP-терапию в течение года, визиты осуществлялись на 3, 6 и 12 месяца. Критериями включения в исследование являлись: 1) мужской пол; 2) индекс апноэ-гиппноэ (ИАГ) >30/ч; 3) длительность CPAP-терапии >4 час/ночь на протяжении года наблюдения, 4) подписание информированного согласия. Подбор пар пациентов выполнялся по следующим критериям: 1) возраст ± 5 лет; 2) ИМТ ± 1 кг/м²; 3) окружность шеи (ОШ) ± 1 см; 4) ИАГ ± 10 /ч; 5) индекс десатураций (ИД) ± 5 соб./час; 6) время на сатурации менее 90% (TSat90) $\pm 5\%$.

Исследование выполнялось на кафедре фтизиатрии и пульмонологии лечебного факультета ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова» (МГМСУ им. А.И. Евдокимова МЗ РФ) на базе Больницы Центросоюза РФ (Москва), соответствовало стандартам добросовестной клинической практики (GCP) и принципам Хельсинкской декларации, было одобрено межвузовским этическим комитетом МГМСУ им. А.И. Евдокимова. Набор пациентов выполнялся с 2017 по 2020 гг.

Ночное полиграфическое исследование сна (НПГ). Для выявления обструктивного апноэ сна нами проводилась ночная полиграфия методом компьютерной сомнографии (КСГ), основанной на технологии определения эпизодов апноэ и их последствий по вариации изменений периферического артериального тона (PAT-технология) (от англ. peripheral arterial tone — PAT) в соответствии унифицированными правилами и рекомендациями AASM (от англ. American Academy of Sleep Medicine — AASM) [7, 8]. Диагностика ОАС выполнялась на мобильном аппаратном комплексе КСГ WatchPAT-200 (ItamarMedical, Caesarea, Израиль) с оригинальным программным обеспечением zzzPAT™SW ver. 5.1.77.7 (ItamarMedical, Caesarea, Израиль) путём регистрации основных респираторных полиграфических показателей в период 23:00 — 7:30. Индекс апноэ-гиппноэ сна (ИАГ) более 30/ч соответствовал тяжёлому течению ОАС. Оценка ночной десатурации ODI (от англ. oxygen desaturation index — ODI), средней и минимальной ночной сатурации (SpO₂), частоты сердечных сокращений (ЧСС), стадий сна выполнялась в соответствии с международными рекомендациями [9, 10].

Проведение CPAP-терапии. Оптимальный лечебный уровень CPAP-терапии титровался в домашних условиях с использованием аппаратов для автоматического выбора лечебного давления («PR System One REMstar Auto CPAP Machine with A-Flex» (Philips Respironics, США)) в течение 7 дней после диагностического исследования. Для оценки показателей комплаенса пациентов ОАС на 3 — 6 — 12 месяце CPAP-терапии нами использовалась оригинальная программа анализа комплаентности Encore Pro v.2.14 (Philips Respironics, США). Основными анализируемым параметром являлась длительность ночного сеанса CPAP-терапии с функцией авто-адаптации к вдоху и выдоху пациента (A-Flex), по которой пациенты разделялись на: 1) низко комплаентных < 4 ч/ночь; 2) средне комплаентных — от 4 до 6 ч/ночь; 3) высоко комплаентных >6 ч/ночь [11].

Лабораторная диагностика. Забор крови из вены у пациентов проводился утром, натощак, после 12 ч голодания. Лабораторные методы были стандартизованы, исследования выполнялись на одинаковом лабораторном оборудовании с использованием наборов реактивов компании «ИНВИТРО» с определением общего холестерина (ХС), липопротеидов низкой (ЛПНП) и высокой (ЛПВП) плотности, триглицеридов, мочевой кислоты, аполипопротеина В (Апо-В), С-реактивного белка (СРБ), лептина, тестостерона, инсулина, глюкозы натощак и через 2 часа после стандартного перорального глюкозотолерантного теста (ПГТТ). Индекс НОМА-IR рассчитывали по формуле: глюкоза натощак (ммоль/л) × инсулин натощак (мкЕд/мл) ÷ 22,5. Чувствительность к инсулину считалась нормальной при значении НОМА-IR ≤ 2,77.

Статистический анализ. Статистический анализ данных проводился с использованием коммерческих пакетов программ STATISTICA 13.0 (TIBCO Software Inc., США) и PASW Statistics v.18 (IBM, США).

Таблица 1. Характеристика групп пациентов до начала терапии
Table 1. Baseline patients' parameters

Анализируемый параметр/ Parameter	CPAP 4-6 час (hrs) (n=18)	CPAP >6 час (hrs) (n=18)	P, тест Манна-Уитни/ P, Mann-Whitney test
Возраст, годы/ Age, years	47 [43; 50]	46 [43; 47]	0,45
Индекс массы тела (ИМТ), кг/м²/ BMI, kg/m²	34,35 [31,6; 35,5]	33,1 [32,2; 35,3]	0,54
Окружность шеи (ОШ), см/ Neck circumference, cm	44,8 [43,5; 45,5]	45,0 [44,0; 45,5]	0,65
Окружность талии (ОТ), см/ Waist circumference, cm	111,75 [107; 117]	111,75 [108; 115]	0,70
Сонливость (ESS), баллы/ Epworth sleepiness scale (ESS), score	12 [9; 12]	12 [12; 13]	0,22
Висцеральное ожирение (ИВО)/ Visceral Adiposity Index, (VAI)	3,21 [2,98; 3,58]	3,3 [2,81; 3,49]	0,96
Данные компьютерной сомнографии/ Computer somnography data			
Индекс апноэ-гипопноэ ИАГ, соб/ч/ Apnoea-hypopnea index (AHI) (h ⁻¹)	50,2 [38,4; 56,2]	50,1 [39,4; 54,68]	0,87
Индекс десатураций ИД, соб/ч/ Oxygen desaturation index (ODI), (h ⁻¹)	38,25 [24,1; 51,3]	39,2 [21,2; 47,1]	0,55
TSat90, % от общего времени сна/ Percentage of time with oxygen saturation < 90%, (TSat90), %	23,0 [15,2; 29,1]	23,75 [5,2; 37,0]	0,95
SpO ₂ mean, %	91,0 [89,0; 92,0]	91,5 [89,0; 94,0]	0,42
SpO ₂ min, %	76,5,0 [73,0; 81,0]	73,5 [66,0; 83,0]	0,41
ЧСС min, уд/мин/ HR min, min ⁻¹	46,5 [45,0; 48,0]	46,5 [43,0; 50,0]	0,99
ЧСС max, уд/мин/ HR max, min ⁻¹	101,5 [94,0; 108,0]	101,0 [99,0; 102,0]	0,43
REM сон, %/ REM sleep, %	15,0 [13,6; 26,5]	14,6 [13,3; 20,4]	0,53
Поверхностный сон, %/ Light sleep, %	74,4 [59,3; 80,65]	75,7 [60,6; 81,1]	0,66
Глубокий сон, %/ Deep sleep, %	10,0 [6,03; 13,5]	7,6 [6,2; 11,6]	0,95
Данные лабораторных исследований/ Laboratory data			
Глюкоза крови натощак, ммоль/л/ Fasting blood glucose, mmol/l	5,6 [5,4; 5,9]	5,6 [5,4; 5,8]	0,75
ПГТТ, ммоль/л/ Oral glucose tolerance test, mmol/l	7,2 [6,2; 8,0]	7,4 [6,0; 8,0]	0,90
Инсулин натощак, мкЕд/мл/ Fasting insulin, µU/ml	16,9 [14,5; 20,3]	18,4 [15,3; 19,8]	1,00
НОМА-IR	4,5 [3,52; 5,14]	4,77 [3,6; 5,04]	0,96
ЛПВП, ммоль/л/ HDL, mmol/l	0,98 [0,92; 0,99]	0,95 [0,91; 1,0]	1,00
ЛПНП, ммоль/л/ LDL, mmol/L	3,49 [3,09; 3,72]	3,43 [3,11; 3,71]	0,91
Триглицериды, ммоль/л/ Triglycerides, mmol/L	2,29 [2,16; 2,42]	2,16 [2,11; 2,42]	0,48
Аполипопротеин В (Апо-В), г/л/ Apolipoprotein B, g/L	1,3 [1,26; 1,34]	1,36 [1,24; 1,44]	0,14
Мочевая кислота, мкмоль/л/ Uric acid, µmol/L	452,5[430,0;471,0]	460,5[432,0;470,0]	0,65
Тестостерон, нмоль/л/ Testosterone, nmol/l	7,93 [7,1; 8,79]	8,13 [7,44; 8,72]	0,41
Лептин, нг/мл/ Leptin, ng/ml	25,1 [19,8; 32,6]	27,7 [22,5; 34,5]	0,99

Примечание: данные представлены медианой и квартилями, Ме [Q1; Q3]
Note: data are presented as medians and quartiles, Me [Q1; Q3]

Таблица 2. Сравнение клинических и антропометрических показателей пациентов ОАС, получающих CPAP-терапию с разной длительностью сеансов
Table 2. Comparison of clinical and anthropometric parameters of OSA patients on CPAP therapy

Параметр/ Parameter	Группы/ Study group	3 месяц/ 3 month	6 месяц/ 6 month	12 месяц/ 12 month
	P, тест Манна-Уитни/ test Mann-Whitney			
Сонливость (ESS), баллы	CPAP 4-6 ч. (n=18)	9,5 [8; 11]	8 [7; 8]	7 [7; 8]
	CPAP >6 ч. (n=18)	7,5 [7; 9]	5 [4; 6]	3 [2; 5]
	P	0,0068	<0,0001	<0,0001
Индекс массы тела (ИМТ), кг/м ² / BMI, kg/m ²	CPAP 4-6 ч. (n=18)	34,3 [31,6; 35,5]	33,6 [31,1; 34,7]	32,7 [30,7; 34,1]
	CPAP >6 ч. (n=18)	32,3 [31,6; 34,0]	30,7 [29,4; 32,5]	29,1 [27,7; 31,5]
	P	0,11	0,0075	0,0009
Окружность шеи (ОШ), см/ Neck circumference, cm	CPAP 4-6 ч. (n=18)	44,8 [43,5; 45,5]	43,0 [43,0; 45,0]	43,0 [42,0; 44,0]
	CPAP >6 ч. (n=18)	43,0 [43,0; 44,0]	42,5 [42,0; 43,0]	42,0 [42,0; 42,0]
	P	0,0027	0,0025	0,0005
Окружность талии (ОТ), см/ Waist circumference, cm	CPAP 4-6 ч. (n=18)	111,75 [107; 117]	110,0 [104; 116]	109,0 [104; 114]
	CPAP >6 ч. (n=18)	111,0 [107; 114]	108,5 [104; 111]	105,0 [99; 107]
	P	0,45	0,22	0,02
Висцеральное ожирение (ИВО)/ Visceral Adiposity Index, (VAI)	CPAP 4-6 ч. (n=18)	3,21 [2,83; 3,58]	2,78 [2,53; 3,24]	2,52 [2,37; 2,89]
	CPAP >6 ч. (n=18)	2,94 [2,54; 3,19]	2,19 [2,01; 2,6]	1,76 [1,57; 1,96]
	P	0,21	0,0002	<0,0001

Примечание: данные представлены медианой и квартилями, Me [Q1; Q3]
Note: data are presented as medians and quartiles, Me [Q1; Q3]

Распределения количественных и качественных порядковых признаков (с числом рангов более 5) представлены медианами (Me) и квартилями (нижним, Q1, и верхним, Q3), качественных признаков — в виде абсолютного числа наблюдений (n) и доли (%) от общего числа пациентов в группе. Парное сравнение несвязанных групп по количественным и качественным порядковым (с числом рангов более 5) признакам проводилось с использованием непараметрического теста Манна-Уитни. Пороговым уровнем статистической значимости считался 0,05; при множественных сравнениях применялась поправка Бонферрони.

Результаты исследования

Межгрупповое сравнение показателей «метаболического профиля» (антропометрических, метаболических, гормональных) до начала CPAP-терапии показало сопоставимость групп (табл. 1).

Далее проводились сравнения групп по изучаемым показателям на трёх последующих визитах.

Клинические и антропометрические показатели

Сравнение пациентов изучаемых групп по показателю сонливости (ESS) и окружности шеи обнаруживает статистически значимую разницу к 3-му месяцу (табл. 2).

Клинически и статистически значимое преимущество CPAP >6 ч/ночь перед сеансами 4-6 ч. наблюдалось на 6-ом месяце по показателям ИМТ, ИВО, а на 12-ом месяце терапии — по уменьшению окружности талии. Возникшие в контрольных точках различия групп

сохранялись на всем протяжении наблюдения. Установленные закономерности свидетельствуют о преимуществе CPAP >6 ч/ночь в улучшении антропометрических показателей и редукции объёма висцерального жира.

Лабораторные показатели метаболических нарушений

Сравнение пациентов изучаемых групп по показателям углеводного, липидного, пуринового обменов и гормонального фона представлены в таблице 3.

Клинически и статистически значимое преимущество CPAP >6 ч/ночь перед более короткими сеансами наблюдались уже на 3-м месяце по показателям тестостерона, на 6-ом месяце — по показателям ПГТТ, НОМА-IR, липидного обмена (ЛПВП, ЛПНП, триглицериды, Апо-В), лептина, инсулина натощак; на 12-ом месяце — по показателям мочевой кислоты. Возникшие в контрольных точках различия групп сохранялись на всем протяжении терапии. Установленные закономерности свидетельствуют о преимуществе CPAP >6 ч/ночь в улучшении «метаболического профиля» и гормонального фона пациентов ОАС.

Обсуждение результатов

Признается, что CPAP-терапия, являясь терапией «первой линии» пациентов ОАС среднетяжёлого и тяжёлого течения, способна эффективно устранять нарушения сна, ночную гипоксемию, избыточную дневную сонливость (ИДС). Более того, CPAP-терапия положительно влияет на активность симпатической нервной системы и ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС), что тесно взаимосвязано с общим

энергетическим балансом [12]. Однако было установлено противоречие: либо пациенты ОАС снижали вес тела [13], либо нет [14]. В метаанализ Drager LF et al. (2015) вошли 25 РКИ, обобщающие данные о 3181 пациенте ОАС, которые использовали СРАР-терапию не более трех месяцев. Исследование показало возможность незначительного повышения ИМТ и веса у таких пациентов на фоне СРАР-терапии, что могло ухудшить «кардиометаболическое здоровье» при длительном (более шести месяцев) использовании респираторной поддержки [15]. Полученные в нашем исследовании результаты положительного влияния годичной

Таблица 3. Сравнение лабораторных показателей метаболических нарушений пациентов ОАС, получающих СРАР-терапию с разной длительностью сеансов
Table 3. Comparison of biochemical parameters of metabolic disorders in OSA patients on CPAP therapy

Параметр/ Parameter	Группы/ Study group	3 месяц/ 3 month	6 месяц/ 6 month	12 месяц/ 12 month
	P, тест Манна-Уитни/ test Mann-Whitney			
Показатели углеводного обмена/ Carbohydrate metabolism				
Глюкоза крови натощак, ммоль/л/ Fasting blood glucose, mmol/l	СРАР 4-6 ч. (n=18)	5,6 [5,4; 5,8]	5,6 [5,4; 5,8]	5,6 [5,4; 5,8]
	СРАР >6 ч. (n=18)	5,6 [5,4; 5,7]	5,5 [5,2; 5,7]	4,95 [4,6; 5,4]
	P	0,45	0,12	0,0002
ПГТТ, ммоль/л/ Oral glucose tolerance test, mmol/l	СРАР 4-6 ч. (n=18)	7,2 [6,2; 8,0]	7,2 [5,9; 8,0]	7,2 [5,9; 7,6]
	СРАР >6 ч. (n=18)	7,1 [6,0; 7,7]	5,95 [5,5; 6,5]	5,95 [5,5; 6,2]
	P	0,56	0,0089	0,0034
Инсулин натощак, мкЕд/мл/ Fasting insulin, µU/ml	СРАР 4-6 ч. (n=18)	16,2 [14,0; 19,5]	15,0 [12,9; 17,4]	14,2 [12,4; 16,8]
	СРАР >6 ч. (n=18)	16,2 [12,5; 18,2]	12,5 [10,2; 14,3]	9,4 [8,5; 10,8]
	P	0,34	0,019	<0,0001
НОМА-IR	СРАР 4-6 ч. (n=18)	4,24 [3,42; 4,94]	3,85 [3,01; 4,48]	3,64 [2,88; 4,25]
	СРАР >6 ч. (n=18)	4,11 [3,06; 4,59]	3,01 [2,42; 3,72]	2,01 [1,72; 2,59]
	P	0,33	0,02	<0,0001
Показатели липидного обмена/ Lipid metabolism				
ЛПВП, ммоль/л/ HDL, mmol/l	СРАР 4-6 ч. (n=18)	0,98 [0,92; 1,00]	0,99 [0,92; 1,06]	0,99 [0,96; 1,06]
	СРАР >6 ч. (n=18)	0,98 [0,96; 1,07]	1,13 [1,03; 1,17]	1,19 [1,09; 1,24]
	P	0,25	0,0016	<0,0001
ЛПНП, ммоль/л/ LDL, mmol/L	СРАР 4-6 ч. (n=18)	3,49 [3,08; 3,72]	3,48 [3,05; 3,71]	3,38 [2,98; 3,65]
	СРАР >6 ч. (n=18)	3,33 [3,03; 3,65]	2,9 [2,75; 3,21]	2,58 [2,38; 2,83]
	P	0,57	0,018	0,0003
Триглицериды, ммоль/л/ Triglycerides, mmol/L	СРАР 4-6 ч. (n=18)	2,25 [2,08; 2,42]	2,04 [1,93; 2,17]	1,86 [1,83; 1,97]
	СРАР >6 ч. (n=18)	2,04 [2,00; 2,34]	1,65 [1,61; 1,85]	1,51 [1,36; 1,57]
	P	0,12	<0,0001	<0,0001
Аполипопротеин В (Апо-В), г/л/ Apolipoprotein B, g/L	СРАР 4-6 ч. (n=18)	1,3 [1,26; 1,34]	1,29 [1,26; 1,33]	1,29 [1,23; 1,33]
	СРАР >6 ч. (n=18)	1,24 [1,19; 1,32]	1,19 [1,16; 1,26]	1,15 [1,13; 1,18]
	P	0,15	0,0017	<0,0001
Показатель пуринового обмена/ Purine metabolism				
Мочевая кислота, мкмоль/л/ Uric acid, µmol/L	СРАР 4-6 ч. (n=18)	452,5[427,0;471,0]	438,5[420,0;455,0]	429,5[414,0;448,0]
	СРАР >6 ч. (n=18)	452,0[428,0;462,0]	425,0[402,0;429,0]	381,0[361,0;401,0]
	P	0,84	0,053	<0,0001
Показатели гормонального фона/ Hormonal levels				
Тестостерон, нмоль/л/ Testosteron, nmol/l	СРАР 4-6 ч. (n=18)	7,93 [7,1; 8,79]	8,26 [7,61; 9,0]	9,11 [8,22; 10,1]
	СРАР >6 ч. (n=18)	9,63 [9,08; 10,68]	14,87 [12,46; 15,89]	19,22 [15,67; 22,17]
	P	0,0008	<0,0001	<0,0001
Лептин, нг/мл/ Leptin, ng/ml	СРАР 4-6 ч. (n=18)	24,9 [19,5; 32,6]	23,05 [18,2; 32,0]	23,7 [16,8; 26,7]
	СРАР >6 ч. (n=18)	26,4 [20,1; 30,5]	19,9 [17,3; 22,6]	12,6 [10,4; 13,6]
	P	0,70	0,031	<0,0001

Примечание: данные представлены медианой и квартилями, Me [Q1; Q3]
Note: data are presented as medians and quartiles, Me [Q1; Q3]

CPAP-терапии на метаболический профиль пациентов ОАС тяжёлого течения противоречат предыдущим данным [15], но полностью согласуются с результатами исследований последних лет, показавших, что продолжительность ночных сеансов CPAP-терапии является важным прогностическим фактором положительного влияния на метаболический профиль пациентов ОАС при длительном её проведении на дому [16 — 18]. Оригинальность нашего исследования заключается в установлении порогового значения ночной респираторной поддержки длительностью более 6 ч/ночь, способной эффективно контролировать и восстанавливать «метаболический профиль» пациентов с тяжёлым течением ОАС. По-нашему мнению, это позволит практикующему специалисту изменить лечебную стратегию CPAP-терапии в сторону расширения её длительности и запланировать диспансерное наблюдение за пациентами ОАС, реально выполнимое в амбулаторных условиях.

Вклад авторов:

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

Горбунова М.В. (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2039-0072>): вклад в разработку концепции и дизайна, роль автора в сборе, анализе и интерпретации данных, согласие автора быть ответственным за все аспекты работы

Бабак С.Л. (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6571-1220>): вклад в разработку дизайна, роль автора в анализе данных, ответственность за англоязычный перевод научного материала

Реброва О.Ю. (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6733-0958>): роль автора в проведении статистического анализа данных и интерпретации полученных результатов

Карнаушкина М.А. (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8791-2920>): роль автора в проведении всех видов функционального обследования пациентов и интерпретации полученных данных

Малявин А.Г. (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6128-5914>): роль автора в обосновании и написании рукописи, в проверке критически важного интеллектуального содержания, в окончательном утверждении для публикации 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

Gorbunova M.V. (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2039-0072>): contribution to the development of the concept and design, the author's role in the collection, analysis and interpretation of data, the author's consent to be responsible for all aspects of the work

Babak S.L. (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6571-1220>): contribution to design development, author's role in data analysis, responsibility for English translation of scientific material

Rebrova O.Yu. (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6733-0958>): the role of the author is in conducting statistical analysis and interpreting results

Karnaushkina M.A. (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8791-2920>): the role of the author in conducting all types of functional examination of patients and interpreting the data obtained

Malyavin A.G. (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6128-5914>): the role of the author in the justification and writing of the manuscript, in the verification of critical intellectual content, and in the final approval for publication of the manuscript

Список литературы / References:

- Gottlieb D.J., Punjabi N.M. Diagnosis and Management of Obstructive Sleep Apnea: A Review. *JAMA*. 2020; 323(14): 1389-1400. doi: 10.1001/jama.2020.3514.
- Mehra R. Sleep apnea and the heart. *Cleve Clin J Med*. 2019; 86(9 Suppl 1): 10-18. doi: 10.3949/ccjm.86.s1.03.
- Javaheri S., Barbe F., Campos-Rodriguez F. et al. Sleep Apnea: Types, Mechanisms, and Clinical Cardiovascular Consequences. *J Am Coll Cardiol*. 2017; 69(7): 841-858. doi: 10.1016/j.jacc.2016.11.069.
- Jamil S.M., Owens R.L., Lipford M.C. et al. ATS Core Curriculum 2020. *Adult Sleep Medicine*. *ATS Sch*. 2020; 1(4): 476-494. doi: 10.34197/ats-scholar.2020-0017RE.
- Rotenberg B.W., Murariu D., Pang K.P. Trends in CPAP adherence over twenty years of data collection: a flattened curve. *J Otolaryngol Head Neck Surg*. 2016; 45(1): 43. doi: 10.1186/s40463-016-0156-0.
- Labarca G., Dreyse J., Drake L. et al. Efficacy of continuous positive airway pressure (CPAP) in the prevention of cardiovascular events in patients with obstructive sleep apnea: Systematic review and meta-analysis. *Sleep Med Rev*. 2020; 52: 101312. doi: 10.1016/j.smrv.2020.101312.
- Kapur V.K., Auckley D.H., Chowdhuri S. et al. Clinical Practice Guideline for Diagnostic Testing for Adult Obstructive Sleep Apnea: An American Academy of Sleep Medicine Clinical Practice Guideline. *J Clin Sleep Med*. 2017; 13(3): 479-504. doi: 10.5664/jcsm.6506.
- Choi J.H., Lee B., Lee J.Y. et al. Validating the Watch-PAT for Diagnosing Obstructive Sleep Apnea in Adolescents. *J Clin Sleep Med*. 2018; 14(10): 1741-1747. doi: 10.5664/jcsm.7386.
- Zhang Z., Sowho M., Otvos T. et al. A comparison of automated and manual sleep staging and respiratory event recognition in a portable sleep diagnostic device with in-lab sleep study. *J Clin Sleep Med*. 2020; 16(4): 563-573. doi: 10.5664/jcsm.8278.
- Pillar G., Berall M., Berry R. et al. Detecting central sleep apnea in adult patients using WatchPAT-a multicenter validation study. *Sleep Breath*. 2020; 24(1): 387-398. doi: 10.1007/s11325-019-01904-5.
- Gagnadoux F., Pevernagie D., Jennum P. et al. Validation of the System One RemStar Auto A-Flex for Obstructive Sleep Apnea Treatment and Detection of Residual Apnea-Hypopnea Index: A European Randomized Trial. *J Clin Sleep Med*. 2017; 13(2): 283-290. doi: 10.5664/jcsm.6464.
- Chirinos J.A., Gurubhagavatula I., Teff K. et al. CPAP, weight loss, or both for obstructive sleep apnea. *N Engl J Med*. 2014; 370(24): 2265-75. doi: 10.1056/NEJMoa1306187.
- Loube D.I., Loube A.A., Erman M.K. Continuous positive airway pressure treatment results in weight loss in obese and overweight patients with obstructive sleep apnea. *J Am Diet Assoc*. 1997; 97(8): 896-7. doi: 10.1016/s0002-8223(97)00220-4.
- Quan SF, Budhiraja R, Clarke DP et al. Impact of treatment with continuous positive airway pressure (CPAP) on weight in obstructive sleep apnea. *J Clin Sleep Med*. 2013; 9(10): 989-93. doi: 10.5664/jcsm.3064.
- Drager L.F., Brunoni A.R., Jenner R. et al. Effects of CPAP on body weight in patients with obstructive sleep apnoea: a meta-analysis of randomised trials. *Thorax*. 2015; 70(3): 258-64. doi: 10.1136/thoraxjnl-2014-205361.
- Ou Q., Chen B., Loffler K.A. et al.; SAVE investigators. The Effects of Long-term CPAP on Weight Change in Patients With Comorbid OSA and Cardiovascular Disease: Data From the SAVE Trial. *Chest*. 2019; 155(4): 720-729. doi: 10.1016/j.chest.2018.08.1082.
- Budhiraja R, Quan S.F. Weighing the Impact of CPAP Therapy on Body Mass in Persons With OSA. *Chest*. 2019; 155(4): 657-658. doi: 10.1016/j.chest.2018.10.029.
- Aro M.M., Anttalainen U., Polo O. et al. Mood, sleepiness, and weight gain after three years on CPAP therapy for sleep apnoea. *Eur Clin Respir J*. 2021; 8(1): 1888394. doi: 10.1080/20018525.2021.1888394.

29 РОССИЙСКИЙ НАЦИОНАЛЬНЫЙ КОНГРЕСС

ЧЕЛОВЕК И ЛЕКАРСТВО

2022 / 04.04 - 07.04

ONLINE

CHELOVEKILEKARSTVO.RU

Реклама

Онлайн трансляция на официальном сайте

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

Подробная информация в вашем личном кабинете на официальном сайте Конгресса

www.chelovekilekarstvo.ru

А.В. Николаева*¹, Л.Т. Пименов¹, В.Г. Суфиянов²,
М.В. Дударев¹

¹ — ФГБУ ВО «Ижевская государственная медицинская академия» МЗ РФ, Ижевск, Россия

² — ФГБОУ ВО «Ижевский государственный технический университет
имени М.Т. Калашникова», Ижевск, Россия

ФАКТОРЫ РИСКА РАЗВИТИЯ РАННИХ СТРУКТУРНЫХ ИЗМЕНЕНИЙ СЕРДЕЧНО- СОСУДИСТОЙ СИСТЕМЫ У ПАЦИЕНТОВ ПЕРВИЧНЫМ ГИПОТИРЕОЗОМ

A.V. Nikolaeva*¹, L.T. Pimenov¹, V.G. Sufiyanov², M.V. Dudarev¹

¹ — Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education Izhevsk State Medical Academy
of the Ministry of Health of the Russian Federation, Izhevsk, Russia

² — Federal State Budgetary Institution of Higher Education «Kalashnikov Izhevsk State Technical University»,
Izhevsk, Russia

Risk Factors Promoting Early Cardiovascular Structure Disorders in Patients with Primary Hypothyroidism

Резюме

Цель. Выявление факторов, способствующих развитию ранних структурных изменений сердечно-сосудистой системы у пациентов первичным гипотиреозом в зависимости от компенсации заболевания. **Материалы и методы.** Обследовано 163 женщины с первичным гипотиреозом в возрасте 62 [55;67] лет, которые были разделены на группы: 1 группа — 54 пациентки в возрасте 62,0 [57;68] лет с субкомпенсированным заболеванием, 2 группа — 15 пациенток в возрасте 59 [53;66] лет с некомпенсированным заболеванием и 3 группа — 94 пациентки в возрасте 63 [53;66] лет с компенсированным гипотиреозом. Всем пациенткам выполнено физикальное обследование, трансторакальная эхокардиография, оценка продольной сократительной функции левого желудочка методом «speckle tracking», оценка функции эндотелия, липидного профиля. Проводился регрессионный анализ с использованием в качестве предикторов тиреотропного гормона, свободного Т4, возраста, давности заболевания, причины гипотиреоза, наличия менопаузы и натурального логарифма тиреотропного гормона, а в качестве зависимых переменных — ряда параметров состояния сердца и липидного обмена. **Результаты.** При проведении математического моделирования показано, что наибольшее значение в процессах ремоделирования миокарда левого желудочка у пациентов первичным гипотиреозом имеет сочетание таких параметров, как возраст, давность заболевания и уровень тиреотропного гормона. В то же время, значимое влияние на показатель величины комплекса интима медиа оказывает только возраст. **Заключение.** Модифицируемыми факторами, определяющими ремоделирование левого желудочка, морфофункциональное состояние стенки сосудов у пациентов гипотиреозом, являются индекс массы тела и уровень тиреотропного гормона, а немодифицируемыми — возраст и давность заболевания.

Ключевые слова: первичный гипотиреоз, модель поражения сердца, ремоделирование левого желудочка, липидный обмен

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 13.05.2021 г.

Принята к публикации 06.12.2021 г.

Для цитирования: Николаева А.В., Пименов Л.Т., Суфиянов В.Г. и др. ФАКТОРЫ РИСКА РАЗВИТИЯ РАННИХ СТРУКТУРНЫХ ИЗМЕНЕНИЙ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ СИСТЕМЫ У ПАЦИЕНТОВ ПЕРВИЧНЫМ ГИПОТИРЕОЗОМ. Архивъ внутренней медицины. 2022; 12(1): 53-61.

DOI: 10.20514/2226-6704-2022-12-1-53-61

*Контакты: Алла Витальевна Николаева, e-mail: allavn@inbox.ru

*Contacts: Alla V. Nikolaeva, e-mail: allavn@inbox.ru

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-4162-5416>

Abstract

Objective. To develop the pattern of early cardiovascular disorders in patients with primary hypothyroidism based on the analysis of relationship between patient's thyroid status and some functional cardiovascular parameters depending on compensation status. **Materials and methods.** The examination of 163 women aged 62 [55;67] years with primary hypothyroidism was performed. The patients were divided into groups: 1 group included 54 patients aged 62.0 [57;68] years with subcompensated disease, 2 group consisted of 15 patients aged 59 [53;66] years with non-compensated disease and 3 group included 94 patients aged 63 [53;66] years with compensated hypothyroidism. Physical examination, transthoracic echocardiography, assessment of global left ventricle longitudinal strain by speckle tracking method, endothelial function and laboratory tests were performed to all patients. Regression analysis using thyroid stimulating hormone, free T4, age, duration of the disease, cause of hypothyroidism, menopause presence and natural thyroid stimulating hormone logarithm as predictors and some cardiovascular parameters of heart condition and lipid metabolism as dependent variables was made. **Results.** Mathematic modeling demonstrated that the combination such factors as age, duration of disease and thyroid stimulating hormone level is the most important in left ventricle remodeling processes. However, the age only has significant influence on intima media thickness. **Conclusion.** Left ventricle remodeling, morphologic functional status of blood vessel wall and decrease of glomerular filtration rate are basically determined by such modified and non-modified factors as body mass index, age, duration of hypothyroidism and thyroid stimulating hormone level.

Key words: primary hypothyroidism, heart disorder pattern, left ventricle remodeling, lipid metabolism

Conflict of interests

The authors declare no conflict of interests

Sources of funding

The authors declare no funding for this study

Article received on 13.05.2021

Accepted for publication on 06.12.2021

For citation: Nikolaeva A.V., Pimenov L.T., Sufiyarov V.G. et al. Risk Factors Promoting Early Cardiovascular Structure Disorders in Patients with Primary Hypothyroidism. The Russian Archives of Internal Medicine. 2022; 12(1): 53-61. DOI: 10.20514/2226-6704-2022-12-1-53-61

АГ — артериальная гипертензия, ВКИМ — величина комплекса интима медиа, ДАД — диастолическое артериальное давление, ИММЛЖ — индекс массы миокарда левого желудочка, ИМТ — индекс массы тела, ЛЖ — левый желудочек, ОТС — относительная толщина стенки, ОХС — общий холестерин, ПА — плечевая артерия, ПДРГ — прирост диаметра артерии в пробе с реактивной гиперемией, САД — систолическое артериальное давление, Св.Т4 — свободный Т4, СКФ — скорость клубочковой фильтрации, ТГ — триглицериды, ТТГ — тиреотропный гормон, ХС ЛПВП — холестерин липопротеинов высокой плотности, ХС ЛПНП — холестерин липопротеинов низкой плотности, ХС не-ЛПВП — холестерин, не относящийся к липопротеинам высокой плотности, ФИ — фракция изгнания, GLPS AVRГ — усреднённая глобальная пиковая систолическая деформация, Ме — медиана, Q1 — 25-й процентиль, Q3 — 75-й процентиль

Болезни системы кровообращения являются основной причиной смерти не только в Российской Федерации, но и во всем мире [1]. В последние годы, наряду с уже хорошо известными факторами риска (курение, артериальная гипертензия (АГ), гиперхолестеринемия и т.д.), изучается роль других возможных факторов, влияющих на развитие и прогрессирование патологии сердечно-сосудистой системы [1]. Одним из факторов риска может выступать тиреоидная недостаточность. Мнения о том, является ли первичный гипотиреоз фактором риска развития сердечно-сосудистых явлений, до сих пор различны. Особенно много дискуссий вызывает значение субклинического гипотиреоза в качестве предиктора сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности, что, вероятно, связано с тем, что такое влияние чаще всего оценивается по суррогатным маркерам, например, нарушению липидного обмена, эндотелиальной дисфункции, повышению жесткости сосудистой стенки и сердечной деятельности [2-4].

Результаты некоторых наблюдательных исследований поддерживали гипотезу, что гипотиреоз ускоряет течение атеросклероза коронарных артерий [4]. Однако, по данным ряда авторов, субклинический гипотиреоз связан с повышенным риском сердечной недостаточности, но не с риском ишемической болезни сердца или атеросклерозом периферических сосудов, и нормализация ТТГ (тиреотропного гормона) у пожилых лиц не

оказывает значимых изменений на толщину интимы медиа и проявления атеросклероза сонных артерий [5].

В течение последних десятилетий была продемонстрирована роль гипотиреоза в формировании дисфункции сосудистого эндотелия, в также связь между дефицитом тиреоидных гормонов и развитием АГ и дисфункции левого желудочка (ЛЖ) [3-5].

Ряд авторов описывают умеренное повышение уровней триглицеридов и холестерина липопротеинов низкой плотности (ХС ЛПНП) у пациентов с субклиническим гипотиреозом по сравнению с эутиреоидными лицами [5]. С другой стороны, популяционное исследование, включавшее 1350 участников, не показало изменений среднего уровня общего холестерина (ОХС), триглицеридов (ТГ) и холестерина липопротеинов низкой плотности (ХС ЛПНП) у пациентов с субклиническим гипотиреозом в сравнении с эутиреоидными субъектами даже после коррекции по полу, возрасту и индексу массы тела (ИМТ) [6]. Однако, в этом же исследовании было выявлено, что средние уровни ТТГ были выше у лиц с дислипидемией, что указывает на взаимосвязь между ТТГ и ОХС, а также ТТГ и ХС ЛПНП у женщин с избыточной массой тела [6].

Данные об влиянии заместительной терапии на сердечно-сосудистую систему у пациентов с различными формами гипотиреоза также неоднозначны. В ряде исследований продемонстрировано, что назначение

левотироксина пациентам с субклиническим гипотиреозом приводит к достоверному снижению уровней ОХС и ХС ЛПНП [5]. Другие авторы показывают, что у пациентов в возрасте старше 80 лет с первичным гипотиреозом и сердечной недостаточностью заместительная терапия левотироксином увеличивает риск общей и сердечно-сосудистой смертности [7]. Отсутствуют данные, характеризующие состояние сердечно-сосудистой системы в зависимости от степени компенсации заболевания.

Цель работы: установить ведущие факторы риска формирования структурных изменений сердца и сосудов у пациентов первичным гипотиреозом в зависимости от его компенсации.

Материалы и методы

Обследовано 163 женщины с первичным гипотиреозом (диагностированным в соответствии с рекомендациями Российской ассоциации эндокринологов, 2021), причиной которого явился аутоиммунный тиреоидит у 104 (63,2%) пациентов (в 1-й группе — у 39 (72,2%), во 2-й группе — у 11 (73,3%) и в 3-й группе — у 64 (68,0%)), послеоперационный гипотиреоз — у 54 (33%) (у 15 (27,8%), у 4 (26,7%) и 29 (31,6%) соответственно) и диффузный зоб — в 3 (1,8%) случаях (у 3 (3,19%) только в 1-й группе).

Исследование представляет собой открытое, проспективное исследование, включающее три группы. Критериями включения в исследование явились согласие на участие в обследовании, наличие субкомпенсированного, некомпенсированного или компенсированного первичного гипотиреоза, возраст старше 18 лет, женский пол. Критерии не включения представляли собой наличие онкологических, системных заболеваний, декомпенсированной сердечной и легочной недостаточности, сахарного диабета. Исследование было выполнено в соответствии с принципами Хельсинской Декларации всемирной медицинской ассоциации. Протокол исследования был одобрен Локальным Этическим комитетом Ижевской государственной медицинской академии.

Все 163 пациентки, соответствующие критериям включения и не включения, были разделены на 3 группы. В 1-ю группу вошли 54 пациентки в возрасте 62,0 [57;68] лет с субкомпенсированным гипотиреозом (уровень ТТГ более 4,0 мкМЕ/л, свободный Т4 (св. Т4) более 10 пмоль/л), во 2-ю группу — 15 пациенток в возрасте 59 [53;66] лет с некомпенсированным гипотиреозом (ТТГ более 10 мкМЕ/л, св. Т4 менее 10 пмоль/л и в 3-ю группу — 94 пациентки в возрасте 63 [53;66] лет с компенсированным на фоне заместительной терапии левотироксином заболеванием (ТТГ более 4 мкМЕ/л и св. Т4 более 10 пмоль/л) [2]. Все пациентки принимали препараты левотироксина. Менопаузальную гормональную терапию пациентки не получали.

При оценке сопутствующей терапии выявлено, что пациентам во всех обследованных группах практически не назначались статины, бета-блокаторы достоверно

чаще были назначены в группе пациентов с декомпенсированным гипотиреозом, тогда как доля пациентов, получающих терапию ингибиторами ангиотензин-превращающего фермента, блокаторами рецепторов ангиотензина 2, антагонистами кальция, диуретиками и комбинированную терапию существенно не различалась в 1-й, 2-й и 3-й группах (таблица 4).

Всем пациентам было проведено комплексное общеклиническое обследование с подсчетом ИМТ, определение ОХ, ТГ, ХС ЛПНП и холестерина липопротеинов высокой плотности (ХС ЛПВП), холестерина, не относящегося к холестерину липопротеинов высокой плотности (ХС не-ЛПВП). Трансторакальная эхокардиография проводилась в соответствии с рекомендациями Европейской и Американской ассоциации эхокардиографии на ультразвуковом аппарате Vivid 7 Dimension (GE Healthcare, США) матричным секторным датчиком M4S с фазированной решёткой и частотой сканирования 1.5-4.3 МГц [8]. Рассчитывалась относительная толщина стенки ЛЖ (ОТС ЛЖ), фракция изгнания (ФИ) по Simpson, масса миокарда ЛЖ (согласно рекомендациям Американской ассоциации эхокардиографии, ASE, 2016), индекс массы миокарда ЛЖ (ИММЛЖ). Продольная систолическая деформация (Longitudinal Strain) ЛЖ оценивалась с использованием интегрированной в ультразвуковом сканере рабочей станции ECHOPAC версии ВТ-08 в приложении автоматизированного создания функциональных изображений. Работа программы основана на технологии Speckle Tracking (отслеживание пятна). В качестве показателя глобальной продольной систолической функции ЛЖ рассматривалась усреднённая глобальная пиковая систолическая деформация (GLPS AVRГ) [9]. Функцию эндотелия оценивали методом доплеровского сканирования плечевой артерии (ПА) на аппарате Esaote MyLab 70 (Италия) ультразвуком в покое и при реактивной гиперемии после трехминутного пережатия сосудов плеча манжеткой. Поток-зависимую дилатацию рассчитывали как отношение изменения диаметра ПА в течение реактивной гиперемии к диаметру артерии в покое, выраженному в процентах к исходному диаметру. Нормальным показателем при проведении пробы с реактивной гиперемией считался прирост диаметра артерии на 10% и более (ПДРГ). Также определяли величину комплекса интима медиа (ВИМ) [10].

Статистическая обработка проведена с помощью программ MS Excel, STATISTICA 10.0 Statsoft и RStudio с использованием непараметрических критериев. Для описания количественных признаков в группе вычисляли медиану, 1-й и 3-й процентиля (Me [1Q; 3Q]). Для сравнения независимых выборок применяли критерий Манна-Уитни и критерий Краскелла-Уоллиса для множественных сравнений. Непараметрический корреляционный анализ проводился с использованием рангового коэффициента корреляции Спирмена. Вывод о статистической значимости делали при $p < 0,05$.

Регрессионный анализ проводился в статистическом пакете RStudio на основе стандартной библиотеки «stats». Методом перебора всех возможных комбинаций факторов были построены линейные и квадратичные модели.

Таблица 1. Исследуемые факторы, предположительно оказывающие влияние на сердечно-сосудистую систему у больных гипотиреозом
Table 1. The Factors Probable Affected Cardiovascular System in Patients with Hypothyroidism

Обозначение/ Symbol	Название/ Name
X_1	ТТГ/ TSH
X_2	Св.Т4/ fT4
X_3	Возраст/ Age
X_4	Давность/ Duration
X_5	Диагноз/ Diagnosis
X_6	Наличие менопаузы/ Menopause
$X_8 = \ln X_1$	TTT_ln/ TSH_ln

Примечание: ТТГ — тиреотропный гормон, св.Т4 — свободный тироксин, TTT_ln — линейный логарифм тиреотропного гормона
Note: TSH — thyroid stimulating hormone, fT4 — free L-thyroxine, TSH_ln — linear logarithm of thyroid stimulating hormone

После построения квадратичных моделей, незначимые взаимодействия исключались пошаговым методом. При проведении регрессионного анализа в качестве показателей, предположительно оказывающих влияние на сердечно-сосудистую систему, были взяты факторы, представленные в таблице 1 и обозначенные как X_i , $i = \overline{1,7}$. В качестве зависимых переменных (откликов) использовались следующие показатели, представленные в таблице 2 и обозначенные как Y_i , $i = \overline{1,11}$. Качество моделей определялось по исправленному коэффициенту детерминации R^2_{adj} и чем ближе значение R^2_{adj} к 1, тем более адекватно модель описывала зависимость между откликом и факторами. С помощью R^2_{adj} также судили о доле вариации отклика, объясняемой исследуемыми факторами [11].

Результаты

Сравнительная клинико-демографическая характеристика обследованных пациентов представлена в таблице 3. Средний возраст обследованных пациентов составил 62 [55;67] года, значимых отличий между группами выявлено не было. Давность заболевания в среднем составила 5 [1;13] лет, пациенты с компенсированным гипотиреозом болели достоверно дольше, чем пациенты в других группах. Средняя доза левотироксина была 50 [50;100] мкг, причем дозировка левотироксина в группе компенсированного и субкомпенсированного гипотиреоза значимо отличалась. Несмотря на отсутствие компенсации, пациентки 2-й группы принимали достаточно высокую дозу левотироксина (таблица 3). Определить причины и длительность декомпенсации или субкомпенсации не представляется возможным, поскольку пациентки 1-й и 2-й групп

Таблица 2. Зависимые переменные, изученные у больных гипотиреозом
Table 2. Dependent Variables Studied in Patients with Hypothyroidism

Обозначение/ Symbol	Название/ Name	R^2_{adj}	p-значение/ p-value
Y_1	Прирост диаметра в пробе с реактивной гиперемией/ Diameter increase in reactive hyperemia test	0,338	<0,001
Y_2	ОХС/ Total cholesterol	0,118	0,007
Y_3	ТГ/ Triglycerides	0,001	0,277
Y_4	ХС ЛПНП/ Cholesterol LDL	0,123	0,003
Y_5	ХС ЛПВП/ Cholesterol HDL	0,050	0,042
Y_6	ХС-неЛПВП/ Cholesterol non-HDL	0,040	0,044
Y_7	СКФ/ Glomerular filtration rate	0,241	<0,001
Y_8	ИМТ/ Body mass index	0,049	0,023
Y_9	GLPS AVRГ	0,064	0,024
Y_{10}	ОТС/ Relative wall thickness	0,099	<0,001
Y_{11}	ИММЛЖ/ Left ventricular mass index	0,513	<0,001
Y_{12}	ВКИМ/ Complex intima media value	0,306	<0,001

Примечание: ОХС-общий холестерин, ТГ-триглицериды, ХС ЛПНП — холестерин липопротеинов низкой плотности, ХСЛПВП — холестерин липопротеинов высокой плотности, ХС не-ЛПВП — холестерин, не относящийся к липопротеинам высокой плотности, ИМТ — индекс массы тела, GLPS AVRГ — глобальная продольная сократительная способность миокарда левого желудочка, ОТС — относительная толщина стенки левого желудочка, ИММЛЖ — индекс массы миокарда левого желудочка, ВКИМ — величина комплекса интима-медиа
Note: GLPS AVRГ — global left ventricle longitudinal strain average

обследовались нерегулярно и периодически пропускали прием препаратов.
ИМТ у обследованных пациентов в среднем составил 29,14 [25,2; 32,9] кг/м², в группе некомпенсированного гипотиреоза масса тела была значимо выше, чем в остальных группах. Среди обследованных пациентов у 71 (43,5%) было выявлено ожирение 1 степени и выше, у 49 (30,0%) пациентов — избыточная масса тела, различия по частоте встречаемости ожирения и избыточной массы тела между группами не значимы (таблица 4).
Средние значения офисного систолического артериального давления (САД) составили 140 [130; 159] мм рт.ст., диастолического (ДАД) — 85 [80, 92] мм рт.ст., однако от компенсации заболевания уровень артериального давления не зависел.
В целом, АГ была выявлена у 114 (69,9%) у обследованных пациенток, причем, значимых различий между группами по этому показателю не было. У 92 (56,4%) пациентов АГ отмечалась до развития первичного гипотиреоза.

Таблица 3. Клинико-демографические характеристики обследованных больных
Table 3. Clinical and Demographic Characteristics of Examined Patients

Показатель/ Parameter	Вся выборка/ All sample (n=189)	Группа 1/ Group 1 (n=70)	Группа 2/ Group 2 (n=25)	Группа 3/ Group 3 (n=94)	Критерий Краскелла- Уоллиса, H, p	Значение p/ p-value
Возраст, годы/ Age, years	62[55;67]	62,0[57;68]	59[53;66]	63[53;66]	1,4 p=0,49	$p_{12}=0,15$ $p_{13}=0,9$ $p_{23}=0,2$
Давность, годы/ Duration, years	5 [1;13]	4 [1;10]	5[0,4;10]	8,0 [4;15]	9,2 p=0,001	$p_{12}=0,33$ $p_{13}=0,02$ $p_{23}=0,014$
Доза левотироксина, мкг/ Levothyroxine dose, µg	50 [50;100]	50 [50;75]	75 [50;100]	50 [50;100]	8,3 p=0,01	$p_{12}=0,1$ $p_{13}=0,006$ $p_{23}=0,8$
Тиреотропный гормон, мМЕд/л/ Thyroid stimulating hormone, mIU/L	4,1 [1,97;9,1]	8 [5,06;10,6]	30 [17,9;44,0]	1,96 [0,74;2,8]	117,73 p=0,000	$p_{12}=0,0001$ $p_{13}=0,0001$ $p_{23}=0,0001$
Свободный Т4, пмоль/л/ Free T4, pM/L	13,6 [11,2;16,0]	13,8 [11,2;17,5]	7,9 [6,5;10,2]	14,4 [13,1;17,2]	19,59 p=0,0001	$p_{12}=0,0002$ $p_{13}=0,05$ $p_{23}=0,001$
Индекс массы тела, кг/м ² / Body mass index kg/m ²	29,14 [25,2;32,9]	29,3 [25,0;32,8]	35,17 [26,9;38,9]	28,6 [25,9;32,7]	5,4 p=0,05	$p_{12}=0,003$ $p_{13}=0,85$ $p_{23}=0,0006$
Систолическое артериальное давление, мм рт.ст./ Systolic blood pressure, mm Hg	140 [130; 159]	140,0 [127;157]	140,0 [120; 165]	144,5 [132; 160]	1,57 p=0,45	$p_{12}=0,95$ $p_{13}=0,43$ $p_{23}=0,69$
Диастолическое артериальное давление, мм рт.ст./ Dyastolic blood pressure, mm Hg	85 [80; 92]	80,0 [77; 90]	90 [80; 94]	83,5 [75; 92]	2,6 p=0,26	$p_{12}=0,95$ $p_{13}=0,43$ $p_{23}=0,69$

Примечание: p_{12} , p_{13} , p_{23} — p-значение — достоверность различия средних между соответствующими группами
Note: p_{12} , p_{13} , p_{23} — p-values– significant differences between respective groups

Таблица 4. Качественные показатели в обследованных группах
Table 4. Qualitative characteristics in examined groups

Показатель/ Parameter	Вся выборка/ Total sample n=163	Группа 1/ Group 1 n=54	Группа 2/ Group 2 n=15	Группа 3/ Group 3 n=94	Хи-квадрат, значение p/ Chi-square, p-value
Артериальная гипертензия/ Arterial hypertension (n, %)	114 (69,9%)	36 (66,6%)	9 (60%)	69 (73,4%)	$\chi^2 12=0,23$, $p12=0,63$ $\chi^2 13=0,76$, $p13=0,38$ $\chi^2 23=1,14$, $p23=0,28$
Ожирение/ Obesity (n, %)	71 (43,5;)	22 (40,7%)	9 (60%)	40 (42,5%)	$\chi^2 12=1,76$, $p12=0,18$ $\chi^2 13=0,05$, $p13=0,83$ $\chi^2 23=1,76$, $p23=0,18$
Избыточная масса тела/ Overweight (n, %)	49 (30,0%)	13 (24,07%)	6 (40%)	30 (31,9%)	$\chi^2 12=1,49$, $p12=0,22$ $\chi^2 13=1,02$, $p13=0,31$ $\chi^2 23=0,38$, $p23=0,53$
Стенокардия напряжения / Angina (n, %)	55 (33,7%)	21 (38,8%)	5 (33,3%)	29 (30,8%)	$\chi^2 12=1,24$, $p12=0,26$ $\chi^2 13=1,02$, $p13=0,31$ $\chi^2 23=0,04$, $p23=0,84$
Инфаркт миокарда в анамнезе/ History of myocardial infarction (n, %)	7 (4,3%)	3 (5,5%)	0 (0%)	4 (4,2%)	$\chi^2 12=0,87$, $p12=0,35$ $\chi^2 13=0,13$, $p13=0,72$ $\chi^2 23=0,66$, $p23=0,41$
Острое нарушение мозгового кровообращения в анамнезе/ History of Stroke (n, %)	8 (4,9%)	4 (7,4%)	0)0%)	4 (4,2%)	$\chi^2 12=1,18$, $p12=0,27$ $\chi^2 13=0,67$, $p13=0,41$ $\chi^2 23=0,66$, $p23=0,41$

Примечание: $\chi^2 12$, $\chi^2 13$, $\chi^2 23$ — значения хи-квадрат между соответствующими группами, p_{12} , p_{13} , p_{23} — p-значение — достоверность различий между соответствующими группами
Note: $\chi^2 12$, $\chi^2 13$, $\chi^2 23$ — Chi-square values between respective groups, p_{12} , p_{13} , p_{23} — p-values– significant differences between respective groups

Таблица 5. Показатели липидного профиля у обследованных больных
Table 5. Lipid Parameters in Examined Patients

Показатель/ Parameter	Вся выборка/ All sample	Группа 1/ Group 1	Группа 2/ Group 2	Группа 3/ Group 3	Критерий Крас- келла-Уоллиса/ Kruskal-Wallis test, H, p	Значение p/ p-values
ОХС ммоль/л/ Total cholesterol, mM/L	6,1 [5,4;7,0]	6,05 [5,3;6,9]	7,1 [6,0; 8,5]	6,1 [5,4;6,7]	4,26, p=0,23	$p_{12} = 0,16$ $p_{13}=0,8$ $p_{23}=0,12$
ТГ, ммоль/л/ Triglycerides, mM/L	1,4 [1,0;1,96]	1,35 [0,99; 1,98]	1,45 [1,1; 2,4]	1,4 [1,0; 1,9]	0,7, p=0,7	$p_{12} = 0,29$ $p_{13}=0,63$ $p_{23}=0,48$
ХС ЛПНП, ммоль/л/ LDL cholesterol, mM/L	3,9 [3,26;4,8]	3,9 [3,4; 4,9]	5,1 [4,8; 5,3]	3,8 [3,2; 4,58]	6,64, p=0,03	$p_{12} = 0,04$ $p_{13}=0,65$ $p_{23}=0,016$
ХС ЛПВП, ммоль/л/ HDL cholesterol, mM/L	1,64 [1,32;1,9]	1,6 [1,4; 1,82]	1,73 [1,3; 2,05]	1,67 [1,25; 1,98]	0,24, p=0,88	$p_{12} = 0,66$ $p_{13}=0,68$ $p_{23}=0,49$
ХС не-ЛПВП, ммоль/л/ Non-HDL cholesterol, mM/l	4,51 [3,7;5,3]	4,67 [3,59; 5,47]	4,98 [3,7; 5,76]	4,4 [3,8; 5,13]	0,69, p=0,7	$p_{12} = 0,61$ $p_{13}=0,95$ $p_{23}=0,52$

Примечание: p_{12} , p_{13} , p_{23} — p-значение — достоверность различия средних между соответствующими группами
ОХС — общий холестерин, ТГ — триглицериды, ХС ЛПНП — холестерин липопротеинов низкой плотности, ХС ЛПВП — холестерин липопротеинов высокой плотности,
ХС не-ЛПВП — холестерин, не относящийся к липопротеинам высокой плотности
Note: p12, p13, p23 — p-values— significant differences between respective groups, LDL — low density lipids, HDL — high density lipids

Стенокардия напряжения различных функциональ-
ных классов выявлена в анамнезе у 55 (33,7%) пациентов.
Инфаркт миокарда перенесли 8 (4,2%) пациентов, острое
нарушение мозгового кровообращения — 8 (4,7%) паци-
ентов, значимых различий по частоте этих событий в об-
следованных группах не отмечено (табл. 4).

При оценке липидного спектра выявлено повы-
шение средних значений общего холестерина до 6,1
[5,4;7,0] ммоль/л. У пациентов с некомпенсированным
гипотиреозом выявлена тенденция к более выражен-
ному повышению общего холестерина по сравнению
с компенсированным и субкомпенсированным забо-
леванием, а также значимое повышение ХС ЛПНП до
5,1 [4,8; 5,3] ммоль/л по сравнению с двумя другими
группами. Кроме того, во всей популяции обследован-
ных пациентов ХС не-ЛПВП повышался до 4,51 [3,7;5,3]
ммоль/л при находящихся в пределах референсных зна-
чений уровнях ТГ 1,4 [1,0;1,96] ммоль/л и ХС ЛПВП 1,64
[1,32;1,9] ммоль/л (таблица 5).

Как видно из таблицы 6, увеличение среднего зна-
чения толщины ВКИМ до 1,1 [0,9; 1,2] мм выявлено во
всех группах обследованных пациентов, вне зависимо-
сти от уровня ТТГ.

Нарушение функции эндотелия в виде снижения
среднего значения прироста диаметра плечевой артерии
в пробе с реактивной гиперемией (ПДРГ) менее 10% вы-
явлено во всех группах обследованных пациентов, в том
числе и в общей выборке вне зависимости от уровня
ТТГ, различия между группами не значимы (таблица 6).

Фракция изгнания во всех группах находилась
в пределах референсных значений, в группе пациен-
ток с некомпенсированным гипотиреозом отмечалось
снижение показателя по сравнению с таковым в группе
с субкомпенсированным и компенсированным гипоти-
реозом (таблица 6).

Признаки ремоделирования левого желудочка вы-
являлись у пациентов всех сравниваемых групп; сред-
нее значение ИММЛЖ у обследованных составило 96,8
[81,2; 113,2] г/м², а среднее значение ОТС 0,38 [0,35;0,41]
(таблица 6). В группе некомпенсированного гипоти-
реоза ИММЛЖ был значимо выше, чем в двух других
группах.

Нарушение диастолического наполнения ЛЖ в виде
снижения соотношения Ve/Va менее 1,0 выявлено у 121
(74,2%) пациентов (у 39 (72,24%), 11 (73,3%) и 78 (82,9%)
пациентов 1-й, 2-й и 3-й групп соответственно), разли-
чия между группами были не значимы (таблица 6).

Глобальная сократительная способность миокарда
левого желудочка во всей обследованной выборке со-
ставила -19,4 [-20,4; -16,6] %, причем в группе субком-
пенсированного гипотиреоза показатель был значимо
ниже, чем у пациентов с компенсацией заболевания.
В 1-й группе выявлено 17 (31,4%) пациентов со сниже-
нием GLPS AVRГ менее 19%, во 2-й группе — 4 (26,6%)
пациентов и в 3-й группе — 27 (28,7%) пациентов.

Были зарегистрированы следующие значимые кор-
реляции: между возрастом и ВКИМ ($r=0,54$, $p=0,00006$),
между ИМТ и GLPS AVRГ ($r=0,32$, $p=0,0009$), между
ВКИМ и ОТС ($r=0,36$, $p=0,0004$), а также отрицатель-
ные корреляционные взаимосвязи между возрастом
и между уровнем ХС ЛПВП и ИМТ ($r=-0,33$, $p=0,00006$),
между уровнем св.Т4 и ИММЛЖ ($r=-0,39$, $p=0,0002$).

Квадратичные модели для ИММЛЖ, ПДРГ и ВКИМ
имели наибольшие значения R^2_{adj} и являлись значимы-
ми на уровне $p<0,001$. Доли вариации отклика, объ-
ясняемые исследуемыми факторами, составили для
ИММЛЖ — 51,3%, ПДРГ — 33,8% и ВКИМ — 30,5%.

Значимые коэффициенты ($p<0,05$) регрессионной
модели зависимости ИММЛЖ от рассматриваемых
факторов представлены в таблице 6.

Таблица 6. Изученные показатели эхокардиографии, функции эндотелия у больных гипотиреозом
Table 6. Investigated Parameters of Echocardiography, Endothelium Function in Patients with Hypothyroidism

Показатель/ Parameter	Вся выборка/ All sample	Группа 1/ Group 1	Группа 2/ Group 2	Группа 3/ Group 3	Критерий Крас- келла-Уоллиса/ Kruskall-Wallis test, H, p	Значение p/ p-values
Фракция изгнания, % по Simpson/ Ejection fraction, % by Simpson	65,7 [62,0; 69,0]	66,5 [62,5; 70,0]	61,0 [60,5; 68,0]	66,0 [63,0; 69,0]	5,19, p=0,07	p ₁₂ =0,03 p ₁₃ =0,84 p ₂₃ =0,03
ИММЛЖ, мг/м ² / Left ventricular mass index, mg/m ²	96,8 [81,2; 113,2]	98,5 [85,4; 116]	130,7 [113,1; 160,4]	96,6 [81,1; 112,0]	9,2 p=0,0098	p ₁₂ =0,001 p ₁₃ =0,86 p ₂₃ =0,001
ОТС, см/ Relative wall thicknes, cm	0,38 [0,35;0,41]	0,38 [0,35; 0,40]	0,44 [0,35; 0,45]	0,39 [0,36; 0,42]	6,5, p=0,03	p ₁₂ =0,03 p ₁₃ =0,12 p ₂₃ =0,053
GLPS AVRГ, %	-19,8 [-21,6; -18,3]	-19,4 [-20,4; -16,6]	-17,0 [-20,0; -14,2]	-20,0 [-21,9; -18,5]	5,07, p=0,07	p ₁₂ =0,78 p ₁₃ =0,37 p ₂₃ =0,03
ПДРГ/ Diameter increase in reactive hyperemia test, %	8,0 [4,65; 12,8]	6,8 [3,2; 12,9]	11,1 [6,5; 13,3]	7,8 [4,9; 12,1]	0,8,p=0,8	p ₁₂ =0,89 p ₁₃ =0,80 p ₂₃ =0,90
ВКИМ, мм/ Complex intima media value, mm	1,1 [0,9; 1,2]	1,1 [1,1; 1,2]	1,1 [0,7; 1,2]	1,1 [0,9; 1,2]	1,9 p=0,38	p ₁₂ =0,20 p ₁₃ =0,31 p ₂₃ =0,43
Ve/Va	0,78 [0,66; 0,87]	0,76 [0,64; 0,87]	0,71 [0,59; 1,19]	0,79 [0,66; 0,88]	0,4, p=0,81	p ₁₂ =0,28 p ₁₃ =0,56 p ₂₃ =0,44

Примечание: p_{12}, p_{13}, p_{23} — p -значение — достоверность различия средних между соответствующими группами
ИММЛЖ — индекс массы миокарда левого желудочка, ОТС — относительная толщина стенки левого желудочка, GLPS AVRГ — глобальная продольная сократительная способность миокарда левого желудочка, ПДРГ — прирост диаметра артерии в пробе с реактивной гиперемией, ВКИМ — величина комплекса интима медиа, Ve/Va — соотношение скорости движения латеральной части фиброзных колец митрального клапана в фазе раннего (Ve) и предсердного (Va) диастолического наполнения
Note: p_{12}, p_{13}, p_{23} — p -values — significant differences between respective groups, GLPS AVRГ — global left ventricle longitudinal strain average

Таблица 7. Значимые
коэффициенты квадратичной
модели для ИММЛЖ $\hat{Y}_{11}$
Table 7. Significant ratios for Quadratic
Model of the Left ventricular mass
index $\hat{Y}_{11}$

Переменные/ Variables	Коэффици- енты регрес- сии b_i / Regression Ratio b_i	p -значение/ p-value
X_3	1,296	<0,001
X_4	2,426	0,067
$X_{5,1}$	803,8	0,009
$X_{5,2}$	45,19	0,318
X_8	-32,99	0,002
$X_1 \cdot X_3$	0,028	0,017
$X_1 \cdot X_4$	-0,094	<0,001
$X_1 \cdot X_{5,1}$	-0,947	0,821
$X_1 \cdot X_{5,2}$	1,196	0,006
$X_2 \cdot X_8$	1,133	0,010
$X_3 \cdot X_{5,1}$	-14,23	0,012
$X_3 \cdot X_{5,2}$	-0,830	0,233

Примечание: X_3 — Возраст, X_4 — Давность,
 X_5 — Диагноз, X_8 — линейный логарифм ТТГ_{ln}
Note: X_3 — Age, X_4 — Duration, X_5 — Diagnosis,
 X_8 — linear logarithm TSH_{ln}

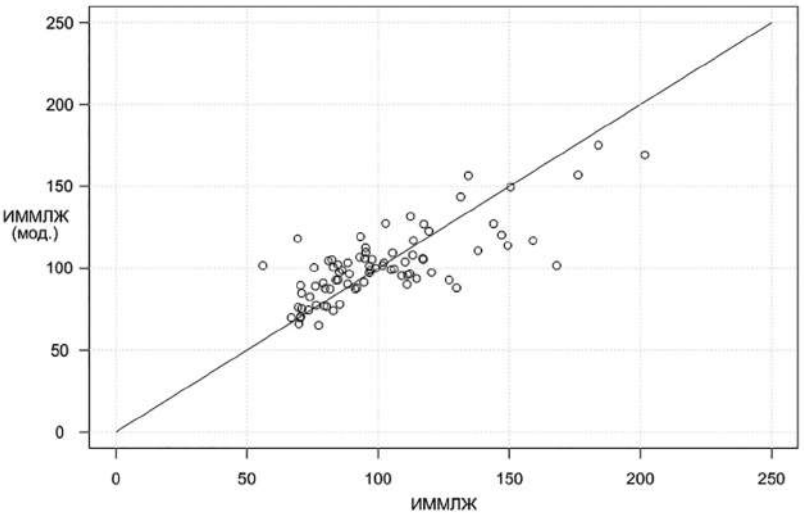


Рисунок 1. Зависимость между модельными и реальными значениями ИММЛЖ
Figure 1. Relationship Between the Model and Actual Values of the Left ventricular Mass Index

Примечание: ИММЛЖ (мод.) — модель индекса массы миокарда левого желудочка, ИММЛЖ — индекс массы миокарда левого желудочка
Note: ИММЛЖ (мод.) — Left ventricular mass index model, ИММЛЖ — Left ventricular mass index

Как видно из таблицы 6, наиболее значимыми факторами на уровне $p < 0,001$, оказывающими влияние на ИММЛЖ, являлся фактор возраста и взаимодействие факторов ТТГ и давности заболевания. Для включения в регрессионную модель (таблица 6), номинальные дискретные переменных X_5 и X_6 были преобразованы в бинарные фиктивные переменные соответственно $(X_{5,1}, X_{5,2})$ и $(X_{6,1}, X_{6,2})$.

Как видно из рисунка 1, модель позволяет удовлетворительно воспроизводить значения ИММЛЖ по исследуемым факторам для рассматриваемой группы пациентов.

Значимым фактором на уровне $p < 0,001$, оказывающим влияние на ВКИМ оказался только фактор возраста.

Обсуждение

По данным ряда исследований пациенты с гипотиреозом имеют различную частоту развития артериальной гипертензии, ишемической болезни сердца, сердечной недостаточности, причем влияние заместительной терапии на суррогатные маркеры прогрессирования поражения сердечно-сосудистой системы расценивается неоднозначно [3,4,5, 14]. Мнения авторов относительно характера и выраженности гемодинамических и липидных нарушений в зависимости от степени тиреоидной недостаточности также различны [5, 7 15]. По нашим данным чаще всего пациенты с гипотиреозом — это женщины в периоде постменопаузы, у которых выявляется АГ — с частотой 69,9%, ИБС — с частотой 33,7%, перенесшие инфаркт миокарда и острое нарушение мозгового кровообращения — с частотой 4,3% и 4,9%, соответственно.

Кроме того, у пациентов с первичным гипотиреозом выявляются такие факторы риска как ожирение (43,5%), избыточная масса тела (30%), повышение уровня общего холестерина, холестерина ЛПНП, холестерина, не относящегося к ЛПВП при нормальном уровне холестерина ЛПВП и триглицеридов, что согласуется с данными других авторов [6, 12].

Следует отметить, что степень тиреоидной недостаточности оказывает значимое влияние на выраженность нарушений липидного обмена, структурные изменения левого желудочка, однако при компенсированном заболевании не происходит полной нормализации этих показателей. Помимо этого, доза левотироксина также не оказывает значимого влияния на выраженность выявленных структурных и функциональных изменений. При корреляционном анализе показано, что уровень свободного Т4 достоверно влияет на ИММЛЖ и, следовательно, на степень выраженности гипертрофии левого желудочка.

При оценке корреляционных взаимосвязей показано, что у пациентов с первичным гипотиреозом с различной степенью тиреоидной недостаточности, возраст — это основной фактор, влияющий на показатели ИММЛЖ, ВКИМ.

С возрастом в организме происходит замещение паренхиматозных клеток соединительной тканью,

развитие морфологических изменений в миокарде, гибель кардиомиоцитов, повышение общего периферического сосудистого сопротивления, повышение ригидности коллагена, все это приводит к нарушению растяжимости и сократимости миокарда [13]. Сочетание нарушения релаксации миокарда левого желудочка, увеличения ИММЛЖ, признаки дисфункции эндотелия и утолщение интима медиа периферических сосудов, характерные для поражения сердечно-сосудистой системы как при гипотиреозе, так и при старении, вероятно усугубляют выраженность патологических изменений [6].

Выявленная взаимосвязь между ИМТ и глобальной продольной сократительной способностью миокарда левого желудочка у обследованных пациентов согласуется с данными других авторов, изучавших взаимосвязи между ИМТ и продольной деформацией ЛЖ у пациентов с хронической болезнью почек [14]. Возможно, это обусловлено тем, что ожирение приводит к негативным метаболическим и нейрогуморальным изменениям, которые могут усиливать ремоделирование миокарда. Вероятными причинами этого является активация процессов перекисного окисления, что увеличивает потребление кислорода миокардом и снижает сократимость миокарда, что усугубляется наличием тиреоидной недостаточности.

При математическом моделировании показано, что наибольшее значение в процессах ремоделирования миокарда левого желудочка у пациентов первичным гипотиреозом имеет сочетание таких параметров, как возраст, давность заболевания и уровень ТТГ. В то же время значимое влияние на показатель ВКИМ оказывает только возраст.

Важно отметить, что несмотря на компенсацию заболевания, изменения сердечно-сосудистой системы у пациентов с гипотиреозом сохраняются. Возможно, развитие гипотиреоза запускает такие процессы, как оксидативный стресс, воспаление и дислипидемию, и рутинная заместительная терапия не приводит к полной нормализации сердечно-сосудистых параметров [15]. По-видимому, именно сочетание указанных факторов и приводит к персистированию сердечно-сосудистых изменений. Необходимо продолжение исследований по выявлению дополнительных факторов, влияющих на структурные и функциональные изменения сердечно-сосудистой системы у пациентов первичным гипотиреозом.

Выводы

1. Наиболее значимыми факторами риска ремоделирования ЛЖ и сосудистой стенки у пациентов первичным гипотиреозом являются уровень ТТГ выше 4 мЕд/л, длительность заболевания более 6 лет, пожилой возраст (старше 65 лет).

2. В рамках кардиопротективной стратегии ведения пациентов с гипотиреозом целесообразны достижение референсных значений ТТГ, свободного Т4 и коррекция избыточной массы тела.

Вклад авторов:

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

Николаева А.В. (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4162-5416>): разработка дизайна, основной сбор, анализ, интерпретация данных, написание рукописи, ответственна за все аспекты работы

Пименов Л.Т. (ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3785-5603>): разработка концепции исследования, окончательное утверждение рукописи для публикации

Дударев М.В. (ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2508-7141>): анализ и интерпретация данных, участие в разработке дизайна, окончательное утверждение рукописи к публикации, создание критически важного интеллектуального содержания, готовность принять ответственность за все аспекты работы

Суфиянов В.Г. (ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7220-3307>): разработка дизайна, математический анализ и интерпретация данных, окончательное утверждение результатов исследования

Author Contribution:

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

Nikolaeva A.V. (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4162-5416>): study design development, data collection, analysis and interpretation, manuscript writing, responsible for all aspects of the work

Pimenov L.T. (ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3785-5603>): development of the study concept, final approval of manuscript for release

Dudarev M.V. (ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2508-7141>): study design development, mathematic analysis and interpretation of the data, final approval of manuscript for release

Sufyanov V.G. (ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2508-7141>): data analysis and interpretation, participation in the study design development, final approval of manuscript for release, creation of critically important intellectual content, readiness for responsibility for all aspects of the work

Список литературы / References:

1. Вайсман Д.Ш., Александрова Г.А., Леонов С.А. и др. Достоверность показателей и структуры причин смерти от болезней системы кровообращения в Российской Федерации при международных сопоставлениях. Современные проблемы здравоохранения и медицинской статистики. 2019; 3 (1): 69-84. doi: 10.24411/2312-2935-2019-10055.
2. Vaysman D.Sh., Aleksandrova G.A., Leonov S.A., et al., The accuracy of indicators and the structure of causes of death from diseases of the circulatory system in the Russian Federation in international comparisons. Current problems of health care and medical statistics. 2019; 3: 69-84. doi: 10.24411/2312-2935-2019-10055. [in Russian]
3. Diab N., Daya N.R., Juraschek S.P. et al. Prevalence and Risk Factors of Thyroid Dysfunction in Older Adults in the Community. Sci Rep. 2019; 9(1): 13156. doi: 10.1038/s41598-019-49540-z.
4. La Vignera, S., Condorelli R., Vicari E. et al. Endothelial dysfunction and subclinical hypothyroidism: A brief review. J Endocrinol Invest 2012; 35: 96–103. doi: 10.3275/8190.
5. Abdel-Moneim A., Gaber A.M., Gouda S. et al. Relationship of thyroid dysfunction with cardiovascular diseases: updated review on heart failure progression. Hormones (Athens). 2020; 19(3): 301-309. doi: 10.1007/s42000-020-00208-8.
6. Blum M.R., Gencer B., Adam L., et al. Impact of thyroid hormone therapy on atherosclerosis in the elderly with subclinical hypothyroidism: a randomized trial. J Clin Endocrinol Metab. 2018; 103(8): 2988–2997. doi: 10.1210/jc.2018-00279.
7. Garvey W., Garber A., Mechanick J., et al. American Association of Clinical Endocrinologists and American College of Endocrinology Position Statement on the 2014 Advanced Framework for a New Diagnosis of Obesity as a Chronic Disease. Endocr Pract. 2014; 20(9): 977-89. doi: 10.4158/EP14280.PSC.
8. Grani G., Cooper D. Levothyroxine Treatment Increases Mortality in Patients with Heart Failure. Clinical Thyroidology. 2020; 31(3): 95-98. doi: 10.1089/ct.2019.
9. Nagueh S.F., Smiseth O.A., Appleton C.P., et al. Recommendations for the Evaluation of Left Ventricular Diastolic Function by Echocardiography: An Update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. Journal of the American Society of Echocardiography. 2016; 29(4): 277-314. doi: 10.1016/j.echo.2016.01.011.
10. Ammar K.A., Paterick T.E., Khandheria B.K., et al. Myocardial mechanics: understanding and applying three-dimensional speckle tracking echocardiography in clinical practice. Echocardiography. 2012; 29(7): 861-872. doi: 10.1111/j.1540-8175.2012.01712.x.
11. Шабров А.В., Апресян А.Г., Добкес А.Л., и др. Современные методы оценки эндотелиальной дисфункции и возможности их применения в практической медицине. Рациональная фармакотерапия в кардиологии. 2016; 12(6): 733-742. doi: 10.20996/1819-6446-2016-12-6-733-742.
12. Shabrov A.V., Apresyan A.G., Dobkes, A.L. et al. Current methods of endothelial dysfunction assessment and their possible use in the practical medicine. Rational Pharmacotherapy in Cardiology. 2016; 12(6): 733-742. doi: 10.20996/1819-6446-2016-12-6-733-742. [in Russian]
13. Bar-Gera H. The Target Parameter of Adjusted R-Squared in Fixed-Design Experiments. The American Statistician. 2017; 71 (2): 112-119. doi.org/10.1080/00031305.2016.1200489.
14. Authors/Task Force Members; ESC Committee for Practice Guidelines (CPG); ESC National Cardiac Societies. 2019 ESC/EAS guidelines for the management of dyslipidaemias: Lipid modification to reduce cardiovascular risk. Atherosclerosis. 2019; 290: 140-205. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2019.08.014.
15. Fujimoto N., Hastings J.L., Bhella P.S., et al. Effect of ageing on left ventricular compliance and distensibility in healthy sedentary humans. J Physiol. 2012; 15; 590(8): 1871-80. doi: 10.1113/jphysiol.2011.218271.
16. Krishnasamy R., Hawley C.M., Stanton T. et al. Association between left ventricular global longitudinal strain, health-related quality of life and functional capacity in chronic kidney disease patients with preserved ejection fraction. Nephrology (Carlton). 2016; 21(2): 108-15. doi: 10.1111/nep.12557.
17. Swaid B., Kheiri B., Sundus S., et al. The effect of levothyroxine treatment in individuals with subclinical hypothyroidism on surrogate markers of atherosclerosis: a meta-analysis of randomized controlled trials. J Community Hosp Intern Med Perspect. 2019; 9(4): 305-309. doi: 10.1080/20009666.2019.1625704.

Н.Т. Вату́тин^{1,2}, А.Н. Шевелёк^{1,2}, Е.В. Складная^{1,2},
И.Г. Линник^{*1}, А.В. Харченко¹

¹ — ГОУ ВПО «Донецкий национальный медицинский университет им. М. Горького»,
кафедра госпитальной терапии, Донецк, Украина

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

ТРЕНИРОВКА ДЫХАТЕЛЬНОЙ МУСКУЛАТУРЫ В КОМПЛЕКСНОМ ЛЕЧЕНИИ ПАЦИЕНТОВ С ОСТРОЙ ДЕКОМПЕНСАЦИЕЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ

N.T. Vatutin^{1,2}, A.N. Shevelyok^{1,2}, E.V. Sklyannaya¹,
I.G. Linnik^{*1}, A.V. Kharchenko¹

¹ — GOU VPO «M. Gorky Donetsk National Medical University», department
of hospital therapy, Donetsk, Ukraine

² — V.K. Gusak Institute of Urgent and Reconstructive Surgery, Donetsk, Ukraine

Respiratory Muscles Training in the Complex Treatment of Patients with Acute Decompensated Heart Failure

Резюме

Цель: оценить эффективность тренировки дыхательной мускулатуры в комплексном лечении пациентов с острой декомпенсацией сердечной недостаточности. **Материал и методы.** В проспективное рандомизированное исследование были включены 120 пациентов (71 мужчина и 49 женщин, средний возраст $73,6 \pm 5,8$ лет), госпитализированных с острой декомпенсацией сердечной недостаточности. Основными критериями исключения были: необходимость лечения в условиях отделения интенсивной терапии; гемодинамическая нестабильность; тяжелая бронхопульмональная и другая сопутствующая патология. После прохождения процедур исходного обследования все пациенты были рандомизированы в группу дыхательной гимнастики, выполняемой в дополнение к стандартной медикаментозной терапии (основная группа, $n=60$) либо в группу только стандартной медикаментозной терапии (контрольная группа, $n=60$). Пациенты основной группы были обучены технике полного йоговского дыхания, состоящего из трех последовательных фаз: брюшного, грудного и ключичного. Участники практиковали полное дыхание ежедневно не менее 3 раз в день по 10 минут под наблюдением инструктора. Первичной конечной точкой исследования было изменение выраженности одышки согласно модифицированной шкале Борга (в модификации Мареева В.Ю.) на 7-й день лечения. **Результаты.** На фоне лечения у пациентов обеих групп значительно уменьшилась выраженность одышки, в большей степени в группе дыхательной гимнастики (с 6 (5; 6) до 3 (2; 3)) баллов по сравнению с контрольной (с 6 (5; 6) до 4 (3; 4)), $p < 0,05$). Значимые различия между группами были получены и по вторичным переменным эффективности: дистанции теста с шестиминутной ходьбой, частоте сердечных сокращений и дыхания в покое, насыщению крови кислородом ($p < 0,05$). У пациентов, выполнявших дыхательную гимнастику, масса тела снижалась быстрее ($0,72 \pm 0,06$ кг/сут против $0,53 \pm 0,06$ кг/сут, $p < 0,001$), хотя объемы выделенной жидкости между группами не различались. В среднем в основной группе влажные хрипы в легких были купированы к шестому дню от момента госпитализации (интерквартильный интервал 5-7 дней), а в контрольной — к восьмому (интерквартильный интервал 7-9 дней), $p=0,024$. Продолжительность активной фазы диуретической терапии и среднесуточные дозы диуретиков были ниже в основной группе по сравнению с контрольной ($p < 0,05$). За время госпитализации в обеих группах больных наблюдалось заметное улучшение качества жизни, однако степень его была более выражена у пациентов, практикующих полное дыхание ($p < 0,01$). Госпитальная летальность и частота переводов в отделение интенсивной терапии не различались между группами. Средние сроки госпитализации у выживших пациентов оказались значительно меньше в основной группе, чем в контрольной ($14,2 \pm 2,5$ против $17,3 \pm 2,9$, $p < 0,001$). **Заключение.** Тренировка дыхательной мускулатуры с помощью полного йоговского дыхания в дополнение к стандартной медикаментозной терапии пациентов с острой декомпенсацией сердечной недостаточности приводит к более значимому уменьшению выраженности одышки, увеличению толерантности к физической нагрузке, улучшению насыщения крови кислородом и снижению потребности в диуретиках. Применение полного дыхания ассоциируется с заметным улучшением качества жизни

*Контакты: Илона Григорьевна Линник, e-mail: glumenko25@mail.ru

*Contacts: Ilona G. Linnik, e-mail: glumenko25@mail.ru

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-4431-6667>

пациентов, более быстрым достижением компенсации и уменьшением сроков пребывания в стационаре, однако не приводит к улучшению госпитальных исходов заболевания.

Ключевые слова: *хроническая сердечная недостаточность, декомпенсация, полное йогическое дыхание, одышка, качество жизни, диуретики, сроки госпитализации, летальность*

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 24.03.2021 г.

Принята к публикации 31.05.2021 г.

Для цитирования: Ватутин Н.Т., Шевелёв А.Н., Скланная Е.В. и др. ТРЕНИРОВКА ДЫХАТЕЛЬНОЙ МУСКУЛАТУРЫ В КОМПЛЕКСНОМ ЛЕЧЕНИИ ПАЦИЕНТОВ С ОСТРОЙ ДЕКОМПЕНСАЦИЕЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ. Архивъ внутренней медицины. 2022; 12(1): 62-71. DOI: 10.20514/2226-6704-2022-12-1-62-71

Abstract

The aim: to evaluate the efficacy of respiratory muscles training in the complex treatment of patients with acute decompensated heart failure.

Material and methods. A prospective randomized study included 120 patients (71 men and 49 women, mean age 73,6±5,8 years) hospitalized with acute decompensated heart failure. The main exclusion criteria were: requirement for treatment in intensive care unit; hemodynamic instability; severe pulmonary and other concomitant pathology. After initial procedures all patients were randomized to breathing exercises performed in addition to standard therapy (main group, n=60) or to standard therapy only (control group, n=60). Patients of the main group were trained in the technique of complete yogic breathing, which consists of three successive phases: abdominal, thoracic and clavicular. The participants practiced full breathing daily at least 3 times a day for 10 minutes under the supervision of instructor. The primary endpoint of the study was the change in dyspnea according to the modified Borg scale (modified by V.Yu. Mareev) on the 7th day of treatment. **Results.** During treatment the severity of dyspnea decreased in both groups, more significantly in the main group (from 6 (5; 6) to 3 (2; 3) points) compared to control (from 6 (5; 6) to 4 (3; 4) points, $p < 0,05$). Significant differences between the groups were also obtained for the secondary variables of efficacy: six-minute walk distance, heart rate and breathing rate at rest, blood oxygen saturation ($p < 0,05$). In patients who performed breathing exercises, body weight decreased faster ($0,72 \pm 0,06$ kg/day versus $0,53 \pm 0,06$ kg/day, $p < 0,001$), although the volumes of excreted fluid did not differ between the groups. In the main group moist rales in the lungs were stopped by the sixth day of hospitalization (interquartile range of 5-7 days), and in the control group — by the eighth (interquartile range of 7-9 days), $p = 0,024$. The duration of active diuretic phase and the average daily doses of diuretics were lower in main group compared to control ($p < 0,05$). During hospitalization quality of life improved in both groups, more significantly in respiratory muscles training group ($p < 0,01$). In-hospital mortality and the rate of transfers to the intensive care unit did not differ between groups. The average hospital stay in surviving patients was significantly shorter in main group than in control ($14,2 \pm 2,5$ versus $17,3 \pm 2,9$ days, $p < 0,001$). **Conclusion.** Respiratory muscles training with full yogic breathing in addition to standard medical therapy for patients with acute decompensated heart failure leads to a more significant reduction in the severity dyspnea, increased exercise tolerance, improved blood oxygen saturation, and reduced need for diuretics. The use of full breathing is associated with significant improvement in the quality of life and decrease in the length of hospital stay, but does not lead to improvement in hospital outcomes.

Key words: *chronic heart failure, decompensation, full yogic breathing, dyspnea, quality of life, diuretics, duration of hospitalization, mortality*

Conflict of interests

The authors declare no conflict of interests

Sources of funding

The authors declare no funding for this study

Article received on 24.03.2021

Accepted for publication on 31.05.2021

For citation: Vatutin N.T., Shevelyok A.N., Sklyannaya E.V. et al. Respiratory Muscles Training in the Complex Treatment of Patients with Acute Decompensated Heart Failure. The Russian Archives of Internal Medicine. 2022; 12(1): 62-71. DOI: 10.20514/2226-6704-2022-12-1-62-71

АГ — артериальная гипертензия, ДМ — дыхательная мускулатура, ЛЖ — левый желудочек, ОДСН — острая декомпенсация сердечной недостаточности, Т6Х — тест с 6-минутной ходьбой, ФК — функциональный класс, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, ЧСС — частота сердечных сокращений, ЧДД — частота дыхательных движений, ШОКС — шкала оценки клинического состояния

Хроническая сердечная недостаточность (ХСН) является одним из наиболее распространенных заболеваний во всем мире. Несмотря на значительный прогресс, достигнутый в последние десятилетия в лечении данной патологии, показатели смертности и частоты повторных госпитализаций у больных с ХСН по-прежнему остаются высокими. По данным крупных

регистров в настоящее время ХСН зарегистрирована у 26 млн человек во всем мире, при этом полагают, что в ближайшие 30-40 лет следует ожидать увеличение её распространенности на 40-60% [1].

Ограничение физических нагрузок, одышка и утомляемость являются ведущими жалобами пациентов с ХСН [2]. Длительное время в качестве основной

причины появления симптомов ХСН рассматривались нарушения внутрисердечной гемодинамики. В последующем было показано отсутствие четкой взаимосвязи между показателями объемов и фракции выброса левого желудочка с одной стороны и толерантностью к физической нагрузке с другой стороны [2]. Это привело к появлению гипотезы о том, что важный вклад в появление симптомов ХСН вносит слабость скелетных мышц [3, 4]. Патологические изменения мышечной ткани проявляются в виде системной вазоконстрикции, ухудшения эндотелиальной функции, увеличения апоптоза миоцитов, перераспределения соотношения мышечных волокон в сторону увеличения волокон II типа, снижения количества и объема митохондрий, активации провоспалительных цитокинов. В настоящее время убедительно доказано, что морфологические и функциональные нарушения в мышцах сопровождают течение ХСН как со сниженной, так и с сохраненной систолической функцией левого желудочка (ЛЖ). Они приводят к избыточной нейрогуморальной активации и являются важным фактором ухудшения прогноза [5, 6].

Нарушения мышечного аппарата не ограничиваются двигательной мускулатурой. Особенно важную роль в патогенезе ХСН играет ремоделирование дыхательной системы. Саркопенические изменения в диафрагме, усиление метаболического дыхания, изменения чувствительности рецепторов растяжения в легких обуславливают снижение перфузии дыхательной и скелетной мускулатуры, приводя к усилению одышки, снижению толерантности к физическим нагрузкам и ухудшению качества жизни пациентов.

Аэробные физические нагрузки являются важным компонентом реабилитации пациентов с ХСН. В многочисленных исследованиях последних лет убедительно показано, что тренировки различной степени интенсивности способствуют улучшению кардиореспираторных параметров, функциональной способности, вегетативного баланса, сна и качества жизни пациентов [7-9]. В некоторых работах сообщается о положительном влиянии физических нагрузок на частоту кардиоваскулярных событий, госпитализаций и прогноз больных с ХСН [10]. Согласно современным рекомендациям [11], аэробная физическая активность должна быть рекомендована всем пациентам с ХСН при отсутствии противопоказаний. В то же время у пациентов с тяжелой декомпенсированной ХСН альтернативой физическим тренировкам могут стать дыхательные упражнения, что также регламентировано современными руководствами.

Чаще всего для тренировки дыхательной мускулатуры (ДМ) предлагают использовать специальные приборы, создающие сопротивление на выдохе либо вдохе [11, 12]. Однако экономические затраты и необходимость в дополнительном оборудовании (часто для индивидуального использования) ограничивают применение этих методик на практике. Кроме того, пациенты пожилого возраста зачастую испытывают трудности в использовании данного рода приборов в силу нарушения когнитивных и зрительных функций, что

приводит к невозможности самостоятельного выполнения дыхательных упражнений. Таким образом, особую актуальность приобретает разработка альтернативных методов тренировки ДМ, которые не требовали бы применения дополнительных устройств и могли бы использоваться пациентом в домашних условиях либо в условиях стационара без участия медицинских работников. Одним из подобных методов может быть практика полного йоговского дыхания.

Полное йоговское дыхание представляет собой медленное глубокое дыхание, состоящее из трёх последовательных фаз — брюшной, грудной и ключичной. Сообщается [13], что данный вид дыхательной гимнастики способствует повышению толерантности к физической нагрузке, уменьшению нейровегетативного дисбаланса и улучшению качества жизни у относительно здоровых лиц, тем не менее его эффективность и безопасность у пациентов с ХСН лишь начинает изучаться.

Целью настоящего исследования стала оценка эффективности полного йоговского дыхания в комплексном лечении пациентов с острой декомпенсацией сердечной недостаточности (ОДСН).

Материал и методы

Дизайн исследования. В проспективное рандомизированное открытое слепое исследование в параллельных группах были включены 120 пациентов (71 мужчина и 49 женщин, средний возраст $73,6 \pm 5,8$ лет). Исследователи были разделены в соответствии с их конкретной ролью в этом исследовании: (1) инструкторы по тренировке ДМ — те, кто обучает пациентов тренировке ДМ, контролируют её выполнение и не учитывают результаты эффективности; (2) медицинский оценщик — отвечает за проведение клинических процедур исследования (заслепленный для групп, но не для результатов); и (3) аналитики — лица, ответственные за статистический анализ полученных результатов (заслепленные как для групп, так и для результатов).

Критерии включения и исключения. Критериями включения являлись: возраст старше 18 лет; госпитализация в связи с ОДСН; согласие на участие в исследовании. Критериями исключения были: необходимость лечения в условиях отделения интенсивной терапии; гемодинамическая нестабильность; острый коронарный синдром (ОКС) ≤ 3 месяцев; чрескожная коронарная ангиопластика ≤ 3 месяцев; коронарное шунтирование ≤ 3 месяцев; острое нарушение мозгового кровообращения ≤ 3 месяцев; тяжелая бронхопульмональная патология; тяжелая гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, диафрагмальная грыжа; неконтролируемая артериальная гипертензия (АГ); жизнеугрожающие нарушения ритма и проводимости сердца; внутрисердечный тромбоз; острый миокардит и/или перикардит; тяжелые стенозы клапанов; сопутствующие заболевания в стадии декомпенсации; активные системные заболевания; онкологические заболевания; беременность; алкогольная

и наркотическая зависимость; психические заболевания; невозможность или нежелание выполнять процедуры исследования.

Определение критериев включения. ХСН диагностировали в соответствии с критериями, рекомендованными Европейским обществом кардиологов по диагностике и лечению острой и хронической сердечной недостаточности 2016 г [14]. ОДСН определялась как острое или постепенное нарастание клинических признаков и симптомов гипervолемии (одышка, периферические отеки, влажные хрипы в легких), потребовавшее дополнительной немедленной терапии (внутривенного введения фуросемида) и/или госпитализации.

Процедуры скрининга. Исходно всем пациентам проводили общеклиническое обследование, диагностировали основное заболевание, послужившее причиной ХСН, выполняли анализ сопутствующих заболеваний, оценивали клинический статус, качество жизни, выраженность одышки по шкале Борга, толерантность к физической нагрузке по результатам теста 6-минутной ходьбы, сатурацию крови кислородом.

Рандомизация. После прохождения процедур исходного обследования все пациенты в соотношении 1:1 были рандомизированы в группу дыхательной гимнастики, выполняемой в дополнение к стандартной медикаментозной терапии (основная группа, n=60) либо в группу только стандартной медикаментозной терапии (контрольная группа, n=60). За пациентами проводилось наблюдение до выписки из стационара.

Конечные точки. Первичной конечной точкой исследования было изменение выраженности одышки согласно модифицированной шкале Борга (в модификации Мареева В.Ю.) на 7-й день лечения. Вторичными переменными эффективности явились: изменения показателей клинического статуса, дистанции теста с 6-минутной ходьбой (Т6Х), частоты сердечных сокращений (ЧСС), частоты дыхательных движений (ЧДД) покоя и сатурации крови кислородом; качество жизни; сроки пребывания в стационаре; исход госпитализации (выписка, смерть, перевод в отделение интенсивной терапии).

Критерии выписки. Выписку пациентов из стационара проводили в том случае, когда были купированы симптомы ОДСН, достигнута эуволемия и стабилизация показателей гемодинамики, а функция почек и клиническое состояние пациента на фоне приема пероральных препаратов оставались стабильными как минимум в течение последних 24 часов.

Методы исследования

Клинический статус. Клинический статус пациентов оценивали с помощью шкалы оценки клинического состояния (ШОКС) при ХСН в модификации Мареева В.Ю.

Тест с 6Х. Тест с 6-минутной ходьбой выполнялся после 10-минутного отдыха в положении сидя. Пациентам рекомендовалось воздерживаться от упражнений и курения за 2 часа до теста. Для проведения теста

была измерена длина больничного коридора и определено расстояние в 30 м, с интервалом в 10 м расставлялись стулья. Отсчет времени выполнялся с помощью часов с секундной стрелкой. Пациенту предлагали ходить вдоль пустого коридора в течение 6 минут в удобном для него темпе, стараясь преодолеть максимальное расстояние. Дважды во время теста пациенты получали устную мотивацию для выполнения упражнения, во время которой давалась текущая информация об этапе тестирования. В результате значительно сниженной толерантности к физической нагрузке пациентам разрешалось делать краткосрочные перерывы в ходьбе. Время на вынужденный отдых входило в отведенные 6 минут. В итоге определялась дистанция (в метрах), которую пациент преодолел в течение 6 минут. В случае появления таких симптомов, как боль в груди, внезапная или сильная одышка, выраженная усталость, Т6Х был прекращен.

Выраженность одышки. После выполнения пациентами Т6Х проводилась оценка выраженности одышки по модифицированной шкале Борга.

Качество жизни. Для оценки качества жизни использовали Миннесотский опросник «Жизнь с сердечной недостаточностью». Пациенту предлагали ответить на 21 вопрос, каждый из которых касался факторов, влияющих на жизнь. Пациент должен был оценить влияние того или иного фактора в баллах от 0 до 5 в зависимости от степени его влияния. После окончания тестирования баллы суммировались: 0 баллов соответствовали наилучшему качеству жизни, 105 баллов — наихудшему.

Пульсоксиметрия. Сатурацию артериальной крови кислородом и ЧСС покоя определяли неинвазивным методом чрескожной пульсоксиметрии с помощью наручного пульсоксиметра (BIOLIGHT CO., LTD, Китай).

Темпы потери жидкости. Темпы потери жидкости оценивались путем измерения массы тела ежедневно в утреннее время натощак после опорожнения мочевого пузыря, а также подсчета разницы между объемами выпитой и выделенной жидкости за каждые сутки.

Медикаментозная терапия. Все пациенты получали адекватную медикаментозную терапию в соответствии с существующими стандартами лечения ХСН [14]. Активная фаза диуретической терапии, согласно рекомендациям, проводилась до достижения эуволемии по физикальным признакам. После этого пациентов переводили на поддерживающую диуретическую терапию.

Водно-солевой режим. В период активной диуретической терапии пациентам рекомендовали умеренное ограничение натрия с пищей (<3 г/сут), после достижения компенсации состояния — согласно функциональному классу (ФК) ХСН. При ХСН I ФК пациентам рекомендовали не употреблять соленую пищу (ограничение натрия до 3 г/сут), при II ФК — не подсаливать пищу (ограничение натрия до 1,5–2 г/сут), при III–IV ФК — использовать продукты с пониженным содержанием соли и готовить блюда без соли (ограничение натрия до 1 г/сут). Во время активного лечения диуретиками больным предписывали ограничение потребления

жидкости до 1,5 л/сут, после достижения полной компенсации ХСН — менее 2 л/сут.

Исследование завершили 108 пациентов (53 пациента в 1-й группе и 55 — во 2-й). Среди 12 выбывших человек 5 больных умерли во время пребывания в стационаре, 7 — были исключены из исследования по причине перевода в другое отделение (n=5) либо отказа от дальнейшего участия (n=2).

Техника тренировки ДМ. Пациенты основной группы были обучены технике глубокого йоговского

дыхания, состоящего из трех последовательных фаз: брюшного, грудного и ключичного. Вдох выполнялся через нос медленно глубоко волнообразно с последовательным вовлечением мышц брюшного пресса и диафрагмы, межреберных мышц, а затем мышц плечевого пояса. Выдох осуществлялся в той же последовательности. Пациентам рекомендовали дышать настолько глубоко и настолько медленно, насколько это было переносимо. Участники практиковали полное дыхание в удобном положении сидя, в тихой комнате, ежедневно

Таблица 1. Исходная клиническая характеристика пациентов
Table 1. Initial clinical characteristics of patients

Параметр/ Parameter	Основная группа/ Main group (n=58)	Контрольная группа/ Control group (n=60)	P
Возраст, годы/ Age, years, Me (Q1; Q3)	73 (66,5; 78)	72 (67; 78,5)	H3/ NS
Мужской пол, число больных/ Male, number of patients (%)	36 (62,1%)	35 (58,3%)	H3/ NS
Артериальная гипертензия, число больных/ Arterial hypertension, number of patients (%)	50 (86,2%)	49 (81,7%)	H3/ NS
Инфаркт миокарда в анамнезе, число больных/ Myocardial infarction, number of patients (%)	36 (62,1%)	39 (65,0%)	H3/ NS
Фибрилляция предсердий, число больных/ Atrial fibrillation, number of patients (%)	21 (36,2%)	18 (30,0%)	H3/ NS
ОНМК в анамнезе, число больных/ Stroke, number of patients (%)	5 (8,6%)	5 (8,3%)	H3/ NS
Хроническая обструктивная болезнь легких, число больны Chronic obstructive pulmonary disease, number of patients (%)	17 (29,3%)	21 (35,0%)	H3/ NS
Сахарный диабет 2-го типа, число больных/ Diabetes mellitus, number of patients (%)	23 (39,7%)	21 (35,0%)	H3/ NS
Анемия, число больных/ Anemia, number of patients (%)	8 (13,8%)	12 (20,0%)	H3/ NS
ФК (NYHA class), Me (Q1; Q3)	III (III; IV)	III (III; IV)	H3/ NS
Признаки застоя по двум кругам кровообращения, число больных/ Signs of fluid retention in two circles of blood circulation, number of patients (%)	51 (87,9%)	48 (80,0%)	H3/ NS
Анасарка, число больных/ Anasarca, number of patients (%)	7 (12,1%)	5 (8,3%)	H3/ NS
ИМТ, кг/м ² BMI, kg/m ² , m±σ	30,5±3,6	29,4±3,9	H3/ NS
САД, мм рт. ст./ SBP, mmHg, m±σ	131,2±3,9	129,3±4,6	H3/ NS
ДАД, мм рт. ст./ DBP, mmHg, m±σ	74,9±2,9	76,4±3,2	H3/ NS
ФВ ЛЖ/ Left ventricular ejection fraction %, m±σ	42,8±8,2	44,6±6,2	H3/ NS
Натрий крови, ммоль/л Sodium serum level, mmol/l, m±σ	133,5 (132; 137,5)	134,5 (133; 137,5)	H3/ NS
Калий крови, ммоль/л Potassium level, mmol/l, m±σ	4,20±0,36	4,32±0,42	H3/ NS
Гемоглобин крови, г/л Blood hemoglobin concentration, g/l m±σ	114,6±7,8	117,3±6,2	H3/ NS
СКФ, мл/мин GRF, ml/min, m±σ	44,6±7,9	48,2±8,4	H3/ NS

Примечания: НЗ — не значимо, ОНМК — острое нарушение мозгового кровообращения; ФК — функциональный класс; ИМТ — индекс массы тела; САД — систолическое артериальное давление; ДАД — диастолическое артериальное давление; ФВ ЛЖ — фракция выброса левого желудочка; СКФ — скорость клубочковой фильтрации
Note: BMI — body mass index; SBP — systolic blood pressure; DBP — diastolic blood pressure; GRF — glomerular filtration rate, NS — not significant

не менее 3 раз в день по 10 минут под наблюдением инструктора.

Статистический анализ. Обработку результатов выполняли на персональном компьютере с использованием прикладной статистической программы «MedStat». При нормальном распределении количественные признаки были представлены в виде среднего $\pm$ стандартное отклонение ($m \pm \sigma$), при отличном от нормального — обозначены как медиана и 1-й, 3-й квартили ($Me (Q1; Q3)$). Для сравнения двух выборок непрерывных переменных, подлежащих нормальному закону распределения, использовали парный и непарный t-критерий Стьюдента, при отличном от нормального — критерий Вилкоксона. Для сравнения относительных величин применяли стандартный метод анализа таблиц сопряженности с использованием критерия χ^2 . Во всех случаях проверки гипотез различия считались статистически значимыми при величине $p < 0,05$.

Результаты исследования

Исходно обе исследуемые группы больных были сопоставимы по основным клинико-демографическим характеристикам: полу, возрасту, тяжести ХСН и коморбидным состояниям (табл. 1).

На фоне лечения у пациентов обеих групп значительно улучшились показатели клинического статуса, толерантности к физическим нагрузкам и уменьшилась выраженность одышки по шкале Борга. В группе дыхательной гимнастики все указанные изменения были более выражены по сравнению с группой контроля (табл. 2).

Изменения в субъективном восприятии симптомов ХСН сопровождалось улучшением объективных кардиореспираторных показателей. Так, у пациентов, выполняющих дыхательную гимнастику, наблюдалось более выраженное замедление ЧСС и ЧДД покоя и улучшение насыщения крови кислородом (табл. 3).

Таблица 2. Динамика клинического статуса, выраженности одышки и дистанции Т6Х
($M \pm \sigma$, $Me (Q1; Q3)$)
Table 2. Dynamics of clinical status, severity of dyspnea and 6-minute walk test distance
($M \pm \sigma$, $Me (Q1; Q3)$)

Параметр/ Parameter	Основная группа/ Main group		Контрольная группа/ Control group	
	Исходно/ Baseline (n=58)	7-й день/ 7th day (n=55)	Исходно/ Baseline (n=60)	7-й день/ 7th day (n=53)
Выраженность одышки по шкале Борга, баллы/ Severity of dyspnea according to the Borg scale, score, Me (Q1; Q3)	6 (5; 6)	3 (2; 3)*.#	6 (5; 6)	4 (3; 4)*
Клинический статус по ШОКС, баллы/ Clinical assessment scale, score, Me (Q1; Q3)	9 (8; 10)	4 (3; 5)*.#	8 (8; 10)	6 (5; 7)*
Дистанция Т6Х, м/ 6-minute walk test distance, m, $m \pm \sigma$	159,4 $\pm$ 20,3	209,2 $\pm$ 19,6*.#	168,5 $\pm$ 22,8	188,6 $\pm$ 20,4*

Примечание: ШОКС — шкала оценки клинического состояния; Т6Х — тест с 6-минутной ходьбой; * — различия достоверны ($p < 0,05$) по сравнению с исходными значениями, # — различия достоверны ($p < 0,05$) по сравнению с контрольной группой
Note: * — differences are significant ($p < 0.05$) compared to baseline values, # — differences are significant ($p < 0.05$) compared to the control group

Таблица 3. Динамика офисных ЧСС, ЧДД и насыщения крови кислородом
($M \pm \sigma$, $Me (Q1; Q3)$)
Table 3. Dynamics of office heart rate, respiration rate and blood oxygen saturation
($M \pm \sigma$, $Me (Q1; Q3)$)

Параметр/ Parameter	Основная группа/ Main group		Контрольная группа/ Control group	
	Исходно/ Baseline (n=58)	7-й день/ 7th day (n=55)	Исходно/ Baseline (n=60)	7-й день/ 7th day (n=53)
ЧДД в покое, мин ⁻¹ Respiration rate, at rest, bpm, Me (Q1; Q3)	23 (21; 24)	19 (18; 20)*.#	24 (22; 25)	21 (20; 22)*
ЧСС в покое, мин ⁻¹ HR at rest, bpm, Me (Q1; Q3)	86,8 $\pm$ 6,6	72,6 $\pm$ 4,8*.#	84,9 $\pm$ 6,8	77,4 $\pm$ 4,5*
SpO ₂ , %	91 (88; 94)	97 (95; 97)*.#	90 (88; 92)	94 (93; 96)*

Примечание: ЧДД — частота дыхательных движений, ЧСС — частота сердечных сокращений, SpO₂ — сатурация артериальной крови кислородом; * — различия достоверны ($p < 0,05$) по сравнению с исходными значениями, # — различия достоверны ($p < 0,05$) по сравнению с контрольной группой.
Note: HR — heart rate, SpO₂ — blood oxygen saturation, * — differences are significant ($p < 0.05$) compared to baseline values, # — differences are significant ($p < 0.05$) compared to the control group

Таблица 4. Среднесуточные дозы диуретиков в пересчете на фуросемид, мг
Me (Q1; Q3)
Table 4. Average daily doses of diuretics in terms of furosemide, mg
Me (Q1; Q3)

Фаза терапии/ Therapy phase	Основная группа/ Main group (n=58)	Контрольная группа/ Control group (n=60)	P
В день госпитализации/ On the day of hospitalization	80 (80; 120)	80 (70; 110)	p=0,49
В активную фазу/ Active phase	60 (40; 80)	80 (70; 110)	p=0,003
В поддерживающую фазу/ Maintenance phase	20 (20; 40)	40 (40; 80)	P <0,001

Таблица 5. Госпитальные исходы и сроки госпитализации
Table 5. Hospital outcomes and terms of hospitalization

Параметр/ Parameter	Основная группа/ Main group (n=58)	Контрольная группа/ Control group (n=60)	P
Госпитальная летальность, число больных/ Hospital mortality, number of patients (%)	1 (1,72%)	3 (5,00%)	Hz
Перевод в отделение интенсивной терапии, число больных/ Transfer to the intensive care unit, number of patients (%) (%)	2 (3,44%)	4 (6,67%)	Hz
Средние сроки госпитализации, дни/ Average terms of hospitalization, days, m±σ	14,2±2,5	17,3±2,9	P <0,001

При сравнении темпов потери жидкости было выявлено, что у пациентов, выполнявших дыхательную гимнастику, масса тела снижалась быстрее, хотя объемы выделенной жидкости между группами не различались. Так, в основной группе снижение массы тела составило в среднем 0,72±0,06 кг/сут, в контрольной — 0,53±0,06 кг/сут (p <0,001).

Влажные хрипы при аускультации исходно выслушивались у 93,1% пациентов основной группы и у 86,7% больных контрольной группы, p >0,05. У пациентов, практикующих полное дыхание, была отмечена более быстрая регрессия явлений застоя в малом круге кровообращения. В среднем в основной группе влажные хрипы в легких были купированы к шестому дню от момента госпитализации (интерквартильный интервал 5-7 дней), а в контрольной — к восьмому (интерквартильный интервал 7-9 дней), p=0,024.

Был проведен анализ длительности активной фазы диуретической терапии, а также средней дозы петлевого диуретика за весь период госпитализации. Выявлено, что продолжительность активной терапии диуретиками в основной группе продолжалась в среднем 7 дней (интерквартильный интервал 5-8), в контрольной — 9 (8-10) дней (p=0,034). При этом медиана дозы петлевого диуретика за период активной фазы оказалась значимо (p=0,003) ниже в основной группе, чем в контрольной, и составила в среднем 60 (40; 80) и 80 (70; 110) мг/сут в пересчете на фуросемид соответственно. При переходе на поддерживающую фазу лечения при достижении компенсации фиксированная доза диуретика также оказалась значимо ниже в основной группе (в среднем 30 (20; 40) мг/сут в пересчете

на фуросемид) в сравнении с контрольной (в среднем 40 (30; 60) мг/сут), p=0,018 (табл. 4).

За время госпитализации в обеих группах больных наблюдалось заметное улучшение качества жизни, однако степень его была более выражена у пациентов, практикующих полное дыхание (с 82,2±8,6 до 62,2±7,6 баллов) по сравнению с группой стандартной терапии (с 79,6±8,4 до 69,3±6,7 баллов, p <0,01).

Для оценки влияния полного дыхания на течение и госпитальный прогноз заболевания была проанализирована летальность и частота переводов в отделение интенсивной терапии (табл. 5). Среди пациентов основной группы один пациент умер, двое были переведены в отделение интенсивной терапии, в то же время в контрольной группе неблагоприятные исходы наблюдались у троих и четверых больных соответственно. Указанные различия не достигли статистической достоверности. Тем не менее средние сроки госпитализации у выживших пациентов оказались значимо меньше в группе полного дыхания, чем в группе стандартной терапии.

Обсуждение

Ремоделирование дыхательной системы играет важную роль в появлении симптомов ХСН и прогрессировании заболевания [6, 15]. Диафрагма — мышца, которая вносит наибольший вклад в обеспечение эффективного газообмена, подвергается многочисленным патологическим изменениям, включающим усиление процессов дегградации белков, уменьшение количества митохондрий, нарушение окислительного

метаболизма. При биопсии диафрагмы у пациентов с сердечной недостаточностью выявляют переход от быстро сокращающихся мышечных волокон (тип II) к медленно сокращающимся волокнам (тип I), усиление апоптоза и, в конечном итоге, замещение мышечных волокон жировой и соединительной тканью [16, 17]. Такое ремоделирование ДМ приводит к снижению инспираторной силы и возникновению одышки [18].

Слабость ДМ не только ограничивает функциональные возможности пациентов, но и усугубляет избыточную нейрогуморальную активацию. Ввиду выраженных изменений в диафрагме активация метаболического рефлекса вдоха у пациентов с ХСН происходит уже при незначительных физических нагрузках, однако она не приводит к улучшению газообмена и сердечного выброса, а лишь вызывает симпатически опосредованную вазоконстрикцию [18, 19]. Устойчивое повышение симпатoadренальной активности, в свою очередь, ведёт к дальнейшему возрастанию постнагрузки на миокард, замыкая порочный круг и ухудшая прогноз заболевания [20].

Тренировка ДМ в настоящее время рассматривается как ключевое реабилитационное мероприятие, способствующее уменьшению симптомов ХСН и улучшению качества жизни пациентов. Проведенное нами исследование показало, что добавление к стандартной терапии ОДСН тренировки ДМ ассоциируется с более выраженным уменьшением одышки, улучшением клинического статуса, увеличением сатурации крови кислородом и толерантности к физическим нагрузкам по сравнению со стандартной терапией. Полученные нами результаты подтверждаются данными других работ. В рандомизированных контролируемых исследованиях с участием пациентов с ХСН было продемонстрировано, что добавление дыхательной гимнастики к аэробным физическим упражнениям способствовало улучшению сердечно-сосудистой реакции на нагрузку и её переносимости [21-23]. В экспериментальных моделях сердечной недостаточности было показано, что тренировка дыхательных мышц улучшает показатели гемодинамики и уменьшает вегетативный дисбаланс [24].

Механизмы реализации положительных эффектов дыхательных упражнений разнообразны и лишь начинают изучаться. Прежде всего, они обусловлены возрастанием резерва ДМ. Особенностью полного глубокого дыхания является то, что на выдохе диафрагма подталкивается вверх мышцами живота, что увеличивает её эффективность как инспираторной мышцы [24]. За счет увеличения силы и выносливости дыхательных мышц, а также повышения эффективности газообмена, выполнение полного йоговского дыхания приводит к увеличению не только дыхательных объемов, но и сатурации артериальной крови кислородом. Вероятно, это лежит в основе увеличения толерантности к физической нагрузке и уменьшения чувства одышки, достигнутых в данном исследовании.

Другой механизм воздействия дыхательной гимнастики заключается в улучшении нейровегетативной регуляции сердечно-сосудистой и дыхательной систем.

Известно, что течение ХСН характеризуется снижением тонуса парасимпатического отдела автономной нервной системы и, соответственно, повышением активности симпатического ее звена. Гипоксия и гиперкапния, возникающие при СН, приводят к активации хеморецепторов каротидной зоны [25]. Сигналы от этих рецепторов поступают в дыхательный центр продолговатого мозга, вызывая активацию симпатoadренальной системы, направленную на поддержание адекватного уровня оксигенации крови. Повышение симпатического тонуса, в первую очередь, проявляется увеличением частоты дыхания, повышением системного артериального давления и ЧСС. Существуют данные об оптимизации баланса вегетативной нервной системы на фоне занятий тренировкой ДМ [26]. Воздействуя на барорецепторы легочной ткани, а также рецепторы растяжения, расположенные в гладкомышечном слое крупных воздухоносных путей, медленное глубокое йоговское дыхание активирует парасимпатическую нервную систему и снижает чувствительность хеморецепторов [27]. Этот механизм, вероятно, обуславливает снижение ЧСС и ЧДД, полученное нами в данной работе. Не исключено также и центральное влияние йоговского дыхания на дыхательный и сосудодвигательный центры продолговатого мозга. В основе данного феномена может лежать общая для некоторых дыхательных и кардиомоторных нейронов сеть [28].

Мы установили, что применение полного дыхания способствует более быстрому достижению эуволемии и снижению потребности в диуретиках. Уменьшение явлений застоя является одной из первостепенных целей лечения пациентов с ОДСН. Согласно современным руководствам, пациентам без выраженной артериальной гипотонии и признаков гипоперфузии сразу после госпитализации в стационар рекомендовано внутривенное введение петлевых диуретиков. При этом рекомендуется ежедневно оценивать признаки, связанные с перегрузкой жидкостью (одышка, застойные хрипы в легких, периферические отеки, масса тела, объем выделяемой мочи). Нами было выявлено, что у пациентов, выполнявших дыхательную гимнастику, масса тела снижалась быстрее, хотя объемы выделенной жидкости между группами не различались. По-видимому, выполнение полного йоговского дыхания способствовало, увеличению респираторных потерь жидкости, что и объясняло более быстрый регресс застойных явлений в легких у пациентов основной группы [29].

Одышка и снижение толерантности к физическим нагрузкам во многом ограничивают жизнедеятельность больных ХСН. Мы предположили, что выполнение полного дыхания, напротив, может способствовать её расширению. Для оценки качества жизни мы применяли Миннесотский опросник «Жизнь с сердечной недостаточностью», который предлагали заполнить пациентам при госпитализации и при выписке. За время госпитализации в обеих группах больных наблюдалось заметное улучшение качества жизни, однако степень его была более выражена у пациентов, практикующих полное дыхание по сравнению с больными с группой

стандартной терапии ($p < 0,01$). Положительное влияние дыхательных техник на качество жизни подтверждается во многих исследованиях [30] и связано, прежде всего, с улучшением переносимости физических нагрузок. Определенный вклад в этот процесс может вносить и улучшение психоэмоционального состояния пациентов, уменьшение тревоги и возобновление контроля над дыханием [26].

В большинстве исследований, посвященных тренировке ДМ, не анализировались жесткие конечные точки — выживаемость и частота кардиоваскулярных событий. Отличительной особенностью нашей работы стала анализ влияния полного дыхания на течение и госпитальный прогноз заболевания. Нами была проанализирована летальность и частота переводов в отделение интенсивной терапии. Применение полного дыхания не приводило к улучшению госпитальных исходов заболевания, тем не менее средние сроки госпитализации у выживших пациентов оказались значительно меньше в группе полного дыхания, чем в группе стандартной терапии. Нельзя исключить, что отсутствие статистических различий в выживаемости пациентов связано с небольшой выборкой больных. Для изучения этой гипотезы необходимо проведение дальнейших, более крупных исследований.

Выводы

Выполнение полного дыхания в дополнение к стандартной медикаментозной терапии пациентов с ОДСН приводит к более значимому уменьшению выраженности одышки, увеличению толерантности к физической нагрузке и улучшению насыщения крови кислородом. Тренировка ДМ способствует более быстрому регрессу застойных явлений в легких и снижению потребности в диуретиках. Применение полного дыхания ассоциируется с заметным улучшением качества жизни пациентов, с более быстрым достижением компенсации и уменьшением сроков пребывания в стационаре, однако не приводит к улучшению госпитальных исходов заболевания.

Полное йоговское дыхание является доступным и относительно простым в выполнении методом, не требующим дополнительных экономических затрат и специального оборудования. Важно подчеркнуть, что в нашем исследовании по мере практики дыхательной гимнастики приверженность к ее выполнению возрастала, а сами пациенты отмечали доступность и эффективность этого метода.

Несомненным ограничением данного исследования являлось отсутствие заслепления техники тренировки ДМ, что в определенной мере снижает валидность полученных результатов. Разделение пациентов на дополнительные подгруппы в зависимости от типа ХСН и её тяжести способствовало бы определению роли полного дыхания для отдельных когорт больных. Более крупные, хорошо спланированные исследования по оценке объективных детерминант ХСН и жестких конечных точек помогут прояснить роль дыхательных упражнений как важной нефармакологической терапии ХСН.

Вклад авторов:

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

Ватутин Н.Т. (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-4307-1522>): разработка концепции и дизайна, интерпретация полученных результатов, проверка критически важного интеллектуального содержания, окончательное утверждение

Шевелёв А.Н. (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-6192-2576>): разработка концепции и дизайна, интерпретация полученных результатов, проверка критически важного интеллектуального содержания, окончательное утверждение

Склянная Е.В.: обзор публикаций по теме статьи, написание текста рукописи, анализ и интерпретация данных

Линник И.Г. (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-4431-6667>): обзор публикаций по теме статьи, написание текста рукописи, анализ и интерпретация данных

Харченко А.В.: обзор публикаций по теме статьи, написание текста рукописи, 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

Vatutin N.T. (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-4307-1522>): development of the concept and design, interpretation of the results obtained, verification of critical intellectual content, final approval

Sheveliyok A.N. (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-6192-2576>): development of the concept and design, interpretation of the results obtained, verification of critical intellectual content, final approval

Sklyannaya E.V.: review of publications on the topic of the article, writing the text of the manuscript, analysis and interpretation of data

Linnik I.G. (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-4431-6667>): review of publications on the topic of the article, writing the text of the manuscript, analysis and interpretation of data

Kharchenko A.V.: review of publications on the topic of the article, writing the text of the manuscript, analysis and interpretation of data

Список литературы/ References:

1. Chaudhry S-P., Stewart G.C. Advanced Heart Failure: Prevalence, Natural History, and Prognosis. *Heart Fail Clin.* 2016; 12(3): 323-333. doi:10.1016/j.hfc.2016.03.001
2. Lalande S., Cross T.J., Keller-Ross M.L. et al. Exercise Intolerance in Heart Failure: Central Role for the Pulmonary System. *Exercise and Sport Sciences Reviews.* 2020; 48(1): 11-19. doi:10.1249/JES.0000000000000208
3. Nakagawa N.K., Diz M.A., Kawauchi T.S. et al. Risk Factors for Inspiratory Muscle Weakness in Chronic Heart Failure. *Respir Care.* 2020; 65(4): 507-516. doi:10.4187/respcare.06766
4. Laoutaris I.D. The "aerobic/resistance/inspiratory muscle training hypothesis in heart failure." *Eur J Prev Cardiol.* 2018; 25(12): 1257-1262. doi:10.1177/2047487318776097
5. Argilés J.M., Busquets S., Stemmler B. et al. Cachexia and sarcopenia: mechanisms and potential targets for intervention. *Curr Opin Pharmacol.* 2015; 22: 100-106. doi:10.1016/j.coph.2015.04.003
6. Dos Santos M.R., Saitoh M., Ebner N. et al. Sarcopenia and Endothelial Function in Patients With Chronic Heart Failure: Results From the Studies Investigating Comorbidities Aggravating Heart Failure (SICA-HF). *J Am Med Dir Assoc.* 2017; 18(3): 240-245. doi:10.1016/j.jamda.2016.09.006

7. Okwose N.C., Avery L., O'Brien N. et al. Acceptability, Feasibility and Preliminary Evaluation of a Novel, Personalised, Home-Based Physical Activity Intervention for Chronic Heart Failure (Active-at-Home-HF): a Pilot Study. *Sports Medicine — Open*. 2019; 5(1): 45. doi:10.1186/s40798-019-0216-x
8. Cattadori G., Segurini C., Picozzi A. et al. Exercise and heart failure: an update. *ESC Heart Fail*. 2018; 5(2): 222-232. doi:10.1002/ehf2.12225
9. Oz Alkan H., Uysal H., Enç N. et al. Influence of Breathing Exercise Education Applied on Patients with Heart Failure on Dyspnoea and Quality of Sleep: A Randomized Controlled Study. *International Journal of Medical Research & Health Sciences*. 2017; 6(9): 107-113
10. Belardinelli R., Georgiou D., Cianci G. et al. Randomized, controlled trial of long-term moderate exercise training in chronic heart failure: effects on functional capacity, quality of life, and clinical outcome. *Circulation*. 1999; 99(9): 1173-1182. doi:10.1161/01.cir.99.9.1173
11. Арутюнов Г.П., Колесникова Е.А., Беграббекова Ю.Л. и др. Рекомендации по назначению физических тренировок пациентам с хронической сердечной недостаточностью. *Журнал Сердечная Недостаточность*. 2017; 18(1): 41-66. doi:10.18087/rhfj.2017.1.2339
Arutyunov G.P., Kolesnikova E.A., Begrambekova Yu.L. et al. Exercise training in chronic heart failure: practical guidance of the Russian Heart Failure Society. *Russian journal of heart failure*. 2017;18(1): 41-66. doi:10.18087/rhfj.2017.1.2339 [In Russian]
12. Троицкий М.С., Федоров С.Ю., Борисова О.Н. и др. Инновации в тренировке дыхательной мускулатуры (литературный обзор). *Вестник Новых Медицинских Технологий. Электронное Издание*. 2015; 2: 3-7. doi:10.12737/11911
Troitsky M.S., Fedorov S.Yu., Borisova O.N. et al. Innovations in the training of the respiratory muscles (Literature Review). *Russian journal of New Medical Technologies. Electronic edition*. 2015; 2: 3-7. [In Russian]
13. Udupa K., Madanmohan N., Bhavanani A.B. et al. Effect of pranayam training on cardiac function in normal young volunteers. *Indian J Physiol Pharmacol*. 2003; 47(1): 27-33.
14. Ponikowski P., Voors A.A., Anker S.D. et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC). Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur J Heart Fail*. 2016; 18(8): 891-975. doi:10.1002/ehf.592
15. Saitoh M., Ishida J., Doehner W. et al. Sarcopenia, cachexia, and muscle performance in heart failure: Review update 2016. *Int J Cardiol*. 2017; 238: 5-11. doi:10.1016/j.ijcard.2017.03.155
16. Giallauria F., Piccioli L., Vitale G. et al. Exercise training in patients with chronic heart failure: A new challenge for Cardiac Rehabilitation Community. *Monaldi Arch Chest Dis*. 2018; 88(3): 987. doi:10.4081/monaldi.2018.987
17. Ribeiro J.P., Chiappa G.R., Callegaro C.C. The contribution of inspiratory muscles function to exercise limitation in heart failure: pathophysiological mechanisms. *Rev Bras Fisioter*. 2012; 16(4): 261-267. doi:10.1590/s1413-35552012005000034
18. Boushel R. Muscle metaboreflex control of the circulation during exercise. *Acta Physiol (Oxf)*. 2010; 199(4): 367-383. doi:10.1111/j.1748-1716.2010.02133.x
19. Беграббекова Ю.Л., Каранадзе Н.А., Орлова Я.А. Нарушения системы дыхания при хронической сердечной недостаточности. *Кардиология*. 2019; 59(25): 15-24. doi:10.18087/cardio.2626
Begrambekova Yu.L., Karanadze N.A., Orlova Y.A. Alterations of the respiratory system in heart failure. *Kardiologia*. 2019; 59(25): 15-24. doi:10.18087/cardio.2626 [In Russian]
20. Meyer F.J., Borst M.M., Zugck C. et al. Respiratory muscle dysfunction in congestive heart failure: clinical correlation and prognostic significance. *Circulation*. 2001; 103(17): 2153-2158. doi:10.1161/01.cir.103.17.2153
21. Winkelmann E.R., Chiappa G.R., Camila O.C. Lima. et al. Addition of inspiratory muscle training to aerobic training improves cardiorespiratory responses to exercise in patients with heart failure and inspiratory muscle weakness. *Am Heart J*. 2009; 158(5): 768.e1-7. doi:10.1016/j.ahj.2009.09.005
22. Stein R., Chiappa G.R., Güths H. et al. Inspiratory muscle training improves oxygen uptake efficiency slope in patients with chronic heart failure. *J Cardiopulm Rehabil Prev*. 2009; 29(6): 392-395. doi:10.1097/HCR.0b013e3181b4cc41
23. Laoutaris I.D., Adamopoulos S., Manginas A. et al. Benefits of combined aerobic/resistance/inspiratory training in patients with chronic heart failure. A complete exercise model? A prospective randomised study. *Int J Cardiol*. 2013; 167(5): 1967-1972. doi:10.1016/j.ijcard.2012.05.019
24. Montemuzzo D., Fregonezi G.A., Pereira D.A. et al. Influence of inspiratory muscle weakness on inspiratory muscle training responses in chronic heart failure patients: a systematic review and meta-analysis. *Archives of Physical Medicine and Rehabilitation*. 2014; 95(7): 1398-1407. doi:10.1016/j.apmr.2014.02.022
25. Passino C., Giannoni A., Milli M. et al. Recent knowledges on chemosensitivity to hypoxia and hypercapnia in cardiovascular disease. *Recenti Prog Med*. 2010; 101(7-8): 308-313.
26. Novaes M.M., Palhano-Fontes F., Onias H. et al. Effects of Yoga Respiratory Practice (Bhastrika pranayama) on Anxiety, Affect, and Brain Functional Connectivity and Activity: A Randomized Controlled Trial. *Front Psychiatry*. 2020; 11: 467. doi:10.3389/fpsy.2020.00467
27. Shinba T., Inoue T., Matsui T. et al. Changes in Heart Rate Variability after Yoga are Dependent on Heart Rate Variability at Baseline and during Yoga: A Study Showing Autonomic Normalization Effect in Yoga-Naïve and Experienced Subjects. *Int J Yoga*. 2020; 13(2): 160-167. doi:10.4103/ijoy.IJOY_39_19
28. Garcia A.J., Koschnitzky J.E., Dashevskiy T. et al. Cardiorespiratory Coupling in Health and Disease. *Auton Neurosci*. 2013; 175(0): 26-37. doi:10.1016/j.autneu.2013.02.006
29. Покровский В.М., Коротко Г.Ф. Физиология человека. 2003; 656 с. [Электронный ресурс]. URL: <https://www.booksmed.com/fiziologiya/565-fiziologiya-cheloveka-pokrovskij-uchebnik.html>. (дата обращения: 12.06.2020).
Pokrovskiy V.M., Korotko G.F. Human physiology. 2003; 656 p. [Electronic resource]. URL: <https://www.booksmed.com/fiziologiya/565-fiziologiya-cheloveka-pokrovskij-uchebnik.html>. (Date of the application: 12.06.2020) [In Russian]
30. Smart N.A., Giallauria F., Dieberg G. Efficacy of inspiratory muscle training in chronic heart failure patients: a systematic review and meta-analysis. *Int J Cardiol*. 2013; 167(4): 1502-1507. doi:10.1016/j.ijcard.2012.04.029

С.Р. Сенчукова*¹, Ю.М. Криницына^{1,2}, Д.А. Микаилова²

¹ — ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр фундаментальной и трансляционной медицины», Институт молекулярной патологии и патоморфологии, лаборатория молекулярных механизмов неопластических процессов, Новосибирск, Россия

² — ГБУЗ НСО «Новосибирский областной кожно-венерологический диспансер», Новосибирск, Россия

КОЖНЫЕ ПРОЯВЛЕНИЯ COVID-19 В ПРАКТИКЕ ДЕРМАТОЛОГА

S.R. Senchukova*¹, Yu.M. Krinitsyna^{1,2}, D.A. Mikhailova²

¹ — Federal Research Center of Fundamental and Translational Medicine, Novosibirsk, Russia

² — State Budgetary Healthcare Institution of the Novosibirsk Region «Novosibirsk Regional Clinical Skin and Venereological Dispensary», Novosibirsk, Russia

Skin Manifestations of COVID-19 Infection in the Practice of Dermatologist

Резюме

В начале 2020 года Всемирная организация здравоохранения объявила о появлении заболевания — новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Высокая контагиозность и бессимптомная передача вируса привели к стремительному распространению инфекции и развитию пандемии. Вирус SARS-CoV-2 тропен к нижним отделам дыхательного тракта. Вместе с тем наблюдаются внелегочные проявления, в том числе высыпания на коже, которые характеризуются чрезвычайным многообразием. Некоторые авторы поражения кожи описывают как первый, а иногда и единственный симптом новой коронавирусной инфекции. Таким образом, кожные проявления должны быть тщательно оценены дерматологами при осмотре, особенно в период продолжающейся пандемии.

В статье представлено шесть клинических случаев с различными кожными проявлениями в острый период инфекции COVID-19. Первыми, к кому обратились с жалобами пациенты, были дерматологи. Высыпания на коже характеризуются многообразием и распространенностью: полиморфный васкулит, ливедо-ангиит, уртикарные, пятнисто-папулезные, папуло-везикулёзные, папуло-сквамозные элементы. Все случаи объединяет присутствие основных симптомов коронавирусной инфекции, характерных для острого периода: слабость, быстрая утомляемость, гипертермия, головная боль, миалгии, частичная или полная аносмия, агевзия.

Таким образом, в период продолжающейся пандемии обмен клиническим опытом развития кожных проявлений при COVID-19 инфекции крайне актуален. Анализ накопленных данных позволит оценить прогноз при наблюдении таких пациентов.

Ключевые слова: SARS-CoV-2, COVID-19, дерматология, кожные проявления

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 13.05.2021 г.

Принята к публикации 25.11.2021 г.

Для цитирования: Сенчукова С.Р., Криницына Ю.М., Микаилова Д.А. КОЖНЫЕ ПРОЯВЛЕНИЯ КОВИД-19 В ПРАКТИКЕ ДЕРМАТОЛОГА. Архивъ внутренней медицины. 2022; 12(1): 72-80. DOI: 10.20514/2226-6704-2022-12-1-72-80

Abstract

In early 2020, the World Health Organization announced the emergence of the disease—a new coronavirus infection (COVID-19). High contagiousness and asymptomatic transmission of the virus led to a rapid spread of infection and reached the scale of a pandemic. It was found that the SARS-CoV-2 virus is pathogenic to the lower respiratory tract. At the same time, there are extrapulmonary manifestations, including skin rashes, which are characterized by an extreme variety. Some authors describe skin lesions as the first, and sometimes the only, symptom of a new coronavirus infection. Thus, skin manifestations should be carefully evaluated by dermatologists during the examination, especially during the ongoing pandemic.

This article presents 6 clinical cases with various skin manifestations in the acute period of COVID-19 infection. The first patients to complain were dermatologists. Rashes on the skin are characterized by a variety and prevalence: polymorphic vasculitis, livedo-angiitis, urticary, spot-papular,

*Контакты: Светлана Робертовна Сенчукова, e-mail: senchukova@ngs.ru

*Contacts: Svetlana R. Senchukova, e-mail: senchukova@ngs.ru

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-4168-1095>

papulo-vesicular, papulo-squamous elements. All cases are united by the presence of the main symptoms of coronavirus infection characteristic of the acute period — hyperthermia, headache, fatigue, myalgia, partial or complete anosmia, ageusia.

Thus, the exchange of clinical experience of skin manifestations in COVID-19 infection is extremely relevant during the ongoing pandemic. The analysis of the accumulated data will provide an understanding of the diagnostic significance and the ability to assess the prognosis when observing such patients.

Key words: SARS-CoV-2, COVID-19, dermatology, skin findings

Conflict of interests

The authors declare no conflict of interests

Sources of funding

The authors declare no funding for this study

Article received on 13.05.2021

Accepted for publication on 25.11.2021

For citation: Senchukova S.R., Krinitsyna Yu.M., Mikhailova D.A. Skin Manifestations of COVID-19 Infection in the Practice of Dermatologist. The Russian Archives of Internal Medicine. 2022; 12(1): 72-80. DOI: 10.20514/2226-6704-2022-12-1-72-80

АД — артериальное давление, ACE2 — ангиотензинпревращающий фермент 2, ДНК — дезоксирибонуклеиновая кислота, ИМТ — индекс массы тела, КТ — компьютерная томография, ОАК — общий анализ крови, ПЦР — полимеразная цепная реакция, РНК — рибонуклеиновая кислота, СОЭ — скорость оседания эритроцитов, PAF — фактора активации тромбоцитов, ЧСС — частота сердечных сокращений, COVID-19 — новая коронавирусная инфекция, вызываемая коронавирусом SARS-CoV-2, SARS-CoV-2 — коронавирус, вызывающий COVID-19

В декабре 2019 года появились случаи пневмонии неизвестной этиологии у населения Китайской народной республики в городе Ухань [1]. Впоследствии было установлено, что пневмонии вызваны новым патогеном, который Комитет по таксономии назвал SARS-CoV-2, выделенным из нижних дыхательных путей пораженных пациентов [2]. В начале февраля 2020 года Всемирная организация здравоохранения определила заболевание как новую коронавирусную инфекцию (COVID-19). Высокая контагиозность и бессимптомная передача вируса привели к стремительному распространению инфекции и развитию пандемии [3, 4].

SARS-CoV-2 представляет собой одноцепочечный РНК-вирус с поверхностно располагающимися белками, напоминающими «корону», относящийся к семейству коронавирусов. Данный вирус тропен к нижнему дыхательному тракту [5, 6]. Основные симптомы коронавирусной инфекции в остром периоде — лихорадка, кашель, одышка, чувство заложенности в грудной клетке, головная боль, усталость, миалгии, anosmia, ageusia [6, 7]. Также наблюдаются внелегочные проявления, одними из которых являются высыпания на коже, характеризующиеся чрезвычайным многообразием [8, 9].

Некоторые авторы поражения кожи описывают как первый, а иногда и единственный симптом новой коронавирусной инфекции. Другие исследователи пришли к выводу, что кожные высыпания появляются чаще в первые 4 недели от начала появления основных симптомов COVID-19 [8, 10].

Считают, что течение инфекции, вызванной вирусом SARS-CoV-2, может носить бессимптомный характер (отсутствуют основные симптомы коронавирусной инфекции) [11]. Некоторые авторы указывают на то, что кожные поражения могут предшествовать симптомам COVID-19 [12]. Таким образом, даже при отсутствии подтвержденного диагноза COVID-19 кожные проявления должны быть тщательно оценены дерматологами при осмотре, особенно в период продолжающейся

пандемии. Правильная интерпретация симптомов может привести к более ранней верификации диагноза.

Дворников А.С. с соавт. (2020) проанализировали патологические изменения кожи, связанные с COVID-19, разделили их на семь групп, пять из которых рассмотрели в качестве проявлений новой вирусной инфекции [13]. В первую группу определили ангииты кожи. Считается, что они обусловлены непосредственно коронавирусной инфекцией, на фоне которой происходит поражение стенок мелких сосудов дермы циркулирующими в крови иммунными комплексами. Во вторую группу вошли папуло-везикулезные высыпания, больше похожие на потницу, возникающую на фоне высокой температуры с многодневным повышенным потоотделением. К третьей группе кожных проявлений специалисты относят розовый лишай и папуло-сквамозные сыпи, представляющие собой инфекционно-аллергические поражения кожи, ассоциированные с инфекцией COVID-19. К четвертой группе исследователи отнесли кореподобные сыпи. К пятой — токсидермию. Эти высыпания напрямую не связаны с коронавирусной инфекцией, они возникают вследствие индивидуальной непереносимости пациентами определенных лекарственных препаратов. В шестую группу кожных проявлений коронавируса ученые включают крапивницу — в некоторых случаях она может быть предвестником начала COVID-19. К седьмой группе отнесли трофические изменения тканей лица, которые возникают у пациентов из-за длительного лежания на животе [13, 14].

Частота кожных проявлений у инфицированных вирусом SARS-CoV-2, в среднем, по данным разных источников, регистрируется от 0,2% до 19,6% [7, 15]. Высыпания при коронавирусной инфекции характеризуются чрезвычайным многообразием, их патогенез не до конца понятен и изучен [10-15]. Поэтому актуальным является осведомленность специалистов о соответствующих проявлениях заболевания с целью снижения вероятности ошибочной диагностики и последующей

терапевтической тактики. Информированность и настороженность врачей на приёме будет способствовать ранней и своевременной диагностике заболевания, что значительно ускорит проведение лечебных и санитарно-эпидемиологических мероприятий.

В настоящей статье представлены 6 клинических случаев с кожными проявлениями при подтверждённом диагнозе SARS-CoV-2 инфекции. Все пациенты обратились к дерматологу в острый период болезни до лабораторного подтверждения и терапии COVID-19.

Пациенты были ознакомлены с этапами обследования и подписали информированное добровольное согласие на медицинское вмешательство и опубликование данных в научной литературе.

Клиническое наблюдение № 1

Пациентка Д., 72 лет, обратилась к дерматологу с жалобами на отёчность и высыпания на коже стоп, голеней, болезненность кожи в области высыпаний, сопровождающиеся резкой слабостью, разбитостью, повышением температуры до 38°C. Высыпания появились на седьмой день после подъёма температуры и появления слабости, недомогания. Самостоятельно в течение трех дней принимала антигистаминные средства (левоцетиризин 5 мг), но общее состояние продолжало ухудшаться: нарастала слабость, появилась аносмия.

История жизни: острые респираторные заболевания переносит 1-2 раза в год; находится на диспансерном наблюдении с диагнозом «хронический холангиохолецистит с дискинезией желчевыводящих путей по смешанному типу, хронический гастродуоденит вне обострения»; в течение трех месяцев принимает капсулы с урсодезоксихолиевой кислотой 500 мг на ночь; лекарственной непереносимости нет.



Рисунок 1. Пациентка Д., 72 года. Полиморфный васкулит

Figure 1. Patient S., 72 years old. Polymorphic vasculitis

Эпидемиологический анамнез: проживает одна, в контакте с пациентами с подтверждённой COVID-19 инфекцией не была. Неделю назад вернулась из г. Москвы.

Объективный статус. Сознание ясное, положение активное. Состояние удовлетворительное. Температура тела 37,2°C. Телосложение правильное, вес 82 кг, рост 165 см, ИМТ составил 30,1 кг/м². Слизистая полости рта чистая, розовая, задняя стенка глотки гиперемирована, миндалины не увеличены, кариозных зубов нет, язык у корня обложен желтоватым налётом. Дыхание везикулярное, число дыхательных движений 17/мин. Ритм сердца правильный, тоны сердца ясные, ритмичные, число сердечных сокращений (ЧСС) 84/мин, артериальное давление 145/85 мм рт.ст. на обеих руках, сатурация 96%. Живот мягкий, умеренно болезненный при глубокой пальпации в области проекции желчного пузыря; печень +0,5 см от края реберной дуги. При осмотре наблюдались отечные воспалительные пятна пурпурного цвета и поверхностные отечные папулы с умеренной инфильтрацией буро-фиолетового цвета на коже обеих голеней, стоп. (рис. 1). Диагностирован полиморфный васкулит (МКБ-10: L95.9 Васкулит, ограниченный кожей, неуточнённый).

ОАК при обращении: гемоглобин — 145 г/л, эритроциты — $5,92 \times 10^{12}$ /л, цветной показатель — 0,73, гематокрит — 48,0%, лейкоциты — $4,56 \times 10^9$ /л, нейтрофилы — 50,9%, лимфоциты — 41,5%, моноциты — 4,7%, эозинофилы — 2,6%, базофилы — 0,3%, СОЭ — 25 мм/ч, тромбоциты — 307×10^9 /л. Биохимическое исследование крови: общий белок — 67,2 г/л, креатинин — 48 мкмоль/л, глюкоза — 6,4 ммоль/л, мочеви́на — 4,0 ммоль/л, мочевая кислота — 174,9 мкмоль/л, общий билирубин — 18,0 мкмоль/л, прямой билирубин — 3,2 мкмоль/л, аспартатаминотрансфераза — 25 ед/л, аланинаминотрансфераза — 29 ед/л, общий холестерин — 5,8 ммоль/л, С-реактивный белок — 2 мг/л. Антистрептолизин О — 20 МЕ/мл, циркулирующие иммунные комплексы — 3,9 ОЕ/мл (референсные значения: 0,0-20,0 ОЕ/мл). Реакция Ваалера-Роуза и латекс-тест отрицательные, реакция микропреципитации отрицательная. Общий анализ мочи без особенностей.

Назначен соскоб со слизистой носа и зева на COVID-19. После получения положительных результатов, подтверждающих наличие коронавирусной инфекции, пациентка была направлена к инфекционисту и госпитализирована. Помимо лечения основного заболевания в терапевтический комплекс были включены топические глюкокортикостероидные средства в виде 0,05% крема бетаметазона. Течение вирусной инфекции оказалось тяжелым, по данным компьютерной томографии поражение легких составляло более 50%, пациентке потребовалось проведение искусственной вентиляции легких. Позитивная динамика кожных высыпаний наметилась на третьей неделе пребывания в стационаре: постепенно уменьшалась отёчность, новые высыпания не появлялись, прежние бледнели. После устранения этиологического фактора (COVID-19) на 37-й день болезни очаги на коже регрессировали.

Клиническое наблюдение № 2

Пациентка О., 32 лет, **обратилась** к дерматологу с жалобами на слабость, высыпания на коже бедер, потерю вкуса. Из анамнеза: жалобы на слабость, подъём температуры, высыпания появились два дня назад. Накануне обращения вечером был подъём температуры до 37,8 °С. Самостоятельно однократно приняла таблетку ацетилсалициловой кислоты. Постоянный приём лекарственных препаратов отрицает.

История жизни: острые респираторные заболевания переносит 2-3 раза в год; ветряная оспа — в 5 лет; лекарственной непереносимости нет.

Эпидемиологический анамнез: проживает с мужем, который 7 дней находится на самоизоляции по поводу положительного ПЦР теста на COVID-19.

Объективный статус. Сознание ясное, положение активное, состояние удовлетворительное, температура тела 37,5 °С. Телосложение правильное, вес 61 кг, рост 167 см, ИМТ — 21,9 кг/м². Слизистая полости рта чистая, розовая, задняя стенка глотки гиперемирована, миндалины не увеличены, кариозных зубов нет, язык у корня обложен беловатым налётом. Дыхание везикулярное, число дыхательных движений 17/мин. Ритм сердца правильный, тоны сердца ясные, ЧСС 88/мин, артериальное давление 125/75 мм рт.ст. на обеих руках, сатурация 97%. Живот мягкий, безболезненный, печень у края реберной дуги. При осмотре наблюдались розовые пятна различной величины и очертаний, образующие причудливую петлистую сеть на коже бедер (рис. 2). Поставлен клинический диагноз: ливедо-ангиит (МКБ-10: L95.9 Васкулит, ограниченный кожей, неуточнённый).

ОАК при обращении: гемоглобин — 120 г/л, эритроциты — $4,5 \times 10^{12}$ /л, цветной показатель — 0,80, гематокрит — 43,0%, лейкоциты — $4,6 \times 10^9$ /л, нейтрофилы — 51,8%, лимфоциты — 41,5%, моноциты — 5,0%, эозинофилы — 1,6%, базофилы — 0,1%, СОЭ — 23 мм/ч, тромбоциты — 300×10^9 /л. Биохимическое



Рисунок 2. Пациентка О., 32 года. Ливедо-ангиит
Figure 2. Patient O., 32 years old. Livedo-angiitis

исследование крови: общий белок — 66,2 г/л, креатинин — 47 мкмоль/л, глюкоза — 5,4 ммоль/л, мочеви́на — 4,0 ммоль/л, мочевая кислота — 140,9 мкмоль/л, общий билирубин — 17,0 мкмоль/л, прямой билирубин — 3,2 мкмоль/л, аспартатаминотрансфераза — 23 ед/л, аланинаминотрансфераза — 24 ед/л, общий холестерин — 4,8 ммоль/л, С-реактивный белок — 3 мг/л. Антистрептолизин О — 10 МЕ/мл, циркулирующие иммунные комплексы — 2,9 ОЕ/мл (референсные значения: 0,0-20,0 ОЕ/мл). Антитела к двухцепочечной ДНК (анти-dsDNA) — 5 МЕ/мл (референсные значения: 0,0-25,0 МЕ/мл). Реакция микропреципитации отрицательная. Общий анализ мочи без особенностей.

Назначен соскоб со слизистой носа и зева на COVID-19. После получения положительных результатов, подтверждающих наличие коронавирусной инфекции, пациентка направлена к инфекционисту. Назначено амбулаторное лечение в условиях самоизоляции. По данным КТ поражение паренхимы легких более 15%, течение COVID-19 расценено как средней степени тяжести. Позитивная динамика кожных высыпаний (пятна приняли бледно розовую окраску с размытыми очертаниями, свежие не появлялись) наметилась на второй неделе лечения основного заболевания. После устранения этиологического фактора (COVID-19) на 29-й день болезни очаги на коже регрессировали.

Клиническое наблюдение № 3

Пациент М., 39 лет, обратился к дерматологу с жалобами на резкую слабость, недомогание, подъемы температуры по вечерам до 38 °С в течение 5 дней; высыпания на коже рук, сопровождающиеся зудом, потерю вкуса, запахов. Появление высыпаний связывает с однократным самостоятельным приёмом таблетки ацетилсалициловой кислоты.

История жизни: острые респираторные заболевания переносит редко; ветряная оспа в 2 года; лекарственной непереносимости ранее не было.

Эпидемиологический анамнез: неделю назад контактировал с соседом, который госпитализирован с вирусной пневмонией (результатов исследования на COVID-19 не известны).

Объективный статус. Сознание ясное, положение активное, температура тела 37,1 °С. Телосложение правильное, нормостеническое, вес 75 кг, рост 188 см, ИМТ — 21,2 кг/м². Слизистая полости рта чистая, розовая, задняя стенка глотки резко гиперемирована, миндалины не увеличены, кариозных зубов нет. Дыхание везикулярное, число дыхательных движений 17/мин. Ритм сердца правильный, тоны сердца ясные, ЧСС 84/мин, артериальное давление 115/75 мм рт.ст. на обеих руках, сатурация 97%. Живот мягкий, безболезненный, печень у края реберной дуги. При осмотре в области кистей, предплечий, с тенденцией к распространению на кожу плеч наблюдались обильные ярко розовые пятнисто-папулезные элементы, сливающиеся между собой (рис. 3). Учитывая жалобы, характер высыпаний, приём ацетилсалициловой кислоты накануне, установлен

клинический диагноз «пятнисто-папулёзная токсидермия, течение средней степени тяжести» (МКБ-10: L27.1 Локализованное высыпание на коже, вызванное лекарственными средствами и медикаментами).

ОАК при обращении: гемоглобин — 140 г/л, эритроциты — $5,5 \times 10^{12}$ /л, цветной показатель — 0,76, гематокрит — 46,0%, лейкоциты — $4,2 \times 10^9$ /л, нейтрофилы — 49,8%, лимфоциты — 44,5%, моноциты — 6,1%, эозинофилы — 1,6%, базофилы — 0,1%, СОЭ — 25 мм/ч, тромбоциты — 280×10^9 /л, биохимическое исследование крови: общий белок — 76,3 г/л, глюкоза — 4,4 ммоль/л, мочевины — 4,1 ммоль/л, мочевиная кислота — 139,0 мкмоль/л, общий билирубин — 20,0 мкмоль/л, прямой билирубин — 3,5 мкмоль/л, аспартатаминотрансфераза — 25 ед/л, аланинаминотрансфераза — 22 ед/л, общий холестерин — 4,9 ммоль/л, С-реактивный белок — 7 мг/л. Антистрептолизин О — 5 МЕ/мл, циркулирующие иммунные комплексы — 8,9 ОЕ/мл (референсные значения: 0,0-20,0 ОЕ/мл). Антитела к двухцепочечной ДНК

(анти-dsDNA) — 10 МЕ/мл (референсные значения: 0,0-25,0 МЕ/мл). Реакция микропреципитации отрицательная. Общий анализ мочи без особенностей.

Назначен соскоб со слизистой носа и зева на COVID-19. После получения положительных результатов, подтверждающих наличие коронавирусной инфекции, пациент направлен к инфекционисту, госпитализирован. По данным КТ поражение лёгких составило более 75%. Наблюдалось тяжелое течение COVID-19 инфекции, пациент находился на кислородной поддержке. К лечению основного заболевания были добавлены сорбенты: полиметилсилоксана полигидрат («Энтеросгель») в течение 10 дней. На фоне терапии на 5-й день в условиях стационара наметился регресс кожных высыпаний (уменьшилась интенсивность окраски, инфильтрация пятнисто-папулёзных элементов, отсутствовала тенденция к распространению по периферии) (рис. 4).

На момент выписки из стационара (на 40-й день болезни) очаги на коже исчезли полностью.



Рисунок 3. Пациент М., 39 лет. Пятнисто-папулезные высыпания на коже А) тыла кистей Б) предплечий

Figure 3. Patient M., 39 years old. Spotty-papular rashes on the skin of А) the back of the hands Б) the forearms



Рисунок 4. Пациент М., 39 лет. Пятнисто-папулезные высыпания через 10 дней лечения в условиях стационара А) кисть Б) предплечье

Figure 4. Patient M., 39 years old. Spot-papular rashes on the skin of А) hands Б) forearms after 10 days of treatment in a hospital



А



Б

Рисунок 5. Пациентка С., 23 лет. Папуло-везикулезные высыпания на коже А) груди Б) спины

Figure 5. Patient S., 23 years old. Papulo-vesicular rashes on the skin of А) chest Б) back

Клиническое наблюдение № 4

Пациентка С., 23 лет, обратилась к дерматологу с жалобами на слабость, потливость, высыпания на коже туловища, сопровождающиеся легким зудом, которые появились после трех дней повышения температуры тела до 38,2 °С. Данные симптомы расценила как острое респираторное заболевание, самостоятельно принимала витаминный комплекс «Супрадин» и жаропонижающие средства с временным положительным эффектом. Эпидемиологический анамнез не отягощён: контакты с больными COVID-19 отрицает, в течение последних 14 дней работала дома, посещала только продуктовый магазин один раз в три дня. При осмотре преимущественно на коже спины, груди, меньше живота наблюдались множественные обособленные папуло-везикулёзные элементы с красным венчиком (рис. 5). Установлен клинический диагноз «красная потница» (МКБ-10: L74.0 Потница красная).

Рекомендовано избегать перегревания, проводить санитарно-гигиенические мероприятия (ванны с цинк-содержащим гелем для душа, нательное и постельное белье перед использованием проглаживать горячим утюгом), крем с содержанием цинка на поражённую кожу.

Назначен соскоб со слизистой носа и зева на COVID-19. После получения положительных результатов, подтверждающих наличие коронавирусной инфекции, пациентка консультирована инфекционистом. Течение инфекции, вызванной вирусом SARS-CoV-2 лёгкое, данных о поражении легких нет. Высыпания на коже регрессировали через 2 недели лечения.

Клиническое наблюдение № 5

Пациент В., 48 лет, обратился к дерматологу с жалобами на высыпания на коже, появившиеся на 4-й день субфебрильной температуры, сопровождающиеся

легким эпизодическим зудом. Также пациент отмечает слабость, потерю вкуса, заложенность носа, боли в мышцах. Самостоятельно не лечился.

История жизни: острые респираторные заболевания переносит 2-3 раза в год; лекарственной непереносимости нет.

Эпидемиологический анамнез: неделю назад сопровождал в стационар родственника с подозрением на COVID-19 (результаты на наличие коронавирусной инфекции не известны).

Объективный статус. Сознание ясное, положение активное. Состояние удовлетворительное. Температура тела 37,1°С. Телосложение правильное, нормостеническое, вес 90 кг, рост 168 см, ИМТ — 31,9 кг/м². Слизистая полости рта чистая, розовая, задняя стенка глотки гиперемирована, миндалины не увеличены, кариозных зубов нет, язык у корня обложен жёлтым налётом. Дыхание везикулярное, число дыхательных движений 17/мин. Ритм сердца правильный, тоны сердца ясные, ЧСС 86/мин, АД 145/85 мм рт.ст. на обеих руках, сатурация 96%. Живот мягкий, без болезненности, печень у края реберной дуги. На коже груди, живота, больше спины, ягодиц, рук, меньше на коже ног, обильные, ярко-красные папулы каплевидной формы от 3 до 10 мм в диаметре, склонные к периферическому росту, покрытые деликатными чешуйками. Лицо свободно от сыпи, ногтевые пластинки не поражены. При поскабливании папул получили симптомы, характерные для псориаза: «стеаринового пятна», «терминальной пленки», «кровавой росы» (рис. 6). Был установлен клинический диагноз «Каплевидный псориаз» (МКБ-10: L40.4 Псориаз каплевидный.)

ОАК при обращении: гемоглобин — 140 г/л, эритроциты — $4,2 \times 10^{12}/л$, цветной показатель — 1,00, гематокрит — 46,0%, лейкоциты — $4,0 \times 10^9/л$, нейтрофилы — 50,2%, лимфоциты — 44,8%, моноциты — 8,0%, эозинофилы — 0,9%, базофилы — 0,1%, СОЭ — 20 мм/ч, тромбоциты — $250 \times 10^9/л$, биохимическое

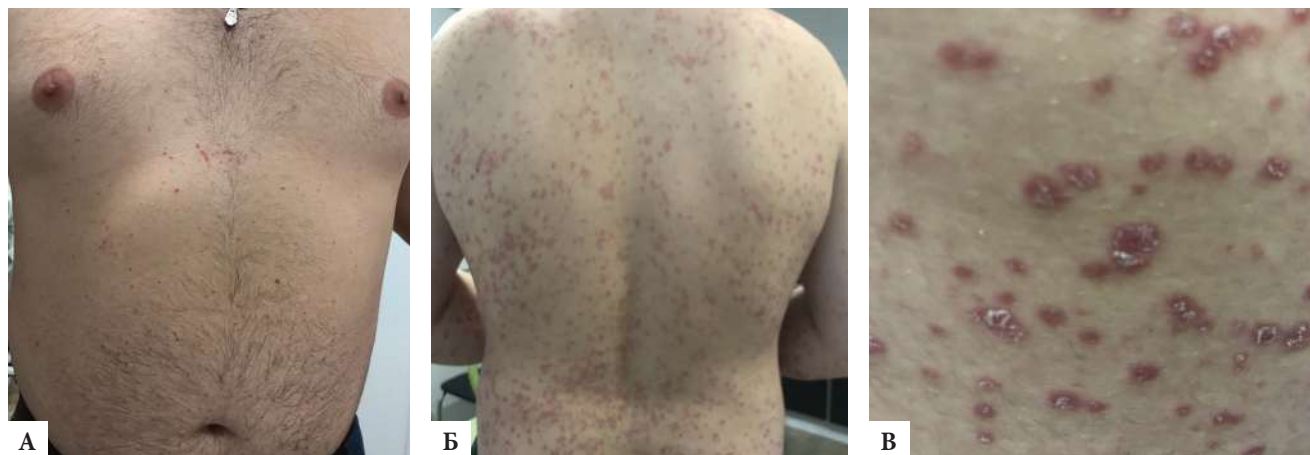


Рисунок 6. Пациент В., 48 лет. Папуло-сквамозные высыпания на коже А) живота Б) спины В) макросъемка элементов.

Figure 6. Patient V., 48 years old. Papulo-squamous rashes on the skin А) abdomen Б) back В) macro photography of elements

исследование крови: общий белок — 79,3 г/л, глюкоза — 5,9 ммоль/л, мочеви́на — 5,1 ммоль/л, моче́вая кислота — 110,0 мкмоль/л, общий билирубин — 18,0 мкмоль/л, прямой билирубин — 2,5 мкмоль/л, аспартатаминотрансфераза — 35 ед/л, аланинаминотрансфераза — 28 ед/л, общий холестерин — 5,9 ммоль/л, С-реактивный белок — 10 мг/л. Антистрептолизин О — 5 МЕ/мл, реакция микропреципитации отрицательная. Поверхностный антиген вируса гепатита В (HbsAg) не обнаружен, суммарные антитела к вирусу гепатита С (анти-HVC) не обнаружены. Общий анализ мочи без особенностей.

Назначен соскоб со слизистой носа и зева на COVID-19. После получения положительных результатов, подтверждающих наличие коронавирусной инфекции, пациент направлен к инфекционисту, госпитализирован. По данным компьютерной томографии поражение легких составляло более 70%, течение COVID-19 инфекции было тяжелым, пациент находился на кислородной поддержке.

К лечению основного заболевания добавлены топические глюкокортикостероидные средства в виде крема бетаметазона 0,05%. На фоне терапии на 15-й день в условиях стационара отмечался регресс кожной симптоматики: перестали появляться свежие высыпания, прежние — остановились в росте, обильно шелушились, уменьшились их инфильтрация и яркость.

На момент выписки из стационара (на 40-й день) очаги на коже исчезли полностью.

Описание случая № 6

Пациентка М., 26 лет, обратилась к дерматологу с жалобами на зуд кожи, который сопровождался появлением ярких розовых высыпаний. Первые элементы появились 11 дней назад на коже рук. Около недели отмечает подъём температуры до 37,6°C, потерю обоняния. Связывает со злоупотреблением шоколадом (1 плитка шоколада в день). Самостоятельно

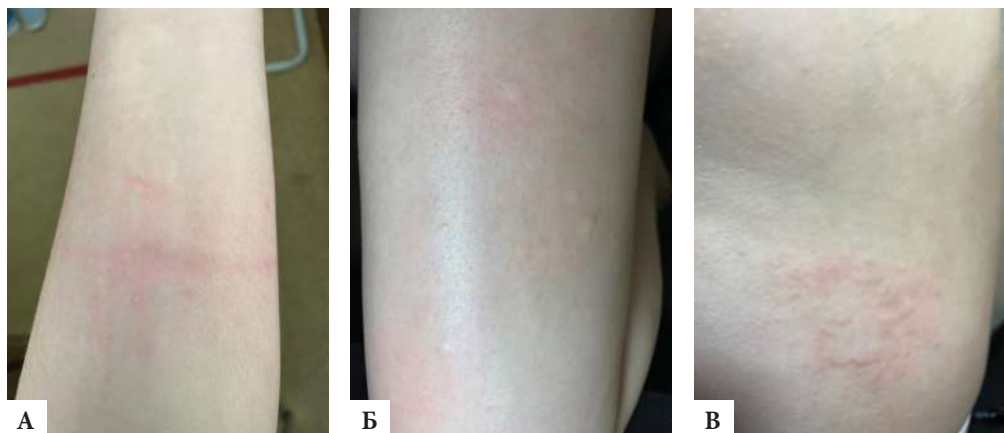
принимала антигистаминные препараты в течение недели с временным положительным эффектом.

Из истории жизни: острые респираторные заболевания переносит 1-3 раза в год; ветряная оспа — в 2 года; лекарственной непереносимости нет.

Эпидемиологический анамнез: три недели назад муж госпитализировали с подтверждённой COVID-19.

Объективный статус. Сознание ясное, положение активное. Состояние удовлетворительное. Температура тела 37,1°C. Телосложение правильное, нормостеническое, вес 65 кг, рост 168 см, ИМТ — 23,0 кг/м². Слизистая полости рта чистая, розовая, задняя стенка глотки гиперемирована, миндалины не увеличены, кариозных зубов нет, язык у корня обложен жёлтым налётом. Дыхание везикулярное, число дыхательных движений 18/мин. Ритм сердца правильный, тоны сердца ясные, ЧСС 82/мин, артериальное давление 135/85 мм рт.ст. на обеих руках, сатурация 97%. Живот мягкий, безболезненный, печень у края реберной дуги. При осмотре на коже туловища, верхних и нижних конечностей отмечались многочисленные уртикарии до 3 см в диаметре, сливающиеся между собой (рис. 7). Установлен клинический диагноз «Острая идиопатическая крапивница» (МКБ-10: L50.1 — Крапивница идиопатическая).

ОАК при обращении: гемоглобин — 140 г/л, эритроциты — $4,7 \times 10^{12}$ /л, лейкоциты — $4,6 \times 10^9$ /л, нейтрофилы — 52,2%, лимфоциты — 36,8%, моноциты — 10,0%, эозинофилы — 0,9%, базофилы — 0,1%, СОЭ — 24 мм/ч, тромбоциты — 270×10^9 /л. Биохимическое исследование крови: общий белок — 70,0 г/л, глюкоза — 5,6 ммоль/л, мочеви́на в сыворотке — 5,2 ммоль/л, моче́вая кислота — 102,0 мкмоль/л, общий билирубин — 16,0 мкмоль/л, прямой билирубин — 2,0 мкмоль/л, аспартатаминотрансфераза — 25 ед/л, аланинаминотрансфераза — 22 ед/л, общий холестерин — 4,9 ммоль/л, С-реактивный белок — 12 мг/л. Антистрептолизин О — 15 МЕ/мл. Реакция микропреципитации отрицательная. Поверхностный антиген вируса гепатита В (HbsAg) не обнаружен, суммарные

**Рисунок 7.**

Пациентка М.,
26 лет. Крапивница.
А) левого предплечья
Б) правого бедра
В) туловища

Figure 7. Patient M.,
26 years old. Urticaria.
Blisters in the area of
А) left forearm Б) right
thigh В) torso

антитела к вирусу гепатита С (анти-HVC) не обнаружены. Общий анализ мочи без особенностей.

Назначен соскоб со слизистой носа и зева на COVID-19. После получения положительных результатов, подтверждающих наличие коронавирусной инфекции, пациентка направлена к инфекционисту, госпитализирована. По данным компьютерной томографии поражение легких составляло около 40%. Течение COVID-19 инфекции расценивалось как средней степени тяжести.

На фоне терапии (в том числе, использования системных глюкокортикостероидов) в условиях стационара на пятый день уртикарии исчезли полностью.

Обсуждение

Ещё Hamming I. с соавт. (2004) в своей работе, посвящённой изучению распределения в тканях белка ACE2, функционального рецептора коронавируса SARS писали о том, что сосудистые аномалии и воспалительные изменения в различных органах, в том числе и коже, могут быть связаны с системными токсическими эффектами иммунных реакций, вызванных инфекцией SARS-CoV [16].

Многие авторы в настоящее время появление папуло-сквамозной сыпи рассматривают как инфекционно-аллергическое поражение кожи, ассоциированное с инфекцией COVID-19 — паравирусный дерматоз. Васкулиты кожи, вероятно, обусловлены непосредственно коронавирусной инфекцией, на фоне которой происходит поражение стенок мелких сосудов дермы циркулирующими в крови иммунными комплексами [14]. Так Magro С. с соавт. (2020) сообщили о воспалительной тромботической васкулопатии с отложением C5b-9- и C4d-компонентов комплемента как в вовлеченной, так и в неизмененной коже. Кроме того, в двух клинических случаях наблюдалась совместная локализация спайковых гликопротеинов COVID-19 с C4d и C5b-9 в межальвеолярных перегородках и кожном микроциркуляторном русле. Авторы пришли к выводу, что у подгруппы пациентов с тяжелым течением COVID-19 может определяться синдром катастрофического микрососудистого повреждения, опосредованного активацией путей комплемента и связанным с ним прокоагулянтным состоянием [17]. Potekayev N.N.

с соавт. (2020) на основании своего опыта и анализа данных литературы считают, что существует вероятная причинно-следственная связь васкулита кожи с инфекцией COVID-19 в результате повреждения мелких сосудов дермы циркулирующими иммунными комплексами, активации путей комплемента и прокоагулянтной среды [14].

Demopoulos C. et al. (2020) считают, что общим патогенетическим звеном для всех клинических разновидностей крапивницы являются повышенная проницаемость сосудов микроциркуляторного русла и острое развитие отека вокруг этих сосудов, обусловленные увеличением содержания гистамина и других медиаторов воспаления (PAF); цитокинов, высвобождаемых активированными тучными клетками) в сыворотке крови, что приводит к расширению сосудов и экстравазации плазмы [18]. Вместе с тем показано, что именно резкое увеличение уровня PAF, наиболее мощного триггера активации тромбоцитов и образования тромбов, стимулирует периваскулярную активацию тучных клеток и обуславливает у пациентов с COVID-19 развитие воспаления легких с последующим тяжелым острым респираторным синдромом в финале болезни [18]. Возможно, именно резкое увеличение уровня PAF у части пациентов с COVID-19 в дебюте провоцирует развитие острой крапивницы. Таким образом, высыпания по типу крапивницы могут быть первыми симптомами COVID-19.

Описанные нами высыпания на коже, возникшие в дебюте COVID-19 (в острый период болезни до лабораторного подтверждения инфекции и проведения терапии) разнообразны по клинической картине и механизму развития. Но кожные проявления объединяет тот факт, что начало и завершение кожного процесса совпадало с течением SARS-CoV-2 инфекции. В одних случаях появление потницы (связано с высокой температурой и многодневным повышенным потоотделением) и токсидермии (вследствие индивидуальной непереносимости пациенткой ацетилсалициловой кислоты) напрямую не связаны с коронавирусной инфекцией. Другие же, описанные клинические случаи васкулита кожи, крапивницы, скорее всего, входят в симптомокомплекс COVID-19. Пример папуло-сквамозной сыпи рассматриваем как инфекционно-аллергическое поражение кожи, ассоциированное с инфекцией COVID-19.

Gisondi P., et al. (2021) справедливо заключили в своей статье, что полиморфность кожных проявлений при COVID-19, вероятно, отражают разнообразие патогенетических механизмов, лежащих в их основе [11].

Заключение

Обмен клиническим опытом анализа кожных проявлений при COVID-19 инфекции крайне актуален в период продолжающейся пандемии. Оценка накопленных данных позволит определить диагностическую и прогностическую значимость кожной симптоматики у пациентов с COVID-19.

Вклад авторов:

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

Сенчукова С.Р. (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-4168-1095>): вклад в разработку концепции, сбор, анализ данных, написание, окончательное утверждение для публикации рукописи

Криницына Ю.М. (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-9383-0745>): вклад в анализ и окончательное утверждение для публикации рукописи

Микаилова Д.А. (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-5630-0801>): вклад в написание рукописи

Contribution of Authors:

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

Senchukova S.R. (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-4168-1095>): contribution to concept development, data collection, analysis, writing, final approval for publication of the manuscript

Krinityna Yu.M. (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-9383-0745>): contribution to analysis and final approval for publication of the manuscript

Mikhailova D.A. (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-5630-0801>): contributions to the writing of the manuscript

Список литературы/ References:

- Perlman S. Another decade, another coronavirus. *N Engl J Med.* 2020; Feb 20; 382(8): 760-762. DOI: 10.1056 / NEJMe2001126.
- Hafeez A, Ahmad S, Siddiqui SA, et al. A review of COVID-19 (Coronavirus Disease-2019) diagnosis, treatments and prevention. *Eurasian Journal of Medicine and Oncology* 2020; 4(2): 116-125. doi:10.14744/ejmo.2020.90853.
- Cucinotta D, Vanelli M. WHO declares COVID-19 a pandemic. *Acta Bio-medica: Atenei Parmensis* 2020; 91(1): 157-160. doi:10.23750/abm.v 91i1.9397.
- Zhao N, Zhou ZL, Wu L. et al. An update on the status of COVID-19: a comprehensive review. *European Review for Medical and Pharmacological Sciences* 2020; 24(8): 4597-4606. doi:10.26355/eurev_202004_21046.
- Tay MZ, Poh CM, Rénia L, et al. The trinity of COVID-19: immunity, inflammation and intervention. *Nat Rev Immunol.* 2020; 20(6): 363-374. <https://doi.org/10.1038/s41577-020-0311-8>.
- Никифоров В.В., Суранова Т.Г., Чернобровкина Т.Я. и др. Новая коронавирусная инфекция (COVID-19): клинико-эпидемиологические аспекты. *Архивъ внутренней медицины.* 2020; 10(2): 87-93. <https://doi.org/10.20514/2226-6704-2020-10-2-87-93>
- Nikiforov V.V., Suranova T.G., Chernobrovkina T.Ya. et al. New Coronavirus Infection (Covid-19): Clinical and Epidemiological Aspects. *The Russian Archives of Internal Medicine.* 2020;10(2): 87-93. <https://doi.org/10.20514/2226-6704-2020-10-2-87-93> [in Russian]
- Guan W-J, Ni Z-Y, Hu Y, et al. Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China. *N Engl J Med.* 2020; 382(18): 1708–20. doi:10.1056 / NEJMoa2002032
- See Wei Tan, Yew Chong Tam, Choon Chiat Oh. Skin manifestations of COVID-19: a worldwide review. *JAAD Int.* 2021; 2: 119–133. doi. [org/10.1016/j.jdin.2020.12.003](https://doi.org/10.1016/j.jdin.2020.12.003).
- Плавуннов Н.Ф., Кадышев В.А., Сидоров А.М. и др. Кожные проявления у пациентов с COVID-19 в практике скорой и неотложной медицинской помощи. *Архивъ внутренней медицины.* 2020; 10(3): 223-229. <https://doi.org/10.20514/2226-6704-2020-10-3-223-229>.
- Plavunov N.F., Kadyshchev V.A., Sidorov A.M. et al. Cutaneous Manifestations in Patients with Covid-19 in the Practice of Emergency Medical Care. *The Russian Archives of Internal Medicine.* 2020; 10(3): 223-229. <https://doi.org/10.20514/2226-6704-2020-10-3-223-229> [in Russian].
- Gül Ü. COVID-19 and dermatology. *Turkish Journal of Medical Sciences.* 2020; 50 (8): 1751 -1759. doi:10.3906/sag-205-182.
- Gisondi P. et al. Time of Onset of Selected Skin Lesions Associated with COVID-19: A Systematic Review // *Dermatology and therapy.* 2021; 11: 695-705. doi.org/10.1007/s13555-021-00526-8.
- Dong X, Cao Y-Y, Lu X-X, et al. Eleven faces of coronavirus disease 2019. *Allergy.* 2020; 00:1–11. <https://doi.org/10.1111/all.14289>
- Дворников А.С., Силин А.А., Гайдина Т.А. и др. Кожные проявления при коронавирусной болезни 2019 года (COVID-19). *Архивъ внутренней медицины.* 2020;10(6): 422 -429. <https://doi.org/10.20514/2226-6704-2020-10-6-422-429>.
- Dvornikov A.S., Silin A.A., Gaydina T.A. et al. The Dermatological Manifestations in the Coronavirus Infection COVID-19. *The Russian Archives of Internal Medicine.* 2020; 10(6): 422-429. <https://doi.org/10.20514/2226-6704-2020-10-6-422-429> [in Russian].
- Potekaev N.N., Zhukova O.V., Protchenko D.N. et al. Clinical characteristics of dermatologic manifestations of COVID-19 infection: case series of 15 patients, review of literature, and proposed etiological classification. *Int J Dermatol.* 2020; 59(8):1000-1009. <https://doi.org/10.1111/ijd.15030>. First Published online: December 23, 2020
- Рекомендации по ведению больных с коронавирусной инфекцией COVID-19 в острой фазе и при постковидном синдроме в амбулаторных условиях. Под ред. проф. Воробьева П.А. *Проблемы стандартизации в здравоохранении.* 2021;7-8:3-96. <https://doi.org/10.26347/1607-2502202107-08003-096>
- Recommendations for the management of patients with coronavirus infection COVID-19 in the acute phase and with postcovid syndrome on an outpatient basis. Ed. prof. Vorobyova P.A. *Problems of standardization in healthcare.* 2021;7-8:3-96. <https://doi.org/10.26347/1607-2502202107-08003-096> [in Russian].
- Hamming I., Timens W., Bulthuis et al. Tissue distribution of ACE2 protein, the functional A first step in understanding SARS pathogenesis receptor for SARS coronavirus. *J Pathol.* 2004; 203.12: 631-637. doi:10.1002/path.1570.
- Magro C., Mulvey J. Justin, Berlin D., et al. Complement associated microvascular injury and thrombosis in the pathogenesis of severe COVID-19 infection: A report of five cases. *Transl Res.* 2020; 220: 1-13. <https://doi.org/10.1016/j.trsl.2020.04.007>
- Demopoulos C., Antonopoulou S., Theoharides T.C. COVID-19, microthromboses, inflammation, and platelet activating factor. *Biofactors.* 2020; 46(6):927-933. doi: 10.1002/biof.1696.

