

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

2022 год

Архивъ
• внутренней •
медицины

The Russian Archives
of Internal Medicine

TOM 12

№ 3

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

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

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

Редакционная коллегия

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

Редакционный совет

Бойцов Сергей Анатольевич — д.м.н., профессор, академик РАН, 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



УЧРЕДИТЕЛЬ И ИЗДАТЕЛЬ

Общество с ограниченной ответственностью «Синапс»
 107076, Москва, ул. Короленко, д.3А, офис 185
 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 185
 Тел.: (495) 777-41-17

Медицинский редактор

Ефремова Елена Владимировна, д.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 29.04.2022 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: 10.20514/2226-6704-2022-3

THE EDITORIAL BOARD

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

The Editorial Board

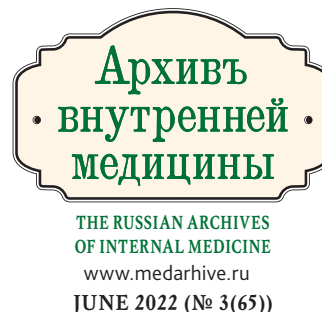
Tatiana V. Adasheva — Dr. Sci. (Med.), prof., A.I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry (Moscow, Russia)
Bayan A. Ainabekova — Dr. Sci. (Med.), prof., Medical University of Astana (Kazakhstan, Astana)
Nikolai T. Vatutin — Dr. Sci. (Med.), prof., M. Gorky Donetsk National Medical University (Donetsk, Ukraine)
Boris V. Vinogradsky — Dr. Sci. (Med.), University Hospitals Cleveland Medical Center (Cleveland, USA)
Gennady E. Gendlin — Dr. Sci. (Med.), prof., the Pirogov Russian National Research Medical University (Moscow, Russia)
Leonid I. Dvoretzky — Dr. Sci. (Med.), prof., the I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Moscow, Russia)
Tatyana V. Zaigonlikova — Cand. Sci. (Med.), assistant professor, the I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Moscow, Russia)
Alexander A. Karabinenko — Dr. Sci. (Med.), prof., the Pirogov Russian National Research Medical University (Moscow, Russia)
Igor A. Karpov — Dr. Sci. (Med.), prof., Belarusian State Medical University (Minsk, Belarus)
Andrey G. Malyavin — Dr. Sci. (Med.), prof., A.I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry (Moscow, Russia)
Alexander S. Matveevskii — Cand. Sci. (Med.), assistant professor, Tampa General Hospital (Tampa, USA)
Vladimir E. Medvedev — Cand. Sci. (Med.), assistant professor, the People's Friendship University of Russian (Moscow, Russia)
Vadim P. Mikhin — Dr. Sci. (Med.), prof., the Kursk state medical university (Kursk, Russia)
Igor G. Nikitin — Dr. Sci. (Med.), prof., the Pirogov Russian National Research Medical University (Moscow, Russia)
Victor S. Nikiforov — Dr. Sci. (Med.), prof., the North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov (Saint-Petersburg, Russia)
Andrey P. Rebrov — Dr. Sci. (Med.), prof., the Saratov State Medical University named after I.N. Razumovsky (Saratov, Russia)
Rustam I. Saifutdinov — Dr. Sci. (Med.), prof., the Orenburg State Medical University (Orenburg, Russia)
Mikhail E. Statsenko — Dr. Sci. (Med.), prof., the Volgograd State Medical University (Volgograd, Russia)
Nataliya A. Suponeva — doctor of medical sciences, professor, member correspondent of the Russian Academy of Sciences, head of the department of neurorehabilitation and physiotherapy, Research Center of Neurology (Moscow, Russia)
Olga N. Tkacheva — Dr. Sci. (Med.), prof., Russian Gerontology Clinical Research Center the Pirogov Russian National Research Medical University (Moscow, Russia)
Natalia A. 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, Dr. 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 29.04.2022
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: 10.20514/2226-6704-2022-3

СОДЕРЖАНИЕ

Обзорные статьи

- А.И. Абдрахманова, Н.А. Цибульский, Н.Б. Амиров, И.М. Хабибуллин,
Л.И. Горнаева, Л.А. Галимзянова, Д.С. Елагина*
Безболевая ишемия миокарда у пациентов после проведенного чрескожного коронарного вмешательства 165
- В.В. Лялина, С.В. Борисовская, Э.А. Скрипниченко, О.А. Эттингер,
Т.М. Паджева, С.Л. Мигачёв, И.А. Борщенко, И.Г. Никитин*
Периоперационное ведение пациентов с ревматологическими заболеваниями: кардиоваскулярные риски, профилактика инфекционных и тромбоэмболических осложнений, отдельные состояния 175
- В.Э. Медведев*
Психосоматические осложнения снижения или нарушения генеративной функции у пациенток общесоматической сети (обзор литературы) 187
- А.Е. Шкляев, В.М. Дударев*
Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь: диагностика, медикаментозное лечение, бальнеотерапия 195
- Г.В. Порядин, А.Н. Захватов, А.Ю. Паршина*
Патогенетическая взаимосвязь иммунологических нарушений при хроническом генерализованном пародонтите и ревматоидном артрите 203

Оригинальные статьи

- С.С. Бондарь, И.В. Терехов, В.С. Никифоров, В.К. Парфенюк, Н.В. Бондарь*
Роль супрессора цитокиновой сигнализации SOCS2 в регуляции провоспалительной активности клеток цельной крови после перенесенной инфекции нижних отделов респираторного тракта 212
- К.Д. Дорогойкина, К.Н. Сафарова, Э.А. Федотов, А.П. Ребров*
Диагностическое значение уровня растворимого стимулирующего фактора роста у пациентов со спондилоартритами как раннего маркера сердечно-сосудистой патологии 221

Разбор клинических случаев

- Е.В. Резник, А.А. Пазова, А.М. Дунаева, М.Э. Туршева, Е.В. Селезнева*
Вторичный синдром такоцубо у молодой пациентки после нейрохирургического вмешательства 228
- Е.Ю. Кудашкина, Л.Ю. Ильченко, И.Г. Федоров*
Течение алкогольного цирроза печени у пациента с COVID-19 234

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

- A.I. Abdrahmanova, N.A. Tsibulkin, N.B. Amirov, I.M. Khabibullin,
L.I. Gornaeva, L.A. Galimzyanova, D.S. Elagina*
Silent Myocardial Ischemia in Patients after Permanent Coronary Intervention 165
- V.V. Lyalina, S.V. Borisovskaya, E.A. Skripnichenko, O.A. Ettinger,
T.M. Padzheva, S.L. Migachev, I.A. Borshchenko, I.G. Nikitin*
Perioperative Management of Patients
with Rheumatic Disease: Cardiovascular Risks, Prevention of Infectious and
Thromboembolic Complications, Other Conditions 175
- V.E. Medvedev*
Psychosomatic Complications of Decreased or Impaired Generative Function
in General Medical Patients (Review) 187
- A.E. Shklyayev, V.M. Dudarev*
Gastroesophageal Reflux Disease: Diagnosis, Medication, Balneotherapy 195
- G.V. Poryadin, A.N. Zakhvatov, A.Yu. Parshina*
Pathogenetic Relationship of Immunological Disorders in Chronic Generalized
Periodontitis and Rheumatoid Arthritis 203

ORIGINAL ARTICLE

- S.S. Bondar, I.V. Terekhov, V.S. Nikiforov, V.K. Parfenyuk, N.V. Bondar*
The Role of SOCS2 Cytokine Signaling Suppressor in the Regulation of Pro-Inflammatory
Activity of Whole Blood Cells after Lower Respiratory Tract Infection 212
- K.D. Dorogoykina, K.N. Safarova, E.A. Fedotov, A.P. Rebrov*
Diagnostic Significance of the Level of Soluble Stimulating Growth Factor in Patients
with Spondyloarthritis as an Early Marker of Cardiovascular Pathology 221

ANALYSIS OF CLINICAL CASES

- E.V. Reznik, A.A. Pazova, A.M. Dunaeva, M.E. Tursheva, E.V. Selezneva*
Takotsubo Syndrome in a Young Patient After a Neurosurgical Operation 228
- E.Yu. Kudashkina, L.Yu. Ilchenko, I.G. Fedorov*
The Course of Alcoholic Cirrhosis of The Liver in a Patient with COVID-19 234

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>

**А.И. Абдрахманова*^{1,2}, Н.А. Цибулькин³,
Н.Б. Амиров^{1,4,5}, И.М. Хабибуллин², Л.И. Горнаева²,
Л.А. Галимзянова², Д.С. Елагина¹**



¹— ФГАОУ ВО «Казанский (Приволжский) федеральный университет»

кафедра Фундаментальных основ клинической медицины, Казань, Россия

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

³— ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, кафедра кардиологии, рентгенэндоваскулярной и сердечно — сосудистой хирургии, Казань, Россия

⁴— ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России, кафедра поликлинической терапии и общей врачебной практики, Казань, Россия

⁵— МСЧ МВД России по РТ, Казань, Россия

БЕЗБОЛЕВАЯ ИШЕМИЯ МИОКАРДА У ПАЦИЕНТОВ ПОСЛЕ ПРОВЕДЕННОГО ЧРЕСКОЖНОГО КОРОНАРНОГО ВМЕШАТЕЛЬСТВА

**A.I. Abdrahmanova*^{1,2}, N.A. Tsibulkin³, N.B. Amirov^{1,4,5},
I.M. Khabibullin², L.I. Gornaeva², L.A. Galimzyanova², D.S. Elagina¹**

¹— Kazan Federal University, Kazan, Russia

²— GAUZ "Interregional Clinical Diagnostic Center", Kazan, Russia

³— Kazan State Medical Academy, Kazan, Russia

⁴— Kazan state medical university, Kazan, Russia

⁵— MSU MVD, Kazan, Russia

Silent Myocardial Ischemia in Patients after Permanent Coronary Intervention

Резюме

По данным литературы были проанализированы частота и срок возникновения ишемии миокарда, в том числе безболевого ишемии, у пациентов после проведенного чрескожного коронарного вмешательства. Фактором риска возникновения рестеноза стента у пациентов после чрескожного коронарного вмешательства является безболевого ишемии миокарда. Наличие безболевого ишемии миокарда само по себе может указывать на степень тяжести органических изменений в коронарных артериях. Следствием этого является необходимость выявления рестеноза, которое может осуществляться с помощью нагрузочных проб с визуализацией. Данные пробы также помогают выявить ишемию миокарда и скрытую коронарную недостаточность. Безболевого ишемии миокарда обнаруживается у четверти пациентов после чрескожного коронарного вмешательства. Безболевого инфаркт миокарда составляет 22-78 % от всех инфарктов после чрескожного коронарного вмешательства. Для определения наличия ишемии миокарда, в том числе скрытой коронарной недостаточности, а также с целью своевременной диагностики рестеноза и снижения частоты осложнений, могут быть использованы диагностические нагрузочные пробы, в частности, однофотонная эмиссионная компьютерная томография. Ее использование может быть целесообразно для выявления пациентов с высоким риском развития рестеноза, определения показаний к проведению повторного чрескожного коронарного вмешательства, а также для оценки прогноза после реваскуляризации. При отсутствии клинической симптоматики коронарной недостаточности после чрескожного коронарного вмешательства, пробы с физической нагрузкой рекомендуется проводить в первые два года после реваскуляризации. Пробы с физической нагрузкой необходимо проводить в более ранние сроки при следующих условиях: наличие высокого сердечно-сосудистого риска, неполная или субоптимальная реваскуляризация, стентирование коронарной артерии малого диаметра, бифуркационное или устьевое стентирование. Своевременная диагностика безболевого ишемии миокарда с помощью однофотонной эмиссионной компьютерной томографии у пациентов, перенесших чрескожное коронарное вмешательство, является важной задачей клинической практики.

Ключевые слова: безболевого ишемии миокарда, чрескожное коронарное вмешательство

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

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

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

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 20.05.2021 г.

Принята к публикации 07.04.2022 г.

Для цитирования: Абдрахманова А.И., Цибульский Н.А., Амиров Н.Б. и др. БЕЗБОЛЕВАЯ ИШЕМИЯ МИОКАРДА У ПАЦИЕНТОВ ПОСЛЕ ПРОВЕДЕННОГО ЧРЕСКОЖНОГО КОРОНАРНОГО ВМЕШАТЕЛЬСТВА. Архивъ внутренней медицины. 2022; 12(3): 165-174. DOI: 10.20514/2226-6704-2022-12-3-165-174. EDN: DNDKCS

Abstract

Frequency and timing of appearance of myocardial ischemia, including silent ischemia, were analyzed in published scientific sources. Silent myocardial ischemia is risk factor for stent restenosis after percutaneous coronary interventions. Patients with silent ischemia lack clinical symptoms while perfusion, metabolic and electrical activity of their myocardium may be compromised. These patients do not have warning clinical symptoms during physical exercise and do not stop inappropriate activity. Silent myocardial ischemia itself can indicate severity of atherosclerosis in coronary arteries. High probability of stent restenosis can be assessed by exercise tests prior to coronary angiography. These tests also allow to reveal clinically silent myocardial ischemia. Quarter of patients after coronary intervention develop silent myocardial ischemia. Silent myocardial infarction comprises 22-78% of all infarctions after coronary interventions. Exercise tests based on single-photon emitting computed tomography can be used in diagnosing stent restenosis, silent ischemia and assessment of cardiovascular risk in patients after coronary interventions. Its results can be used as indications for repeated coronary interventions and for prognosis after revascularization. Exercise tests are recommended in two years after revascularization in absence of ischemic symptoms. Early tests are recommended in cases of high cardiovascular risk, suboptimal revascularization, stenting of arteries with small diameter or at bifurcation. Diagnosis of silent myocardial ischemia by single-photon emitting computed tomography in patients after coronary revascularization is significant for clinical practice.

Key words: *silent myocardial ischemia, percutaneous coronary intervention*

Conflict of interests

The authors declare no conflict of interests

Sources of funding

The authors declare no funding for this study

Article received on 20.05.2021

Accepted for publication on 07.04.2022

For citation: Abdrahmanova A.I., Tsubulkin N.A., Amirov N.B. et al. Silent Myocardial Ischemia in Patients after Permanent Coronary Intervention. The Russian Archives of Internal Medicine. 2022; 12(3): 165-174. DOI: 10.20514/2226-6704-2022-12-3-165-174. EDN: DNDKCS

ББИМ — безболевая ишемия миокарда, ВСС — внезапная сердечная смерть, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ИМ — инфаркт миокарда, КАГ — коронароангиография, ЛЖ — левый желудочек, МРТ — магнитно-резонансная томография, ОЭКТ — однофотонная эмиссионная компьютерная томография, ПЭТ — позитронно-эмиссионная томография, РФП — радиофармацевтические препараты, СД — сахарный диабет, стресс-ЭхоКГ — стресс — эхокардиография, ФВ — фракция выброса, ФН — физическая нагрузка, ХБП — хроническая болезнь почек, ХМ-ЭКГ — холтеровское мониторирование ЭКГ, ЧКВ — чрескожное коронарное вмешательство, ЭКГ — электрокардиография, ЭхоКГ — эхокардиография

Введение

В лечении ишемической болезни сердца (ИБС) широко применяется чрескожное коронарное вмешательство (ЧКВ). Об его эффективности судят по устранению эпизодов ишемии миокарда, как болевых, так и безболевых. У пациентов с безболевым ишемией миокарда (ББИМ) нет клинических проявлений — приступов стенокардии или ее эквивалентов — на фоне нарушения перфузии, метаболизма, функции и электрической активности миокарда. В связи с этим, пациенты с ББИМ после ЧКВ не могут контролировать уровень своей физической нагрузки, т.к. нет ограничителя в виде боли. Пациенты не предпринимают попыток избежать факторов, которые могут привести к возникновению приступа стенокардии или ее эквивалентов. Если у пациентов нет клинических проявлений прогрессирования процесса, то у них не возникает необходимость

обращения за медицинской помощью. Необходимое лечение назначается несвоевременно. Наличие ББИМ приводит к ухудшению прогноза у пациентов после ЧКВ — повышается риск возникновения инфаркта миокарда (ИМ) и внезапной сердечной смерти (ВСС) [1-4].

Ишемия миокарда после ЧКВ, факторы риска рестеноза

Рестеноз является одним из осложнений после ЧКВ. У пациентов без ББИМ он сопровождается рецидивом стенокардитических болей или другими клиническими проявлениями. Выявлены факторы, которые влияют на рост частоты возникновения рестеноза. К ним относятся: возраст, женский пол, наличие в анамнезе ряда

заболеваний (сахарный диабет (СД), хроническая болезнь почек (ХБП) и др.), аллергические реакции на металлы, полимеры и лекарственные препараты, особенности строения коронарных сосудов (стентирование артерий малого диаметра), места атеросклеротического поражения (бифуркационное или устьевое стентирование) и др. [5, 6].

Ряд исследований посвящены наблюдению за пациентами, которым проведено ЧКВ. В течение двух лет были выявлены рецидивы ишемии миокарда, которые проявлялись в форме стенокардия напряжения, изолированной ББИМ и их сочетания. Из всех пациентов с рецидивом ишемии, в 22,2 % случаев обнаружена ББИМ при выполнении пробы с физической нагрузкой (ФН). В редких случаях развивался ИМ. При этом рецидивы ишемии миокарда возникали чаще в период 3-8 месяцев после ЧКВ. Если причиной этого процесса был рестеноз стента, то рецидив возникал раньше, в сроки 3-6 месяцев после ЧКВ [7]. При проведении холтеровского мониторирования электрокардиографии (ХМ-ЭКГ) ишемические эпизоды обнаружены в 72 % случаев: 17 % имели только эпизоды ишемии, которые проявлялись классической стенокардией; 15 % — только безболевые эпизоды ишемии (ББИМ тип I). У 40 % пациентов выявлено сочетание безболевой ишемии и ишемии, которая сопровождалась болью (ББИМ тип II) [8, 9].

После успешного ЧКВ у 14 % пациентов определялись признаки ББИМ в зоне кровоснабжения целевого сосуда во время пробы с ФН через 6 мес. наблюдения. У пациентов, имеющих ББИМ, обнаружена меньшая пороговая нагрузка, которая приводила к ишемии, в сравнении с пациентами со стенокардией без эпизодов ББИМ. Время возникновения симптомов, связанных с рестенозом стента после установки, составляло от 3 до 12 месяцев, средний период возникновения рестеноза стента после ЧКВ — 6 месяцев [10, 11]. Выявлено, что частота рестенозов составила от 3 % до 20 % для стентов с лекарственным покрытием и от 16 % до 44 % для стентов без лекарственного покрытия. Эти данные получены за период наблюдения от 3 до 20 месяцев после установки стента [12].

Частота рестеноза составляет 8-12 % в сроки от 6 до 9 месяцев после ангиопластики, при этом выявлено три варианта проявления рецидива ишемии: в виде болевого приступа, в виде ББИМ, и их сочетание [13]. Даже после эффективной реваскуляризации миокарда со значительным увеличением и стабилизацией показателей толерантности к ФН, через один год у 54 % наблюдаемых пациентов выявлен рост количества эпизодов, длительности и суммарного индекса болевой ишемии и ББИМ по сравнению с результатами обследования через 1 месяц после ЧКВ со стентированием [14].

Прогностическое значение имели результаты проведенного ХМ-ЭКГ через 10 дней и через 3 мес. после ЧКВ. Выявленные эпизоды ишемии в эти сроки соотносятся с увеличением частоты осложнений ИБС в течение года наблюдения [15-17]. У четверти пациентов после ЧКВ рестеноз может быть не диагностирован своевременно из-за возникновения у них ББИМ [18].

Через 6 месяцев по данным ХМ-ЭКГ в группе пациентов с ИБС, которые перенесли стентирование, ББИМ выявлялась в 6,6 % случаев. По данным коронароангиографии (КАГ) у этих пациентов был выявлен рестеноз стента, который привел к необходимости повторного стентирования «стент в стент» [19].

Распространенность безболевого ИМ после ЧКВ до конца не изучена. В одном из исследований обнаружено, что безболевой ИМ (БИМ) встречается у 3,7 % пациентов [16]. Проведено многоцентровое исследование, в котором был рандомизирован 15991 пациент, перенесший ЧКВ. В течение 2 лет после ЧКВ ИМ с зубцом Q был подтвержден у 186 (1,16 %) пациентов, большинство (78 %) были классифицированы как БИМ из-за отсутствия клинических проявлений [20]. Фактическая частота БИМ в данном исследовании составила 0,9 %, что четырехкратно ниже, чем в предыдущем. Разница вероятно связана со сроком наблюдения, ограниченным двумя годами после ЧКВ. С течением времени частота выявления ИМ, в т.ч. и безболевого, у пациентов увеличивается [21, 22].

Отдельную группу составляют пациенты, у которых ББИМ была выявлена до проведения ЧКВ. У этих пациентов клинические предикторы отсроченных неблагоприятных сердечно-сосудистых событий остаются неопределенными. Наиболее частыми поздними событиями в этой группе пациентов являются острые коронарные синдромы с подъемом и без подъема сегмента ST, реваскуляризация, тромбоз ранее установленного стента, госпитализация по поводу сердечной недостаточности и летальность от всех причин. В работе Doi S. с соавт. (2019) при наблюдении в течение полутора лет, поздние сердечно-сосудистые события обнаружены в 10-15 % случаев, из которых более 60 % составляет повторная реваскуляризация [23].

Факторами развития поздних сердечно-сосудистых событий у больных с ББИМ является ХБП и СД, которые повышают риск более чем в 8 раз. Наличие ХБП или СД может служить индикатором поздних неблагоприятных сердечно-сосудистых событий при немой ишемии миокарда даже после успешной процедуры ЧКВ [10, 23]. У пациентов, изначально имевших ББИМ, даже после удачно проведенного ЧКВ, при полной или частичной реваскуляризации, существует опасность рецидива ББИМ. Выявлено, что после проведения ЧКВ, ишемия определялась у каждого пятого пациента с СД, и в половине случаев она была безболевой [24].

Методы визуализации, которые используются в диагностике ишемии миокарда после ЧКВ

При повреждении миокарда, вызванном его ишемией, происходит ряд патологических процессов: неоднородность перфузии, метаболические нарушения, диастолическая и систолическая дисфункция левого желудочка (ЛЖ), патологическая динамика согласно электрокардиографии (ЭКГ). Затем появляется клиника стенокардии или ее эквиваленты.

У пациентов, которые перенесли ЧКВ для визуализации миокарда необходимо использовать нагрузочные пробы. Неинвазивные пробы с нагрузкой помогают выявить у пациента преходящую ишемию миокарда по изменениям на ЭКГ, нарушениям движения стенок ЛЖ при стресс-эхокардиографии (стресс-ЭхоКГ) или магнитно-резонансной томографии (МРТ), или возникновению/ухудшению перфузии миокарда, которая фиксируется при проведении однофотонной эмиссионной компьютерной томографии (ОЭКТ), позитронно-эмиссионной томографии (ПЭТ), ЭхоКГ с контрастированием или МРТ с введением контраста [25, 26].

Стресс-ЭхоКГ помогает выявить нарушения локальной сократимости, связанные с ишемией миокарда [27], при этом местоположение участка нарушений сократимости сердечной мышцы чаще всего соответствует областям кровоснабжения измененной коронарной артерии. Ценностью этого метода является обнаружение возникающих нарушений региональной сократимости при кратковременной ишемии [28]. Основными преимуществами Стресс-ЭхоКГ являются: визуализация каждого сегмента ЛЖ, оценка изменений во время проведения пробы, использование множества Эхо-КГ-показателей региональной и глобальной сократимости; мобильность современных ультразвуковых аппаратов; неинвазивность,

безопасность, хорошая переносимость пациентами, исключение ионизирующей радиации, возможность проведения исследования неоднократно, сравнительно низкая стоимость метода. Чувствительность стресс-ЭхоКГ с физической нагрузкой составляет 80–85 %, а специфичность — 80–88 % [27]. К недостаткам стресс-ЭхоКГ относятся плохое качество визуализации структур сердца у ряда пациентов, субъективный фактор при обработке результатов, качество ультразвуковой визуализации при выполнении пробы, недостаточная квалификация специалиста. Для улучшения качества визуализации эндокарда применяются специальные контрастные вещества («микробузырьки», оболочкой которых являются альбумин, липиды или другие полимеры) [28]. Проблема субъективности анализа результатов стресс-ЭхоКГ решается с помощью тканевой доплерографии [29, 30], результаты которой зависят от угла сканирования, смещения соседних участков миокарда и движения всего сердца. В последние годы изучаются возможности применения для количественной оценки кинетики миокарда при стресс-ЭхоКГ анализа деформации миокарда на основе методики спекл-трекинг (speckle-tracking), не обладающей недостатками тканевой доплерографии [31–33]. На рисунке 1 представлена характеристика стресс-ЭхоКГ.



Рисунок 1. Характеристика стресс — ЭхоКГ
Примечание: выраженное преимущество: +2 балла, умеренное преимущество: +1 балл, умеренный недостаток: -1 балл, выраженный недостаток: -2 балла, отсутствие признака: 0 баллов (данная функция отсутствует)



Рисунок 2. Характеристика МРТ.
Примечание: выраженное преимущество: +2 балла, умеренное преимущество: +1 балл, умеренный недостаток: -1 балл, выраженный недостаток: -2 балла, отсутствие признака: 0 баллов (данная функция отсутствует)

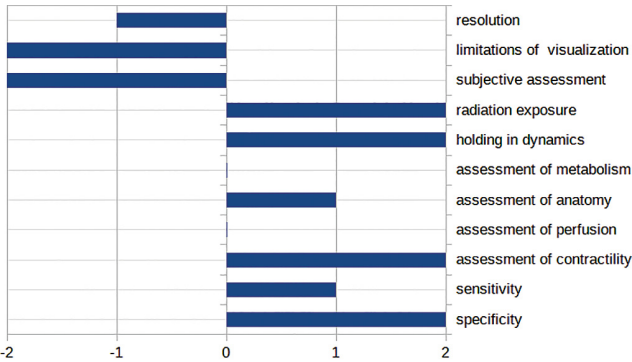


Figure 1. Characterization of Stress-EchoCG
Note: severe advantage: +2 points, moderate advantage: +1 point, moderate disadvantage: -1 point, significant disadvantage: -2 points, no sign: 0 points (this function is absent)

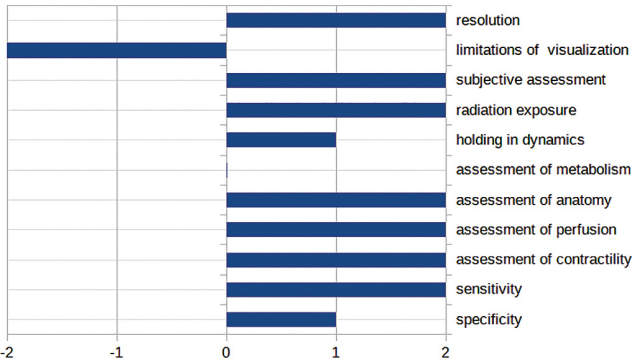


Figure 2. Characterization of MRI.
Note: severe advantage: +2 points, moderate advantage: +1 point, moderate disadvantage: -1 point, significant disadvantage: -2 points, no sign: 0 points (this function is absent)

Методом, который позволяет определить объемы полостей сердца, амплитуду движения участков мышцы сердца, фракцию выброса является МРТ сердца. При проведении нагрузочной пробы разрешающая способность этого метода визуализации повышается. С помощью МРТ и добутаминовой пробы оценивается инотропный резерв миокарда. Точность исследования при использовании контрастных веществ повышается. Чувствительность стресс-перфузионной МРТ — 89 %, специфичность — 80 %. Появление новых нарушений сократимости стенки ЛЖ (в трех из 17 сегментов) или обнаружение дефекта перфузии >10 % (более двух сегментов) может указывать на высокий риск осложнений. Преимуществами стресс-МРТ являются высокое пространственное разрешение и хорошая воспроизводимость. Стресс-МРТ используется у лиц с некачественной визуализацией сердца при ЭхоКГ. МРТ имеет противопоказания, такие как клаустрофобия у пациента или наличие в его организме инородных металлических объектов [34]. На рисунке 2 представлена характеристика МРТ.

С помощью ОЭКТ и ПЭТ происходит визуализация всего спектра жизнеспособности миокарда: необратимые изменений (постинфарктный кардиосклероз, фиброз), преходящая ишемия, процессы гибернации и оглушения миокарда. Возможности применения

КТ-коррекции поглощения и новейшего программного обеспечения повышают качество изображений с визуализацией все более тонких нарушений перфузии [34].

Доказано большое значение ОЭКТ во всестороннем анализе состояния сердечной мышцы [35-37]. Она обнаруживает первые признаки повреждения обмена веществ, перфузии, жизнеспособности миокарда при отсутствии приступа стенокардии или ее эквивалентов у пациента. При ишемии или повреждении миокарда появляются зоны сниженного накопления — дефекты перфузии. Синхронизация с ЭКГ пациента позволяет с помощью ОЭКТ увидеть движение стенок миокарда в зависимости от фаз цикла работы сердца и оценить функциональное состояние миокарда ЛЖ, получить дополнительную информацию о наличии обратимой дисфункции миокарда и степени ее выраженности. При этом происходит оценка глобальной и локальной сократимости ЛЖ, количественный анализ систолической и диастолической функций ЛЖ, повышается диагностическая ценность исследования. По данным литературы, чувствительность и специфичность ОЭКТ составляют соответственно 87 % и 76 %, при этом синхронизация с ЭКГ увеличивает специфичность метода до 96 % [38-42]. Результаты ОЭКТ, в первую очередь показатели перфузии миокарда, помогают определить прогноз, предполагая уровень и степень поражения коронарных артерий.



Рисунок 3. Характеристика ОЭКТ.

Примечание: выраженное преимущество: +2 балла, умеренное преимущество: +1 балл, умеренный недостаток: -1 балл, выраженный недостаток: -2 балла, отсутствие признака: 0 баллов (данная функция отсутствует)



Рисунок 4. Характеристика ПЭТ.

Примечание: выраженное преимущество: +2 балла, умеренное преимущество: +1 балл, умеренный недостаток: -1 балл, выраженный недостаток: -2 балла, отсутствие признака: 0 баллов (данная функция отсутствует)

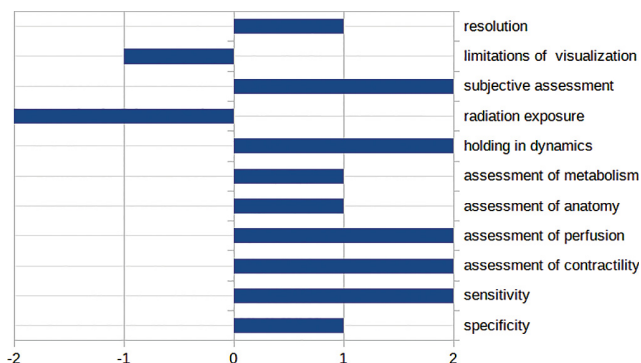


Figure 3. Characterization of SPECT.

Note: severe advantage: +2 points, moderate advantage: +1 point, moderate disadvantage: -1 point, significant disadvantage: -2 points, no sign: 0 points (this function is absent)

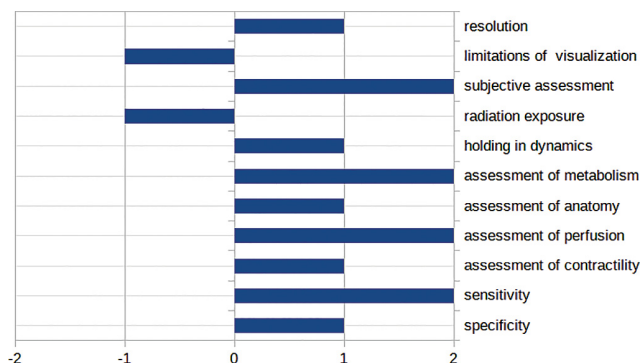


Figure 4. Characterization of PET.

Note: severe advantage: +2 points, moderate advantage: +1 point, moderate disadvantage: -1 point, significant disadvantage: -2 points, no sign: 0 points (this function is absent)

Таблица 1. Преимущества и недостатки методов неинвазивной диагностики ишемии миокарда
Table 1. Advantages and disadvantages of methods for non-invasive diagnosis of myocardial ischemia

Метод исследования/ Methods	Преимущества/ Advantages	Недостатки/ Disadvantages
Стресс-ЭхоКГ/ Stress-EchoCG	• более высокая специфичность, чем у радионуклидных методов и МРТ • множественные показатели региональной и глобальной сократимости • мобильность устройств • неинвазивность • хорошая переносимость пациентом • отсутствие ионизирующего излучения • безопасен для многократного использования • высокая доступность в клиниках/ • higher specificity than in radionuclide methods and MRI • multiple indicators of contractility • mobility of devices • non-invasive technic • good tolerance by patient • no ionizing radiation • safe for repeated use • high availability in clinics	• более низкая чувствительность, чем у радионуклидных методов и МРТ • плохая визуализация в некоторых случаях • технические трудности во время стресс-теста • субъективность результата • недостаточная квалификация специалиста/ • lower sensitivity than in radionuclide methods and MRI • poor visualization in some cases • technical difficulties during stress test • subjective assessment • depends on experience of operator
ОЭКТ/ СПЕКТ	• более высокая чувствительность по сравнению с Эхо-КГ • комбинированное исследование перфузии и сократимости / • higher sensitivity compared to Echo-CG • combined study of perfusion and contractility	• радиационное облучение • ограниченное пространственное разрешение • низкое временное разрешение • более низкая специфичность Эхо-КГ • низкая доступность • продолжительность процедуры • неопределенные данные для базально-нижней стенки и апикальной перегородки • более низкая чувствительность при множественном поражении коронарных артерий • побочные реакции на РФП • технические ограничения по весу пациента/ • radiation exposure • limited spatial resolution • low temporal resolution • lower specificity in Echo-CG • low availability • duration of procedure • uncertain data for basal inferior wall and apical septum • lower sensitivity for multiple coronary artery lesions • side reactions to RFP • limitations for patient's weight
МРТ/ MRI	• обнаружение рубцовой ткани • возможна в сочетании с оценкой перфузии / • detection of scar tissue • possibly combined with perfusion assessment	• небезопасен при наличии кардиостимуляторов и кардиовертеров-дефибрилляторов • более низкий риск для пациентов с почечной недостаточностью • аритмия/тахикардия ухудшают качество изображения • клаустрофобия и неспособность оставаться неподвижным • низкая доступность • посторонние металлические предметы/ • unsafe for pacemakers and cardioverters-defibrillators • lower risk for patients with renal insufficiency • arrhythmia/tachycardia impair image quality • claustrophobia and motionless issues • low availability • foreign metal objects
ПЭТ/ PET	• оценка метаболизма и перфузии • количественные измерения • высокое разрешение • коррекция затухания мягкими тканями / • assessment of metabolism and perfusion • quantitative measurements • high resolution • correction of attenuation by soft tissues	• более низкое пространственное разрешение • воздействие радиации • ограниченная доступность / • lower spatial resolution • exposure to radiation • limited availability

Примечание: МРТ — магнитно-резонансная томография, ОЭКТ — однофотонная эмиссионная компьютерная томография, ПЭТ — позитронно-эмиссионная томография, РФП — радиофармацевтические препараты, Стресс-ЭхоКГ — стресс — эхокардиография, ЭхоКГ — эхокардиография
Note: MRI — magnetic resonance imaging, СПЕКТ — single photon emission computed tomography, PET — positron emission tomography, RFP — radiopharmaceuticals, Stress-EchoCG — stress-echocardiography, EchoCG — echocardiography

Однако более информативны данные, полученные при проведении нагрузочной пробы. Чувствительность и специфичность исследования с ФН составляют в среднем 85–90% и 70–75% соответственно [43]. Летальность пациентов зависит от площади преходящей ишемии. Выявлено, что при значениях более 20% от общей площади ЛЖ она достигает 6,5% в год. К тому же, обнаружено, что появление ишемии у пациентов после перенесенного ИМ вокруг рубцовой зоны приводит к увеличению риска кардиальной смерти, по сравнению с выявлением зон ишемии, которые с рубцом не связаны. ОЭКТ помогает выявить пациентов группы риска рестеноза, учитывая наличие, степень и площадь ишемии, возникшей после проведения пробы с ФН, ее локализацию, преходящую дисфункцию ЛЖ, снижение фракции выброса ЛЖ. Плюсом проведения ОЭКТ по протоколу «покой/нагрузка» является простота выполнения. В тоже время при повторных исследованиях необходимо учитывать лучевую нагрузку [44–46]. Характеристика ОЭКТ представлена на рисунке 3.

Преимуществом ПЭТ является использование для определения жизнеспособного миокарда радиофармацевтических препаратов (РФП), из которых один ($^{13}\text{NH}_3$, ^{82}Rb -хлорид, H_2^{15}O) показывает состояние клеточной перфузии, а другой (^{18}F -ФДГ) — уровень потребления миокардом глюкозы, который при возникновении обратимой ишемии может быть сохранным или даже повышенным. ПЭТ располагает целым рядом метаболических РФП — как для оценки окисления жирных кислот, так и для оценки функционирования цикла Кребса, гликолиза. Техническим преимуществом ПЭТ перед ОФЭКТ является более высокая разрешающая способность и коррекция ослабления фотонного излучения мягкими тканями [27]. Однако ПЭТ, как дорогостоящий метод визуализации, не часто используется в клинической практике. Применение ультракороткоживущих изотопов также является ограничением распространенности ПЭТ [34]. Характеристика ПЭТ представлена на рисунке 4.

В таблице 1 представлены преимущества и недостатки отдельных методов неинвазивной диагностики ишемии миокарда, которые можно применять у пациентов после проведения ЧКВ (адаптировано [47]).

Ведение пациентов после ЧКВ

По результатам проведенных исследований разработаны рекомендации по наблюдению за пациентами после ЧКВ. Результаты исследования ADORE (Aggressive Diagnosis Of REstenosis) показали отсутствие необходимости проведения скрининга пациентов на выявление ББИМ методом ЭКГ-проб с ФН через 6 недель и стресс-теста с ОЭКТ через 6 месяцев после ЧКВ по сравнению с выполнением стресс-тестирования у пациентов с ранее выявленной болевой ишемией миокарда. Не было выявлено достоверной разницы между группами пациентов с болевой ишемией миокарда и ишемией без клинических проявлений в прогнозировании вероятности

возникновения ИМ, выживаемости, функциональном состоянии, качестве жизни и частоте проведения инвазивных процедур на сердце через 9 мес. наблюдения после ЧКВ. Большое значение в выборе тактики ведения пациентов после ЧКВ имеет индивидуальный подход, который зависит от клинических и ангиографических факторов риска развития рестеноза [6, 48, 49]. Для подтверждения сохранения результатов коррекции поражений коронарных артерий при отсутствии симптомов ишемии у пациентов, перенесших ЧКВ, проведение пробы с ФН необходимо после неполной или субоптимальной реваскуляризации и у пациентов, у которых до проведения ЧКВ была выявлена безболевого ишемия миокарда [50].

При стабильном состоянии после ЧКВ пациенты должны проходить диспансерное обследование с регулярностью 1 раз в полгода [51]. При отсутствии клинической симптоматики после ЧКВ, рекомендуют проводить пробу с ФН не ранее двух лет после реваскуляризации [52]. Ряд исследователей рекомендуют выполнение радионуклидных методов исследования после реваскуляризации при отсутствии симптомов ишемии в течение первых 2 лет после ЧКВ [46].

Рекомендуется активная диспансеризация и наблюдение всех пациентов после стентирования коронарных артерий, особенно женщин, с выполнением пробы с ФН в сроки до 9 мес. после вмешательства при отсутствии болевого синдрома или в любые сроки при рецидиве стенокардии [25, 53, 54].

Выводы

Фактором риска возникновения рестеноза стента у пациентов после ЧКВ является ББИМ. Наличие ББИМ само по себе может указывать на степень тяжести органических изменений в коронарных артериях. Поэтому возникает необходимость диагностики рестеноза, которая проводится с помощью нагрузочных проб с визуализацией, что помогает определить ишемию миокарда и скрытую коронарную недостаточность. Использование ОЭКТ с целью мониторингирования состояния пациентов после ЧКВ со стентированием необходимо для выявления пациентов с высоким риском развития рестеноза, определения показаний к повторному ЧКВ и оценки прогноза после реваскуляризации. Своевременная диагностика и лечение ББИМ у пациентов, перенесших ЧКВ, являются важными задачами в клинической практике.

Заключение

Своевременная диагностика и лечение ББИМ у пациентов, перенесших ЧКВ, являются важными задачами в клинической практике.

Вклад авторов:

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

Абдрахманова А.И. (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-0769-3682>): разработка концепции и дизайна, обзор русскоязычных пуб-

ликаций по теме статьи, анализ и интерпретация данных, ответственная за все аспекты работы

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

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

Хабибуллин И.М. (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-0975-7002>): анализ и интерпретация данных, написание первой версии статьи, одобрение окончательной версии статьи перед ее подачей для публикации

Горнаева Л.И. (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-3991-2157>): анализ и интерпретация данных, написание первой версии статьи, одобрение окончательной версии статьи перед ее подачей для публикации

Галимзянова Л.И. (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-4359-4657>): анализ и интерпретация данных, написание первой версии статьи, одобрение окончательной версии статьи перед ее подачей для публикации

Елагина Д.С. (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-4925-7128>): анализ и интерпретация данных, написание первой версии статьи, одобрение окончательной версии статьи перед ее подачей для публикации

Author Contribution:

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

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

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

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

Khabibullin I.M. (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-0975-7002>): contributed to the analysis and interpretation of the data, wrote the first version of the article, approved the final version of the article before submitting it for publication

Gornaeva L.I. (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-3991-2157>): contributed to the analysis and interpretation of the data, wrote the first version of the article, approved the final version of the article before submitting it for publication

Galimzyanova L.I. (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-4359-4657>): contributed to the analysis and interpretation of the data, wrote the first version of the article, approved the final version of the article before submitting it for publication.

Elagina D.S. (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-4925-7128>): contributed to the analysis and interpretation of the data, review of English-language publications on the topic of the article, approved the final version of the article before submitting it for publication.

Список литературы / References:

1. Cassese S., Byrne R.A., Schulz S. et al. Prognostic role of restenosis in 10 004 patients undergoing routine control angiography after coronary stenting. *European Heart Journal*. 2015; 36(2): 94-99. doi:10.1093/eurheartj/ehu383.

2. Коротаева Е.С., Королева Л.Ю., Ковалева Г.В. и др. Основные предикторы тромбоза стента у пациентов с острым коронарным синдромом после чрескожного коронарного вмешательства на фоне различной двойной антитромбоцитарной терапии. *Кардиология*. 2018;58(51):12-21. Korotaeva E.S., Koroleva L.Yu., Kovaleva G.V. et al. Main predictors of stent thrombosis in patients with acute coronary syndrome after percutaneous coronary intervention on the background of various dual antiplatelet therapy. *Cardiology*. 2018; 58 (51): 12-21. doi:10.1093/eurheartj/ehu383. [in Russian].
3. Marjan B, Magdalena O. In-Stent Restenosis in Drug-Eluting Stents: Issues and Therapeutic Approach. *J Cardiol Curr Res*. 2016; 6(3): 00206. doi: 10.15406/jccr.2016.06.00206
4. Абдрахманова А.И., Амиров Н.Б., Сайфуллина Г.Б. Безболевого ишемия миокарда (обзор литературы). *Вестник современной клинической медицины*. 2015; 6: 103—115. Abdrakhmanova A.I., Amirov N.B., Sayfullin G.B. Painless myocardial ischemia (literature review). *Bulletin of modern clinical medicine*. 2015; 6: 103-115. doi: 10.20969/VSKM.2015.6(8) [in Russian].
5. Воронина В.П., Киселева Н.В., Марцевич С.Ю. Пробы с дозированной физической нагрузкой в кардиологии: прошлое, настоящее и будущее. Часть I. Кардиоваскулярная терапия и профилактика, 2015; 14(2): 80-87. doi:10.15829/1728-8800-2015-2-80-87 Voronina V.P., Kiseleva N.V., Martsevich S.Yu. Dosed exercise testing in cardiology: past, present and future. Part I. *Cardiovascular therapy and prevention*, 2015; 14 (2): 80-87 doi:10.15829/1728-8800-2015-2-80-87 [in Russian].
6. Елканова М.М., Шитов В.Н., Ботвина Ю.В. и др. Выявление безболевого ишемия миокарда при развитии рестеноза у больного после чрескожного коронарного вмешательства. *Атеротромбоз*. 2016; 1: 101-107. Elkanova MM, Shitov VN, Botvina Yu.V. et al. Revealing painless myocardial ischemia in the development of restenosis in a patient after percutaneous coronary intervention. *Atherothrombosis*. 2016; 1: 101-107 doi:10.21518/2307-1109-2016-1-101-107 [in Russian].
7. Lee M.S., Banka G. In-stent Restenosis. *Interv Cardiol Clin*. 2016; 5(2): 211-220. doi: 10.1016/j.iccl.2015.12.006
8. Conti C., Bavry A., Petersen J. Silent ischemia: clinical relevance. *J Am Coll Cardiol*. 2012;59(5):435-441. doi: 10.1016/j.jacc.2011.07.050
9. Kokkinidis D., Waldo S., Armstrong E. Treatment of coronary artery in-stent restenosis. *Expert Rev Cardiovasc Ther*. 2017; 15(3): 191-202. doi: 10.1080/14779072.2017.1284588.
10. Лупанов В.П. Безболевого ишемия миокарда: диагностика, медикаментозное и хирургическое лечение, прогноз. *Consilium Medicum*. 2012; 10 (4): 36-44. Lupanov V.P. Painless myocardial ischemia: diagnosis, drug and surgical treatment, prognosis. *Consilium Medicum*. 2012; 10 (4): 36-44 [in Russian].
11. Alraies M.C., Darmoch F., Tummala R. et al. Diagnosis and management challenges of in-stent restenosis in coronary arteries. *World J Cardiol* 2017; 9(8): 640-651. doi: 10.4330/wjc.v9.i8.640
12. Alfonso F., Cuesta J.. The Therapeutic Dilemma of Recurrent In-Stent Restenosis. *Circ Cardiovasc Interv*. 2018; 11(8):e007109. doi: 10.1161/CIRCINTERVENTIONS.118.007109.
13. Alfonso F., Perez-Vizcayno M., Cuesta J., et al. 3-Year Clinical Follow-Up of the RIBS IV Clinical Trial: A Prospective Randomized Study of Drug-Eluting Balloons Versus Everolimus-Eluting Stents in Patients With In-Stent Restenosis in Coronary Arteries Previously Treated With Drug-Eluting Stents. *JACC Cardiovasc Interv*. 2018; 11(10): 981-991. doi: 10.1016/j.jcin.2018.02.037

14. Nicolais C., Lakhter V., Virk H. et al. Therapeutic Options for In-Stent Restenosis. *Curr Cardiol Rep.* 2018;20(2):7. doi: 10.1007/s11886-018-0952-4
15. Farooq V., Gogas B.D., Serruys P.W. Restenosis: delineating the numerous causes of drug-eluting stent restenosis. *Circ Cardiovasc Interv.* 2011; 4: 195-205. doi: 10.1161/CIRCINTERVENTIONS.110.959882.
16. Березовская Г.А., Ганюков В.И., Карпенко М.А. Рестеноз и тромбоз стента: патогенетические механизмы развития и прогностические маркеры. *Российский кардиологический журнал.* 2012; 6: 91-95.
Berezovskaya G.A., Ganyukov V.I., Karpenko M.A. Restenosis and stent thrombosis: pathogenetic mechanisms of development and prognostic markers. *Russian journal of cardiology.* 2012; 6: 91-95 [in Russian]
17. Воробьева А.В., Бондаренко Б.Б., Барт В.А. и др. Оценка риска кардиальных событий у больных стабильной ишемической болезнью сердца после чрескожного коронарного вмешательства, сопровождающегося повреждением миокарда. *Трансляционная медицина.* 2019; 6(3): 15–24.
Vorobieva A.V., Bondarenko B.B., Bart V.A. Evaluation of the risk of cardiac events in patients with stable ischemic heart disease after percutaneous coronary intervention accompanied by myocardial injury. *Translational medicine.* 2019; 6 (3): 15-24 [in Russian].
18. Шиготарова Е.А., Кулютин А.В., Олейников В.Э. Безболевая ишемия миокарда: современный взгляд на проблему. *Международный медицинский журнал.* 2016; 1(22): 11-16.
Shigotarova E.A., Kulyutins A.V., Oleinikov V.E. Painless myocardial ischemia: a modern view of the problem. *International Medical Journal.* 2016; 1 (22): 11-16 [in Russian].
19. Тавкаева Д.Р., Маянская С.Д. Структура безболевого ишемии миокарда у больных с инфарктом миокарда после чрескожного коронарного вмешательства или консервативной терапии. *Всероссийская конференция «Противоречия современной кардиологии: спорные и нерешенные вопросы».* Самара: Медфорум, 2012: 181-182.
Tavkaeva D.R., Mayanskaya S.D. The structure of painless myocardial ischemia in patients with myocardial infarction after percutaneous coronary intervention or conservative therapy. *Theses of the All-Russian Conference "Contradictions of Modern Cardiology: Controversial and Unresolved Issues".* Samara: Medforum, 2012: 181-182 [in Russian].
20. Chang C.C., Spitzer E., Chichareon P., et al. Ascertainment of Silent Myocardial Infarction in Patients Undergoing Percutaneous Coronary Intervention (from the GLOBAL LEADERS Trial). *Am J Cardiol.* 2019; 12 (124): 1833-1840. doi: 10.1016/j.amjcard.2019.08.049.
21. Soliman E. Silent myocardial infarction and risk of heart failure: Current evidence and gaps in knowledge. *Trends Cardiovasc Med.* 2019;29(4):239-244. doi: 10.1016/j.tcm.2018.09.004.
22. Boateng S., Sanborn T. Acute myocardial infarction. *Dis Mon.* 2013;59(3):83-96. doi: 10.1016/j.disamonth.2012.12.004
23. Doi S., Suzuki M., Funamizu T., et al. Clinical Features of Potential After-Effects of Percutaneous Coronary Intervention in the Treatment of Silent Myocardial Ischemia. *Heart Vessels.* 2019; 12(34):1917-1924. doi: 10.1007/s00380-019-01444-8.
24. Perera D., Crake T., Lee V., et al. Angiography-guided Multivessel Percutaneous Coronary Intervention Versus Ischemia-guided Percutaneous Coronary Intervention Versus Medical Therapy in the Management of Significant Disease in Non-Infarct-related Arteries in ST-Elevation Myocardial Infarction Patients With Multivessel Coronary Disease. *Crit Pathw Cardiol.* 2018; 2 (17):77-82. doi: 10.1097/HPC.0000000000000144.
25. Knuuti J., Wijns W., Saraste A. и др. 2019 Рекомендации ESC по диагностике и лечению хронического коронарного синдрома. *Российский кардиологический журнал.* 2020; 25(2): 3757.
Knuuti J., Wijns W., Saraste A. et al. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes The Task Force for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes of the European Society of Cardiology (ESC). *Russian Journal of Cardiology.* 2020;25(2):3757. doi.org/10.15829/1560-4071-2020-2-3757 [in Russian].
26. Knuuti J., Ballo H., Juarez-Orozco L.E., et al. The performance of non-invasive tests to rule-in and rule-out significant coronary artery stenosis in patients with stable angina: a meta-analysis focused on post-test disease probability. *Eur Heart J.* 2018; 39: 3322- 3330. doi: 10.1093/eurheartj/ehy267.
27. Montalescot G., Sechtem U., Achenbach S., et al. 2013 ESC guidelines on the management of stable coronary artery disease: The Task Force on the management of stable coronary artery disease of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2013; 34 (38): 2949–3003. doi: 10.1093/eurheartj/ehs296.
28. Lang R.M., Badano L.P., Mor-Avi V., et al. Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults: an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2015; 16 (3): 233– 270. doi: 10.1093/ehjci/jev014.
29. Никифоров В.С., Тютин А.Р., Палагутин М.А. и др. Неинвазивная оценка гемодинамики с помощью тканевой доплерографии. *Регионарное кровообращение и микроциркуляция.* 2011; 10 (2): 13–18.
Nikiforov V.S., Tiutin A.R., Palagutin M.A., et al. Noninvasive evaluation of hemodynamic by tissue Doppler imaging. *Regionarnoe krovoobrašenie i mikroциркуляciä.* 2011; 10 (2): 13–18. doi.org/10.24884/1682-6655-2011-10-2-13-18 [in Russian]
30. Agarwal R., Gosain P., Kirkpatrick J.N., et al. Tissue Doppler imaging for diagnosis of coronary artery disease: a systematic review and meta-analysis. *Cardiovasc Ultrasound.* 2012; 10: 47. doi: 10.1186/1476-7120-10-47.
31. Медведев П.И., Алехин М.Н., Сидоренко Б.А. Диагностические возможности спектрекинг эхокардиографии у больных ишемической болезнью сердца. *Кардиология.* 2016; 56 (2): 79–84.
Medvedev P.I., Alekhin M.N., Sidorenko B.A. Diagnostic Possibilities of Speckle-Tracking Echocardiography in Patients With Ischemic Heart Disease. *Kardiologiya.* 2016; 56 (2): 79–84. doi.org/10.18565/cardio.2016.2.79-84 [in Russian]
32. Wierzbowska-Drabik K., Hamala P., Roszczyk N., et al. Feasibility and correlation of standard 2D speckle tracking echocardiography and automated function imaging derived parameters of left ventricular function during dobutamine stress test. *Int J Cardiovasc Imaging.* 2014; 30: 729–37. doi: 10.1007/s10554-014-0386-z. Epub 2014 Feb 13.
33. Никифоров В.С., Марсальская О.А., Новиков В.И. Эхокардиографическая оценка деформации миокарда в клинической практике. *СПб.: Культиформпресс,* 2015; 28 с.
Nikiforov V.S., Marsal'skaia O.A., Novikov V.I. Echocardiographic assessment of myocardial deformity in clinical practice. *St.Petersburg: Cult Inform Press,* 2015; 28 p. [in Russian]
34. Никифоров В.С. Методы сердечно-сосудистой визуализации в диагностике ишемической болезни сердца. *Consilium Medicum.* 2017; 19 (1): 18–24.

- Nikiforov V.S. Methods of cardiovascular imaging for the detection of ischemic heart disease. *Consilium Medicum*. 2017; 19 (1): 18–24. [in Russian]
35. Патеюк И.В., Митьковская Н.П., Терехов В.И. и др. Однофотонная эмиссионная компьютерная томография и скрининг коронарного кальция в диагностике ишемии миокарда и стратификации риска у пациентов с бессимптомной депрессией сегмента ST. *Лечебное дело*. 2015; 5: 33–37.
Pateyuk I.V., Mitkovskaya N.P., Terekhov V.I. et al. Single-photon emission computed tomography and coronary calcium screening in the diagnosis of myocardial ischemia and risk stratification in asymptomatic ST-segment depression patients. *General medicine*. 2015; 5: 33–37 [in Russian].
36. Абдрахманова А.И., Сайфуллина Г.Б., Амиров Н.Б. Место перфузионной сцинтиграфии миокарда в диагностике синдрома такоцубо. *Российский кардиологический журнал*. 2018; 12: 125–130.
Abdrakhmanova A.I., Sayfullina G.B., Amirov N.B. The place of myocardial perfusion scintigraphy in the diagnosis of takotsubo syndrome. *Russian journal of cardiology*. 2018; 12: 125–130. doi.org/10.15829/1560-4071-2018-12-125-130 [in Russian].
37. Аншелес А.А., Шульгин Д.Н., Соломяный В.В. и др. Сопоставление результатов нагрузочных проб, данных однофотонной эмиссионной компьютерной томографии и коронарографии у больных ишемической болезнью сердца. *Кардиологический вестник*. 2012; 2: 10–16.
Ansheles A.A., Shulgin D.N., Solomyany V.V. et al. Comparison of the results of stress tests, data from single-photon emission computed tomography and coronary angiography in patients with coronary heart disease. *Cardiological Bulletin*. 2012; 2: 10–16. [in Russian].
38. Рыжкова Д.В., Салахова А.Р. Технические основы и клиническое применение позитронной эмиссионной томографии для оценки перфузии миокарда как самостоятельной процедуры и в составе гибридных систем. *Трансляционная медицина*. 2015; 5: 113–122.
Ryzhkova D.V., Salakhova A.R. Technical fundamentals and clinical application of positron emission tomography for the assessment of myocardial perfusion as an independent procedure and as part of hybrid systems. *Translational medicine*. 2015; 5: 113–122. doi.org/10.18705/2311-4495-2015-0-5-113-122 [in Russian].
39. Bourque J.M., Patel C.A., Ali M.M., et al. Prevalence and predictors of ischemia and outcomes in outpatients with diabetes mellitus referred for single-photon emission computed tomography myocardial perfusion imaging. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2013; 6(3): 466–77.
40. Spitzer E., Ren B., Zijlstra F., et al. The Role of Automated 3D Echocardiography for Left Ventricular Ejection Fraction Assessment. *Card Fail Rev*. 2017; 3(2): 97–101. doi: 10.1161/CIRCIMAGING.112.000259.
41. Труфанов Г.Е., Декан В.С., Романов Г.Г. и др. Перфузионная сцинтиграфия миокарда. СПб.: Элби, 2012; 80 с.
Trufanov G.E., Dean V.S., Romanov G.G. and other Perfusion scintigraphy of the myocardium. SPb.: Elby, 2012; 80 p. [in Russian].
42. Abdrakhmanova A.I., Osloпова J.V., Esin O.R. et al. Main method of diagnosis of silent myocardial ischemia. *International Journal of Pharmacy and Technology IJPT*. 2016; 4(8): 24400–24406.
43. Митьковская Н.П., Патеюк И.В., Статкевич Т.В. и др. Безболевого ишемия миокарда у пациентов с метаболическим синдромом: стратификация кардиоваскулярного риска. *Новости медико-биологических наук*. 2015; 3: 39–42.
Mitkovskaya N.P., Pateyuk I.V., Statkevich T.V. et al. Painless myocardial ischemia in patients with metabolic syndrome: stratification of cardiovascular risk. *Biomedical Science News*. 2015; 3: 39–42 [in Russian].
44. Яковлев В.М., Мартынов А.И., Ягода А.В. Клинико-визуальная диагностика безболевого ишемии миокарда. Ставрополь: Ставрополье. 2012; 214 с.
Yakovlev V.M., Martynov A.I., Yagoda A.V. Clinical and visual diagnostics of painless myocardial ischemia. Stavropol: Stavropol. 2012; 214 p. [in Russian].
45. Абдрахманова А.И., Амиров Н.Б., Цибульский Н.А. Применение перфузионной томосцинтиграфии миокарда при безболевого ишемии миокарда (обзор литературы). *Архив внутренней медицины*. 2020; 10(5): 340–347.
Abdrakhmanova A.I., Amirov N.B., Tsibulkin N.A. The use of myocardial perfusion tomoscintigraphy in painless myocardial ischemia (literature review). *The Russian Archives of Internal Medicine*. 2020; 10 (5): 340–347. doi.org/10.20514/2226-6704-2020-10-5-340-347 [in Russian].
46. Кузнецов В.А., Ярославская Е.И., Горбатенко Е.А. Предикторы гемодинамически значимых коронарных стенозов у пациентов с нарушениями миокардиальной перфузии по данным однофотонной эмиссионной компьютерной томографии миокарда. *Клиническая медицина*. 2012; 7: 25–30.
Kuznetsov V.A., Yaroslavskaya E.I., Gorbatenko E.A. Predictors of hemodynamically significant coronary stenoses in patients with myocardial perfusion disorders according to single-photon emission computed tomography of the myocardium. *Clinical medicine*. 2012; 7: 25–30. [in Russian].
47. Никифоров В.С. Методы сердечно-сосудистой визуализации в диагностике жизнеспособного миокарда при ишемической болезни сердца. СПб.: Издательство «КультИнформПресс», 2012; 33 с.
Nikiforov V.S. Methods of cardiovascular imaging in the diagnosis of viable myocardium in ischemic heart disease. St. Petersburg: Publishing house «Kultinformpress», 2012; 33 p. [in Russian].
48. Harb S.C., Marwick T.H. Prognostic value of stress imaging after revascularization: a systematic review of stress echocardiography and stress nuclear imaging. *Am Heart J*. 2014; 1(167): 77–85. doi: 10.1016/j.ahj.2013.07.035.
49. Abdrakhmanova A.I., Tsibulkin N.A., Silent myocardial ischemia in patients after emergency coronary intervention (Literature review). *Revista Latinoamericana de Hipertension*. 2020; 4(15): 297–300.
50. Acampa W., Petretta M.P., Daniele S., et al. Myocardial perfusion imaging after coronary revascularization: a clinical appraisal. *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging*. 2013; 8 (40): 1275–1282. doi: 10.1007/s00259-013-2417-8
51. Recommendations for the treatment of stable coronary heart disease 2013 (ESC). *Russian Journal of Cardiology*. 2014; 7 (111): 7–79. https://doi.org/10.15829/1560-4071-2014-7-7-79
52. Shilov A.A., Kochergin N.A., Ganyukov V.I., et al. Comparability of scintigraphy data with coronary angiography after surgical myocardial revascularization. *Regional blood circulation and microcirculation*. 2019; 3(18): 23–28. doi: 10.24884/1682-6655-2019-18-3-23-28
53. Мальгина М.П., Недошивин А.О., Бондаренко Б.Б. Рецидив ишемии после реваскуляризации миокарда методом чрескожного коронарного вмешательства. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2011; 10(7): 18–22.
Malgina M.P., Nedoshivin A.O., Bondarenko B.B. Recurrence of ischemia after myocardial revascularization by percutaneous coronary intervention. *Cardiovascular therapy and prevention*. 2011; 10 (7): 18–22 [in Russian].
54. Singh A., Singal A., Mian A., et al. Recurrent Drug-Eluting Stent In-Stent Restenosis: A State-of-the-Art Review of Pathophysiology, Diagnosis, and Management. *Cardiovasc Revasc Med*. 2020; 21(9): 1157–1163. doi: 10.1016/j.carrev.2020.01.005

В.В. Лялина*¹, С.В. Борисовская^{1,2}, Э.А. Скрипниченко^{1,2},
О.А. Эттингер^{1,2}, Т.М. Паджева³, С.Л. Мигачёв⁴,
И.А. Борщенко⁴, И.Г. Никитин^{1,5}



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 — Клиника «Ортоспайн», Москва, Россия

⁵ — ФГАУ «НМИЦ «ЛРЦ» Минздрава России, Москва, Россия

ПЕРИОПЕРАЦИОННОЕ ВЕДЕНИЕ ПАЦИЕНТОВ С РЕВМАТОЛОГИЧЕСКИМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ: КАРДИОВАСКУЛЯРНЫЕ РИСКИ, ПРОФИЛАКТИКА ИНФЕКЦИОННЫХ И ТРОМБОЭМБОЛИЧЕСКИХ ОСЛОЖНЕНИЙ, ОТДЕЛЬНЫЕ СОСТОЯНИЯ

V.V. Lyalina *¹, S.V. Borisovskaya^{1,2}, E.A. Skripnichenko¹, O.A. Ettinger^{1,2},
T.M. Padzheva³, S.L. Migachev⁴, I.A. Borshchenko⁴, I.G. Nikitin^{1,5}

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 — Orthospine Clinic, Moscow, Russia

⁵ — Medical and Rehabilitation Center, Moscow, Russia

Perioperative Management of Patients with Rheumatic Disease: Cardiovascular Risks, Prevention of Infectious and Thromboembolic Complications, Other Conditions

Резюме

В данной статье обсуждаются риски и профилактика инфекционных, тромбоэмболических осложнений, кардиоваскулярные риски, а также различные структурные изменения опорно-двигательного аппарата и неопорных суставных структур, которые затрудняют периоперационное ведение ревматологических пациентов.

Ключевые слова: ревматоидный артрит, периоперационное ведение, эндопротезирование, антифосфолипидный синдром, атланто-аксиальная нестабильность, височно-нижнечелюстные суставы, перстнечелюстные суставы

Конфликт интересов

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

Источники финансирования

Авторы заявляют об отсутствии финансирования при проведении исследования

Статья получена 23.08.2021 г.

Принята к публикации 18.11.2021 г.

Для цитирования: Лялина В.В., Борисовская С.В., Скрипниченко Э.А. и др. ПЕРИОПЕРАЦИОННОЕ ВЕДЕНИЕ ПАЦИЕНТОВ С РЕВМАТОЛОГИЧЕСКИМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ: КАРДИОВАСКУЛЯРНЫЕ РИСКИ, ПРОФИЛАКТИКА ИНФЕКЦИОННЫХ И ТРОМБОЭМБОЛИЧЕСКИХ ОСЛОЖНЕНИЙ, ОТДЕЛЬНЫЕ СОСТОЯНИЯ. Архивъ внутренней медицины. 2022; 12(3): 175-186. DOI: 10.20514/2226-6704-2022-12-3-175-186. EDN: ENIHUJ

*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>

Abstract

In the first part we reviewed the issues of perioperative administration of steroids, disease-modifying antirheumatic drugs, biologics and nonsteroidal anti-inflammatory drugs. In this part we will discuss cardiovascular risks, prevention of infectious and thromboembolic complications and the impact of some structural alteration on the process of surgery and perioperative management.

Key words: *rheumatoid arthritis, perioperative management, arthroplasty, antiphospholipid syndrome, atlantoaxial subluxation, temporomandibular joints, cricoarytenoid arthritis*

Conflict of interests

The authors declare no conflict of interests

Sources of funding

The authors declare no funding for this study

Article received on 23.08.2021

Accepted for publication on 18.11.2021

For citation: Lyalina V.V., Borisovskaya S.V., Skripnichenko E.A. et al. Perioperative Management of Patients with Rheumatic Disease: Cardiovascular Risks, Prevention of Infectious and Thromboembolic Complications, Other Conditions. The Russian Archives of Internal Medicine. 2022; 12(3): 175-186. DOI: 10.20514/2226-6704-2022-12-3-175-186. EDN: ENIHUJ

АДИ — атлантодентальный интервал, ААН — атлантоаксиальная нестабильность, ААС — атлантоаксиальный сустав, АБП — антибиотико-профилактика, АОС — атланто-окципитальный сустав, АФЛ-АТ — антифосфолипидные антитела, АФС — антифосфолипидный синдром, ВНЧС — височно-нижнечелюстной сустав, ВТЭ — венозная тромбоэмболия, ИЭ — инфекционный эндокардит, КВР — кардиоваскулярный риск, КТ — компьютерная томография, МРТ — магнитно-резонансная томография, НМГ — низкомолекулярные гепарины, НФГ — нефракционированный гепарин, РА — ревматоидный артрит, РЗ — ревматологические заболевания, САН — субаксиальная нестабильность, СКВ — системная красная волчанка, ТГВ — тромбоз глубоких вен, ШОП — шейный отдел позвоночника, ЮИА — ювенильный идиопатический артрит

Риск развития инфекционных осложнений

У пациентов с ревматологическими заболеваниями (РЗ) имеется повышенный риск инфекционных осложнений, обусловленный, в первую очередь, длительным приёмом иммунодепрессантов. В связи с этим необходимо тщательно выполнять меры профилактики. В то же время при решении вопроса о применении антибиотиков следует учитывать вид хирургического вмешательства, а также данные о соотношении пользы и риска.

1. Выявление скрытых инфекции и антибиотикопрофилактика (АБП)

У пациентов с РЗ при подготовке к операции необходимо выявлять кариес, бессимптомную бактериурию, цистит, фарингит, инфекционные поражения кожи (особое внимание обращать на кожу стоп) [1]. Все эти состояния могут служить источником послеоперационных инфекционных осложнений.

У пациентов с РЗ применяют такие же периоперационные протоколы АБП хирургических инфекций, как и в общей популяции [2].

В частности, при выполнении эндопротезирования у пациентов с нормальной функцией почек применяют цефазолин 1 г внутривенно в случае веса пациента менее 80 кг и 2 г внутривенно в случае веса более 80 кг, который вводится в течение 60 минут после разреза, затем каждые 8 часов в течение суток. У пациентов с аллергической реакцией на пенициллин рекомендовано применение ванкомицина внутривенно в дозе 1 г (10-15 мг/кг) за 2 часа до операции с однократным повторным введением в послеоперационном периоде через 12 часов или клиндамицина в дозе 600-900 мг внутривенно с повторным введением дважды в послеоперационном периоде

с интервалом в 6 часов. Клиндамицин менее эффективен против коагулазо-негативных стафилококков и MRSA (метициллин-резистентный стафилококк), чем ванкомицин. Продолжать профилактическое введение антибиотиков дольше 24 часов после операции нецелесообразно [3].

2. Профилактика инфекционного эндокардита (ИЭ) у пациентов с пороками клапанов сердца вследствие РЗ на фоне стоматологических процедур и малоинвазивных вмешательств

(по материалам Рекомендаций Европейского общества кардиологов (ESC) по ведению пациентов с инфекционным эндокардитом, 2015) [4].

Представление об АБП ИЭ было разработано на основе обзорных исследований и животных моделей [5]. Предполагалось, что АБП будет препятствовать адгезии бактерий к эндокарду во время транзитной бактериемии во время инвазивных процедур. Это привело к массовому профилактическому назначению антибиотиков пациентам со структурными особенностями клапанов сердца перед различными вмешательствами, в том числе — стоматологическими процедурами.

В последние годы развитие патофизиологических представлений, а также изучение соотношений пользы и риска АБП ИЭ привели к сужению показаний для этого вида профилактики у пациентов с поражениями клапанов сердца. Современные представления о целесообразности АБП ИЭ основываются на следующих положениях:

- Небольшая и повторяющаяся бактериемия нередко возникает во время обычных повседневных действий, таких как чистка зубов, использование зубной нити или жевание резинки, особенно часто у

пациентов с несанированной полостью рта. Потому риск ИЭ, вероятно, связан скорее с кумулятивной экспозицией слабой бактериемии в течение всего дня, чем с однократной выраженной бактериемией во время стоматологических процедур.

- Большинство исследований типа случай-контроль не показало связи между инвазивными стоматологическими процедурами и развитием ИЭ.
- Предполагаемый риск ИЭ после вмешательств на зубах очень мал. Поэтому АБП может предотвратить очень небольшое число случаев ИЭ (приблизительно 1 на 150000 вмешательств под прикрытием антибиотиков или 1 на 46000 без антибиотиков) [4].
- Применение антибиотиков связано с определённым риском аллергии и анафилаксии.
- Широкое распространение антибиотиков способствует появлению устойчивых микроорганизмов.
- Эффективность АБП против бактериемии и развития ИЭ была подтверждена только на моделях животных, в отношении людей имеются противоречивые данные.

Рекомендации поддерживают целесообразность АБП у пациентов высокого риска развития ИЭ, среди которых выделяют три категории. В частности, АБП рекомендована пациентам с протезированными клапанами; пациентам, ранее перенесшим ИЭ и пациентам с нелечеными «синими» врождёнными пороками сердца (ВПС) и с ВПС после паллиативных шунтирующих операций, кондуитов или других протезов.

АБП не рекомендуется пациентам с промежуточным риском ИЭ, под которым подразумевается любая другая форма заболевания нативных клапанов.

Таким образом, пациенты с неоперированными пороками клапанов сердца относятся к группе промежуточного риска, а пациенты с оперированными/протезированными клапанами — к высокой. Применительно к популяции ревматологических пациентов, имеются в виду, в первую очередь, пациенты с пороками клапанов, развившимися вследствие острой ревматической лихорадки. Кроме того, необходимо помнить, что поражение сердца с формированием клапанных пороков может происходить и в структуре других РЗ, в частности — серонегативных спондилоартритов, системной красной волчанки (СКВ), при антифосфолипидном синдроме (АФС).

Таблица 1. Рекомендуемая антибиотикопрофилактика для стоматологических процедур высокого риска у пациентов высокого риска [4]
Table 1. Recommended prophylaxis for high-risk dental procedures in high-risk patients [4]

Ситуация/ Situation	Антибактериальный препарат/ Antibiotic	Одна доза за 30-60 мин до вмешательства/ Single-dose 30-60 minutes before procedure	
		Взрослые/ Adults	Дети/ Children
Нет аллергии на пенициллин/ампициллин/ No allergy to penicillin or ampicillin	Амоксициллин или ампициллин*/ Amoxicillin or ampicillin*	2 г перорально или в/в/ 2 g orally or IV	50 мг/кг перорально или в/в/ 50 mg/kg orally or IV
Аллергия на пенициллин/ампициллин/ Allergy to penicillin or ampicillin	Клиндамицин/ Clindamycin	600 мг перорально или в/в/ 600 mg orally or IV	20 мг/кг перорально или в/в/ 20 mg/kg orally or IV

Примечание: * альтернативно, цефалексин 2 г в/в для взрослых или 50 мг/кг в/в для детей, цефазолин или цефтриаксон 1 г в/в для взрослых или 50 мг/кг в/в для детей
Note: * Alternatively, cephalexin 2 g IV for adults or 50 mg/kg IV for children, cefazolin or ceftriaxone 1 g IV for adults or 50 mg/kg IV for children. IV — intravenous

В Рекомендациях ESC подчёркивается, что пациентам и промежуточного, и высокого риска следует разъяснять важность гигиены кожи и ротовой полости. Обращается особое внимание на всеобщее следование правилам гигиены, так как зачастую ИЭ развивается у лиц без известной патологии сердца.

3. Применение АБП ИЭ при стоматологических процедурах

Манипуляции в области дёсен и периапикальной области зуба, связанные с возможным ранением слизистой рта (в том числе, работа с корнем и снятие зубного камня) несут определённый риск инфицирования. Установка зубных имплантов также связана с потенциальным риском попадания инфекции из защёчной области в кровоток. Однако, по этому вопросу имеется крайне мало информации, и нет достаточных оснований говорить о противопоказаниях к установке имплантов пациентам высокого риска.

АБП целесообразна пациентам из группы высокого риска ИЭ, которые подвергаются указанным стоматологическим процедурам повышенного риска и не рекомендуется в других ситуациях [4]. Главным объектом АБП в этой ситуации являются стрептококки ротовой полости. В таблице 1 представлены основные режимы АБП при стоматологических процедурах. Фторхинолоны и гликопептиды не рекомендуются ввиду неясной эффективности и потенциального развития устойчивости к ним. Цефалоспорины не следует использовать в тех случаях, когда имеется анамнез анафилаксии, ангионевротического отёка или крапивницы на пенициллин или ампициллин, ввиду перекрёстной гиперчувствительности.

Применение АБП при нестоматологических процедурах и вмешательствах

Нет убедительной доказательной базы того, что бактериемия в результате вмешательств на дыхательных путях, желудочно-кишечном и мочеполовом трактах, включая естественные роды и кесарево сечение, а также дерматологические и скелетно-мышечные процедуры, вызывает ИЭ. Системная АБП ИЭ не рекомендуется для нестоматологических вмешательств. Назначение антибиотиков требуется лишь в том случае, если инвазивные процедуры выполняются на фоне инфекционного процесса [4].

Оценка кардиоваскулярного риска и профилактика тромботических осложнений

Пациенты с РЗ (особенно с ревматоидным артритом, СКВ и системными васкулитами) имеют повышенный кардиоваскулярный риск (КВР) по сравнению с общей популяцией, поэтому необходимо регулярно проводить оценку риска (не реже 1 раза в 5 лет) [6]. Оценка КВР у пациентов с РЗ основана на использовании специальных шкал и данных периодических обследований, направленных на выявление факторов риска.

В первую очередь необходимо оценить КВР пациента по шкале SCORE или Фрамингемской шкале. При этом для пациентов с РА существуют особенности использования SCORE: в определенных ситуациях рекомендуется значение SCORE умножить на 1,5: при продолжительности болезни более 10 лет, при позитивности по ревматоидному фактору (РФ) или антителам к циклическому цитруллинсодержащему пептиду (АЦЦП), при наличии внесуставных проявлений РА [6].

Также с целью уточнения риска рекомендуется проведение ультразвуковой доплерографии (УЗДГ) сонных артерий [6].

Пациентам с высоким и очень высоким КВР следует незамедлительно проводить коррекцию имеющихся факторов риска ССЗ [6].

Оценка толерантности к физической нагрузке у пациентов с ревматологическими заболеваниями может быть затруднительной, поскольку у таких пациентов нередко имеются ограничения двигательной активности в связи с поражением опорно-двигательного аппарата, или снижение общей физической активности в связи с поражением сердца, лёгких и другими изменениями, обусловленными заболеванием. В связи с этим стандартные функциональные пробы с физической нагрузкой для них затруднительны или невыполнимы. В настоящее время не разработано строгих рекомендаций по использованию альтернативных методов оценки толерантности к физической нагрузке у пациентов с РЗ.

Кроме того, необходимо учитывать специфические факторы КВР у ревматологических пациентов, такие как признаки антифосфолипидного синдрома (АФС). Особенности ведения пациентов с АФС представлены в разделе «Профилактика тромботических осложнений».

Периоперационный приём ацетилсалициловой кислоты

Рекомендуется прекратить приём ацетилсалициловой кислоты за 7-10 дней до оперативного вмешательства, то есть на период жизни тромбоцитов [7]. Исключение составляют пациенты с высоким риском инфаркта миокарда, транзиторных ишемических атак и инсульта, в этих случаях следует оценивать риски индивидуально [7].

Согласно рекомендациям Американской коллегии специалистов в области торакальной медицины (АССР) [8], пациентам со средним и высоким КВР, получающим терапию ацетилсалициловой кислотой

в качестве вторичной профилактики, следует продолжать его приём в периоперационном периоде. Кроме того, необходимо учитывать, что ревматическое заболевание само по себе является фактором КВР. Отдельного внимания заслуживают пациенты с признаками АФС, положительными антителами к фосфолипидам (особенно с тройным положительным тестом). У этих пациентов имеется высокий риск первого тромботического события. Поэтому, учитывая достаточно низкий риск жизнеугрожающего кровотечения на фоне ацетилсалициловой кислоты, и при отсутствии других серьезных противопоказаний, пациентам с РЗ можно продолжать приём ацетилсалициловой кислоты в периоперационном периоде. Тактика периоперационного ведения пациента с АФС (на примере эндопротезирования) представлена на схеме 1 [2].

В качестве дополнительных мер ангиопротекции в отдельных случаях рекомендуют применение гидроксихлорохина и статинов [2].

Профилактика венозного тромбоза

1. Основные принципы ведения пациентов с РЗ в периоперационном периоде с целью профилактики венозного тромбоза [1]:

- сократить время без антикоагулянтов;
- не назначать витамин К;
- минимизировать все аспекты триады Вирхова (стаз, повышенная свертываемость и травма эндотелия): использовать внешнюю пневматическую компрессию в операционном и послеоперационном периоде, по возможности — реже накачивать манжету тонометра, избегать использования жгутов, мотивировать пациента к ранней активизации, ограничить установку систем для внутривенного вливания и как можно раньше удалять их;

1. Стандартные подходы [1]:

Варфарин натрия (ВН) применяется в течение 10-ти дней после операции с подбором дозы с целью достижения целевого протромбинового времени 16-18 сек или МНО 2-3. Продолжение приема ВН до 42 дней после операции на тазобедренном суставе может ассоциироваться со снижением риска тромбоза глубоких вен. Продолжение приема ВН более 10 дней в послеоперационном периоде после артропластики коленного сустава не дает дополнительного эффекта.

Нефракционированный гепарин (НФГ) 5000 ЕД подкожно перед операцией, затем 5000 ЕД каждые 8 часов после операции. В последующем доза подбирается ежедневно в зависимости от активированного частичного тромбопластинового времени (АЧТВ), которое должно увеличиваться в 1,5-2,5 раза выше контрольного. Кратность введения препарата, необходимость частого определения АЧТВ и стоимость ограничивают целесообразность использования НФГ.

Низкомолекулярные гепарины (НМГ) также могут быть эффективными в профилактике. Наиболее эффективен режим, когда введение начинается перед операцией и продолжается как минимум в течение 10 дней

после операции. Показано, что при артропластике тазобедренного сустава продолжение приема НМГ до 42 дней в послеоперационном периоде снижает частоту тромбоза глубоких вен без существенного повышения частоты эпизодов кровотечений.

Фондапаринукс натрия (синтетический гепарин) — введение перед операцией с продолжением до 10-42 дней в послеоперационном периоде.

Ацетилсалициловая кислота (325 мг/с) умеренно снижает частоту тромбоза глубоких вен, но ассоциируется с повышенным риском кровотечения и не рекомендуется в рутинной практике для периоперационной профилактики тромбоза глубоких вен.

Аппараты пневматической компрессии, наложенные на нижние конечности, должны использоваться с утра перед операцией и до момента выписки. **Компрессионные чулки** обеспечивают минимальную защиту против тромбоза глубоких вен и не рекомендуются в качестве монотерапии.

2. Особенности профилактики ТГВ у пациентов с РА в периоперационном периоде эндопротезирования коленного и тазобедренного суставов [7]:

Всем пациентам **перед операцией** необходимо проведение УЗДГ вен нижних конечностей, повторное обследование — перед «вертикализацией» пациента после операции и перед выпиской из стационара.

За 10-14 дней до операции пациенты, получающие **ВН**, должны быть переведены на НМГ под контролем коагулограммы и ряда показателей:

- перед началом введения НМГ — клинический анализ крови (в том числе тромбоциты), биохимический анализ крови для исключения почечной недостаточности (креатинин);
- через 5-7 дней введения НМГ — повторный контроль тромбоцитов (для исключения гепарин-индуцированной тромбоцитопении).

В послеоперационном периоде рекомендуется ранняя активизация пациента, упражнения для нижних конечностей с обязательным вовлечением мышц голени, эластичное бинтование или использование специального трикотажа (гольфы, чулки) не менее 60-90 дней со дня операции, а также применение дабигатрана этескилата или ривароксана.

Дабигатрана этескилат — прямой селективный ингибитор тромбина:

- первая доза (110 мг) принимается через 1-4 часа после операции;
- со вторых суток — 220 мг (2 капсулы по 110 мг однократно в день), у лиц старше 75 лет — 150 мг (2 капсулы по 75 мг), длительность приема — не менее 35 дней;
- препарат не требует индивидуального подбора дозы и лабораторного контроля (одобрен Европейским медицинским агентством (ЕМЕА) для тромбопрофилактики после эндопротезирования коленного и тазобедренного сустава).

Ривароксан — прямой селективный ингибитор фактора свертывания крови Ха: первая доза (10 мг)

через 6-10 часов после операции, далее — 1 раз в сутки по 10 мг не менее 35 дней.

Пациентам, перенесшим обширные ортопедические вмешательства, Американская коллегия специалистов в области торакальной медицины рекомендует продлевать тромбопрофилактику амбулаторно до 35 дней со дня операции, а также применять устройство прерывистой пневматической компрессии во время пребывания в стационаре [2].

3. Особенности периоперационного ведения пациентов с АФС [2]

Выделяют меры первичной и вторичной профилактики тромбоэмболических осложнений у пациентов с АФС.

Для **первичной профилактики** у пациентов с РЗ стратификация периоперационного риска должна основываться на профиле антифосфолипидных антител (АФЛ-АТ) и других факторах риска сердечно-сосудистых заболеваний, учитывая, что наличие РЗ само по себе увеличивает риск венозного тромбоэмболизма.

Самыми сильными предикторами клинических проявлений при АФС являются волчаночный антикоагулянт, который повышает риск тромбоза примерно в 4 раза [2], а также «тройная позитивность» — значимое повышение уровня всех трех АФЛ-АТ (волчаночного антикоагулянта, антикардиолипина и анти-b2-гликопротеиновых антител), при этом изотип Ig G клинически более значим по сравнению с Ig M (схема 1) [8].

Оценка риска должна также учитывать другие факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний, такие как артериальная гипертензия, ожирение (индекс массы тела > 30 кг/м²), сахарный диабет, курение, активное или леченное онкологическое заболевание, использование оральных контрацептивов, основные системные аутоиммунные заболевания и генетические гиперкоагулянтные состояния, которые могут потребовать повышения дозы антикоагулянта в периоперационном периоде [9].

У пациентов с РЗ и клинически значимым АФС имеется очень высокий риск тромбообразования, в связи с чем следует стремиться к выполнению наименее инвазивного варианта хирургического вмешательства. С другой стороны, для уменьшения риска кровотечений, необходимо [2]:

- приостановить пероральную антикоагуляцию за 3-5 дней до операции;
- терапию гепарином или НМГ следует прекратить за 4 или 24 ч до операции соответственно,
- возобновить антикоагуляцию через 24-48 часов после процедуры, если гемостаз не нарушен (схема 1).

Для **вторичной профилактики** венозного тромбоэмболизма, учитывая риск рецидива после первого эпизода тромбоза, пациенты с АФС длительно получают пероральную антикоагуляцию, и, в связи с этим также нуждаются в бридж-терапии («мост-терапия») подкожным НМГ или внутривенным НФГ [2].

По данным литературы, гидроксихлорохин снижает риск венозного тромбоэмболизма при СКВ [10] и замедляет прогрессирование атеросклероза [11].

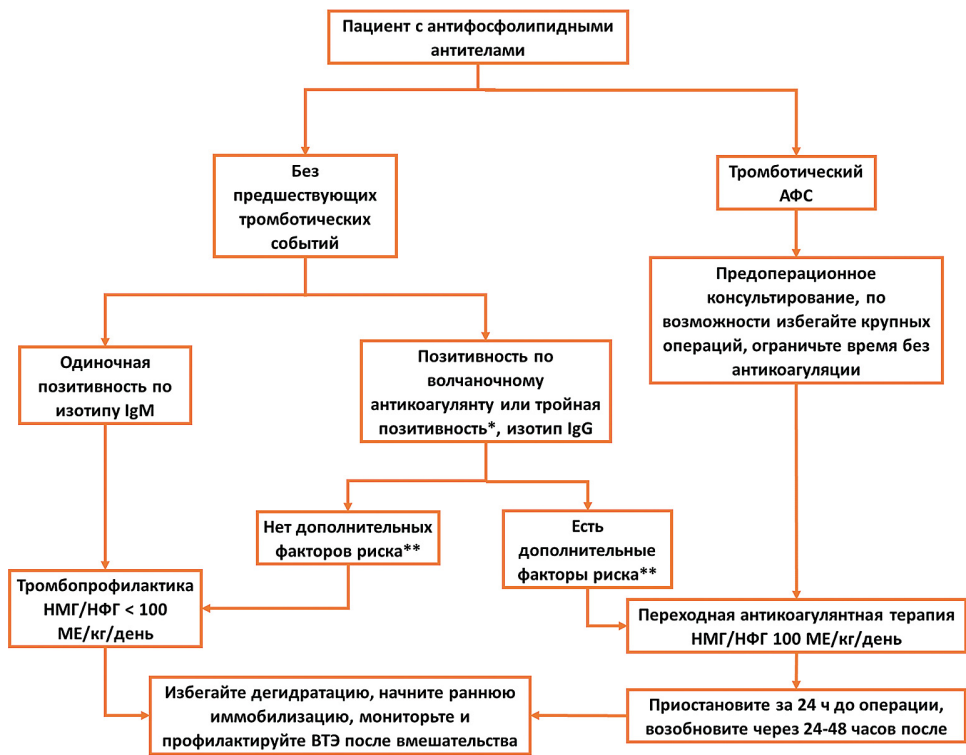
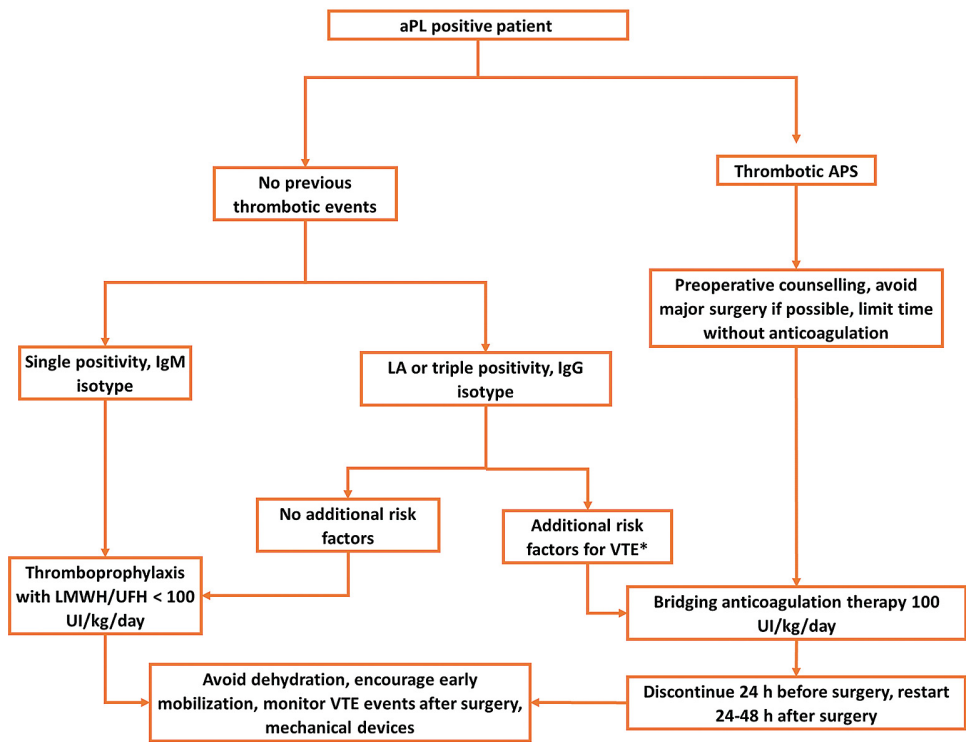


Схема 1. Периоперационный подход к пациенту с воспалительным ревматическим заболеванием и венозным тромбозмболическим риском [2]

Примечание:
*Тройная позитивность — позитивность всех трех тестов на антитела к фосфолипидам (волчаночный антикоагулянт, антикардиолипиновые и анти-B2 гликопротеиновые антитела)
**Дополнительные факторы риска венозной тромбозмболии (ВТЭ): артериальная гипертензия, ожирение, сахарный диабет, курение, новообразования, прием оральных контрацептивов, воспалительные заболевания суставов, генетическое гиперкоагуляционные состояния



Scheme 1. Perioperative approach to a patient with inflammatory rheumatic disease and venous thromboembolic risk [2]

Note:
aPL — antiphospholipid antibodies, LA — lupus anticoagulant, APS — anti-phospholipid syndrome, VTE — venous thromboembolism, LMWH — low molecular weight heparin, UFH — unfractionated heparin
*Additional risk factors for VTE: arterial hypertension, obesity, diabetes mellitus, smoking, neoplasia, oral contraceptives, underlying inflammatory joint disease, genetic hypercoagulable state

Структурные изменения позвоночника и суставов, влияющие на периоперационное ведение пациентов с РЗ

1. Патология верхне-шейного отдела позвоночника у пациентов с ревматоидным артритом (РА)

Ревматоидный артрит может поражать все отделы позвоночника, однако наиболее часто наблюдается поражение шейного отдела (у 59-88 % пациентов), что сопряжено с риском тяжёлых осложнений [12].

В шейном отделе позвоночника (ШОП) имеется 32 синовиальных сустава [13], и все они могут подвергаться воспалению и дальнейшей деструкции. Наиболее часто поражаются атлантаксиальный (ААС), атланто-окципитальный (АОС), а также фасеточные суставы верхних шейных позвонков. В большинстве случаев артрит этих суставов протекает бессимптомно, но в случаях особо агрессивного воспаления и разрастания ревматоидного паннуса происходит значимая дегенерация и деструкция всех структур сустава [14]. В результате развивается статическая и/или динамическая нестабильность ШОП, которая может привести к компрессии спинного мозга и ствола головного мозга. Выделяют три типа деформаций ШОП при РА: атлантаксиальная нестабильность, базилярная инвагинация (нестабильность атланто-окципитального сочленения), и субаксиальная шейная нестабильность [13]. Формирование нестабильности ААС и АОС происходит вследствие дегенерации связочного аппарата, в то время как в патоморфозе субаксиальной нестабильности основная роль принадлежит деструкции фасеточных суставов [13].

Атлантаксиальная нестабильность (ААН). Атлантаксиальная нестабильность (подвывих) — наиболее частая патология шейного отдела при РА (65 % деформаций ШОП при РА), которая приводит к угрозе развития шейной миелопатии [13]. В зависимости от направления смещения С1 относительно С2 выделяют переднюю (встречается наиболее часто), заднюю, вертикальную, латеральную и ротационную ААН [14]. ААН возникает при нарушении целостности связочного аппарата вследствие синовиальной

пролиферации: в первую очередь — при ослаблении поперечной (препятствует смещению атланта кпереди) и крыловидных (стабилизация во время осевого вращения головы) связок (рисунок 1).

У большинства пациентов ААН протекает бессимптомно [15]. Однако при глубоком сгибании/разгибании в шейном отделе (например, в процессе интубации) возможно значимое смещение зубовидного отростка с развитием компрессии спинного мозга. В связи с этим, пациентам с РА при подготовке к операции необходимо выполнять рентгенографию шейного отдела позвоночника с функциональными пробами (переднезадняя, латеральная, с открытым ртом, сгибание, разгибание) [14].

Рентгенография с целью выявления нестабильности обязательна для следующих групп пациентов [12]:

- давность заболевания РА от 10 лет;
- агрессивное течение РА при давности заболевания менее 10 лет;
- пациенты с симптомами ААН (боли и/или парестезии в области шеи и затылка, признаки шейной миелопатии).

Также существует мнение, что рентгенографию следует выполнять всем пациентам с РА, особенно тем, кому планируется общая анестезия, поскольку около половины пациентов с рентгенологической нестабильностью не имеют симптомов [12].

Рентгенография или компьютерная томография (КТ) позволяют выявлять ААН путем диагностики смещения зубовидного отростка. Для этого выполняют измерение *переднего и заднего атлантодентальных интервалов (АДИ)* [13].

Передний АДИ — это расстояние от нижнего края передней дуги С1 до передней поверхности зубовидного отростка С2 (см. рисунок 2). В норме интервал не должен превышать более 3-х мм на боковых рентгенограммах, выполненных в положении сгибания и разгибания. Расстояние более 3 мм свидетельствует о несостоятельности поперечной связки. Смещение более 7-8 мм указывает на полное разрушение связок и высокий риск компрессии спинного мозга. Смещение от 9 мм сопровождается развитием грубой неврологической симптоматики.

Задний АДИ — это расстояние от задней поверхности зубовидного отростка до переднего края пластинки дуги С1 позвонка (см. рисунок 2). При расстоянии менее 13 мм существует риск компрессии спинного мозга.

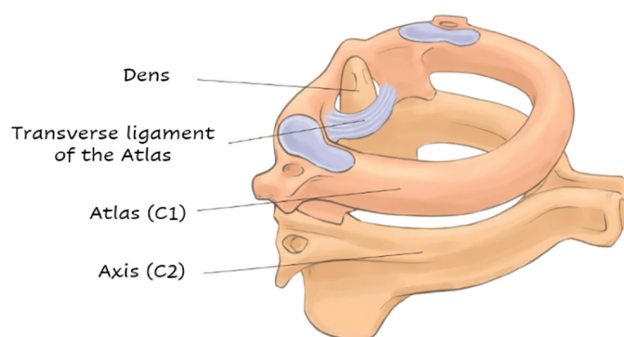
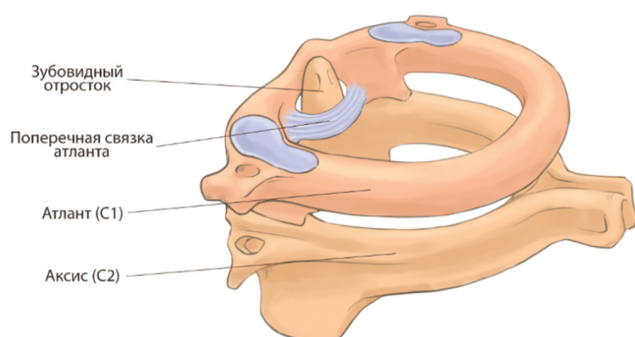


Рисунок 1. Атлантаосевой сустав.
Иллюстратор А.К. Рудых

Figure 1. Atlantoaxial joint.
Illustrator Rudykh A.K.

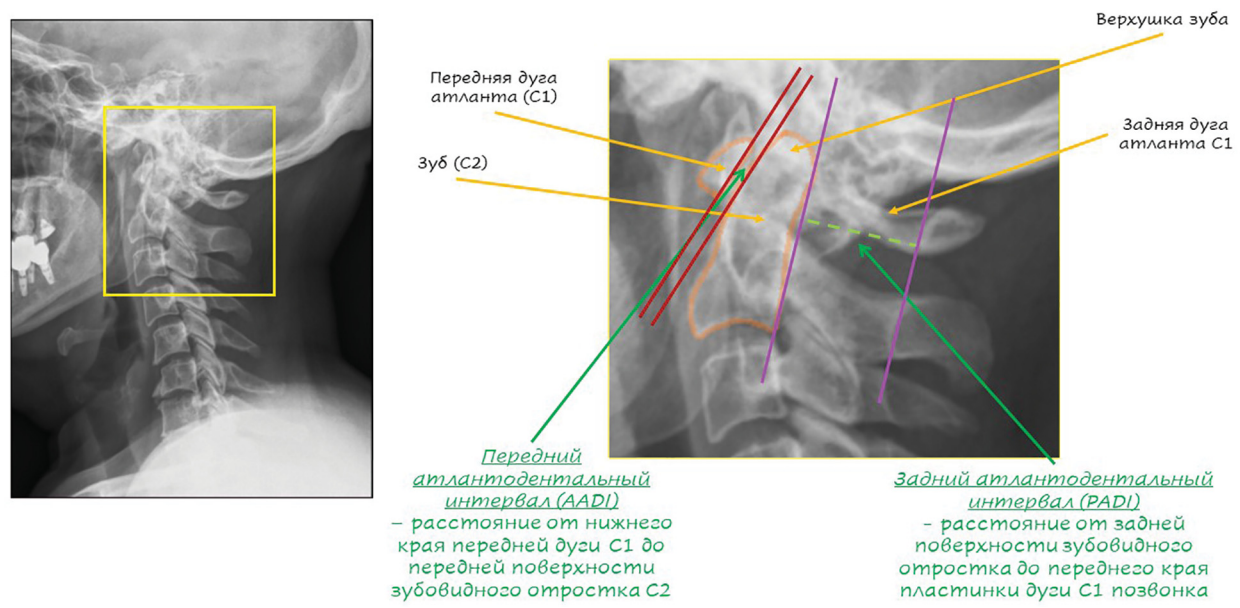


Рисунок 2. Измерение переднего и заднего АДИ

Подпись к рисунку 2 [16]:
Измерение переднего АДИ: вдоль передней дуги атланта проводится линия, соединяющая самые задние точки его верхнего и нижнего края. Затем проводится вторая параллельная линия вдоль передней части зуба. Расстояние между двумя линиями — это передний АДИ, который можно измерить в нейтральном положении, а также при сгибании и разгибании. Значения > 3 мм считаются подозрительными. Расширение переднего АДИ >5 мм у взрослого пациента явно указывает на разрыв или воспалительное повреждение поперечной связки.
Измерение заднего АДИ: вдоль задней дуги атланта проводится линия, соединяющая самые передние точки его верхней и нижней границ. Расстояние между этой линией и параллельной линией, проходящей через заднюю часть зуба, составляет задний АДИ. У пациентов с ААН при РА значения <10 мм указывают на высокий риск компрессии спинного мозга.

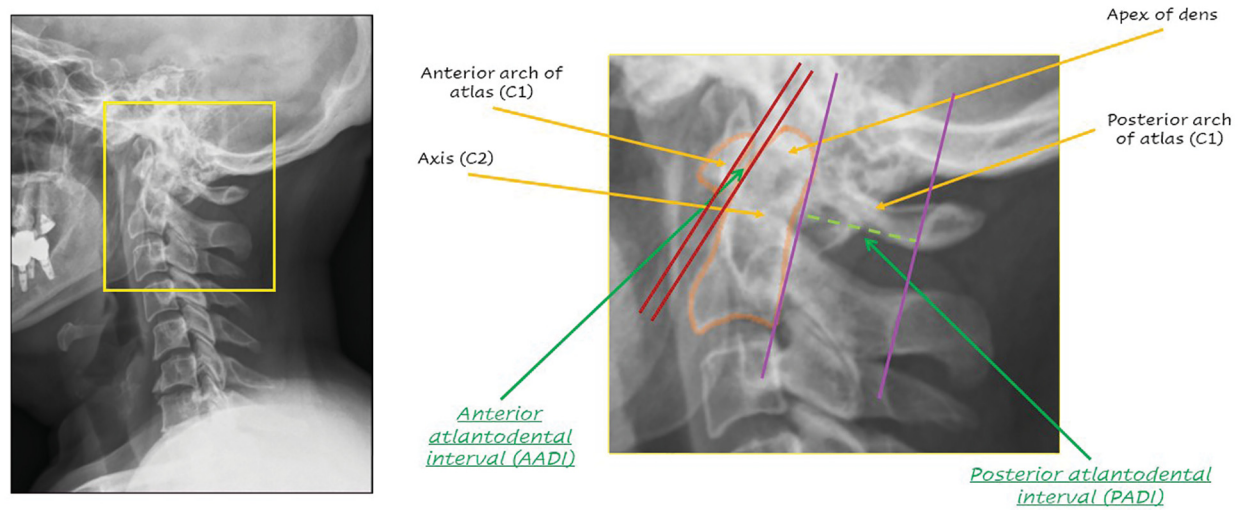


Figure 2. Measurement of the anterior and posterior atlantodental interval

Figure caption 2 [16]:
Measuring the anterior atlantodental interval: A line is drawn along the anterior arch of the atlas connecting the most posterior points of its superior and inferior borders. Then a second, parallel line is drawn along the anterior aspect of the dens. The distance between the two lines is the anterior atlantodental interval (AADI), which can be measured in the neutral position and also in flexion and extension. Values > 3 mm are considered suspicious. Widening of the AADI to > 5 mm strongly suggests rupture or inflammatory damage to the transverse atlantal ligament.
Measuring the posterior atlantodental interval: A line is drawn along the posterior arch of the atlas connecting the most anterior points of its superior and inferior borders. The distance between that line and a parallel line along the posterior aspect of the dens is the posterior atlantodental interval (PADI). In patients with atlantoaxial instability due to rheumatoid arthritis, values < 10 mm are critical in terms of spinal canal encroachment and possible spinal cord compression.

Всем пациентам, у которых по данным рентгенографии выявлена нестабильность, рекомендована более детальная визуализация посредством КТ или магнитно-резонансной томографии (МРТ) ШОП [14].

Преимущества и возможности при выполнении КТ ШОП [14]:

- хорошая визуализация костных контуров (оценка положения C1, зубовидного отростка C2 относительно большого затылочного отверстия и

взаимоотношения между верхними шейными позвонками, измерение интервалов);

- выявление сдавления спинного мозга посредством оценки субарахноидального пространства, ослабления поперечной связки, а также костных и мягкотканых изменений;
- КТ с контрастным усилением визуализирует сосудистые аномалии и воспалительную пролиферацию мягких тканей у пациентов, у которых нельзя

выполнить МРТ. Однако МРТ обычно лучше для визуализации мягких тканей.

Преимущества и возможности при выполнении МРТ ШОП у пациента с РА [14]:

- оценка нервных структур (МРТ — метод выбора при симптомах миелопатии или радикулопатии);
- оценка распространённости паннуса;
- оценка степени повреждения связок (разрыв или растяжение);
- высокая чувствительность в выявлении воспаления в суставах до развития нестабильности;
- визуализация отёка костного мозга позвонков;

Необходимо учитывать, что МРТ во многих случаях недооценивает степень атлантоаксиального подвывиха по сравнению с обычной функциональной рентгенографией [17]. В связи с этим, МРТ следует дополнять рентгенографией, если она еще не была выполнена ранее.

Другие типы нестабильности шейного отдела позвоночника при РА

Второе по частоте поражение шейного отдела при РА (20 %) — это *базиллярная инвагинация* (краниальное оседание или верхняя миграция зубовидного отростка). Она возникает вследствие нарушения целостности АОС и ААС, что приводит к смещению зубовидного отростка в большое затылочное отверстие. В результате такого смещения возможна компрессия ствола головного мозга. Выявление верхней миграции зубовидного отростка на рентгенограмме крайне затруднительно, поскольку эрозирование кости и/или наложения различных структур черепа и позвоночника усложняют идентификацию анатомических ориентиров. Поэтому рентгенографию рекомендовано использовать как скрининговое исследование с оценкой данных по критериям Кларка, Ранавата и Редлунда-Джонелла [13].

Третье по частоте поражение шейного отдела при РА (15 %) — *субаксиальная (C3-C7) нестабильность (САН)*. Эта деформация обусловлена синовитом и деструкцией фасеточных суставов, связок и межпозвонковых дисков. Возникающее горизонтальное смещение позвонков относительно друг друга может привести к сдавлению спинного мозга и/или корешка шейного нерва. Такая нестабильность формируется сразу на нескольких уровнях и может быть фиксированной или

мобильной. По данным рентгенографии, значимым считается смещение позвонка более чем на 20 % или 3,5 мм. Диаметр субаксиального спинномозгового канала следует измерять от задней поверхности тела позвонка до вентральной пластинки. Диаметр канала в сагитальном срезе менее 13 мм предполагает повышенный риск развития неврологического дефицита. В диагностике САН полезна МРТ, так как фактический диаметр канала может быть меньше, чем предполагалось при измерениях костей из-за наличия паннуса [13].

Клинические проявления, которые позволяют заподозрить поражение ШОП при РА

Структурные нарушения в ШОП могут сопровождаться симптомами миелопатии, радикулопатии, вертебробазиллярной недостаточности, поражением черепно-мозговых нервов и эпизодами дисфункции продолговатого мозга, а также аускультативными и позиционными феноменами [14].

Самым ранним и наиболее частым симптомом нестабильности в ШОП является боль в шее с иррадиацией в затылок, обусловленная синовитом.

Характерными признаками шейной **миелопатии** являются парестезии и онемение в конечностях, мышечная слабость, спастичность или атрофия, нарушение походки, потеря ловкости движений, повышение глубоких сухожильных рефлексов, возникновение симптомов Бабинского и Гоффмана, клонусов, нарушение тазовых функций. Для оценки тяжести миелопатии можно использовать классификацию Ранавата [18].

Симптомы **радикулопатии** зависят от поражённого корешка (рисунок 3) и представлены снижением глубоких сухожильных рефлексов, слабостью, потерей чувствительности, а также положительным симптомом Сперлинга. Радикулопатия особенно характерна для *субаксиальных подвывихов* [14].

На развитие **вертебробазиллярной недостаточности** указывают головокружение, иногда сопровождаемое синкопальными эпизодами, дроп-атаки, при которых пациент внезапно чувствует слабость в ногах и падает без потери сознания, диплопия и потеря зрения и др. [14].

В ряде случаев развивается сдавление V и VIII и пары **черепномозговых нервов**. При поражении V пары (тройничный нерв) в первую очередь отмечается

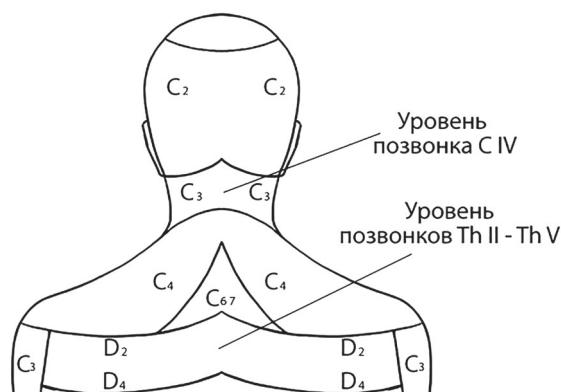


Рисунок 3. Зоны иннервации шейных сегментов

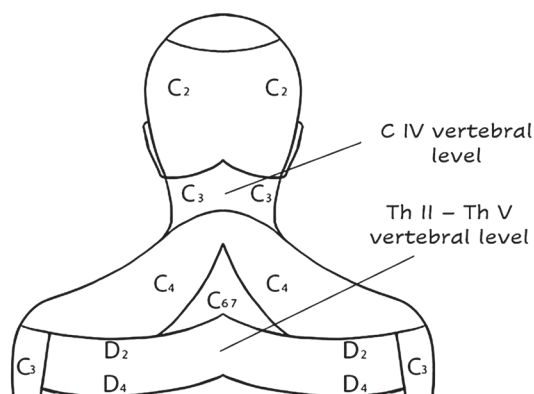


Figure 3. Innervation of the cervical segments

снижение чувствительности в области его иннервации. О сдавлении VIII пары (преддверно-улитковый нерв) свидетельствует осциллопия (ощущение постоянного движения окружающих неподвижных объектов). *Верхняя миграция зубовидного отростка С2* может приводить к сдавлению продолговатого мозга и транзиторным эпизодам **дисфункции продолговатого мозга** (например, нерегулярность дыхания и брадикардия и др.). Внезапная смерть вследствие сдавления продолговатого мозга описана в 10 % случаев верхней миграции С2, однако истинная частота неизвестна вследствие сложности установления причины смерти [19].

При атлантаоаксиальном подвывихе возможны симптомы миелопатии, потери чувствительности и парестезии в зоне иннервации С2 (большая затылочная невралгия), снижение чувствительности в зоне тройничного нерва, нистагм. При наклоне головы вперёд может возникать глухой щелчок и/или ощущение «падающей» головы.

Таким образом, при осмотре пациента с подозрением на структурные изменения ШОП необходимо обращать внимание на следующие признаки [20]:

- ощущение «падающей» головы при сгибании в шейном отделе;
- изменение уровня сознания;
- дроп-атаки;
- тазовые дисфункции (потеря контроля сфинктеров);
- дыхательная дисфункция;
- дисфагия, головокружение, конвульсии, гемиплегия, дизартрия, нистагм;
- периферические парестезии без признаков компрессии периферического нерва;
- феномен Лермитта (ощущение прохождения тока в шее с иррадиацией вниз по позвоночнику или в верхние конечности, возникающее при сгибании шеи);
- неустойчивость, не объясняемая ревматическим поражением суставов;
- неуклюжесть рук, выпадение предметов из рук, не объясняемые ревматическим поражением суставов.

Выявление этих признаков указывает на необходимость консультации спинального хирурга для уточнения дальнейшей тактики.

Пациентам с выраженной нестабильностью рекомендована стабилизирующая операция на верхне-шейном

отделе, и только после этого — плановое хирургическое лечение, предполагающее интубацию трахеи [12].

В целом, в случае поражения ШОП рекомендуется фиброоптическая интубация или, в некоторых случаях, трахеостомия [12].

2. Патология височно-нижнечелюстных суставов (ВНЧС)

Более чем 50 % пациентов с РА отмечают симптомы поражения ВНЧС, а рентгенологические изменения в этих суставах выявляются у 78 % пациентов [21]–[23]. Поражение ВНЧС может привести к сужению ротового отверстия, что затруднит интубацию трахеи [12]. В связи с этим при планировании оперативного вмешательства рекомендуется пальпация ВНЧС на предмет болезненности и/или крепитации при открывании рта и оценка ротовой апертуры. Измерение ротовой апертуры можно проводить, в частности, с помощью трёхпальцевого индекса [24].

3. Артрит перстнечерпаловидных суставов

Перстнечерпаловидные суставы образованы суставными поверхностями на основании черпаловидного хряща и верхнем краем пластинки перстневидного хряща (рисунок 4). Движения в них происходят вокруг вертикальной оси. За счет работы этих суставов обеспечивается сужение и расширение голосовой щели. Поражение перстнечерпаловидных суставов при РА обнаруживается в 45–88 % патологоанатомических исследований и у 30 % пациентов — в клинических исследованиях [21, 23, 25]. Клинически синовит этих суставов проявляется болью в горле, в переднем отделе шеи, внезапной одышкой при физической нагрузке, охриплостью, дисфагией, одинофагией, в редких случаях — удушьем [23], [25]. У таких пациентов при попытке эндотрахеальной интубации стандартными методами, особенно после нескольких попыток введения трубки, происходит травма голосовых связок [12]. После экстубации возможно развитие стридора и обструкции дыхательных путей с необходимостью экстренной трахеостомии [12]. В случаях поражения перстнечерпаловидных суставов рекомендована фиброоптическая интубация [12].

При подозрении на поражение перстнечерпаловидных суставов предлагается выполнять предоперационную непрямую ларингоскопию [12]. В некоторых

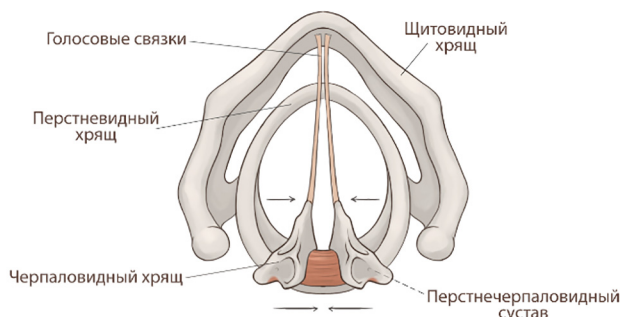


Рисунок 4. Перстнечерпаловидный сустав. Иллюстратор А.К. Рудых. По Gross anatomy, D.A. Morton et al., с изменениями [26]

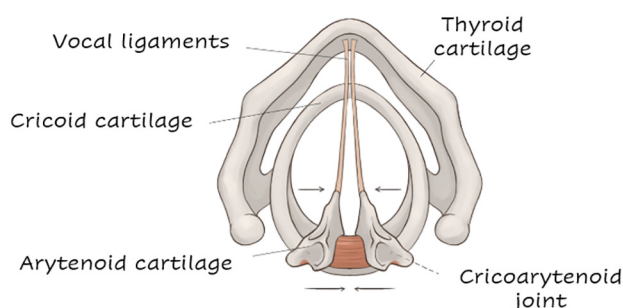


Figure 4. Cricoarytenoid joint. Illustrator Rudykh A.K. According to Gross anatomy, D.A. Morton et al. with modifications [26]

случаях также следует рассмотреть профилактическую минитрахеостомию [16]. Необходимо помнить, что у пациентов с РА может быть комбинированное поражение шейного отдела позвоночника, ВНЧС и перстне-черпаловидных суставов.

4. Кифотическая деформация позвоночника

Кифотическая деформация позвоночника — это состояние, при котором происходит усиление естественной кривизны позвоночника в сагиттальной плоскости, приводящее к характерной деформации [27]. Тремя наиболее частыми причинами считают постуральный кифоз, кифоз при болезни Шейермана-Мау и врожденный кифоз [28]. Кроме того, эта деформация может быть следствием травмы или перелома, а также дегенеративного процесса [27]. В ревматологии чаще других встречается кифотическая деформация вследствие развития болезни Бехтерева с формированием характерной «позы просителя», а также при остеопорозе («вдовий горб») (рисунок 5).

Спондилоартрит при болезни Бехтерева начинается с поясничного отдела позвоночника, постепенно вовлекая грудной и шейный отделы [29]. В случае формирования анкилоза подвижность в позвоночном столбе полностью утрачивается. При этом возможно развитие двух видов деформации: избыточный грудной кифоз («поза просителя») или потеря физиологических изгибов позвоночника («поза гордеца») [30]. В обоих случаях интубация стандартными методами будет затруднительна в связи с утратой подвижности шеи и риском травмы при попытке форсированного сгибания/разгибания. Таким пациентам рекомендуется фиброоптическая интубация. Кроме того, обширная кальцификация связок и гетеротопическая оссификация могут затруднить проведение регионарной анестезии [31].

В случае избыточного грудного кифоза пациент не в состоянии положить голову затылком на горизонтальную поверхность, что необходимо учитывать при выполнении укладки пациента. Важно помнить, что у многих пациентов с болезнью Бехтерева имеется ограничение экскурсии грудной клетки и связанные с этим вентиляционные нарушения [31].

Заключение

Ревматологические заболевания приводят к двигательным ограничениям, нарушению структуры и снижению функции многих органов и систем, необходимости постоянного приёма различных лекарственных препаратов. Это обуславливает повышенный риск разнообразных интраоперационных и послеоперационных осложнений. Особенности пациентов с ревматологическими заболеваниями необходимо учитывать в процессе периоперационного ведения.

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

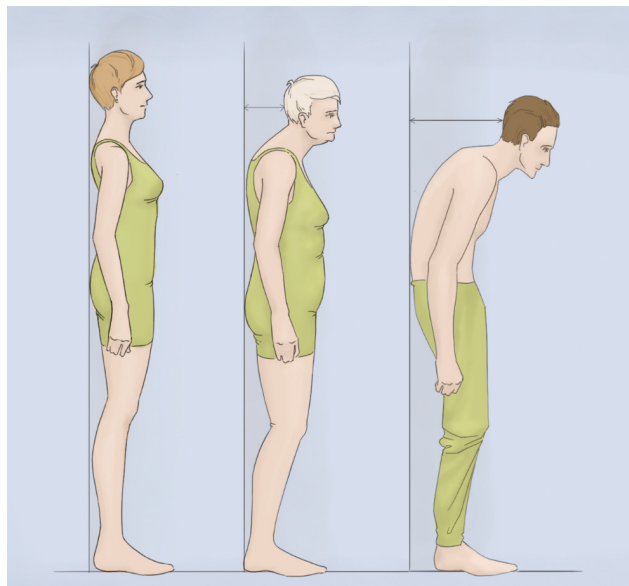


Рисунок 5. Кифотическая деформация позвоночника при остеопорозе и анкилозирующем спондилите.

Иллюстратор А.К. Рудых

Figure 5. Kyphotic deformity of the spine in patients with osteoporosis and ankylosing spondylitis.

Illustrator Rudykh A.K.

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

Мигачёв С.Л.: научная консультация, редактирование текста

Борщенко И.А. (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-8128-5364>): 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

Skrpichenko 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

Migachev S.L.: scientific advising, text editing

Borshchenko I.A. (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-8128-5364>): 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. 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]
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. Teixeira L. Prophylactic antibiotic use in patients with rheumatic diseases. *Perioperative Management of Patients with Rheumatic Disease*. Springer Science+Business Media. 2013; 87-90. DOI 10.1007/978-1-4614-2203-7_7
4. Habib G., Lancellotti P., Antunes M.J., и др. Рекомендации ESC по ведению больных с инфекционным эндокардитом 2015. Российский кардиологический журнал. 2016; 5(133): 65-116. DOI:10.15829/1560-4071-2016-5-65-116
Habib G., Lancellotti P., Antunes M.J., et al. 2015 ESC guidelines for the management of infective endocarditis. *Russian Journal of Cardiology*. 2016; 5(133): 65-116. DOI:10.15829/1560-4071-2016-5-65-116 [In Russian]
5. Zoumpoulakis M., Anagnostou F., Dalampiras S., Zouloumis L., Pliakos C. Infective Endocarditis Prophylaxis in Patients Undergoing Oral Surgery. *Balkan Journal of Dental Medicine*. 2016; 1(20): 5-14. DOI:10.1515/bjdm-2016-0001
6. Agca R., Heslinga S.C., Rollefstad S., et al. EULAR recommendations for cardiovascular disease risk management in patients with rheumatoid arthritis and other forms of inflammatory joint disorders: 2015/2016 update. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2017; 1(76): 17-28. DOI:10.1136/annrheumdis-2016-209775
7. 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>
Amirdzhanova V.N., Makarov M.A., Byalik E.I. et al. Perioperative management of patients with rheumatoid arthritis. *Scientific and practical rheumatology*. 2014; 52: 366-375. [In Russian] doi: <http://dx.doi.org/10.14412/1995-4484-2014-366-375>
8. Ruffatti A., Ross T. Del, Ciprian M., et al. Risk factors for a first thrombotic event in antiphospholipid antibody carriers. A multicentre, retrospective follow-up study. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2009; 3(68): 397-399. DOI:10.1136/ard.2008.096669
9. Raso S., Sciascia S., Kuzenko A., et al. Bridging therapy in antiphospholipid syndrome and antiphospholipid antibodies carriers: Case series and review of the literature. *Autoimmunity Reviews*. 2015; 1(14): 36-42. DOI:10.1016/j.autrev.2014.09.002
10. Ruiz-Irastorza G., Egurbide M.-V., Pijoan J.-I., et al. Effect of antimalarials on thrombosis and survival in patients with systemic lupus erythematosus. *Lupus*. 2006; 9(15): 577-583. DOI:10.1177/0961203306071872
11. Fasano S., Pierro L., Pantano I., et al. Longterm Hydroxychloroquine Therapy and Low-dose Aspirin May Have an Additive Effectiveness in the Primary Prevention of Cardiovascular Events in Patients with Systemic Lupus Erythematosus. *The Journal of Rheumatology*. 2017; 7(44): 1032-1038. DOI:10.3899/jrheum.161351
12. Schroeder L.L., Wasko M.C. M. Perioperative management of patients with rheumatoid arthritis. *Perioperative Management of Patients with Rheumatic Disease*. Springer Science+Business Media. 2013; 209-220. DOI 10.1007/978-1-4614-2203-7_7
13. Moskvich R. Rheumatoid arthritis. *Spine Secrets*. Elsevier. 2012; 668-678. ISBN: 978-0-323-63662-9
14. Currier B.L., Coblyn J. Cervical subluxation in rheumatoid arthritis. 2021. [Electronic resource]. URL: [https://www.uptodate.com/contents/cervical-subluxation-in-rheumatoid-arthritis#:~:text=The discovertebral joints in the,%2C neurologic deficits%2C and deformity \(date of the application: 17.09.2021\)](https://www.uptodate.com/contents/cervical-subluxation-in-rheumatoid-arthritis#:~:text=The discovertebral joints in the,%2C neurologic deficits%2C and deformity (date of the application: 17.09.2021)).
15. Manaster B.J. Rheumatoid Arthritis of Axial Skeleton. *Diagnostic imaging: musculoskeletal: non-traumatic disease, second edition*. Elsevier. 2016; 10-16. ISBN: 978-0-323-39252-5
16. Waldt S., Woertler K. Eds. Craniocervical Junction and Cervical Spine. *Measurements and Classifications in Musculoskeletal Radiology*. Thieme Medical Publishers. 2014; 149-156. ISBN 978-3-13-169281-8
17. Laiho K. Can we rely on magnetic resonance imaging when evaluating unstable atlantoaxial subluxation? *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2003; 3(62): 254-256. DOI:10.1136/ard.62.3.254
18. Ranawat C.S., O'Leary P., Pellicci P., et al. Cervical spine fusion in rheumatoid arthritis. *Journal of Bone and Joint Surgery — Series A*. 1979; 7(61). DOI:10.2106/00004623-197961070-00006
19. Mikulowski P., Wollheim F.A., Rotmil P., et al. Sudden Death in Rheumatoid Arthritis with Atlanto-axial Dislocation. *Acta Medica Scandinavica*. 2009; 1-6(198): 445-451. DOI:10.1111/j.0954-6820.1975.tb19573.x
20. Mayer J.W. Brain stem compression in rheumatoid arthritis. *JAMA: The Journal of the American Medical Association*. 1976; 18(236). DOI:10.1001/jama.236.18.2094
21. Harris E.D., Firestein G.S. Clinical Features of Rheumatoid Arthritis. *Kelley's Textbook of Rheumatology*. Elsevier. 2021; 1236-1257. ISBN: 978-0-323-63920-0
22. Reddy D., Trost L.W., Lee T., et al. Rheumatoid arthritis: Current pharmacologic treatment and anesthetic considerations. *Middle East Journal of Anesthesiology*. 2007; 2(19): 33-311. PMID: 17684873
23. Matti M.V., Sharrock N.E. Anesthesia on the rheumatoid patient. *Rheumatic Disease Clinics of North America*. 1998; 1(24): 19-34. DOI:10.1016/S0889-857X(05)70375-6
24. Wood G.D., Branco J.A. A comparison of three methods of measuring maximal opening of the mouth. *Journal of Oral Surgery*. 1979; 3(37): 7-175
25. Lyssy L., Escalante A. Perioperative management of rheumatoid arthritis: Areas of concern for primary care physicians. *Postgraduate Medicine*. 1996; 2(99): 199-201. PMID: 8632966
26. Morton D., Foreman K., Albertine K. Chapter 28. Larynx. *Gross Anatomy*. McGraw-Hill Education. 2019; 289-298. ISBN: 978-1-25-986264-9
27. Parvizi J. Kyphosis. *High Yield Orthopaedics*. 1st ed. Elsevier. 2010; 266-267. ISBN 9780323314985
28. Lam J., Mukhdomi T. Kyphosis. 2021. [Electronic resource]. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK558945/> (date of the application: 16.09.2021).
29. Brent L.H. Ankylosing Spondylitis and Undifferentiated Spondyloarthropathy Clinical Presentation. 2021. [Electronic resource]. URL: <https://emedicine.medscape.com/article/332945-clinical#b1> (date of the application: 17.09.2021)
30. Ассоциация ревматологов России. Глава 2. Анкилозирующий спондилит. Ревматология. Российские клинические рекомендации под ред. Насонова Е.Л. ГЭОТАР-Медиа. 2020; 69
Russian Association of Rheumatologists. Chapter 2. Ankylosing spondylitis. *Rheumatology. Russian Clinical guidelines*, ed. Nasonov E.L., GEOTAR-Media. 2020; 69 [In Russian]
31. 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: 16.09.2021).

В.Э. Медведев

Кафедра психиатрии, психотерапии и психосоматической патологии
факультета непрерывного медицинского образования медицинского
института Российского университета дружбы народов, Москва, Россия



ПСИХОСОМАТИЧЕСКИЕ ОСЛОЖНЕНИЯ СНИЖЕНИЯ ИЛИ НАРУШЕНИЯ ГЕНЕРАТИВНОЙ ФУНКЦИИ У ПАЦИЕНТОК ОБЩЕСОМАТИЧЕСКОЙ СЕТИ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

V.E. Medvedev

Department of Psychiatry, Psychotherapy and Psychosomatic Pathology, Faculty of Continuing Medical
Education, Medical Institute, Peoples' Friendship University of Russia (RUDN University), Ministry of Education
and Science of Russia, Moscow, Russia

Psychosomatic Complications of Decreased or Impaired Generative Function in General Medical Patients (Review)

Резюме

Помимо целого ряда соматических недугов у 49-100 % пациенток с бесплодием верифицируются психические расстройства: 35-56 % — депрессии разной степени тяжести, 25-76 % — тревожные и психосексуальные расстройства, 40 % — тревожно-депрессивные расстройства, 50 % — расстройства адаптации, к 9,5 % — суицидальные мысли и попытки. У 75 % женщин, обращающихся за медицинской помощью в период менопаузы, также выявляются расстройства тревожного, депрессивного, дисморфического и психотического спектров.

Психофармакотерапия у пациенток проводится с использованием современных антидепрессантов, анксиолитиков, антипсихотиков с акцентом на хорошую переносимость, совместимость с гормональной терапией, удобство дозирования.

Психотерапия, психологическое сопровождение и психокоррекционная работа позволяют уменьшить выраженность тревожно-депрессивной симптоматики и существенно повысить успешность лечебных процедур

Ключевые слова: психические расстройства, бесплодие, менопауза, климакс, депрессия, тревога, дисморфическое расстройство, психоз, инволюция, лечение, терапия

Конфликт интересов

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

Источники финансирования

Авторы заявляют об отсутствии финансирования при проведении исследования

Статья получена 23.11.2021 г.

Принята к публикации 09.02.2022 г.

Для цитирования: Медведев В.Э. ПСИХОСОМАТИЧЕСКИЕ ОСЛОЖНЕНИЯ СНИЖЕНИЯ ИЛИ НАРУШЕНИЯ ГЕНЕРАТИВНОЙ ФУНКЦИИ У ПАЦИЕНТОК ОБЩЕСОМАТИЧЕСКОЙ СЕТИ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ). Архивъ внутренней медицины. 2022; 12(3): 187-194. DOI: 10.20514/2226-6704-2022-12-3-187-194. EDN: KJMNHJ

Abstract

In 35-56 % of patients depression of varying severity was diagnosed, in 25-76 % — anxiety and psychosexual disorders, in 40 % — anxiety and depressive disorders, in 50 % — adjustment disorders, to 9.5 % — suicidal thoughts and attempts. Anxiety, depressive, dysmorphic and psychotic spectrum disorders are identified in 75 % of women seeking medical care during the menopause.

*Контакты: Владимир Эрнстович Медведев, e-mail: melkorcord@mail.ru

*Contacts: Vladimir E. Medvedev, e-mail: melkorcord@mail.ru

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-8653-596X>

Psychopharmacotherapy in female patients includes modern antidepressants, anxiolytics, and antipsychotics, with an emphasis on good tolerability, compatibility with hormone therapy, and easy dosing.

Psychotherapy, psychological support and psychocorrective work can reduce the severity of anxiety and depressive symptoms and significantly increase the success of treatment procedures

Key words: *mental disorders, infertility, menopause, depression, anxiety, dysmorphic disorder, psychosis, involution, treatment, therapy*

Conflict of interests

The authors declare no conflict of interests

Sources of funding

The authors declare no funding for this study

Article received on 23.11.2021

Accepted for publication on 09.02.2022

For citation: Medvedev V.E. Psychosomatic Complications of Decreased or Impaired Generative Function in General Medical Patients (Review). The Russian Archives of Internal Medicine. 2022; 12(3): 187-194. DOI: 10.20514/2226-6704-2022-12-3-187-194. EDN: KJMNHJ

Современные данные литературы свидетельствуют о том, что резкие и циклические колебания эстрогенов, изменение распространенности рецепторов к эстрогену в структурах головного мозга (в т.ч. в миндалине, гиппокампе, гипоталамусе), а также подавление прогестероном активности ГАМК-ергических нейронов, снижение секреции гонадолиберина, мелатонина, стимулирующего влияния тиреолиберина на секрецию ТТГ, кортиколиберина на АКТГ, вазопрессина на кортизол [1-2] приводят не только к развитию бесплодия или раннему наступлению перименопаузального периода, но и к существенному ухудшению соматического и психического здоровья пациенток, обращающихся в общемедицинскую сеть.

Целью настоящего обзора являлось проведение анализа результатов основных научных исследований, касающихся психосоматические осложнения снижения или нарушения генеративной функции у пациенток общесоматической сети.

По ключевым словам «психические расстройства, бесплодие, менопауза, климакс, депрессия, тревога, дисморфическое расстройство, психоз, инволюция, лечение, терапия» проведен поиск в базах данных статей отечественных и зарубежных авторов (PubMed, eLibrary, Scopus и ResearchGate), опубликованных за последние 25 лет. Извлеченный материал был трех типов — обзоры, книги и оригинальные исследовательские статьи. Для анализа отобраны отечественные и зарубежные источники, которые раскрывали характер изучаемой совокупности и были доступны авторам публикации.

Негативное влияние нарушения (при бесплодии) фертильности сопровождается ухудшением семейной и трудовой адаптации, снижением регулярности (50,4%) и удовлетворенности (62,2%) половой жизнью, большой длительностью и клинической тяжестью пременопаузальных симптомов [3], по поводу которых пациентки в первую очередь обращаются к врачам-терапевтам.

Следует заметить, что среди гетерогенных причин бесплодия¹ выделяют такие соматогенные факторы как

хронические иммунологические и эндокринные нарушения, урогенитальные инфекции, аномалии и патологии матки и маточных труб, злоупотребление ПАВ, а также психосексуальные расстройства [6, 7].

В свою очередь, к осложнениям бесплодия наряду с увеличением частоты заболеваний внутренних органов (эндокринной, сердечно-сосудистой, половой систем) относятся развитие психогенных психических расстройств [3, 6, 8, 9], объединенных понятием «биопсихосоциальный криз» [10].

В общемедицинской практике типичными для женщин проявлениями «биопсихосоциального криза» на фоне бесплодия являются такие расстройства поведения, как конфликтность, обвинения врачей в некомпетентности, подчинение своей жизни навязчивой (вплоть до одержимости) идее забеременеть с кардинальным изменением образа жизни, отказом от употребления определенных продуктов, изнурение себя физическими упражнениями, диетами, разработка особого графика сна и т.д. [11], а также диссимуляция проблем с телесным здоровьем с целью казаться «здоровее, чем есть на самом деле» [12].

В эмоциональном плане для пациенток характерны неустойчивость настроения, тревожность, инфантильность, зависимость, потеря контроля над происходящими жизненными событиями, нестабильная или низкая самооценка, негативное отношение к себе, чувство стыда, препятствующие их эмпатии с окружающими, отсутствие целостной когнитивной концепции болезни и господство мистических представлений о материнской несостоятельности [13-14].

Становление на фоне «биопсихосоциального криза» клинически очерченных форм психических расстройств верифицируется у 49-100% пациенток [1, 8, 15, 16]: у 35-56% — депрессии разной степени тяжести (ДР) [17, 18], у 25-76% — тревожные и психосексуальные (ТПСР) [16, 18], у 40% — тревожно-депрессивные расстройства (ТДР), у 50% — расстройства адаптации (РА) [18]. У 9,5% больных отмечаются суицидальные мысли и попытки [6, 19] (Рисунок 1).

¹ Бесплодие — это неспособность сексуально активной, не использующей контрацепцию пары добиться наступления беременности в течение года [4]. В клинических исследованиях и медицинской практике бесплодие — болезнь репродуктивной системы, которая выражается в отсутствии клинической беременности после 12 и более мес. регулярной половой жизни без предохранения от беременности [5].

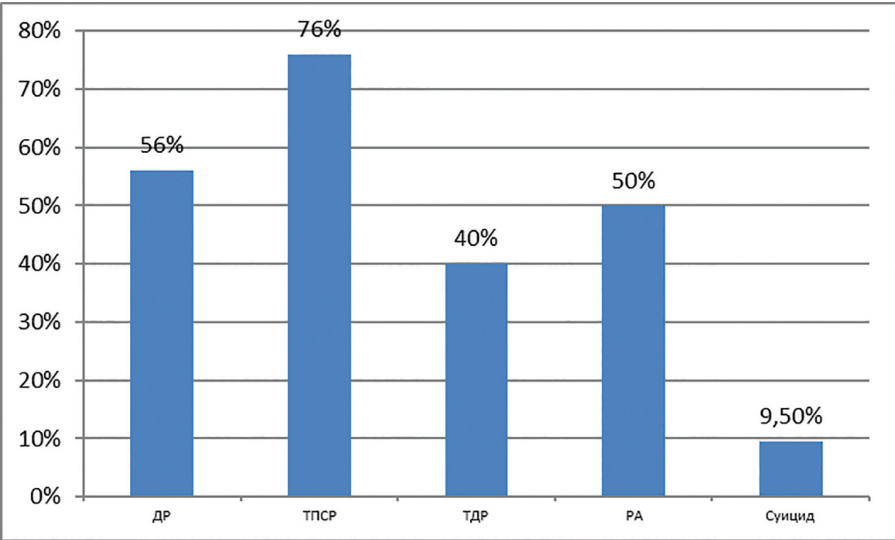


Рисунок 1. Частота психических расстройств на фоне бесплодия

Примечание:
ДР — депрессивные расстройства, ТПСР — посттравматическое стрессовое расстройство, ТДР — тревожно-депрессивные расстройства

Figure 1: Frequency of mental disorders in infertility

Note: ДР — Depression, ТПСР — Posttraumatic Stress Disorder, ТДР — Anxiety & Depression Disorders, Суицид

Необходимо подчеркнуть, что при депрессии на фоне бесплодия нередко наблюдаются жалобы на гиперсомнию, гиперфагию, соматизированные (истералгии) расстройства, становящиеся поводом для обращения к врачу общей медицинской сети и требующие дифференциальной диагностики с привлечением лабораторных и инструментальных методов обследования.

В аспекте облегчения и ускорения выставления правильного диагноза терапевтом можно рекомендовать проведение дополнительного опроса пациенток в т.ч. с привлечением психометрических шкал, позволяющих установить повышенный уровень астено-апатической, тревожно-фобической симптоматики, дисфории, заторможенности, а также лабильности настроения.

Иными эндокринологическими изменениями характеризуется период снижения и угасания фертильности (пременопаузальный период, менопауза, климакс). Физиологически весь менопаузальный период характеризуется снижением репродуктивной функции с постепенным повышением порога чувствительности гипоталамо-гипофизарного комплекса к гомеостатической регуляции эстрогенами по типу обратной связи, снижением уровня рецепторов к пептидным и стероидным гормонам в гипоталамусе, увеличением концентрации гипофизарного ФСГ, нарушением выработки мелатонина [21, 22].

Продолжительность пременопаузы варьирует от 2 лет до 15 лет. Менопауза — последняя самостоятельная менструация. Возраст менопаузы устанавливается ретроспективно — через 12 месяцев отсутствия менструации. Ранняя менопауза — прекращение менструаций до 45 лет, поздняя менопауза — прекращение менструаций после 55 лет. Перименопаузальный период включает пременопаузу и два года после последней самостоятельной менструации. Постменопаузальный период длится от менопаузы до почти полного прекращения функции яичников [20].

С терапевтической точки зрения существенно, что у 35-80 % женщин климактерический синдром (N95.1 по МКБ-10, патологическая «климактерическая коморбидность» [23]), в первую очередь реализуется сочетанием собственно менопаузальных симптомов (вазомоторные: приливы, ночная потливость; урогенитальные с метаболическими, соматизированными, когнитивными и, наконец, тревожно-депрессивными (Табл.1) [1, 21, 24, 25].

На терапевтическом приеме особенностью клинической картины таких пациенток является вербализация высказываний, свидетельствующих о наличии одного или нескольких патопсихологических симптомокомплексов: «кризис второй половины жизни», «пенсионное банкротство», «феномен одиночества» [26], «закат

Таблица 1. Симптомы патологической «климактерической коморбидности»
Table 1. Symptoms of pathological «menopausal comorbidity»

Группа симптомов/ Symptom group	Симптом/ Symptom
Урогенитальные/ Urogenital	Сухость влагалища, диспареуния, снижение сексуальной активности/ Vaginal dryness, dyspareunia, decreased sexual activity
Метаболические/ Metabolic	Замедление метаболизма и снижение уровня энергии/ Slower metabolism and lower energy level
Соматизированные/ Somatized	Болевые симптомы различной локализации, недомогание, трудности дыхания/ Pain symptoms of various localizations, distress, breathing difficulties
Когнитивные/ Cognitive	Снижение внимания и памяти/ Impaired attention and memory
Тревножно-депрессивные/ Anxiety-depressive	Снижение настроения, раздражительность, нарушения сна/ Depression, irritability, sleep disturbances

жизни», «синдром опустевшего гнезда» [27], синдром «утраты женской привлекательности» (body image, physical self-concept, self-image [28]), «конфликт поколений» и «синдром сэндвича» (необходимость решения субъективно равнозначной дилеммы между требованиями разных поколений семьи: проблемы детей (поступление в ВУЗ, оформление брака) и стареющими соматически родителями [29]) и др.

Кроме того, у 75 % женщин, обращающихся за медицинской помощью в период менопаузы, основными жалобами являются снижение настроение и нарушения сна [50, 56-62]. Депрессии диагностируются у 15,8-20 % женщин [24].

Предикторами развития депрессии в перименопаузальный период являются манифест соматических заболеваний, низкие физические нагрузки, раннее начало менопаузы, изменения роли в семье, социальном функционировании, материальном статусе, стрессовые ситуации, психические расстройства, имевшие место в послеродовом периоде [2].

Выявление врачом-терапевтом любой специализации депрессивных состояний у пациенток в инволюции имеет важное прогностическое и социальное значение.

Во-первых, инволюционные депрессии характеризуются, высоким уровнем раздражительности, тревоги, страхами («грядущей старости», одиночества, материальной неустроенности, потери внешней привлекательности), множественными астеническими, соматовегетативными проявлениями (конверсионные, соматизированные, вегетативные: приливы жара в теле или озноб, повышенная потливость, непереносимость духоты, чувство нехватки воздуха, ощущение «жжения» в теле, «перебоев» в работе сердца, алгии, диспепсия, «сжимания» в сердце, дрожь в теле, псевдообморочные состояния, головокружение, «спазмы» в горле) и ипохондрическими фобиями (истерофобии, навязчивые опасения тяжелого недуга) с активным обращением к врачам общей медицинской практики, «вымоганием заботы», демонстративностью, театральным «гореванием», суицидальным шантажом. Все эти симптомы в значительной степени затрудняют диагностики реальных соматических страданий и удлиняют период подбора адекватной фармакотерапии, а также приводят к отсрочке направления/обращения больной к психиатру или психотерапевту.

Во-вторых, несвоевременное привлечение специалиста в области психического здоровья к совместному ведению больных в климактерии зачастую может приводить к резкому утяжелению психического (Таблица 2), а также соматического состояния пациенток.

Так, **инволюционная меланхолия** наблюдается у 82 % женщины, 10-46 % пациенток врача общей медицинской практики [24]. Среди причин выделяют соматогенные (генетическая предрасположенность, гипертоническая болезнь, ишемическая болезнь сердца, нарушения сердечного ритма), эндокринные (гипоэстрогения, нарушения гормонального фона в репродуктивной системе вследствие миомы матки, эндометриоза, гистеро-, овариэктомия) и психогенные

(хронические или субъективно тяжелые конфликты, смерть близкого, утрата или смена работы, места жительства, материальные затруднения и пр.) [30-31].

Для **инволюционного психоза** [32] типичны иллюзорное восприятие окружающего, ажитация, симптом нарушения адаптации Шарпантье (при смене места нахождения, при переводе в другую палату или стационар беспокойство больных усиливается), синдром Котара (пациентки причитают, заламывают руки, уверены, что их «организм сгнил, разложился», что «погибли дети, родные», иногда высказываются идеи гибели мира), симптом Клейста (женщина длительно причитает, просит помощи; если же врач пытается беседовать с ней, сразу умолкает, отказывается от разговора, стоит врачу отойти — снова начинает причитать), аутоагрессивные и суицидальные тенденции (Таблица 2) [33-36].

При **ипохондрическом бреде** пациентки стремятся нормализовать/восстановить утраченные, с их точки зрения, функции внутренних органов (дыхательной, пищеварительной, сердечно-сосудистой систем). Нелепость содержания бреда (искривление носовой перегородки «влияет на поступление кислорода в разные половины легких», форма скул ответственна за развитие обстипации и т.п.) сочетается с высокой степенью систематизации, детальной проработанностью, основанной на данных, полученных из специализированных литературных источников. Отсутствие ожидаемых от лечения результатов интерпретируется больными как признак «недолеченности», необходимости продолжить тот или иной вид лечения до полного восстановления здоровья (Таблица 2) [37-40].

Инволюционный паранойд начинается постепенно с развития стойких бредовых идей. Больные убеждены, что соседи или родственники по ночам либо в их отсутствие с помощью специально изготовленных ключей заходят в квартиру, воруют вещи, отравляют пищу, напускают вредный газ, подсыпают ядовитые порошки (бред малого размера), совещаются по ночам, устраивают сборища подозрительных людей, «громкие голоса которых слышатся сквозь стену». Поведение пациенток характеризуется подозрительностью, недоверчивостью, склонностью к различным житейским ссорам и дразгам. Они обращаются с жалобами в различные инстанции (в милицию, товарищеские суды, прокуратуру), требуют наказать людей, нанесших им материальный ущерб, все, что можно, запирают — ящики, шкафы и даже кастрюли. Состояние сопровождается появлением вербальных и обонятельных галлюцинаций. При этом перемена места жительства не способствует устранению болезненных переживаний (Таблица 2) [33-36].

При **инволюционной кататонии** отмечается этапность формирования симптоматики в виде депрессии, ипохондрических фобий, немотивированной тревоги с присоединением бредовых идей преследования, самообвинения, развитием синдрома Котара, ступорозным состоянием с полной обездвиженностью и мутизмом. Завершается психоз становлением пресенильного слабоумия.

При злокачественной форме инволюционной кататонии — **пресенильном психозе** тревожно-депрессивное состояние, бессвязность речи, растерянность с массивным психомоторным возбуждением сменяются торможением с расстройствами сознания по онейроидному типу с иллюзорно-бредовыми переживаниями, синдромом Котара. Больным кажется, что они участвуют в собственных похоронах или на похоронах родственников, знакомых, видят различные события и расценивают их как «гибель Земли, катастрофу Вселенной». Пациентки отказываются от еды, фиксируется кахексия. Смерть в таких случаях может наступить от присоединившегося/обострившегося соматического заболевания (Таблица 2) [33-36].

При **дисморфическом бреде** (дисморфомания, «каросоты», «уродства», «носа», «веса», «внешнего вида» и т.д.) в сознании больных доминируют ошибочные некорректируемые и определяющие поведение представления об «уродстве», «аномалиях строения» или «деформации» определенных частей тела. Переоценка и восторженное самолюбование внешними данными окружающих сочетаются с безапелляционностью,

множественностью и неустойчивостью претензий к собственному внешнему виду, активным, назойливым обращением сразу к нескольким специалистам для коррекции «физического недостатка», требованиями всё новых методов обследований и терапии, при неспособности выполнять врачебные рекомендации, дожидаться эффекта, а также сутяжными реакциями с недовольством результатами операции, требованиями материальной компенсации (паранойи борьбы, 24,1 %) [41, 42]. Также поведение пациенток характеризует использование охранительного камуфляжа мнимых дефектов с помощью особых маскирующих причесок или наложения макияжа, ношение экстравагантной одежды или бросающихся в глаза драгоценностей, затемненные очки, шляпы, одежда особого покроя, закрывающая «уродливые» части тела.

Типичны аутоагрессия с целенаправленным стремлением к самостоятельному удалению (иногда с помощью бритвы, ножа, раскаленных предметов) «пигментных пятен» и других «уродующих» участков кожи или исправлению «дефекта» (сбривание и выдергивание волос, подрезание носа, подпиливание зубов)

Таблица 2. Основные клинические проявления инволюционных психозов

Table 2. Main clinical symptoms of involutional psychoses

Инволюционный психоз/ Involutional psychosis [32-36]	Иллюзорное восприятие/Illusory perception Ажитация/Agitation Симптом Шарпантье/Charpentier's symptom Синдром Котара/Cotard syndrome Симптом Клейста/Kleist symptom Аутоагрессивные и суицидальные тенденции/Autoaggressive and suicidal tendencies
Инволюционный параноид/ Involutional paranoid [33-36]	Подозрительность, недоверчивость/Suspiciousness, mistrustfulness Бред ущерба/Delusion of detriment Вербальные и обонятельные галлюцинации/Verbal and olfactory hallucinations Кверулянтство/Querulousness Сутяжничество/Suffocation
Ипохондрический бред/ Hypochondriacal delusion [37-40]	Нелепость содержания систематизированного бреда/ Absurd systematized delusion Некорректируемое стремление нормализовать/восстановить «утраченные» функции внутренних органов/ Uncorrected desire to normalize/restore «lost» internal organ functions
Инволюционная кататония/ Involutional catatonia	Депрессия/Depression Немотивированная тревога/Unmotivated anxiety Бред преследования, самообвинения Синдром Котара/ Delusion of persecution, self-blame Cotard syndrome Ступор/Stupor Мутизм/Mutism Пресенильное слабоумие/Presenile dementia
Пресенильный психоз/ Presenile psychosis [33-36]	Инволюционная кататония/Involutionary catatonia Онейроид/Oneiroid Манихейский бред/Manichean delirium Расстройства пищевого поведения/Eating disorders
Дисморфический бред/ Dysmorphic delusion [37-42]	Ошибочные некорректируемые и определяющие поведение представления об «уродстве», «аномалиях строения» или «деформации» определенных частей тела/ Uncorrected and behavior-defining ideas of «ugliness», «structural abnormalities», or «deformities» of certain body parts Охранительный камуфляж/Protective camouflage Аутоагрессия/Autoaggression Требованиями всё новых методов обследований и терапии/ The demands of ever-new examination and therapy methods Сутяжные реакции/Sutile reactions
Эротоманический бред/ Erotomania [37-42].	Неадекватный соматическому и социальному положению запрос на коррекцию внешности для достижения эротической привлекательности для партнера/ Inconsistent with somatic and social status demand for correction of appearance to achieve erotic attractiveness for a partner

с последующим обращением к косметологу или пластическому хирургу за коррекцией результатов вмешательств (Таблица 2) [37-42].

При инволюционном *эротоманическом бреде* больные настойчиво обращаются к специалистам эстетической медицины с целью коррекции внешности для достижение эротической привлекательности для партнера. При этом запросы носят неадекватный возрасту и/или соматическому состоянию характер: переоцениваются собственные физические возможности, не учитывается разница в возрасте, социальном положении. Больные убеждены в том, что, пройдя косметологическое или хирургическое лечение, «безусловно» приобретут «неотразимую» в глазах объекта экзотической привязанности внешность, добьются взаимных чувств, вступят в брак или интимные отношения. Не добившись искомого, больные возвращаются к специалистам эстетической медицины с жалобами на плохо проведенное лечение, требуют повторных и дополнительных операций. У 6,9% пациенток отмечается включение врача в систему эротического бреда, преследование со стороны пациента (Таблица 2) [37-42].

Таким образом, психические расстройства, развивающиеся на фоне нарушения, снижения и утраты фертильности, гетерогенны. Их влияние на соматическое состояние больных и клинико-динамическое разнообразие обуславливает необходимость своевременной диагностики уже на этапе обращения в общетерапевтическую сеть и совместное с психиатрами ведение лечения.

Обсуждая вопрос лечения психосоматических осложнений нарушения, снижение генеративного цикла у женщин в общей медицинской сети, следует подчеркнуть обязательность совместного ведения с психиатром пациенток с психотическими состояниями и факультативность консультации при тревожно-депрессивных расстройствах, в связи с вероятностью манифестации/экзацации этих расстройств как независимых от соматического статуса больной, так и провоцируемыми изменениями сомато-эндокринологического статуса.

Психофармакотерапия у пациенток с бесплодием проводится с использованием современных антидепрессантов, анксиолитиков, антипсихотиков с акцентом на хорошую переносимость, совместимость с гормональной терапией, удобство дозирования. При выборе средств помимо соблюдения стандартных рекомендаций требуется учитывать факторы риска (наследственность, коморбидные расстройства, возраст и др.) развития нежелательных явлений (НЯ), спектр соматотропных и эндокринных побочных эффектов, характерных для каждого препарата, баланс эффективности и безопасности, возможность межлекарственных взаимодействий с терапевтическими препаратами.

Психотерапия, психологическое сопровождение и психокоррекционная работа также позволяют уменьшить выраженность тревожно-депрессивной симптоматики и повысить успешность лечебных процедур (например, при ЭКО — с 29,8% до 42,1%) [43].

На наш взгляд, при психических расстройствах пре- и менопаузального периодов эффективность гормонзаместительной терапии (ГЗТ, в том числе с «общеукрепляющими» препаратами, витаминами, БАДами, физиотерапией) не очевидна. В некоторых исследованиях указывается, что эстрогензамещающая терапия умеренно эффективна для предупреждения и лечения депрессий менопаузы [44]. В других — утверждается, что у женщин, получающих ГЗТ в перименопаузе, уровень депрессии выше, чем у не получающих [45], применение гормональных препаратов малоэффективно, и даже может провоцировать обострение психопатологической симптоматики и утяжеление состояния [46].

В последние годы обсуждается возможность использования эстрогена и мелатонина для аугментации психофармакотерапии [40].

Среди антидепрессантов предпочтение отдается СИОЗС (флувоксамин, циталопрам), СИОЗСН (дулоксетин) и агомелатину [47].

В тоже время на фоне длительного приема всех антидепрессантов возможны снижение минеральной плотности костей, увеличение массы тела, метаболический синдром [21].

По результатам пострегистрационных исследований в качестве препаратов с анксиолитическим эффектом в перименопаузальном периоде рекомендуются небензодиазепиновые фабомагизол [48], 4,6,8-тетраметил-2,4,6,8-тетраазабицикло-(3,3,0)-октандион-3,7 [49] и ноотроп D-,L-гопантеновая кислота [50].

Психотерапия направлена на построение конструктивной психологической защиты (в частности, самоконтроль и ответственность) и адаптивных поведенческих копинг-стратегий (реатрибуция со снижением угрожающего смысла соматизированной симптоматики, формированием убежденности в отсутствии опасной для жизни телесной болезни, адекватной оценкой реальной ситуации и отказом от манипуляций) [30].

Список литературы/ References:

1. Васильева А.В. Проблемы женского психического здоровья — междисциплинарный ракурс. РМЖ. Медицинское обозрение. 2018; 2(10): 51-56.
Vasil'eva AV. Problems of women's mental health — an interdisciplinary perspective. breast cancer. Medical review. 2018; 2(10): 51-56 [In Russian].
2. Мазо Г.Э., Незнанов Н.Г. Депрессивное расстройство. Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2019; 112 с.
Maso GE, Neznanov NG. Depressive disorder. Moscow: GEOTAR-Media, 2019; 112 p. [In Russian].
3. Тювина Н.А., Воронина Е.О., Балабанова В.В., Гончарова Е.М. Взаимосвязь и взаимовлияние менструально-генеративной функции и депрессивных расстройств у женщин. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2018; 10(2): 45-51
DOI: 10.14412/2074-2711-2018-2-45-51
Tjuvina NA, Voronina EO, Balabanova VV, Goncharova EM. Interrelation and mutual influence of menstrual-generative function and depressive disorders in women. Neurology, neuropsychiatry, psychosomatics. 2018; 10(2): 45-51. [In Russian].
DOI: 10.14412/2074-2711-2018-2-45-51

4. National Collaborating Centre for Mental Health (UK). Antenatal and Postnatal Mental Health: The NICE Guideline on Clinical Management and Service Guidance. Leicester (UK): British Psychological Society; 2007. [Electronic resource]. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21678630/> (date of the application: 09.03.2022).
5. Zegers-Hochschild F., Adamson G.D., de Mouzon J., et al. International Committee for Monitoring Assisted Reproductive Technology (ICMART) and the World Health Organization (WHO) revised glossary of ART terminology. *Fertility and Sterility*. 2009; 92(5): 15-282. doi:10.1016/j.fertnstert.2009.09.009
6. Тювина Н.А., Николаевская А.О. Бесплодие и психические расстройства у женщин. Сообщение 1. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2019; 11(4): 117-124. <https://doi.org/10.14412/2074-2711-2019-4-117-124>
Tjuvina NA, Nikolaevskaja AO. Infertility and mental disorders in women. Message 1. *Neurology, neuropsychiatry, psychosomatics*. 2019;11(4):117-124. [In Russian]. <https://doi.org/10.14412/2074-2711-2019-4-117-124>
7. Леваков С.А., Павлова С.А., Бугрова Т.И., и др. Современный взгляд на бесплодный брак. Клиническая практика. 2010; 1(3): 92-97. DOI: <https://doi.org/10.17816/clinpract1392-97>
Levakov SA, Pavlova SA, Bugrova TI, et al. A modern view of infertile marriage. *Clinical practice*. 2010;1(3):92-97. [In Russian]. DOI: <https://doi.org/10.17816/clinpract1392-97>
8. Гарданова Ж.Р., Брессо Т.И., Есаулов В.И. и др. Особенности формирования материнской доминанты у молодых девушек. Наука, техника и образование. 2017; 11(41): 70-74.
Gardanova ZhR, Bresso TI, Esaulov VI et al. Features of the formation of the maternal dominant in young girls. *Science, technology and education*. 2017; 41(11): 70-74. [In Russian].
9. Тювина Н.А., Коробкова И.Г. Сравнительная характеристика клинических особенностей депрессии при биполярном аффективном расстройстве I и II типа. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2016; 8(1): 22-28. <https://doi.org/10.14412/2074-2711-2016-1-22-28>
Tjuvina NA, Korobkova IG. Comparative characteristics of clinical features of depression in bipolar affective disorder type I and II. *Neurology, neuropsychiatry, psychosomatics*. 2016;8(1):22-28. [In Russian]. <https://doi.org/10.14412/2074-2711-2016-1-22-28>
10. Van den Broeck U., Emery M., Wischmann T., et al. Counselling in infertility: individual, couple and group interventions. *Patient Educ Couns*. 2010 Dec; 81(3): 422-428. doi: 10.1016/j.pec.2010.10.009.
11. Karimzadeh M., Rostami M., Teymouri R., et al. The association between parental mental health and behavioral disorders in pre-school children. *Electron Physician*. 2017 Jun 25; 9(6): 4497-4502. doi: 10.19082/4497.
12. Rooney K.L., Domar A.D. The relationship between stress and infertility. *Dialogues Clin Neurosci*. 2018 Mar; 20(1): 41-47. doi: 10.31887/DCNS.2018.20.1/krooney.
13. Деметьева Н.О., Бочаров В.В. Психологические аспекты исследования женского бесплодия «неясной этиологии», Вестник СПбГУ. Сер. 12, 2010, вып. 1.
Dementieva N.O., Bocharov V.V. Psychological aspects of the study of female infertility of "unclear etiology", *Bulletin of St. Petersburg State University*. Ser. 12, 2010, vy'p. 1. [In Russian].
14. Agarwal A., Gupta S., Sharma R.K. Role of oxidative stress in female reproduction. *Reprod Biol Endocrinol*. 2005 Jul 14; 3: 28. doi: 10.1186/1477-7827-3-28.
15. Насырова Р.Ф. Современное состояние проблемы изучения психического здоровья женщин с патологией репродуктивной системы. *Сибирский вестник психиатрии и наркологии*. 2010;1 (58): 52-55.
Nasyrova RF. The current state of the problem of studying the mental health of women with pathology of the reproductive system. *Siberian Bulletin of Psychiatry and Narcology*. 2010;1 (58): 52-55. [In Russian].
16. Volgsten H., Skoog Svanberg A., Ekselius L., Lundkvist O., Sundström Poromaa I. Risk factors for psychiatric disorders in infertile women and men undergoing in vitro fertilization treatment. *Fertil Steril*. 2010 Mar 1; 93(4): 1088-1096. doi: 10.1016/j.fertnstert.2008.11.008.
17. Holley S.R., Pasch L.A., Bleil M.E., et al. Prevalence and predictors of major depressive disorder for fertility treatment patients and their partners. *Fertil Steril*. 2015 May; 103(5): 1332-1339. doi: 10.1016/j.fertnstert.2015.02.018.
18. Peterson B.D., Sejbaek C.S., Pirritano M., et al. Are severe depressive symptoms associated with infertility-related distress in individuals and their partners? *Hum Reprod*. 2014 Jan; 29(1): 76-82. doi: 10.1093/humrep/det412
19. Shani C., Yelena S., Reut B.K., et al. Suicidal risk among infertile women undergoing in-vitro fertilization: Incidence and risk factors. *Psychiatry Res*. 2016 Jun 30; 240: 53-59. doi: 10.1016/j.psychres.2016.04.003.
20. Harlow S.D., Gass M., Hall J.E., et al. STRAW + 10 Collaborative Group. Executive summary of the Stages of Reproductive Aging Workshop + 10: addressing the unfinished agenda of staging reproductive aging. *J Clin Endocrinol Metab*. 2012 Apr; 97(4): 1159-1168. doi: 10.1210/jc.2011-3362.
21. Мазо Г.Э., Ганзенко М.А. Депрессии у женщин в период менопаузального перехода. Психиатрия и психофармакотерапия. 2016; 18 (6): 30–36.
Mazo GJe, Ganzenko MA. Depression in women during the menopausal transition. *J Psychiatry and psychopharmacotherapy*. 2016; 18(6): 30–36. [In Russian].
22. Hale G.E., Robertson D.M., Burger H.G. The perimenopausal woman: endocrinology and management. *J Steroid Biochem Mol Biol*. 2014 Jul; 142: 121-131. doi: 10.1016/j.jsbmb.2013.08.015.
23. Bezerra A.G., Andersen M.L., Tufik S., et al. Approach towards mild depression: shortest way to treat climacteric syndrome? *Maturitas*. 2013 Jan; 74(1): 105. doi: 10.1016/j.maturitas.2012.10.009.
24. Мазо Г.Э., Горобец Л.Н. Предменструальный синдром: взгляд психиатра. Психические расстройства в общей медицине. 2017; 3–4: 31–36.
Mazo GJe, Gorobec LN. Premenstrual syndrome: a psychiatrist's view. *J Mental disorders in general medicine*. 2017; 3–4: 31–36. [In Russian].
25. Сметник В.П., Ткаченко Н.М., Глезер Г.А. и др. Климактерический синдром. М., 1988; 286 с.
Smetnik VP, Tumilovich LG, Glezer GA et al. Climacteric syndrome. М., 2006. 1988; 286 p. [In Russian].
26. Полищук Ю.И., Баранская И.В., Голубцова Л.И., с соавт. Основные факторы, определяющие развитие состояний одиночества с депрессивными расстройствами в позднем возрасте. Социальная и клиническая психиатрия. 2000; S1: 164-165.
Polishhuk Yul, Baranskaya IV, Golubczova LI, et al. The main factors determining the development of loneliness with depressive disorders in late life. *J Social and clinical psychiatry*. 2000;S1: 164-165. [In Russian].
27. Schmidt P.J., Murphy J.H., Haq N., Rubinow D.R., Danaceau M.A. Stressful life events, personal losses, and perimenopause-related depression. *Arch Womens Ment Health*. 2004 Feb; 7(1): 19-26. doi: 10.1007/s00737-003-0036-2.

28. Bloch A. Self-awareness during the menopause. *Maturitas*. 2002 Jan 30; 41(1): 61-68. doi: 10.1016/s0378-5122(01)00252-3.
29. Helson R., Soto C.J. Up and down in middle age: monotonic and nonmonotonic changes in roles, status, and personality. *J Pers Soc Psychol*. 2005 Aug; 89(2): 194-204. doi: 10.1037/0022-3514.89.2.194.
30. Медведев В.Э. Психопатологические аспекты инволюционной истерии. *Consillium medica [женское здоровье]*. 2012; 6: 26-9. Medvedev VE. Psychopathological aspects of involuntional hysteria. *Consillium medica [Women's health]*. 2012; 6: 26-9. [In Russian].
31. Воель Б.А., Яньшина Т.П. Инволюционная истерия в рамках динамики расстройств личности. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2005; 105(8): 18-23 Volel BA, Yanshina TP. Involuntional hysteria within the dynamics of personality disorders. *Journal of Neurology and Psychiatry named after S.S. Korsakov*. 2005; 8 (105): 18-23 [In Russian].
32. Kraepelin E. Zur Entartungsfrage. *Zentralblatt für Nervenheilkunde und Psychiatrie*, Jg. 31, Neue Folge Bd. 19, 1908, S. 745-751. Kraepelin E. On the degeneracy question. *Zentralblatt für Nervenheilkunde und Psychiatrie*, Jg. 31, New Episode Vol. 19, 1908, S. 745-751.
33. Воель Б.А., Яньшина Т.П. Инволюционная истерия в рамках динамики расстройств личности. *Журн. невр. и психиатр. им. С.С. Корсакова*. 2004; 11: 47-54. — более 10 лет!! Volel' BA, Jan'shina TP. Involuntional hysteria within the dynamics of personality disorders. *Journal of Neurology and Psychiatry named S.S. Korsakov*. 2004; 11: 47-54. [In Russian].
34. Гиляровский В.А. Психиатрия. М: Медгиз 1954. Gilyarovskij VA. Psychiatry. M: Medgiz. 1954. [In Russian].
35. Гейер Т.А. К постановке вопроса об «инволюционной истерии». *Тр. психиатр. клин. I Моск. ун-та*. 1927; 2: 45-51. Gejer TA. To raise the question of "involuntional hysteria". *Tr. psychiatrist. wedge. I Moscow. un-ty*. 1927; 2: 45-51. [In Russian].
36. Bumke O. *Lehrbuch des Geisteskrankheiten* 1924; 438-456.
37. Медведев В.Э., Фролова В.И., Авдошенко К.Е., с соавт. Патохарактерологические и патопсихологические расстройства у пациентов пластического хирурга и косметолога. *Экспериментальная и клиническая дерматокосметология*. 2012; 3:60-64. Medvedev VE, Frolova VI, Avdoshenko KE, et al. Pathoharacterological and pathopsychological disorders in patients of plastic surgeon and cosmetologist. *Experimental and clinical dermatocosmetology*. 2012; 3:60-64. [In Russian].
38. Медведев В.Э., Фролова В.И., Гушанская Е.В., с соавт. Депрессии с расстройствами пищевого поведения: клиника и терапия. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2020; 12(4): 49-56. DOI: 10.14412/2074-2711-2020-449-56 Medvedev VE, Frolova VI, Gushanskaya EV, et al. Depression with eating disorders: clinic and therapy. *J Neurology, neuropsychiatry, psychosomatics*. 2020; 12(4): 49-56. [In Russian]. DOI: 10.14412/2074-2711-2020-4-49-56
39. Медведев В.Э., Фролова В.И., Мартынов С.Е., с соавт. Психические расстройства с необоснованным недовольством собственной внешностью у пациентов пластического хирурга и косметолога. *Психиатрия и психофармакотерапия*. 2016; 6: 49-54. Medvedev VE, Frolova VI, Marty'nov SE et al. Mental disorders with unreasonable dissatisfaction with their own appearance in patients of a plastic surgeon and cosmetologist. *J Psychiatry and psychopharmacotherapy*. 2016; 6: 49-54 [In Russian].
40. Фофанова Ю.С., Медведев В.Э., Фролова В.И. Психосоматические аспекты атипичных прозопагий. *Психическое здоровье*. 2015; 9: 43-49. Fofanova JuS., Medvedev VE, Frolova VI. Psychosomatic aspects of atypical prosopalgia. *J Mental health*. 2015; 9: 43-49. [In Russian].
41. Медведев В.Э. Дисморфическое расстройство: клиническая и нозологическая гетерогенность. *Неврология, нейропсихиатрия и психосоматика*. 2016; 1: 49-55. Medvedev VE. Dysmorphic disorders: clinical and nosological heterogeneity. *Neurology, neuropsychiatry, psychosomatics*. 2016; (8)1: 49-55. [In Russian].
42. Медведев В.Э., Фролова В.И., Мартынов С.Е., с соавт. Дисморфическое расстройство в структуре психических расстройств пациентов пластического хирурга и косметолога. *Психическое здоровье*. 2017; 2: 48-55. Medvedev VE, Frolova VI, Martynov SE, et al. Dysmorphic disorder in the structure of mental disorders of plastic surgeon and cosmetologist patients. *J Mental health*. 2017; 2: 48-55. [In Russian].
43. Van Batenburg-Eddes T., Brion M.J., Henrichs J., et al. Parental depressive and anxiety symptoms during pregnancy and attention problems in children: a cross-cohort consistency study. *J Child Psychol Psychiatry*. 2013 May; 54(5): 591-600. doi: 10.1111/jcpp.12023.
44. Дубницкая Э.Б. Непсихотические депрессии, связанные с репродуктивным старением женщин (лекция). *Психические расстройства в общей медицине*. 2010; 4: 18-21. Dubnickaja JeB. Non-psychotic depressions associated with reproductive aging of women (lecture). *J Mental disorders in general medicine*. 2010; 4: 18-21. [In Russian].
45. Palinkas L.A., Barrett-Connor E. Estrogen use and depressive symptoms in postmenopausal women. *Obstet Gynecol*. 1992 Jul; 80(1): 30-36.
46. Юренева С.В., Ильина Л.М., Якушевская О.В. Менопаузальная гормональная терапия в постменопаузе: качество жизни сегодня и в долгосрочной перспективе. *Гинекология*. 2016; 18(1): 24-29. Yureneva SV, Il'ina LM, Yakushevskaya OV. Menopausal hormone therapy in postmenopause: quality of life today and in the long term. *Gynecology*. 2016; (18): 24-29. [In Russian].
47. Медведев В.Э. Терапия непсихотических депрессий в рамках инволюционной истерии (опыт применения Вальдоксана). *Психиатрия и психофармакотерапия*. 2011; 4: 14-18. Medvedev V. Treatment of non-psychotic depressions in the framework of involuntional hysteria (experience of Valdoxan use). *Psychiatry and Psychopharmacotherapy*. 2011; 42: 14-18. [In Russian].
48. Соловьева И.К. Афобазол в терапевтической практике. *РМЖ*. 2006; 29: 2075. Solov'eva IK. Afobazole in therapeutic practice. *RMJ*. 2006; 29: 2075. [In Russian].
49. Мкртчян В.Р. Терапевтические возможности адаптола в лечении вегетативных нарушений у женщин. Киев, 2012. Mkrtychyan VR. Therapeutic possibilities of adaptol in the treatment of vegetative disorders in women. Kiev, 2012. [In Russian].
50. Шишкова В.Н., Зотова Л.И. Применение D-, L-гопантеновой кислоты в терапии когнитивных и тревожных расстройств у женщин с хронической ишемией головного мозга и климактерическим синдромом. *РМЖ*. 2015; 24: 1470-1475. Shishkova VN., Zotova LI. The use of D-, L-hopanthenic acid in the treatment of cognitive and anxiety disorders in women with chronic cerebral ischemia and menopausal syndrome. *RMJ*. 2015; 24: 1470-1475. [In Russian].

А.Е. Шкляев, В.М. Дударев*

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Ижевская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра факультетской терапии с курсами эндокринологии и гематологии, Ижевск, Россия



ГАСТРОЭЗОФАГЕАЛЬНАЯ РЕФЛЮКСНАЯ БОЛЕЗНЬ: ДИАГНОСТИКА, МЕДИКАМЕНТОЗНОЕ ЛЕЧЕНИЕ, БАЛЬНЕОТЕРАПИЯ

A.E. Shklyayev, V.M. Dudarev*

Izhevsk State Medical Academy, department of faculty therapy with endocrinology and hematology courses, Izhevsk, Russia

Gastroesophageal Reflux Disease: Diagnosis, Medication, Balneotherapy

Резюме

В статье приведены современные взгляды на проблему гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (ГЭРБ). Представлены данные о распространенности и факторах риска развития заболевания. Сделан акцент на особой роли слабокислых и слабощелочных рефлюксов в патогенезе ГЭРБ, которые, в сочетании с дисфункцией нижнего пищевого сфинктера и нарушениями моторно-эвакуаторной функции желудка, являются важными факторами, определяющими недостаточную эффективность стандартной антисекреторной терапии. Подчеркивается исключительная важность метода 24-часовой рН-импедансометрии для дифференциальной диагностики неэрозивной формы ГЭРБ с функциональной изжогой и гиперчувствительностью пищевода к рефлюксу (т.н. гиперсенситивный пищевод). Приведены данные результатов отечественных и зарубежных исследований, посвященных оценке эффективности применения физиотерапевтических методов и питьевой бальнеотерапии у больных ГЭРБ.

Ключевые слова: гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, нижний пищеводный сфинктер, мониторинг рН пищевода, бальнеотерапия

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 27.12.2021 г.

Принята к публикации 16.03.2022 г.

Для цитирования: Шкляев А.Е., Дударев В.М. ГАСТРОЭЗОФАГЕАЛЬНАЯ РЕФЛЮКСНАЯ БОЛЕЗНЬ: ДИАГНОСТИКА, МЕДИКАМЕНТОЗНОЕ ЛЕЧЕНИЕ, БАЛЬНЕОТЕРАПИЯ. Архивъ внутренней медицины. 2022; 12(3): 195-202. DOI: 10.20514/2226-6704-2022-12-3-195-202. EDN: MNAWEH

Abstract

The article presents modern views on the problem of gastroesophageal reflux disease (GERD). Data on the prevalence and risk factors for the development of the disease are presented. Emphasis is placed on the special role of slightly acidic and slightly alkaline reflux in the pathogenesis of GERD, which, in combination with dysfunction of the lower esophageal sphincter and impaired motor-evacuation function of the stomach, are important factors, determining the the lack of effectiveness of standard antisecretory therapy. The exceptional importance of the 24-hour pH impedanceometry method is emphasized for the differential diagnosis of the non-erosive form of GERD with functional heartburn and hypersensitivity of the esophagus to reflux (the so-called hypersensitive esophagus). The data of the results of domestic and foreign studies devoted to the evaluation of the effectiveness of the use of physiotherapeutic methods and drinking balneotherapy in patients with GERD are given.

Key words: gastroesophageal reflux disease, lower esophageal sphincter, esophageal pH monitoring, balneotherapy

*Контакты: Валерий Михайлович Дударев, e-mail: flatly@yandex.ru

*Contacts: Valery M. Dudarev, e-mail: flatly@yandex.ru

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-5840-461X>

Conflict of interests

The authors declare no conflict of interests

Sources of funding

The authors declare no funding for this study

Article received on 27.12.2021

Accepted for publication on 16.03.2022

For citation: Shklyayev A.E., Dudarev V.M. Gastroesophageal Reflux Disease: Diagnosis, Medication, Balneotherapy. The Russian Archives of Internal Medicine. 2022; 12(3): 195-202. DOI: 10.20514/2226-6704-2022-12-3-195-202. EDN: MNAWEH

ГП — гиперсенситивный пищевод, ГЭРБ — гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, ИПП — ингибиторы протонной помпы, НПС — нижний пищеводный сфинктер, ФИ — функциональная изжога, NO — оксид азота

Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь (ГЭРБ) уже в течение многих лет является одной из наиболее сложных проблем гастроэнтерологии и терапии. В рекомендациях Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению ГЭРБ данная нозология определяется как хроническое рецидивирующее заболевание, обусловленное нарушением моторно-эвакуаторной функции органов гастроэзофагеальной зоны и характеризующееся регулярно повторяющимся забросом в пищевод желудочного и, в ряде случаев, дуоденального содержимого, что приводит к появлению клинических симптомов, ухудшающих качество жизни пациентов, к повреждению слизистой оболочки дистального отдела пищевода с развитием в нем дистрофических изменений неороговевающего многослойного плоского эпителия, катарального или эрозивно-язвенного эзофагита (рефлюкс-эзофагита), а у части больных цилиндроклеточной метаплазии [1].

Эпидемиология ГЭРБ

Результаты эпидемиологических исследований свидетельствуют, что распространенность ГЭРБ в популяции варьирует от 8,8 до 33,1 %, а показатели заболеваемости имеют неуклонную тенденцию к росту во всех регионах мира. Самые высокие показатели распространенности ГЭРБ фиксируются в Европе и Северной Америке, а самые низкие — в странах Азии [1, 2]. В нашей стране, по различным данным, частота регистрации ГЭРБ колеблется от 11,3 до 23,6 %. Эзофагит в общей популяции регистрируется в 5–6 % случаев, при этом, у 65–90 % пациентов процесс имеет умеренную выраженность, а у 10–35 % развиваются признаки тяжелого эзофагита. Распространенность пищевода Баррета (замещение плоского эпителия в слизистой оболочке дистального отдела пищевода железистым цилиндрическим метаплазированным, повышающее риск развития аденокарциномы пищевода) среди лиц с эзофагитом приближается к 8 %, с колебаниями в диапазоне от 5 до 30 % [1, 3].

В течение последнего десятилетия отмечаются как значительно более частая регистрация ГЭРБ среди лиц молодого возраста, так и рост числа эрозивно-язвенных форм рефлюкс-эзофагита [4]. Особенностью ГЭРБ является чрезвычайно негативное влияние на

качество жизни пациентов; данное заболевание даже «опережает» в этом отношении такие нозологии, как язвенная болезнь, стенокардия и хроническая сердечная недостаточность [5].

Некоторые патофизиологические механизмы развития ГЭРБ

Из предрасполагающих факторов важное значение в развитии ГЭРБ имеют дисфункции психоэмоциональной сферы, курение, избыточное потребление алкоголя, повторные беременности, грыжа пищеводного отверстия диафрагмы [4]. Особую роль в патогенезе заболевания играет чрезвычайно распространенные в популяции избыточная масса тела и ожирение [6]. Известно, что ожирение сопровождается значительным повышением уровня лептина в крови, который стимулирует выработку гастро-интестинальных пептидов, в первую очередь, грелина, а также — нейропептидов (вазоактивный интестинальный пептид), что, в свою очередь, вызывает образование оксида азота (NO) в миоцитах пищевода и желудка. Известно, что NO снижает тонус нижнего пищеводного сфинктера (НПС), являясь главным медиатором, определяющим степень его расслабления; кроме того, NO уменьшает и перистальтическую активность пищевода, что, в конечном итоге, ведет к снижению антирефлюксного барьера [7]. С другой стороны, жировая ткань «ответственна» за гиперпродукцию провоспалительных цитокинов (интерлейкины -1β и -6 , фактор некроза опухоли α), играющих важную роль в патогенезе ГЭРБ; последние вызывают воспаление слизистой оболочки пищевода и нарушают ее барьерные свойства, что делает слизистую оболочку особенно восприимчивой к повреждениям, обусловленными заболеванием [8, 9].

По мнению экспертов, ГЭРБ является сложным заболеванием с гетерогенной симптоматикой и мультифакториальным патогенезом, для которого неприемлемы упрощенные диагностические алгоритмы и классификации [10, 11]. Несмотря на то, что ГЭРБ относится к т.н. кислотозависимым заболеваниям, ее патогенез характеризуется сложностью и многокомпонентностью, чем обусловлена, по-видимому, проблема недостаточного контроля симптомов даже при использовании самой современной фармакотерапии.

Кроме эффектов, связанных с попаданием в нижнюю треть пищевода агрессивного рефлюктата, содержащего соляную кислоту и пепсин, в патогенезе ГЭРБ большое значение имеет несостоятельность антирефлюксного барьера, обусловленная нарушением интрамуральной иннервации НПС, а также его спонтанной функциональной релаксацией [12, 13].

Современные антисекреторные препараты в большинстве случаев позволяют контролировать внутрижелудочную кислотность на уровне 5–6 ед. рН, однако никак не влияют на функцию нижнего пищеводного сфинктера и не могут предупредить проникновение нейтрализованного до слабокислых значений содержимого в пищевод, что, вероятно, объясняет устойчивость симптомов ГЭРБ на фоне приёма ингибиторов протонной помпы (ИПП). Результаты проведенных исследований свидетельствуют, что кислый характер рефлюктата имеет место лишь у 50 % больных ГЭРБ, тогда как в 39,7 % случаев выявляется кислый рефлюкс с желчным компонентом, а у 10,3 % пациентов регистрируется желчный рефлюкс. Именно такие, не кислые (слабокислые и слабощелочные) рефлюксы являются, по видимому, причиной недостаточной эффективности проводимой антисекреторной терапии [14]. Следует отметить, что решающее значение в диагностике т.н. не кислых рефлюксов играет метод многоканальной суточной импеданс-рН-метрии [15].

Важную роль в патогенезе ГЭРБ играет т.н. нарушение пищеводного клиренса, проявляющееся недостаточностью вторичной перистальтики пищевода, определяющей обратную «эвакуацию» рефлюктата в желудок [16]; исследователи подчеркивают значимость уменьшения выработки бикарбонатов в пищеводе [4, 12]. Особое значение в развитии заболевания имеет повышение внутрижелудочного давления, вследствие нарушений моторно-эвакуаторной функции, а также — дуоденостаз [17]. При хроническом дуоденостазе и дуодено-гастральном рефлюксе в желудок попадает щелочной рефлюктат, что повышает риск развития эрозивно-язвенного рефлюкс-эзофагита и пищевода Баррета [18].

По мнению Циммермана Я.С. и соавт. (2016г), одним из ключевых патогенетических факторов развития ГЭРБ является снижение резистентности слизистой оболочки пищевода к факторам агрессии, обусловленное дисбалансом предэпителиальных, эпителиальных, постэпителиальных и функциональных защитных компонентов [4]. Предэпителиальный защитный барьер реализуется слизистым покрытием и бикарбонатными ионами, нейтрализующими протоны кислого рефлюктата, забрасываемого в пищевод; он обеспечивает поддержание уровня рН в пищеводе в пределах 7,3 — 7,4. При ГЭРБ образование предэпителиальных протективных факторов существенно снижено. Структурные и функциональные особенности эпителиоцитов пищевода, а также — процесс их непрерывной регенерации, являются основой эпителиального уровня защиты, препятствующего повреждению слизистой оболочки. Состояние микроциркуляции

слизистой оболочки пищевода определяет т.н. постэпителиальный уровень защиты и служит основой клеточной резистентности, противостоящей протонной агрессии желудочного сока.

К вопросу дифференциальной диагностики ГЭРБ

Достаточно важным и непростым клиническим аспектом проблемы ГЭРБ является проведение дифференциальной диагностики неэрозивной формы заболевания с т.н. функциональной изжогой (ФИ) и гиперчувствительностью пищевода к рефлюксу — гиперсенситивный пищевод (ГП). Недавно было высказано предположение, что в возникновении симптомов рефлюкса важную роль играет висцеральная гиперчувствительность, обусловленная состоянием ванилоидных рецепторов 1 [19]. В клинической практике «золотым стандартом» проведения дифференциальной диагностики указанных состояний у пациентов с изжогой и нормальной эндоскопической картиной является 24-часовая рН-импедансометрия [20]. Пациенты, предъявляющие жалобы на изжогу, но не имеющие патологических изменений слизистой оболочки пищевода по данным эндоскопического исследования, в соответствии с Римскими критериями функциональных заболеваний пищевода IV пересмотра могут быть разделены на две группы (рис. 1): больные, у которых ранее не была верифицирована ГЭРБ и лица с уже подтвержденным диагнозом ГЭРБ (например, по данным рН-метрии). Лицам первой группы, перед назначением ИПП или по прошествии т.н. «отмывочного» периода (отмена ИПП в течение 7 дней), проводится суточная внутрипищеводная рН-импедансометрия; по результатам исследования пациенты первой группы делятся на три подгруппы: лица с повышенной экспозицией соляной кислоты в пищеводе (неэрозивная ГЭРБ), имеющие, наряду с нормальными показателями кислотной экспозиции, связь между возникновением симптомов и эпизодами физиологического рефлюкса (т.н., гиперчувствительность пищевода к рефлюксу), и, наконец, лица с нормальной экспозицией кислоты в пищеводе и отсутствием связи между появлением симптомов и эпизодами рефлюкса (ФИ). При установленном ранее диагнозе ГЭРБ (2-я группа) внутрипищеводная рН-импедансометрия выполняется на фоне приема больными ИПП. Диагноз «рефрактерная ГЭРБ» устанавливается при регистрации повышенной экспозиции соляной кислоты в пищеводе несмотря на проводимую антисекреторную терапию. Пациенты, имеющие нормальные показатели кислотной экспозиции на фоне терапии ИПП и эпизоды физиологических рефлюксов (как правило, не кислых), расцениваются как лица с ГЭРБ и гиперчувствительностью пищевода к рефлюксу одновременно; больные, у которых симптомы на фоне терапии не сочетаются с эпизодами рефлюксов, вероятнее всего, имеют сочетание ГЭРБ и ФИ [21].



Рисунок 1. Дифференциальная диагностика при изжоге на фоне нормальной эндоскопической и гистологической картины слизистой оболочки пищевода [21]

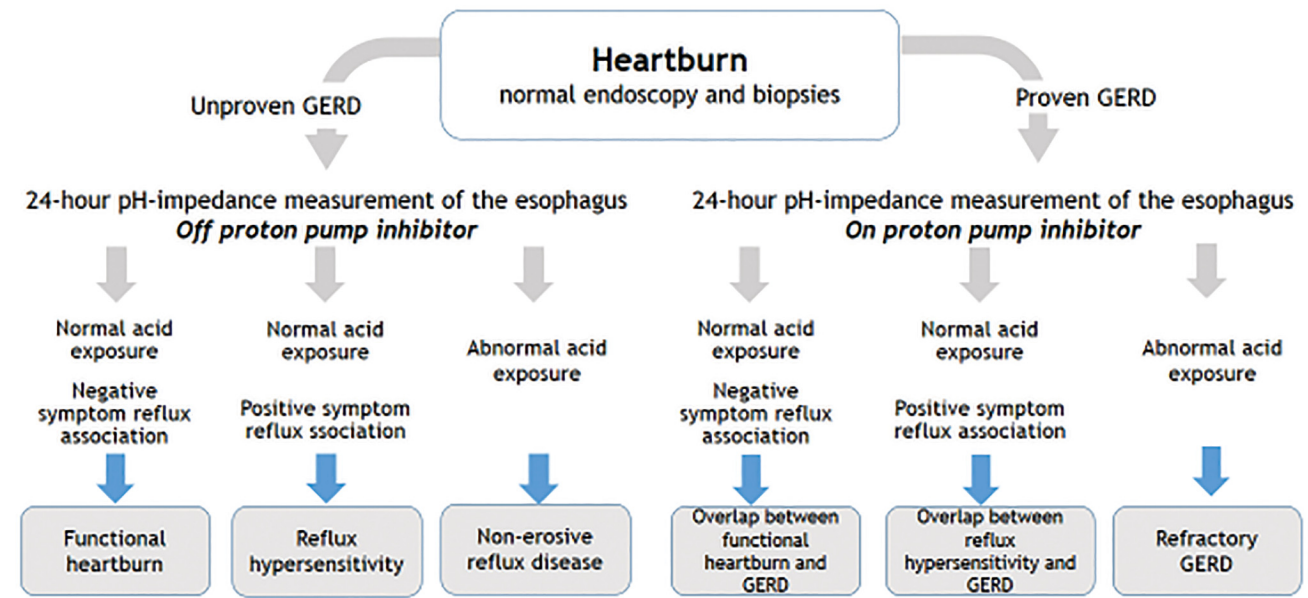


Figure 1. Differential diagnosis of heartburn against the background of a normal endoscopic and histological picture of the esophageal mucosa [21]

Терапия ГЭРБ: проблемы, пути решения

Одной из серьезных проблем ГЭРБ является недостаточная эффективность проводимой кислотосупрессивной терапии. Несмотря на высокую эффективность ИПП, имеется немало данных об их клинической «несостоятельности» у ряда пациентов. Известно, что не менее трети больных ГЭРБ продолжают испытывать симптомы, обусловленные рефлюксом, и на фоне приема ИПП [22]. О рефрактерной ГЭРБ принято

говорить при отсутствии полного заживления слизистой оболочки пищевода и/или удовлетворительного купирования беспокоящих симптомов после проведения полного курса терапии ИПП в стандартной (один раз в день) дозировке (для эрозивного эзофагита курс лечения длится 8 недель, а для неэрозивной ГЭРБ — 4 недели) [1]. Принято выделять несколько причин неэффективности кислотосупрессивной терапии ГЭРБ. Во-первых — обусловленная генетически неспособность ИПП поддерживать pH в пищеводе на уровне выше 4 в течение не менее чем 16 часов в сутки в связи

с быстрым метаболизмом и элиминацией препарата (проблема генетического полиморфизма изофермента CYP2C19 цитохрома P450) [23]. Во-вторых, причиной неэффективности ИППП может быть слабый рефлюкс, а также, преобладание в рефлюктате содержимого двенадцатиперстной кишки с преимущественно щелочной средой. Как уже упоминалось, рефлюктат имеет преимущественно кислый характер лишь у половины больных ГЭРБ [24]. Неэффективность ИППП нередко обусловлена несоблюдением рекомендаций врача, неправильным выбором суточной дозы препарата и длительности лечения [25]. Кроме того, одним из механизмов формирования у больных ГЭРБ рефрактерности к терапии может являться дисбаланс между клеточным и гуморальным звеньями иммунитета, детерминированный как фенотипом макрофагов, так и другими иммунными и неиммунными клетками, выделяющими цитокины. В частности, установлено, что высокий уровень тканевого интерлейкина-1 β служит предиктором торпидного течения ГЭРБ, особенно при наличии продолжительного кислого рефлюкса, а высокий тканевой уровень интерлейкина-8, являющегося мощным хемоаттрактантом и активатором лейкоцитов и других неиммунных клеток, предопределяет рецидивирование ГЭРБ в течение 3 лет несмотря на проводимую терапию [26].

Среди подходов к терапии рефрактерной ГЭРБ рассматриваются: удвоение дозы ИППП, применение ИППП с модифицированным высвобождением, добавление блокаторов H₂-гистаминовых рецепторов (купирование «ночных прорывов»), применение прокинетиков и препаратов урсодезоксихолевой кислоты [1, 4]. В этой связи нельзя не упомянуть результаты проведенных недавно исследований, позволяющие предположить увеличение риска заболевания новой коронавирусной инфекцией COVID-19 у лиц, принимающих высокие дозы ИППП [27].

Особого внимания заслуживают подходы к терапии ФИ и ГП. У лиц с ГП, имеющих физиологические кислые рефлюксы, как правило, отмечается хороший эффект терапии ИППП. Пациенты же со слабыми и щелочными рефлюксами обычно рефрактерны к антисекреторным препаратам. Принимая во внимание роль висцеральной гиперчувствительности, нарушений восприятия и обработки сигналов в центральной нервной системе в развитии указанных состояний, препаратами, эффективными для лечения пациентов с ФИ и ГП, остаются трициклические антидепрессанты, назначаемые в небольших дозах (имипрамин по 50 мг в сутки, и amitриптилин по 10–20 мг в сутки), а также — селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (сертралин по 50–200 мг в сутки, пароксетин по 50–75 мг в сутки, циталопрам по 20 мг в сутки) [20].

Широкая распространенность ГЭРБ в популяции и недостаточная эффективность кислотосупрессивной терапии определяют актуальность поиска альтернативных методов лечения заболевания, среди которых важное место занимают физио- и бальнеотерапия.

В качестве физиотерапевтических методов в лечении ГЭРБ использовались синусоидальные модулированные токи (СМТ), импульсная низкочастотная электротерапия по методике электросна и транскраниальная электростимуляция, электромагнитные поля сверхвысокой частоты, структурно-резонансная электромагнитотерапия, переменное магнитное поле низкой частоты, низкоинтенсивное лазерное излучение; в основе лечебного применения указанных методов лежат сложнорефлекторные реакции организма, приводящие к нормализации изменений в нервной и эндокринной системах с улучшением адаптивных, защитных и компенсаторных возможностей [28]. В частности, Корепанов А.М. и Михайлова М.Д. (2011г) предложили использование у больных ГЭРБ СМТ-фореза хлоридного йодобромного раствора. Зафиксирована положительная динамика ряда клинико-функциональных показателей: исчезновение или уменьшение диспепсических проявлений и болевого синдрома, благоприятное изменение слизистой оболочки пищевода и снижение уровня тревожности [29].

Проведенные ранее исследования свидетельствуют об эффективности использования бальнеотерапии у пациентов с ГЭРБ. Так, еще в 2006г. Эфендиевой М.Т. и соавт. представлены результаты лечебного применения гидрокарбонатно-сульфатной магниевой-натриевой минеральной воды у пациентов неэрозивной ГЭРБ с кардиальными проявлениями. Было отмечено, что питьевой курс бальнеотерапии способствует улучшению функции НПС (снижение индекса рефлюкса в 3 раза), исчезновению гиперемии и отека слизистой оболочки пищевода (у 62 % пациентов); авторы объясняют зафиксированные положительные эффекты нормализацией процессов вегетативной регуляции [30]. Вологжаниной Л.Г. и Владимирским Е.В. проведен анализ лечения 30 пациентов с ГЭРБ, разделенных на две группы. Пациенты 1-й группы получали медикаментозную терапию (омепразол 20 мг 2 раза в сутки, мотилиум 10 мг 3 раза в сутки) и сульфатно-магниево-кальциевую минеральную воду «Ключи» (200 мл 3 раза в сутки). Пациенты 2-й группы получали те же препараты, но без минеральной воды; эффективность лечения оценивалась по данным эзофагогастродуоденофиброскопии, морфологического исследования биоптатов желудка и пищевода, 24-часовой рН-метрии пищевода и желудка. Полученные авторами результаты свидетельствовали о том, что добавление минеральной воды «Ключи» к стандартной терапии ГЭРБ сокращает время коррекции клинических, эндоскопических и морфологических проявлений заболевания [31]. По данным исследования, выполненного в Башкортостане, курсовое применение питьевой слабуминерализованной гидрокарбонатно-сульфатной кальциево-магниево-натриевой минеральной воды «Казанчинская» у больных неэрозивной ГЭРБ способствует улучшению функционального состояния НПС с достоверным уменьшением индекса рефлюксов (по-видимому, вследствие нормализации выработки вазоактивного интерстициального полипептида), оказывает

выраженное противовоспалительное действие, сохраняющееся в течение 6 месяцев [32]. Казюлиным А.Н. и соавт. (2016г) представлены результаты изучения эффективности применения минеральной природной гидрокарбонатной натриевой воды Боржомского месторождения у больных ГЭРБ без эзофагита. В группе пациентов, получавших комбинированное лечение (ИПП и минеральную воду) зафиксировано более быстрое, чем на фоне монотерапии ИПП, исчезновение таких проявлений ГЭРБ, как изжога, отрыжка, горечь во рту, нарушение сна. Авторы полагают, что положительный клинический эффект у пациентов, получавших комбинированную терапию, обусловлен более выраженным кислотосупрессивным эффектом последней, а также, нормализующим влиянием микронутриентов, содержащихся в минеральной воде, на функциональное состояние верхних отделов пищеварительного тракта [33]. В открытом одноцентровом экспериментальном клиническом исследовании, проведенном в Германии, оценивалась эффективность и безопасность применения минеральной воды с высоким содержанием гидрокарбоната у пациентов с ГЭРБ [34]. Была продемонстрирована высокая эффективность бальнеотерапии в уменьшении частоты и тяжести изжоги, улучшении параметров качества жизни пациентов. В исследование Dragomiretska N. et al. (2020г) было включено 90 пациентов с ГЭРБ. После предварительного обследования все пациенты были случайным образом разделены на три группы по 30 человек. В контрольной группе (группа 1) назначались ИПП, пациенты 2-й группы дополнительно к ИПП получали борную высокоминерализованную бикарбонатно-натриевую воду. Пациентам 3-й группы дополнительно к базовой терапии было назначено курсовое лечение высокоминерализованной сульфатно-гидрокарбонатной натрий-магниевого водой. Применение базового лечебного комплекса в течение месяца в контрольной группе не привело к значительному нивелированию диспептического и астенического синдромов. Применение борной высокоминерализованной бикарбонатной воды привело к значительному уменьшению абдоминальной боли и диспептических проявлений, улучшению кислотообразующей функции желудка, однако, не было зарегистрировано достоверной динамики параметров цитолитического, мезенхимально-воспалительного и холестатического синдромов. Применение высокоминерализованной сульфатно-гидрокарбонатной натриево-магниевого воды способствовало устранению диспепсии и болевого синдрома, а также нормализации функционального состояния печени [35].

Особого внимания заслуживает вопрос изучения механизмов влияния минеральной воды на функциональное состояние желудочно-кишечного тракта у пациентов с ГЭРБ. Среди вероятных, следует рассматривать прямое буферное действие анионов минеральной воды на протоны желудочного сока [36], снижение активности перекисного окисления липидов [37], противовоспалительный эффект питьевой бальнеотерапии

[38], нейрогуморальную регуляцию моторики нижнего пищеводного сфинктера за счет нормализации выработки вазоактивного интерстициального полипептида [32], положительное влияние бальнеотерапии на состояние углеводного обмена пациентов [39]. Вместе с тем, многие аспекты обоснования лечебного применения питьевых минеральных вод у больных ГЭРБ требуют направленного изучения.

Таким образом, проблема контроля симптомов и улучшения прогноза больных ГЭРБ, несмотря на наличие современных методов диагностики и фармакотерапии, сохраняет свою актуальность. Заболевание имеет сложный, многокомпонентный патогенез, многие звенья которого требуют направленного изучения и уточнения, а подходы к лечению — совершенствования и персонификации. Одним из возможных направлений повышения эффективности лечения пациентов с ГЭРБ может являться питьевая бальнеотерапия.

Вклад авторов:

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

Шкляев А.Е. (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-4479-508X>): разработка концепции и дизайна, сбор, анализ и интерпретации данных, проверка критически важного интеллектуального содержания, окончательное утверждение рукописи для публикации, ответственный за все аспекты работы

Дударев В.М. (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-5840-461X>): сбор, анализ и интерпретации данных, подготовка рукописи, ответственный за все аспекты работы

Author Contribution:

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

Shklyayev A.E. (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-4479-508X>): concept and design development, data collection, analysis and interpretation, critical intellectual content validation, final approval of the manuscript for publication, responsible for all aspects of the work

Dudarev V.M. (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-5840-461X>): collection, analysis and interpretation of data, preparation of a manuscript, responsible for all aspects of the work.

Список литературы / References:

1. Ивашкин В.Т., Маев И.В., Трухманов А.С., и др. Рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению гастроэзофагеальной рефлюксной болезни. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2020; 30(4): 70–97. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2020-30-4-70-97>.
2. Ivashkin V.T., Maev I.V., Trukhmanov A.S., et al. Recommendations of the Russian Gastroenterological Association in Diagnosis and Treatment of Gastroesophageal Reflux Disease. Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology. 2020; 30(4): 70–97. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2020-30-4-70-97> [In Russian].
3. El-Serag H.B., Sweet S., Winchester C.C., Dent J. Update on the epidemiology of gastro-oesophageal reflux disease: a systematic review. Gut. 2014; 63: 871–880.

3. Лазебник Л.Б., Машарова А.А., Бордин Д.С., и др. Результаты многоцентрового исследования «Эпидемиология гастроэзофагеальной рефлюксной болезни в России» (МЭГРЕ). Терапевтический архив. 2011; 83 (1): 45-50.
Lazebnik L.B., Masharova A.A., Bordin D.S., et al. Results of a multi-center trial «Epidemiology of gastroesophageal reflux disease in Russia» (MEGRE). Terapevticheskii arkhiv. 2011; 83 (1): 45-50 [In Russian].
4. Циммерман Я.С., Вологжанина Л.Г. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь: современное состояние проблемы и перспективы. Клин. мед. 2016; 94 (7): 485—496. DOI 10.18821/0023-2149-2016-94-7-485-496.
Tsimmerman Ya.S., Volozhzhaniina L.G. Gastroesophageal reflux disease: current views and prospects. Klin. med: 2016; 94 (7): 485—496. DOI 10.18821/0023-2149-2016-94-7-485-496 [In Russian].
5. Mittal R., Vaezi M. Esophageal Motility Disorders and Gastroesophageal Reflux Disease. N Engl J Med. 2020 Nov 12;383(20):1961-1972. doi: 10.1056/NEJMra2000328.
6. Mehta R.S., Nguyen L.H., Ma W., et al. Association of diet and lifestyle with the risk of gastroesophageal reflux disease symptoms in US women. JAMA Intern Med. 2021 Apr 1;181(4):552-554. doi: 10.1001/jamainternmed.2020.7238.
7. Звенигородская Л.А., Нилова Т.В., Бондаренко Е.Ю. Регуляция оксида азота и терапия при гастроэзофагеальной рефлюксной болезни у больных с абдоминальным ожирением. Русский медицинский журнал. 2011; 19 (17): 1097—1099.
Zvenigorodskaya L.A., Nilova T.V., Bondarenko E.Yu. Regulation of nitric oxide and therapy for gastroesophageal reflux disease in patients with abdominal obesity. Russian medical journal. 2011; 19 (17): 1097—1099 [In Russian].
8. Лямина С.В., Маев И.В., Калиш С.В., и др. Особенности функциональной активности макрофагального звена иммунитета при ГЭРБ в зависимости от типа рефлюктата: in vitro модель. Терапевтический архив. 2018; 90 (2): 19-23. [https:// doi.org/10.26442/terarkh201890219-23](https://doi.org/10.26442/terarkh201890219-23).
Lyamina S.V., Maev I.V., Kalish S.V., et al. Features of the functional activity of macrophage link of immunity with gastroesophageal refluxdisease depending on the type of reluctant: in vitro model. Terapevticheskii arkhiv. 2018; 90 (2): 19-23. [https:// doi.org/10.26442/terarkh201890219-23](https://doi.org/10.26442/terarkh201890219-23) [In Russian].
9. Paris S., Ekeanyanwu R., Jianghttps Y., et al. Obesity and its effects on the esophageal mucosal barrier. Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol . 2021 Sep 1; 321(3): G335-G343. <https://doi.org/10.1152/ajpgi.00199.2021>
10. Gyawali C.P., Kahrilas P.J., Savarino E., et al. Modern diagnosis of GERD: the Lyon Consensus. Gut Published Online First: 03 February 2018. doi:10.1136/gutjnl-2017-314722.
11. Zheng Z., Shang Y., Wang N. et al. Current Advancement on the Dynamic Mechanism of Gastroesophageal Reflux Disease. Int J Biol Sci 2021; 17(15): 4154-4164. doi:10.7150/ijbs.65066.
12. Tack J., Pandolfino J. Pathophysiology of Gastroesophageal Reflux Disease. Gastroenterology. 2018 Jan; 154(2): 277-288. doi: 10.1053/j.gastro.2017.09.047.
13. Altomare A., Guarino M.P., Cocca S., Emerenziani S., Cicala M. Gastroesophageal reflux disease: Update on inflammation and symptom perception. World J Gastroenterol. 2013;19: 6523-6528.
14. Лищук Н.Б., Симаненков В.И., Тихонов С.В. Дифференцированная терапия «некислых» форм гастроэзофагеальной рефлюксной болезни. Терапевтический архив. 2017; 89 (4): 57-63. doi: 10.17116/terarkh101789457-63.
- Lishchuk N.B., Simanenkov V.I., Tikhonov S.V. Differentiation therapy for non-acidic gastroesophageal reflux disease. Terapevticheskii arkhiv. 2017; 89 (4): 57-63. doi: 10.17116/terarkh101789457-63 [In Russian].
15. Сторонова О.А., Трухманов А.С. 24-часовая рН-импедансометрия. Дифференциальный диагноз функциональных заболеваний пищевода. Пособие для врачей. Под ред. Ивашкина В.Т. М. МЕДПРАКТИКА-М. 2018; 32 с.
Storonova O.A., Trukhmanov A.S. 24-hour impedance pH measurement. Differential diagnosis of functional diseases of the esophagus. The guide for doctors. ed. Ivashkin V.T. M. MEDPRACTICA-M. 2018; 32 p. [In Russian].
16. Евсютина Ю.В., Трухманов А.С. Роль двигательных нарушений пищевода и желудка в патогенезе гастроэзофагеальной рефлюксной болезни. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2015; 25 (5): 10–15.
Yevsyutina Yu.V., Trukhmanov A.S. The role of esophageal and stomach motility disorders in pathogenesis of gastroesophageal reflux disease. Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology. 2015; 25 (5): 10–15 [In Russian].
17. Джулай Г.С., Секарева Е.В. Секреторная и моторно-эвакуаторная активность желудка и двенадцатиперстной кишки у пациентов с ГЭРБ, ассоциированной с разными типами рефлюкса. Терапевтический архив. 2016; 88 (2): 16-20. doi: 10.17116/terarkh201688216-20.
Dzhulay G.S., Sekareva E.V. Gastric and duodenal secretory and motor-evacuatory activity in patients with gastroesophageal reflux disease associated with different types of reflux. Terapevticheskii arkhiv. 2016; 88 (2): 16-20. doi: 10.17116/terarkh201688216-20 [In Russian].
18. Souza R.F. Reflux esophagitis and its role in the pathogenesis of Barrett's metaplasia. J Gastroenterol. 2017; 52: 767-76. doi: 10.1007/s00535-017-1342-1.
19. Ustaoglu A., Sawada A., Lee Ch., et al. Heartburn sensation in nonerosive reflux disease: pattern of superficial sensory nerves expressing TRPV1 and epithelial cells expressing ASIC3 receptors. American Journal of Physiology-Gastrointestinal and Liver Physiology. 2021 May 1; 320(5): G804-G815. doi: 10.1152/ajpgi.00013.2021.
20. Баркалова Е.В., Кучерявый Ю.А., Овсепян М.А., и др. Изжога у больных без эзофагита: дифференциальная диагностика. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2018; 158(10): 74–79. DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-158-10-74-79.
Barkalova E.V., Kucheryavyy Y.A., Ovsepiyan M.A., et al. Heartburn in patients without esophagitis. differential diagnosis. Experimental and Clinical Gastroenterology. 2018; 158 (10): 74–79. DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-158-10-74-79 [In Russian].
21. Шептулин А.А., Кайбышева В.О. Функциональная изжога и гиперчувствительность пищевода к рефлюксу (По материалам Римских критериев функциональных заболеваний пищевода IV пересмотра). Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2017; 27(2): 13-18.
Sheptulin A.A., Kaybysheva V.O. Functional heart-burn and reflux hypersensitivity syndrome (according to the Rome-IV functional esophageal disease diagnostic criteria). Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology. 2017; 27(2): 13-18 [In Russian].
22. Ивашкин В.Т., Маев И.В., Трухманов А.С., Румянцева Д.Е. Современные достижения в диагностике и лечении

- рефрактерной формы гастроэзофагеальной рефлюксной болезни. *Терапевтический архив*. 2018; 90(8): 4–12. <https://doi.org/10.26442/terarkh20189084-12>.
- Ivashkin V.T., Maev I.V., Trukhmanov A.S., Rumyantseva D.E. Modern achievements in the diagnosis and treatment of the refractory gastroesophageal reflux disease. *Terapevticheskiy arkhiv*. 2018; 90(8): 4–12. <https://doi.org/10.26442/terarkh20189084-12> [In Russian].
23. Ichikawa H., Sugimoto M., Sugimoto K., et al. Rapid metabolizer genotype of CYP2C19 is a risk factor of being refractory to proton pump inhibitor therapy for reflux esophagitis. *Journal of Gastroenterology and Hepatology*. 2016; 31:716–26. DOI: 10.1111/jgh.13233.
24. Кайбышева В.О., Сторонова О.А., Трухманов А.С., Ивашкин В.Т. Внутрипищеводная pH-импедансометрия в диагностике ГЭРБ. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2013; (2): 4–12.
- Kaibysheva V.O., Storonova O.A., Trukhmanov A.S., Ivashkin V.T. Intraesophageal impedance pH measurement in the diagnosis of GERD. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2013; (2): 4–12 [In Russian].
25. Евсютина Ю.В., Трухманов А.С. Алгоритм ведения пациентов с рефрактерной формой ГЭРБ. *Русский медицинский журнал*. 2015; 28:1682–1683.
- Yevsyutina Yu.V., Trukhmanov A.S. Algorithm for the management of patients with refractory GERD. *Russian medical journal*. 2015; 28:1682–1683 [In Russian].
26. Евсютина Ю.В., Трухманов А.С. Новый взгляд на проблему гастроэзофагеальной рефлюксной болезни, рефрактерной к лечению ингибиторами протонной помпы. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2014; 5: 4–9.
- Yevsyutina Yu.V., Trukhmanov A.S. A new look at the problem of gastroesophageal reflux disease, refractory to treatment with proton pump inhibitors. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2014; 5: 4–9 [In Russian].
27. Almario Ch.V., Chey W.D., Brennan M.R., Spiegel B.M.R. Increased risk of COVID-19 among users of proton pump inhibitors. *The American Journal of Gastroenterology*: October 2020 — Volume 115 — Issue 10 — p 1707-1715 doi: 10.14309/ajg.0000000000000798.
28. Разумов А.Н., Эфендиева М.Т., Бадтиева В.А. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь с кардиальными проявлениями: перспективы немедикаментозных методов лечения. *Вопросы курортологии, физиотерапии и лечебной физической культуры*. 2020; 97(1): 75–81. <https://doi.org/10.17116/kurort20209701175>.
- Razumov A.N., Efendieva M.T., Badtieva V.A. Gastroesophageal reflux disease with cardiac manifestations: perspectives of non-pharmacological treatment methods. *Voprosy kurortologii, fizioterapii, i lechebnoi fizicheskoi kultury*. 2020; 97(1): 75–81. <https://doi.org/10.17116/kurort20209701175> [In Russian].
29. Корепанов А.М., Михайлова М.Д. Применение курортных факторов в лечении гастроэзофагеальной рефлюксной болезни. *Вопросы курортологии, физиотерапии и лечебной физической культуры*. 2011; 2: 27–30.
- Korepanov A.M., Mikhailova M.D. The use of spa factors in the treatment of gastroesophageal reflux disease. *Voprosy kurortologii, fizioterapii, i lechebnoi fizicheskoi kultury*. 2011; 2: 27–30 [In Russian].
30. Эфендиева М.Т., Бадтиева В.А., Русенко Н.И. Магнийсодержащие минеральные воды в лечении больных с кардиальными проявлениями ГЭРБ. *Вопросы курортологии, физиотерапии и лечебной физической культуры*. 2006; 6: 31–34.
- Efendieva M.T., Badtieva V.A., Rusenko N.I. Magnesium-containing mineral waters in the treatment of patients with cardiac manifestations of GERD. *Voprosy kurortologii, fizioterapii, i lechebnoi fizicheskoi kultury*. 2006; 6: 31–34 [In Russian].
31. Воложанина Л.Г., Владимирский Е.В. Эффективность применения питьевой сульфатной магниевно-кальциевой минеральной воды в комплексном лечении больных язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки, сочетающейся с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью. *Вопросы курортологии, физиотерапии и лечебной физической культуры*. 2005; 6: 17–19.
- Vologzhanina L.G., Vladimirovsky E.V. The effectiveness of the use of drinking sulphate magnesium-calcium mineral water in the complex treatment of patients with duodenal ulcer disease, combined with gastroesophageal reflux disease. *Voprosy kurortologii, fizioterapii, i lechebnoi fizicheskoi kultury*. 2005; 6: 17–19 [In Russian].
32. Усманов Ф.Ф., Гильмутдинов А.Р., Кунафин А.Ф., и др. Применение питьевой минеральной воды в терапии больных с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью. *Медицинский вестник Башкортостана*. 2013; 8(6): 135–137.
- Usmanov F.F., Gilmudtinov A.R., Kunafin A.F., et al. Potable mineral water in the treatment of patients with gastroesophageal reflux disease. *Bashkortostan medical journal*. 2013; 8(6): 135–137 [In Russian].
33. Казюлин А.Н., Дичева Д.Т., Парцвания-Виноградова Е.В. Изучение терапевтической эффективности применения минеральной природной воды Боржомского месторождения у пациентов с ГЭРБ. *Фарматека*. 2016; 15: 44–53.
- Kazyulin A.N., Dicheva D.T., Partsvaniya-Vinogradova E.V. Evaluation of the therapeutic effectiveness of the use of natural borjomi mineral water in patients with gastroesophageal disease. *Farmateka*. 2016; 15: 44–53 [In Russian].
34. Beer A.M., Uebelhack R., Pohl U. Efficacy and tolerability of hydrogen carbonate-rich water for heartburn. *World J Gastrointest Pathophysiol* 2016; 7(1): 171–180. DOI: 10.4291/wjgp.v7.i1.171.
35. Dragomiretska N., Babov K., Gushcha S., et al. Application of mineral waters in the complex treatment of patients with gastroesophageal reflux disease. *Minerva Gastroenterol Dietol*. 2020 Sep; 66(3): 225–237. doi: 10.23736/S1121-421X.20.02601-X.
36. Jamie A Koufman J.A., Johnston N. Potential benefits of pH 8.8 alkaline drinking water as an adjunct in the treatment of reflux disease. *Ann Otol Rhinol Laryngol*. 2012 Jul; 121(7): 431–4. doi: 10.1177/000348941212100702.
37. Costantino M., Giampaolo C., Filippelli A. Effects of drinking spa therapy on oxidative stress. *Clin Ter*. 2012; 163(1): e13–7.
38. Silva A., Oliveira A., Vaz C., Correia S., Ferreira R. Anti-inflammatory potential of Portuguese thermal waters *Sci Rep*. 2020 Dec 18; 10(1): 22313. doi: 10.1038/s41598-020-79394-9.
39. Naumann J, Biehler D, Lüty T, Sadaghiani C. Prevention and Therapy of Type 2 Diabetes-What Is the Potential of Daily Water Intake and Its Mineral Nutrients? *Nutrients*. 2017 Aug 22; 9(8): 914. doi: 10.3390/nu9080914.

Г.В. Порядин¹, А.Н. Захватов^{*2}, А.Ю. Паршина²

¹ — Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова», Москва, Россия

² — Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Национальный исследовательский Мордовский государственный университет им. Н.П. Огарёва», Медицинский институт, Саранск, Россия



ПАТОГЕНЕТИЧЕСКАЯ ВЗАИМОСВЯЗЬ ИММУНОЛОГИЧЕСКИХ НАРУШЕНИЙ ПРИ ХРОНИЧЕСКОМ ГЕНЕРАЛИЗОВАННОМ ПАРОДОНТИТЕ И РЕВМАТОИДНОМ АРТРИТЕ

G.V. Poryadin¹, A.N. Zakhvatov^{*2}, A.Yu. Parshina²

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

² — National Research Ogarev Mordovia State University, Medical institute, Saransk, Russia

Pathogenetic Relationship of Immunological Disorders in Chronic Generalized Periodontitis and Rheumatoid Arthritis

Резюме

Патогенетическое единство механизмов прогрессирования хронического пародонтита и ревматоидного артрита подтверждается общими звеньями иммуновоспалительных реакций.

Повреждение тканей пародонта опосредовано цитотоксическими эффектами вырабатываемых бактериями *Porphyromonas gingivalis* ферментов и их метаболитов. Нейтрофилы способствуют развитию пародонтита и участвуют в его прогрессировании, рекрутируя Т-хелперы 17 (Th17) и способствуя накоплению плазматических клеток в поражённых тканях. Активация иммунокомпетентных клеток способствует генерации активных форм кислорода, инициирующих свободнорадикальное окисление липидов, что в сочетании с невозможностью их нейтрализации вследствие сниженного антиоксидантного потенциала приводит к развитию оксидативного стресса.

Связь между ревматоидным артритом и хроническим пародонтитом была в центре внимания многочисленных исследований, что обусловлено их общими патогенетическими механизмами. Хроническое воспаление, связанное как с ревматоидным артритом, так и с хроническим пародонтитом, сходно по преобладающему адаптивному иммунному фенотипу, дисбалансу между про — и противовоспалительными цитокинами. Значимым является вовлечение микроорганизма *Porphyromonas gingivalis* в генерацию антител к цитруллинированным пептидам у пациентов с ревматоидным артритом. Общность эпитопа (SE)-кодирующего аллель HLA-DRB1, связывающего цитруллинированные пептиды, может служить основанием для утверждения генетической предрасположенности и взаимопотенцирования данных заболеваний.

Таким образом, имеющаяся взаимосвязь хронического пародонтита и ревматоидного артрита обосновывает необходимость проведения исследований, направленных на разработку новых методов в диагностике, лечении и профилактике рассматриваемых заболеваний с целью разобщения общих патогенетических механизмов воспалительных реакций и процессов остеорезорбции, приводящих к стойким функциональным и органическим расстройствам.

Ключевые слова: пародонтит, ревматоидный артрит, цитокины, воспалительный ответ, остеорезорбция

Конфликт интересов

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

*Контакты: Алексей Николаевич Захватов, e-mail: zachvatan78@mail.ru

*Contacts: Alexey N. Zakhvatov, e-mail: zachvatan78@mail.ru

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-1433-0337>

Источники финансирования

Авторы заявляют об отсутствии финансирования при проведении исследования

Статья получена 12.11.2021 г.

Принята к публикации 04.02.2022 г.

Для цитирования: Порядин Г.В., Захватов А.Н., Паршина А.Ю. ПАТОГЕНЕТИЧЕСКАЯ ВЗАИМОСВЯЗЬ ИММУНОЛОГИЧЕСКИХ НАРУШЕНИЙ ПРИ ХРОНИЧЕСКОМ ГЕНЕРАЛИЗОВАННОМ ПАРОДОНТИТЕ И РЕВМАТОИДНОМ АРТРИТЕ. Архив внутренней медицины. 2022; 12(3): 203-211. DOI: 10.20514/2226-6704-2022-12-3-203-211. EDN: TBTUHN

Abstract

The pathogenetic mechanisms of progression of chronic periodontitis accompanied with rheumatoid arthritis is confirmed by the common parts of immune-inflammatory reactions.

Damage to periodontal tissues is indirectly made by cytotoxic effects of enzymes and their metabolites produced by *Porphyromonas gingivalis* bacteria. Neutrophils contribute to the progression of periodontitis and participate in its amplification by recruiting T-helper cells 17 and contributing to the accumulation of plasma cells in the affected tissues. Activation of immunocompetent cells promotes the generation of reactive oxygen species that initiate free radical oxidation of lipids, which, combined with the inability to neutralize them due to reduced antioxidant potential, leads to the development of oxidative stress.

The connection between rheumatoid arthritis and chronic periodontitis has been the focus of numerous studies, due to their common pathogenetic mechanisms. Chronic inflammation associated with both rheumatoid arthritis and chronic periodontitis is similar in its prevailing adaptive immune phenotype, an imbalance between pro- and anti-inflammatory cytokines. The involvement of the *Porphyromonas gingivalis* microorganism in the generation of antibodies to citrullinated peptides in patients with rheumatoid arthritis is significant. The similarity of the epitope (SE) encoding the HLA-DRB1 allele, binding citrullinated peptides, can act as a basis for the approval of the genetic predisposition and mutual potential of these diseases. Thus, the proven connection between chronic periodontitis and rheumatoid polyarthropathies determines the significance of the analysis of the data obtained and substantiates the need for strategic research aimed at developing new methods in the diagnosis, treatment and prevention of the diseases for the purpose of breaking and separation of the common pathogenetic mechanisms of inflammatory reactions and osteoresorption processes leading to persistent functional and organic disorders.

Key words: *periodontitis, rheumatoid arthritis, cytokines, inflammatory response, osteoresorption*

Conflict of interests

The authors declare no conflict of interests

Sources of funding

The authors declare no funding for this study

Article received on 12.11.2021

Accepted for publication on 04.02.2022

For citation: Poryadin G.V., Zakhvatov A.N., Parshina A.Yu. Pathogenetic Relationship of Immunological Disorders in Chronic Generalized Periodontitis and Rheumatoid Arthritis. The Russian Archives of Internal Medicine. 2022; 12(3): 203-211. DOI: 10.20514/2226-6704-2022-12-3-203-211. EDN: TBTUHN

АСРА — антитела к цитруллинированным пептидам, IL — интерлейкин, IL-1 β — интерлейкин-1 β , MMP — матриксные металлопротеиназы, PPAD — пептидил-аргининдезаминаза, RANKL — активатор мембраносвязанного рецептора ядерного фактора каппа- β , TNF — фактор некроза опухоли, АФК — активные формы кислорода, РА — ревматоидный артрит

Введение

Воспалительные заболевания пародонта представляют собой одну из самых актуальных патологий в мире, имеющих социальную значимость [1]. Распространенность в мире составляет около 98 % и является одной из основных причин потери зубов [2]. По данным Всемирной Организации здравоохранения (ВОЗ) пик заболеваемости пародонта приходится на 35-45 лет, а в последнее время определяется тенденция к поражению у лиц более молодого возраста [3]. Распространенность заболеваний пародонта в России имеет возрастные особенности. В частности, их встречаемость в возрасте 32 лет составляет 48,2 %, 45 лет — до 86 %, а в возрасте 65 лет достигает 100 % [4].

В настоящее время одонтогенной инфекции отводится важная роль в развитии соматической патологии [5]. Патогены пародонта, повышенный синтез провоспалительных цитокинов способствуют

формированию системного ответа и/или развитию ряда системных аутоиммунных заболеваний, из которых наибольшей значимостью обладают ревматические заболевания с поражением суставов. В данной группе наибольшую патогенетическую связь с воспалительными заболеваниями пародонта имеет ревматоидный артрит [6].

Данные NHANES (National Health and Nutrition Examination Survey) свидетельствуют о том, что распространенность хронического пародонтита, оцениваемая по количеству отсутствующих зубов, в четыре раза выше у пациентов ревматоидным артритом (РА) [7]. Этот вывод подтверждается проведенными эпидемиологическими исследованиями и исследованиями случай-контроль, которые показали, что пациенты с активным РА имеют значительно более высокую распространенность хронического пародонтита (определяемую различными критериями,

включая кровотечение, гингивит и увеличенную глубину зондирующего кармана) по сравнению с пациентами без РА [8]. Кроме того, распространенность РА у пациентов с хроническим пародонтитом выше, чем среди лиц без данной патологии [6].

В подтверждение патогенетической связи между хроническим пародонтитом и ревматоидным артритом необходимо указать гораздо более высокую распространенность ревматоидного артрита у пациентов с хроническим пародонтитом (3,95 % по сравнению с 1 % в общей популяции) [9]. Обращает внимание, что при высокой активности ревматоидного артрита повышение скорости оседания эритроцитов и увеличение уровня С-реактивного белка коррелируют с более тяжелой степенью резорбции пародонтальной кости [8].

При хроническом пародонтите и ревматоидном артрите имеются сходные генетические факторы, способствующие развитию данных патологий. Более 50 % риска развития РА связано с генетическими факторами, и наиболее значимой генетической ассоциацией при РА является SE-кодирующий ген HLA-DRB1, который дает более 80 % восприимчивости к повреждению тканей пародонты [7].

Иммунологические аспекты развития хронического пародонтита

В ротовой полости по некоторым данным находится около 700 микроорганизмов [10]. Микробиологические аспекты патогенеза хронического пародонтита заключаются в колонизации десневых карманов, главным образом, грамотрицательными анаэробными бактериями *Porphyromonas gingivalis* в сочетании с *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* и др. В условиях нарушения состава микробиоты в сочетании с эффектами действия определённых иммунных клеток, вышеуказанный компонент реализуется как патологический [7]. *P. Gingivalis* первично локализуется в наддесневой поверхности зуба и поддесневой щели, вызывая разрушение поддерживающих периодонт тканей посредством вырабатываемых ферментов: протеиназы, гемолизина, пептидил-аргинин дезаминазы (PPAD) и реагируя с клеточными компонентами [11]. Данные ферменты и метаболиты (щелочные и кислые фосфатазы, летучие соединения серы — сероводород, метилмеркаптан и диметилсульфид) проявляют цитотоксичность в результате ингибирования фосфолипазы A₂ и синтеза белка. Выраженность воспалительной реакции определяется местной и общей, специфической и неспецифической резистентностью [12]. Микроорганизмы организуются в зубную бляшку через 24-48 часов с момента прекращения чистки зубов. Наддесневая часть зубной бляшки преимущественно представлена грамположительными микроорганизмами, поддесневая — грамотрицательными микроорганизмами. [13]. Антигенная нагрузка, действие токсинов ведут к повышению проницаемости эпителия десневой борозды и гиперсекреции сулькулярной

жидкости, что потенцирует дальнейшее увеличение проницаемости капилляров совместно с эффектами бактерий и лейкотоксинов. Фагоциты выходят в соединительную ткань и десневую жидкость [14].

Поражение пародонта начинается как острое воспаление, характеризующееся увеличением количества нейтрофилов, мигрирующих в десневую щель через эпителий периодонта, которые обладают способностью к биосинтезу хемокинов и цитокинов, обладающих провоспалительными, противовоспалительными и иммунорегуляторными свойствами. Нейтрофилы, высвобождая хемокины, могут индуцировать рекрутирование продуцирующих интерлейкин-17 CD4-позитивных Т-хелперов 17 в очаге инфекции или воспаления. Кроме того, они могут способствовать пролиферации и дифференцировке В-клеток в плазматические клетки, которые отвечают за выработку антител. Активированные нейтрофилы экспрессируют активатор мембраносвязанного рецептора ядерного фактора каппа — β (RANKL), ключевого остеокластогенного цитокина и, тем самым, способствуя резорбции кости остеокластами [15]. Эти последние концепции предполагают, что нейтрофилы могут способствовать развитию пародонтита не только инициируя поражение, но и участвуя в его прогрессировании [15].

Макрофаги являются важным источником провоспалительных цитокинов, таких как интерлейкина-1 β (IL-1 β), фактора некроза опухоли (TNF), матриксных металлопротеиназ (MMP) и простагландина E₂ [16], играющих важную роль в развитии воспаления. Кроме того, отмечается их повышение в десневой ткани и в десневой щелевой жидкости у пациентов с хроническим пародонтитом [17].

Согласно современным представлениям, хронизации воспалительного процесса, в первую очередь, способствует гиперпродукция клетками факторов неспецифической защиты организма: провоспалительных цитокинов (IL-1 β , IL-6, IL-8, IL-18, TNF) в ответ на действие патогенных микроорганизмов [18].

Вследствие хемотаксического действия провоспалительных медиаторов происходит инфильтрация тканей пародонта нейтрофилами и макрофагами. Их последующая секреторная дегрануляция приводит к высвобождению матриксных металлопротеиназ (MMP), которым отводится значительная роль в развитии и поддержании хронического воспаления [19]. MMP представляют собой Zn²⁺ и Ca²⁺-зависимые эндопептидазы, являющиеся ферментами катаболизма большинства белков внеклеточного матрикса. Коллагеназа-1 (MMP-1) отвечает за расщепление коллагена I типа, продуцируется в основном фибробластами, а также такими клетками, как макрофаги, моноциты, остеобласты, эндотелиальные клетки, хондробласты. В ряде исследований обнаруживалось повышение уровней MMP-8 и MMP-9 в тканях пародонта [20]. MMP-8 (коллагеназа-2) играет ведущую роль в конечных стадиях развития хронического пародонтита и ремоделирования тканей пародонта. Она секретируется преимущественно нейтрофилами и их

предшественниками, а также фибробластами, моноцитами, макрофагами, плазмócитами, дифференцированными гранулоцитами [19]. Следует отметить, что повышенное содержание MMP-8 (до 65 нг/мл) в десневой жидкости было обнаружено у пациентов с тяжёлым течением хронического пародонтита, а также с нелечеными формами агрессивных типов [21]. Некоторыми авторами было установлено, что IL-1 β , фактор некроза опухоли (TNF) способствуют избыточной выработке MMP-9 (коллагеназа-4), которая стимулирует повышение проницаемости, нарушение структуры тканей зуба и возникновение кариеса [22].

Существенную роль в деструктивных процессах пародонта играют генерация лимфоцитами провоспалительных цитокинов и непосредственное действие ферментов бактериальных клеток на структуры коллагена [18].

В этиопатогенезе хронического пародонтита отводится значительная роль процессам свободнорадикального окисления [23]. Вследствие чрезмерного воспалительного ответа на бактериальный налет происходит разрушение тканей, что влечет за собой увеличение генерации активных форм кислорода (АФК) лейкоцитами [24]. Цитотоксическое действие АФК реализуется в перекисном окислении липидных структур как мембран клеток, так и межклеточного матрикса. Перекисное окисление АФК нарушает физико-химические свойства белков, что ведет к проявлению окислительной деструкции и агрегации белка. Нарушение функций белков как компонентов транспортных и ферментных систем клетки приводит к нарушению постоянства внутренней среды [25]. Кроме того, АФК способны вызывать деполимеризацию внеклеточного матрикса (в частности, гликозаминогликанов) и ферментов (в частности MMP) [26].

Отсутствие контроля реакций перекисного окисления липидов (ПОЛ) вызывает не только нарушение обменных процессов, но также способствует возникновению структурных изменений в тканях и подавлению защитных механизмов организма [25]. По некоторым данным, в результате активации ПОЛ происходит деструкция промежуточного эпителия, пародонтальных тканей, приводящая к формированию патологической подвижности зубов. Кроме этого, вследствие активации процессов свободнорадикального окисления, происходит нарушение процессов регенерации, формирование пародонтальных карманов и костной резорбции [26].

При пародонтите снижается активность ключевых ферментов антиоксидантной защиты организма: каталазы, супероксиддисмутазы, глутатионпероксидазы, цитохромоксидазы. Наблюдается повышение сульфгидрильных групп, что указывает на распад протеинов. Кроме того, на активацию процессов свободнорадикального окисления указывает то, что в десневой жидкости происходит увеличение содержания активных продуктов тиобарбитуровой кислоты, которые являются основным продуктом свободнорадикального перекисного окисления полиненасыщенных жирных кислот [27].

Патогенетическая взаимосвязь хронического пародонтита с ревматоидным артритом

Единство общепатологических процессов в прогрессировании пародонтита и ревматоидного артрита — содружественность действия клеточного и гуморального иммунитета посредством цитокиновой регуляции (IL-1 β , IL-6, IL-8, IL-18, TNF), роль ПОЛ в деструкции коллагеновых структур, внеклеточного матрикса поддесневых пространств, а также преимущественной активации остеокластов, подтверждают вероятность взаимообусловленности и взаимопотенцирования данных патологических состояний [28].

Воздействие определенных факторов окружающей среды, например, курения, генетического фона (HLA-DRB1-SE), кишечного микробиома, инфекции *P. gingivalis*, а в последнее время и *A. actinomycetemcomitans* (микробный дисбиоз), приводит к локальным изменениям белков за счет цитруллинирования [28, 29].

В частности, инфекция *P. Gingivalis* вызывает активацию протеаз и пептидил-аргининдезаминазы (PPAD), которая генерирует цитруллинированные белки путём посттранскрипционного удаления у белков (кератина, феларгина, коллагена, фибрина) гуанидиновой группы терминального аргинина и запускает синтез антител к цитруллинированным белкам (АСРА), которые представлены антителами к циклическому цитруллинированному пептиду (АЦЦП), модифицированному цитруллинированному виментину (АМЦВ) и рядом других антител [30, 31].

Следствием нарушения толерантности к цитруллинированным белкам является запуск активации иммунокомпетентных клеток (дендритных клеток, макрофагов, Т- и В-лимфоцитов), что провоцирует последующую продукцию провоспалительных цитокинов и, как следствие, активацию Т-хелперов 1-го типа (Th1) и Th17 клеток. Их стимуляция приводит к выработке интерферона- γ (IFN- γ), IL-2, IL-17, IL-21, TNF, приводящие к активации В-лимфоцитов, которые в последующем трансформируются в плазматические клетки, отвечающие за продукцию аутоантител IgG изотипа [32]. Таким образом, полученный сигнал против цитруллинированных эпитопов в суставах приводит к усилению экспрессии ревматоидного фактора (RF) и антител к цитруллинированным пептидам, которые способствуют формированию иммунных комплексов. Образующиеся иммунные комплексы фагоцитируются нейтрофилами и макрофагами синовиальной оболочки, что приводит к повреждению нейтрофилов, высвобождению лизосомальных ферментов, гистамина, серотонина, кининов, простагландинов, лейкотриенов и развитию экссудативно-пролиферативных изменений синови и хряща. Повреждение иммунными комплексами тканей сустава ведет к дальнейшему аутоантителообразованию и способствует хронизации воспалительного процесса [7].

Гиперпродукция провоспалительных цитокинов (TNF, IL-1, IL-6, IL-17) приводит к повышенной выработке RANKL. Кроме того, TNF способен связываться с TNF-рецептором 1-го типа на поверхности остеокластов, стимулируя тем самым остеокластогенез [33].

Обращает внимание, что *A. actinomycetemcomitans* приводит к гиперцитруллинированию нейтрофилов и к активации ферментов цитруллина, которые также участвуют в нарушении иммунной толерантности к молекулам хозяина. Эти иммунные комплексы

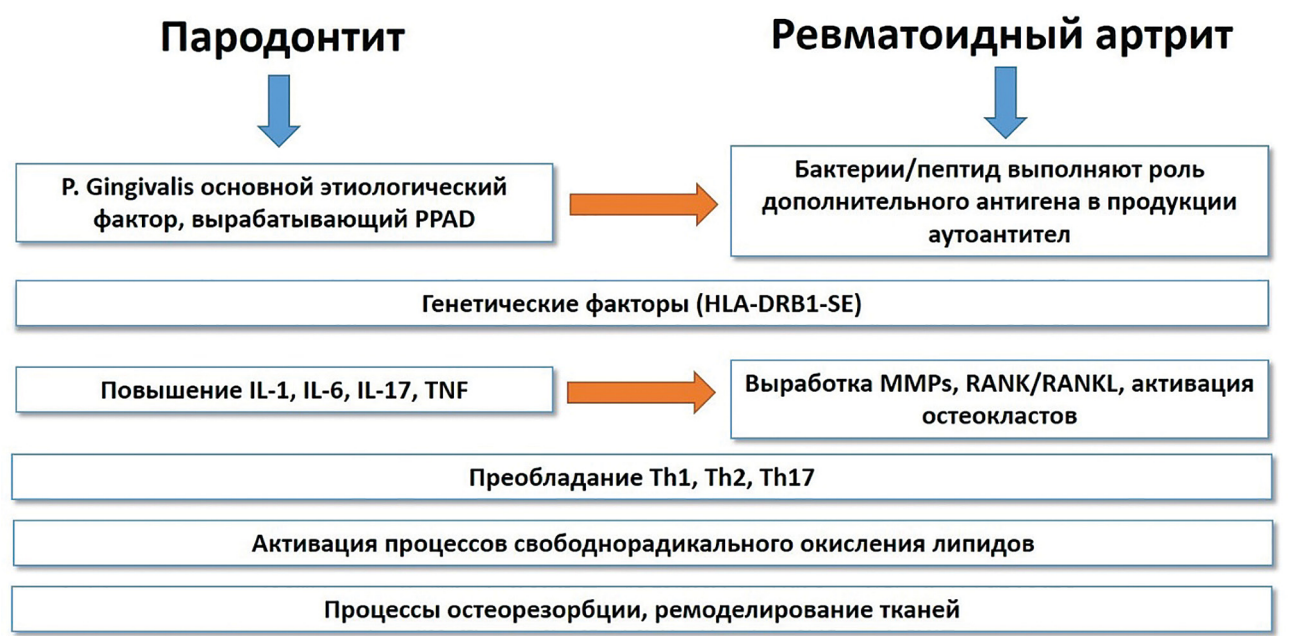


Рисунок 1. Основные факторы формирования хронического генерализованного пародонтита и ревматоидного артрита [7]

Примечания. PPAD — пептидил-аргинин дезаминаза; Th1 — Т-хелпер 1 типа; Th2 — Т-хелпер 2 типа; Th17 — Т-хелпер 17 типа; IL-1 — интерлейкин-1; IL-6 — интерлейкин-6; TNF — фактор некроза опухоли; IL-17 — интерлейкин-17; RANK-L — активатор мембраносвязанного рецептора ядерного фактора каппа-β; MMP — матриксные металлопротеиназы.

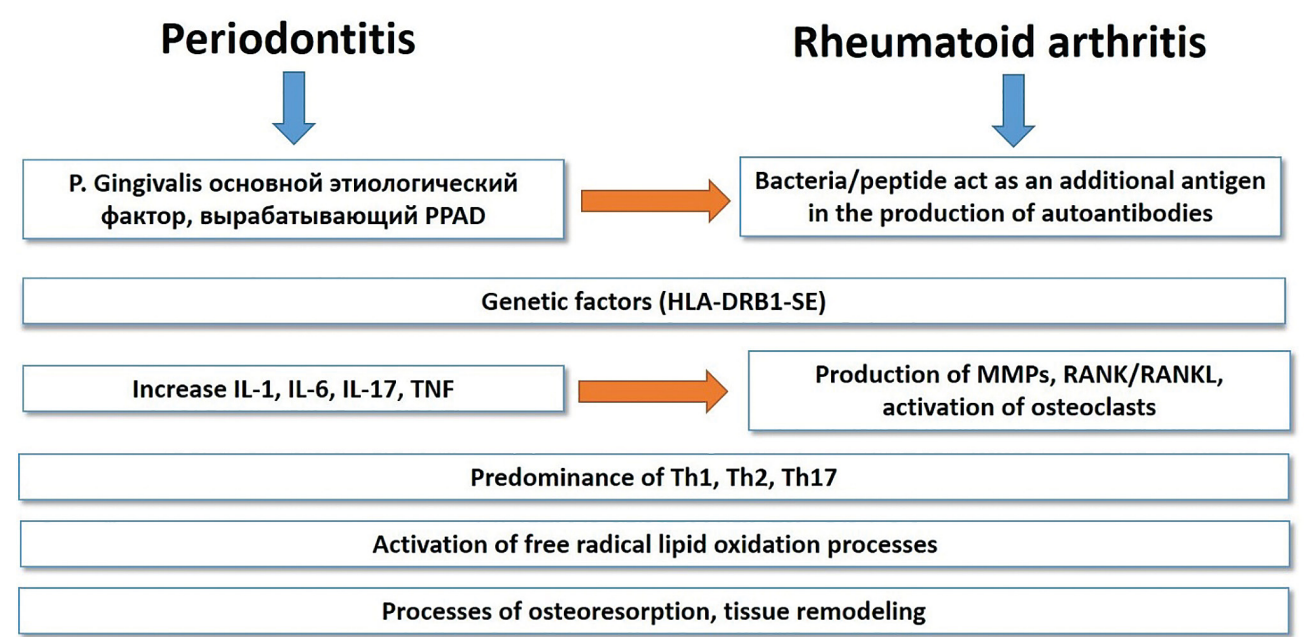


Figure 1. The main factors of the formation of chronic generalized periodontitis and rheumatoid arthritis [7]

Notes. PPAD –peptidyl-arginine deiminase; Th1 — T-helper cell type 1; Th2 — T-helper cell type 2; Th17 — T-helper cell type 17; IL-1 — interleukin-1; IL-6 — interleukin-6; TNF — tumor necrosis factor; IL-17 — interleukin-17; RANK-L — receptor activator of nuclear factor kappa-β; MMP — matrix metalloproteinase.

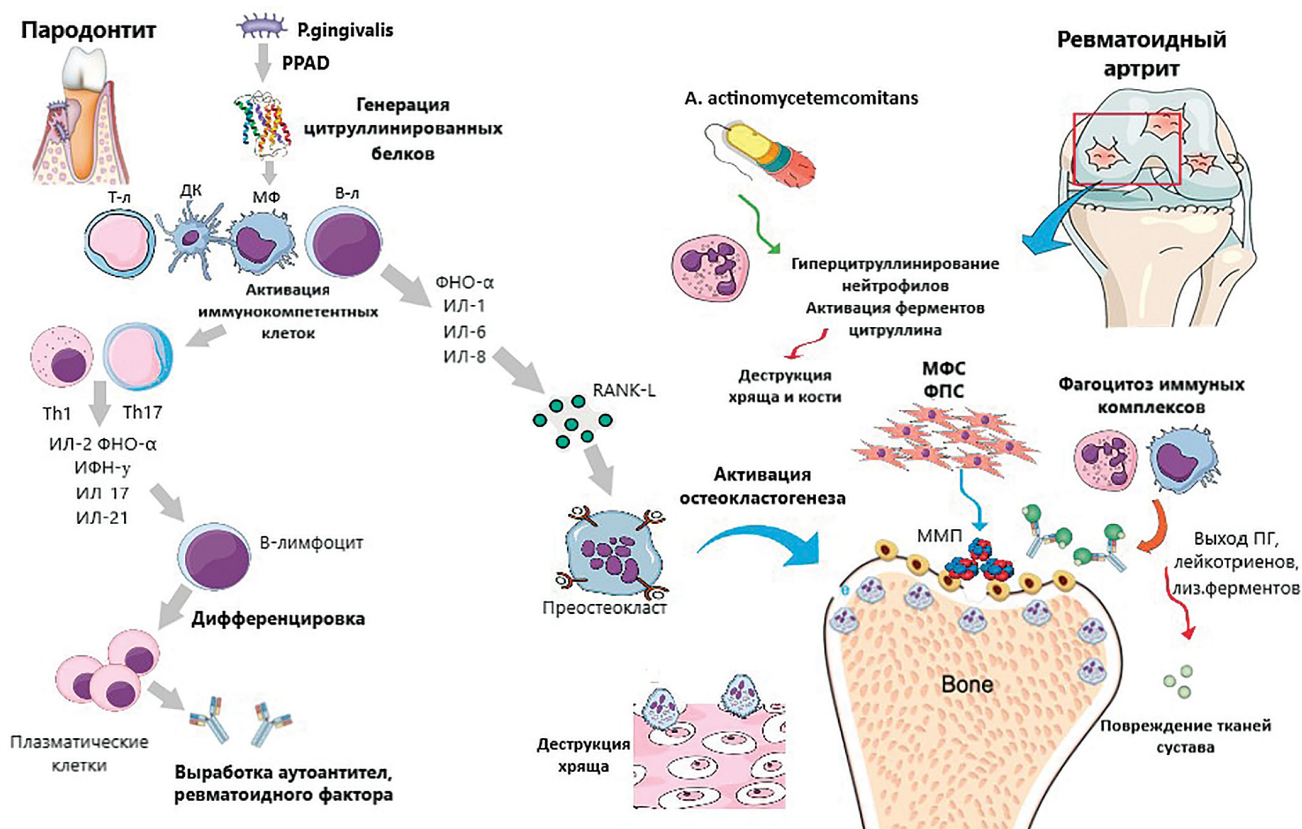


Рисунок 2. Патогенетическая связь хронического генерализованного пародонтита и ревматоидного полиартрита [7]

Примечания. PPAD — пептидил-аргинин дезаминаза; Т-1 — Т-лимфоцит; ДК — дендритная клетка; МФ — макрофаг; В-1 — В-лимфоцит; Th1 — Т-хелпер 1 типа; Th17 — Т-хелпер 17 типа; ИЛ-1 — интерлейкин-1; ИЛ-2 — интерлейкин-2; ИЛ-6 — интерлейкин-6; ИЛ-8 — интерлейкин-8; TNF — фактор некроза опухоли; ИЛ-17 — интерлейкин-17; ИЛ-21 — интерлейкин-21; RANK-L — активатор мембраносвязанного рецептора ядерного фактора каппа-β; МФС — макрофагоподобные синовиоциты; ФПС — фибробластоподобные синовиоциты; MMP — матриксные металлопротеиназы; ПГ — простагландины

усиливают развитие воспалительного процесса, что может усугубить течение ревматоидного артрита. Кроме того, аутоантитела, могут способствовать воспалительному процессу, напрямую активируя остеокласты, путем взаимодействия их с цитруллинированным виментином, экспрессирующимся на мембране предшественников остеокластов и приводя, таким образом, к повреждению костей и хрящей (Рис. 1) [7].

Также необходимо отметить активацию тучных клеток, осуществляющих секрецию гепарина и серотонина. Это приводит к развитию экссудативно-пролиферативного воспаления синовиальной оболочки суставов (синовит), который характеризуется формированием лимфоцитарных инфильтратов, накоплением макрофагов, развитием неоангиогенеза, пролиферацией клеток синовиальной оболочки и фибробластов с образованием агрессивной ткани — паннуса. [33, 34]. При синовите происходит изменение клеточной структуры синовиоцитов, за счет увеличения количества макрофагоподобных (МФС) и фибробластоподобных синовиоцитов (ФПС). МФС продуцируют хемокины и факторы роста, что приводит к активации локальных ФПС, экспрессирующих IL-6, простаноиды, MMP и хронизации синовита [35].

Таким образом, цитруллинирование белков может представлять собой биологический механизм, способствующий усилению взаимных влияний между ревматоидным артритом и хроническим пародонтитом.

Wagner et al. (2015) предложили модель «двух ударов» влияния хронического пародонтита на ревматоидный артрит: первый «удар» инициируется увеличением распространенности PAD-продуцирующего *P. gingivalis* в микроокружении пародонта, что приводит к увеличению локальной цитруллинации пептидов и генерации антител к цитруллинированным белкам. Второй «удар» представлен перекрестной реактивностью генерируемых пародонтом АСРА к антигенам, присутствующим в микроокружении сустава, что еще больше усугубляет хроническое аутоиммунное воспаление, вызываемое ревматоидным артритом [36].

Кроме того, при хроническом пародонтите и ревматоидном артрите имеются сходные генетические факторы, способствующие развитию данных патологий. Вполне возможно, что некоторые общие генетические нарушения связаны с повышенной восприимчивостью к этим заболеваниям. Одним из потенциальных генетических механизмов, связывающих ревматоидный артрит и хронический пародонтит, является

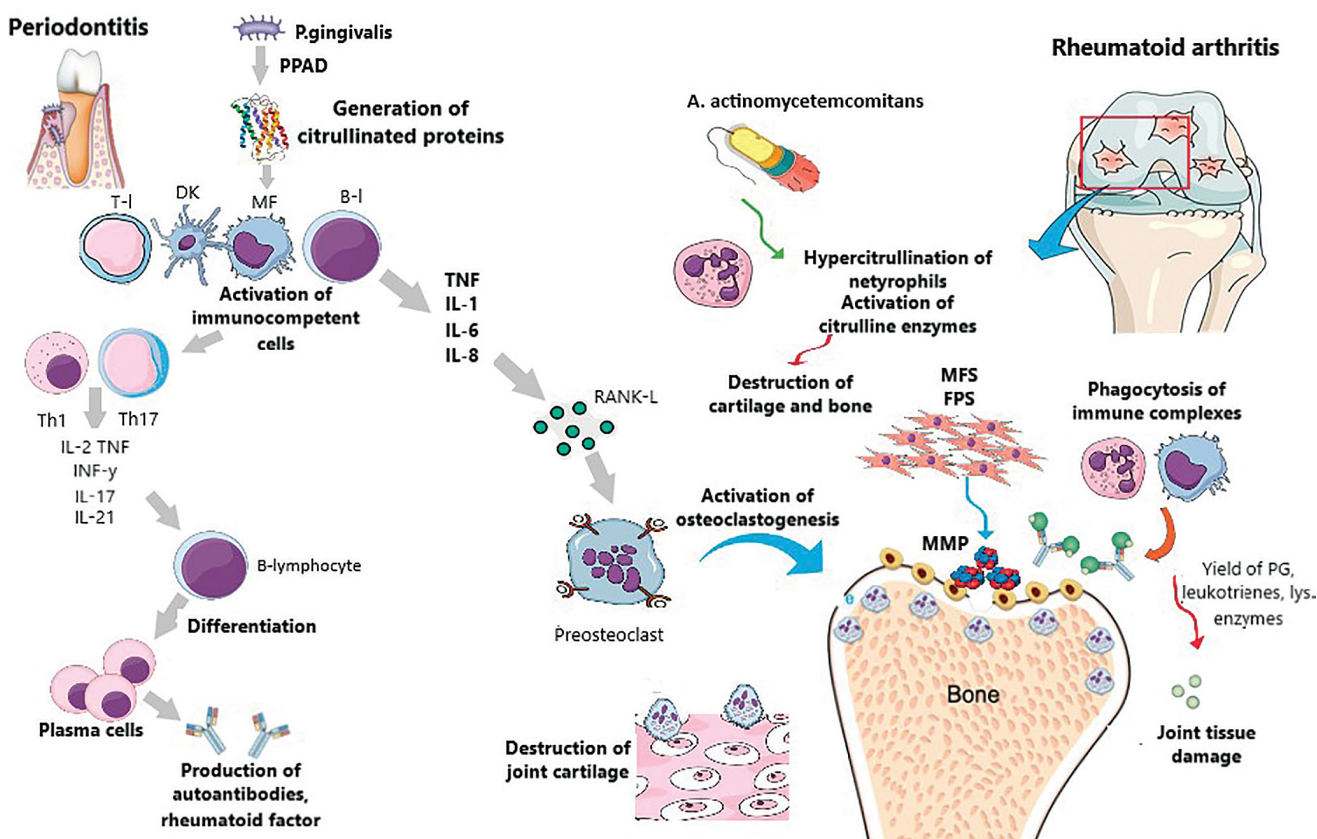


Figure 2. Pathogenetic connection of chronic generalized periodontitis and rheumatoid polyarthritis [7]

Notes. PPAD – peptidyl-arginine deiminase; T-1 – T-lymphocyte; DK – Dendritic cell; MF – macrophage; B-1 – B-lymphocyte; Th1 – T-helper cell type 1; Th17 – T-helper cell type 17; IL-1 – interleukin-1; IL-2 – interleukin-2; IL-6 – interleukin-6; IL-8 – interleukin-8; TNF – tumor necrosis factor; IL-17 – interleukin-17; IL-21 – interleukin-21; RANK-L – receptor activator of nuclear factor kappa-β; MFS – macrophage-like synoviocytes; FLS – fibroblast-like synoviocytes; MMP – matrix metalloproteinase; PG – prostaglandins

общий эпитоп (SE)-кодирующий аллель HLA-DRB1 [37]. Аллели HLA-DRB1, кодирующие бета-цепь главного комплекса гистосовместимости класса II, могут связывать цитруллинированные пептиды, что, возможно, повышает иммуногенность аутоантигенных цитруллинированных пептидов артрита [38, 39].

Таким образом, растущий объем экспериментальных и клинических исследований, несомненно, показал, что существует сильная связь между ревматоидным артритом и хроническим пародонтитом (Рис 2) [7].

Заключение

Исходя из представленных обобщенных исследований, можно с достаточной обоснованностью предположить патогенетическую связь между механизмами прогрессирования хронического пародонтита и ревматоидного артрита.

Корреляция между обоими заболеваниями подтверждается высокой частотой сочетания обеих патологий в популяции, наличием общего эпитопа (SE)-кодирующего аллель HLA-DRB1, образованием перекрестно-реагирующих антител, обуславливающих сочетанное действие аутоиммунных и воспали-

тельных процессов, приводящих к системным эффектам цитокинов на организменном уровне, что объясняет повышение риска возникновения данной патологии при хронизации пародонтита.

Связь ревматоидного артрита с хроническим пародонтитом обусловлена инфицированием тканей пародонта *P. Gingivalis*, приводящей к активации протеаз, PPAD и генерации цитруллинированных белков, нарушение толерантности к которым ведет к активации иммунокомпетентных клеток. Такая активация реакций аутоагрессии является определяющей в процессе формирования ревматоидного артрита при хронизации пародонтита. Ряд провоспалительных цитокинов (TNF, IL-1, IL-6, IL-17) приводят к повышенной выработке RANK-L и стимулируют остеокластогенез, индуцируя резорбцию костной ткани.

Дальнейшее изучение взаимовлияния данных патологий позволит разработать новые способы диагностики и лечения данных нозологий, предупреждая их прогрессирование уже на ранних этапах формирования. Контроль за гигиеной полости рта, своевременное выявление начальных стадий развития пародонтита позволяют предупредить возможное возникновение ревматоидного артрита у лиц, имеющих генетическую предрасположенность к данной

патологии. Имеющиеся подтверждения наличия системного воспаления позволяют с достаточной обоснованностью внедрить в алгоритмы лечения данных заболеваний применение генно-инженерных биологических препаратов. Выявление тесных взаимосвязей будет способствовать разработке и созданию лекарственных препаратов, воздействующих одновременно и на РА, и на хронический пародонтит. Обобщённые научные данные указывают на необходимость тесного взаимодействия стоматологов и ревматологов, а также проведения скринингового иммунологического обследования лиц с хроническим пародонтитом, особенно раннего трудоспособного возраста, с целью профилактики формирования или уменьшения прогрессирования ревматоидного артрита.

Вклад авторов:

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

Порядин Г.В. (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-2010-3296>): разработка концепции и дизайна, сбор, анализ и интерпретация данных, редактирование текста рукописи, утверждение окончательного варианта рукописи

Захватов А.Н. (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-1433-0337>): разработка концепции и дизайна, сбор, анализ и интерпретация данных, написание и редактирование текста рукописи, утверждение окончательного варианта рукописи.

Паршина А.Ю. (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-0415-1132>): сбор, анализ и интерпретация данных, написание и редактирование текста рукописи, утверждение окончательного варианта 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

Poryadin G.V. (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-2010-3296>): conception and design; collection, analysis and interpretation of the data, edit of the submitted article, approval of the final version of the submitted article.

Zakhvatov A.N. (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-1433-0337>): conception and design; collection, analysis and interpretation of the data, edit of the submitted article, approval of the final version of the submitted article.

Parshina A.Yu. (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-0415-1132>): collection, analysis and interpretation of data, writing and editing of the text of the submitted article, approval of the final version of the submitted article.

Список литературы/ References:

1. Tibúrcio-Machado CS, Michelon C, Zanatta FB, et al. The global prevalence of apical periodontitis: a systematic review and meta-analysis. *Int Endod J*. 2021; 54(5):712-735. doi: 10.1111/iej.13467.
2. Jakovljevic A, Nikolic N, Jacimovic J, et al. Prevalence of Apical Periodontitis and Conventional Nonsurgical Root Canal Treatment in General Adult Population: An Updated Systematic Review and Meta-analysis of Cross-sectional Studies Published between 2012 and 2020. *J Endod*. 2020; 46(10):1371-1386. doi: 10.1016/j.joen.2020.07.007.
3. Блашкова С.Л., Мартыанова М.В. Роль средств гигиены в предупреждении кариеса и заболеваний пародонта у лиц молодого возраста. *Российская стоматология*. 2016; 9(4):51-53. doi:10.17116/rosstomat20169451-53
4. Blashkova S L, Martyanova M V. The role of preventive hygiene in the prevention of caries and periodontal disease in young age. *Russian Stomatology*. 2016;9(4):51-53. doi:10.17116/rosstomat20169451-53
5. G.A. Roth, M. Cunningham, A. Afshin et al. Global, regional, and national age-sex-specific mortality for 282 causes of death in 195 countries and territories, 1980–2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *The Lancet*. 2018; 392(10159):1736-1788. doi:10.1016/S0140-6736(18)32833-2.
6. Зорина О.А., Аймадинова Н.К., Борискина О.А., и др. Основные изменения нормальной микрофлоры пародонта при хроническом генерализованном пародонтите, выявленные с помощью метагеномного секвенирования. *Российская стоматология*. 2017; 10(2):41-48. doi: 10.17116/rosstomat201710241-48.
7. Zorina OA, Aymadinova NK, Boriskina OA, et al. Major changes in the normal periodontal microbiome associated with chronic generalized periodontitis as detected by metagenomic sequencing. *Russian Stomatology*. 2017; 10(2):41-48. doi: 10.17116/rosstomat201710241-48. [In Russian]
8. Madianos, P.N., Bobetsis, Y.A., Offenbacher S. Adverse pregnancy outcomes (APOs) and periodontal disease: pathogenic mechanisms. *Journal of Clinical Periodontology*. 2013; 40(14): 170-180. doi: 10.1111/jcpe.12082.
9. de Molon RS, Rossa C Jr, Thurlings RM, et al. Linkage of periodontitis and rheumatoid arthritis: current evidence and potential biological interactions. *International journal of molecular sciences*. 2019; 20(18):4541-4586. doi:10.3390/ijms20184541.
10. P. Bender, W.B. Bürgin, A. Sculean et al. Serum antibody levels against *Porphyromonas gingivalis* in patients with and without rheumatoid arthritis — a systematic review and meta-analysis. *Clin Oral Investig*. 2017; 21(1):33-42. doi: 10.1007/s00784-016-1938-5.
11. Esberg A, Johansson L, Johansson I, Dahlqvist SR. Oral Microbiota Identifies Patients in Early Onset Rheumatoid Arthritis. *Microorganisms*. 2021; 9:1657. doi: 10.3390/microorganisms9081657.
12. Lundmark A, Hu YOO, Huss M, et al. Identification of Salivary Microbiota and Its Association With Host Inflammatory Mediators in Periodontitis. *Front Cell Infect Microbiol*. 2019; 21(9):216. doi: 10.3389/fcimb.2019.00216.
13. Nadim R, Tang J, Dilmohamed A et al. Influence of periodontal disease on risk of dementia: a systematic literature review and a meta-analysis. *Eur J Epidemiol*. 2020;35(9):821–833. doi: 10.1007/s10654-020-00648-x.
14. Bobetsis YA, Graziani F, Gürsoy M, et al. Periodontal disease and adverse pregnancy outcomes. *Periodontol 2000*. 2020; 83(1):154–174. doi: 10.1111/prd.12294.
15. Bilyi A.K., Antypenko L.M., Ivchuk V.V., et al. 12-heteroaryl-[1,2,4]triazolo[1,5-c]quinazoline-5(6 H)-thiones and their S-substituted derivatives: Synthesis, spectroscopic data, and biological activity. *ChemPlusChem*. 2015; 80(6): 980-989. doi: 10.1002/cplu.201500051.
16. Curtis MA, Diaz PI, Van Dyke TE. The role of the microbiota in periodontal disease. *Periodontol 2000*. 2020; 83(1):14–25. doi: 10.1111/prd.12296.
17. Hajishengallis G, Korostoff JM. Revisiting the Page & Schroeder model: The good, the bad and the unknowns in the periodontal host response 40 years later. *Periodontology 2000*. 2017; 75(1): 116-151. doi: 10.1111/prd.12181.

16. Cekici A, Kantarci A, Hasturk H, et al. Inflammatory and immune pathways in the pathogenesis of periodontal disease. *Periodontology* 2000. 2014; 64(1):57-80. doi: 10.1111/prd.12002.
17. Kang W, Hu Z, Ge S. Healthy and Inflamed Gingival Fibroblasts Differ in Their Inflammatory Response to *Porphyromonas gingivalis* Lipopolysaccharide. *Inflammation*. 2016; 39(5):1842-1852. doi: 10.1007/s10753-016-0421-4.
18. Huang, N., Dong, H., Luo, Y., et al. Th17 Cells in Periodontitis and Its Regulation by A20. *Frontiers in immunology*. 2021; 12:125-137. doi: 10.3389/fimmu.2021.742925.
19. Zhang Y., Li X. Lipopolysaccharide-regulated production of bone sialoprotein and interleukin-8 in human periodontal ligament fibroblasts: the role of toll-like receptors 2 and 4 and the MAPK pathway. *Journal of periodontal research*. 2015; 50(2):141-151. doi: 10.1111/jre.12193.
20. Григоркевич О.С., Мокров Г.В., Косова Л.Ю. Матриксные металлопротеиназы и их ингибиторы. Фармакокинетика и Фармакодинамика. 2019; 2: 3-16. doi: 10.24411/2587-7836-2019-10040. Grigorkevich O.S., Mokrov G.V., Kosova L.Yu. Matrix metalloproteinases and their inhibitors. *Pharmacokinetics and Pharmacodynamic*. 2019; 2: 3-16. doi: 10.24411/2587-7836-2019-10040 [InRussian].
21. Базарный В.В., Полушина Л.Г., Максимова А.Ю. и др. Клинико-диагностические характеристики слюварных матриксных металлопротеиназ как потенциальных биомаркеров при хроническом пародонтите. *Лабораторная служба*. 2020; 9(4): 54-58. doi: 10.17116/labs2020904154. Bazarny V.V., Polushina L.G., Maksimova A.Yu., et al. Clinical and diagnostic characteristics of salivary matrix metalloproteinases as potential biomarkers in chronic periodontitis. *Laboratory service*. 2020; 9(4): 54-58. doi: 10.17116/labs2020904154 [In Russian].
22. Leone A., Uzzo M.L., Rappa F., et al. Immunohistochemical expression of apoptotic factors, cytokeratins, and metalloproteinase-9 in periapical and epithelialized gingival lesions. *FoliaHistochemCytobiol*. 2012; 50(4): 497-503. doi: 10.5603/FHC.2012.0070.
23. Савельева Н.Н. Состояние системы перекисного окисления липидов и антиоксидантной защиты у пациентов хроническим генерализованным пародонтитом I-II степени тяжести, сочетающегося с паразитозами. *JournalofEducation, HealthandSport*. 2015; 5(12): 465-476. doi: 10.5281/zenodo.35707. Savel'eva N.N. The state of the lipid peroxidation system and antioxidant protection in patients with chronic generalized periodontitis I-II severity, combined with parasitosis. *Journal of Education, Health and Sport*. 2015; 5(12): 465-476. doi: 10.5281/zenodo.35707 [In Russian].
24. Callaway D.A. Jiang J.X. Reactive oxygen species and oxidative stress in osteoclastogenesis, skeletal aging and bone diseases. *Journal of Bone and Mineral Metabolism*. 2015; 33(4): 359-370. doi: 10.1007/s00774-015-0656-4.
25. Almubarak A, Tanagala KKK, Papapanou PN, et al. Disruption of Monocyte and Macrophage Homeostasis in Periodontitis. *Front Immunol*. 2020; 11: 330. doi:10.3389/fimmu.2020.00330.
26. Fang C, Wu L, Zhao MJ, et al. Periodontitis Exacerbates Benign Prostatic Hyperplasia through Regulation of Oxidative Stress and Inflammation. *OxidMedCellLongev*. 2021; 2021: 2094665. doi:10.1155/2021/2094665.
27. Кондюрова Е.В., Прытков В.А., Власов А.П., и др. Метаболические нарушения при хроническом генерализованном пародонтите. *Российский стоматологический журнал*. 2016; 20(5): 251-256. doi: 10.18821/1728-28022016;20(5):251-256.
- Kondjurova E.V., Prytkov V.A., Vlasov A.P., et al. Metabolic disorders in chronic generalized periodontitis. *Russian Journal of Dentistry*. 2016; 20(5): 251-256. doi: 10.18821/1728-28022016;20(5):251-256 [In Russian].
28. Perricone C, Ceccarelli F, Saccucci M, et al. *Porphyromonas gingivalis* and rheumatoid arthritis. *Curr Opin Rheumatol*. 2019; 31(5):517-524. doi:10.1097/BOR.0000000000000638.
29. Engstrom, M., Eriksson, K., Lee, L., et al. Increased citrullination and expression of peptidylarginine deiminases independently of *P. gingivalis* and *A. actinomycetemcomitans* in gingival tissue of patients with periodontitis. *Journal of Translational Medicine*. 2018; 16(1): 214-240. doi:10.1186/s12967-018-1588-2.
30. Poulsen TBG, Damgaard D, Jørgensen MM, et al. Identification of potential autoantigens in anti-CCP-positive and anti-CCP-negative rheumatoid arthritis using citrulline-specific protein arrays. *Sci Rep*. 2021;11(1):17300. doi:10.1038/s41598-021-96675-z.
31. König, M.F., Abusleme, L., Reinholdt, J, et al. *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*-induced hypercitrullination links periodontal infection to autoimmunity in rheumatoid arthritis. *Science translational medicine*. 2016; 8(369): 176-369. doi: 10.1126/scitranslmed.aaj1921.
32. Bettner LF, Peterson RA, Bergstedt DT, et al. Combinations of anticyclic citrullinated protein antibody, rheumatoid factor, and serum calprotectin positivity are associated with the diagnosis of rheumatoid arthritis within 3 years. *ACR Open Rheumatol*. 2021; 3(10): 684-689. doi:10.1002/acr2.11309
33. Захватов А.Н., Козлов С.А., Аткина Н.А. и др. Динамика уровня цитокинов при экспериментальном посттравматическом артрите. *Медицинская иммунология*. 2016; 18(1): 91-96. doi: 10.15789/1563-0625-2016-1-91-96. Zahvatov A.N., Kozlov S.A., Atkina N.A., et al. Time course of cytokine levels in experimental posttraumatic arthritis. *Medical Immunology (Russia)*. 2016; 18(1): 91-96. doi: 10.15789/1563-0625-2016-1-91-96 [In Russian].
34. B McInnes, Georg Schett. Pathogenetic insights from the treatment of rheumatoid arthritis. *Lancet*. 2017; 389(10086): 2328-2337. doi: 10.1016/S0140-6736(17)31472-1.
35. Михайлова А.С., Лесняк О.М. Регуляторы роста паннуса при ревматоидном артрите, являющиеся потенциальными мишенями биологической терапии. *Современная ревматология*. 2018; 12(1): 55-59. doi: 10.14412/1996-7012-2018-1-55-59. Mikhaylova A.S., Lesnyak O.M. Pannus growth regulators as potential targets for biological therapy in rheumatoid arthritis. *Modern Rheumatology Journal*. 2018; 12(1): 55-59. doi: 10.14412/1996-7012-2018-1-55-59 [In Russian].
36. Wagner CA, Sokolove J, Lahey LJ, et al. Identification of anticitrullinated protein antibody reactivities in a subset of anti-CCP-negative rheumatoid arthritis: association with cigarette smoking and HLA-DRB1 'shared epitope' alleles. *Ann Rheum Dis*. 2015; 74(3):579-586. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-203915.
37. Varshney S, Sharma M, Kapoor S et al. Association between rheumatoid arthritis and periodontitis in an adult population — A cross sectional study. *J Clin Exp Dent*. 2021; 13(10):980-986. doi:10.4317/jced.57562.
38. Choi YY, Lee KH. Periodontitis as a Risk Factor for Rheumatoid Arthritis: a Matched-Cohort Study. *Int Dent J*. 2021; 71(6): 516-521. doi:10.1016/j.identj.2021.01.006.
39. Machado, Pedro M. Measurements, composite scores and the art of 'cutting-off'. *Annals of the rheumatic diseases*. 2016; 75(5): 787-790. doi: 10.1136/annrheumdis-2015-208274.

**С.С. Бондарь¹, И.В. Терехов^{*2}, В.С. Никифоров³,
В.К. Парфенюк⁴, Н.В. Бондарь⁵**



¹ — Калужская областная клиническая больница, Калуга, Россия

² — Медицинский институт ФГБОУ ВО «Калужский государственный университет им. К.Э. Циолковского», Калуга, Россия

³ — ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

⁴ — ФГБОУ ВО «Саратовский государственный медицинский университет», Саратов, Россия

⁵ — ФГБОУ ВО «Орловский государственный университет им. И.С. Тургенева», Орел, Россия

РОЛЬ СУПРЕССОРА ЦИТОКИНОВОЙ СИГНАЛИЗАЦИИ SOCS2 В РЕГУЛЯЦИИ ПРОВОСПАЛИТЕЛЬНОЙ АКТИВНОСТИ КЛЕТОК ЦЕЛЬНОЙ КРОВИ ПОСЛЕ ПЕРЕНЕСЕННОЙ ИНФЕКЦИИ НИЖНИХ ОТДЕЛОВ РЕСПИРАТОРНОГО ТРАКТА

S.S. Bondar¹, I.V. Terekhov^{*2}, V.S. Nikiforov³, V.K. Parfenyuk⁴, N.V. Bondar⁵

¹ — Kaluga Regional Clinical Hospital, Kaluga, Russia

² — Kaluga State University, Kaluga, Russia

³ — North-Western State Medical University n. a. I.I. Mechnikov, Saint-Petersburg, Russia

⁴ — Saratov State Medical University, Saratov, Russia

⁵ — Orel State University, Orel, Russia

The Role of SOCS2 Cytokine Signaling Suppressor in the Regulation of Pro-Inflammatory Activity of Whole Blood Cells after Lower Respiratory Tract Infection

Резюме

Цель исследования — изучение взаимосвязи содержания в мононуклеарных лейкоцитах цельной крови при пневмонии и у практически здоровых лиц супрессора цитокиновой сигнализации 2 (SOCS2) с продукцией цитокинов (ФНО α , TGF β , ИФН α , ИФН β , ИФН γ , ИЛ-1 β , ИЛ-2, ИЛ-4, ИЛ-5, ИЛ-10, ИЛ-12, ИЛ-17A, РАИЛ-1, RANTES) и отдельными факторами NF- κ B и JAK/STAT-сигнальных путей (NF- κ B2, p65, p50, STAT1, STAT3, STAT5B, STAT6). **Материалы и методы исследования.** Материалом исследования служили мононуклеарные клетки, выделяемые из образцов венозной крови, а также плазма крови практически здоровых лиц и больных пневмонией. В ядерно-цитоплазматических лизатах мононуклеарных клеток крови методом иммуноферментного анализа оценивали концентрацию компонентов ядерного фактора транскрипции NF- κ B: p65, p50, NF- κ B2, факторов STAT1, STAT3, STAT5B, STAT6, протеина SOCS2. Также определяли концентрацию ФНО α , ИЛ-1 β , TGF β , ИФН α , ИФН β , ИФН γ , ИЛ-1 β , ИЛ-2, ИЛ-4, ИЛ-5, ИЛ-10, ИЛ-17A, РАИЛ-1, RANTES. **Результаты** проведенного исследования свидетельствует о том, что стадия реконвалесценции пневмонии сопровождается дисрегуляцией продукции основных провоспалительных цитокинов, проявляющейся снижением уровня ФНО α , TGF β , RANTES, ИЛ-4, ИЛ-17A, ИФН β , ИФН γ и повышением продукции ИЛ-2 и ИФН α . На этом фоне отмечено снижение фосфорилирования факторов STAT3 и STAT4, а также снижение содержания в МНК протеинов p50 и p65. Указанные изменения ассоциировались с повышенным содержанием в МНК фактора SOCS2. Проведенный анализ показал, что повышение содержания в МНК SOCS2 от минимального уровня, определяющегося концентрацией, соответствующей 1 квартилю выборки (1,3 нг/мл) до максимального, определяющегося 4-м квартилем выборки (1,7 нг/мл) ассоциировано со снижением продукции ИЛ-1 β , ИЛ-4, ИЛ-5, ИЛ-10, ИЛ-17A, TGF β , RANTES и ИФН β на фоне повышения уровня ИФН α , ИФН γ и ИЛ-2. Изменения продукции цитокинов сопровождались повышением содержания STAT5B, STAT4 и NF- κ B2 и снижением фосфорилирования STAT3, уменьшением содержания в клетке компонентов ядерного фактора транскрипции NF- κ B, в частности, p50, p65. **Заключение.** Особенности взаимосвязей SOCS2 с исследуемыми факторами

*Контакты: Игорь Владимирович Терехов, e-mail: trft@mail.ru

*Contacts: Igor V. Terekhov, e-mail: trft@mail.ru

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-6548-083X>

позволяет говорить о том, что его высокий уровень способствует ограничению продукции провоспалительных цитокинов, в особенности, продуцирующихся Т-хелперами 2 типа и Th17, стимулирует усиление чувствительности ИКК к ИЛ-2 и стимуляции Т-хелперов 1 типа. Указанные эффекты реализуются за счет повышения фосфорилирования факторов STAT5 и STAT4, снижения активности STAT3, изменения соотношения в клетке компонентов p50, p65 и NF-κB2 ядерного фактора транскрипции NF-κB.

Ключевые слова: SOCS2, NF-κB, STAT3, STAT5, ИФН α , ИЛ-2, пневмония

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 17.10.2021 г.

Принята к публикации 16.03.2022 г.

Для цитирования: Бондарь С.С., Терехов И.В., Никифоров В.С. и др. РОЛЬ СУПРЕССОРА ЦИТОКИНОВОЙ СИГНАЛИЗАЦИИ SOCS2 В РЕГУЛЯЦИИ ПРОВОСПАЛИТЕЛЬНОЙ АКТИВНОСТИ КЛЕТОК ЦЕЛЬНОЙ КРОВИ ПОСЛЕ ПЕРЕНЕСЕННОЙ ИНФЕКЦИИ НИЖНИХ ОТДЕЛОВ РЕСПИРАТОРНОГО ТРАКТА. Архив внутренней медицины. 2022; 12(3): 212-220. DOI: 10.20514/2226-6704-2022-12-3-212-220. EDN: UJRNMF

Abstract

The aim of the investigation was to study the relationship between the content of whole blood in mononuclear leukocytes in pneumonia and in apparently healthy individuals of cytokine signaling suppressor 2 (SOCS2) with the production of cytokines (TNF α , TGF β , IFN α , IFN β , IFN γ , IL-1 β , IL-2, IL-4, IL-5, IL-10, IL-12, IL-17A, RANTES) and individual factors of the NF-κB and JAK / STAT signaling pathways (NF-κB2, p65, p50, STAT1, STAT3, STAT5B, STAT6). **Materials and research methods.** The research material was mononuclear cells isolated from venous blood samples, as well as blood plasma of practically healthy individuals and patients with pneumonia. In nuclear-cytoplasmic lysates of mononuclear blood cells, the concentration of the components of the nuclear transcription factor NF-κB, p65, p50, NF-κB2, factors STAT1, STAT3, STAT5B, STAT6, and protein SOCS2, was assessed by enzyme immunoassay. We also determined the concentration of TNF α , IL-1 β , TGF β , IFN α , IFN β , IFN γ , IL-1 β , IL-2, IL-4, IL-5, IL-10, IL-17A, RANTES. **The results** of this study indicate that the stage of pneumonia convalescence is accompanied by dysregulation of the production of the main proinflammatory cytokines, manifested by a decrease in the level of TNF α , TGF β , RANTES, IL-4, IL-17A, IFN β , IFN γ and an increase in the production of IL-2 and IFN α . Against this background, a decrease in the phosphorylation of the STAT3 and STAT4 factors was noted, as well as a decrease in the content of p50 and p65 proteins in MNCs. These changes were associated with an increased content of the SOCS2 factor in MNCs. The analysis showed that an increase in the content of SOCS2 in MNCs from the minimum level determined by the concentration corresponding to the 1st quartile of the sample (1.3 ng / ml) to the maximum, determined by the 4th quartile of the sample (1.7 ng / ml) is associated with a decrease in production IL-1 β , IL-4, IL-5, IL-10, IL-17A, TGF β , RANTES and IFN β against the background of an increase in the level of IFN α , IFN γ and IL-2. Changes in cytokine production were accompanied by an increase in STAT5B, STAT4, and NF-κB2 levels and a decrease in STAT3 phosphorylation. a decrease in the content in the cell of the components of the nuclear transcription factor NF-κB, in particular, p50, p65. **Conclusion.** The peculiarities of the relationship of SOCS2 with the studied factors suggests that its high level helps to limit the production of proinflammatory cytokines, in particular those produced by type 2 T-helpers and Th17, stimulates an increase in ICC sensitivity to IL-2 and stimulation of type 1 T-helpers. These effects are realized due to an increase in the phosphorylation of the STAT5 and STAT4 factors, a decrease in the STAT3 activity, and a change in the ratio of the components p50, p65 and NF-κB2 of the nuclear transcription factor NF-κB in the cell.

Key words: NF-κB, STAT3, STAT5, SOCS2, IFN α , IL-2, pneumonia

Conflict of interests

The authors declare no conflict of interests

Sources of funding

The authors declare no funding for this study

Article received on 17.10.2021

Accepted for publication on 16.03.2022

For citation: Bondar S.S., Terekhov I.V., Nikiforov V.S. et al. The Role of SOCS2 Cytokine Signaling Suppressor in the Regulation of Pro-Inflammatory Activity of Whole Blood Cells after Lower Respiratory Tract Infection. The Russian Archives of Internal Medicine. 2022; 12(3): 212-220. DOI: 10.20514/2226-6704-2022-12-3-212-220. EDN: UJRNMF

ВП — внебольничная пневмония, ИКК — иммунокомпетентные клетки, ИЛ — интерлейкин, ИМТ — индекс массы тела, ИФН — интерферон, ЛДГ — лактатдегидрогеназа, МНК — мононуклеарные клетки, СРБ — С-реактивный белок, ФНО — фактор некроза опухоли, CCL5 — хемокина (с-с мотив) лиганд 5, GM-CSF — гранулоцитарно-макрофагальный фактор роста, JAK — янус-киназа, Ме — медиана выборки, NF-κB — ядерный фактор транскрипции κB, p50, p52, p65 — субъединицы ядерного фактора транскрипции κB, PIA5 — белковый ингибитор активированного STAT, SOCS — супрессор цитокиновой сигнализации, STAT — сигнальный трансдуктор и активатор транскрипции, TGF — трансформирующий фактор роста, 25 %, 75 % — 25 и 75 процентиля выборки

Реактивность иммунокомпетентных клеток (ИКК) в отношении цитокинов в значительной мере определяется состоянием JAK/STAT/SOCS-сигнального пути [1]. Участвуя в регуляции воспалительной реакции,

указанный сигнальный путь играет ключевую роль в развитии и поддержании активности адаптивного иммунного ответа при различных инфекционных, аутоиммунных и аллергических патологиях, обеспечивая

восприятие клеткой и передачу к исполнительному аппарату сигналов, передаваемых цитокинами [2-4]. Развитие инфекционного процесса, инициирующего ответ острой фазы сопровождается продукцией таких цитокинов, как фактор некроза опухоли-альфа, интерлейкина-1, обеспечивающих активацию неспецифических защитных механизмов, а также врожденного и приобретенного иммунитета. В продукции данных цитокинов, важную роль играет активация ядерного фактора транскрипции NF- κ B, представляющего собой димер, в составе которого, в частности, могут входить субъединицы p65, p52, p50 и др. [1].

Под воздействием указанных цитокинов отмечается повышение продукции цитокинов, стимулирующих адаптивный иммунный ответ, в частности, ИЛ-2, ИЛ-4, ИЛ-5, интерферона-гамма (ИФН γ), ИЛ-10, ИЛ-17A, TGF β 1, баланс продукции которых определяет соотношение между гуморальными и клеточно-опосредованными иммунными реакциями. Под влиянием хемокинов, в частности, CCL5, активированные клетки адаптивного иммунного ответа привлекаются в воспалительный очаг. При этом янус-киназа 1 (JAK1) обеспечивает проведение внутриклеточного сигнала от рецепторов интерферонов, цитокинов семейства ИЛ-10, ИЛ-6, JAK2 — рецепторов ИЛ-3, -5, эритропоэтина, гранулоцитарно-макрофагального фактора роста (GM-CSF) и т.п., JAK3 — ИЛ-2, ИЛ-4, ИЛ-7 и др. Таким образом, фосфорилирование в ответ на цитокиновую стимуляцию янус-киназ с последующим фосфорилированием и димеризацией трансдукторов и активаторов транскрипции (STAT) приводит к активации указанного сигнального пути и дифференцировке ИКК, в частности, Т- и В-лимфоцитов, NK-клеток, что в значительной мере определяет характер развивающегося патологического процесса и его исход [2, 4]. При этом активация в клетках факторов STAT1 под влиянием интерферонов альфа и бета (ИФН α , β) способствует повышению их противовирусной защиты за счет экспрессии специфических протеинов [3]. В свою очередь, активация STAT3, -4, -6 определяет дифференцировку различных субпопуляций Т-хелперов (Т-хелперы 1 и 2 типов, Т-хелперы 17 и др.), фосфорилирование STAT5 требуется для нормального протекания процессов гемопоэза [2, 4].

Также следует отметить, что активация рассматриваемого сигнального пути играет важную роль в процессах репарации, способствуя пролиферации и дифференцировке мезенхимных клеток-предшественников фибробластов, что наиболее актуально в репаративную фазу патологических процессов [3].

Негативная регуляция иммунного ответа, реализуемого с участием JAK/STAT/SOCS-сигнального пути обеспечивается семейством супрессоров цитокиновой сигнализации, представленных белками SOCS1-7 и PIAS, обладающих способностью дефосфорилировать янус-киназы и факторы STAT, а также другие внутриклеточные белки, в частности, компоненты ядерного фактора транскрипции NF- κ B [2, 4]. Следует отметить, что продукция SOCS-протеинов стимулируется STAT-факторами [5-8]. Таким образом, регулируя активность янус-киназ и STAT-факторов, супрессоры цитокиновой

сигнализации снижают чувствительность соответствующих клеток к цитокинам.

Одним из регуляторов JAK/STAT-сигнального пути является протеин SOCS2, играющий важную роль в регуляции инфекционно-воспалительных и аутоиммунных процессов. Показана его роль в дифференцировке Т-хелперов 1 и 2 типов, Т-хелперов-17, Т-регуляторных клеток. При этом низкий уровень SOCS2 способствует дифференцировке Т-хелперов 2 типа и развитию аллергического ответа [9-12]. Также установлена важная роль SOCS2 в процессах саногенеза при аутоиммунном воспалении в фазу выздоровления [13]. Контроль активности SOCS белков может рассматриваться в качестве перспективной терапевтической стратегии при патологических состояниях, связанных с повышенной активацией JAK/STAT-сигнального пути, а также у пациентов отдельными вариантами иммунодефицитов [14, 15].

Учитывая важную роль SOCS2 в процессах саногенеза и регуляции активности JAK/STAT, а также NF- κ B-сигнальных путей, целью настоящего исследования явилось изучение взаимосвязи содержания в МНК пациентов, перенесших внебольничную пневмонию супрессора цитокиновой сигнализации SOCS2 с уровнем в крови цитокинов, регулирующих адаптивный иммунный ответ и содержанием в клетках компонентов JAK/STAT и NF- κ B-сигнальных путей.

Материал и методы исследования

В соответствии с целью настоящей работы обследовано 45 пациентов мужского пола с бактериальной внебольничной пневмонией нетяжелого течения на 13–15-е сутки заболевания, перед выпиской из стационара, составившие основную группу. Диагноз верифицирован в соответствии с национальными рекомендациями по диагностике пневмонии [16]. Контрольную группу составили 15 практически здоровых молодых лиц из числа доноров крови.

Клинико-лабораторная характеристика обследованных лиц представлена в табл. 1.

У 34 (76 %) пациентов основной группы в образцах мокроты при их микробиологическом исследовании идентифицирован *S.pneumoniae*, в 3 случаях — 6,7 % был выделен *S.aureus*, у одного (2,2 %) — *E.coli*. У остальных пациентов возбудитель заболевания идентифицирован не был. Все пациенты основной группы в процессе лечения получали антибактериальную терапию. При нетяжелом течении пневмонии эмпирическая антибактериальная терапия включала назначение защищенных аминопенициллинов (амоксциллин/клавулановая кислота, либо амоксициллин/сульбактам; при непереносимости назначали респираторные фторхинолоны — левофлоксацин). При тяжелом течении назначалась комбинированная антибактериальная терапия, включавшая цефалоспорины III поколения (цефтриаксон, либо цефотаксим) и респираторные фторхинолоны (левофлоксацин либо моксифлоксацин) в средних терапевтических дозах. Антибактериальная терапия корректировалась по результатам бактериологического

Таблица 1. Клинико-лабораторная характеристика обследованных лиц
Table 1. Clinical and laboratory characteristics of the examined persons

Характеристика / Characteristic	Основная группа/ Main group (n = 45)	Контрольная группа/ Control group (n = 15)
Возраст (лет), среднее значение (минимум, максимум)/ Age (years), mean (minimum, maximum)	25 (18 — 42)	26 (18 — 44)
Пол, n (%) / Gender, n (%)		
Мужской/Male	24 (53,3)	9 (60,0)
Женский/Female	21 (46,7)	6 (40,0)
Сопутствующая патология, n (%) / Concomitant pathology, n (%)		
Ожирение (ИМТ >35 кг/м ²)/Obesity (BMI >35 kg/m ²)	8 (17,8)	3 (20,0)
Хронический бронхит/Chronical bronchitis	7 (15,6)	2 (13,3)
Артериальная гипертензия/Arterial hypertension	4 (8,8)	1 (6,7)
Сахарный диабет/Diabetes	5 (11,1)	2 (13,3)
Клинические симптомы/Clinical symptoms, n (%)		
Лихорадка/Fever	38 (84,4)	-
Кашель/Cough	30 (66,7)	-
Боль в грудной клетке/Chest pain	5 (11,1)	-
Одышка/Dyspnea	22 (48,8)	-
Лабораторные показатели/Laboratory indicators, n (%)		
Лейкоцитоз >12,0×10 ⁹ /л/Leukocytosis >12.0×10 ⁹ /l	40 (88,9)	-
СРБ >10 мг/л/CRP >10 mg/l	45 (100,0)	-
Мочевина >7 ммоль/л /Urea >7 mmol/l	14 (31,1)	-
ЛДГ >300 мг/л /LDH >300 mg/l	16 (35,6)	-
Сатурация менее 90%/Saturation less than 90%	11 (24,4)	-
Тяжесть состояния при поступлении/Severity of condition on admission, n (%)		
Нетяжелое/Non-Severe Condition	32 (71,1)	-
Тяжелое/Grave condition	13 (28,9)	-
Рентгенологические симптомы/X-ray symptoms, n (%)		
Альвеолярный тип инфильтрации/Alveolar type of infiltration	38 (84,4)	-
Очаговый тип инфильтрации/Focal type of infiltration	7 (15,6)	-
Одностороннее поражение в пределах 1-2 сегментов легкого/ Unilateral lesion within 1-2 segments of the lung	36 (80,0)	-
Полисегментарное поражение/Polysegmental lesion	5 (11,1)	-
Двусторонняя локализация/Bilateral localization	8 (17,8)	-
Экссудативный плеврит/Exudative pleurisy	6 (13,3)	-
Наличие остаточных (малых) форм инфильтрации при выписке (малоинтенсив- ная очаговая, перибронхиальная инфильтрация, усиление сосудистого рисунка)/ The presence of residual (small) forms of infiltration at discharge (low-intensity focal, peribronchial infiltration, increased vascular pattern)	5 (11,1)	-

Примечание: ИМТ — индекс массы тела, СРБ — С-реактивный белок, ЛДГ — лактатдегидрогеназа
Note: BMI — body mass index, CRP — C-reactive protein, LDH — lactate dehydrogenase

исследования. Также, по показаниям пациенты получа-
ли симптоматическую, респираторную и инфузионную
терапию [16].
Материалом для исследования цитокинов и им-
мунорегуляторных факторов служила венозная
кровь, забиравшаяся в утренние часы из локтевой
вены обследуемых лиц. Для проведения исследова-
ния внутриклеточных маркеров 1 мл цельной крови
вносили во флакон, содержащий 4 мл среды DMEM,
гепарин (2,5 ЕД/мл), гентамицин (100 мкг/мл) и
L-глутамин (0,6 мг/мл), с последующим выделением
на градиенте фиколл-верографина (ρ = 1,077) МНК

и приготовлением клеточных лизатов [5, 8]. В ядер-
но-цитоплазматических лизатах МНК методом
иммуноферментного анализа (ИФА) оценивали кон-
центрацию компонентов ядерного фактора транс-
крипции NF-κB — p65, p50, p52, сигнальных трансдук-
торов и активаторов транскрипции (STAT) — STAT1,
STAT3, STAT5B, STAT6, а также супрессора цитоки-
новой сигнализации (SOCS) SOCS2. В клеточных
супернатантах определяли концентрацию факто-
ра некроза опухоли-альфа (ФНОα), интерлейкинов
(ИЛ) — ИЛ-1β, ИЛ-4, ИЛ-5, ИЛ-10, ИЛ-17А, интерфе-
ронов (ИФН) — ИФНα, ИФНβ, ИФНγ, хемокина CCL5.

При проведении ИФА использовали наборы реактивов Cusabio Biotech (КНР). Статистическую обработку проводили в программе Statistica 7.0. Результаты исследования представлены в виде: медиана (Me), 25 и 75 процентиля выборки (25 %; 75 %). Статистическую значимость (p) межгрупповых различий оценивали с помощью U-критерия Манна-Уитни.

Результаты исследования

Проведенный анализ показал, что фаза реконвалесценции ВП характеризуется статистически значимым снижением продукции ФНОα, CCL5, ИЛ-4, ИЛ-17А, ИФНβ, повышением продукции ИФНα. На этом фоне в МНК отмечается снижение фосфорилирования факторов STAT3, при повышении уровня STAT5B и STAT1, а также снижение содержания в клетке протеинов p50, p65, протеинкиназы JAK1 и повышение — JAK3 и

SOCS2. Следует отметить, что продукция ИЛ-1β, ИЛ-5 и ИЛ-10, а также содержание в МНК факторов JAK2, STAT4, STAT6 и p52 у реконвалесцентов и практически здоровых лиц статистически значимо не различались.

Результаты исследования представлены в табл. 2.

Таким образом, у реконвалесцентов ВП отмечается угнетение продукции цитокинов, регулирующих адаптивный иммунный ответ, что ассоциируется со снижением внутриклеточного уровня отдельных компонентов NF-κB и JAK/STAT-сигнального пути. На этом фоне отмечается статистически значимое повышение продукции ИЛ-2 и фосфорилирования фактора STAT5B, а также содержания в МНК янус-киназы 3. Полученные данные указывают на снижение у реконвалесцентов активности Т-хелперов 2 типа и Т-хелперов-17 (Th17), а также чувствительности МНК к ИЛ-2, ИЛ-4, ИЛ-7, ИЛ-15 и ИЛ-21. Следует отметить, что выявленные изменения ассоциируются с повышением соотношения SOCS2 / STAT3.

Таблица 2. Уровень исследуемых факторов в группах
Table 2. The level of the studied factors in the groups

Исследуемый фактор/ Researched factor	Группа контроля/ Control group	Основная группа/ Main group	Δ, %	p
	Me (25; 75 %)	Me (25; 75 %)		
ФНОα, пг/мл/TNFα, pg/ml	15,3 (14,7; 16,3)	14,0 (13,6; 14,9)	-8,5	0,047
CCL5, пг/мл (pg/ml)	7,36 (6,3; 8,7)	6,5 (5,8; 7,1)	-11,7	0,0001
ИЛ-1β, пг/мл/IL-1b, pg/ml	16,1 (12,7; 18,1)	14,7 (12,5; 17,4)	-8,7	0,58
ИЛ-4, пг/мл/IL-4, pg/ml	3,15 (2,7; 3,4)	2,50 (2,0; 2,6)	-20,6	0,0001
ИЛ-5, пг/мл/IL-5, pg/ml	2,47 (2,0; 3,1)	2,42 (2,2; 2,8)	-2,0	0,71
ИЛ-10, пг/мл/IL-10, pg/ml	13,4 (12,9; 15,7)	14,1 (12,8; 16,0)	5,2	0,56
ИЛ-17А, пг/мл/IL-17A, pg/ml	2,59 (2,3; 2,8)	2,24 (1,9; 2,4)	-13,5	0,0023
ИФНα, пг/мл/IFNα, pg/ml	11,4 (10,1; 13,1)	17,2 (15,5; 19,6)	50,9	0,0001
ИФНβ, пг/мл/IFNb, pg/ml	2,46 (2,0; 2,8)	1,84 (1,7; 1,9)	-25,2	0,005
ИФНγ, пг/мл/IFNg, pg/ml	3,1 (2,9; 3,9)	3,06 (2,8; 3,3)	-1,3	0,31
STAT5B, ед/нг	0,73 (0,6; 0,8)	1,45 (0,9; 1,7)	98,6	0,0001
STAT6, ед/нг	2,35 (2,2; 2,5)	2,21 (2,0; 2,9)	-6,0	0,26
STAT1, ед/нг	1,1 (0,8; 1,6)	1,37 (1,1; 1,5)	24,5	0,06
STAT3, ед/нг	1,42 (1,0; 2,1)	1,13 (1,0; 1,5)	-20,4	0,051
STAT4, ед/нг	0,8 (0,7; 1,4)	0,86 (0,7; 1,1)	7,5	0,96
p50, нг/мл	0,73 (0,7; 0,8)	0,68 (0,4; 0,7)	-6,8	0,002
p65, нг/мл	0,58 (0,5; 0,7)	0,56 (0,3; 0,6)	-3,4	0,03
p52, нг/мл	0,75 (0,68; 0,82)	0,71 (0,67; 0,87)	-5,3	0,88
JAK1, нг/мл	52,0 (51,3; 52,5)	51,2 (50,7; 52,7)	-1,5	0,05
JAK2, нг/мл	5,28 (4,9; 5,4)	5,3 (5,1; 5,4)	0,4	0,18
JAK3, нг/мл	24,8 (22,5; 25,0)	26,27 (24,2; 27,0)	5,9	0,007
SOCS2, нг/мл	1,38 (1,31; 1,4)	1,59 (1,5; 1,7)	15,2	0,0001
SOCS2 / STAT3, ед. (ui.)	1,07 (0,66; 1,41)	1,33 (1,09; 1,77)	24,3	0,0001

Примечание: Δ — различие концентрации исследованных факторов в первой и третьей подгруппах на фоне, соответственно, низкого и высокого уровня SOCS2 (%); Me, 25%, 75 % — медиана, значения процентилей выборки, ИЛ-1β — интерлейкин 1 бета, ИЛ-4 — интерлейкин-4, ИЛ-5 — интерлейкин-5, ИЛ-10 — интерлейкин-10, ИЛ-17А — интерлейкин 17А, ИФНα — интерферон альфа, ИФНβ — интерферон бета, ИФНγ — интерферон гамма, STAT1 — сигнальный трансдуктор и активатор транскрипции 1, STAT3 — сигнальный трансдуктор и активатор транскрипции 3, STAT4 — сигнальный трансдуктор и активатор транскрипции 4, STAT5B — сигнальный трансдуктор и активатор транскрипции 5B, STAT6 — сигнальный трансдуктор и активатор транскрипции 6, p50 — субъединица p50 ядерного фактора транскрипции NF-κB, p52 — субъединица p52 ядерного фактора транскрипции NF-κB, p65 — субъединица p65 ядерного фактора транскрипции NF-κB, JAK1 — янус-киназа 1, JAK2 — янус-киназа 2, JAK3 — янус-киназа 3, SOCS2 — супрессор цитокиновой сигнализации 2
Note: Δ is the difference in the concentration of the studied factors in the first and third subgroups against the background of low and high levels of SOCS2, respectively (%); Me, 25%, 75 % — median, percentile values of the sample, IL-1β — interleukin 1 beta, IL-4 — interleukin-4, IL-5 — interleukin-5, IL-10 — interleukin-10, IL-17A — interleukin 17A, IFNα — interferon alpha, IFNβ — interferon beta, IFNγ — gamma interferon, STAT1 — signal transducer and transcription activator 1, STAT3 — signal transducer and transcription activator 3, STAT4 — signal transducer and transcription activator 4, STAT5B — signal transducer and transcription activator 5B, STAT6 — signal transducer and transcription activator 6, p50 — p50 subunit of nuclear transcription factor NF-κB, p52 — p52 subunit of nuclear transcription factor NF-κB, p65 — p65 subunit of nuclear transcription factor NF-κB, JAK1 — Janus kinase 1, JAK2 — Janus kinase 2, JAK3 — Janus kinase 3, SOCS2 — cytokine signaling suppressor 2; ед/нг — ui/ng, нг/мл — ng/ml

В соответствии с целью исследования, в зависимости от содержания в МНК реконвалесцентов ВП SOCS2 (табл. 1) основная группа была разделена на три подгруппы. В первую подгруппу (подгруппа № 1) вошли образцы МНК с уровнем SOCS2 менее 1,48 пг/мл (соответствуют 1-му квартилю выборки), во вторую подгруппу (подгруппа № 2) включены образцы с уровнем от 1,48 пг/мл до 1,66 пг/мл, соответствующие 2-му квартилю выборочной совокупности, в третью подгруппу (подгруппа № 3) вошли образцы с содержанием SOCS2 более 1,66 пг/мл, соответствовавшие 3-му квартилю. Таким образом, в первую подгруппу включены образцы с минимальным уровнем SOCS2, во вторую соответствующие средним значениям, в третью — с максимальным содержанием исследуемого фактора в выборочной совокупности.

Концентрация исследуемых факторов в зависимости от содержания в МНК SOCS2 представлена в табл.3.

Результаты проведенного анализ показали, что повышение содержания в МНК супрессора цитокиновой сигнализации SOCS2 способствует снижению продукции ИЛ-1 β , ИЛ-4, ИЛ-4, ИЛ-5, ИЛ-10, ИЛ-17А, CCL5 и ИФН β . В тоже время, повышенный уровень SOCS2, ассоциировался со статистически значимым повышением продукции ИФН α и ИЛ-2. Следует отметить, что наиболее существенно на фоне повышения уровня SOCS2 снижалась продукция ИЛ-4, ИЛ-5, ИЛ-17А и CCL5.

Указанные изменения сопровождались ростом фосфорилирования факторов STAT5B и STAT4, повышением содержания в МНК компонента ядерного фактора транскрипции NF- κ B — p52, янус-киназы 3, снижением фосфорилирования STAT3 и содержания факторов p50 и p65, а также янус-киназы 1. Следует отметить, что угнетение у реконвалесцентов ВП продукции ключевых цитокинов, определяющих активность адаптивного ответа, по сравнению с практически здоровыми лицами,

Таблица 3. Уровень исследуемых факторов в зависимости от содержания в МНК протеина SOCS2

Table 3. The level of the studied factors depending on the content of the SOCS2 protein in the MNC

Фактор / Factor	Подгруппа № 1/ Subgroup № 1 n = 16	Подгруппа № 2/ Subgroup № 2 n = 15	Подгруппа № 3/ Subgroup № 3 n = 14	Δ , %	p
	Me (25 % 75 %)	Me (25 % 75 %)	Me (25 % 75 %)		
ИЛ-1 β , пг/мл/IL-1b, pg/ml	16,1 (15,8; 16,3)	15,9 (11,9; 18,3)	13,6 (12,4; 17,0)	-15,5	0,028
ИЛ-4, пг/мл/IL-4, pg/ml	2,72 (2,3; 3,2)	2,62 (2,4; 3,1)	2,24 (1,9; 2,5)	-17,6	0,0028
ИЛ-5, пг/мл/IL-5, pg/ml	2,9 (2,3; 3,5)	2,38 (2,1; 2,8)	2,37 (2,0; 2,5)	-18,3	0,0028
ИЛ-10, пг/мл/IL-10, pg/ml	15,2 (12,8; 17,5)	14,1 (12,9; 14,9)	13,5 (12,8; 15,4)	-11,2	0,29
ИЛ-17А, пг/мл/IL-17A, pg/ml	2,57 (2,3; 2,8)	2,36 (2,2; 2,6)	1,87 (1,6; 2,3)	-27,2	0,0005
ИФН γ , пг/мл/IFN γ , pg/ml	2,89 (2,7; 3,1)	3,02 (2,8; 3,3)	3,19 (2,8; 3,4)	10,4	0,053
ФНО α , пг/мл/TNF α , pg/ml	14,7 (14,2; 15,2)	15,0 (14,3; 17,2)	13,7 (13,6; 14,4)	-6,8	0,005
CCL5, пг/мл	8,65 (8,1; 9,2)	6,84 (5,9; 7,1)	5,97 (5,7; 6,5)	-31,0	0,0001
ИФН α , пг/мл/IFN α , pg/ml	11,0 (9,6; 12,4)	15,5 (13,8; 17,1)	17,4 (15,6; 19,6)	58,2	0,0002
ИФН β , пг/мл/IFN β , pg/ml	2,04 (1,5; 2,5)	1,93 (1,8; 2,3)	1,72 (1,7; 1,8)	-15,7	0,87
STAT5B, ед/нг	0,81 (0,8; 0,8)	0,86 (0,7; 1,5)	1,45 (1,0; 1,7)	79,0	0,0028
STAT6, ед/нг	2,34 (2,1; 2,5)	2,24 (2,0; 2,4)	2,47 (2,0; 2,9)	5,6	0,26
STAT1, ед/нг	1,31 (0,8; 1,8)	1,44 (0,9; 1,5)	1,33 (1,1; 1,4)	1,5	0,88
STAT3, ед/нг	1,68 (1,0; 2,4)	1,37 (1,1; 1,9)	1,01 (0,9; 1,3)	-39,9	0,08
STAT4, ед/нг	0,72 (0,7; 0,8)	0,89 (0,7; 1,6)	1,00 (0,8; 1,1)	38,9	0,0005
p50, нг/мл	0,74 (0,6; 0,8)	0,68 (0,6; 0,7)	0,68 (0,4; 0,7)	-8,1	0,06
p65, нг/мл	0,62 (0,5; 0,7)	0,49 (0,3; 0,6)	0,56 (0,5; 0,6)	-9,7	0,051
p52, нг/мл	0,68 (0,6; 0,7)	0,74 (0,7; 0,9)	0,78 (0,6; 0,9)	14,7	0,038
JAK1, нг/мл	51,3 (51,3; 51,4)	52,0 (51,2; 52,5)	50,9 (50,4; 52,5)	-0,8	0,004
JAK2, нг/мл	5,05 (4,6; 5,5)	5,20 (5,1; 5,3)	5,36 (5,2; 5,4)	6,1	0,53
JAK3, нг/мл	25,0 (24,8; 25,2)	24,7 (23,7; 26,3)	26,3 (23,4; 27,0)	5,2	0,02
SOCS2, нг/мл	1,3 (1,26; 1,33)	1,47 (1,4; 1,5)	1,66 (1,6; 1,7)	27,7	0,001
SOCS2 / STAT3, ед.	0,97 (0,53; 1,42)	1,18 (0,78; 1,38)	1,68 (1,20; 1,91)	73,2	0,0001

Примечание: Δ — различие концентрации исследованных факторов в первой и третьей подгруппах на фоне, соответственно, низкого и высокого уровня SOCS2 (%); Me, 25 %, 75 % — медиана, значения процентилей выборки, ИЛ-1 β — интерлейкин 1 бета, ИЛ-4 — интерлейкин-4, ИЛ-5 — интерлейкин-5, ИЛ-10 — интерлейкин-10, ИЛ-17А — интерлейкин 17А, ИФН α — интерферон альфа, ИФН β — интерферон бета, ИФН γ — интерферон гамма, STAT1 — сигнальный трансдуктор и активатор транскрипции 1, STAT3 — сигнальный трансдуктор и активатор транскрипции 3, STAT4 — сигнальный трансдуктор и активатор транскрипции 4, STAT5B — сигнальный трансдуктор и активатор транскрипции 5B, STAT6 — сигнальный трансдуктор и активатор транскрипции 6, p50 — субъединица p50 ядерного фактора транскрипции NF- κ B, p52 — субъединица p52 ядерного фактора транскрипции NF- κ B, p65 — субъединица p65 ядерного фактора транскрипции NF- κ B, JAK1 — янус-киназа 1, JAK2 — янус-киназа 2, JAK3 — янус-киназа 3, SOCS2 — супрессор цитокиновой сигнализации 2.

Note: Δ is the difference in the concentration of the studied factors in the first and third subgroups against the background of low and high levels of SOCS2, respectively (%); Me, 25 %, 75 % — median, percentile values of the sample, IL-1 β — interleukin 1 beta, IL-4 — interleukin-4, IL-5 — interleukin-5, IL-10 — interleukin-10, IL-17A — interleukin 17A, IFN α — interferon alpha, IFN β — interferon beta, IFN γ — gamma interferon, STAT1 — signal transducer and transcription activator 1, STAT3 — signal transducer and transcription activator 3, STAT4 — signal transducer and transcription activator 4, STAT5B — signal transducer and transcription activator 5B, STAT6 — signal transducer and transcription activator 6, p50 — p50 subunit of nuclear transcription factor NF- κ B, p52 — p52 subunit of nuclear transcription factor NF- κ B, p65 — p65 subunit of nuclear transcription factor NF- κ B, JAK1 — Janus kinase 1, JAK2 — Janus kinase 2, JAK3 — Janus kinase 3, SOCS2 — cytokine signaling suppressor 2; ед/нг — ui/ng, нг/мл — ng/ml

является потенциально неблагоприятным фактором с точки зрения развития повторных пневмоний и другой инфекционно-воспалительной патологии [16, 17].

Результаты исследования позволяют говорить о том, что SOCS2 является одним из регуляторов активности внутриклеточных сигнальных путей, оказывающим влияние не только на продукцию цитокинов (в первую очередь, на ИЛ-5, ИЛ-12, ИЛ-17А, CCL5), но и на реактивность к ним ИКК, определяющееся изменением фосфорилирования факторов STAT5B, STAT3 и STAT4, а также содержанием в клетке компонентов ядерного фактора NF-κB, в частности, p50, p65 и NF-κB2 [15].

На рис.1 представлена динамика соотношения SOCS2 / STAT3 и продукции ИЛ-17А в зависимости от уровня в клетке протеина SOCS2.

Графический анализ динамики соотношения SOCS2 / STAT3 и продукции ИЛ-17А позволяет говорить о существовании между ними функциональной зависимости, на что указывает зеркальный характер графиков. При этом, в нормальных условиях, у практически здоровых людей, соотношение SOCS2 / STAT3 близко к 1,0, в то время как у лиц, перенесших ВП, его значение достоверно превышает указанный уровень. Увеличение данного соотношения более единицы, сопровождающееся пропорциональным снижением продукции ИЛ-17А, одного из ключевых цитокинов, обеспечивающих защиту нижних отделов респираторного тракта от бактериальной инфекции, ниже уровня здоровых лиц, указывает на формирование иммуносупрессивной реакции у таких пациентов. Таким образом, результаты проведенного исследования позволяют говорить о том, что в диапазоне физиологических значений, характерных для здоровых лиц — 0,66-1,41 ед. соотношение SOCS2/STAT3 определяет оптимальную реактивность ИКК. Повышение данного соотношения ассоциировано с подавлением активности Т-хелперов17.

Таким образом, можно полагать, что наблюдаемые особенности цитокинового профиля у пациентов, перенесших пневмонию, в значительной степени могут

определяться изменением содержания в МНК супрессоров цитокиновой сигнализации, в частности, ассоциироваться с повышенным уровнем SOCS2.

Обсуждение результатов исследования

Полученные результаты позволяют говорить о том, что стадия реконвалесценции ВП протекает на фоне подавления активности моноцитарно-макрофагального пула иммунокомпетентных клеток, а также Т-хелперов, что может рассматриваться в качестве проявлений дисрегуляции на фоне избыточного угнетения иммунного ответа. Очевидно, что одним из механизмов наблюдаемого явления является снижение активности ядерного фактора транскрипции NF-κB и отдельных STAT-белков. При этом можно полагать, что выявленные изменения, ограничивающие эффективность как врожденных, так и приобретенных механизмов инфекционного иммунитета, являются одним из предрасполагающих факторов к реинфекции и суперинфекции [6, 9, 17].

В этих условиях показана возможность супрессора цитокиновой сигнализации SOCS2 модулировать активность JAK/STAT-сигнального пути и ядерного фактора транскрипции NF-κB, регулируя тем самым провоспалительную реактивность ИКК и их чувствительность к цитокинам. При этом противовоспалительное действие SOCS2, очевидно определяющееся его влиянием на уровень отдельных компонентов ядерного фактора транскрипции NF-κB, сочетается с иммунорегулирующим влиянием, выражающимся в изменении фосфорилирования отдельных STAT-факторов, что, в свою очередь, определяет изменение чувствительности ИКК к цитокинам и формирование стимулов к дифференциации и пролиферации соответствующих популяций ИКК, включая Т-хелперы [9-12, 16, 17]. Так, относительно высокий уровень SOCS2 ассоциирован со сниженным уровнем фосфорилирования STAT3, что сопровождается уменьшением продукции ИЛ-17А, указывающим на снижение

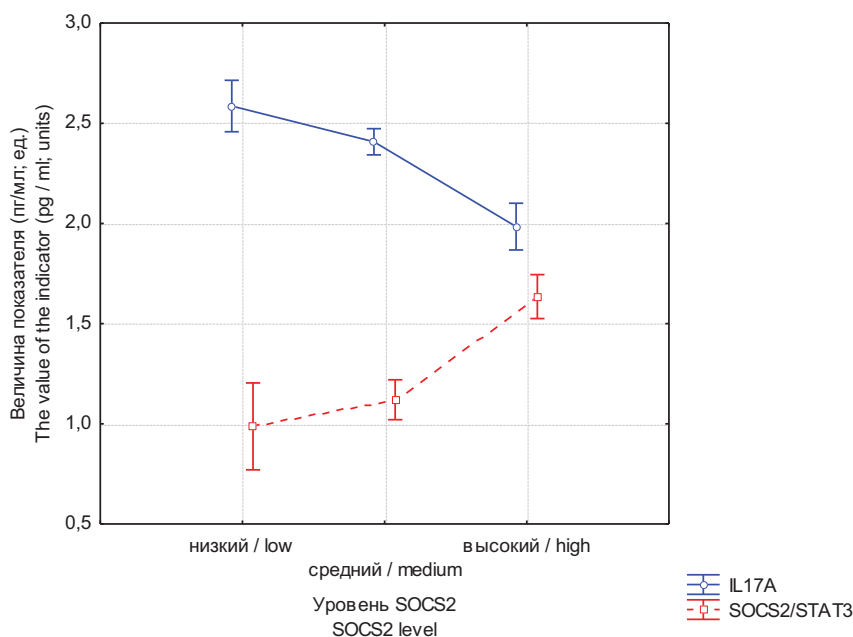


Рисунок 1. Динамика соотношения SOCS2 / STAT3 и продукции ИЛ-17А в зависимости от содержания в МНК протеина SOCS2

Figure 1. Dynamics of SOCS2 / STAT3 ratio and IL-17A production depending on the content of SOCS2 protein in MNCs

активности Т-хелперов-17. В свою очередь повышение фосфорилирования STAT4 определяет повышение продукции ИФН γ и активацию Т-хелперов 1 типа. При этом сокращение содержания в клетке компонентов ядерного фактора транскрипции NF- κ B может происходить за счет стимуляции процессов убиквитинилирования и последующей их протеасомной деградации под влиянием SOCS2 [18, 19]. Очевидно, что иммуносупрессивные эффекты, развивающиеся у больных перенесших ВП, определяющие снижение у них реактивности адаптивного иммунного ответа, могут определяться формирующимся балансом активности SOCS2/STAT3 в МНК.

Условно, влияние SOCS2 на физиологические процессы в МНК, можно проиллюстрировать следующей схемой, представленной на рис. 2.

Таким образом, полученные в настоящем исследовании данные, в том числе, свидетельствующие о важной роли JAK/STAT-сигнального пути, а также баланса SOCS2/STAT3 в регуляции саногенеза у реконвалесцентов ВП, позволяют считать указанные факторы потенциальными терапевтическими мишенями, воздействие на которые способно обеспечить усиление активности процессов саногенеза, а также восстановление нарушенной иммунологической реактивности на этапе реабилитации больных, перенесших пневмонию [14, 20-22]. При этом очевидно, что восстановление у реконвалесцентов ВП исходной реактивности ИКК определяет нормальное восстановление процессов репарации и регенерации тканей, а также является фактором препятствующих развитию повторных инфекционных заболеваний, в том числе, повторных пневмоний, а также суперинфекций [17].

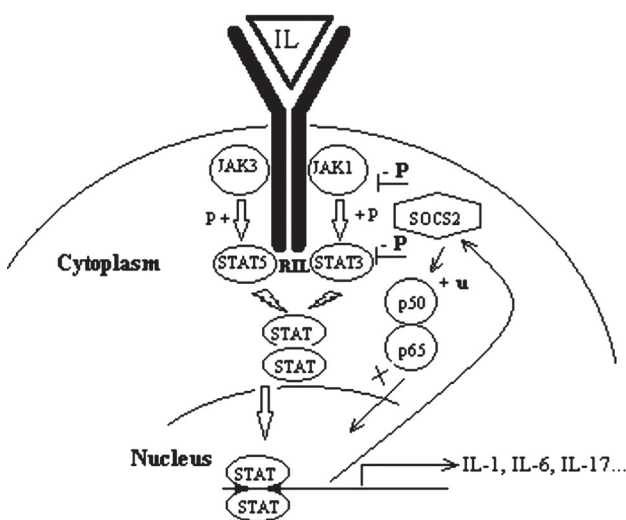


Рисунок 2. Возможный механизм иммунорегулирующего влияния SOCS2

Примечание: IL — интерлейкины, RIL — рецептор к интерлейкинам I и III типа, Cytoplasm — цитоплазма клетки, Nucleus — ядро клетки, +P — фосфорилирование, -P — дефосфорилирование, +u — убиквитинилирование, x — блокирование транслокации в ядро

Figure 2. Possible mechanism of immunoregulatory influence of SOCS2

Note: IL — interleukins, RIL — receptor for type I and III interleukins, Cytoplasm — cell cytoplasm, Nucleus — cell nucleus, +P — phosphorylation, -P — dephosphorylation, +u — ubiquitinylation, x — blocking of translocation to the nucleus

Выводы

1. Стадия реконвалесценции внебольничной пневмонии протекает на фоне дисрегуляции продукции про- и противовоспалительных цитокинов, а также нарушения функционального состояния JAK/STAT-сигнального пути. Повышение содержания в МНК больных пневмонией супрессора цитокиновой сигнализации SOCS2 ассоциировано со снижением продукции ИЛ-1 β , ИЛ-4, ИЛ-5, ИЛ-10, ИЛ-17A, CCL5 и ИФН β на фоне повышения уровня ИНФ α , ИНФ γ и ИЛ-2. Изменения продукции указанных цитокинов сопровождалось повышением в МНК уровня STAT5B, STAT4 и p52 и снижением — JAK1 и STAT3.

2. Анализ особенностей взаимосвязей SOCS2 с исследуемыми факторами позволяет говорить о том, что его высокий уровень способствует ограничению продукции провоспалительных цитокинов и повышению чувствительности ИКК к ИЛ-2, а также усилению пролиферации и дифференцировки Т-хелперов 1 типа. Указанные эффекты реализуются за счет повышения фосфорилирования факторов STAT5 и STAT4 и изменения соотношения между компонентами ядерного фактора транскрипции NF- κ B: p50, p65 и p52. Вместе с тем, избыточная экспрессия данного фактора ассоциирована с угнетением продукции ИЛ-17A, что может способствовать ослаблению противоинфекционной защиты нижних отделов респираторного тракта.

3. Супрессор цитокиновой сигнализации SOCS2 может рассматриваться в качестве потенциальной терапевтической мишени в плане коррекции иммунопатологических нарушений, связанных с развитием иммуносупрессии либо избыточной активации иммунной системы.

Вклад авторов:

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

Никифоров В.С. (ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7862-0937>):

разработка дизайна, основной сбор, анализ, интерпретация данных
Бондарь С.С. (ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2749-8366>): сбор и анализ данных, участие в разработке дизайна исследования

Терехов И.В. (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6548-083X>):

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

Парфенюк В.К. (ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1329-4178>):

разработка дизайна, математический анализ и интерпретация данных
Бондарь Н.В. (ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7806-5320>): математический анализ и интерпретация данных

Author Contributions:

All authors made a significant contribution to the preparation of the work, read and approved the final version of the article before publication
Nikiforov V.S. (ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7862-0937>): design development, basic collection, analysis, data interpretation

Bondar S.S. (ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2749-8366>): data collection and analysis, participation in study design

Terekhov I.V. (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6548-083X>): data analysis and interpretation, participation in design development, final approval of the manuscript for publication, creation of critical intellectual content, willingness to accept responsibility for all aspects of the work
Parfenyuk V.K. (ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1329-4178>): design development, mathematical analysis and data interpretation
Bondar N.V. (ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7806-5320>): mathematical analysis and data interpretation

Список литературы / References:

1. Кетлинский С.А., Симбирцев А.С. Цитокины. СПб: ООО «Издательство Фолиант». 2008; 552 с.
Ketlinskij S.A., Simbirtsev A.S. Citokiny. SPb: ООО «Izdatel'stvo Foliant». 2008; 552 p. [in Russian].
2. Шапошников А.В., Комарьков И.Ф., Лебедева Л.А. и др. Строение сигнального пути JAK/STAT и его взаимосвязь с аппаратом транскрипции. Молекулярная биология. 2013; 47(3): 388-397.
Shaposhnikov A.V., Komar'kov I.F., Lebedeva L.A. et al. Molecular components of JAK/STAT signaling pathway and its interaction with transcription machinery. Molecular Biology. 2013; 47(3): 343-351. [in Russian]. doi: 10.7868/S0026898413030130
3. Liu S., Liao Y., Chen B., Chen Y. Critical role of Syk-dependent STAT1 activation in innate antiviral immunity. Cell Rep. 2021; 34(3): 108627. doi: 10.1016/j.celrep.2020.108627
4. Зюзьков Г.Н., Удуд Е.В., Мирошниченко Л.А. Роль JAK/STAT3-сигналинга в стимуляции функций мезенхимных клеток-предшественников фактором роста фибробластов. Бюллетень экспериментальной биологии. 2018; 165(1): 25-28.
Zyuz'kov G.N., Udut E.V., Miroshnichenko L.A. et al. Role of JAK/STAT3 signaling in functional stimulation of mesenchymal progenitor cells by fibroblast growth factor. Bulletin of Experimental Biology and Medicine. 2018; 165(1):18-21. [in Russian].
5. Терехов И.В., Никифоров В.С., Бондарь С.С. и др. Изменение содержания компонентов IL/TOLL-сигнального пути и NF-κB в мононуклеарных клетках цельной крови под влиянием низкоинтенсивного электромагнитного излучения частотой 1 ГГц. Гены и клетки. 2017; 12(2): 90-96.
Terekhov I.V., Nikiforov V.S., Bondar' S.S. et al. The effect of low-intensity electromagnetic irradiation with a frequency of 1 GHz on the content of the components of the IL/TOLL signaling pathway and NF-κB in mononuclear cells of whole blood. Geny i kletki. 2017; 12(2): 90-96. [in Russian]. doi: 10.23868/201707020
6. Visekruna A., Volkov A., Steinhoff U. A key role for NF-κB transcription factor c-Rel in T-lymphocyte-differentiation and effector functions. Clin Dev Immunol. 2012; 2012: 239368. doi: 10.1155/2012/239368.
7. Сорокина Л.Н., Минеев В.Н., Лим В.В. Роль негативных регуляторов транскрипции генов SOCS1, SOCS3 и SOCS5 в системе негативной регуляции клеточной сигнализации при бронхиальной астме. Терапевтический архив. 2017; 89(3): 43-47.
Sorokina L.N., Mineev V.N., Lim V.V. Role of negative regulators of SOCS1, SOCS3, and SOCS5 gene transcription in the negative cell signaling regulation system in asthma. Terapevticheskii Arkhiv. 2017; 89(3): 43-47. [in Russian]. doi: 10.17116/terarkh201789343-47
8. Бондарь С.С., Терехов И.В., Никифоров В.С. и др. Роль супрессора цитокиновой сигнализации SOCS7 в регуляции фосфорилирования ингибитора ядерного фактора транскрипции NF-κB в мононуклеарных лейкоцитах и продукции цитокинов у реконвалесцентов внебольничной пневмонии. Медицинский совет. 2018; 15: 138-140.
Bondar S.S., Terekhov I.V., Nikiforov V.S. et al. The role of suppressor of cytokine signaling SOCS7 in the regulation of the phosphorylation of inhibitor of nuclear transcription factor NF-κB in mononuclear leukocytes and production of cytokines in community-acquired bacterial pneumonia. Meditsinskiy sovet=Medical Council. 2018; (15): 138-140. [in Russian]. doi: 10.21518/2079-701X-2018-15-138-140
9. Терехов И.В., Никифоров В.С., Бондарь С.С. и др. Состояние RIG-I и NF-κB-сигнальных путей в мононуклеарных клетках цельной крови практически здоровых лиц и реконвалесцентов пневмонии, подвергнутых митогенной стимуляции. Гены и клетки. 2019; 3(14): 131-136.
Terekhov I.V., Nikiforov V.S., Bondar' S.S. et al. Condition of RIG-I and NF-κB-signal pathways in mononuclear cells of whole blood of practically healthy people and reconvalescents of pneumonia affected by mitogenic stimulation. Geny i kletki. 2019; 3(14): 131-136. [in Russian]. doi: 10.23868/201906023
10. Keating N., Nicholson S.E. SOCS-mediated immunomodulation of natural killer cells. Cytokine. 2018. pii: S1043-4666(18)30119-4. doi: 10.1016/j.cyto.2018.03.033
11. Knosp C.A., Carroll H.P., Elliott J. et al. SOCS2 regulates T helper type 2 differentiation and the generation of type 2 allergic responses. J Exp Med. 2011; 208(7): 1523-31. doi: 10.1084/jem.20101167
12. Knosp C.A., Schiering C., Spence S. et al. Regulation of Foxp3+ inducible regulatory T cell stability by SOCS2. J Immunol. 2013; 190(7):3235-45. doi: 10.4049/jimmunol.1201396
13. Letellier E., Haan S. SOCS2: physiological and pathological functions. Front Biosci (Elite Ed). 2016; 8: 189-204. doi: 10.2741/E760
14. Cramer A., de Lima Oliveira B.C., Leite P.G. et al. Role of SOCS2 in the Regulation of Immune Response and Development of the Experimental Autoimmune Encephalomyelitis. Mediators Inflamm. 2019; 2019: 1872593. doi: 10.1155/2019/1872593
15. Durham G.A., Williams J.J. L., Nasim M.T. et al. Targeting SOCS Proteins to Control JAK-STAT Signalling in Disease. Trends Pharmacol Sci. 2019; 40(5): 298-308. doi: 10.1016/j.tips.2019.03.001
16. Пульмонология. Национальное руководство. Краткое издание/под ред. А.Г. Чучалина. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2014; 800 с.
Pulmonology. National leadership. Short edition/ed. A.G. Chuchalin. M.: GEOTAR-Media, 2014; 800 p. [in Russian].
17. Лебедева М.Н., Грищенко А.В. Особенности течения повторных внебольничных пневмоний у военнослужащих по призыву. Военно-медицинский журнал. 2009; 330(7): 24-8.
Lebedeva M.N., Grishchenko A.V. Features of the course of repeated community-acquired pneumonia in conscripted servicemen. Voenno-meditsinskij zhurnal. 2009; 330(7): 24-8. [in Russian]. doi: 10.17816/RMMJ72650
18. McBerry C., Gonzalez R.M., Shryock N. et al. SOCS2-induced proteasome-dependent TRAF6 degradation: a common anti-inflammatory pathway for control of innate immune responses. PLoS One. 2012; 7(6): e38384. doi: 10.1371/journal.pone.0038384
19. Paul I., Batth T.S., Iglesias-Gato D. et al. The ubiquitin ligase Cullin5 SOCS2 regulates NDR1/STK38 stability and NF-κB transactivation. Sci Rep. 2017; 7: 42800. doi: 10.1038/srep42800
20. Monti-Rocha R., Cramer A., Gaio Leite P. et al. SOCS2 Is Critical for the Balancing of Immune Response and Oxidative Stress Protecting Against Acetaminophen-Induced Acute Liver Injury. Front Immunol. 2019; 9: 3134. doi: 10.3389/fimmu.2018.03134
21. Chen Y., Menger M.M., Braun B.J., Schweizer S. Modulation of Macrophage Activity by Pulsed Electromagnetic Fields in the Context of Fracture Healing. Bioengineering (Basel). 2021; 8(11): 167. doi: 10.3390/bioengineering8110167
22. Бондарь С.С., Терехов И.В., Никифоров В.С. и др. Взаимосвязи компонентов JAK/STAT- и MAPK/SAPK-сигнальных путей, а также NF-κB и содержания в мононуклеарных клетках цельной крови тиоредоксинредуктазы в постклиническую стадию внебольничной пневмонии. Consilium Medicum. 2018; 20 (11): 61-65.
Bondar S.S., Terekhov I.V., Nikiforov V.S. et al. The relationship of JAK/STAT and MAPK/SAPK signaling pathways, NF-κB and content in the mononuclear cells of whole blood thioredoxins in the post-clinical stage of community-acquired pneumonia. Consilium Medicum. 2018; 20 (11): 61-65. [in Russian]. doi: 10.26442/20751753.2018.11.180091

К.Д. Дорогойкина^{*1}, К.Н. Сафарова¹,
Э.А. Федотов², А.П. Ребров¹



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

² — Областная станция переливания крови, Саратов, Россия

ДИАГНОСТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ УРОВНЯ РАСТВОРИМОГО СТИМУЛИРУЮЩЕГО ФАКТОРА РОСТА У ПАЦИЕНТОВ СО СПОНДИЛОАРТРИТАМИ КАК РАННЕГО МАРКЕРА СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ ПАТОЛОГИИ

K.D. Dorogoykina^{*1}, K.N. Safarova¹, E.A. Fedotov²,
A.P. Rebrov¹

¹ — Saratov State Medical University named after V.I. Razumovsky, Ministry of Health of Russian Federation, Department of the Internal Medicine, Saratov, Russia

² — Saratov Regional Blood Center, Saratov, Russia

Diagnostic Significance of the Level of Soluble Stimulating Growth Factor in Patients with Spondyloarthritis as an Early Marker of Cardiovascular Pathology

Резюме

Цель — определить клиничко-лабораторные взаимосвязи уровня растворимого стимулирующего фактора роста, экспрессирующегося геном 2 (sST2), с показателями, характеризующими развитие сердечно-сосудистой патологии у пациентов со спондилоартритами (СПА).

Материалы и методы. Обследовано 46 пациентов со СПА, из них 40 (87 %) с анкилозирующим спондилитом, 6 (13 %) — с псориатическим артритом. Средний возраст пациентов — 39,2±10,2 лет. Среди обследованных 36 (78,3 %) мужчин, 10 (21,7 %) женщин. Из 32 обследованных пациентов у 27 (84,4 %) выявлен HLA-B27. Для оценки активности СПА использовали индексы BASDAI и ASDAS, учитывали значения скорости оседания эритроцитов и С-реактивного белка; определяли уровни фактора некроза опухоли-альфа, N-терминального фрагмента мозгового натрийуретического пептида (NT-proBNP), интерлейкина-6, sST2 в сыворотке крови. Оценивали традиционные факторы сердечно-сосудистого риска, скорость распространения пульсовой волны в аорте (СПВА), результаты стандартной электрокардиографии, трансторакальной эхокардиографии, дуплексного исследования сонных артерий. **Результаты.** Средний уровень sST2 составил 33,34±11,2 нг/мл, уровень sST2 выше порогового значения зафиксирован у 19 (41,3 %) пациентов. Значимых взаимосвязей между уровнем sST2 и показателями активности СПА, параметрами эхокардиографии, нарушениями ритма и/или проводимости на электрокардиограммах не обнаружено. У пациентов с уровнем sST2 выше среднего отмечена более высокая СПВА ($p=0,036$); уровень NT-proBNP чаще был повышен у пациентов с высоким уровнем sST2 ($p=0,085$). У пациентов, получающих генно-инженерные биологические препараты в связи с высокой активностью СПА, отмечены более высокие уровни sST2 ($p=0,039$). **Заключение.** У 41,3 % пациентов со СПА установлен уровень sST2 выше порогового значения. Повышение уровня sST2 ассоциируется с увеличением СПВА и повышением уровня NT-proBNP, что может свидетельствовать о начавшихся процессах ремоделирования миокарда, фиброзе миокарда и начальных этапах развития сердечной недо-

*Контакты: Ксения Дмитриевна Дорогойкина, e-mail: dorogoykinakd@mail.ru

*Contacts: Ksenia D. Dorogoykina, e-mail: dorogoykinakd@mail.ru

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-1765-2737>

статочности. Полученные новые данные свидетельствуют о целесообразности планирования и выполнения более крупных проспективных исследований пациентов со СпА для раннего выявления доклинических признаков поражения сердечно-сосудистой системы, процессов ремоделирования миокарда, оценки эффективности проводимой терапии.

Ключевые слова: спондилоартриты, анкилозирующий спондилит, уровни sST2, NT-proBNP

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 07.09.2021 г.

Принята к публикации 30.11.2021 г.

Для цитирования: Дорогойкина К.Д., Сафарова К.Н., Федотов Э.А. и др. ДИАГНОСТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ УРОВНЯ РАСТВОРИМОГО СТИМУЛИРУЮЩЕГО ФАКТОРА РОСТА У ПАЦИЕНТОВ СО СПОНДИЛОАРТРИТАМИ КАК РАННЕГО МАРКЕРА СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ ПАТОЛОГИИ. Архивъ внутренней медицины. 2022; 12(3): 221-227. DOI: 10.20514/2226-6704-2022-12-3-221-227. EDN: WDNYES

Abstract

Aim to determine the clinical and laboratory relationships of the level of soluble stimulating growth factor expressed by genome 2 (sST2) with indicators characterizing the development of cardiovascular pathology in patients with spondyloarthritis (SPA). **Materials and methods.** A total of 46 patients aged 39.2 ± 10.2 years with SpA (including 40 (87 %) with ankylosing spondylitis, 6 (13 %) with psoriatic arthritis) were examined. There were 36 (78.3 %) males, 10 (21.7 %) females among the enrolled patients. 27 (84.4 %) of 32 examined patients had HLA-B27. To assess the disease activity the BASDAI and ASDAS scores were used, the erythrocyte sedimentation rate and C-reactive protein values were measured; the levels of tumor necrosis factor-alpha (TNF-alpha), N-terminal fragment of brain natriuretic peptide (NT-proBNP), interleukin-6 (IL-6), sST2 in blood serum were evaluated. Traditional cardiovascular risk factors, aortic pulse wave velocity (PWVAo), the results of standard electrocardiography, transthoracic echocardiography, carotid duplex ultrasonography were assessed. **Results.** The mean sST2 level was 33.34 ± 11.2 ng/ml, an sST2 concentration above the threshold value was found in 19 (41.3 %) patients. No significant relationships between serum sST2 level and disease activity indicators, echocardiographic parameters, rhythm and/or conduction disturbances on electrocardiograms were found. A higher PWVAo was noted in patients with sST2 level above the average ($p=0.036$); the level of NT-proBNP was more often increased in patients with high levels of sST2 ($p=0.085$). Higher sST2 concentrations were found in patients treated with biological disease-modifying antirheumatic drugs due to the high disease activity ($p=0.039$). **Conclusion.** An increase in sST2 levels was found in 41.3 % of patients with SpA. An increase in serum sST2 concentration is associated with an elevated PWVAo and an increase in the level of NT-proBNP, which may indicate incipient cardiac remodeling, cardiac fibrosis, and the initial stages of the development of heart failure. The new data obtained indicate the advisability of planning and performing larger prospective studies of patients with SpA for the early detection of preclinical signs of damage to the cardiovascular system, cardiac remodeling, and assessment of the effectiveness of therapy.

Key words: spondyloarthritis, ankylosing spondylitis, sST2, NT-proBNP

Conflict of interests

The authors declare no conflict of interests

Sources of funding

The authors declare no funding for this study

Article received on 07.09.2021

Accepted for publication on 30.11.2021

For citation: Dorogoykina K.D., Safarova K.N., Fedotov E.A. et al. Diagnostic Significance of the Level of Soluble Stimulating Growth Factor in Patients with Spondyloarthritis as an Early Marker of Cardiovascular Pathology. The Russian Archives of Internal Medicine. 2022; 12(3): 221-227. DOI: 10.20514/2226-6704-2022-12-3-221-227. EDN: WDNYES

ASDAS — Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score, BASDAI — Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index, HLA-B27 — human leukocyte antigen-B27, NT-proBNP — N-терминальный фрагмент мозгового натрийуретического пептида, sST2 — растворимый стимулирующий фактор роста, экспрессирующийся геном 2, ST2 — стимулирующий фактор роста, экспрессирующийся геном 2, АС — анкилозирующий спондилит, БПВП — базисные противовоспалительные препараты, ГИБП — генно-инженерные биологические препараты, ИЛ-6 — интерлейкин-6, НПВП — нестероидные противовоспалительные препараты, ПсА — псориатический артрит, СОЭ — скорость оседания эритроцитов, СпА — спондилоартриты, СПВА — скорость распространения пульсовой волны в аорте, СРБ — С-реактивный белок, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, ССР — сердечно-сосудистого риск, ТИМ — толщина комплекса интима-медиа, ФНО-α — фактор некроза опухоли-альфа, ЭКГ — электрокардиография, ЭхоКГ — эхокардиография

Введение

Медико-социальное значение спондилоартритов (СпА) определяется не только снижением качества жизни, но и уменьшением ее продолжительности в основном за счет поражения сердечно-сосудистой

системы [1]. Показано, что у пациентов со СпА частота развития сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) выше, чем в популяции [1]. Это может быть связано с более высоким распространением стандартных факторов риска ССЗ, связанным с активным системным

воспалением и эндотелиальной дисфункцией [2-4], гиперкоагуляцией вследствие хронического системного воспаления [3], участием в атерогенезе некоторых провоспалительных цитокинов (фактора некроза опухоли-альфа (ФНО α) и интерлейкинов (ИЛ) 1, 6) [2, 5, 6]. На развитие ССЗ также может влиять проводимая терапия: ингибиторы ФНО α и длительное применение нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП), снижающих риск ССЗ за счет своей противовоспалительной активности [7, 8]. При анкилозирующем спондилите (АС), наиболее часто встречающемся заболевании из группы СпА, нередко поражаются аортальный клапан и луковица аорты, развиваются нарушения ритма и проводимости, инфаркт миокарда, диастолическая дисфункция и снижение резерва коронарного кровотока [9].

В связи с этим необходимо наиболее ранее выявление патологии сердечно-сосудистой системы. Маркером «гемодинамического» миокардиального стресса является хорошо изученный N-терминальный фрагмент мозгового натрийуретического пептида (NT-proBNP), а маркером «механического» миокардиального стресса может считаться стимулирующий фактор роста, экспрессирующийся геном 2 (ST2) [10]. Белок ST2 принадлежит к семейству ИЛ1 и имеет 4 изоформы, из которых особый интерес представляет растворимый ST2 (sST2) [11]. Он конкурентно связывается с ИЛ-33, высвобождающимся из поврежденных или некротизированных клеток, и препятствует реализации кардиопротективного эффекта [11]. Выявлено, что основным источником sST2 являются клетки эндотелия сосудов [11, 12]. Также имеются исследования, подтверждающие участие sST2 в патогенезе многих воспалительных заболеваний. Так, у пациентов с АС отмечаются более высокие уровни sST2, чем у лиц группы контроля, и выявлена ассоциация с показателями активности заболевания [13, 14]. При псориатическом артрите (ПсА) у пациентов с атеросклеротическими бляшками в сонных артериях отмечен более высокий уровень sST2 [15]. Растворимый sST2 может рассматриваться как один из «мостиков» между воспалением и фиброзом при АС [14]. В связи с этим представляет интерес роль sST2 в ранней диагностике патологии сердечно-сосудистой системы у пациентов со СпА.

Цель — определить клинико-лабораторные взаимосвязи уровня растворимого стимулирующего фактора роста, экспрессирующегося геном 2 (sST2), с показателями, характеризующими развитие сердечно-сосудистой патологии у пациентов со спондилоартритами (СпА).

Материалы и методы

Обследовано 46 пациентов со СпА, из них 40 (87%) больных с АС, соответствующим международным Нью-Йоркским критериям (1984 г.), 6 (13%) — с ПсА, соответствующим критериям CASPAR (2006 г.). Средний возраст пациентов составил 39,2 $\pm$ 10,2 лет. Среди обследованных было 36 (78,3%) мужчин, 10 (21,7%)

женщин. Из 32 обследованных пациентов у 27 (84,4%) выявлен human leukocyte antigen-B27 (HLA-B27).

Для оценки активности заболевания использовались индексы BASDAI (the Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index) и ASDAS (Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score), учитывались значения скорости оседания эритроцитов (СОЭ) и С-реактивного белка (СРБ). Стадия сакроилиита оценивалась по Kellgren (1966 г.). Учитывали артрит периферических суставов и коксит, дактилит, энтезит, увеит в настоящее время или в анамнезе, семейный анамнез СпА и возраст дебюта заболевания. Исследовали уровни ФНО α , NT-proBNP, ИЛ-6, sST2 в сыворотке крови.

Определение исследуемых показателей у пациентов проводилось методом иммуноферментного анализа с использованием коммерческих наборов реагентов. Для определения NT-proBNP использовался набор реагентов «NTproBNP-ИФА-БЕСТ» (ЗАО «Вектор-Бест», Новосибирск, Россия), ИЛ-6 — «Интерлейкин-6-ИФА-БЕСТ» (ЗАО «Вектор-Бест», Новосибирск, Россия), ФНО-альфа — «альфа-ФНО-ИФА-БЕСТ» (ЗАО «Вектор-Бест», Новосибирск, Россия), sST2 — Presage[®] ST2 Assay (ЗАО «БиоХимМак», Москва, Россия). Нормальным считался уровень NT-proBNP $\leq$ 125 пг/мл, пороговое значение sST2 $\leq$ 35 нг/мл [10].

Учитывали традиционные факторы сердечно-сосудистого риска (ССР): возраст, курение, избыточная масса тела/ожирение, гиперхолестеринемия, отягощенный семейный анамнез; наличие артериальной гипертензии; определяли сердечно-сосудистый риск (ССР) с помощью QRISK3. Оценивали результаты стандартной электрокардиографии (ЭКГ) и трансторакальной эхокардиографии (ЭхоКГ). Определяли скорость распространения пульсовой волны в аорте (СПВА) осциллографическим методом с использованием артериографа TensioClinic (Tensiomed, Венгрия).

Определяли толщину комплекса интима-медиа (ТИМ) с помощью ультразвукового дуплексного исследования сонных артерий с использованием ультразвукового комплекса Acuson 128 XP/100, оснащенного линейным датчиком с фазированной решеткой с частотой 7 МГц. Проводили измерение ТИМ в сонных артериях в 3 точках: в области бифуркации общей сонной артерии, в общей сонной и внутренней сонной артериях (на 10 мм проксимальнее и дистальнее бифуркации), оценивались структура стенки и диаметр просвета сосуда. Рассчитывали среднюю ТИМ (сумма значений ТИМ в трех точках в обеих сонных артериях/6), фиксировали наличие атеросклеротических бляшек.

Характер распределения количественных признаков оценивался с использованием критерия Шапиро-Уилка; нормальным распределение считалось при $p > 0,05$. Количественные признаки с нормальным распределением описывали с указанием среднего арифметического (М) и стандартного отклонения (SD). Количественные признаки с распределением, отличным от нормального, описывались с указанием медианы (Me) и верхнего и нижнего квартилей [Q1;Q3]. Сравнение двух независимых групп количественных признаков с нормальным распределением осуществлялось с использованием

t-критерия Стьюдента. С целью сравнения двух независимых групп количественных показателей с ненормальным распределением использовался критерий Манна-Уитни. Для оценки различий частоты встречаемости признака в двух независимых группах определялся критерий χ^2 Пирсона или точный критерий Фишера. Взаимосвязи между двумя качественными показателями с нормальным распределением исследовались с расчетом коэффициента корреляции Пирсона. Связи признаков с распределением, отличным от нормального, исследовали, рассчитывая непараметрический коэффициент Спирмена. При $p < 0,05$ различия и

взаимосвязи считались статистически значимыми, значение $p < 0,1$ расценивалось как тенденция к значимому различию либо взаимосвязи показателей.

Результаты

Среди обследованных пациентов большинство составили мужчины среднего возраста, средняя длительность заболевания — $15,9 \pm 7,5$ лет, у 35 (76,1 %) пациентов отмечены высокая и очень высокая активность заболевания. Характеристика СпА у обследованных пациентов представлена в таблице 1.

Таблица 1. Характеристика спондилоартритов у обследованных пациентов
Table 1. Characteristics of spondyloarthritis in the examined patients

Характеристики / Characteristics	Все пациенты / All patients (n=46) M±SD / Me [Q1;Q3] / n (%)	sST-2 > 35 нг/мл / sST-2 > 35 ng/ml (n=19) M±SD / Me [Q1;Q3] / n (%)	sST-2 ≤ 35 нг/мл / sST-2 ≤ 35 ng/ml (n=27) M±SD / Me [Q1;Q3] / n (%)	P
Возраст, лет / Age, years	39,2±10,2	41,7±11,2	37,4±9,2	0,159
Мужчины / Men	36 (78,3 %)	16 (84,2 %)	20 (74,1 %)	0,328
Женщины / Women	10 (21,7 %)	3 (15,8 %)	7 (25,9 %)	
Возраст дебюта, лет / Age of debut, years	21 [17;28]	21 [20;31]	21,5±9,1	0,240
Дебют в 18 лет и младше / Debut at the age of 18 and younger				0,246
Да / Yes	14 (30,4 %)	4 (21,1 %)	10 (37,0 %)	
Нет / No	32 (69,6 %)	15 (78,9 %)	17 (63,0 %)	
Артрит / Arthritis				0,492
Да / Yes	35 (76,1 %)	15 (78,9 %)	20 (74,1 %)	
Нет / No	11 (23,9 %)	4 (21,1 %)	7 (25,9 %)	
Дактилит / Dactylitis				0,610
Да / Yes	10 (21,7 %)	4 (21,1 %)	6 (22,2 %)	
Нет / No	36 (78,3 %)	15 (78,9 %)	21 (77,8 %)	
Энтезит / Enthesitis				0,702
Да / Yes	16 (34,8 %)	6 (31,6 %)	10 (37,0 %)	
Нет / No	30 (65,2 %)	13 (68,4 %)	17 (63,0 %)	
Увеит / Uveitis				0,607
Да / Yes	15 (32,6 %)	7 (36,8 %)	8 (29,6 %)	
Нет / No	31 (67,4 %)	12 (63,2 %)	19 (70,4 %)	
Семейный анамнез спондилоартритов / Family history of the spondyloarthritis				0,267
Да / Yes	8 (17,4 %)	2 (10,5 %)	6 (22,2 %)	
Нет / No	38 (82,6 %)	17 (89,5 %)	21 (77,8 %)	
Сакроилиит / Sacroiliitis				-
1 стадия / stage	2 (4,3 %)	0 (0,0 %)	2 (7,4 %)	
2 стадия / stage	10 (21,7 %)	7 (36,8 %)	3 (11,1 %)	
3 стадия / stage	15 (32,6 %)	6 (31,6 %)	9 (33,3 %)	
4 стадия / stage	19 (41,3 %)	6 (31,6 %)	13 (48,2 %)	
ASDAS	3,5 [3,0;4,0]	3,7 [2,4;4,0]	3,5±1,0	0,973
BASDAI	5,5±2,2	5,4±2,5	5,5±2,0	0,769
СОЭ, мм/ч / ESR, mm/h	15,5 [8,0;26,0]	19,7±13,7	16,4±9,6	0,383
СРБ, мг/мл / CRP, mg/ml	11,2 [23,0]	18,0±13,9	11,0 [3,95;20,75]	0,301
ФНОα, пг/мл / TNF-α, pg/ml (n=31, n=15, n=16 соответственно)	3,2 [2,4;6,3]	3,3 [2,4;7,0]	3,15 [2,5;4,9]	0,740
ИЛ-6, пг/мл / IL-6, pg/ml (n=31, n=15, n=16 соответственно)	4,4 [2,0;11,7]	2,9 [1,7;12,6]	6,35 [2,3;10,48]	0,599

Примечание: sST-2 — растворимый стимулирующий фактор роста, экспрессирующийся геном 2, ASDAS — Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score, BASDAI — Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index, СОЭ — скорость оседания эритроцитов, СРБ — С-реактивный белок, ФНО-α — фактор некроза опухоли-альфа, ИЛ-6 — интерлейкин-6
Notes: sST-2 — soluble stimulating growth factor expressed by gene 2, ASDAS — Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score, BASDAI — Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index, ESR — the erythrocyte sedimentation rate, CRP — C-reactive protein, TNF-α — tumor necrosis factor-alpha, IL-6 — interleukin-6

Таблица 2. Традиционные факторы сердечно-сосудистого риска, параметры эхокардиографии, средняя толщина комплекса интима-медиа и скорость распространения пульсовой волны в аорте у обследованных пациентов со спондилоартритами

Table 2. Traditional factors of cardiovascular risk, echocardiography parameters, the average thickness of the intima-media complex and aortic pulse wave velocity in the examined patients with spondyloarthritis

Характеристики / Characteristics	Все пациенты / All patients (n=46) M±SD / Me [Q1;Q3] / n (%)	sST-2 > 35 нг/мл / sST-2 > 35 ng/ml (n=19) M±SD / Me [Q1;Q3] / n (%)	sST-2 ≤ 35 нг/мл / sST-2 ≤ 35 ng/ml (n=27) M±SD / Me [Q1;Q3] / n (%)	P
Семейный анамнез раннего развития ишемической болезни сердца / Family history of early development of coronary heart disease				0,233
Да / Yes	10 (21,7 %)	3 (15,8 %)	7 (25,9 %)	
Нет / No	36 (78,3 %)	36 (84,2 %)	36 (74,1 %)	
Избыточная масса тела/ожирение / Overweight/obesity				0,379
Да / Yes	18 (39,1 %)	6 (31,6 %)	12 (44,4 %)	
Нет / No	28 (60,9 %)	13 (68,4 %)	15 (55,6 %)	
Курение / Smoking				0,101
Да / Yes	15 (32,6 %)	3 (15,8 %)	12 (44,4 %)	
Нет / No	27 (58,7 %)	14 (73,7 %)	13 (48,2 %)	
В анамнезе / In the anamnesis	4 (8,7 %)	2 (10,5 %)	2 (7,4 %)	
Артериальная гипертензия / Arterial hypertension				0,912
Да / Yes	18 (39,1 %)	7 (36,8 %)	11 (40,7 %)	
Нет / No	28 (60,9 %)	12 (63,2 %)	16 (59,3 %)	
Общий холестерин, ммоль/л / Total cholesterol, mmol/l	4,9±1,0	4,6±1,1	4,6±0,9	0,954
Гиперхолестеринемия / Hypercholesterolemia				0,912
Да / Yes	17 (37 %)	7 (36,8 %)	10 (37,0 %)	
Нет / No	29 (63 %)	12 (63,2 %)	17 (63,0 %)	
QRISK3	2,1 [0,75;8,5]	2,1 [0,7;11,6]	2,4 [0,68;6,68]	0,605
NT-proBNP, пг/мл / NT-proBNP, pg/ml	2,75 [0,0;52,7]	25,7 [0,0;86,2]	0,0 [0,0;43,2]	0,242
NT-proBNP выше нормы / NT-proBNP level above the normal level	5 (10,9 %)	4 (21,1 %)	1 (3,7 %)	0,085*
NT-proBNP норма / Normal level of NT-proBNP	41 (89,1 %)	15 (78,9 %)	26 (96,3 %)	
sST-2, нг/мл / sST-2, ng/ml	33,34±11,2	43,6 [38,5;46,4]	25,6±5,5	0,0001**
Средняя толщина комплекса интима-медиа, мм / Average thickness of the intima-media complex, mm	0,717 [0,633;0,833] (n=39)	0,667 [0,621;0,796] (n=16)	0,764±0,149 (n=23)	0,263
Атеросклеротическая бляшка / Atherosclerotic plaque	n=39	n=16	n=23	0,425
Да / Yes	8 (20,5 %)	4 (25,0 %)	4 (17,4 %)	
Нет / No	31 (79,5 %)	12 (75,0 %)	19 (82,6 %)	
Скорость распространения пульсовой волны в аорте, м/с / Aortic pulse wave velocity, m/s	7,14 [6,73;8,74] (n=37)	7,61 [7,01;9,83] (n=14)	7,0 [6,68;8,62] (n=23)	0,077*
Диастолическая функция / Diastolic function	n=33	n=10	n=23	0,603
Да, нарушена по релаксационному типу / Yes, broken by the relaxation type	16 (48,5 %)	5 (50,0 %)	11 (47,8 %)	
Нет / No	17 (51,5 %)	5 (50,0 %)	12 (52,2 %)	
Фракция изгнания, % / Ejection fraction, %	63,5±3,8 (n=33)	64,0±3,6 (n=10)	64,0 [61,425;65,75] (n=23)	0,867
Гипертрофия левого желудочка / Left ventricular hypertrophy (n=33)	n=33	n=10	n=23	0,330
Да / Yes	7 (21,2 %)	3 (30,0 %)	4 (16,7 %)	
Нет / No	26 (78,8 %)	7 (70,0 %)	20 (83,3 %)	
Состояние створок аортального клапана / Condition of the aortic valve flaps	n=33	n=10	n=23	0,339
Норма / Normal	10 (30,3 %)	2 (20,0 %)	8 (34,8 %)	
Уплотнены / Compacted	23 (69,7 %)	8 (80,0 %)	15 (65,2 %)	
Состояние стенок аорты / Condition of the aortic walls	n=33	n=10	n=23	0,648
Норма / Normal	7 (21,2 %)	2 (20,0 %)	5 (21,7 %)	
Уплотнены / Compacted	26 (78,8 %)	8 (80,0 %)	18 (78,3 %)	

Примечание: NT-proBNP — N-терминальный фрагмент мозгового натрийуретического пептида. * — p<0,1, ** — p<0,05
Notes: NT-proBNP — N-terminal fragment of brain natriuretic peptide. * — p<0,1, ** — p<0,05

Среди традиционных факторов ССР у обследованных пациентов можно отметить высокую распространенность избыточной массы тела, курения, гиперхолестеринемии и артериальной гипертензии (табл. 2). У всех пациентов отсутствовали признаки ишемической болезни сердца и сердечной недостаточности. На ЭКГ у 10 (21,7%) пациентов зарегистрированы нарушения ритма, у 7 (15,2%) — нарушения проводимости. У 3 (6,5%) пациентов выявлена гипертрофия левого желудочка.

Выявлены взаимосвязи между уровнем NT-proBNP и лабораторными показателями активности заболевания: СОЭ ($R=0,432$, $p=0,003$), уровнем СРБ ($R=0,343$, $p=0,024$), уровнем ФНО α ($R=0,451$, $p=0,011$) и индексом ASDAS ($R=0,330$, $p=0,025$); выявлены взаимосвязи между уровнем ИЛ-6 и уровнем СРБ ($R=0,536$, $p=0,003$), уровнем ФНО- α ($R=0,458$, $p=0,01$).

Среднее значение уровня sST-2 составило $33,34 \pm 11,2$ нг/мл, уровень sST-2 выше порогового значения 35 нг/мл зафиксирован у 19 (41,3%) пациентов. Значимых взаимосвязей между уровнем sST2 и показателями активности СпА, факторами ССР (кроме возраста), параметрами ЭхоКГ, нарушениями ритма и/или проводимости на ЭКГ не обнаружено. У пациентов с уровнем sST2 выше среднего отмечалась более высокая СПВА ($p=0,036$).

Выделены группы пациентов с уровнем sST2 выше 35 нг/мл ($n=19$) и ниже 35 нг/мл ($n=27$). Средний возраст пациентов с уровнем sST2 выше 35 нг/мл составил $41,7 \pm 11,2$ год, в данной группе 16 (84,2%) мужчин и 3 (15,8%) женщины; 17 (89,5%) пациентов с АС и 2 (10,5%) с ПсА. Из 13 обследованных пациентов у 11 (84,6%) выявлено носительство HLA-B27. Средний возраст пациентов с уровнем sST2 ниже порогового значения составил $37,4 \pm 9,2$ года. В данной группе 20 (74,1%) мужчин и 7 (25,9%) женщин; 23 (85,2%) пациента с АС и 4 (14,8%) с ПсА. Из 19 обследованных пациентов у 16 (84,2%) выявлен HLA-B27. Характеристика СпА обследованных пациентов двух групп представлена в таблице 1, оценка ССР и состояния сердечно-сосудистой системы — в таблице 2. При сравнении исследованных показателей значимых различий не выявлено, однако у пациентов с уровнем sST-2 выше порогового значения обнаружена тенденция к более часто встречающемуся высокому уровню NT-proBNP и более высокой скорости распространения пульсовой волны в аорте ($p=0,085$ и $p=0,077$ соответственно). Вероятно, уровень sST2, превышающий пороговое значение, отражает раннее доклиническое изменение миокарда и сосудистой стенки — процессы ремоделирования.

Все пациенты с уровнем sST2 выше порогового значения принимали НПВП, из них 14 (73,7%) пациентов дополнительно получали синтетические базисные противовоспалительные препараты (БПВП), 9 (47,4%) — генно-инженерные биологические препараты (ГИБП), при этом 7 (36,8%) пациентам для контроля активности заболевания была необходима комбинация БПВП и ГИБП, 11 (57,9%) пациентам потребовалось дополнительное назначение пероральных глюкокортикоидов (ГК). Среди пациентов с уровнем sST2 ниже порогового

значения 26 (96,3%) принимали НПВП, 15 (55,6%) — БПВП, 7 (25,9%) — ГИБП. Комбинация БПВП и ГИБП была назначена 3 (11,1%) пациентам, пероральный прием ГК — 12 (44,4%) пациентам. У пациентов с высокой активностью заболевания и невозможностью достижения ремиссии на предшествующих этапах лечения, в связи с этим получающих ГИБП, отмечены более высокие уровни sST2 ($p=0,039$), что также может отражать уже начавшиеся процессы ремоделирования и фиброза миокарда.

Обсуждение

Одной из задач современной медицины является наиболее раннее выявление формирующейся в организме патологии, в связи с чем постоянно ведется поиск лабораторных маркеров, применение которых было бы максимально информативным. Особую сложность представляет выбор оптимального метода диагностики поражения сердечно-сосудистой системы, миокарда у коморбидных пациентов.

Обсуждается роль нескольких маркеров диагностики миокардиального стресса. NT-proBNP является более лабильным показателем и, согласно нашим результатам, зависит от активности системного воспаления в данное время. При АС изменения сердечно-сосудистой системы развиваются достаточно рано, еще до клинических проявлений, в связи с этим целесообразен поиск маркеров этого раннего поражения сердца и сосудистой стенки [14]. В литературе имеется недостаточно данных о роли sST2 в патогенезе сердечно-сосудистой патологии при СпА. В нашем исследовании уровни sST2, превышающие пороговое значение, выявлены у 41,3% пациентов без ССЗ в анамнезе, что может свидетельствовать об имеющихся изменениях в сердечно-сосудистой системе. При этом уровень sST2 не связан с лабораторными показателями активности системного воспаления в настоящее время, что отличается от имеющихся литературных данных как в случае изучения пациентов с АС [13]. При ревматоидном артрите информация о sST2 также противоречива: несмотря на отсутствие очевидной взаимосвязи уровня sST2 с показателями активности заболевания по данным некоторых исследований, отмечаются более низкие значения sST2 у пациентов с хорошим ответом на базисную терапию [16]. В ряде крупных исследований (CORONA, PHFS) продемонстрировано прогностическое значение уровня sST2 [10], в связи с чем для наиболее полной оценки значения уровня sST2 у пациентов со СпА требуется дальнейшее динамическое наблюдение с выделением пациентов с повышенным уровнем данного маркера в группу высокого риска.

Заключение

У 41,3% пациентов со СпА установлен уровень sST2, превышающий пороговое значение. Повышение уровня sST2 ассоциируется с увеличением скорости распространения пульсовой волны в аорте и повышением уровня NT-proBNP, что может свидетельствовать

о начавшихся процессах ремоделирования миокарда, фиброзе миокарда и начальных этапах развития сердечной недостаточности. Полученные новые данные свидетельствуют о целесообразности планирования и выполнения более крупных проспективных исследований пациентов со СпА для раннего выявления доклинических признаков поражения сердечно-сосудистой системы, процессов ремоделирования миокарда, оценки эффективности проводимой терапии.

Ограничения

Исследование проведено на небольшой выборке пациентов, взятых под наблюдение на разных сроках заболевания, разной длительности и различной терапии. Следует проявлять осторожность при экстраполяции полученных в настоящем исследовании результатов на всех пациентов со СпА.

Вклад авторов:

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

Дорогойкина К.Д. (ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1765-2737>): концепция и дизайн исследования, получение, анализ и интерпретация данных, написание текста статьи, утверждение итогового варианта текста рукописи

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

Федотов Э.А. (ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3563-5535>): получение, анализ и интерпретация данных

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

Author Contribution:

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

Dorogoykina K.D. (ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1765-2737>): research concept and design, obtaining, analyzing and interpreting data, writing article, approving the final version of the publication

Safarova K.N. (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8989-8405>): research concept and design, obtaining, analyzing and interpreting data

Fedotov E.A. (ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3563-5535>): obtaining, analyzing and interpreting data

Rebrov A.P. (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3463-7734>): research concept and design, obtaining, analyzing and interpreting data, writing article, approving the final version of the publication

Список литературы / References:

- Braun J., Krüger K., Manger B., et al. Cardiovascular Comorbidity in Inflammatory Rheumatological Conditions. *Dtsch Arztebl Int.* 2017; 114(12): 197-203. doi: 10.3238/arztebl.2017.0197.
- Tournadre A., Mathieu S., Soubrier M. Managing cardiovascular risk in patients with inflammatory arthritis: practical considerations. *Ther Adv Musculoskelet Dis.* 2016; 8(5): 180-191. doi: 10.1177/1759720X16664306.
- Ungprasert P., Srivali N., Kittanamongkolchai W. Risk of coronary artery disease in patients with ankylosing spondylitis: a systematic

review and meta-analysis. *Ann Transl Med.* 2015; 3(4): 51.

doi: 10.3978/j.issn.2305-5839.2015.02.05.

- Ter Maaten J.M., Damman K., Verhaar M.C., et al. Connecting heart failure with preserved ejection fraction and renal dysfunction: the role of endothelial dysfunction and inflammation. *Eur J Heart Fail.* 2016; 8(6): 588-598. doi: 10.1002/ehf.497.
- Mozos I., Malainer C., Horbańczuk J., et al. Inflammatory Markers for Arterial Stiffness in Cardiovascular Diseases. *Front Immunol.* 2017; 8: 1058. doi: 10.3389/fimmu.2017.01058.
- Heslinga S.C., Van Sijl A.M., De Boer K., et al. Tumor necrosis factor blocking therapy and congestive heart failure in patients with inflammatory rheumatic disorders: a systematic review. *Curr Med Chem.* 2015; 22(16): 1892-902. doi: 10.2174/0929867322666150209160701.
- Tsai W.C., Ou T.T., Yen J.H., et al. Long-term frequent use of non-steroidal anti-inflammatory drugs might protect patients with ankylosing spondylitis from cardiovascular diseases: a nationwide case-control study. *PLoS One.* 2015; 10(5): e0126347. doi: 10.1371/journal.pone.0126347.
- Lee J.L., Sinnathurai P., Buchbinder R., et al. Biologics and cardiovascular events in inflammatory arthritis: a prospective national cohort study. *Arthritis Res Ther.* 2018; 20(1): 171. doi: 10.1186/s13075-018-1669-x.
- Amin A., Chitsazan M., Navid H. Left ventricular systolic dysfunction in two patients with ankylosing spondylitis: What is the role of corticosteroids? *Eur J Rheumatol.* 2016; 3(4): 179-181. doi: 10.5152/eurjrheum.2016.15069.
- Камардинов Д.Х., Сонгуров Р.Н., Иошина В.И. и др. Растворимый ST2 — как биомаркер, инструмент стратификации риска и терапевтическая мишень у пациентов с хронической сердечной недостаточностью. *Кардиология.* 2020; 60(2): 111–121. <https://doi.org/10.18087/cardio.2020.2.n816>
- Kamardinov D.K., Songurov R.N., Ioshina V.I., et al. Soluble ST2 — as a biomarker, a tool for risk stratification and therapeutic target in patients with chronic heart failure. *Kardiologia.* 2020; 60(2): 111–121. <https://doi.org/10.18087/cardio.2020.2.n816> [In Russian]
- Dudek M., Kałużna-Oleksy M., Migaj J., et al. Clinical value of soluble ST2 in cardiology. *Adv Clin Exp Med.* 2020; 29(10): 1205–1210. doi:10.17219/acem/126049.
- Bartunek J., Delrue L., Van Durme F, et al. Nonmyocardial production of ST2 protein in human hypertrophy and failure is related to diastolic load. *J Am Coll Cardiol.* 2008; 52(25): 2166–2174. doi:10.1016/j.jacc.2008.09.027.
- Li X.L., Lin T.T., Qi C.Y., et al. Elevated serum level of IL-33 and sST2 in patients with ankylosing spondylitis: associated with disease activity and vascular endothelial growth factor. *J Investig Med.* 2013; 61(5): 848-51. doi: 10.2310/JIM.0b013e31828deed2.
- Ozkaramanli Gur D., Ozaltun D.N., Guzel S., et al. Novel Imaging Modalities in Detection of Cardiovascular Involvement in Ankylosing Spondylitis. *Scandinavian Cardiovascular Journal.* 2018; 52(6): 320-327. doi: 10.1080/14017431.2018.1551564
- Shen J., Shang Q., Wong C.K., et al. Carotid plaque and bone density and microarchitecture in psoriatic arthritis: the correlation with soluble ST2. *Sci Rep.* 2016; 6: 32116. doi: 10.1038/srep32116.
- Shi L.J., Liu C., Li J.H., et al. Elevated Levels of Soluble ST2 were Associated with Rheumatoid Arthritis Disease Activity and Ameliorated Inflammation in Synovial Fibroblasts. *Chin Med J.* 2018; 131: 316-322. doi: 10.4103/0366-6999.223847.

Е.В. Резник^{*1,2,3}, А.А. Пазова³, А.М. Дунаева³,
М.Э. Туршева³, Е.В. Селезнева^{1,2}



¹ — ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, кафедра пропедевтики внутренних болезней и лучевой диагностики лечебного факультета, Москва, Россия

² — ГБУЗ «ГКБ № 31» ДЗМ, Москва, Россия

³ — ГБУЗ «ГКБ имени В.М. Буянова», ДЗМ, Москва, Россия

ВТОРИЧНЫЙ СИНДРОМ ТАКОЦУБО У МОЛОДОЙ ПАЦИЕНТКИ ПОСЛЕ НЕЙРОХИРУРГИЧЕСКОГО ВМЕШАТЕЛЬСТВА

E.V. Reznik^{*1,2,3}, A.A. Pazova³, A.M. Dunaeva³,
M.E. Tursheva³, E.V. Selezneva^{1,2}

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

² — City Clinical Hospital № 31 of Healthcare Department of Moscow, Moscow, Russia

³ — City Clinical Hospital n.a. V.M. Buyanov of Healthcare Department of Moscow, Moscow, Russia

Takotsubo Syndrome in a Young Patient After a Neurosurgical Operation

Резюме

Синдром такоцубо (кардиомиопатия такоцубо, стрессиндуцированная кардиомиопатия, транзиторная кардиальная дисфункция) — клинический синдром, характеризующийся остро возникающей, обратимой систолической дисфункцией левого (реже правого) желудочка сердца, развивающийся в условиях отсутствия стенозирующего атеросклеротического поражения или тромбоза коронарных артерий. В статье приводится клинический случай развития синдрома такоцубо, развившегося после нейрохирургической операции. **Цель наблюдения:** продемонстрировать случай развития синдрома такоцубо у молодой пациентки в раннем послеоперационном периоде. **Основные положения:** пациентка 21 года находилась на стационарном лечении в отделении нейрохирургии в связи с сохраняющимся в течение года после оперативного вмешательства болевым синдромом в области левого локтевого сустава с иррадиацией в 4, 5 пальцы левой руки, нарушением функции левого локтевого сустава. Проведена декомпрессия левого локтевого нерва на уровне кубитального канала с его транспозицией. В послеоперационном периоде течение заболевания осложнилось развитием стресс-индуцированной кардиомиопатии, подтвержденной результатами лабораторного обследования, электрокардиографии, эхокардиографии, а также отсутствием атеросклеротических изменений коронарных артерий по данным коронароангиографии. **Заключение.** Ранний послеоперационный период может осложниться развитием синдрома такоцубо, в т.ч. после нейрохирургических вмешательств у пациентов молодого возраста.

Ключевые слова: синдром апикального баллонирования, синдром такоцубо, стресс-индуцированная кардиомиопатия, сердечная недостаточность, периоперационный период, послеоперационные осложнения

Благодарности

Авторы благодарят заведующего отделения рентгенохирургии ГБУЗ ГКБ им. В.М. Буянова ДЗМ, д.м.н. Миронкова Алексея Борисовича, ассистента кафедры госпитальной терапии № 2 Лазарева Владимира Андреевича, ассистента кафедры пропедевтики внутренних болезней ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова МЗ РФ Луценко Альфию Раисовну за помощь в подготовке работы к публикации

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 07.10.2021 г.

Принята к публикации 04.02.2022 г.

Для цитирования: Резник Е.В., Пазова А.А., Дунаева А.М. и др. ВТОРИЧНЫЙ СИНДРОМ ТАКОЦУБО У МОЛОДОЙ ПАЦИЕНТКИ ПОСЛЕ НЕЙРОХИРУРГИЧЕСКОГО ВМЕШАТЕЛЬСТВА. Архивъ внутренней медицины. 2022; 12(3): 228-233. DOI: 10.20514/2226-6704-2022-12-3-228-233. EDN: XESBRI

*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>

Abstract

Cardiomyopathy syndrome (stress-cardiomyopathy) is an acute reversible systolic dysfunction of left (or rare right) ventricle without stenotic atherosclerosis and/or thrombosis of coronary artery. We are presenting a case of stress-cardiomyopathy after the neurosurgery. **Aim:** The aim of this observation is to demonstrate a case of takotsubo syndrome in a young patient in the early postoperative period. **Key points:** A 21-years-old woman was hospitalized in the neurosurgery department. Hospitalization was performed due to persistent pain in the left elbow joint with irradiation to left 4 & 5 hand fingers as well as dysfunction of the left elbow joint, as a result of previous surgical intervention for a fracture one year before. Due to the lack of a positive effect from conservative therapy, it was decided to conduct a second surgical treatment. Decompression of the left ulnar nerve was performed at the level of the cubital canal with its transposition. This was complicated by the development of takotsubo syndrome in the postoperative period, confirmed by echocardiography, ECG, as well as the absence of atherosclerotic changes in the coronary artery according to coronary angiography. **Conclusion:** The early postoperative period may complicate of development of takotsubo syndrome, in the neurosurgical operations and in the young age too.

Key words: apical ballooning syndrome, takotsubo cardiomyopathy, stress-induced cardiomyopathy, heart failure, postoperative period, postoperative complications

Acknowledgements

The authors would like to thank the head of the X-ray surgery department of the City Clinical Hospital named after V.M. Buyanova, MD Aleksey B. Mironkov, Assistant of the Department of Hospital Therapy № 2 Vladimir A. Lazarev, Assistant of the Department of Propaedeutics of Internal Diseases N.I. Pirogov of the Ministry of Health of the Russian Federation Alfiya R. Lutsenko for help in preparing the work for publication

Conflict of interests

The authors declare no conflict of interests

Sources of funding

The authors declare no funding for this study

Article received on 07.10.2021

Accepted for publication on 04.02.2022

For citation: Reznik E.V., Pazova A.A., Dunaeva A.M. et al. Takotsubo Syndrome in a Young Patient After a Neurosurgical Operation. The Russian Archives of Internal Medicine. 2022; 12(3): 228-233. DOI: 10.20514/2226-6704-2022-12-3-228-233. EDN: XESBRI

АД — артериальное давление, КАГ — коронароангиография, ЛЖ — левый желудочек, МЖП — межжелудочковая перегородка, ПЖ — правый желудочек, СДЛА — систолическое давление в легочной артерии, ФВ — фракция выброса, ЭКГ — электрокардиография, ЭхоКГ — эхокардиография

Кардиомиопатия такоцубо (стресс-индуцированная кардиомиопатия, синдром шаровидной верхушки, ампульная кардиомиопатия, синдром разбитого сердца) — клинический синдром, характеризующийся остро возникающей, обратимой систолической дисфункцией левого (реже правого) желудочка (ЛЖ, ПЖ) сердца, развивающийся в условиях отсутствия стенозирующего атеросклеротического поражения коронарных артерий, которая проходит самостоятельно в течение нескольких дней-недель [1, 2]. В последнее время эксперты Европейского общества кардиологов (ESC) рекомендуют использовать определение «синдром такоцубо», избегая термина «кардиомиопатия» [1, 3, 4]. Впервые синдром такоцубо был описан Sato и соавт. в 1990 г. [5]. В переводе с японского «такоцубо» (Takotsubo) — это ловушка для осьминогов в форме горшка. Похожую форму приобретает левый желудочек сердца при данной патологии, когда базальные сегменты сокращаются на фоне относительного гипокинеза или дискинеза апикальных сегментов [1]. Заболевание провоцируется физическим или психологическим перенапряжением (первичный синдром такоцубо). Если заболевание развивается на фоне тяжелой внесердечной патологии, оперативного лечения, его расценивают как вторичный синдром такоцубо. Как правило, пациенты с синдромом такоцубо поступают в стационар с неправильным диагнозом «острый коронарный синдром».

Частота встречаемости синдром такоцубо приблизительно 0,00006 % населения, примерно 1–2 % среди пациентов с инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST [6]. Чаще синдром такоцубо возникает у женщин (80–90 %), чем у мужчин, средний возраст пациентов — 61 — 76 лет [1]. Случаи возникновения данной патологии у пациентов молодого возраста единичные.

Клинический случай

В нейрохирургическое отделение в плановом порядке поступила пациентка 21 года с жалобами на периодически возникающие боли в области левого локтевого сустава с иррадиацией в 4, 5 пальцы левой руки, нарушение функции сустава. За 12 месяцев до настоящей госпитализации проведено оперативное лечение по поводу перелома лучевой кости, через месяц после которого появились вышеуказанные жалобы. Принято решение о проведении оперативного лечения — декомпрессии левого локтевого нерва на уровне кубитального канала с его транспозицией, в связи с отсутствием эффекта от консервативной терапии. За 3 года до настоящей госпитализации диагностирован хронический гастрит, многоузловой зоб, гипотиреоз. Постоянно принимает левотироксин натрия 25 мкг/сутки. Факторов сердечно-сосудистого риска и вредных привычек у пациентки не было.

При поступлении в нейрохирургическое отделение состояние удовлетворительное. Телосложение правильное, индекс массы тела (ИМТ) 27 кг/м². Признаки отека не выявлялись. При аускультации легких дыхание везикулярное, побочные дыхательные шумы не выслушивались. Тоны сердца ясные, ритм правильный с частотой сердечных сокращений (ЧСС) 80 в минуту. Артериальное давление (АД) 110/70 мм рт.ст. После успешного проведения хирургического вмешательства под общей анестезией, пациентка переведена под наблюдение в отделение интенсивной терапии. Через 10 часов послеоперационного периода, у пациентки появились жалобы на одышку, боли давящего характера в грудной клетке продолжительностью более 20 минут, ощущение сердцебиения, снижение АД до 80/40 мм рт.ст.

На электрокардиограмме (ЭКГ) выявлены элевация сегмента ST в отведениях I, aVL, депрессия ST в III, aVF, V1-V5 (рис. 1).

При проведении эхокардиографии (ЭхоКГ) выявлены нормальная толщина стенок ЛЖ, зоны нарушенной локальной сократимости миокарда ЛЖ в виде дискинеза передней стенки, межжелудочковой перегородки (МЖП), боковой и нижней стенки на апикальном и среднем уровнях; снижение фракции выброса (ФВ) ЛЖ до 29% по Симпсону, а также признаки умеренной легочной гипертензии: систолическое давление в легочной артерии (СДЛА) 46 мм рт.ст. (рис. 2).

При лабораторном исследовании выявлено увеличение тропонина до 0,71 мкг/л (норма 0 — 0,1 мкг/л), N-концевого предшественника мозгового натрийуретического пептида — 3280 нг/л (норма 12-133 нг/л), повышение холестерина до 5,4 ммоль/л, холестерина липопротеидов низкой плотности до 3,28 ммоль/л, фибриногена до 5,01 г/л, D-димера до 1231 мкг/л, СОЭ до 46 мм/час без клинически значимых изменений остальных показателей.

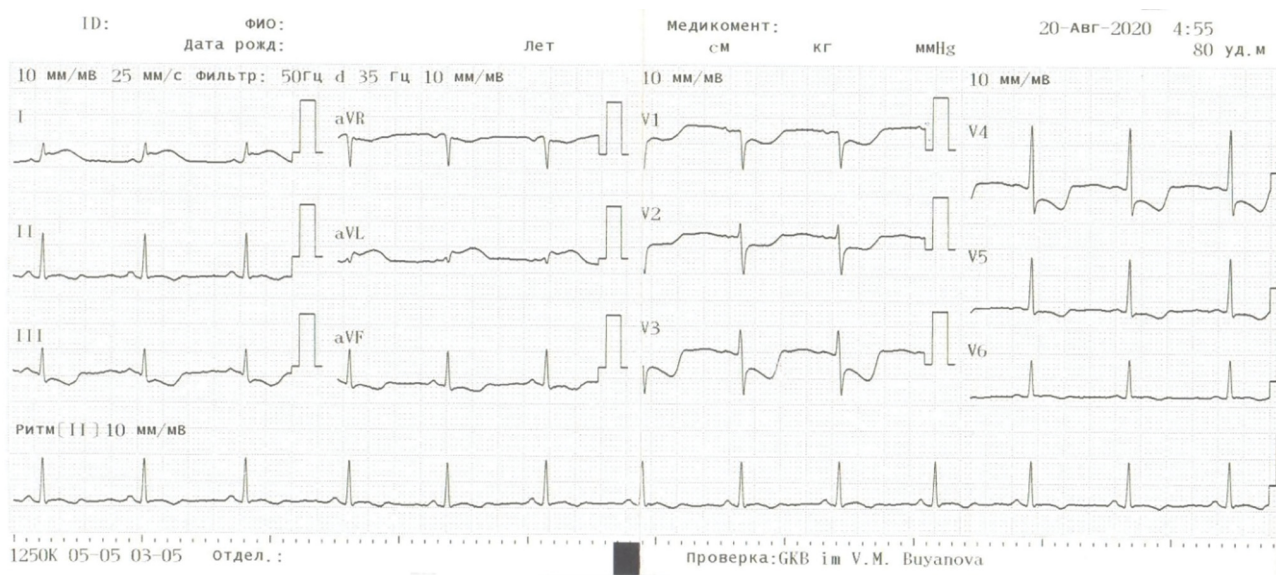


Рисунок 1. ЭКГ пациентки через 10 часов после оперативного лечения: депрессия сегмента ST и отрицательный зубец T в отведениях III, aVF, V1-5, элевация ST в отведениях I, aVL

Figure 1. ECG of the patient 10 hours after surgery: ST segment depression and negative T wave in leads III, aVF, V1-5, ST elevation in leads I, aVL

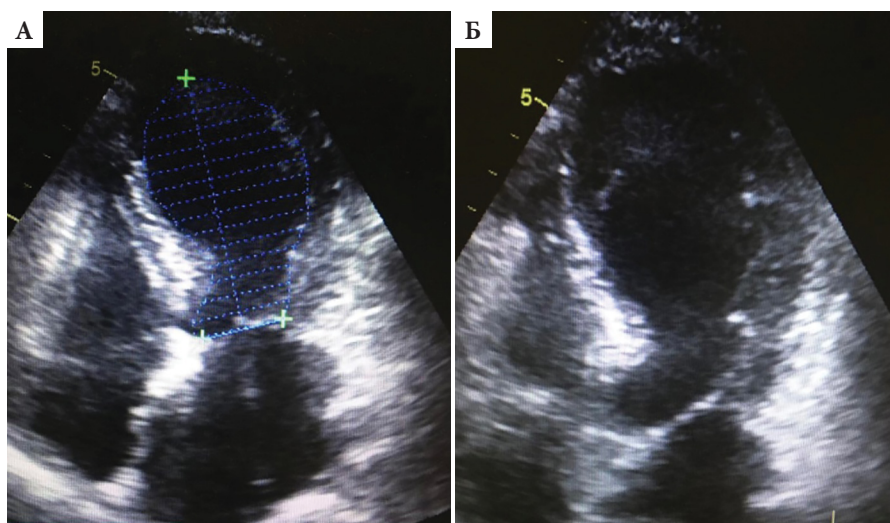


Рисунок 2. Эхокардиография пациентки в послеоперационном периоде, после возникновения болевого синдрома в грудной клетке, В-режим, систола, «шаровидное вздутие» верхушки: А — апикальная 4-камерная позиция, Б — апикальная 5-камерная позиция

Figure 2. Echocardiography of a patient in the postoperative period, after the onset of pain in the chest, apex ballooning, B-mode, systole: А — apical 4-chamber position, Б — apical 5-chamber position

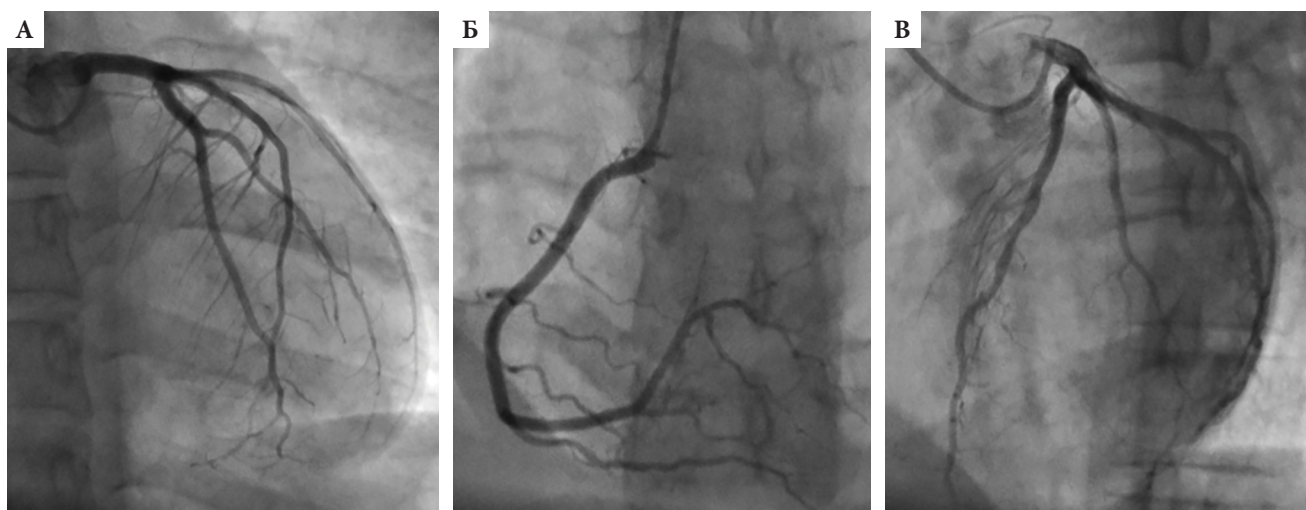


Рисунок 3. Интактные коронарные артерии при проведении экстренной КАГ. А. Левая коронарная артерия: прямая проекция, 0°. Б. Левая коронарная артерия: левая косая проекция, 45°. В. Правая коронарная артерия: левая косая проекция, 30°.

Figure 3. Intact coronary arteries during emergency coronarography. A. Left coronary artery: AP view, 0°. B. Left coronary artery: left oblique view, 45°. Right coronary artery: left oblique view, 30°.

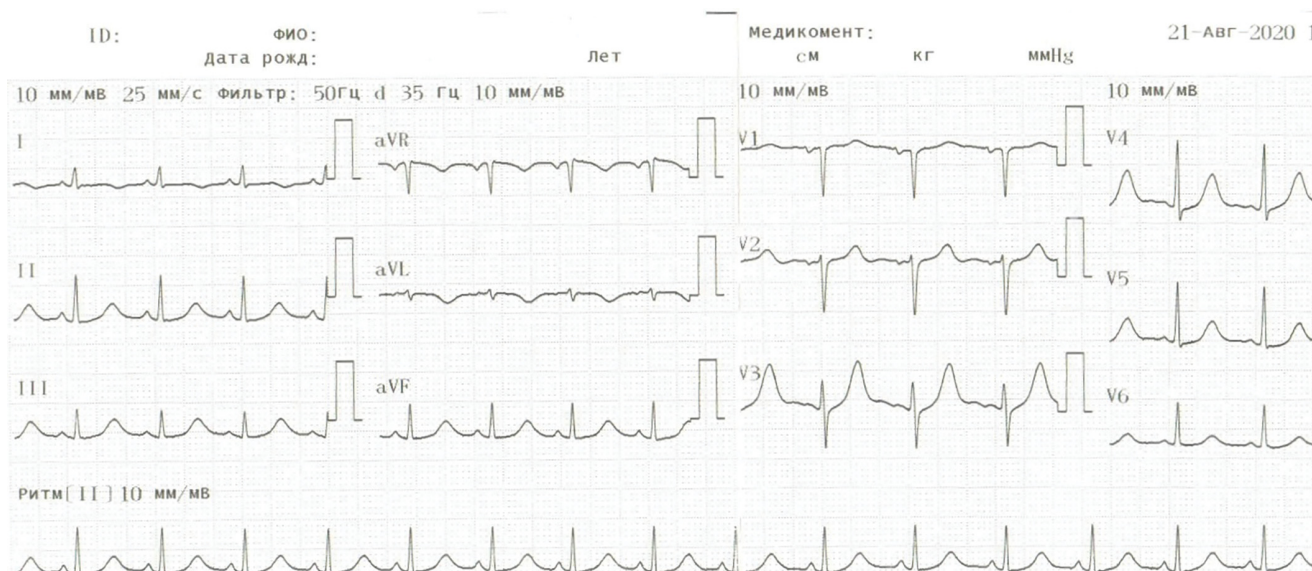


Рисунок 4. ЭКГ пациентки на 6-е сутки послеоперационного периода. Регресс патологических изменений: возвращение сегмента ST к изолинии и положительный зубец T в отведениях I, III, aVL, aVF, V1-5.

Figure 4. ECG of the patient on the 6th day of the postoperative period. Regression of pathological changes: return of the ST segment to the isoelectric line in leads III, aVF, V1-5, I, aVL, positive T wave in these leads

При коронароангиографии (КАГ) атеросклеротических изменений, тромбоза коронарных артерий, разрыва бляшки, диссекции интимы не выявлено (рис. 3).

Учитывая выявленные при проведении ЭхоКГ признаки умеренной легочной гипертензии (СДЛА 46 мм рт.ст.), повышение D-димера, пациентке проведены ультразвуковая доплерография вен нижних конечностей и ангиопульмонография, при которых признаков венозного тромбоза и тромбоэмболии легочной артерии не выявлено.

Пациентке назначены бета-адреноблокатор (бисопролол в дозе 2,5 мг в сутки) и ацетилсалициловая кислота в дозе 75 мг в сутки. Через 48 часов, учитывая

удовлетворительное состояние пациентки и полное нивелирование клинической симптоматики, нормализацию уровня тропонина крови, пациентка переведена в отделение нейрохирургии.

На 6-е сутки послеоперационного периода выявлена нормализация N-концевого предшественника мозгового натрийуретического пептида, на ЭКГ зарегистрирован регресс выявленных патологических изменений (рис. 4), при ЭхоКГ выявлено восстановление локальной сократимости миокарда ФВ ЛЖ.

При массовом параллельном секвенировании сухих пятен крови мутаций в генах *ACTC1*, *DES*, *FLNC*, *GLA*, *LAMP2*, *MYBPC3*, *MYH7*, *MYL2*, *MYL3*, *PLN*,

PRKAG2, PTPN11, TNNC1, TNNI3, TNNT2, TPM1, TTR не выявлено.

На основании клинико-лабораторно-инструментальных данных исключены острый инфаркт миокарда, миокардит. С учетом обратимости нарушений локальной сократимости, нормализации ФВ ЛЖ, N-концевого предшественника мозгового натрийуретического пептида (NT-proBNP), тропонина, регресса ЭКГ-изменений, пациентке установлен диагноз стресс-индуцированной кардиомиопатии (такоцубо).

Пациентка на 8-е сутки выписана в удовлетворительном состоянии под амбулаторное наблюдение врача-кардиолога.

В течение 2 лет наблюдения рецидива симптоматики у пациентки не отмечалось.

Обсуждение

У молодой пациентки непосредственно после нейрохирургического вмешательства развилась картина ангинозных болей, острой левожелудочковой сердечной недостаточности, гипотония, ЭКГ-признаки и лабораторные признаки острого повреждения миокарда, нарушение локальной сократимости миокарда левого желудочка, выходящие за пределы зоны кровоснабжения определенной коронарной артерии, систолическая дисфункция миокарда при интактных коронарных артериях.

У описанной пациентки имеются все диагностические критерии синдрома такоцубо согласно рекомендациям Ассоциации по сердечной недостаточности в составе Европейского общества кардиологов (ESC) 2016 года [6]:

1. Преходящие локальные нарушения сократимости миокарда ЛЖ, которым часто, но не всегда, предшествует стрессовый пусковой фактор (эмоциональный или физический).

¹ 1. **Панель генетических маркеров кардиомиопатий:** ACTC1 (actin alpha cardiac muscle 1) альфа-актин сердечной мышцы 1; DES (desmin) десмин; FLNC (filamin C) филламин C; GLA (alpha galactosidase A) α-галактозидаза A; LAMP2 (lysosomal-associated membrane protein 2) Связанный с лизосомами мембранный белок 2; MYBPC3 (myosin binding protein C3) миозин-связывающий белок C3; MYH7 (myosin heavy chain 7) тяжелая цепь миозина 7; MYL2 (myosin regulatory light chain 2) регуляторная легкая цепь белка миозина 2; MYL3 (myosin regulatory light chain 3) регуляторная легкая цепь белка миозина 3; PLN (phospholamban) фосфоламбан; PRKAG2 (protein kinase AMP-activated non-catalytic subunit gamma 2) активируемая протеинкиназой AMP некаталитическая субъединица гамма 2; PTPN11 (protein tyrosine phosphatase non-receptor type 11) протеинтирозинфосфатаза нерецепторного типа 11; TNNC1 (troponin C1, slow skeletal and cardiac type) тропонин C1, медленный скелетный и сердечный тип; TNNI3 (troponin I3, cardiac type) тропонин I3, сердечный тип; TNNT2 (troponin T2, cardiac type) тропонин T2, сердечный тип; TPM1 (tropomyosin 1) тропомиозин 1; TTR (transthyretin) транстиретин

2. **Критерии стратификации риска кардиальных осложнений (в том числе острой левожелудочковой недостаточности, злокачественных аритмий и разрывов миокарда) при синдроме такоцубо [1].** Большие факторы риска неблагоприятного исхода:

- возраст 75 лет и старше;
- систолическое АД <110 мм рт. ст.;
- отек легких;
- ЖТ, ФЖ, обморок, не объяснимый другими причинами;

2. Локальные нарушения сократимости выходят за пределы зоны кровоснабжения одной коронарной артерии и проявляются циркулярной дисфункцией вовлеченных участков сердечной мышцы.
3. Отсутствие приводящего к развитию инфаркта миокарда атеросклеротического поражения венечной артерии, включая острый разрыв бляшки, тромбоз, диссекцию венечной артерии, и других патологических состояний (например, гипертрофическая кардиомиопатия, вирусный миокардит), которые могли стать причиной преходящей дисфункции ЛЖ.
4. Новые обратимые изменения ЭКГ (элевация сегмента ST, депрессия сегмента ST, инверсия зубца T и/или удлинение интервала QTc) в течение острой фазы.
5. Значимое повышение уровня натрийуретических пептидов (BNP или NT-proBNP) во время острой фазы.
6. Относительно небольшое по сравнению с распространенностью миокардиальной дисфункции повышение уровня сердечного тропонина.
7. Восстановление функции миокарда по данным визуализирующих методов при последующем наблюдении [1].

В описанном клиническом случае триггером для развития кардиомиопатии такоцубо у пациентки послужила нейрохирургическая операция декомпрессии левого локтевого нерва на уровне кубитального канала с его транспозицией. В связи с этим можно говорить о вторичном синдроме такоцубо у данной пациентки на фоне другого (неврологического) заболевания. При первичном (вызванном эмоциональным или физическим стрессом) синдроме такоцубо причиной обращения за медицинской помощью становятся именно кардиальные симптомы. Часть случаев синдрома такоцубо выявляется среди пациентов, госпитализированных по поводу других заболеваний терапевтического, хирургического, гинекологического и даже психиатрического

- ФВ ЛЖ <35%;
- градиент давления в выносящем тракте ЛЖ 40 мм рт. ст. и выше. (Казалось бы, его появление, отражая высокую сократимость интактного миокарда, указывает на резервы систолической функции ЛЖ. Но обструкция путей оттока, определенную роль в развитии которой играет и переднесистолическое движение передней митральной створки с митральной регургитацией той или иной степени выраженности, чревато развитием внутрижелудочковой регургитации крови в растянутую акинетичную/дискинетичную верхушку и усугублением левожелудочковой недостаточности.)
- умеренная или тяжелая митральная регургитация;
- тромбоз верхушки ЛЖ;
- разрыв МЖП;
- разрыв свободной стенки ЛЖ.

Малые факторы риска:

- возраст 70–75 лет;
- удлинение интервала QTc до 500 мс и более;
- патологические зубцы Q;
- элевация сегмента ST, сохраняющаяся 3 суток и более;
- ФВ ЛЖ 35–45%;
- наличие физического стрессора;
- уровень BNP 600 пг/мл и более;
- уровень NT-proBNP 2000 пг/мл и более;
- сопутствующая обструктивная коронарная патология;
- вовлечение обоих желудочков.

Маркером высокого риска является наличие хотя бы **одного большого или двух малых критериев**.

профиля [1]. В литературе имеются описания синдрома такоцубо на фоне такой неврологической патологии, как инсульты, субарахноидальные кровоизлияния, острые нервно-мышечные кризы, энцефалит, эпилептические припадки, энцефалопатия [2].

Отечественными исследователями описаны три клинических случая развития кардиомиопатии после индукции общей анестезией, что составило 0,04 % от всех проведенных анестезий в течение года [7]. Эти случаи, как и описанный нами, свидетельствуют о необходимости строгого контроля показателей гемодинамики у пациентов в раннем послеоперационном периоде, проведении ЭКГ, при необходимости — ЭхоКГ, информировании анестезиологов о возможности возникновения синдрома такоцубо, диагностической и лечебной тактике при данном состоянии.

Риск развития кардиальных осложнений при синдроме такоцубо (в том числе кардиогенного шока, злокачественных аритмий и даже разрыва миокарда), которые наблюдаются примерно у половины пациентов, [3, 4], у данной пациентки был высокий (Приложение 2): имелись 2 больших (систолическое АД <110 мм рт. ст., ФВ ЛЖ <35 %) и 1 малый (0 уровень NT-proBNP 2000 пг/мл и более) факторы риска неблагоприятного исхода.

Клиническая картина кардиомиопатии такоцубо является транзиторной и в описанном клиническом случае разрешилась у пациентки в течение 6 дней. Медикаментозная терапия на начальном этапе лечения обычно включает стандартную терапию систолической сердечной недостаточности. Данной пациентке, в связи с гипотонией, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (также как и блокаторы рецепторов ангиотензина II, ингибиторы рецепторов ангиотензина/неприлизина), диуретики не назначались, были рекомендованы низкие дозы бета-адреноблокатора и дезагреганты в течение 4 недель.

Ежегодная частота рецидива синдрома такоцубо в течение первых нескольких лет составляет 2,9 % [1]. У нашей пациентки в течение 2 лет наблюдения рецидива не отмечалось.

Заключение

Описан случай развития кардиомиопатии такоцубо в раннем послеоперационном периоде после нейрохирургического вмешательства. Подобные случаи встречаются крайне редко, особенно у пациентов молодого возраста. Прогноз при своевременной диагностике и адекватной терапии, как правило, благоприятный.

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 публикации; написание текста рукописи; обзор публикаций по теме статьи; взаимодействие с редакцией в процессе подготовки публикации и печати

Пазова А.А. (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-1194-8281>): написание проекта рукописи; обзор публикаций по теме статьи

Дунаева А.М. (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-2125-5278>): ведение пациентки, предоставление иллюстративного материала; коррекция рукописи

Туршева М.Э. (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-1484-6141>): ведение пациентки, предоставление иллюстративного материала; коррекция рукописи

Селезнева Е.В. (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-8926-6435>): написание проекта рукописи; обзор публикаций по теме 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

Reznik E.V. (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-7479-418X>): article 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

Pazova A.A. (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-1194-8281>): writing a draft manuscript; review of publications on the topic of the article

Dunaeva A.M. (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-2125-5278>): case management, provision of illustrative material; correction of the manuscript

Tursheva M.E. (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-1484-6141>): case management, provision of illustrative material; correction of the manuscript

Selezneva E.V. (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-8926-6435>): writing a draft manuscript; review of publications on the topic of the article

Список литературы/ References:

1. Резник Е.В., Селиванов А.И., Устюжанин Д.В. и др. Кардиомиопатии. Москва: РНИМУ им. Н.И. Пирогова; 2020; 248 с, УДК 616.127(075.8), ББК 54.101я73, К219, ISBN 978-5-88458-505-8. Reznik E.V., Selivanov A.I., Ustyuzhanin D.V. Cardiomyopathy. Moscow: RNIMU n.a. N.I. Pirogov; 2020; 248p. [In Russian], ISBN 978-5-88458-505-8.
2. Baker C., Muse J., Taussky P. Takotsubo Syndrome in Neurologic Disease. *World neurosurgery*. 2021; 149: 26-31. doi: 10.1016/j.wneu.2021.01.139.
3. Ghadri J.R., Wittstein I.S., Prasad A. International Expert Consensus Document on Takotsubo Syndrome (Part I): Clinical Characteristics, Diagnostic Criteria, and Pathophysiology. *Eur Heart J*. 2018; 39(22): 2032-46. doi: 10.1093/eurheartj/ehy076.
4. Ghadri J.R., Wittstein I.S., Prasad A. International Expert Consensus Document on Takotsubo Syndrome (Part II): Diagnostic Workup, Outcome, and Management. *Eur Heart J*. 2018; 39(22): 2047-62. doi: 10.1093/eurheartj/ehy077.
5. Sato H., Tateishi H., Uchida T. Takotsubo-type cardiomyopathy due to multivessel spasm. In: Kodama K., Haze K., Hon M., editors. *Clinical Aspect of Myocardial Injury: From Ischemia to Heart Failure*. Tokyo, Japan: Kagakuhyouronsha; 1990. p. 56-64.
6. Lyon A.R., Bossone E., Schneider B. Current state of knowledge on Takotsubo syndrome: a Position Statement from the Taskforce on Takotsubo Syndrome of the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. *Eur J Heart Fail*. 2016; 18(1): 8-27. doi: 10.1002/ehf.424.
7. Климов А.А., Булдаков М.Ю., Грицкевич М.В. и др. Три клинических случая синдрома такоцубо после индукции общей анестезии. *Альманах клинической медицины*. 2019; 47(3): 236-43. doi: <https://doi.org/10.18786/2072-0505-2019-47-032>. Klimov A.A., Buldakov M.Yu., Gritskovich M.V. Takotsubo syndrome after induction of general anesthesia: three clinical cases. *Almanac of Clinical Medicine*. 2019; 47(3): 236-243. [In Russian]. <https://doi.org/10.18786/2072-0505-2019-47-032>

Е.Ю. Кудашкина*¹, Л.Ю. Ильченко¹, И.Г. Федоров^{1,2}

¹— Кафедра госпитальной терапии имени академика Г.И. Сторожакова ЛФ Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва, Россия

²— Государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Городская клиническая больница имени В.М. Буянова» Департамента здравоохранения города Москвы, Москва, Россия

ТЕЧЕНИЕ АЛКОГОЛЬНОГО ЦИРРОЗА ПЕЧЕНИ У ПАЦИЕНТА С COVID-19

E.Yu. Kudashkina*¹, L.Yu. Ilchenko^{1,2}, I.G. Fedorov^{1,2}

¹— Department of Hospital Therapy named after Academician G.I. Storozhakov Medical Faculty, Moscow, Russia

²— State Clinical hospital named after V.M. Buyanov, Moscow, Russia

The Course of Alcoholic Cirrhosis of The Liver in a Patient with COVID-19

Резюме

В статье приведены особенности течения цирроза печени (ЦП) у пациента с новой коронавирусной инфекцией. У пациента отсутствовали характерные респираторные симптомы COVID-19 (новой коронавирусной инфекции), а поводом для амбулаторного обследования на наличие РНК SARS-CoV-2 (severe acute respiratory syndrome coronavirus — коронавирус тяжелого острого респираторного синдрома) послужил контакт с заболевшими COVID-19 родственниками. Ранее пациент Е. находился на стационарном обследовании и лечении по поводу нарастания живота в объеме на фоне длительной алкоголизации, был установлен диагноз ЦП алкогольной этиологии класса В по Чайлд-Пью. Проведена консервативная терапия, пациент был выписан с регрессом асцита. В течение недели после идентификации SARS-CoV-2 у пациента Е. были выявлены признаки декомпенсации ЦП в виде нарастания живота в объеме, что потребовало стационарного лечения, в период которого выявлен тромбоз воротной вены (ТВВ) и прогрессирование **стадии** хронического заболевания печени (ХЗП) в постковидном периоде. Представлены литературные данные о 30-дневной летальности у пациентов с ЦП на фоне COVID-19, а также собственные наблюдения на примере 580 пациентов, проходивших лечение в ГБУЗ «Городской клинической больницы имени В.М. Буянова» (ГКБ им. В.М. Буянова) за период 01.04.2020-01.10.2021гг. Рассмотрены осложнения новой коронавирусной инфекции у пациентов с ХЗП, методы их коррекции. Наше наблюдение демонстрирует социальную значимость проблемы заболеваемости COVID-19 у пациентов с ЦП, необходимость скрининга на COVID-19 при наличии эпизодов декомпенсации, а также активной профилактики инфекции у данных пациентов.

Ключевые слова: COVID-19, хронические заболевания печени, постковидный синдром

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 02.02.2022 г.

Принята к публикации 09.03.2022 г.

Для цитирования: Кудашкина Е.Ю., Ильченко Л.Ю., Федоров И.Г. ТЕЧЕНИЕ АЛКОГОЛЬНОГО ЦИРРОЗА ПЕЧЕНИ У ПАЦИЕНТА С COVID-19. Архивъ внутренней медицины. 2022; 12(3): 234-239. DOI: 10.20514/2226-6704-2022-12-3-234-239. EDN: YUXAUO

Abstract

This article presents the features of the course of liver cirrhosis (LC) in a patient with a new coronavirus infection. The patient had no specific respiratory symptoms of COVID-19 (CoronaVirus Disease 2019), and the reason for outpatient examination for SARS-CoV-2 (severe acute respiratory syndrome coronavirus) RNA was the presence of these symptoms in relatives. Previously, patient E. had been undergoing in-patient examination and treatment for abdomen volume build-up against the background of prolonged alcoholization, and was diagnosed with alcoholic

*Контакты: Екатерина Юрьевна Кудашкина, e-mail: fire0808@mail.ru

*Contacts: Contacts: Ekaterina Yu. Kudashkina, e-mail: fire0808@mail.ru

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-8819-8511>

class B LC according to Child-Pugh classification. Conservative therapy was administered, and the patient was discharged with regression of ascites. Within a week after SARS-CoV-2 identification, patient E. showed signs of LC decompensation in the form of increasing abdominal volume, which required repeated inpatient treatment, during which portal vein thrombosis (PVT) and progression of chronic liver disease (CLD) in the post-coid period were revealed. Literature data on 30-day mortality in patients with LC against COVID-19 background are presented, as well as my own observations on the example of 580 case histories. Complications of new coronavirus infection in patients with CLD, methods of their correction are considered here. This observation demonstrates the social significance of the problem of COVID-19 incidence in patients with LC, the necessity for screening for COVID-19 in case of the presence of decompensation episodes, as well as active prevention of infection in these patients.

Key word: COVID-19, chronic liver disease, postcovid syndrome

Conflict of interests

The authors declare no conflict of interests

Sources of funding

The authors declare no funding for this study

Article received on 02.02.2022

Accepted for publication on 09.03.2022

For citation: Kudashkina E.Yu., Ilchenko L.Yu., Fedorov I.G. The Course of Alcoholic Cirrhosis of The Liver in a Patient with COVID-19. The Russian Archives of Internal Medicine. 2022; 12(3): 234-239. DOI: 10.20514/2226-6704-2022-12-3-234-239. EDN: YUXAUO

АБП — алкогольная болезнь печени; АСТ — аспартатаминотрансфераза; АЛТ — аланинаминотрансфераза; ГГТП — гамма-глутамилтрансфераза; ЩФ — щелочная фосфатаза; ВВ — воротная вена; ВОЗ — Всемирная организация здравоохранения; ВРВП — варикозно-расширенные вены пищевода; КТ ОГК — компьютерная томография органов грудной клетки; ПГ — портальная гипертензия; ТВВ — тромбоз воротной вены; УЗДГ — ультразвуковая доплерография; УЗИ — ультразвуковое исследование; ХАИ — хроническая алкогольная интоксикация; ХЗП — хронические заболевания печени; ЦП — цирроз печени; ASLF — - Acute-on-chronic liver failure, острая печеночная недостаточность на фоне хронической; COVID-19 — CoronaVirus Disease, коронавирусная инфекция 2019 года; IL — interleukin, интерлейкин; MELD — Model for End-Stage Liver Disease; N — normal, норма; SARS-CoV-2 — severe acute respiratory syndrome coronavirus, коронавирус тяжелого острого респираторного синдрома; TNF- α — Tumor necrosis factor alpha, фактор некроза опухолей альфа

Актуальность

Пандемия COVID-19, вызванная SARS-CoV-2, начиная с марта 2020 года быстро распространилась во всем мире. На сегодняшний день, новая коронавирусная инфекция унесла жизни более 5 миллионов человек [1].

COVID-19 относится к заболеваниям с вовлечением преимущественно органов дыхания. Однако, вирус может поражать различные органы и системы организма, в т.ч. желудочно-кишечный тракт и печень. Среди основных механизмов повреждения печени при COVID-19 выделяют: прямое цитотоксическое действие вируса на холангициты и гепатоциты; иммунно-опосредованное в результате системного воспалительного ответа; лекарственно-индуцированное повреждение (гепатотоксическое действие антибактериальных и противовирусных препаратов, нестероидных противовоспалительных средств, глюкокортикостероидов и др.); ишемию в результате микроангиопатий, микротромбозов на фоне эндотелиальной дисфункции [2-5].

По данным международной коллаборации ученых «Глобальное, региональное и национальное бремя цирроза 2017» Россия занимает четвертое место в мире по росту смертности от ЦП, основную роль в формировании которого играет алкогольное поражение печени [6]. Алкоголь относится к прямым гепатотоксичным агентам, его длительное потребление приводит к развитию алкогольной болезни печени (АБП), которая проявляется тремя основными формами: стеатозом, гепатитом и циррозом. Россия входит в число стран с высоким уровнем потребления алкоголя — 11,7 литров на

душу населения в год [7]. Особую озабоченность вызывают сообщения о росте потребления алкоголя во время пандемии COVID-19 [8].

Пациенты с ХЗП относятся к группе высокого риска инфицирования и тяжелого течения COVID-19. J. Ge и соавт., 2021 г. [9], сравнили 30-дневную летальность у пациентов с коронавирусной инфекцией без ЦП и с наличием ЦП. Пациенты с ХЗП в стадии ЦП имели риск неблагоприятного исхода в 2,38 раза выше, чем пациенты с ХЗП в отсутствие цирроза.

Пациенты с ХЗП, в т.ч. алкогольной этиологии, не всегда имеют характерные для COVID-19 симптомы. Согласно данным T. Marjot и соавт., 2021 г. [10], у 22 % пациентов с декомпенсацией ХЗП на момент постановки диагноза не было респираторных симптомов, типичных для клинической картины новой коронавирусной инфекции. Этот факт усложняет диагностику COVID-19 у данной категории пациентов.

В качестве иллюстрации приводим описание случая течения ЦП алкогольной этиологии в период и после COVID-19.

Пациент Е., 46 лет, автомеханик, в ноябре 2020 г. был экстренно госпитализирован в гастроэнтерологическое отделение в связи с увеличением живота в объеме, пожелтением кожных покровов и склер, умеренно выраженной общей слабостью.

В анамнезе систематическое употребление крепких алкогольных напитков (водка, коньяк) в гепатотоксичных дозах в течение 10 лет. Последняя алкоголизация за 2 месяца до поступления. К наркологу пациент не обращался. С подросткового возраста табакокурение по 1 пачке сигарет в день (индекс курения — 30 пачка/лет).

Пациент считает себя больным с осени 2017 г., когда впервые отметил появление желтушности кожных покровов и склер. Проводилось стационарное лечение, был установлен диагноз цирроза печени алкогольной этиологии.

В октябре 2020 года после алкоголизации (250 мл водки, 500 мл шампанского) отметил увеличение живота в объеме, появление желтушности склер, общей слабости. Был госпитализирован в гастроэнтерологическое отделение. Для подтверждения хронической алкогольной интоксикации (ХАИ) была использована анкета «AUDIT» (Alcohol Use Disorders Identification Test) [11]. В ходе обследования клинический анализ крови без отклонений. В биохимическом анализе крови отмечено повышение трансаминаз (аспартатаминотрансферазы (АСТ), аланинаминотрансфераза (АЛТ)) до 4 норм (N), билирубина до 3,5 N, гамма-глутамилтранспептидазы (ГГТП) до 10 N, щелочной фосфатазы (ЩФ) — 1,5 N, снижение уровня альбумина до 27 г/л (N 35-55 ME/л). При эзофагогастродуоденоскопии выявлены варикозно-расширенные вены пищевода (ВРВП) до 3 мм. По данным ультразвукового исследования (УЗИ) — свободная жидкость в брюшной полости, увеличение диаметра воротной вены (ВВ) до 27 мм, селезеночной вены — 20 мм, спленомегалия. Компьютерная томография органов грудной клетки (КТ ОГК): данных за очаговые и инфильтративные изменения в легких не получено. Проводилась консервативная терапия (диуретическая, гепатотропная, инфузионная, антибактериальная), был достигнут адекватный диурез, регресс отечно-асцитического синдрома. Пациент был выписан с диагнозом «Цирроз печени алкогольной этиологии, класс В по Чайлд-Пью (9 баллов), MELD (Model for End-Stage Liver Disease) — 14 баллов; Осложнение: портальная гипертензия (ПГ): ВРВП 1-2 ст., дилатация воротной и селезеночной вен, спленомегалия, асцит 2 ст. Печеночно-клеточная недостаточность: энцефалопатия смешанной этиологии (токсическая и печеночная), тип С, персистирующая, гипербилирубинемия, гипоальбуминемия». Амбулаторно пациент принимал эзомепразол 40 мг/сут, спиронолактон 300 мг/сут, фуросемид 60 мг/сут, пропранолол 40 мг/сут, адеметионин 800 мг/сут, ацетилцистеин 600 мг/сут, соблюдал низкосолевою диету, прекратил употребление алкогольных напитков.

Через две недели после выписки из стационара у пациента Е. был получен положительный результат мазка из носо- и ротоглотки на РНК SARS-CoV-2. При этом отсутствовали характерные для COVID-19 респираторные симптомы, повышение температуры тела. Также известно, что жена и ребенок, помимо положительного мазка на РНК SARS-CoV-2, имели респираторные симптомы, повышение температуры тела до 38,6 °С. Терапию, связанную с лечением новой коронавирусной инфекцией, пациент не получал. По данным КТ ОГК, проведенной амбулаторно, признаков вирусной пневмонии обнаружено не было. Постепенное увеличение живота в объеме отмечено через неделю после получения положительного диагностического результата на COVID-19, что послужило поводом для госпитализации в стационар.

При поступлении в гастроэнтерологическое отделение общее состояние пациента средней степени тяжести. Сознание ясное, пациент контактен, адекватен в поведении, тест обратного счета выполнен, тест связи чисел — 86 с. Температура тела — 36,7 °С. Кожные покровы желтушные, умеренной влажности, периферические отеки нижних конечностей до уровня средней трети голеней, симметричные. Отмечались «малые печеночные знаки» — телеангиоэктазии на коже в области плеч и грудной клетки, пальмарная эритема. Лимфатические узлы не увеличены. Костно-мышечный аппарат без видимой патологии. Индекс массы тела — 25,8 кг/м². Дыхание в легких везикулярное, число дыхательных движений 18 в минуту. Ритм сердца правильный с частотой сердечных сокращений 82 уд/мин, тоны сердца ясные, артериальное давление 107 и 75 мм рт. ст. на обеих руках. Язык влажный, обложен белесовато-желтым налетом. Живот увеличен за счет асцита, не напряжен, при пальпации безболезненный. Печень и селезенка пальпации не доступны в виду асцита. Перистальтика выслушивается. Стул регулярный, оформленный, коричневый без патологических примесей. Симптом поколачивания по поясничной области отрицательный с обеих сторон. Мочеиспускание свободное, безболезненное.

В общем анализе крови впервые выявлена нормохромная макроцитарная анемия легкой степени (гемоглобин — 122 г/л, эритроциты — $3,46 \times 10^{12}$ /л, гематокрит — 34 %, MCV (Mean Corpuscular Volume) — 103 фл).

В биохимическом анализе крови: АСТ — 77 ME/л (N 5-34 ME/л), АЛТ — 48 ME/л (N 0-32 ME/л), ГГТП — 266 ME/л (N 9-39 ME/л), билирубин общий — 146,4 мкмоль/л (N 1,7-20,5 мкмоль/л), конъюгированный билирубин — 106,8 (N 0,86-5 мкмоль/л), мочевины — 6,0 ммоль/л (N 2,5-8,33 ммоль/л), креатинин — 82 мкмоль/л (N 53-88 мкмоль/л), альфа-амилаза — 53 ME/л (N 0-220 ME/л), глюкоза — 6,1 ммоль/л (N 3,8-6,1 ммоль/л), ЩФ — 307 ME/л (N 64-306 ME/л), С-реактивный белок — 69,3 мг/л (N 0,1-7 мг/л).

По данным коагулограммы зарегистрировано повышение международного нормализованного отношения до 1,4 (N 0,85-1,15), протромбинового времени — 16,4 сек (N 10,6-13,4 мг/л). Также отмечено увеличение уровня D-димера до 4443 мкг/л (N 64-550 мкг/л).

При УЗИ органов гепатобилиарной системы выявлены диффузные изменения печени, поджелудочной железы, дилатация ВВ (16 мм), без признаков кровотока (тромбоз воротной вены, ТВВ), дилатация селезеночной вены (12 мм), кровотоков визуализируется, спленомегалия, свободная жидкость в брюшной полости.

Пациент был проконсультирован сосудистым хирургом, подтвержден ТВВ.

В стационаре проводилось консервативное лечение: инфузионная терапия в объеме 500 мл (натрия хлорид 0,9 % + папаверина гидрохлорид 40 мг) капельно; адеметионин 400 мг в/в струйно 1 раз в день, так же были назначены: ривароксабан 30 мг/сут (15 мг 2 раза в день), спиронолактон 300 мг/сут, фуросемид 60 мг/сут, омепразол 40 мг/сут, пропранолол 20 мг/сут,

лактоза 30 мл/сут, препараты урсодезоксихолевой кислоты 1250 мг/сут, фолиевая кислота 6 мг/сутки, витамины группы В.

Пациент Е. выписан на восьмые сутки пребывания в стационаре с положительной динамикой в виде снижения интенсивности желтухи, уменьшения отеко-асцитического синдрома и общей слабости. Рекомендовано соблюдения щадящей диеты, ограничения физических нагрузок, продолжение приема спиронолактона 300 мг/сут, фуросемида 60 мг/сут, пропранолола 10 мг 4 раза в день, адеметионина 800 мг/сут, ривароксана 30 мг/сут, препаратов урсодезоксихолевой кислоты 1250 мг/сут, лактулозы по 30 мл/сут, контроль УЗ-доплерографии (УЗДГ) сосудов брюшной полости через 1 месяц.

В динамике через 1 месяц по данным УЗДГ кровотока в воротной вене восстановлен. В течение года у пациента не наблюдались признаки декомпенсации ЦП, умеренная общая слабость сохранялась 5-6 месяцев.

Обсуждение

Представленное наблюдение иллюстрирует течение ЦП алкогольной этиологии на фоне COVID-19, которое осложнилось развитием тромбоза воротной вены и прогрессированием стадии ХЗП в класс С по шкале Чайлд-Пью в постковидном периоде.

Пациенты с ХЗП, особенно на стадии цирроза, могут быть более восприимчивыми к инфекции SARS-CoV-2 из-за системного иммунодефицитного состояния. Помимо влияния ЦП на иммунную систему печени, изменяется клеточный и гуморальный иммунный ответ всего организма. Данные изменения характеризуются угнетением CD4⁺/CD8⁺ клеток и усилением

продукции провоспалительных цитокинов, в основном, TNF-А (Tumor necrosis factor alpha, фактор некроза опухолей альфа), IL (interleukin, интерлейкин) 6, 10. Было показано, что тяжесть ЦП коррелирует со степенью депрессии клеточного иммунитета и активацией гуморального звена [12]. Повышенная интенсивность синтеза цитокинов усугубляет воспалительный ответ. Так, в исследовании М. Premkumar и соавт., 2009 г. [13] 82 % пациентов с ЦП и гриппом H1N1/09 умерли от пневмонии и острого респираторного дистресс-синдрома (ОРДС), несмотря на своевременное противовирусное лечение. Имеются данные об иммуномодулирующем эффекте больших доз алкоголя, который при инфицировании SARS-CoV-2 может predispose к присоединению сопутствующих бактериальных инфекций, а также к развитию ОРДС [14].

В многонациональном когортном исследовании с использованием открытой онлайн-формы отчетности, результатом которого стало создание международного реестра пациентов с ХЗП и лабораторно подтвержденной инфекцией, вызванной SARS-CoV-2, включена информация о 220 727 случаях заболевания из 214 центров (29 стран мира). Согласно данным Т. Marjot и соавт., 2021 г. [10], пациенты с ЦП подвержены повышенному риску неблагоприятного исхода при инфицировании SARS-CoV-2. Уровень летальности в группе пациентов с ЦП при COVID-19 различен и особенно высок среди пациентов с циррозом класса С по шкале Чайлд-Пью (летальность при циррозе класса А — 19 %, В — 35 %, С — 51 %). Смертельный исход при ЦП в большинстве случаев был связан с поражением легких (71 %). Таким образом, стадия заболевания печени тесно связана с летальностью от новой коронавирусной инфекции.

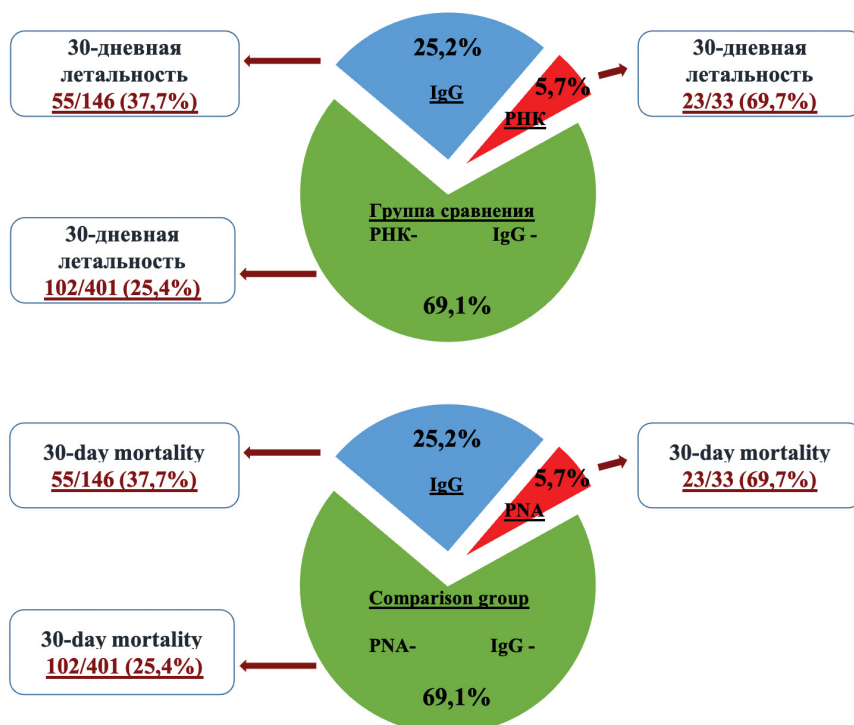


Рисунок 1. Данные ретроспективного анализа

Примечание: синий сектор — пациенты, имеющие IgG SARS-CoV-2, т. е., перенесшие COVID-19; красный сектор — больные, у которых обнаружена РНК SARS-CoV-2; зеленый сектор — пациенты без маркеров SARS-CoV-2 (PHK, IgM, IgG)

Figure 1. Retrospective analysis data

Note: Blue sector — patients with IgG SARS-CoV-2, who have undergone COVID-19; Red sector — patients with SARS-CoV-2 RNA detected; Green sector — patients without SARS-CoV-2 markers (RNA, IgM, IgG)

По данным ретроспективного анализа пациентов с АБП, госпитализированных в ГКБ им. В.М. Буянова за период 01.04.2020–01.10.2021гг. (n=580), РНК SARS-CoV-2 обнаружена на 1–7 день госпитализации у 5,7 % (33/580) пациентов, а маркеры перенесенной COVID-19 (IgG SARS-CoV-2) выявлены у 25,2 % (146/580). Вакцинированные пациенты от COVID-19 в исследовании не включались. 30-дневная летальность в группе пациентов с АБП и COVID-19 (РНК+) составила 69,7 % (23/33), в постковидном периоде — 37,7 % (55/146), а в отсутствие маркеров SARS-CoV-2 (без перенесенного COVID-19) — 25,4 % (102/401).

Представленные данные иллюстрируют высокую частоту неблагоприятных исходов у пациентов с ХЗП на фоне новой коронавирусной инфекции и более высокую летальность в постковидном периоде.

Следует отметить, что по данным нашего исследования, 76 % (111/146) пациентов с АБП и наличием IgG SARS-CoV-2 не знали о перенесенном заболевании и не имели характерных для COVID-19 симптомов. Однако, причиной госпитализации в стационар послужила декомпенсация ХЗП в течение предшествующих 2–4 недель. Таким образом, возможно предположить наличие атипичной картины течения новой коронавирусной инфекции у большинства пациентов с ХЗП, особенно на стадии ЦП. Клиническая картина COVID-19 у данных пациентов характеризовалась отсутствием респираторных симптомов, выраженного подъема температуры, наличием признаков декомпенсации основного заболевания. В анализируемом клиническом наблюдении типичные симптомы COVID-19 у пациента Е. также отсутствовали. Поводом для обследования на наличие РНК SARS-CoV-2 амбулаторно послужило наличие респираторных симптомов у родственников. После непродолжительного периода (1 неделя) у пациента были выявлены признаки декомпенсации ЦП.

Наиболее частыми вариантами декомпенсации ХЗП при поступлении в стационар являются: нарастание отечно-асцитического синдрома, печеночной энцефалопатии, кровотечение из ВРВП, развитие ASLF (Acute on chronic liver failure, острой печеночной недостаточности на фоне хронической), присоединение инфекционных осложнений. С момента регистрации COVID-19 значительно возросло количество случаев ТБВ.

Тромбозы различной локализации являются одним из частых осложнений новой коронавирусной инфекции, как в момент заболевания, так и в постковидном периоде. По данным различных обзоров частота тромботических осложнений колеблется от 7 до 40 % [15]. Наиболее частыми локализациями тромбозов являются глубокие вены голени с развитием, в ряде случаев, тромбоза легочной артерии.

Частота ТБВ среди пациентов с ЦП без COVID-19, по данным Американской ассоциации изучения заболеваний печени (American Association for the Study of Liver Diseases) [16], составляет 0,6–26 % в зависимости от класса тяжести по Чайлд-Пью. Патогенез ТБВ при ЦП обусловлен, прежде всего, развитием синдрома ПГ, снижением скорости кровотока по ВВ, а также с изменениями гемостаза, приводящими к увеличению

риска как геморрагических, так и тромботических осложнений [17]. С одной стороны, при ЦП наблюдается гипокоагуляция, связанная со снижением синтеза факторов свертывания (II, VII, IX, X) и тромбоцитопенией, с другой — дефицит протеина S, С, антитромбина III, снижение активности тромбомодулина, нарастание фактора VIII и фактора фон Виллебранда сопровождается усилением образования тромбина. Тромбинемия способствует увеличению риска развития венозных тромбозов, в том числе ТБВ. У пациентов с ХЗП в постковидном периоде частота развития ТБВ и процент реканализации остаются неизученными.

Лечение ТБВ основывается на применении ангиокоагулянтной терапии. В клинической практике наличие коагулопатии у пациентов с ЦП часто является сдерживающим фактором в назначении антикоагулянтных препаратов. По данным метаанализов и систематических обзоров когортных исследований [18] терапия гепарином или пероральными антикоагулянтами прямого действия (ривароксабан, апиксабан, дабигатран) не повышает риск развития кровотечений, а частота реканализаций ТБВ значительно возрастает.

До 25 % пациентов, согласно данным S. Rajan и соавт., 2021 г. [19], после выздоровления от COVID-19 отмечают различные жалобы от небольшой слабости до развития проблем с памятью и одышки. Данное состояние рассматривается как постковидный синдром и внесено экспертами Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) в МКБ-10 — Состояние после COVID-19 (U09.9). Постковидный синдром оказывает значительное влияние на качество жизни пациентов, их трудоспособность. У ряда пациентов без ХЗП сохраняются повышенными уровни АСТ, АЛТ, билирубина [20]. Результаты мониторинга клинических симптомов и исходов у пациентов с ХЗП в отсроченном периоде после перенесенной новой коронавирусной инфекции в доступной медицинской литературе не обнаружены. В представленном наблюдении проявлением постковидного синдрома была умеренная общая слабость, которая сохранялась у пациента на протяжении 5–6 месяцев после выздоровления от COVID-19.

Выводы

Данный клинический случай демонстрирует относительно благоприятный исход ЦП на фоне COVID-19. В течение месяца произошла реканализация ТБВ, регресс клинических признаков декомпенсации ЦП. Однако, в динамике отмечены проявления постковидного синдрома. Вместе с тем, летальность у пациентов с ХЗП и наличием РНК/IgG SARS-CoV-2, по данным литературы и собственного ретроспективного анализа историй болезни пациентов гастроэнтерологического отделения, выше, чем у пациентов с ХЗП без перенесенного COVID-19. Таким образом, эта группа пациентов требует активных профилактических мер (ношение средств индивидуальной защиты, тщательная обработка рук, ограничение посещения массовых мероприятий), а также обязательной вакцинопрофилактики против новой коронавирусной инфекции.

Значительное количество пациентов с ХЗП при COVID-19 имеют атипичное течение инфекции, что ограничивает выявление, своевременное лечение данной группы пациентов, а также профилактику осложнений, в т.ч. тромботических. Диагностика COVID-19 у пациентов с ХЗП должна основываться на определении маркеров SARS-CoV-2, особенно при наличии эпизодов декомпенсации.

Отдаленный прогноз и особенности течения ХЗП в постковидном периоде требуют дальнейшего наблюдения и изучения. Также остаются невыясненными частота и проявления постковидного синдрома у данной категории пациентов.

Вклад авторов:

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

Кудашкина Е.Ю. (Orcid ID: <https://orcid.org/0000-0002-8819-8511>):
написание статьи

Ильченко Л.Ю. (Orcid ID: <https://orcid.org/0000-0001-6029-1864>):
редактирование текста

Федоров И.Г. (Orcid ID: <https://orcid.org/0000-0003-1003-539X>):
ведение пациента

Author Contribution:

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

Kudashkina E.Yu. (Orcid ID: <https://orcid.org/0000-0002-8819-8511>):
writing the article

Ilchenko L.Yu. (Orcid ID: <https://orcid.org/0000-0001-6029-1864>):
editing the paper

Fedorov I.G. (Orcid ID: <https://orcid.org/0000-0003-1003-539X>):
patient care

Список литературы/ References:

1. Johns Hopkins University. COVID-19 Data Visualization Center. New Cases of COVID-19 In World Countries. 2021. [Electronic resource]. URL:<https://coronavirus.jhu.edu/data/new-cases> (date of the application: 29.12.2021).
2. Amin M. COVID-19 and the liver: overview. *J Gastroenterol Hepatol.* 2021; 3(33): 309-311. doi: 10.1097/MEG.0000000000001808.
3. Dawood R., Salum G., El-Meguid M. The Impact of COVID-19 on Liver Injury: COVID-19 and Liver Injury. *J Med Sci.* 2021; S0002-9629(21)00400-6. doi:10.1016/j.amjms.2021.11.001
4. Ильченко Л.Ю., Никитин И.Г., Федоров И.Г. COVID-19 и поражение печени. *Архивъ внутренней медицины.* 2020; 3(10): 188-197. doi.org/10.20514/2226-6704-2020-10-3-188-197. Ilchenko L.Yu., Nikitin I.G., Fedorov I.G. COVID-19 and Liver Damage. *The Russian Archives of Internal Medicine.* 2020; 3(10): 188-197. doi.org/10.20514/2226-6704-2020-10-3-188-197. [In Russian].
5. Никитин И.Г., Ильченко Л.Ю., Федоров И.Г. и др. Поражение печени при COVID-19: два клинических наблюдения. *Альманах клинической медицины.* 2020; 6(48): 412-421. doi.org/10.18786/2072-0505-2020-48-053. Nikitin I.G., Ilchenko L.Yu., Fedorov I.G. et al. Liver injury in COVID-19: two clinical cases. *Almanac of Clinical Medicine.* 2020; 6(48): 412-421. doi.org/10.18786/2072-0505-2020-48-053. [In Russian].

6. GBD 2017 Cirrhosis Collaborators. The global, regional, and national burden of cirrhosis by cause in 195 countries and territories, 1990-2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *Lancet Gastroenterol Hepatol.* 2020; 3(5): 245-266. doi: 10.1016/S2468-1253(19)30349-8.
7. World Health Organization. 2018 Global status report on alcohol and health. 2018. [Electronic resource]. URL: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/274603>. (date of the application: 29.12.2021).
8. Ramalho R. Alcohol consumption and alcohol-related problems during the COVID-19 pandemic: a narrative review. *Australas Psychiatry.* 2020; 28(5): 524-526. doi: 10.1177/1039856220943024.
9. Ge J., Pletcher M., Lai J. N3C Consortium Outcomes of SARS-CoV-2 infection in patients with chronic liver disease and cirrhosis: a National COVID cohort collaborative study. *Gastroenterology.* 2021; 5(161): 1487-1501. doi:10.1053/j.gastro.2021.07.010.
10. Marjot T., Moon A., Cook J. et al. Outcomes following SARS-CoV-2 infection in patients with chronic liver disease: An international registry study. *J Hepatol.* 2021; 3(74): 567-577. doi:10.1016/j.jhep.2020.09.024.
11. Babor T., Fuente J., Saunders J., Grant M. The Alcohol Use Disorders Identification Test: Guidelines for Use in Primary Health Care. WHO/MNH/DAT 89.4, World Health Organization, Geneva, 1989.
12. Albillos A., Lario M., Álvarez-Mon M. Cirrhosis-associated immune dysfunction: distinctive features and clinical relevance. *J Hepatol.* 2014; 6(61): 1385-1396. doi:10.1016/j.jhep.2014.08.010.
13. Premkumar M., Devurgowda D., Dudha S. et al. A/H1N1/09 Influenza is Associated With High Mortality in Liver Cirrhosis. *J Clin Exp Hepatol.* 2019; 9(2): 162-170. doi: 10.1016/j.jceh.2018.04.006.
14. Szabo G., Saha B. Alcohol's Effect on Host Defense. *Alcohol Res.* 2015; 2(37): 159-170.
15. Kunutsor S., Laukkanen J. Incidence of venous and arterial thromboembolic complications in COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *Thromb Res.* 2020; 196: 27-30. <https://doi.org/10.1016/j.thromres.2020.08.022>.
16. Northup P., Garcia-Pagan J., Garcia-Tsao G. et al. Vascular Liver Disorders, Portal Vein Thrombosis, and Procedural Bleeding in Patients With Liver Disease: 2020 Practice Guidance by the American Association for the Study of Liver Diseases. *Hepatology.* 2021; 1(73): 366-413. doi:10.1002/hep.31646.
17. Turon F., Driever E., Baiges A. et al. Predicting portal thrombosis in cirrhosis: A prospective study of clinical, ultrasonographic and hemostatic factors, *J Hepatology.* 2021; 6(75): 1367-1376. doi:10.1016/j.jhep.2021.07.020.
18. O'Shea R., Davitkov P., Ko C. et al. AGA Clinical Practice Guideline on the Management of Coagulation Disorders in Patients With Cirrhosis. *Gastroenterology.* 2021; 5(161): 1615-1627. doi:10.1053/j.gastro.2021.08.015
19. Rajan S., Khunti K., Alwan N. et al. In the wake of the pandemic: Preparing for Long COVID. Copenhagen (Denmark): European Observatory on Health Systems and Policies. 2021. [Электронный ресурс]. URL:<https://www.euro.who.int/en/health-topics/health-emergencies/coronavirus-covid-19/publications-and-technical-guidance/2021/in-the-wake-of-the-pandemic-preparing-for-long-covid-2021> (дата обращения 27.12.2021.).
20. Zeng Q., Yu Z., Ji F. et al. Dynamic changes in liver function parameters in patients with coronavirus disease 2019: a multicentre, retrospective study. *BMC Infect Dis.* 2021; 1(21): 818. doi:10.1186/s12879-021-06572-z.

Clin Infect Dis 2022 Apr 28;74(8):1442-1449.

doi: 10.1093/cid/ciab632.

Прогнозирование развития эндокардита у больных бактериемией, вызванной золотистым стафилококком Prediction Rules for Ruling Out Endocarditis in Patients With Staphylococcus aureus Bacteremia

Thomas W van der Vaart, Jan M Prins, Robin Soetekouw, Gitte van Twillert, Jan Veenstra, Bjorn L Herpers, Wouter Rozemeijer, Rogier R Jansen, Marc J M Bonten, Jan T M van der Meer

Введение: бактериемия, вызванная золотистым стафилококком (SAB), в 10-20% случаев осложняется инфекционным эндокардитом. Клинические прогностические шкалы могут использоваться у пациентов с SAB с самым высоким риском эндокардита, улучшая процесс диагностики эндокардита. Авторы сравнили точность прогнозирования инфекционного эндокардита Staphylococcus aureus: время до положительного бак. посева, внутривенное введение наркотиков, сосудистые явления, ранее существовавшее заболевание сердца (POSITIVE), прогнозирование риска эндокардита с использованием клинического инструмента (PREDICT) и баллы VIRSTA для классификации вероятности эндокардита у больных SAB.

Методы. В период с августа 2017 г. по сентябрь 2019 г. мы последовательно включали взрослых пациентов с SAB в проспективное когортное исследование в 7 больницах в Нидерландах. Используя модифицированные критерии Дьюка для подтверждения диагноза эндокардита в качестве эталонного стандарта, были определены чувствительность, специфичность, отрицательное прогностическое значение (NPV) и положительное прогностическое значение для баллов POSITIVE, PREDICT и VIRSTA. NPV не менее 98% считалось безопасным для исключения эндокардита.

Результаты. Из 477 пациентов с SAB, включенных в исследование, у 33 % был внебольничный SAB, у 8% был протез клапана и у 11% — имплантируемое электронное устройство. Эхокардиография была выполнена у 87% пациентов, а 42% — чреспищеводная эхокардиография (ЧПЭ). У 87 (18,2%) был установлен диагноз эндокардита. Чувствительность составила 77,6% (65,8%-86,9%), 85,1% (75,8%-91,8%) и 98,9% (95,7%-100%) для POSITIVE (n=362), PREDICT и VIRSTA баллов шкал соответственно. NPV составила 92,5% (87,9%-95,8%), 94,5% (90,7%-97,0%) и 99,3% (94,9%-100%) соответственно. По шкалам POSITIVE, PREDICT и VIRSTA 44,5%, 50,7% и 70,9% пациентов с SAB соответственно были отнесены к группе высокого риска эндокардита.

Выводы: Только показатель VIRSTA имел NPV не менее 98%, но за счет большого числа пациентов, отнесенных к группе высокого риска и, следовательно, нуждающихся в проведении чреспищеводной эхокардиографии.

J Ren Nutr 2022 Mar;32(2):161-169.

doi: 10.1053/j.jrn.2021.03.006. Epub 2021 Apr 28.

Когортное исследование EQUAL: нутритивный статус при ХБП стадии 4-5 по данным опросов пациентов Patient-Reported Measures and Lifestyle Are Associated With Deterioration in Nutritional Status in CKD Stage 4-5: The EQUAL Cohort Study

Karin Windahl, EQUAL study investigators; Gerd Faxén Irving, Tora Almquist, Maarit Korkeila Lidén, Peter Stenvinkel, Nicholas C Chesnaye, Christiane Drechsler, Maciej Szymczak, Magdalena Krajewska, Edouard L Fu, Claudia Torino, Gaetana Porto, Paul Roderick, Fergus J Caskey, Christoph Wanner, Friedo W Dekker, Kitty J Jager, Marie Evans

Цель. Целью этого исследования было изучение изменений нутритивного статуса до начала диализа и выявление модифицируемых факторов риска ухудшения нутритивного статуса у пожилых людей с прогрессирующим заболеванием почек.

Дизайн и методы: Европейское исследование качества лечения прогрессирующей хронической болезни почек (EQUAL) представляет собой проспективное обсервационное когортное исследование с участием шести европейских стран. В исследование были включены 1103 взрослых старше 65 лет со скоростью клубочковой фильтрации <20 мл/мин/1,73 м², не находящихся на диализе, посещающих нефролога. Нутритивный статус оценивали с помощью 7-балльной субъективной общей оценки (7-р SGA), опрос пациентов проводился с помощью RAND-36 и Индекса симптомов диализа. Логистическую регрессию использовали для оценки связи между потенциальными факторами риска и снижением SGA.

Результаты. Большинство пациентов исходно имели нормальный нутритивный статус, 28% страдали умеренным недоеданием (SGA ≤5). В целом среднее значение SGA уменьшилось на -0,18 балла/год (95% доверительный интервал -0,21; -0,14). Более чем у трети участников исследования (34,9%) ухудшилось нутритивное состояние (снижение SGA на 1 балл), а у 10,9% наблюдалось серьезное снижение SGA (≥2 баллов). Доля пациентов с низким SGA (≤5) увеличивалась каждые 6 мес. У тех, у кого отмечено снижение SGA, также снизились расчетная скорость клубочковой фильтрации и оценка психического здоровья. Каждые 10 баллов снижения физической активности увеличивали вероятность снижения SGA на 23%. Более низкая физическая активность на исходном уровне, желудочно-кишечные симптомы и курение были факторами риска нарушения нутритивного статуса. Наблюдалась взаимосвязь между диабетом и физической активностью при снижении SGA.

Выводы. Нутритивный статус ухудшился более чем у трети участников исследования в течение первого года наблюдения. Более низкая физическая активность, о которой сообщают пациенты, более выраженные желудочно-кишечные симптомы и курение были связаны со снижением нутритивного статуса.

