

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

2024 год

Архивъ
• внутренней •
медицины

The Russian Archives
of Internal Medicine

TOM 14

№ 5

Резник Е. В., Струтынский А. В., Баранов А. П.,
Банзелюк Е. Н., Виллов В. В., Могутова П. А.

115 ЛЕТ КАФЕДРЕ ПРОПЕДЕВТИКИ ВНУТРЕННИХ БОЛЕЗНЕЙ ИНСТИТУТА КЛИНИЧЕСКОЙ МЕДИЦИНЫ РНИМУ ИМЕНИ Н. И. ПИРОГОВА

В 2024 году кафедре пропедевтики внутренних болезней лечебного факультета (с сентября 2024 — Института клинической медицины) Российского национального исследовательского медицинского университета имени Н. И. Пирогова исполняется 115 лет. Немногие вузы и кафедры в нашей стране и мире имеют такую богатую историю.

Кафедра была открыта в 1909 г. как первая терапевтическая кафедра медицинского отделения Московских высших женских курсов. Профессором — организатором новой кафедры стал специалист по лабораторной диагностике доктор медицины **Василий Ефимович Предтеченский** (заведовал кафедрой в 1909–1911 гг.), автор руководства по лабораторной диагностике (1901 г.), выдержавшего с дополнениями и изменениями 11 изданий вплоть до 1964 г. В дальнейшем среди заведующих кафедрой были такие известные врачи, как профессор **Дмитрий Дмитриевич Плетнёв** (1911–1917), лидер советской терапии 20–30-х годов, и профессор **Владимир Никитич Виноградов** (1929–1939), ставший академиком АМН СССР в 1944 г.

На кафедре работали, проходили интернатуру и ординатуру такие известные врачи, как С. С. Брюхоненко (выдающийся физиолог, создатель первого в мире аппарата искусственного кровообращения), Ю. М. Гефтер (известный биохимик, заведующая кафедрами 1-го ЛМИ и Ленинградского ГИДУВа), Э. М. Гельштейн (заведующий кафедрой факультетской терапии 2-го МГМИ в 1931–1952 гг., во время войны главный терапевт Ленинградского фронта), Н. А. Шерешевский (известный советский эндокринолог), Е. И. Цукерштейн (декан медицинского факультета 2-го МГУ и директор 2-го ММИ), С. Г. Беззубик (лечащий врач Н. С. Хрущева) и другие.

Кафедра активно развивалась во второй половине XX и начале XXI в., когда кафедрой последовательно руководили профессор **Алексей Алексеевич Шелагуров** (1952–1974), профессор **Владислав Владимирович Мурашко** (1974–1990) и профессор **Андрей Владиславович Струтынский** (1990–2020). А. А. Шелагуров был известным московским врачом; позднее он стал заместителем (с 1953 г.) и главным терапевтом (1958–1961) 4-го Главного управления Минздрава СССР («Кремлевки»); в 1950–53 годах он также был деканом лечебного факультета 2-го МОЛГМИ. С приходом А. А. Шелагурова значительно возросли роль и влияние коллектива кафедры в отечественной медицине и педагогике. Научными направлениями кафедры стали исследования заболеваний печени и обмена веществ, заболеваний поджелудочной железы и болезней сердечно-сосудистой системы. Шелагуров написал три монографии по заболеваниям поджелудочной железы и два профильных учебника по пропедевтике внутренних болезней, сразу попавших в число лучших руководств в этой области. Программа по пропедевтике внутренних болезней, пересмотренная коллективом кафедры под руководством Шелагурова, была утверждена Центральным методическим кабинетом по высшему медицинскому образованию Министерства здравоохранения СССР и в 1968 году выпущена в качестве рекомендации для обучения студентов всех медицинских институтов.

Ученик Шелагурова В. В. Мурашко был талантливым педагогом, которого очень любили студенты; в 1970–77 годах — деканом лечебного факультета, председателем диссертационного совета вуза. Основным научным направлением кафедры стало изучение проблем патогенеза, диагностики и лечения заболеваний сердечно-сосудистой системы, в первую очередь — атеросклероза. Большую известность приобрел

учебник по электрокардиографии (В. В. Мурашко, А. В. Струтынский), переиздающийся уже на протяжении более 40 лет.

Продолжателем школы стал А. В. Струтынский. В 1990-е годы он сохранил высокий уровень преподавания на кафедре, подготовил уникальный учебник «Основы семиотики заболеваний внутренних органов» (1996 г.), который до сих пор пользуется большой популярностью у студентов всех медицинских вузов (более 15 переизданий). Андрей Владиславович также подготовил пять обширных томов из серии «Внутренние болезни»; за этот цикл работ в 2010 году ему была присуждена премия Правительства Российской Федерации в области образования и присвоено звание «Лауреат премии Правительства Российской Федерации в области образования».

За эти 70 лет на кафедре проходили обучение тысячи студентов и несколько сотен интернов и ординаторов, в том числе такие известные в будущем врачи, как П. Н. Юренев (академик АМН СССР), Л. П. Воробьев (впоследствии известный гастроэнтеролог, заведующий пропедевтической кафедрой ММСИ имени Н. А. Семашко), Е. И. Соколов (ректор ММСИ имени Н. А. Семашко) и другие.

В 2020 году А. В. Струтынский был избран почетным профессором и передал руководство кафедрой **Елене Владимировне Резник**. С Еленой Владимировной на кафедре начался новый активный период развития. За 4 года было принято более 30 новых сотрудников; существенно увеличилось количество клинических баз (сегодня клиническая и учебная работа ведется на базе 16 ЛПУ), выпущено более десяти учебно-методических пособий, на кафедру принято более 15 аспирантов и соискателей, открыты новые программы обучения в ординатуре, возможность получения 2 специальности за время ординатуры. Кафедра совместно с Учебным центром инновационных медицинских технологий РНИМУ имени Н. И. Пирогова выступила инициатором и организатором ежегодной Всероссийской межвузовской мультипрофильной олимпиады имени Н. И. Пирогова, которая впервые состоялась в 2022 г.

Сотрудниками кафедры (совместно с издательской группой «ГЭОТАР-Медиа») создано интерактивное учебное пособие — тренажер для изучения пропедевтики внутренних болезней «iСкулап. Терапия», — позволяющее освоить более 100 синдромов патологии внутренних органов. Также создан экранный симулятор виртуального пациента для студентов «Боткин. Внутренние болезни» — интерактивный образовательный комплекс для воспроизведения клинических задач с реалистичными 3D моделями пациентов, позволяющий студентам отрабатывать алгоритмы проведения врачебного приема. Сотрудники кафедры участвовали в создании сценариев для симулятора виртуальной реальности (VR — тренажер) для отработки алгоритмов оказания экстренной и неотложной медицинской помощи врачами различных специальностей. Многие сотрудники кафедры являются победителями конкурса «Лучший преподаватель» РНИМУ имени Н. И. Пирогова, награждены ведомственными наградами.

Таким образом, вся 115-летняя история кафедры пропедевтики внутренних болезней лечебного факультета/Института клинической медицины М. В. Ж. К. — 2-го МГУ — 2-го МОЛГМИ — РГМУ — РНИМУ имени Н. И. Пирогова свидетельствует о самоотверженной и успешной педагогической, методической, научной и лечебной работе ее сотрудников, что вывело кафедру в число лидеров среди аналогичных отечественных учебных подразделений.

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, Российский университет медицины (Москва, Россия)
Айнабекова Баян Алькеновна — д.м.н., профессор, НАО «Медицинский университет Астана» (Астана, Казахстан)
Белая Жанна Евгеньевна — д.м.н., г.н.с., Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии (Москва, Россия)
Бирюкова Елена Валерьевна — д.м.н., доцент, Российский университет медицины (Москва, Россия)
Ватутин Николай Тихонович — д.м.н., профессор, ДонГМУ им. М. Горького (Донецк, Россия)
Воронкова Кира Владимировна — д.м.н., профессор, РНИМУ им. Н.И. Пирогова (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)
Карнаушкина Мария Александровна — д.м.н., профессор, Российский университет дружбы народов им. Патриса Лумумбы (Москва, Россия)
Карпов Игорь Александрович — д.м.н., профессор, член-корреспондент НАН РБ, Белорусский государственный медицинский университет (Минск, Беларусь)
Кошелева Наталья Анатольевна — д.м.н., профессор, Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского (Саратов, Россия)
Малявин Андрей Георгиевич — д.м.н., проф., Российский университет медицины (Москва, Россия)
Медведев Владимир Эрнстович — к.м.н., доцент, Российский университет дружбы народов им. Патриса Лумумбы (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)
Соловьева Элла Юрьевна — д.м.н., доцент, РНИМУ им. Н.И. Пирогова (Москва, Россия)
Стаценко Михаил Евгеньевич — д.м.н., профессор, ВолгГМУ (Волгоград, Россия)
Супонева Наталья Александровна — д.м.н., профессор, член-корреспондент РАН, 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., доцент, 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, РязГМУ им. И.И. Павлова (Рязань, Россия)

Редакционный совет

Васюк Юрий Александрович — д.м.н., профессор, Российский университет медицины (Москва, Россия)
Игнатенко Григорий Анатольевич — д.м.н., профессор, член-корреспондент НАМНУ, ДонГМУ им. М. Горького (Донецк, Россия)
Мазуров Вадим Иванович — д.м.н., профессор, член-корреспондент РАМН, академик РАН, СЗГМУ им. И.И. Мечникова (Санкт-Петербург, Россия)
Малеев Виктор Васильевич — д.м.н., профессор, академик РАН, ЦНИИ эпидемиологии Роспотребнадзора (Москва, Россия)
Насонов Евгений Львович — д.м.н., профессор, академик РАН, НИИР им. В.А. Насоновой (Москва, Россия)
Скворцова Вероника Игоревна — д.м.н., профессор, член-корреспондент РАН, Министерство здравоохранения РФ (Москва, Россия)
Трошина Екатерина Анатольевна — д.м.н., профессор, член-корреспондент РАН, Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии (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, НМИЦ 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., профессор 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 24.09.2024 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 «Урал-Пресс Округ» 87732

DOI: 10.20514/2226-6704-2024-5



THE RUSSIAN ARCHIVES
OF INTERNAL MEDICINE

www.medarhive.ru

ОКТАБРЬ 2024 (№ 5(79))

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

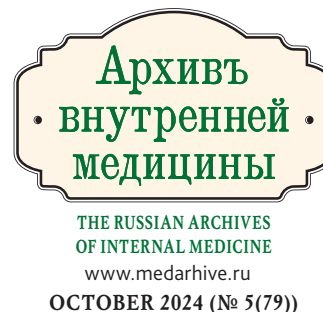
Tatiana V. Adasheva — Dr. Sci. (Med.), prof., Moscow State University of Medicine and Dentistry (Moscow, Russia)
Bayan A. Ainabekova — Dr. Sci. (Med.), prof., Medical University of Astana (Astana, Kazakhstan)
Zhanna E. Belaya — Dr. Sci. (Med.), Chief Researcher, National Medical Research Center for Endocrinology (Moscow, Russia)
Elena V. Biryukova — Dr. Sci. (Med.), assistant professor, Moscow State University of Medicine and Dentistry (Moscow, Russia)
Nikolai T. Vatutin — Dr. Sci. (Med.), prof., M. Gorky Donetsk National Medical University (Donetsk, Russia)
Kira V. Voronkova — Dr. Sci. (Med.), prof., the Pirogov Russian National Research Medical University (Moscow, Russia)
Tatyana V. Zaugonlikova — Cand. Sci. (Med.), assistant professor, the I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Moscow, Russia)
Alexander A. Karabinenko — Dr. Sci. (Med.), prof., the Pirogov Russian National Research Medical University (Moscow, Russia)
Maria A. Karnaukhina — Dr. Sci. (Med.), prof., Moscow State University of Medicine and Dentistry
Igor A. Karpov — Dr. Sci. (Med.), prof., member correspondent of the National Academy of Sciences of the Republic of Belarus, Belarusian State Medical University (Minsk, Belarus)
Natalya A. Kosheleva — Doctor of Medical Sciences, Professor, Saratov State Medical University named after I.N. Razumovsky (Saratov, Russia)
Andrey G. Malyavin — Dr. Sci. (Med.), prof., Moscow State University of Medicine and Dentistry (Moscow, Russia)
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)
Ella Yu. Solovyeva — Dr. Sci. (Med.), assistant professor, Russian National Research Medical University named after N.I. Pirogov (Moscow, Russia)
Mikhail E. Statsenko — Dr. Sci. (Med.), prof., the Volgograd State Medical University (Volgograd, Russia)
Nataliya A. Suponeva — doctor of medical sciences, professor, member correspondent of the Russian Academy of Sciences, head of the department of neurorehabilitation and physiotherapy, Research Center of Neurology (Moscow, Russia)
Olga N. Tkacheva — Dr. Sci. (Med.), prof., Russian Gerontology Clinical Research Center the Pirogov Russian National Research Medical University (Moscow, Russia)
Natalia A. Hohlacheva — Dr. Sci. (Med.), prof., the Izhevsk State Medical Academy (Izhevsk, Russia)
Anna I. Chesnikova — Dr. Sci. (Med.), prof., the Rostov State Medical University (Rostov-on-Don, Russia)
Alexander V. Yagoda — Dr. Sci. (Med.), prof., the Stavropol State Medical University (Stavropol, Russia)
Sergey S. Yakushin — Dr. Sci. (Med.), prof., the Ryazan State Medical University named after academician I.P. Pavlov (Ryazan, Russia)

EDITORIAL COUNCIL

Yury A. Vasyuk — Dr. Sci. (Med.), prof., the Moscow State Medical and Dental University (Moscow, Russia)
Grigory A. Ignatenko — Dr. Sci. (Med.), prof., member correspondent of the NAMSU, Donetsk National Medical University. M. Gorky (Donetsk, Russia)
Vadim I. Mazurov — Dr. Sci. (Med.), prof., Academician of the Russian Academy of Sciences, the North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov (Saint-Petersburg, Russia)
Victor V. Maleev — Dr. Sci. (Med.), prof., Academician of the Russian Academy of Science, professor, the Central Research Institute for Epidemiology (Moscow, Russia)
Evgeny L. Nasonov — Dr. Sci. (Med.), Academician of the Russian Academy of Sciences, the Institute of rheumatology of the Russian Academy of Medical Science (Moscow, Russia)
Veronica I. Skvortsova — Dr. Sci. (Med.), prof., Corresponding Member, Russian Academy of Sciences, the Russian Ministry of Health (Moscow, Russia)
Ekaterina A. Troshina — Dr. Sci. (Med.), prof., member correspondent, Russian Academy of Sciences, National medical Research Center of Endocrinology (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.), 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 24.09.2024
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 «Ural-Press Okrug» 87732

DOI: 10.20514/2226-6704-2024-5

СОДЕРЖАНИЕ

Обзорные статьи

*О.С. Левченкова, Р.Р. Галимулина,
Б.Р. Комев, К.Д. Загнет*
Выбор между фиксированными дозированными комбинациями антигипертензивных средств и их свободными комбинациями в лечении артериальной гипертензии 325

*Н.А. Николаева, А.С. Лишута, О.О. Воронкова,
О.А. Слепова, Ю.А. Петухова, Ю.Н. Беленков*
Метод усиленной наружной контрпульсации в клинической практике 339

Оригинальные статьи

В.А. Сафроненко, А.И. Чесникова
Оценка уровня NT-proBNP у пациентов с артериальной гипертензией в возрасте 80 лет и старше в зависимости от наличия сердечной недостаточности и синдрома старческой астении 352

*Э.А. Скрипниченко, В.В. Лялина,
С.Г. Приписнова, В.Г. Голубев*
Эхографическая верификация и клиническое значение патологии околосуставных структур при остеоартрите коленного сустава 361

Разбор клинических случаев

*Е.И. Фомина, Е.Е. Губернаторова, Т.В. Адашева,
Т.В. Батурина, П.С. Саможенова, Н.Ю. Тимофеева*
Трудности диагностики пациента с лихорадкой неясного генеза 370

*Е.В. Резник, А.А. Ковалёва, М.Х. Шурдумова,
Д.Е. Емельянович, А.П. Смирнов, В.Ю. Воинова*
LMNA-кардиомиопатия при мышечной дистрофии Эмери-Дрейфуса 381

*О.Н. Ветчинникова, В.П. Суслов,
Я.А. Афанасьева, А.М. Фомин*
Тяжелое сочетанное поражение почек у ВИЧ-инфицированной пациентки, получавшей антиретровирусную терапию (клиническое наблюдение) 394

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

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

НОВЫЕ ПРАВИЛА ПУБЛИКАЦИИ АВТОРСКИХ МАТЕРИАЛОВ (2023):

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

CONTENT

REVIEW ARTICLES

*O.S. Levchenkova, R.R. Galimulina,
B.R. Komev, K.D. Zagnet*
Choice Between Free Combination of Antihypertensive Agents and Fixed Dosed
Combinations in the Treatment of Arterial Hypertension 325

*N.A. Nikolaeva, A.S. Lishuta, O.O. Voronkova,
O.A. Slepova, Yu.A. Petukhova, Yu.N. Belenkov*
The Method of Enhanced External Counterpulsation in Clinical Practice 339

ORIGINAL ARTICLE

V.A. Safronenko, A.I. Chesnikova
Assessment of the Level of NT-proBNP in Patients with Arterial Hypertension
Aged 80 Years and Older, Depending on the Presence of Heart Failure and
Senile Asthenia Syndrome 352

*E.A. Skripnichenko, V.V. Lyalina,
S.G. Pripisnova, V.G. Golubev*
Sonographic Verification and Clinical Significance of the Features
of Surrounding Structures in Knee Osteoarthritis 361

ANALYSIS OF CLINICAL CASES

*E.I. Fomina, E.E. Gubernatorova, T.V. Adasheva,
T.V. Baturina, P.S. Samoszhennova, N.U. Timofeeva*
Difficulties in Diagnosing a Patient with Fever of Unknown Origin 370

*E.V. Resnik, A.A. Kovaleva, M.Kh. Shurdumova,
D.E. Emelyanovich, A.P. Smirnov, V.Y. Voinova*
LMNA-Cardiomyopathy in Emery-Dreifuss Muscular Dystrophy 381

*O.N. Vetchinnikova, V.P. Suslov,
Ya.A. Afanasëva, A.M. Fomin*
Severe Combined Kidney Injury in an Hiv-Infected Patient
Receiving Antiretroviral Therapy (Clinical Observation) 394

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 (2023):

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



DOI: 10.20514/2226-6704-2024-14-5-325-338

УДК 615.22:616.12-008.331.1

EDN: HUEEFQ

**О.С. Левченкова, Р.Р. Галимулина, Б.Р. Комев, К.Д. Загнет**

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

ВЫБОР МЕЖДУ ФИКСИРОВАННЫМИ ДОЗИРОВАННЫМИ КОМБИНАЦИЯМИ АНТИГИПЕРТЕНЗИВНЫХ СРЕДСТВ И ИХ СВОБОДНЫМИ КОМБИНАЦИЯМИ В ЛЕЧЕНИИ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ

O.S. Levchenkova, R.R. Galimulina, B.R. Komev, K.D. Zagnet

Smolensk State Medical University, Smolensk, Russia

Choice Between Free Combination of Antihypertensive Agents and Fixed Dosed Combinations in the Treatment of Arterial Hypertension

Резюме

Большинству пациентов с артериальной гипертензией требуется более одного антигипертензивного лекарственного препарата для достижения целевого уровня артериального давления. Некоторым пациентам рекомендуют антигипертензивные схемы, состоящие из нескольких таблеток. Другим — лечение с помощью фиксированных дозированных комбинаций в одной таблетке. Анализ литературы реферативных баз elibrary и PubMed по публикациям в период с 2014 по 2024гг, касающейся выбора двухкомпонентных комбинированных антигипертензивных средств, содержащих ингибитор ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) и тиазидный/тиазидоподобный диуретик или блокатор кальциевых каналов, показал, что использование фиксированных дозированных комбинаций (ФДК) антигипертензивных средств и прием одной таблетки один раз в день улучшает приверженность лечению и ускоряет контроль артериального давления (АД). Хотя стоимость ФДК антигипертензивных средств, содержащих ингибитор РААС и тиазидный/тиазидоподобный диуретик или блокатор кальциевых каналов, чаще выше этих же средств, взятых по отдельности, применение фиксированных комбинаций, повышая приверженность пациента терапии, обладает клиническим преимуществом по критерию эффективности снижения АД. С другой стороны, использование свободной комбинированной терапии в двух разных таблетках, когда их прием разбит в течение суток, иногда может давать более устойчивый антигипертензивный эффект в течение 24 часов. Доказательства эффективности контроля АД для ФДК зачастую экстраполируются с данных о свободных комбинациях. Кроме того, ФДК характеризуются меньшей выявляемостью возможной неэффективности одного из компонентов. Ассортимент ФДК и представленных в них соотношений дозировок компонентов расширяется, но выбор среди свободных комбинаций по-прежнему шире. В перечне жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов за 2024 год отсутствуют ФДК антигипертензивных средств, что исключает возможность их получения на льготной основе и создает возможность для производителя устанавливать на них произвольные цены. Несмотря на то, что в последнее время научное сообщество рекомендует в качестве стартовой терапии использование ФДК антигипертензивных средств в силу лучшего соблюдения режима применения, а значит клинической эффективности и экономической целесообразности, нельзя сказать, что не осталось места для свободных комбинаций антигипертензивных средств в лечении артериальной гипертензии. Выбор врача, частота назначения, доля закупок ФДК в РФ, обзор их потребления требует дальнейшего анализа.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, фиксированные дозированные комбинации антигипертензивных средств, свободная комбинация антигипертензивных средств

Конфликт интересов

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

Источники финансирования

Авторы заявляют об отсутствии финансирования при проведении исследования

Статья получена 01.06.2024 г.

Одобрена рецензентом 22.07.2024 г.

Принята к публикации 30.07.2024 г.

Для цитирования: Левченкова О.С., Галимулина Р.Р., Комев Б.Р. и др. ВЫБОР МЕЖДУ ФИКСИРОВАННЫМИ ДОЗИРОВАННЫМИ КОМБИНАЦИЯМИ АНТИГИПЕРТЕНЗИВНЫХ СРЕДСТВ И ИХ СВОБОДНЫМИ КОМБИНАЦИЯМИ В ЛЕЧЕНИИ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ. Архивъ внутренней медицины. 2024; 14(5): 325-338. DOI: 10.20514/2226-6704-2024-14-5-325-338. EDN: HUEEFQ

Abstract

Most patients with arterial hypertension require more than one antihypertensive drug for blood pressure target achievement. Some patients are recommended for a multi-pill antihypertensive regimen, others — treatment with fixed dosed combinations in one tablet. Analysis of elibrary and PubMed publications in the period mostly from 2014 to 2024 concerning the choice of two-component combined antihypertensive agents containing renin-angiotensin system inhibitor and diuretic or calcium channel blocker, revealed that fixed-dose combinations (FDC) use and taking one tablet once a day improves adherence to treatment and facilitates blood pressure control. Although the cost of FDC containing the renin-angiotensin-aldosterone system inhibitor and a thiazide/thiazide-like diuretic or calcium channel blocker is in most cases higher than the same drugs taken separately, the use of fixed combinations, increasing patient adherence to therapy, has clinical advantage in terms of the effectiveness of lowering blood pressure, which confirms their economic feasibility. On the other hand, the use of free combination therapy in two different tablets, when taken separately during the day, can sometimes provide a more sustained antihypertensive effect over 24 hours. Evidence of the effectiveness of blood pressure control for FDCs is often extrapolated from data on free combinations. In addition, FDCs are characterized by less detection of possible ineffectiveness of one of the components. The range of FDCs and the dosage ratios of the components presented in them is gradually expanding, but the choice among free combinations is still wider. In addition, the list of vital and essential drugs (VED) for 2024 does not contain FDCs for antihypertensive drugs, which excludes the possibility of free receiving them on a preferential basis and gives the opportunity for the manufacturer to set prices for them. Despite the fact that recently the scientific community has recommended the use of FDC antihypertensive drugs as initial therapy due to better compliance with the regimen, and therefore clinical effectiveness and economic feasibility, it cannot be said that there is no space left for free combinations of antihypertensive drugs in the treatment of arterial hypertension. The choice of doctor, frequency of prescription, share of purchases of the FDCs in the Russian Federation, review of their consumption requires further analysis.

Key words: *arterial hypertension, fixed dosed combinations of antihypertensive agents (two-drug single-pill), free-equivalent combination of antihypertensive drugs*

Conflict of interests

The authors declare no conflict of interests

Sources of funding

The authors declare no funding for this study

Article received on 01.06.2024

Reviewer approved 22.07.2024

Accepted for publication on 30.07.2024

For citation: Levchenkova O.S., Galimulina R.R., Komev B.R. et al. Choice Between Free Combination of Antihypertensive Agents and Fixed Dosed Combinations in the Treatment of Arterial Hypertension. The Russian Archives of Internal Medicine. 2024; 14(5): 325-338. DOI: 10.20514/2226-6704-2024-14-5-325-338. EDN: HUEEFQ

АГ — артериальная гипертензия, АГП — антигипертензивный препарат, АД — артериальное давление, БКК — блокатор кальциевых каналов, БРА — блокатор рецепторов ангиотензина II, иАПФ — ингибитор ангиотензин-превращающего фермента, ИБС — ишемическая болезнь сердца, РААС — ренин-ангиотензин-альдостероновая система, САД — систолическое артериальное давление

Введение

Контроль артериального давления (АД) с достижением его целевого уровня и предупреждением осложнений — клиническая цель лечения артериальной гипертензии (АГ) у взрослых. По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) распространенность АГ чрезвычайно велика. Количество тех, кто страдает ею, увеличилось за последние 30 лет вдвое и составляет 1,28 млрд. человек [1, 2]. Большинство людей страдает АГ без каких-либо симптомов, именно поэтому данную патологию называют «тихий убийца». АГ без должной фармакотерапии может повлиять на органы-мишени повышенного АД. Прежде всего, это сердце с риском развития гипертрофии левого желудочка, ремоделирования с фиброзом и дисфункцией миокарда, стенокардии, инфаркта миокарда. Во-вторых, головной мозг с цереброваскулярными осложнениями. В-третьих, сетчатка глаза с возможной ретинопатией. В-четвертых, почки с прогрессирующей почечной недостаточностью. Осложнения АГ ежегодно становятся причиной 9,4 миллиона случаев смерти. АД считается повышенным, если систолический показатель превышает 140 мм рт. ст., а диастолический — 90 мм рт. ст. Согласно клиническим ре-

комендациям по медикаментозной терапии артериальной гипертензии от 2022 г., большинству пациентов с АГ (кроме пациентов низкого риска с АД <150/90 мм рт. ст. и пациентов > 80 лет, пациентов со старческой астенией) в качестве стартовой терапии показана комбинация антигипертензивных препаратов [1, 2].

К преимуществам комбинированной терапии АГ относится потенцирование действия компонентов, торможение контррегуляторных механизмов повышения АД, улучшение переносимости лечения, эффективное предупреждение поражений органов-мишеней [3, 4]. Все эти аспекты характерны для рациональных комбинаций антигипертензивных средств, прежде всего, ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ) и тиазидных/тиазидоподобных диуретиков (ТД/ТПД) или блокаторов (антагонистов) рецепторов ангиотензина II (БРА) с ТД/ТПД. Кроме того, это комбинации иАПФ с антагонистами кальция — дигидропиридиновыми блокаторами кальциевых каналов (БКК) или комбинации БРА и БКК. При выявлении у пациента АГ перед врачом стоит выбор именно среди этих комбинаций, поскольку, согласно современным рекомендациям, они являются препаратами первой линии [2].



Рисунок 1. Выбор комбинированной двухкомпонентной антигипертензивной терапии

Примечание: РААС — ренин-ангиотензин-альдостероновая система, иАПФ — ингибитор ангиотензинпревращающего фермента, БРА — блокатор рецепторов ангиотензина II, БКК — блокатор кальциевых каналов



Figure 1. The choice of combined two-component antihypertensive therapy

Note: RAAS — renin-angiotensin-aldosterone system, ACEi — angiotensin-converting enzyme inhibitor, ARB — angiotensin II receptor blocker, CCB — calcium channel blocker

Данные группы антигипертензивных средств могут быть совмещены в одной таблетке и входят в большое количество зарегистрированных в РФ фиксированных дозированных комбинаций (ФДК) или могут быть назначены в двух разных таблетках (рис.1).

Большинство современных работ демонстрирует, что приверженность к фармакотерапии и контроль АД лучше у пациентов, принимающих ФДК, чем у пациентов со свободными комбинациями антигипертензивных препаратов [5-7]. Вместе с тем, нередко в реальной клинической практике встречается выбор врача в пользу компонентов комбинированной антигипертензивной фармакотерапии в двух разных таблетках. Есть ли в этом рациональная составляющая для пациентов, отличающихся хорошей комплаентностью (соблюдением предписанного режима терапии), и остается ли сегодня место для назначения свободных комбинаций антигипертензивных препаратов первой линии явилось целью изучения в данной работе.

Комбинированная антигипертензивная терапия

Назначение монотерапии вместо комбинированной является одной из причин плохого контроля АД в общей популяции пациентов с АГ. Важным аспектом является выбор между фиксированной (в одной таблетке) и свободной (в двух) комбинацией антигипертензивных средств.

За последние десятилетия ряд крупных рандомизированных исследований продемонстрировал эффективность двухкомпонентной комбинации ингибитора РААС с тиазидным/тиазидоподобным диуретиком или блокатором кальциевых каналов (БКК) в различных популяциях. Выбор между этими двумя стратегиями непросто, требует обоснования и является частным примером так называемого «Good Prescribing», когда надлежащее назначение комбинированной фармакотерапии для конкретного больного определяет наибольшую эффективность и одновременную безопасность. В исследовании

АССOMPLISH сравнивали комбинацию иАПФ бенazeприла в сочетании с БКК амлодипином с комбинацией бенazeприла с диуретиком гидрохлортиазидом в снижении первичной комбинированной конечной точки сердечно-сосудистых событий и смертности от сердечно-сосудистых причин. Комбинация ингибитора РААС с БКК продемонстрировала лучшую эффективность в снижении сердечно-сосудистых осложнений, в то время как комбинация с диуретиком показала положительные результаты у пациентов с сердечной недостаточностью и пациентов афроамериканского происхождения [9].

Когда двухкомпонентной терапии недостаточно для достижения целевого АД, используется тройная антигипертензивная терапия (возможно применение ФДК, включающих иАПФ/БРА+БКК+диуретик) в стандартных дозах. Согласно госреестру ЛС на российском рынке представлены четыре подобных ФДК: две с иАПФ (лизиноприл/периндоприл) плюс амлодипин и индапамид и две с БРА (валсартан/телмисартан) плюс амлодипин и гидрохлортиазид. В настоящее время проводятся исследования, посвященные трёхкомпонентным ФДК с низкими дозами компонентов (телмисартан/амлодипин/индапамид в дозировках (мг): 10/1,25/0,625 и 20/2,5/1,25 в сравнении с двухкомпонентными ФДК из числа вышепредставленных антигипертензивных средств [10].

При рефрактерной (резистентной) гипертензии допустимо назначение четырёхкомпонентной терапии, содержащей трёхкомпонентную ФДК и ещё один антигипертензивный препарат из списка второй линии. Перспективы использования квадрокомбинации, содержащей четыре антигипертензивных средства в одной таблетке в сверхнизких дозах (дозы в четыре раза меньше, чем средние дозы для каждого из компонентов): ирбесартана 37,5 мг, амлодипина 1,25 мг, индапамида 0,625 мг и бета1-адреноблокатора биспролола 2,5 мг [11, 12] требуют дальнейшего изучения, так как эффективность данной терапии в исследовании QUARTET сравнивалась лишь с монотерапией ирбесартаном в дозе 150 мг, необ-

ходимо сравнительное исследование с двухкомпонентными ФДК: ирбесартана с индапамидом и ирбесартана с амлодипином. В исследовании, где вместо ирбесартана был взят кандесартан в дозе 2 мг, а остальные компоненты были, как и в QUARTET с их четвертными дозами: амлодипин 1,25 мг, индапамид 0,625 мг и бисопролол 2,5 мг не было значимой разницы в клинической эффективности и безопасности в сравнении с контрольной группой (кандесартан в дозе 8 мг, к которому с шестой недели от начала лечения добавляли амлодипин в дозе 5 мг в сутки) [13]. В РФ с 2013 г. зарегистрирована четырехкомпонентная ФДК под торговым наименованием Гипотэф (ОАО «Синтез»), состоящая из эналаприла 5 мг, винпоцетина 2,5 мг, индапамида 0,75 мг и метопролола 25 мг. Ингибитор АПФ и бета1-адреноблокатор в этой ФДК взяты в средних дозах, индапамид и винпоцетин в меньших дозах, чем когда они используются в качестве монопрепаратов. Винпоцетин — корректор нарушений мозгового кровообращения, не относится к классическим БКК, но в его механизме действия среди прочих присутствует антагонизм с кальцием. Исследование ФОРСАЖ показало сопоставимую эффективность и переносимость данной комбинации в сравнении с группами пациентов, которые получали полнodosовые антигипертензивные препараты (иАПФ/БРА+диуретик/БКК/бета-адреноблокатор), а также перспективность её использования у пациентов с АГ и коморбидной дисциркуляторной энцефалопатией [14, 15].

Частота назначения и доля закупок ФДК двухкомпонентных антигипертензивных средств, их стоимость

Насколько часто при назначении стартовой комбинированной терапии доктор делает выбор в пользу комбинации средств в одной таблетке в соответствии с последними рекомендациями Европейского общества по артериальной гипертензии, является предметом исследований в разных странах. В статье Bryan A.S., et al. (2023) приводятся данные, что в США только одна треть лечащихся взрослых пациентов с АГ получает ФДК [16]. В немецком исследовании, посвященном анализу использования текущих рекомендаций по фармакотерапии гипертензии в период с 2016 по 2020 гг., зафиксированы высокие показатели несоблюдения рекомендаций в Германии по назначению ФДК антигипертензивных средств. Спустя почти два года после публикации рекомендаций ESC/ESH по гипертензии 2018 г. только 10,9 % назначенных антигипертензивных препаратов в 2020 г. были ФДК, что свидетельствует о недостаточном использовании текущих рекомендаций по фармакотерапии артериальной гипертензии [17]. При этом оценка экономической эффективности стартового лечения двухкомпонентными антигипертензивными препаратами показала, что прямые затраты на здравоохранение, количество лет жизни с поправкой на качество и коэффициент дополнительной экономической эффективности за 10 лет по прогнозам, через 10 лет применения ФДК принесет на 0,028 больше добавленных лет жизни с по-

правкой на качество (англ. quality adjusted life year, QALY) без больших затрат, чем обычная монотерапия. Двойная ФДК экономически эффективней по сравнению со свободной комбинацией эквивалентными дозами в виде отдельных таблеток (коэффициент дополнительной экономической эффективности \$57 000/прирост QALY) [16]. Поэтому требуется более тщательное внедрение ФДК в повседневную клиническую практику для улучшения прогноза у пациентов с АГ.

В России был проведен анализ данных о продаже антигипертензивных препаратов в аптечных организациях за 2018 г. в 10 регионах Дальневосточного федерального округа (ФДО). Исследование выявило, что наибольшие доли ФДК были в Амурской области — 15,3 % и Забайкальском крае — 13,5 %. Реже всего ФДК продавались в Сахалинской (5,3 %) и Магаданской области (6,6 %). Наиболее востребованными комбинациями фиксированных доз в регионах ФДО являются рациональные комбинации иАПФ с диуретиками или БКК, а также БРА с диуретиками [18]. Безусловно, с каждым годом доля антигипертензивных ФДК в аптеках увеличивается, в том числе в РФ, также как и частота их выбора врачами, имеющими постоянную практику лечения АГ. Так, при анкетировании врачей амбулаторно-поликлинического звена Воронежской области в структуре предпочтений врачей среди ФДК часто указывали комбинацию иАПФ + диуретик (72 % врачей) в сравнении с ранее проводимым российским исследованием ПИФАГОР IV (2013 г.), когда данная комбинация предпочиталась врачами в 33 % случаев. Чаше по сравнению с исследованием ПИФАГОР IV врачами отмечалась комбинация иАПФ + БКК 46 % (в ПИФАГОР IV — 24 %), БРА + диуретик — 36 % против 28 % соответственно [19].

Согласно данным литературы, одним из недостатков свободных комбинаций в лечении АГ является повышение стоимости лечения, так как ФДК дешевле, чем соответствующие лекарственные препараты, выписываемые по отдельности [20]. Однако, встречающееся мнение о том, что уменьшение стоимости лечения отчасти связано с меньшей ценой комбинированных препаратов в сравнении со стоимостью отдельно взятых компонентов [21], не подтвердилось нами в большинстве случаев при изучении розничных цен в аптеках (по данным 5 аптек и более) г. Смоленска по данным за май 2024 г. на двухкомпонентные антигипертензивные препараты (табл. 1). Например, средняя розничная цена ФДК периндоприла и индапамида под торговым наименованием Нолипрел А Форте в 2 раза выше, чем средняя цена её компонентов в сумме того же производителя (Сервье). В тоже время существуют ФДК, в частности азилсартана медоксомила с хлорталидоном (торговое наименование Эдарби-Кло), где средняя цена практически не отличается от цены за сумму компонентов. Стоимость лечения АГ состоит из прямых и не прямых затрат, но при обращении в аптеку для некоторых пациентов разница в стоимости препаратов может стать решающей при их выборе.

Для сравнения, стоимость лечения ФДК в Германии в годовом выражении на пациента была значимо выше, чем стоимость лечения этими же комбинациями

Таблица 1. Сравнение средних розничных цен на некоторые фиксированные дозированные комбинации (ФДК), содержащие блокатор РААС и диуретик или блокатор кальциевых каналов, с ценами на эти же комбинации в разных таблетках

N	ФДК: МНН входящих компонентов, дозировка, количество единиц в упаковке, торговое наименование (производитель), цена упаковки	Компонент 1 иАПФ или БРА: МНН, дозировка, количество единиц в упаковке, торговое наименование, цена упаковки	Компонент 2 Диуретик или БКК: МНН, дозировка, количество единиц в упаковке, торговое наименование, цена упаковки
1.	иАПФ периндоприл 5 мг, диуретик индапамид 1,25 мг, 30 шт. Нолипрел А Форте (АО «Сервье») Средняя цена: 954,4 руб.	периндоприл 5 мг, 30 шт. Престариум А (АО «Сервье») Средняя цена: 259,9 руб.	индапамид 1,5 мг, 30 шт. Арифон ретард (АО «Сервье») Средняя цена: 211 руб.
		Средняя цена комбинации 470,9 руб.	
2.	иАПФ рамиприл 5 мг, диуретик индапамид 1,25 мг, 30 шт. Консилар-Д24 (АО «Вертекс») Средняя цена: 672,4 руб.	рамиприл 5 мг, 28 шт. Рамиприл вертекс Средняя цена: 167 руб.	индапамид 1,5 мг, 30 шт. Индапамид вертекс Средняя цена: 32 руб.
		Средняя цена комбинации 199 руб.	
3.	иАПФ эналаприл 10 мг, БКК лерканидипин 10 мг, 28 шт. Леркамен Дуо (ООО «БЕРЛИН-ХЕМИ/А.МЕНАРИНИ») Средняя цена: 666,5 руб.	эналаприл 10 мг, 30 шт. Берлиприл (ООО «БЕРЛИН-ХЕМИ/А.МЕНАРИНИ») Средняя цена: 132,7 руб.	лерканидипин 10 мг, 28 шт. Леркамен (ООО «БЕРЛИН-ХЕМИ/А.МЕНАРИНИ») Средняя цена: 463,8 руб.
		Средняя цена комбинации 596,5 руб.	
4.	иАПФ лизиноприл 10 мг, БКК амлодипин 5 мг, 30 шт. Де-криз (АО «МЕДИСОРБ») Средняя цена: 343,6 руб.	лизиноприл 10 мг, 30 шт. Лизиноприл медисорб Средняя цена: 135,5 руб.	амлодипин 5 мг, 50 шт. Амлодипин медисорб Средняя цена: 80 руб.
		Средняя цена комбинации 215,5 руб.	
5.	БРА валсартан 80 мг, диуретик гидрохлоротиазид 12,5 мг, 28 шт. Ко-диован (ООО «Новартис Фарма») Средняя цена: 2504,8 руб.	валсартан 80 мг, 28 шт. Диован (ООО «Новартис Фарма») Средняя цена: 2035,5 руб.	гидрохлоротиазид 25 мг, 20 шт. Гипотиазид (АО «Санофи Россия») Средняя цена: 94,4 руб.
		Средняя цена комбинации 2129,9 руб.	
6.	БРА азилсартана медоксомил 40 мг, диуретик хлорталидон 12,5 мг, 28 шт. Эдарби-Кло (Такеда Айлэнд Лимитед) Средняя цена: 1225,4 руб.	азилсартана медоксомил 40 мг 28 шт. Эдарби (Такеда Айлэнд Лимитед) Средняя цена: 952,2 руб.	хлорталидон 12,5 мг, 30 шт. Дикардплюс (Инка Лабораториз Лимитед) Средняя цена: 227,8 руб.
		Средняя цена комбинации 1183 руб.	
7.	БРА кандесартан 16 мг, БКК амлодипин 10 мг, 30 шт. Гипосарт А (АО «Акрихин») Средняя цена: 618,8 руб.	кандесартан 16 мг, 30 шт. Гипосарт (АО «Польфарма») Средняя цена: 485,5 руб.	амлодипин 10 мг, 30 шт. Амлодипин (АО «Вертекс») Средняя цена: 65 руб.
		Средняя цена комбинации 550,5 руб.	
8.	БРА телмисартан 40 мг, БКК амлодипин 5 мг, 28 шт. Телзап АМ (АО «Санофи Россия») Средняя цена: 502,8 руб.	телмисартан 40 мг, 30 шт. Телзап (АО «Санофи Россия») Средняя цена: 464 руб.	амлодипин 5 мг, 30 шт. Амлодипин (АО «Вертекс») Средняя цена: 65 руб.
		Средняя цена комбинации 528 руб.	

в двух таблетках (рамиприл/ амлодипин: 230 евро против 134 евро; кандесартан / амлодипин: 339 евро против 235 евро [22].

Более высокая стоимость ФДК антигипертензивных средств от одного и того же производителя в РФ в сравнении со стоимостью суммы отдельных компонентов комбинации в той же дозировке отчасти объясняется повышенным спросом на ФДК в связи с нормативным давлением на назначающих их врачей. В большей мере это обусловлено отсутствием данных ФДК в перечне ЖНВЛП. В Российской Федерации цены регулируются только на лекарственные средства, которые включены в список ЖНВЛП (ст. 60 ФЗ № 61 ред. от 30.01.2024 г. «Об обращении лекарственных средств» и постановление правительства РФ № 865 «О государственном регулировании цен на лекарственные препараты, включенные в перечень ЖНВЛП), только на этот список регистрируется предельная отпускная цена

производителя, определённые оптовые и розничные надбавки. На лекарственные средства, не включенные в перечень ЖНВЛП, как в случае с ФДК антигипертензивных средств, цены устанавливает производитель.

Выбор наиболее рациональных двухкомпонентных комбинаций антигипертензивных средств: ФДК или свободные комбинации

1) Комбинация иАПФ с диуретиком. Комбинация иАПФ и ТД/ ТПД является одной из наиболее популярных в терапии АГ благодаря высокой эффективности, защите органов–мишеней, хорошей безопасности и переносимости, предупреждению ингибиторами АПФ гипокалиемии, вызываемой диуретиком [23].

Table 1. Comparison of average retail prices for some fixed-dose combinations (FDCs) containing RAAS inhibitor and diuretic or calcium channel blocker with prices for the same combinations in different tablets

N	FDC: component INN, dosage, number of dosage units, brand name (manufacturer), price per package	Component 1 ACEi or ARB: INN, dosage, number of dosage units, brand name (manufacturer), price per package	Component 2 Diuretic or CCB: INN, dosage, number of dosage units, brand name (manufacturer), price per package
1.	ACEi perindopril 5 mg, diuretic indapamide 1,25 mg, # 30 <i>Noliprel A Forte (Servier)</i> Average price: 954,4 RUB	perindopril 5 mg, # 30 <i>Prestarium A (Servier)</i> Average price: 259,9 RUB	indapamide 1,5 mg, # 30 <i>Arifon retard (Servier)</i> Average price: 211 RUB
		Average combination price 470,9 RUB	
2.	ACEi ramipril 5 mg, diuretic indapamide 1,25 mg, # 30 <i>Konsilar-D24 (Vertex)</i> Average price: 672,4 RUB	ramipril 5 mg, # 28 <i>Ramipril vertex</i> Average price: 167 RUB	indapamide 1,5 mg, # 30 <i>Indapamide vertex</i> Average price: 32 RUB
		Average combination price 199 RUB	
3.	ACEi enalapril 10 mg, CCB lercanidipine 10 mg, #28 <i>Lerkamen Duo (Berlin-Chemie/Menarini)</i> Average price: 666,5 RUB	enalapril 10 mg, # 30 <i>Berlinpril (Berlin-Chemie/Menarini)</i> Average price: 132,7 RUB	lercanidipine 10 mg, # 28 <i>Lerkamen (Berlin-Chemie/Menarini)</i> Average price: 463,8 RUB
		Average combination price 596,5 RUB	
4.	ACEi lisinopril 10 mg, CCB amlodipine 5 mg, # 30 <i>De-kriz (MEDISORB)</i> Average price: 343,6 RUB	lisinopril 10 mg, # 30 <i>Lisinopril medisorb</i> Average price: 135,5 RUB	amlodipine 5 mg, # 50 <i>Amlodipin medisorb</i> Average price: 80 RUB
		Average combination price 215,5 RUB	
5.	ARB valsartan 80 mg, diuretic hydrochlorothiazide 12,5 mg, # 28 <i>Co-diovan (Novartis Pharma)</i> Average price: 2504,8 RUB	valsartan 80 mg, # 28 <i>Diovan (Novartis Pharma)</i> Average price: 2035,5 RUB	hydrochlorothiazide 25 mg, # 20 <i>Gipotiazid (Sanofi Rossiya)</i> Average price: 94,4 RUB
		Average combination price 2129,9 RUB	
6.	ARB azilsartan medoxomil 40 mg, diuretic chlorthalidone 12,5 mg, # 28 <i>Edarbi-Klo (Takeda Island Limited)</i> Average price: 1225,4 RUB	azilsartan medoxomil 40 mg, # 28 <i>Edarbi (Takeda Island Limited)</i> Average price: 952,2 RUB	chlorthalidone 12,5 mg, # 30 <i>Dikardplus (Ipca Laboratories Limited)</i> Average price: 227,8 RUB
		Average combination price 1183 RUB	
7.	ARB candesartan 16 mg, CCB amlodipine 10 mg, # 30 <i>Giposart A (Akrikhin)</i> Average price: 618,8 RUB	candesartan 16 mg, # 30 <i>Giposart (Akrikhin)</i> Average price: 485,5 RUB	amlodipine 10 mg, # 30 <i>Amlodipine (Vertex)</i> Average price: 65 RUB
		Average combination price 550,5 RUB	
8.	ARB telmisartan 40 mg, CCB amlodipine 5 mg, # 28 <i>Telzap AM (Sanofi Russia)</i> Average price: 502,8 RUB	telmisartan 40 mg, # 30 <i>Telzap AM (Sanofi Russia)</i> Average price: 464 RUB	amlodipine 5 mg, # 30 <i>Amlodipine (Vertex)</i> Average price: 65 RUB
		Average combination price 528 RUB	

В одном из ранних крупных ретроспективных исследований у пациентов с АГ оценивали приверженность терапии при использовании иАПФ с ТД. Через 1 год от начала терапии только с использованием гидрохлоротиазида 70 % пациентов отказались от дальнейшего приема препарата, в то время как после назначения ТД в ФДК с иАПФ число пациентов, отказавшихся от антигипертензивной терапии, было вдвое меньше [24]. В работе фиксированные комбинации сравнивались с монотерапией ТД, сравнение с монотерапией иАПФ, а также со свободной комбинацией иАПФ и ТД в разных таблетках не проводилось.

В ретроспективном когортном исследовании с участием 13350 человек в возрасте 66 лет и старше в Онтарио с периодом наблюдения до 5 лет оценивали пациентов, принимающих фиксированные комбинации иАПФ с ТД/ТПД с использованием этих же антигипертензивных средств по отдельности. При сравнении результатов

у пациентов до первого случая прекращения лечения (когда не было различий в приверженности лечению между группами) клинические результаты существенно не различались между группами [25]. Использование ФДК было связано с лучшим соблюдением режима лечения (70 % при использовании ФДК и лишь 42 % при фармакотерапии несколькими таблетками) [25].

В рандомизированном двухгрупповом проспективном продольном 8-недельном исследовании, проведенном в Нигерии в 2018 г. у взрослых пациентов с АГ, получавших отдельно иАПФ лизиноприл и ТД гидрохлоротиазид или в составе ФДК, было продемонстрировано, что оба режима к концу 8-й недели достигали значительного снижения АД по сравнению с его исходным уровнем, не было зарегистрировано ни одного случая возникновения протеинурии в обеих группах, однако приверженность лечению была лучше в группе ФДК [26].

Одной из самой популярной и часто назначаемой ФДК иАПФ с тиазидоподобным диуретиком является комбинация липофильного пролекарства периндоприла с индапамидом. Данная комбинация представлена на Российском рынке под 19 торговыми наименованиями, в частности под торговым названием оригинального препарата Нолипрел, который выпускается в трех дозировках: Нолипрел А (периндоприл/индапамид 2,5 мг/0,625 мг), Нолипрел А форте (периндоприл/индапамид 5 мг/1,25 мг), Нолипрел А Би форте (периндоприл/индапамид 10 мг/2,5 мг), что позволяет индивидуализировать подбор дозы [27].

В работе сотрудников МГМСУ им. А.И. Евдокимова рассматриваются плюсы отечественного комбинированного лекарственного средства — Консилар-Д24, представляющего собой фиксированную комбинацию иАПФ рамиприла в дозе 5 мг и ТПД индапамида в дозе 1,25 мг, прежде всего более высокая приверженность лечению АГ [21]. Продолжая изучение этой ФДК в программе КОНСОНАНС 2023 года, была впервые проведена оценка эффективности лечения по результатам домашнего мониторинга АД, влияния препарата на долгосрочную вариабельность АД и самочувствие пациентов по данным визуально-аналоговой шкалы EuroQoL. Целевого уровня клинического АД < 140/90 мм рт. ст. через 2 недели лечения достигло 74,9 % пациентов, через 6 месяцев лечения — 99,4 % пациентов. Целевого уровня домашнего АД < 135/85 мм рт. ст. через 2 недели лечения достигло 75,7 % пациентов, через 6 месяцев — 91,1 % пациентов [28].

2) Комбинация БРА с диуретиком. Не менее популярной комбинацией, а также альтернативой комбинаций с иАПФ, особенно в случае их индивидуальной непереносимости (сухой кашель, ангионевротический отек), является БРА с ТД/ТПД [29].

Телмисартан, являясь БРА, обладает высоким сродством к АГ₁-рецепторам, а также в большей степени, чем другие сартаны влияет на рецепторы, активирующие пролиферацию пероксисом подтипа γ (PPAR γ), причем в дозе, рекомендуемой для лечения АГ, что может иметь значение при сопутствующей инсулинорезистентности, сахарном диабете 2 типа и метаболическом синдроме. Активация PPAR γ увеличивает выработку адипонектина и способствует противовоспалительному, антиоксидантному действию на стенки сосудов, оказывая ангиопротективное действие и уменьшая риск развития атеросклеротического процесса. В настоящее время на Российском фармацевтическом рынке доступны ФДК телмисартана с гидрохлоротиазидом с ассортиментом доз: 40 мг телмисартана+12,5 мг гидрохлоротиазида, 80 мг телмисартана+12,5 мг гидрохлоротиазида, 80 мг телмисартана+25 мг гидрохлоротиазида, а также ФДК телмисартана с индапамидом: 40 мг телмисартана+1,5 мг индапамида и 80 мг телмисартана+1,5 мг индапамида [30].

Также представляет интерес ФДК, содержащая БРА азилсартан медоксомил с диуретиком хлорталидоном [31], имеющаяся только в двух дозировках 40 мг азилсартан и 12,5 или 25 мг хлорталидона. Хлорталидон — тиазидоподобный диуретик I поколения

с длительной продолжительностью действия (24–48 ч. против 6–12 ч. гидрохлоротиазида). Поэтому при сравнении 2 комбинаций азилсартана медоксомила с хлорталидоном (ФДК Эдарби Кло) и гидрохлоротиазидом, было выявлено, что комбинация азилсартана медоксомила с хлорталидоном имеет большую антигипертензивную эффективность при сходной безопасности, чем комбинация с гидрохлоротиазидом [29]. При сравнительном изучении ФДК азилсартана медоксомила с хлорталидоном (Эдарби Кло 40/12,5 мг) и свободной комбинации азилсартана медоксомила с индапамидом-ретард (Эдарби 40 мг + индапамид-ретард 1,5 мг) у пациентов с АГ, через 12 нед. 88 % первой группы и 72 % второй группы достигли целевого клинического АД, в первой группе наблюдался более выраженный антигипертензивный эффект в отношении клинического и суточного периферического АД, а также нормализация суточного профиля систолического АД [32].

3) Комбинация иАПФ и БКК. В первых работах по изучению комбинации иАПФ эналаприла и дигидропиридинового блокатора кальциевых каналов лерканидипина в фиксированных дозах было показано, что ФДК оказывает более сильное действие на снижение АД, чем монотерапия эналаприлом в дозе 20 мг или монотерапия лерканидипином в дозе 10 мг [33].

При проведении сравнительного анализа лечения АГ свободной комбинацией иАПФ периндоприла с БКК амлодипином и ФДК под торговым названием Престанс в течение 12 месяцев сопоставлялись изменения показателей АД, включая вариабельность АД, критерии ремоделирования органов-мишеней. К концу 4-й недели целевые показатели АД были получены у 87,5 % и 87,1 % пациентов обеих групп по сравнению с исходными данными. Диастолическое АД и ночное систолическое АД было ниже у пациентов, получавших ФДК. Через 1 год терапии в группе свободной комбинации периндоприла с амлодипином продолжали наблюдаться изменения показателей ремоделирования органов-мишеней: скорости клубочковой фильтрации, микроальбуминурии, лодыжечно-плечевого индекса, что объяснили меньшей приверженностью терапии, более частым периодическим прекращением приема одного из назначенных антигипертензивных препаратов в течение 1-3 дней, а также самостоятельным изменением доз [34]. Необходимость широкого диапазона доз реализована в фиксированной дозированной комбинации периндоприла с амлодипином под торговым названием Дальнева, которая выпускается в 4 вариантах соотношения доз амлодипина/периндоприла — 4/5, 8/5, 4/10 и 8/10 мг, что удобно в реальной клинической практике [5]. В исследовании Simonyi G., et al. (2017) при оценке устойчивости годичного лечения свободными комбинациями и ФДК периндоприла и амлодипина при АГ было выявлено, что фактическая частота прекращения приема была примерно в два раза выше при лечении свободными дозами по сравнению с использованием ФДК [35].

При сравнении эффективности назначения ФДК и свободной комбинации рамиприла и амлодипина

пациентам с АГ также продемонстрирована более высокая приверженность лечению и выраженность нефро- и ангиопротекторного эффектов в группе ФДК, чем в группе свободной комбинации [36, 37]. Применение комбинации иАПФ с БКК рассматривают как перспективную в лечении пациентов с АГ и сопутствующим COVID-19, что связано с эффективностью коррекции дисфункции эндотелия. Так, периндоприл, как оказалось, не только увеличивает уровень брадикинина и повышает активность эндотелиальной NO-синтазы, но и снижает выраженность апоптоза эндотелиоцитов, а амлодипин оказывает антиоксидантный эффект [5, 38].

4) **Комбинация БРА и БКК** не назначается при сопутствующих заболеваниях сердца с нарушениями проводимости: брадикардия, атриовентрикулярные блокады, но является комбинацией выбора при сопутствующей ишемической болезни сердца, гипертрофии миокарда, мигрени.

В исследовании VICTORY II оценивалась эффективность и безопасность ФДК, содержащей валсартан и амлодипин в достижении целевого АД при впервые диагностированной или неконтролируемой АГ. В течение 3 мес при ежемесячном титровании дозы валсартана/амлодипина удалось достичь целевых уровней АД у большинства пациентов при хорошей переносимости. Кроме того, ФДК снижали альбуминурию, дисфункцию эндотелия сосудов, улучшали эректильную функцию у мужчин и качество жизни [39]. Использование медицинских услуг и затраты пациентов из группы ФДК, получавших валсартан / амлодипин, в сравнении с их свободными комбинациями были на 16-20 % ниже. В частности, у них было меньше госпитализаций, амбулаторных посещений и вызовов скорой помощи [40].

В работе Казанского медицинского университета у пациентов, принимавших ФДК лозартана с амлодипином, наблюдалось более выраженное снижение показателей суточного мониторирования АД, чем при лечении лозартаном с гидрохлортиазидом. Предполагается, что ФДК с БКК предпочтительна у пациентов с недостаточным снижением ночного АД [41].

При использовании ФДК кандесартана с амлодипином и их свободной комбинации количество пациентов, получавших и прекративших прием исследуемых препаратов в течение 2 месяцев после начала терапии было сопоставимым. Однако, начиная с 3 месяцев, частота прекращения лечения была выше у пациентов, принимавших комбинацию в двух таблетках в сравнении с ФДК, через 12 месяцев между группами наблюдалась ещё более значимая разница [42].

При сравнении коэффициента риска по комбинированному исходу (смерть по любой причине и госпитализация по всем причинам) режим ФДК, в частности комбинаций валсартана/амлодипина, кандесартана/амлодипина, имеет преимущества в сравнении со свободными комбинациями АГП. Таким образом, схемы ФДК связаны с более низкой частотой сердечно-сосудистых событий и более низкой смертностью от всех причин в клинической практике [43].

Анализ рынка двухкомпонентных ФДК антигипертензивных средств, содержащих ингибитор РААС и диуретик/блокатор кальциевых каналов

Для анализа рынка антигипертензивных средств на территории РФ, нами были изучены количества торговых наименований рынка двухкомпонентных ФДК на основе МНН иАПФ/БРА согласно государственному реестру лекарственных средств (госреестра ЛС). Ниже представлены препараты ингибиторов РААС по мере уменьшения представительства их в ФДК (в скобках первая цифра означает количество МНН комбинаций с разными диуретиками и блокаторами кальциевых каналов, вторая — количество их торговых наименований):

- 1) эналаприл (4/16) > лизиноприл (3/15) > рамиприл (3/7) > периндоприл (2/25) > каптоприл (1/2) > зофеноприл (1/1) ≈ трандолаприл (1/1) ≈ фозиноприл (1/1) ≈ хинаприл (1/1) > спираприл (0/0) ≈ цилазаприл (0/0);
- 2) телмисартан (3/15) > валсартан (3/19) > лозартан (2/22) > кандесартан (2/6) > олмесартана медоксомил (2/3) > азилсартана медоксомил (2/2) ≈ ирбесартан (2/2) > эпросартан (1/1).

В целом, следует отдавать предпочтение ФДК антигипертензивных средств пролонгированного действия для обеспечения 24-часового эффекта при однократном приёме. Меньше представлены препараты с такими диуретиками, как индапамид, существует только одна комбинация с диуретиком хлорталидоном (азилсартан медоксомил + хлорталидон), в большей мере присутствуют ФДК с меньшим по длительности действия диуретиком гидрохлортиазидом (особенно среди 2-х компонентных ФДК с сартанами).

Среди ФДК с БКК большинство включает дигидропиридиновое производное амлодипин. Присутствует одна ФДК с лерканидипином: эналаприл+лерканидипин и одна ФДК с нитрендипином: эналаприл+нитрендипин. ФДК с недигидропиридиновым БКК — верапамилом, представлена также только одним препаратом зарубежного производителя.

Изучение глубины рынка, т.е. наличия ФДК с соотношением разных дозировок компонентов, требует более детального исследования. При этом следует учитывать, что представленность на рынке антигипертензивных ФДК по данным госреестра ЛС может существенно отличаться от соответствующего ассортимента, представленного в аптеках разных субъектов РФ.

Обсуждение представленных данных и заключение

В настоящее время в большинстве случаев в качестве стартовой фармакотерапии АГ рассматривают комбинацию из двух препаратов. Так, в рекомендациях Международного общества по артериальной гипертензии (ISH) оптимальной следует рассмотреть комбинацию

ингибитора РААС (иАПФ или БРА) с БКК для большинства пациентов, а фиксированную комбинацию иАПФ или БРА с диуретиком — пожилым людям, перенесшим инсульт или транзиторную ишемическую атаку, с проявлениями хронической сердечной недостаточности, а также при непереносимости БКК в анамнезе [39].

Выбор конкретной двухкомпонентной схемы стартовой терапии АГ в зависимости от клинической ситуации представлен в таблице 2.

Использование комбинированной терапии, обладающей синергизмом и взаимодополняющим действием, увеличивает процент пациентов, которые достигают

Таблица 2. Выбор ФДК ингибитора РААС с диуретиком или блокатором кальциевых каналов при артериальной гипертензии [2, 7, 44, 45]

Сопутствующая патология	Предпочтительная ФДК	Альтернатива
стенокардия	иАПФ (особенно периндоприл или рамиприл) + БКК	БРА (особенно валсартан или кандесартан) + БКК
перенесённый инфаркт миокарда	БРА + БКК	иАПФ + БКК/ТД
хроническая сердечная недостаточность	иАПФ + ТД/ТПД	БРА + ТД/ТПД
гипертрофия левого желудочка	БРА + БКК	иАПФ + БКК
фибрилляция предсердий	иАПФ/БРА + БКК недигидропиридиновые, например, верапамил	иАПФ/БРА + БКК дигидропиридиновые (ДГП)
атеросклероз сонных, коронарных артерий, дислипидемия	иАПФ + БКК	БРА + БКК
цереброваскулярная болезнь	БРА + ТПД/ БКК	иАПФ + ТПД
метаболический синдром	иАПФ/ БРА + БКК	иАПФ/БРА+индапамид
сахарный диабет 2 типа	иАПФ/ БРА + БКК	иАПФ/БРА+индапамид
протеинурия / микроальбуминурия	иАПФ/ БРА + ТД/ТПД	иАПФ/ БРА + БКК
хроническая болезнь почек	иАПФ/ БРА + петлевой диуретик	иАПФ/БРА+ТД/ТПД
болезни периферических артерий	БРА + БКК	иАПФ + БКК
непереносимость ингибиторов АПФ (в частности, сухой кашель, который отмечается чаще у женщин, пациентов негроидной и монголоидной расы, курильщиков, пациентов с сопутствующей бронхолегочной патологией)	БРА + БКК	БРА + ТД/ТПД
пациенты с множественной лекарственной аллергией, бронхиальной астмой, ХОБЛ	БРА + БКК	БРА + ТД/ТПД

Примечание. БКК — блокатор кальциевых каналов дигидропиридиновый, БРА — блокатор рецепторов ангиотензина II, иАПФ — ингибитор ангиотензинпревращающего фермента, ТД — тиазидный диуретик, ТПД — тиазидоподобный диуретик

Table 2. Choice of fixed-dose combinations (FDC) containing RAAS inhibitor and a diuretic or calcium channel blocker for arterial hypertension [2, 7, 44, 45]

Comorbidities	Preferred FDC	Alternative
angina pectoris	ACEi (primarily perindopril or ramipril) + CCB	ARB (primarily valsartan or candesartan) + CCB
myocardial infarction	ARB + CCB	ACEi + CCB/TD
chronic heart failure	ACEi + TD/TLD	ARB + TD/TLD
left ventricular hypertrophy	ARB + CCB	ACEi + CCB
atrial fibrillation	ACEi/ARB + CCB non-dihydropyridine (non-DHP), e.g. verapamil	ACEi/ARB + CCB dihydropyridine (DHP)
coronary and carotid atherosclerosis, dyslipidemia	ACEi + CCB	ARB + CCB
cerebrovascular disease	ARB + TLD/ CCB	ACEi + TLD
metabolic syndrome	ACEi/ ARB + CCB	ACEi/ARB + indapamide
type 2 diabetes mellitus	ACEi/ ARB + CCB	ACEi/ARB + indapamide
proteinuria / microalbuminuria	ACEi/ ARB + TD/TLD	ACEi/ARB + CCB
chronic kidney disease	ACEi/ ARB + loop diuretic	ACEi/ARB + TD/TLD
peripheral artery disease	ARB + CCB	ACEi + CCB
intolerance to ACE inhibitors (dry cough, which is more common for women, patients of the Negroid and Mongoloid races, smokers, patients with concomitant bronchopulmonary pathology)	ARB + CCB	ARB + TD/TLD
patients with multiple drug allergies, bronchial asthma, COPD	ARB + CCB	ARB + TD/TLD

Note. CCB — dihydropyridine calcium channel blocker, ARB — angiotensin II receptor blocker, ACEi — angiotensin-converting enzyme inhibitor, TD — thiazide diuretic, TLD — thiazide-like diuretic

рекомендуемых целевых показателей АД, а также обеспечивает защиту от повреждения органов-мишеней, снижая риск побочных эффектов и сердечно-сосудистых событий [46]. Важный аспект касается выбора между фиксированной комбинацией в одной таблетке и комбинированной терапией в двух разных.

Комбинированные антигипертензивные препараты в форме ФДК улучшают контроль АД и соблюдение режима лечения у пациентов с АГ. Не смотря на то, что ассортимент ФДК постепенно увеличивается, двухлетнее исследование в США выявило, что трое из пяти взрослых с гипертензией, принимающих 2 класса антигипертензивных препаратов, используют схему, которая по состоянию на январь 2023 г. не является коммерчески доступной в качестве эквивалентной по классу ФДК [47]. Эти результаты подразумевают, что нынешний арсенал ФДК полностью не отвечает клиническим потребностям целевой группы населения [48]. Имеющиеся ФДК с одной стороны недостаточно полны, а с другой слишком дублируют друг друга, будучи представленными многочисленными дженериками [47]. Кроме того, ФДК недостаточно часто назначают в качестве антигипертензивной терапии первой линии, несмотря на растущий уровень доказательств и рекомендаций со стороны научных обществ [49]. По данным литературы пациенты, для которых чаще стартовой терапией являются ФДК, были моложе и имели меньше сопутствующих заболеваний. При многофакторном анализе было показано, что у пациентов с перенесенным инфарктом миокарда или инсультом, врачи предпочитают более гибкое лечение и использование свободных комбинаций АГП [42].

К преимуществам комбинированной антигипертензивной фармакотерапии в форме ФДК кроме удобства для пациента, повышения приверженности больного лечению, простоты назначения, более частого достижения целевого АД, относят исключение возможности назначения нерациональных комбинаций [27]. В то же время к достоинствам применения свободных комбинаций антигипертензивных средств относится более индивидуальный подбор дозировок лекарств (хотя с каждым годом выбор дозировок в ФДК и их ассортимент расширяется), возможность при необходимости отменить или заменить один компонент лекарственной комбинации на другой, возможность разделения схемы приема компонентов по времени суток, что может дать более устойчивый антигипертензивный эффект в течение 24 часов (например, блокатор РААС принимают утром, а БКК вечером) [8, 50].

Возвращаясь к главному преимуществу ФДК — лучшей комплаентности, следует напомнить, что никакое лечение никогда не будет эффективным, если пациент не принимает назначенные лекарства в правильном порядке, правильной дозе и необходимое количество раз. Использование ФДК один раз в день повышает соблюдение пациентом режима лечения. В настоящее время появляются ФДК, содержащие не только антигипертензивные средства, но и компоненты для коррекции основных факторов риска АГ и её осложнений. Например, для упрощения режима фармакотерапии

при сопутствующей дислипидемии, метаболическом синдроме были включены статины в одну таблетку с антигипертензивными средствами. На рынке РФ представлены две ФДК, содержащие иАПФ: лизиноприл/периндоприл + амлодипин + статин (розувастатин/аторвастатин) и одна комбинация на основе БРА: лозартан + амлодипин + статин (розувастатин). В исследовании тройной ФДК олмесартана/амлодипина/розувастатина в одной таблетке в дозировках 20/5/5 мг (1-я группа) и 20/5/10 мг (2-я группа) по сравнению с ФДК олмесартана/амлодипина в дозировке 20/5 мг (3-я группа) первичной конечной точкой была разница изменения уровня холестерина, липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) через 8 недель от исходного уровня в 3 группах пациентов с АГ с низким или средним сердечно-сосудистым риском. Показатели достижения уровня холестерина ЛПНП <5,6 ммоль/л через 8 недель статистически значимо различались между группами (65,8%, 86,7% и 6,3%). Результаты по общему холестерину, триглицеридам, ЛПВП, аполипопротеину В и др. были лучше в группах ФДК с розувастатином, при этом во всех трех группах не возникло серьезных нежелательных лекарственных реакций (НЛР) [51]. Метаанализ 18 реальных клинических исследований с общим участием 20463 человек выявил статистически значимую связь между использованием ФДК со статинами и улучшением приверженности лечению, снижению АД и уровня общего холестерина у пациентов с АГ из группы высокого риска [52].

В целом концепция использования всех, необходимых пациенту, лекарственных средств в одной таблетке для предупреждения и коррекции факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний (не только статинов, но и антиагрегантов для профилактики тромбозов, фолиевой кислоты для коррекции гомоцистеинемии и др.) стремительно развивается [53] и находится на грани с полипрагмазией, что вызывает здравый скептицизм. Обусловлено это, в первую очередь, риском потребления ненужных лекарств и избыточным контролем слишком низких уровней АД или ХС-ЛПНП. Во-вторых, фармакокинетическими межлекарственными взаимодействиями многокомпонентных (4 и более) ФДК с последующим изменением эффективности терапии и непредсказуемой частотой НЛР. В-третьих, желанием части врачей делать акцент на немедикаментозную коррекцию факторов риска.

Оценивая фармакоэкономические преимущества и уменьшение стоимости лечения в случае ФДК, считается, что затраты пациентов, получающих рациональные схемы ФДК ниже, чем при использовании свободных комбинаций. В частности, у них наблюдается меньше госпитализаций, амбулаторных посещений и вызовов скорой помощи [27]. Однако в метаанализе Mallat S.G., et al. (2016), где проанализировано 7 рандомизированных клинических исследований по сравнительной оценке эффективности контроля АД с помощью ФДК и свободных комбинаций АГП первого ряда, авторы приходят к выводу, что дизайны этих исследований недостаточного хорошо методически продуманы и выполнены, поэтому их результаты не

подтверждают и не исключают существенной разницы между фиксированной и свободной комбинированной терапией при лечении АГ [39]. Кроме того, доказательства, собранные по результатам клинических исследований свободных комбинаций, часто переносятся на фиксированную комбинированную терапию, что является спорной экстраполяцией.

Вместе с тем в исследовании START были проанализированы данные 57 998 пациентов с АГ: 15 349 принимали рамиприл /амлодипин, 10 801 — валсартан /амлодипин, 1 026 — кандесартан /амлодипин в виде одной таблетки или идентичных нескольких таблетках. Во всех группах, принимавших ФДК, наблюдалась достоверно более низкая смертность от всех причин, достоверно более высокая устойчивость к лечению, более низкая частота событий с сердечно-сосудистыми осложнениями по сравнению с комбинациями из нескольких таблеток [56]. Эти результаты поддерживают рекомендации Европейского общества кардиологов/Европейского общества по гипертензии и Международного общества по гипертензии, рекомендующие использование комбинации в одной таблетке, и более строгого внедрения ФДК в повседневную клиническую практику.

В систематическом обзоре Parati G., et al. (2016) представлен ряд потенциальных преимуществ ФДК по сравнению с комбинированной терапией свободными эквивалентами: уменьшение нагрузки на таблетки, снижение медицинских затрат и использования ресурсов, уменьшение клинической инертности со стороны врачей и улучшение приверженности пациентов к лечению [54]. Однако ни в одном исследовании приверженность не измерялась путем лекарственного мониторинга (количественного определения лекарств в крови и моче), а использовались косвенные методы подсчета таблеток, такие как доля охваченных дней или коэффициент владения лекарствами, которые могут переоценивать приверженность, хотя в долгосрочной перспективе эти методы позволяют эффективно её измерять. Кроме того, исследования, показавшие схожие показатели приверженности между ФДК и свободными комбинациями в двух таблетках, были в основном проспективными, когда пациенты находились под тщательным регулярным наблюдением. Исследования о положительном эффекте ФДК в силу лучшей приверженности в сравнении с комбинациями в двух таблетках, были ретроспективными.

В перечне ЖНВЛП за 2024 год есть комбинация БРА валсартана с ингибитором неприлизина сакубитрилом (Юперо), используемая при хронической сердечной недостаточности. ФДК антигипертензивных средств, включающие ингибитор РААС с диуретиком или БКК, отсутствуют, что исключает возможность их получения пациентом на льготной основе и может послужить причиной для выбора врачом свободных комбинаций антигипертензивных средств.

ФДК имеют некоторые ограничения, которые необходимо оценивать в клинической практике: меньшее количество случаев выявления возможной неэффективности одного из компонентов, меньший выбор доз компонентов, относительное ограничение увеличения

дозы одного препарата независимо от другого, или адаптация дозы одного препарата к некоторым обстоятельствам (уменьшение дозы диуретика в случае жара или диареи), более высокий риск осложнений в случае несоблюдения режима [49, 55].

Таким образом, имея рациональные фиксированные дозированные комбинации, врачу вместе с пациентом с АГ чаще и быстрее удастся достичь и поддерживать на протяжении жизни целевой уровень АД. Именно ФДК следует отдавать предпочтение. Вместе с тем, в настоящее время есть ряд обстоятельств, когда возможно использование комбинированной антигипертензивной терапии в двух разных таблетках. Необходимо дальнейшее изучение фармакоэпидемиологических и фармакоэкономических аспектов двойной антигипертензивной терапии в РФ.

Вклад авторов:

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

Левченкова О.С.: создание идеи, концепции и дизайна рукописи, руководство процессом поиска литературы, утверждение окончательного варианта

Галимулина Р.Р.: сбор и анализ литературных данных, написание обзорной части, мониторинг розничных цен и расчет средней цены антигипертензивных препаратов

Комев Б.Р.: сбор и анализ литературных данных, мониторинг розничных цен и расчет средней цены антигипертензивных препаратов.

Загнет К.Д.: критический обзор материала, окончательное редактирование рукописи

Author contribution:

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

Levchenkova O.S.: generating the idea, the concept and the design of the manuscript, guiding the literature search process, approval of the final version

Galimulina R.R.: collection and analysis of literature data, writing the review, monitoring retail prices and calculating the average price of antihypertensive drugs

Komev B.R.: collection and analysis of literature data, monitoring retail prices and calculating the average price of antihypertensive drugs

Zagnet K.D.: critical review of the article, editing a manuscript

Список литературы / References:

1. World Health Organization. Guideline for the pharmacological treatment of hypertension in adults. 2021 [Electronic resource]. URL: <https://www.who.int/publications/item/9789240033986>. (date of the application: 24.08.2021)
2. Mancia G., Kreutz R., Brunström M. et al. ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension: Endorsed by the International Society of Hypertension (ISH) and the European Renal Association (ERA). *Journal Hypertens.* 2023; 41(12): 1874-2071. doi: 10.1097/HJH.0000000000003480.
3. Кобалава Ж.Д., Конради А.О., Недогода С.В. и др. Артериальная гипертензия у взрослых. Клинические рекомендации 2020. *Российский кардиологический журнал.* 2020; 25(3): 3786. doi: 10.15829/1560-4071-2020-3-3786.
Kobalava Zh.D., Konradi A.O., Nedogoda S.V. et al. Arterial hypertension in adults. *Clinical guidelines 2020. Russian Journal of Cardiology.* 2020; 25(3): 3786. doi: 10.15829/1560-4071-2020-3-3786 [in Russian].

4. Морозова Т.Е., Самохина Е.О. Фиксированные комбинации в лечении артериальной гипертензии — реальный путь к повышению приверженности. *Российский кардиологический журнал*. 2020; 25(11): 177-184. doi: 10.15829/29/1560-4071-2020-4184. Morozova T.E., Samokhina E.O. Fixed-dose combinations in the treatment of hypertension to increase adherence. *Russian Journal of Cardiology*. 2020; 25(11): 177-184. doi: 10.15829/29/1560-4071-2020-4184 [in Russian].
5. Остроумова О.Д., Кочетков А.И., Павлеева Е.Е. и др. Современные представления о выборе фиксированных комбинаций антигипертензивных препаратов: фокус на эффективность и прогноз. *Лечебное дело*. 2018; (2): 39-48. doi: 10.24411/2071-5315-2018-12001. Ostroumova O.D., Kochetkov A.I., Pavleeva E.E. et al. Modern ideas about the choice of fixed combinations of antihypertensive drugs: focus on effectiveness and prognosis. *Lechebnoe delo*. 2018; (2): 39-48. doi: 10.24411/2071-5315-2018-12001 [in Russian].
6. Banic A., Benkovic V., Knezevic A. Effectiveness of Hypertension Therapy by Using Fixed Combinations and Monocomponent Drugs — A Prospective Study from Croatia. *Journal of Pharmacy and Pharmacology*. 2018; 4(6): 333-339. doi: 10.17265/2328-2150/2018.04.004.
7. Бойцов С.А., Карпов Ю.А., Недогода С.В. и др. Рациональная фармакотерапия заболеваний сердца и сосудов: Compendium. Москва, Литтерра. 2024; 720 с. doi: 10.33029/4235-0397-0-SSZ-2024-1-720. Boytsov S.A., Karpov Yu.A., Nedogoda S.V. et al. Rational pharmacotherapy of heart and vascular diseases: Compendium. Moscow, Litterra. 2024; 720 p. doi: 10.33029/4235-0397-0-SSZ-2024-1-720 [in Russian].
8. Tocci G., Volpe M. Modern clinical management of arterial hypertension: fixed or free combination therapies? *High Blood Press Cardiovasc Prev*. 2011; 18(10): 3-11. doi: 10.2165/1159615-s0-000000000-00000.
9. Riva N., Lip G.Y. Which is the optimal antihypertensive combination in different diseases, a renin- angiotensin- aldosterone system inhibitor with a diuretic or with a calcium channel blocker? *Curr Pharm Des*. 2013; 19(21): 3753-3765. doi: 10.2174/13816128113199990299.
10. Rodgers A., Salam A., Cushman W. et al. Rationale for a New Low-Dose Triple Single Pill Combination for the Treatment of Hypertension. *Global Heart*. 2024; 19(1): 18. doi: 10.5334/gh.1283.
11. Nolde J.M., Atkins E., Marschner S. et al. Effect of Initial Treatment With a Single Pill Containing Quadruple Combination of Quarter Doses of Blood Pressure Medicines Versus Standard Dose Monotherapy in Patients With Hypertension on Ambulatory Blood Pressure Indices: Results From the QUARTET Study. *Circulation*. 2023; 148(4): 375-377. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.123.064964.
12. Kovoov J.G., Chow C.K., Salam A. et al. Participants' views of ultra-low dose combination therapy for high blood pressure: a mixed-methods study from the QUARTET trial. *Journal of human hypertension*. 2024; 38: 516-522. doi: 10.1038/s41371-024-00915-4.
13. Huffman M.D., Baldrige A.S., Lazar D. et al. Efficacy and safety of a four-drug, quarter-dose treatment for hypertension: the QUARTET USA randomized trial. *Hypertension Research*. 2024; 47: 1668-1677. doi: 10.1038/s41440-024-01658-y.
14. Евдокимова А.Г., Коваленко Е.В., Евдокимов В.В. Клиническая эффективность и безопасность применения многокомпонентной антигипертензивной таблетки (фокус на Гипотэф: обоснование и доказательная база). *Медицинский алфавит*. 2018; 2(16): 15-21. Evdokimova A.E., Kovalenko E.K., Evdokimov V.V. Clinical efficacy and safety of multicomponent antihypertensive tablet use (focus on Gipotef: rationale and evidence base). *Medical alphabet*. 2018; 2(16):15-21 [in Russian].
15. Шишкова В.Н. Возможности и преимущества четырехкомпонентной антигипертензивной комбинации Гипотэф: клинический разбор. *Поликлиника*. 2019; 5(2): 40-44. Shishkova V.N. The possibilities and advantages of the four-component antihypertensive combination of Hypotef: a clinical analysis. *Poliklinika*. 2019; 5(2): 40-44 [in Russian].
16. Bryan, A.S., Moran, A.E., Mobley, C.M. et al. Cost-effectiveness analysis of initial treatment with single-pill combination antihypertensive medications. *Journal of Human Hypertension*. 2023; (37): 985-992. doi: 10.1038/s41371-023-00811-3.
17. Mahfoud F., Kieble M., Enners S., et al. Use of fixed-dose combination antihypertensives in Germany between 2016 and 2020: an example of guideline inertia. *Clinical Research in Cardiology*. 2023; 112(2): 197-202. doi: 10.1007/s00392-022-01993-5.
18. Soboleva M.S., Loskutova E.E. Analysis of Preferences in the Use of Fixed-Doses Combinations Antihypertensive Drugs in the Regions of Far-Eastern Federal District. *Clinico Economics and Outcomes Research*. 2020; 27(12): 265-272. doi: 10.2147/CEOR.S251721.
19. Карташова Э.Ш., Батищева Г.А., Жданова О.А. и др. Фармако-эпидемиология назначений антигипертензивных препаратов врачами Воронежской области в сравнении с результатами исследования ПИФАГОР IV. *Российский медико-биологический вестник имени академика И.П. Павлова*. 2021; 29(4): 475-482. doi: 10.17816/PAVLOVJ64271. Kartashova E.Sh., Batishcheva G.A., Zhdanova O.A. et al. Pharmacoepidemiology of prescriptions of antihypertensive drugs by doctors in the Voronezh region in comparison with the results of the PYTHAGOR IV study. *Rossiiskii mediko-biologicheskii vestnik imeni akademika I.P. Pavlova*. 2021; 29(4): 475-482. doi: 10.17816/PAVLOVJ64271 [in Russian].
20. Подзолков В.И., Тарзиманова А.И. Фиксированные комбинации в лечении артериальной гипертензии: новые возможности. *Российский кардиологический журнал*. 2018; 23(5): 68-73. doi: 10.15829/1560-4071-2018-5-68-73. Podzolkov V.I., Tarzimanova A.I. Fixed combinations in the treatment of arterial hypertension: new opportunities. *Russian Journal of Cardiology*. 2018; 23(5): 68-73. doi: 10.15829/1560-4071-2018-5-68-73 [in Russian].
21. Гороховская Г.Н., Мартынов А.И., Васюк Ю.А. и др. Современные возможности фиксированной комбинации ингибитора АПФ и диуретика в лечении артериальной гипертензии мягкой и умеренной степени с точки зрения доказательной медицины. *Поликлиника*. 2021; (5): 34-38. https://elibrary.ru/download/elibrary_48650928_75747353.pdf Gorokhovskaya G.N., Martynov A.I., Vasyuk Y.A. et al. Modern possibilities of a fixed combination of an ACE inhibitor and a diuretic in the treatment of mild and moderate arterial hypertension from the point of view of evidence-based medicine. *Poliklinika*. 2021; (5): 34-38. https://elibrary.ru/download/elibrary_48650928_75747353.pdf [in Russian].
22. Bramlage P., Schmidt S., Sims H. Fixed-dose vs free-dose combinations for the management of hypertension—An analysis of 81 958 patients. *The Journal of Clinical Hypertension (Greenwich)*. 2018; 20(4): 705-715. doi: 10.1111/jch.13240.
23. Галеева З.М., Галявич А.С. Влияние фиксированной низкодозовой комбинации гипотензивных препаратов на клинико-биохимические характеристики больных артериальной гипертензией. *Артериальная гипертензия*. 2003; 9(6): 221-224. doi: 10.18705/1607-419X-2003-9-6-221-224. Galeeva Z.M., Galyavich A.S. The influence of a fixed low-dose combination of antihypertensive drugs on the clinical and biochemical characteristics of patients with arterial hypertension. *Arterial*

- hypertension. 2003; 9(6): 221-224. doi: 10.18705/1607-419X-2003-9-6-221-224 [in Russian].
24. Motwani J.G. Combining renin-angiotensin-aldosterone system blockade with diuretic therapy for treatment of hypertension. *J Renin Angiotensin Aldosterone Syst.* 2002; 3(2):72-78. doi: 10.3317/jraas.2002.021.
25. Verma A.A., Khuu W., Tadrous M. et al. Mamdani M.M. Fixed-dose combination antihypertensive medications, adherence, and clinical outcomes: A population-based retrospective cohort study. *PLoS Med.* 2018; 15(6): e1002584. doi: 10.1371/journal.pmed.1002584.
26. Ogudu U., Nwaiwu O., Fasipe O.J. A comparative evaluation of fixed dose and separately administered combinations of lisinopril and hydrochlorothiazide in treatment-naïve adult hypertensive patients in a rural Nigerian community. *Int Journal Cardiol Cardiovasc Risk Prev.* 2022; 5(14): e200144. doi: 10.1016/j.ijcrp.2022.200144.
27. Морозова Т.Е., Самохина Е.О. Фиксированные комбинации в лечении артериальной гипертензии — реальный путь к повышению приверженности. *Российский кардиологический журнал.* 2020; 25(11): 177-184. doi: 10.15829/29/1560-4071-2020-4184.
Morozova T.E., Samokhina E.O. Fixed-dose combinations in the treatment of hypertension to increase adherence. *Russian Journal of Cardiology.* 2020; 25(11): 177-184. doi: 10.15829/29/1560-4071-2020-4184 [in Russian].
28. Лопатин Ю.М., Недогода С.В., Галевич А.С. и др. Эффективность антигипертензивной терапии по результатам программы КОНСОНАНС. Только ли достижение целевого уровня артериального давления? *Артериальная гипертензия.* 2023; 29(4): 419-431. doi: 10.18705/1607-419X-2023-29-4-419-431.
Lopatin Yu.M., Nedogoda S.V., Galyavich A.S. et al. The efficacy of antihypertensive therapy according to the results of the CONSONANCE program: is achieving the target blood pressure level the sole criterion? *Arterial Hypertension.* 2023; 29(4): 419-431. doi: 10.18705/1607-419X-2023-29-4-419-431 [in Russian].
29. Бакашвили Г.Н. Новая фиксированная комбинация для лечения артериальной гипертонии. *РМЖ.* 2015; 23(27): 1604-1607. <https://www.rmj.ru/articles/kardiologiya/novaya-fiksirovannaya-kombinatsiya-dlya-lecheniya-arterialnoy-gipertonii/#>
Bakashvili G.N. New fixed combination for the treatment of arterial hypertension. *RMJ.* 2015; 23(27): 1604-1607. [in Russian].
30. Саятина Е.В., Буторова Л.И., Туаева Е.М. и др. Телмисартан в комплексной терапии артериальной гипертензии: от фармакологических особенностей к клиническим преимуществам. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика.* 2020; 19(1): 106-117. doi: 10.15829/1728-8800-2020-1-2453.
Sajutina E.V., Butorova L.I., Tuaeve E.M. i dr. Telmisartan in the hypertension treatment: from pharmacological characteristics to clinical benefits. *Cardiovascular Therapy and Prevention.* 2020; 19(1):106-117. doi: 10.15829/1728-8800-2020-1-2453 [in Russian].
31. Kwon A., Kim G.H. Single-pill Combination Therapy of Azilsartan Medoxomil/Chlorthalidone for Treatment of Hypertension: A Systematic Review. *Clinical Therapeutics.* 2020; 42(7):1390-1403. doi: 10.1016/j.clinthera.2020.05.015.
32. Кобалава Ж.Д., Кулаков В.В., Горева Л.А. и др. Сравнительные антигипертензивные эффекты хлорталидона и индапамида-ретард в комбинации с азилсартаном медоксомил у пациентов с артериальной гипертонией. *Российский кардиологический журнал.* 2019; 24(6):122-130. doi: 10.15829/1560-4071-2019-6-122-130.
Kobalava Zh.D., Kulakov V.V., Goreva L.A. et al. Comparative analysis of antihypertensive effects of chlorthalidone and indapamide-retard in combination with azilsartan medoxomil in patients with arterial hypertension. *Russian Journal of Cardiology.* 2019; 24(6):122-130. doi: 10.15829/1560-4071-2019-6-122-130 [in Russian].
33. Menne J., Haller H. Fixed-dose lercanidipine/enalapril for hypertension. *Drugs Today (Barc).* 2008; 44(4):261-70. doi: 10.1358/dot.2008.44.4.1164756.
34. Алехина О.Д., Чеснокова И.В. Преимущества контроля за течением гипертонической болезни с помощью фиксированной комбинации амлодипина и периндоприла аргинина. *Системные гипертензии.* 2018; 15(4):17-23. doi: 10.26442/2075082X.2018.4.18 0148.
Alekhina O.D., Chesnokova I.V. The advantages of controlling the course of hypertension with a fixed combination of amlodipine and arginine perindopril. *Systemic Hypertension.* 2018; 15(4):17-23. doi: 10.26442/2075082X.2018.4.180148 [in Russian].
35. Simonyi G., Ferenci T., Medvegy M. et al. Perindopril/amlodipin szabad és fix kombinációk egyéves terápiahűsége [One year persistence of free and fixed dose combinations of perindopril/amlodipine]. *Orv Hetil.* 2017; 158(36): 1421-1425. doi: 10.1556/650.2017.30851.
36. Максимов М.Л., Обрезан А.Г., Звегинцева А.А. и др. Два препарата — одна цель: рамиприл и фиксированная комбинация рамиприла и амлодипина в лечении артериальной гипертонии. *РМЖ.* 2022; (9): 22-28. EDN: UVKVEZ.
Maksimov M.L., Obrezan A.G., Zvegintseva A.A. et al. Two drugs — one target: ramipril and a fixed dose combination of ramipril and amlodipine in the treatment of arterial hypertension. *RMJ.* 2022; 9: 22-28. EDN: UVKVEZ [in Russian].
37. Подзолков В.И., Тарзиманова А.И. Фиксированные комбинации в лечении артериальной гипертензии: новые возможности. *Российский кардиологический журнал.* 2018; 23(5): 68-73. doi: 10.15829/1560-4071-2018-5-68-73.
Podzolkov V.I., Tarzimanova A.I. Fixed combinations in the treatment of arterial hypertension: new opportunities. *Russian Journal of Cardiology.* 2018; 23(5): 68-73. doi: 10.15829/1560-4071-2018-5-68-73 [in Russian].
38. Полякова О.А., Кочетков А.И. Остроумова О.Д. Перспективы применения комбинации периндоприла и амлодипина у пациентов с артериальной гипертензией и/или ишемической болезнью сердца и COVID-19: фокус на эндотелий. *Российский кардиологический журнал.* 2022; 27(3): 92-96. doi: 10.15829/1560-4071-2022-4888.
Polyakova O.A., Kochetkov A.I. Prospects for using a perindopril/amlodipine combination in patients with hypertension and/or coronary artery disease and COVID-19: focus on the endothelium. *Ostroumova O.D. Russian Journal of Cardiology.* 2022; 27(3): 92-96. doi: 10.15829/1560-4071-2022-4888 [in Russian].
39. Пырочкин А.В. Коморбидный пациент с артериальной гипертензией: фокус на валсартан и фиксированные комбинации. *Кардиология в Беларуси.* 2023; 15(4): 558-569. doi: 10.34883/PI.2023.15.4.011.
40. Pyrochkin A.V. Comorbid Patient with Arterial Hypertension: Focus on Valsartan and Fixed Combinations. *Cardiology in Belarus.* 2023; 15(4): 558-569. doi: 10.34883/PI.2023.15.4.011 [in Russian].
40. Baser O., Andrews L.M., Wang L. et al. Comparison of real-world adherence, healthcare resource utilization and costs for newly initiated valsartan/amlodipine single-pill combination versus angiotensin receptor blocker/calcium channel blocker free-combination therapy. *Journal of Medical Economics.* 2011; 14(5): 576-583. doi: 10.3111/13696998.2011.596873.
41. Гумеров Ф.Р., Маянская С.Д. Суточное мониторирование артериального давления при лечении различными группами фиксированных комбинаций антигипертензивных препаратов. *Российский кардиологический журнал.* 2023; 28(S5): 48-48.

- Gumerov F.R., Mayanskaya S.D. Daily blood pressure monitoring during treatment with various groups of fixed combinations of antihypertensive drugs. *Rossiiskii kardiologi-cheskii zhurnal*. 2023; 28(55): 48-48. [in Russian].
42. Bramlage P., Schmidt S., Sims H. Fixed-dose vs free-dose combinations for the management of hypertension—An analysis of 81 958 patients. *The Journal of Clinical Hypertension (Greenwich)*. 2018; 20(4): 705-715. doi: 10.1111/jch.13240.
 43. Wilke T., Weisser B., Predel H.G., Schmieder R., et al. Effects of Single Pill Combinations Compared to Identical Multi Pill Therapy on Outcomes in Hypertension, Dyslipidemia and Secondary Cardiovascular Prevention: The START-Study. *Integrated Blood Pressure Control*. 2022; 27(15): 11-21. doi: 10.2147/IBPC.S336324.
 44. Sarzani R., Laureti G., Gezzi A. et al. Single-pill fixed-dose drug combinations to reduce blood pressure: the right pill for the right patient. *Therapeutic Advances in Chronic Disease*. 2022; 13. doi: 10.1177/20406223221102754.
 45. Kawasoe S., Ohishi M. Regression of left ventricular hypertrophy. *Hypertension Research*. 2024; 47: 1225-1226. doi: 10.1038/s41440-024-01634-6.38.
 46. Leggio M., Fusco A., Loreti C., et al. Fixed and Low-Dose Combinations of Blood Pressure-Lowering Agents: For the Many or the Few? *Drugs*. 2019; 79(17): 1831-1837. doi: 10.1007/s40265-019-01209-7.
 47. Derington C.G., A.P Bress, J.S. Herrick, et al. Antihypertensive Medication Regimens Used by US Adults With Hypertension and the Potential for Fixed-Dose Combination Products: The National Health and Nutrition Examination Surveys 2015 to 2020. *Journal of the American Heart Association*. 2023; 12(11): e028573. doi: 10.1161/JAHA.122.028573.
 48. Переверзев А.П., Остроумова О.Д. Рекомендации по артериальной гипертензии 2018 и 2019 годов: остается ли место свободным комбинациям? *Consilium Medicum*. 2019; 21(12): 118-127. doi: 10.26442/20751753.2019.12.190747. Pereverzev A.P., Ostroumova O.D. 2018 and 2019 Guidelines for the management of arterial hypertension: is there a place for unfixed drug combinations? *Consilium Medicum*. 2019; 21(12): 118-127. doi: 10.26442/20751753.2019.12.190747 [in Russian].
 49. Laurent S., Bejan-Angoulvant T., Boutouyrie P. Prescription des associations fixes d'antihypertenseurs [Prescription of fixed dose combinations of antihypertensive drugs]. *La Revue du praticien*. 2019; 69(10):1094-1098. French. PMID: 32237580.
 50. Трухан Д.И., Поздняков Ю.М. Актуальные аспекты рациональной фармакотерапии в кардиологии. Плюсы и минусы фиксированных и произвольных комбинаций антигипертензивных препаратов. *Consilium Medicum*. 2016; 18(1): 25-31. doi: 10.26442/2075-1753_2016.1.25-31. Trukhan D.I., Pozdnyakov Yu.M. Actual aspects of rational pharmacotherapy in cardiology. Pros and cons fixed and arbitrary combinations of antihypertensive drugs. *Consilium Medicum*. 2016; 18(1): 25-31. doi: 10.26442/2075-1753_2016.1.25-31 [in Russian].
 51. Kim B.J., Cha K.S., Cho W.H. et al. Efficacy and Safety of a Single-Pill Triple Combination of Olmesartan, Amlodipine, and Rosuvastatin in Hypertensive Patients with Low-to-Moderate Cardiovascular Risk: A Multicenter, Randomized, Open-Label, Active-Control, Phase IV Clinical Trial. *Journal of Cardiovascular Pharmacology and Therapeutics*. 2023; 28:10742484231205204. doi: 10.1177/10742484231205204.
 52. Hennawi H.A., Ashraf M.T., Zohaib M. et al. Polypill Therapy in Cardiovascular Disease: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Current Problems in Cardiology*. 2023; 48(8):101735. doi: 10.1016/j.cpcardiol.2023.101735.
 53. Birla S., Angural A., Madathumchalil A. et al. Redefining the polypill: pros and cons in cardiovascular precision medicine. *Frontiers in Pharmacology*. 2023. 14: 1268119. doi: 10.3389/fphar.2023.1268119.
 54. Parati G., Kjeldsen S., Coca A. et al. Adherence to Single-Pill Versus Free-Equivalent Combination Therapy in Hypertension: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Hypertension*. 2021; 77(20): 692-705. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.
 55. Nowak E., Happe A., Bouget J. et al. Safety of Fixed Dose of Antihypertensive Drug Combinations Compared to (Single Pill) Free-Combinations: A Nested Matched Case-Control Analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2015; 94(49): e2229. doi: 10.1097/MD.0000000000002229.
 56. Schmieder R.E., Wassmann S., Predel H.G. et al. Improved Persistence to Medication, Decreased Cardiovascular Events and Reduced All-Cause Mortality in Hypertensive Patients With Use of Single-Pill Combinations: Results From the START-Stud. *Hypertension*. 2023; 80(5): 1127-1135. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.122.20810.

Информация об авторах

Левченкова Ольга Сергеевна — д.м.н., доцент кафедры фармакологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Смоленский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБОУ ВО СГМУ Минздрава России), Смоленск, e-mail: levchenkova-o@yandex.ru, ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0002-9595-6982>

Галимулина Рената Рустамовна — студент лечебного факультета 5 курса ФГБОУ ВО СГМУ Минздрава России, Смоленск, e-mail: galimulinarenata@yandex.ru, ORCID ID: <http://orcid.org/0009-0003-7067-8474>

Комев Богдан Русланович — студент лечебного факультета 5 курса ФГБОУ ВО СГМУ Минздрава России, Смоленск, e-mail: b-rkomev2012@yandex.ru, ORCID ID: <http://orcid.org/0009-0006-2308-793X>

Загнет Ксения Дмитриевна — ассистент кафедры фармакологии ФГБОУ ВО СГМУ Минздрава России, Смоленск, e-mail: ks.leonova.90@mail.ru, ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0002-2127-6925>

Information about the authors

Olga S. Levchenkova — MD, PhD, associate professor of the pharmacology department, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "Smolensk State Medical University" of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Smolensk, e-mail: levchenkova-o@yandex.ru, ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0002-9595-6982>

Renata R. Galimulina — student (5th course of the medical faculty) of the Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "Smolensk State Medical University" of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Smolensk, e-mail: galimulinarenata@yandex.ru, ORCID ID: <http://orcid.org/0009-0003-7067-8474>

Bogdan R. Komev — student (6th course of the medical faculty) of the Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "Smolensk State Medical University" of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Smolensk, e-mail: b-rkomev2012@yandex.ru, ORCID ID: <http://orcid.org/0009-0006-2308-793X>

Ksenia D. Zagnet — assistant of the pharmacology department, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "Smolensk State Medical University" of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Smolensk, e-mail: ks.leonova.90@mail.ru, ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0002-2127-6925>

 Автор, ответственный за переписку / Corresponding author



DOI: 10.20514/2226-6704-2024-14-5-339-351

УДК 615.22:616.12-008.331.1

EDN: HWSHUA



**Н.А. Николаева, А.С. Лишута, О.О. Воронкова,
О.А. Слепова, Ю.А. Петухова, Ю.Н. Беленков**

ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет
им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет), Кафедра госпитальной терапии № 1
Института клинической медицины, им. Н.В. Склифосовского, Москва, Россия

МЕТОД УСИЛЕННОЙ НАРУЖНОЙ КОНТРПУЛЬСАЦИИ В КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ

**N.A. Nikolaeva, A.S. Lishuta, O.O. Voronkova,
O.A. Slepova, Yu.A. Petukhova, Yu.N. Belenkov**

Moscow State Medical University n.a. I.M. Sechenov (Sechenov University), Department of Hospital
Therapy № 1 of the Institute of Clinical Medicine n.a. N.V. Sklifosovsky, Moscow, Russia

The Method of Enhanced External Counterpulsation in Clinical Practice

Резюме

Хронические неинфекционные заболевания представляют важную медико-социальную проблему для системы здравоохранения. Оптимальная фармакотерапия не всегда оказывается достаточно эффективной, а применение хирургических методов лечения возможно не у всех больных. Кроме того, важным звеном комплексного ведения таких пациентов является дозированная физическая активность, однако у большинства из них низкая толерантность к нагрузкам не позволяет их осуществлять, запуская порочный круг, приводящий к снижению функционального резерва организма. В данном случае полезным может быть использование немедикаментозных методов лечения, например, усиленной наружной контрпульсации. Настоящий обзор посвящен анализу литературных данных о возможностях использования данного метода, что имеет существенное значение в клинической практике.

Ключевые слова: хронические неинфекционные заболевания, усиленная наружная контрпульсация, немедикаментозные методы лечения

Конфликт интересов

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

Источники финансирования

Авторы заявляют об отсутствии финансирования при проведении исследования

Статья получена 15.07.2024 г.

Одобрена рецензентом 02.09.2024 г.

Принята к публикации 17.09.2024 г.

Для цитирования: Николаева Н.А., Лишута А.С., Воронкова О.О. и др. МЕТОД УСИЛЕННОЙ НАРУЖНОЙ КОНТРПУЛЬСАЦИИ В КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ. Архивъ внутренней медицины. 2024; 14(5): 339-351. DOI: 10.20514/2226-6704-2024-14-5-339-351. EDN: HWSHUA

Abstract

Chronic non- infectious diseases represent an important medical and social problem for the healthcare system. Optimal pharmacotherapy is not always effective enough, and the use of surgical treatment methods is not possible in all patients. In addition, an important link in the comprehensive management of such patients is dosed physical activity, however, in most of them, low exercise tolerance does not allow them to exercise, starting a vicious circle that leads to a decrease in the functional reserve of the body. In this case, the use of non-pharmacological treatment methods, for example, enhanced external counterpulsation, may be useful. This review is devoted to the analysis of literature data on the possibilities of using this method, which is important in clinical practice.

Key words: chronic non- infectious diseases, enhanced external counterpulsation, non-pharmacological treatment methods

Conflict of interests

The authors declare no conflict of interests

Sources of funding

The authors declare no funding for this study

Article received on 15.07.2024

Reviewer approved 02.09.2024

Accepted for publication on 17.09.2024

For citation: Nikolaeva N.A., Lishuta A.S., Voronkova O.O. et al. The Method of Enhanced External Counterpulsation in Clinical Practice. The Russian Archives of Internal Medicine. 2024; 14(5): 339-351. DOI: 10.20514/2226-6704-2024-14-5-339-351. EDN: HWSHUA

ИБС — ишемическая болезнь сердца, КПНТ — кардиопульмональный нагрузочный тест, НК — наружная контрпульсация, СД — сахарный диабет, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, УНКП — усиленная наружная контрпульсация, ФВ ЛЖ — фракция выброса левого желудочка, ХНИЗ — хронические неинфекционные заболевания, ХОБЛ — хроническая обструктивная болезнь легких, ХРЗ — хронические респираторные заболевания, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, 6МШТ — 6-минутный шаговый тест

Введение

Хронические неинфекционные заболевания (ХНИЗ) являются одной из глобальных проблем во всем мире, что обусловлено их высокой распространенностью, неблагоприятным прогнозом (инвалидизация и смерть) и отрицательным влиянием на качество жизни пациентов [1]. Почти половина населения земного шара страдает, по крайней мере, одним хроническим заболеванием [2]. По данным российского общества профилактики неинфекционных заболеваний [3], к наиболее распространенным ХНИЗ относятся сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ), злокачественные новообразования, хронические респираторные заболевания (ХРЗ) и сахарный диабет (СД). Данные состояния, несомненно, истощают функциональные резервы организма, снижают интенсивность ответных компенсаторных и регенераторных реакций.

В настоящее время активно развиваются фармакологические и хирургические стратегии лечения, способные улучшить состояние таких пациентов. Однако, стоит отметить, что даже оптимальная медикаментозная терапия у таких пациентов не всегда оказывается достаточно эффективной, а применение оперативных вмешательств возможно не у всех больных. Кроме того, в последние десятилетия все чаще для лечения пациентов с ХНИЗ используются физические упражнения. В систематическом обзоре [4], включавшем результаты 85 мета-анализов по 22 различным хроническим заболеваниям, было показано, что дозированная физическая активность является безопасным способом повышения физической работоспособности и функциональных возможностей у лиц с ХНИЗ. Это относится к аэробным упражнениям, силовым тренировкам, комбинированным тренировкам с отягощениями, а также к большинству других тренировочных протоколов, специфичных для конкретного состояния организма. Тем не менее, далеко не все пациенты способны выполнять физические нагрузки в связи с низкой толерантностью к ним и длительными госпитализациями, что запускает порочный круг прогрессирующей мышечной дисфункции, приводящей к детренированности организма и снижению его функциональных резервов. В таких случаях необходимо использование дополнительных немедикаментозных методов лечения, одним из которых является усиленная наружная контрпульсация (УНКП), которая не только позволяет пациентам расширить свою двигательную активность, но и может использоваться совместно с физическими нагрузками.

История развития метода

Метод наружной контрпульсации (НК) относительно недавно вошел в клиническую практику. Термин «контрпульсация» появился только во второй половине XX века. Впервые он был использован в 1962 г., чтобы описать механизм быстрого обратного перемещения крови в аорте. Затем новый метод был испытан в эксперименте на собаках. На нижние конечности животных были наложены манжеты, путем нагнетания воздуха в которые удалось увеличить диастолическое давление в аорте. Спустя некоторое время, на основании этих опытов было создано первое устройство для проведения НК у человека в качестве альтернативы внутриаортальной баллонной контрпульсации, которая является инвазивным и технически сложным в исполнении методом. В первых аппаратах для НК использовалось только две манжеты, а последующее добавление дополнительной манжеты на ягодицы усилило гемодинамическую эффективность метода, что нашло свое отражение в названии.

Современный аппарат для УНКП состоит из электронного блока управления, компрессора, воздушных шлангов, кушетки, подобранных по размеру манжет, которые накладываются на голени, бедра и ягодицы пациента, электродов для синхронизации работы устройства с электрокардиограммой пациента и пальцевого фотоплетизмографа (Рис. 1).

Механизм действия УНКП:

В фазу диастолы сердца воздух быстро и последовательно нагнетается в манжеты снизу вверх (от голеней к ягодицам), что приводит к компрессии артериальных сосудов. Возникающий обратный артериальный кровоток и увеличение диастолического давления в аорте способствуют увеличению перфузионного давления в артериальных сосудах и улучшению перфузии органов. Перед систолой манжеты также последовательно сдуваются, соответственно, кровь из сердца выбрасывается в частично опустошенные сосуды с меньшим сопротивлением, что снижает постнагрузку [5].

Механизм действия УНКП включает гемодинамические, нейрогуморальные и тканевые эффекты (табл. 1).

Гемодинамические эффекты характеризуются повышением диастолического коронарного кровотока, увеличением венозного возврата к сердцу, улучшением системной микроциркуляции, а также снижением постнагрузки на сердце. Основой гемодинамического эффекта УНКП является повышение перфузионного давления в коронарных артериях в диастолу и снижение

сопротивления сердечному выбросу во время систолы левого желудочка [6].

Сосудистые эффекты обеспечиваются улучшением эластических свойств сосудов и эндотелиальной функции, образованием коллатералей и замедлением прогрессирования атеросклероза. Обнаружено, что УНКП улучшает атромбогенную активность сосудистой стенки, повышая уровни антитромбина III и плазминогена и снижая уровень ингибитора тканевого активатора плазминогена [7]. Также УНКП вызывает повышение уровня оксида азота и снижение уровня эндотелина-1 [8], а также способствует активации неоангиогенеза. Данный эффект реализуется благодаря явлению напряжения сдвига, возникающему в клетках эндотелия сосудов в результате трения между слоем крови и сосудистой стенкой. Ускорение кровотока через артерии во время компрессии нижних конечностей вызывает увеличение этого показателя, что стимулирует выделение

различных вазоактивных веществ (α -актина, фактора фон Виллебранда, основного фактора роста фибробластов, фактора роста гепатоцитов, сосудистого эндотелиального фактора роста и оксида азота [9-11].

Тканевые эффекты связаны с улучшением метаболической активности в тканях, повышением устойчивости тканей к ишемии и чувствительности к инсулину.

В данном обзоре представлены результаты анализа литературных данных за период 1998–2024 гг. баз данных PubMed, РИНЦ, Scopus по использованию метода УНКП в клинической практике. Использовались ключевые слова: усиленная наружная контрпульсация, немедикаментозное лечение, реабилитация. В приведенных научных исследованиях показаны возможности применения данного метода при различных заболеваниях, а также отражены вероятные механизмы положительного влияния УНКП, что имеет значение в клинической практике и дальнейших исследованиях.

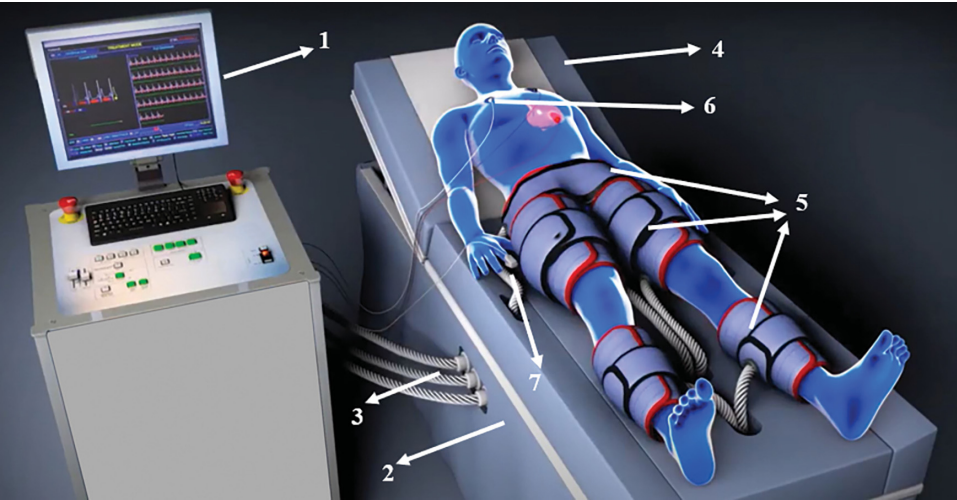


Рисунок 1.
Устройство аппарата УНКП

Примечание: 1 — электронный блок управления; 2 — компрессор; 3 — воздушные шланги; 4 — кушетка; 5 — манжеты; 6 — электроды; 7 — пальцевой фотоплетизмограф

Figure 1.
Device for enhanced external counterpulsation

Note: 1 — electronic control unit; 2 — compressor; 3 — air hoses; 4 — couch; 5 — cuffs; 6 — electrodes; 7 — finger photoplethysmography

Таблица 1. Эффекты УНКП

Гемодинамические	Сосудистые	Тканевые
- Повышение диастолического коронарного кровотока; - Улучшение системной микроциркуляции; - Снижение постнагрузки на сердце; - Увеличение венозного возврата;	- Улучшение эластических свойств сосудов (уменьшение жесткости); - Улучшение эндотелиальной функции; - Образование коллатералей (ангиогенез); - Замедление прогрессирования атеросклероза;	- Улучшение метаболической активности в тканях; - Повышение устойчивости тканей к ишемии; - Повышение чувствительности к инсулину;

Table 1. Effects of enhanced external counterpulsation

Hemodynamic	Vascular	Tissue
- Increased diastolic coronary blood flow; - Improvement of systemic microcirculation; - Reduction of postload on the heart; - Increased venous return;	- Improvement of the elastic properties of blood vessels (reduction of stiffness); - Improvement of endothelial function; - Formation of collaterals (angiogenesis); - Slowing down the progression of atherosclerosis;	- Improvement of metabolic activity in tissues; - Increased tissue resistance to ischemia; - Increased insulin sensitivity;

Использование метода в клинической практике

Впервые в клинической практике метод УНКП стал использоваться у пациентов с хронической сердечной недостаточностью (ХСН) [12] и ишемической болезнью сердца (ИБС) [13]. При этом, в российских клинических рекомендациях по стабильной ИБС метод УНКП рекомендован для лечения рефрактерной (как к медикаментозному лечению, так и к хирургическим вмешательствам) стенокардии (уровень убедительности рекомендаций А, уровень достоверности доказательств 2) [13]. В европейских клинических рекомендациях УНКП предложена для уменьшения симптомов у пациентов с тяжелой стенокардией, рефрактерной к оптимальному медикаментозному лечению и реваскуляризации (класс рекомендация IIb, уровень доказательности В) [14]. В настоящее время УНКП включена в стандарты ведения больных стабильной ИБС [15] и ХСН [16].

Метод уникален тем, что при относительно невысокой стоимости он может быть использован в амбулаторных условиях, поэтому доступен для большинства пациентов. Кроме того, для проведения УНКП не требуется высокая степень тренированности организма, поэтому метод может применяться для лечения пациентов, которые не способны выполнять физические упражнения. В Российской Федерации метод УНКП уже включен в ряд территориальных программ ОМС при лечении пациентов с ИБС. Вместе с тем проблемами, требующими решения, остаются недостаточная осведомленность о данном методе лечения со стороны врачей и пациентов, а также недостаточная оснащенность медицинских учреждений необходимым оборудованием.

Показания к применению УНКП:

Стабильная ИБС (рефрактерная стенокардия) остается основным показанием к применению этой методики, в том числе при невозможности проведения хирургической реваскуляризации.

Кроме того, метод УНКП показал свою эффективность в лечении пациентов с другими заболеваниями (в т.ч. ХСН, острое нарушение мозгового кровообращения по ишемическому типу, когнитивные нарушения, окклюзия центральной артерии сетчатки, болезни внутреннего уха, эректильная дисфункция ишемического генеза, облитерирующие заболевания артерий нижних конечностей, хроническая обструктивная болезнь легких), поэтому применение его при данных состояниях является оправданным [17].

Противопоказания к применению УНКП

Несмотря на эффективность и безопасность методики УНКП, имеется ряд противопоказаний к ее проведению [18, 19]:

- тромбофлебиты и/или флебиты в анамнезе;
- легочная гипертензия 2-3 степени;
- декомпенсация сердечной недостаточности;
- перенесенный инфаркт миокарда давностью менее 3-х месяцев;

- нестабильная стенокардия;
- неконтролируемая артериальная гипертензия;
- геморрагические состояния (коагулопатия с международным нормализованным отношением > 2.0 или протромбиновым временем >15 с);
- тяжелая патология клапанного аппарата сердца;
- критическая ишемия артерий нижних конечностей;
- аневризма грудного и/или брюшного отдела аорты;
- неправильная и тахисистолическая форма фибрилляции-трепетания предсердий, частая желудочковая экстрасистолия, частота сердечных сокращений >135 или <35 уд. в минуту);
- катетеризация сердца менее 2-х недель назад;
- оперативное вмешательство менее 6-ти недель назад;
- беременность.

Использование УНКП в кардиологии:

Как уже было сказано, возможности УНКП наиболее широко реализуются в терапии ССЗ и эффекты процедуры являются наиболее изученными именно у таких пациентов. Первым крупным исследованием считается исследование MUST-ЕЕСР [20], продемонстрировавшее положительный эффект курса процедур УНКП в снижении частоты приступов стенокардии и, соответственно, уменьшение потребности в препаратах нитроглицерина, а также в увеличении длительности переносимой нагрузки и времени до возникновения депрессии сегмента ≥ 1 мм во время нагрузочного теста. По данным V. Singh et al. (2018) [21], у 163 пациентов, принимавших участие в исследовании, также было отмечено уменьшение клинических проявлений ИБС. У пациентов с ХСН, по данным исследования R. Subramanian et al. (2005) [22], отмечено увеличение фракции выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ) после курса УНКП с $46,40 \pm 15,88$ % до $50,05 \pm 13,20$ % ($p < 0,001$). Похожие результаты продемонстрировала работа A. Sardari et al. (2016) [23]: ФВ ЛЖ после проведения курса УНКП повысилась с $42,65 \pm 11,82$ % до $44,26 \pm 11,86$ % ($p < 0,001$). Помимо увеличения ФВ ЛЖ, УНКП повышает толерантность к физической нагрузке. Такие результаты были получены в исследовании E. Wu et al. (2013) [24], в котором толерантность к нагрузке оценивалась по данным 6-минутного шагового теста (6МШТ). Проходимая пациентами дистанция после курса увеличилась на 7 % с 410 м до 439 м ($p < 0,001$). Долгосрочное влияние терапии УНКП на структурно-функциональные показатели состояния сердца и сосудов, толерантность к физической нагрузке и качество жизни пациентов со стабильной ИБС, осложненной ХСН, изучалось в российском исследовании EXCEL [25]. 120 пациентов были случайным образом распределены на 3 группы по 40 человек в каждой, причем первые две группы в дополнение к оптимальной медикаментозной терапии получали курсы УНКП каждые 6 или 12 месяцев соответственно, а третья — плацебо-контрпульсацию. За 12-месячный период наблюдения в 1-й и 2-й группах было продемонстрировано улучшение функциональных параметров сердца (ФВ ЛЖ возросла с $40,6 \pm 7,5$ до $47,5 \pm 10,2$ % и с $41,3 \pm 6,8$ до $43,9 \pm 10,3$ % соответственно),

а также увеличение толерантности к нагрузке по данным 6МШТ (прирост дистанции на 44,5 % и 24,9 % соответственно) и улучшение качества жизни по данным специализированных опросников. Данная положительная динамика сохранялась в течение всего периода исследования — 36 месяцев [26].

Кроме того, у пациентов с ИБС часто встречаются заболевания периферических артерий, которые считаются относительным противопоказанием к проведению УНКП. Но в исследовании, проведенном B. Thakkar et al. (2010) [27], была продемонстрирована безопасность метода у таких пациентов при отсутствии признаков критической ишемии конечностей. В другом исследовании [28] после курсового лечения (35 процедур УНКП) у пациентов с облитерирующим атеросклерозом артерий нижних конечностей в значительной мере уменьшились боли в ногах, судороги в икроножных мышцах и зябкость стоп. Также у данной категории пациентов отмечено значимое повышение реографического индекса голени и стоп (на 23,9 % и 23,2 % соответственно), увеличение дистанции без болевой ходьбы (в группе контроля прирост дистанции составил $64,5 \pm 25,1$ м ($p < 0,05$), а в группе УНКП дистанция увеличилась на $250 \pm 31,2$ м ($p < 0,05$)) и увеличение лодыжечно-плечевого индекса на передней и задней большеберцовых артериях (на 31,4 и 35,2 % соответственно ($p < 0,05$)). Положительное влияние УНКП в данном случае обусловлено эндотелиальными эффектами.

Нередко у пациентов с ИБС встречается артериальная гипертензия, при которой происходит повреждение клеток эндотелия. Исследование J. Liang et al. (2021) [29] продемонстрировало положительное влияние УНКП в виде снижения систолического ($133,2 \pm 4,9$ мм рт. ст. по сравнению с $139,3 \pm 6,4$ мм рт. ст., $p < 0,05$) и диастолического ($83,4 \pm 4,5$ мм рт. ст. против $89,5 \pm 7,6$ мм рт. ст., $p < 0,05$) артериального давления и увеличения репаративной способности эндотелиальных клеток.

Использование УНКП в пульмонологии

Что касается использования УНКП у пациентов с ХРЗ, количество исследований невелико и механизмы положительного влияния остаются малоизученными. Самым крупным является исследование M. Zhao et al. (2020) [30], изучавшее влияние УНКП на физическую выносливость здоровых добровольцев и пациентов с хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ). В это рандомизированное клиническое исследование было включено 72 человека в возрасте от 27 до 82 лет, которых случайным образом разделили на 2 группы: группа УНКП и группа не-УНКП. В зависимости от максимального потребления кислорода также были выделены подгруппы с нормальной физической выносливостью, с низкой выносливостью и с ХОБЛ (симптомы, факторы риска и отношение объема форсированного выдоха за 1 секунду к форсированной жизненной емкости легких $< 70\%$). Для оценки эффективности курса УНКП, состоящего из 15 процедур, использовались данные

кардиопульмонального нагрузочного теста (КПНТ), полученные исходно и сразу после окончания курса. По результатам исследования значительно улучшились показатели анаэробного порога потребления кислорода, максимального потребления кислорода, анаэробного порога пульса, анаэробного порога тренировочной нагрузки, метаболического эквивалента анаэробного порога и максимального метаболического эквивалента в группе УНКП во всех подгруппах по сравнению с группой не-УНКП ($p < 0,05$). Таким образом, было продемонстрировано, что УНКП улучшает физическую выносливость, что особенно важно для пациентов с ХОБЛ. Несмотря на то, что функция легких в данном исследовании не оценивалась, небольшое выборочное исследование выявило положительную динамику функции легких у пациентов с ХОБЛ, проходивших курс УНКП. В другом клиническом исследовании, проведенном в США в 2021 г [31], оценивалась эффективность применения метода УНКП для лечения симптомов длительного течения COVID-19. В данное исследование было включено 16 пациентов с лонг-ковидом, подтвержденным лабораторно. Интересно, что кроме длительного течения коронавирусной инфекции, эти пациенты имели сопутствующие заболевания, такие как ИБС и/или артериальную гипертензию. Всем пациентам было выполнено от 15 до 35 процедур УНКП. После проведенного курса, по сравнению с исходным уровнем, значимо увеличилась толерантность к физической нагрузке по данным 6МШТ (дистанция возросла на $200,00 \pm 180,14$ м, $p = 0,002$). Кроме того, 44 % исследуемых пациентов отметили уменьшение выраженности одышки (по шкале Rose), а у 63 % — уменьшился функциональный класс стенокардии (по классификации Канадского сердечно-сосудистого общества). В недавнем пилотном исследовании, проведенном на базе Сеченовского университета [32], также была продемонстрирована эффективность метода УНКП у пациентов с ХРЗ. В данное исследование было включено 30 пациентов в возрасте от 35 до 74 лет с тяжелыми и среднетяжелыми вентиляционными нарушениями, не имеющих значимую сопутствующую патологию. Всем пациентам был проведен курс из 20 часовых сеансов УНКП. В отличие от предыдущих исследований, кроме КПНТ и 6МШТ, для оценки эффективности УНКП впервые использовались бодиплетизмография и исследование диффузионной способности легких. После проведенного курса была отмечена значимая положительная динамика легочных объемов в виде прироста общей емкости легких на 18 % в большей степени за счет жизненной емкости легких, которая увеличилась на 24 % ($p < 0,001$). Стоит отметить, что значимой динамики диффузионной способности легких при этом выявлено не было. По данным КПНТ определялось значимое повышение анаэробного порога, вентиляционного резерва и толерантности к физической нагрузке ($p < 0,001$). Есть также описание клинического случая использования метода УНКП в лечении постковидного синдрома [33]. В октябре 2020 г. 38-летняя относительно здоровая женщина перенесла инфекцию COVID-19 без пневмонии.

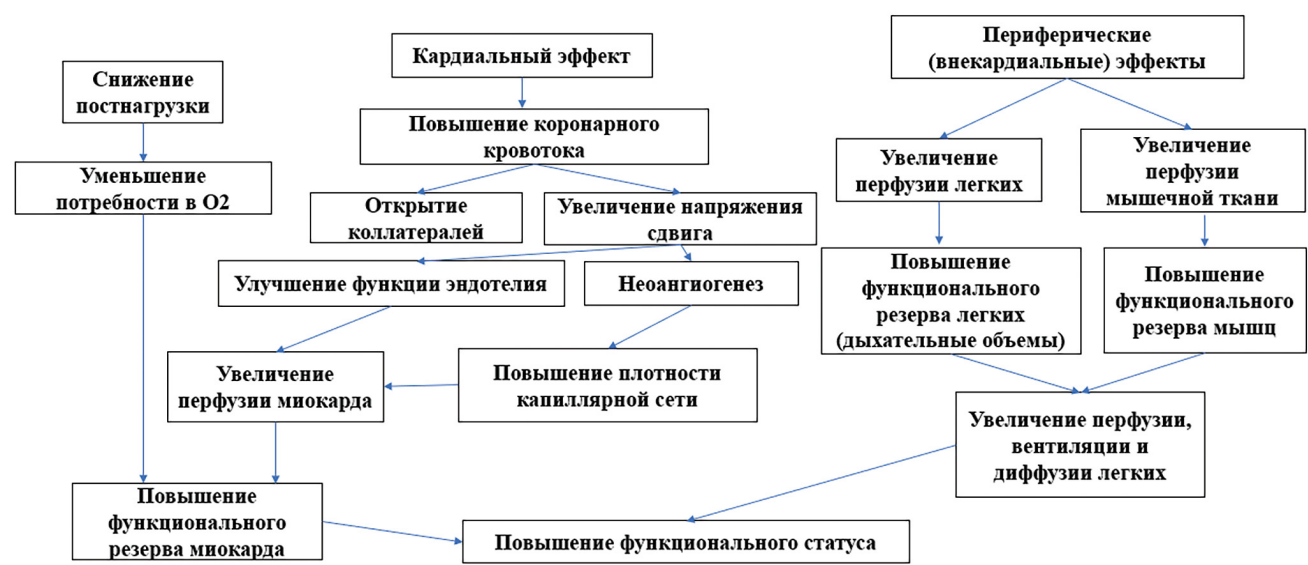


Рисунок 2. Механизм действия УНКП при ХРЗ

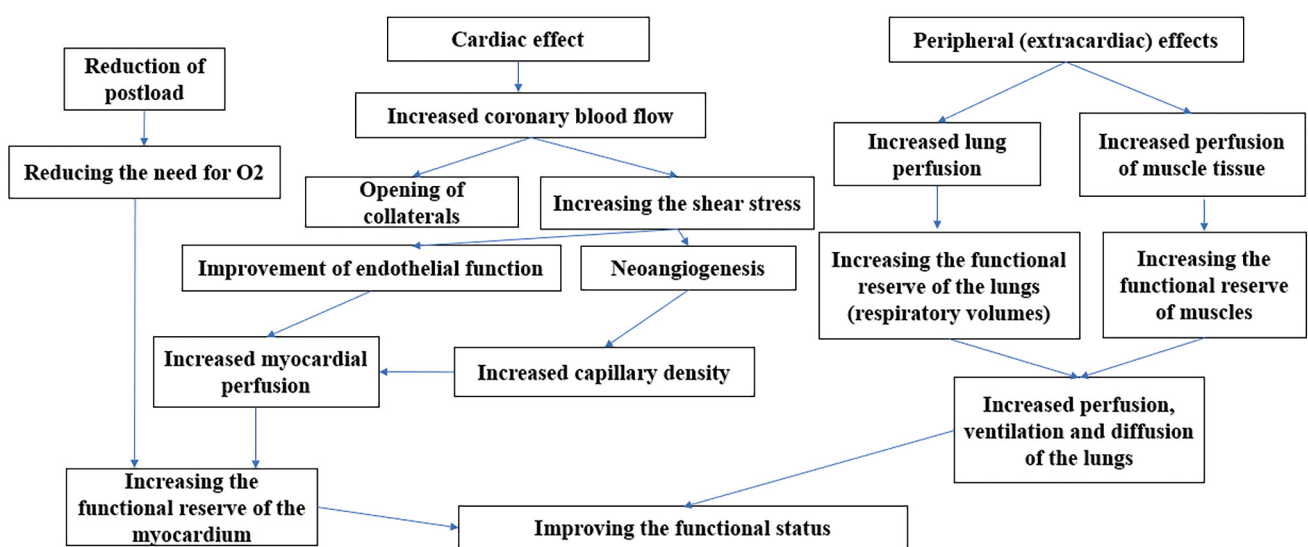


Figure 2. Mechanism of action of enhanced external counterpulsation in chronic respiratory diseases

После того, как большинство симптомов исчезло, ее продолжала беспокоить одышка во время физической нагрузки слабость и головные боли. Эти симптомы сохранялись в течение трех месяцев, прежде чем была проведена УНКП в виде одночасовых сеансов три раза в неделю. Через 10 дней после проведения курса пациентка отметила уменьшение выраженности одышки, а через 5 недель сообщила, что вернулась к той физической активности, которую имела до заболевания.

Основными точками приложения УНКП у пациентов с ХРЗ могут являться: нарушение перфузии легких и диффузионной способности, снижение мышечной силы и выносливости, повышение мышечной усталости, а также уменьшение подвижности диафрагмы. Дисфункция дыхательных мышц, наряду

с дисфункцией мышц конечностей, является важной проблемой для пациентов с ХРЗ и способствует развитию и сохранению дыхательной недостаточности [34]. Таким образом, механизм действия УНКП при ХРЗ (рис. 2), вероятно, обусловлен улучшением перфузии легочной ткани (слабовентилируемых альвеолярных и бронхиолярных пространств), а также диафрагмы и других дыхательных мышц. M. Melin et al. (2018) [35] показали, что УНКП может индуцировать ответную реакцию клеток скелетных мышц и увеличивать экспрессию их факторов роста, что ускоряет мышечный метаболизм и способность к насыщению мышц кислородом. Вышеперечисленные механизмы способствуют повышению функционального резерва организма, который снижается при данной группе заболеваний.

Таблица 2. Характеристики исследований УНКП

Исследо- вание	Нозология	Дизайн исследования, n	Конечные точки	Результаты
MUST-EECP (1999) [20]	ИБС	Рандомизированное, слепое, плацебо- контролируемое; n=139; 8 нед.	Продолжительность физической нагрузки и время до депрессии сегмента ST ≥ 1 мм, среднесуточное количество приступов стенокардии и использования нитроглицерина	Увеличение по сравнению с исходным уровнем и группой плацебо времени до депрессии сегмента ST ≥ 1 мм (p = 0,01). Эпизоды стенокардии были реже в группе активной УНКП по сравнению с плацебо (p <0,05)
Singh et al. (2018) [21]	ИБС с или без СД	Нерандомизированное, неконтролируемое; n=163; 12 мес.	Тяжесть стенокардии по классифи- кации CCS, выраженность одышки по шкале MRC, показатели гли- кемического контроля (гликемия натощак и HbA1c)	Уменьшение тяжести стенокардии и вы- раженности одышки, снижение уровня гликемии натощак и HbA1c (p <0,001).
Subramanian et al. (2005) [22]	ИБС, ХСН	Нерандомизированное, неконтролируемое; n=72; 8 нед.	ФВ ЛЖ, ЦАСД, ИА	Увеличение ФВ ЛЖ по сравнению с исход- ным уровнем после курса УНКП (p <0,001). Снижение ЦАСД, ИА при нормальном АД, повышение ЦАСД, ИА при низком АД и дисфункции левого желудочка (p <0,05)
Sardari et al. 2018 [23]	ИБС, ХСН	Нерандомизированное, неконтролируемое; n=34; 7 нед.	ФВ ЛЖ, продолжительность физи- ческой нагрузки, рабочая нагрузка	После курса УНКП по сравнению с исход- ным уровнем увеличилась ФВ ЛЖ, мак- симальная рабочая нагрузка и продолжи- тельность физической нагрузки (p <0,001)
Wu et al. (2013) [24]	ИБС	Нерандомизированное, неконтролируемое; n=34; 6 мес.	Толерантность к физической на- грузке (6МШТ), качество жизни (SF-36), тяжесть стенокардии по классификации CCS	После курса УНКП по сравнению с ис- ходным уровнем увеличилась толерант- ность к физической нагрузке, улучшилось качество жизни и уменьшилась тяжесть стенокардии (p <0,001)
EXCEL (2024) [25]	ИБС, ХСН	Рандомизированное; плацебо-контролиру- емое; n=120; 36 мес.	Толерантность к физической на- грузке (6МШТ), качество жизни (MLHFQ и SF-36), функциональные параметры сосудистого русла (ка- пилляроскопия) и сердца (ФВ ЛЖ), неблагоприятные сердечно-сосуди- стые клинические исходы	Увеличение по сравнению с исходным уровнем и группой плацебо толерантно- сти к физической нагрузке, показателей качества жизни, функциональных параме- тров сосудистого русла и сердца (p <0,05), а также снижение частоты возникновения неблагоприятных исходов
Бадтиева и др. (2019) [28]	Облитериру- ющий атеро- склероз сосу- дов нижних конечностей	Нерандомизированное, контролируемое; n=68; 7 нед.	Частота характерных жалоб, дис- танция безболевой ходьбы, состоя- ние периферической гемодинами- ки, лодыжечно-плечевой индекс	Уменьшение выраженности симптомов в группе УНКП, увеличение дистанции безболевой ходьбы, улучшение состояния периферической гемодинамики и увеличе- ние лодыжечно-плечевого индекса (p <0,05)
Liang et al. (2021) [29]	Артери- альная гипертензия 1-й степени	Рандомизированное, контролируемое; n=40; 7 нед.	Артериальное давление, ПЗВ, функ- ция ЭПК	Снижение систолического и диастоличе- ского артериального давления, увеличение значения ПЗВ, улучшение функции ЭПК (p <0,05)
Zhao et al. (2020) [30]	ХОБЛ	Рандомизированное, контролируемое; n=72; 3 мес.	Физическая выносливость: анаэробное пороговое поглощение кислорода, максимальное поглоще- ние кислорода, анаэробный поро- говый импульс, анаэробный поро- говый метаболический эквивалент и максимальный метаболический эквивалент (КПНТ)	По сравнению с исходным уровнем и груп- пой контроля возросли показатели физи- ческой выносливости (p <0,05)
Sathyamoorthy et al. (2021) [31]	Лонгковид с ИБС или артериаль- ной гипер- тензией 1 степени	Нерандомизированное, неконтролируемое; n=16; 5 мес.	Толерантность к физической на- грузке (6МШТ), выраженность одышки по шкале Rose, индекс активности DASI, качество жизни (SAQ и PHQ-9), усталость (PROMIS), тяжесть стенокардии по классифи- кации CCS	После курса УНКП по сравнению с исход- ным уровнем увеличилась толерантность к физической нагрузке (p = 0,002), умень- шилась выраженность одышки, улучши- лись показатели индекса активности DASI, качества жизни и уменьшилась тяжесть стенокардии (p <0,001)
Николаева и др. (2023) [32]	Хронические заболевания легких с вен- тиляционны- ми наруше- ниями	Нерандомизированное, неконтролируемое; n=30; 4 нед.	Легочные объемы, диффузионная способность легких, толерантность к физической нагрузке (КПНТ, 6МШТ)	После курса УНКП наблюдался при- рост общей емкости легких, а также по сравнению с исходным уровнем возросла толерантность к физической нагрузке (p <0,001). Значимой динамики диффузи- онной способности легких не отмечено

Таблица 2. Окончание

Исследо- вание	Нозология	Дизайн исследования, n	Конечные точки	Результаты
Sardina et al. (2016) [36, 37]	Сахарный диабет 2 типа	Рандомизированное, контролируемое; n=30; 3 и 6 мес.	Глюкоза плазмы натощак, пост- приандиальная гликемия, HbA1c.	Снижение показателей гликемического контроля по сравнению с исходным уров- нем и группой контроля (p <0,05)
Yang et al. (2013) [46]	Ишемиче- ская офталь- мопатия	Нерандомизированное; контролируемое; n=65; 2 мес.	Острота зрения, поля зрения и оптическая гемодинамика	Улучшение остроты зрения, полей зрения и оптической гемодинамики по сравнению с исходным уровнем и группой контроля (p <0,05)
Zhu et al. (2015) [47]	Передняя ишемическая оптическая нейропатия	Нерандомизированное, неконтролируемое; n=16; 2 нед.	Средняя скорость кровотока, пиковая систолическая скорость и конечная диастолическая ско- рость в глазной артерии и цен- тральной артерии сетчатки, вели- чина внутриглазного давления, поля зрения и острота зрения	Увеличение скорости кровотока в глазной артерии и центральной артерии сетчатки, снижение внутриглазного давления, уве- личение полей зрения и остроты зрения (p <0,05)
Offergeld et al. (2000) [48]	Болезни вну- треннего уха	Нерандомизированное, неконтролируемое; n=33; 12 мес.	Объем кровотока во внутренних сонных артериях и в позвоночных артериях, интенсивность и/или по- явление шума и порог слышимости (аудиограмма)	Увеличение кровотока во внутренних сон- ных артериях и в позвоночных артериях, уменьшение интенсивности и/или по- явления шума в ушах, повышение порога слышимости (p <0,05)
Froschermaier et al. (1998) [49]	Эректильная дисфункция	Нерандомизированное, неконтролируемое; n=13; 3 нед.	Ригидность полового члена, пико- вый систолический кровоток и ка- чество эрекции	Увеличение ригидности полового чле- на, пикового систолического кровотока и качества эрекции (p <0,05)
Lawson et al. (2007) [50]	ИБС, эрек- тильная дис- функция	Нерандомизированное, неконтролируемое; n=120; 7 нед.	Международный индекс эректиль- ной функции, индекс активности DASI	Улучшение эректильной функции (p <0,05) и индекса активности DASI. Существенных изменений в оргазмиче- ской функции и сексуальном желании выявлено не было

Примечание: УНКП — усиленная наружная контрпульсация; ИБС — ишемическая болезнь сердца; ХСН — хроническая сердечная недостаточность; ЦАСД — центральное аортальное систолическое давление; ИА — индекс аугментации; АД — артериальное давление; ПЗВ — поток-зависимая вазодилатация; ЭПГ — эндотелиальные прогениторные клетки; ХОБЛ — хроническая обструктивная болезнь легких; ФВ ЛЖ — фракция выброса левого желудочка; КПНТ — кардиопульмональный нагрузочный тест; 6МШТ — тест 6-минутной ходьбы

Table 2. Characteristics of the EECP research

Research	Nosology	Research design, n	Endpoints	Results
MUST-EECP (1999) [20]	CHD	Randomized, blind, placebo-controlled; n=139; 8 weeks	The duration of physical activity and the time to ST segment depression ≥1 mm, the average daily number of angina attacks and the use of nitroglycerin	An increase in the time to ST segment depression ≥1 mm (p=0,01) compared to the baseline and placebo group. Episodes of angina pectoris were less frequent in the active EECP group compared with placebo (p <0.05)
Singh et al. (2018) [21]	CHD with or without diabetes mellitus type 2	Non-randomized, uncontrolled; n=163; 12 months.	Severity of angina pectoris according to the CCS classification, severity of dyspnea on the MRC scale, indicators of glycemic control (fasting glycemia and HbA1c)	A decrease in the severity of angina pectoris and the severity of shortness of breath, a decrease in fasting glycemia and HbA1c (p < 0.001)
Subramanian et al. (2005) [22]	CHD, CHF	Non-randomized, uncontrolled; n=72; 8 weeks	LVEF, CASP, AI	An increase in LVEF compared to the baseline level after the course of EECP (p <0.001). A decrease in CASP, AI with normal blood pressure, an increase in CASP, AI with low blood pressure and left ventricular dysfunction (p <0.05)
Sardari et al. 2018 [23]	CHD, CHF	Non-randomized, uncontrolled; n=34; 7 weeks	LVEF, duration of physical activity, workload	After the course of EECP, LVEF, maximum workload and duration of physical activity increased compared to the baseline level (p <0.001)
Wu et al. (2013) [24]	CHD	Non-randomized, uncontrolled; n=34; 6 months	Exercise tolerance (6MWT), quality of life (SF-36), severity of angina pectoris according to the CCS classification	After the course of EECP, exercise tolerance increased compared to the baseline level, quality of life improved and the severity of angina pectoris decreased (p <0.001)

Table 2. The end

Research	Nosology	Research design, n	Endpoints	Results
EXCEL (2024) [25]	CHD, CHF	Randomized, placebo-controlled; n=120; 36 months	Exercise tolerance (6MWT), quality of life (MLHFQ and SF-36), functional parameters of the vascular bed (capillaroscopy) and heart (LVEF), adverse cardiovascular clinical outcomes	An increase in exercise tolerance, quality of life, functional parameters of the vascular bed and heart (p < 0.05) compared with the baseline and placebo group, as well as a decrease in the incidence of adverse outcomes
Badtieva et al. (2019) [28]	Obliterating atherosclerosis of the vessels of the lower extremities	Non-randomized, controlled; n=68; 7 weeks	The frequency of characteristic complaints, the pain-free walking distance, the state of peripheral hemodynamics, the ankle-shoulder index	A decrease in the severity of symptoms in the EECP group, an increase in the pain-free walking distance, an improvement in peripheral hemodynamics and an increase in the ankle-shoulder index (p <0.05)
Liang et al. (2021) [29]	Arterial hypertension of the 1st degree	Randomized, controlled; n=40; 7 weeks	Blood pressure, FDV, EPC	A decrease in systolic and diastolic blood pressure, an increase in the value of FDV and an improvement in EPC function (p <0.05)
Zhao et al. (2020) [30]	COPD	Randomized, controlled; n=72; 3 months	Physical endurance: anaerobic threshold oxygen uptake, maximum oxygen uptake, anaerobic threshold impulse, anaerobic threshold metabolic equivalent and maximum metabolic equivalent (CPST)	Compared with the baseline and the control group, indicators of physical endurance increased (p <0.05)
Sathyamoorthy et al. (2021) [31]	Long-Covid	Non-randomized, uncontrolled; n=16; 5 months	Exercise tolerance (6MWT), severity of shortness of breath on the Rose scale, DASI activity index, quality of life (SAQ and PHQ-9), fatigue (PROMIS), severity of angina pectoris according to the CCS classification	After the course of EECP, exercise tolerance increased compared to the baseline level (p=0.002), the severity of shortness of breath decreased, the indicators of the DASI activity index, quality of life improved and the severity of angina pectoris decreased (p <0.001)
Nikolaeva et al. (2023) [32]	Chronic lung diseases with ventilation disorders	Non-randomized, uncontrolled; n=30; 4 weeks	Pulmonary volumes, lung diffusion capacity, exercise tolerance (CPST, 6MWT)	After the course of EECP, an increase in total lung capacity was observed, and exercise tolerance increased compared to the baseline level (p <0.001). There was no significant dynamics in the diffusion capacity of the lungs
Sardina et al. (2016) [36, 37]	Diabetes mellitus type 2	Randomized, controlled; n=30; 3 and 6 months	Fasting plasma glucose, postprandial glycemia, HbA1c	A decrease in glycemic control indicators compared to the baseline level and the control group (p <0.05)
Yang et al. (2013) [46]	Ischemic ophthalmopathy	Non-randomized; controlled; n=65; 2 months	Visual acuity, visual fields and optical hemodynamics	Improvement of visual acuity, visual fields and optical hemodynamics compared to baseline and control group (p <0.05)
Zhu et al. (2015) [47]	Front ischemic optic neuropathy	Non-randomized, uncontrolled; n=16; 2 weeks	The average blood flow rate, peak systolic velocity and final diastolic velocity in the ocular artery and central retinal artery, the value of intraocular pressure, visual fields and visual acuity	An increase in the blood flow rate in the ocular artery and central retinal artery, a decrease in intraocular pressure, an increase in visual fields and visual acuity (p <0.05)
Offergeld et al. (2000) [48]	Diseases of the inner ear	Non-randomized, uncontrolled; n=33; 12 months	The volume of blood flow in the internal carotid arteries and in the vertebral arteries, the intensity and/or appearance of noise and the audibility threshold (audiogram)	An increase in blood flow in the internal carotid arteries and in the vertebral arteries, a decrease in the intensity and/or appearance of tinnitus, an increase in the hearing threshold (p <0.05)
Froschermaier et al. (1998) [49]	Erectile dysfunction	Non-randomized, uncontrolled; n=13; 3 weeks	Penile rigidity, peak systolic blood flow and erection quality	Increased penile rigidity, peak systolic blood flow and erection quality (p <0.05)
Lawson et al. (2007) [50]	CHD, erectile dysfunction	Non-randomized, uncontrolled; n=120; 7 weeks	International Index of Erectile Function, DASI activity index	Improvement of erectile function (p < 0.05) and DASI activity index. There were no significant changes in orgasmic function and sexual desire

Note: EECP — enhanced external counterpulsation; CHD — coronary heart disease; CHF — chronic heart failure; CASP — central aortic systolic pressure; AI — augmentation index; FDV — flow-dependent vasodilation; EPC — endothelial progenitor cells; COPD — chronic obstructive pulmonary disease; LVEF — left ventricular ejection fraction; CPST — cardiopulmonary stress test; 6MWT — 6-minute walking test

Использование УНКП в эндокринологии

По данным проведенных исследований, УНКП также оказывает положительный эффект на показатели гликемического контроля у пациентов с СД 2 типа. Работы P. Sardina et al. (2016) [36, 37] свидетельствует, что через 2 недели после курса, состоящего из 35 процедур, уровни гликемии натощак, постпрандиальной гликемии и гликированного гемоглобина уменьшились на 12,0, 13,5, и 19,6 % соответственно. Положительная динамика индекса инсулинорезистентности НОМА-IR после курса УНКП составила -31,1 %. Также отмечено значительное снижение уровня провоспалительных цитокинов и конечных продуктов гликирования, сохранявшееся до 6 месяцев после курса лечения. Кроме того, в нескольких исследованиях [38, 39, 40] было показано положительное воздействие УНКП на осложнения СД, такие как диабетическая ретинопатия и диабетическая нефропатия.

Использование УНКП в неврологии

Проведены исследования, демонстрирующие улучшение церебрального кровотока и коллатерализации артерий в ишемизированной зоне после перенесенного инсульта на фоне УНКП [41], что позволяет использовать данный метод в лечении неврологических пациентов. Увеличение церебральной перфузии, в свою очередь, способствует улучшению метаболизма нейронов и глиальных клеток, а также ремиелинизации, и потенциально способно влиять на восстановление моторной функции у пациентов с парезом верхних конечностей [42]. По данным исследования G. Kozdağ et al. (2013) [43], УНКП способствует улучшению всех областей когнитивных функций, за исключением тестов вербальной и зрительной памяти. Q. Zhou et al. (2004) [44] впервые отметили, что среди 33 пациентов с болезнью Паркинсона, получавших лечение УНКП, у 87,9 % наблюдалось уменьшение симптомов болезни, вероятно, из-за увеличения мозгового кровотока, что, в свою очередь, улучшало работу различных нейротрансмиттеров и рецепторов в дофаминергических нейронах черной субстанции ствола мозга. Также УНКП способствует уменьшению бессонницы за счет улучшения мозгового кровотока и модуляции соответствующих нейротрансмиттеров [45].

Использование УНКП в офтальмологии:

В ретроспективном анализе китайских ученых [46] было продемонстрировано положительное влияние УНКП в сочетании с фармакотерапией у пациентов с заболеваниями глаз ишемического генеза и стенозом сонной артерии. В другом исследовании [47] было показано, что УНКП увеличивала среднюю скорость кровотока, конечно-диастолический и пиковый систолический поток в глазных артериях и в центральной артерии сетчатки у пациентов с ишемической нейропатией зрительного нерва, что сопровождалось улучшением зрения и параметров гемодинамики.

Использование УНКП в оториноларингологии

В исследовании, проведенном C. Offergeld et al. (2000) [48], терапия УНКП у пациентов с острой стойкой потерей слуха и шумом в ушах привела к увеличению кровотока в сонных артериях на 19 % и увеличению кровотока в позвоночных артериях на 11 %. Кроме того, 47 % пациентов сообщили об уменьшении шума в ушах, а 28 % — об улучшении слуха, которое сохранялось в течение одного года после лечения.

Использование УНКП в урологии:

В исследовании S. Froschermaier et al. (1998) [49] впервые сообщалось о значительном увеличении пикового систолического кровотока в пещеристой артерии и последующем улучшении эректильной функции, которое сохранялось в течение более 6 месяцев. В другом исследовании, проведенном W. Lawson et al. (2007) [50], продемонстрирована эффективность УНКП в терапии эректильной дисфункции ишемического генеза у пациентов с рефрактерной стенокардией. Сравнение оценок на основании Международного индекса эректильной функции до и после УНКП продемонстрировало улучшение эректильной функции ($p = 0,003$), удовлетворенности половым актом ($p = 0,009$) и общей удовлетворенности ($p = 0,001$). Учитывая, что в настоящее время эректильная дисфункция в основном лечится с помощью ингибиторов фосфодиэстеразы 5 типа, которые противопоказаны пациентам с ИБС, принимающим нитраты, данный метод может стать для них полезной альтернативой.

Основные характеристики исследований УНКП представлены в таблице 2.

Заключение

УНКП применяется в качестве вспомогательного метода лечения на протяжении нескольких десятилетий, и к настоящему моменту уже доказана эффективность и безопасность методики при разных заболеваниях. За последние годы были достигнуты немалые результаты в понимании физиологических механизмов ее влияния на организм при некоторых ХНИЗ, в том числе при ИБС, ХСН, СД 2 типа, ХОБЛ и др. Тем не менее, многие аспекты использования данного метода в клинической практике до сих пор остаются не до конца изученными, что требует проведения дальнейших исследований для оценки возможностей УНКП и изучения долгосрочных эффектов. Кроме того, спектр показаний продолжает расширяться. Перспективным является изучение эффективности УНКП при таких ХНИЗ, как например, системные заболевания соединительной ткани и заболевания почек.

Вклад авторов:

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

Николаева Н.А.: поиск литературных источников, написание рукописи, редактирование статьи

Лишута А.С.: редактирование статьи, утверждение финального варианта рукописи

Воронкова О.О.: поиск литературных источников, редактирование статьи

Слепова О.А.: поиск литературных источников, редактирование статьи

Петухова Ю.А.: поиск литературных источников, написание рукописи

Беленков Ю.Н.: научное консультирование, редактирование рукописи, утверждение окончательного 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

Nikolaeva N.A.: search for literary sources, writing of the manuscript, editing the article

Lishuta A.S.: editing of the article, approval of the final version of the manuscript

Voronkova O.O.: search for literary sources, editing the article

Slepova O.A.: search for literary sources, editing the article

Petukhova Yu.A.: search for literary sources, writing of the manuscript

Belenkov Yu.N.: scientific advice, editing the article, approval of the final version of the manuscript

Список литературы / References:

1. WHO. Noncommunicable Diseases: Mortality (2019). [Electronic resource]. URL: https://www.who.int/gho/ncd/mortality_morbidity/en/. (date of the application: 15.04.2024).
2. Barnett K., Mercer S.W., Norbury M., et al. Epidemiology of multimorbidity and implications for health care, research, and medical education: a cross-sectional study. *Lancet* 2012 Jul 7; 380(9836): 37-43. doi: 10.1016/S0140-6736(12)60240-2.
3. Драпкина О.М., Концевая А.В., Калинина А.М. и др. Профилактика хронических неинфекционных заболеваний в Российской Федерации. Национальное руководство 2022. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2022; 21(4): 3235. doi: 10.15829/1728-8800-2022-3235.
Drapkina O.M., Kontsevaya A.V., Kalinina A.M., et al. 2022 Prevention of chronic non-communicable diseases in the Russian Federation. National guidelines. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2022; 21(4): 3235. doi: 10.15829/1728-8800-2022-3235. [In Russian]
4. Pasanen T., Tolvanen S., Heinonen A., et al. Exercise therapy for functional capacity in chronic diseases: an overview of meta-analyses of randomised controlled trials. *Br J Sports Med*. 2017 Oct; 51(20): 1459-1465. doi: 10.1136/bjsports-2016-097132.
5. Мамиева З.А., Лишута А.С., Беленков Ю.Н. и др. Возможности применения усиленной наружной контрпульсации в клинической практике. Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии 2017; 13(2): 238-247. doi: 10.20996/1819-6446-2017-13-2-238-2475.
Mamieva Z.A., Lishuta A.S., Belenkov Yu.N., et al. The possibilities of using enhanced external counterpulsation in clinical practice. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology* 2017; 13(2): 238-247. doi: 10.20996/1819-6446-2017-13-2-238-2475. [In Russian]
6. Бокерия Л.А., Бокерия О.Л., Полякова У.А. Наружная контрпульсация в лечении больных ишемической болезнью сердца: от механизмов действия до клинических результатов. Грудная и сердечно-сосудистая хирургия, 2012; 54 (2): 47-54. Bokeria L.A., Bokeria O.L., Polyakova U.A. External counterpulsation in the treatment of patients with coronary heart disease: from mechanisms of action to clinical results. *Thoracic and Cardiovascular surgery*, 2012; 54 (2): 47-54. [In Russian]
7. Рябов В.В., Антипова М.А., Юдина Н.В. и др. Влияние наружной контрпульсации на вазорегулирующую и атромбогенную функции сосудистого эндотелия у больных стенокардией напряжения. Сибирский медицинский журнал, 2013; 28 (1): 11-17. Ryabov V.V., Antipova M.A., Yudina N.V. et al. The effect of external contrapulsation on vasoregulatory and atrombogenic functions of the vascular endothelium in patients with angina pectoris. *Siberian Medical Journal*, 2013; 28 (1): 11-17.
8. Akhtar M., Wu G.F., Du Z.M. et al. Effect of external counterpulsation on plasma nitric oxide and endothelin-1 levels. *Journal of the American College of Cardiology*. 2006; 98(1): 28-30. doi: 10.1016/j.amjcard.2006.01.053.
9. Xu L., Chen X., Cui M. et al. The improvement of the shear stress and oscillatory shear index of coronary arteries during Enhanced External Counterpulsation in patients with coronary heart disease. *PLoS One*. 2020 Mar 19; 15(3): e0230144. doi: 10.1371/journal.pone.0230144.
10. Qin X., Deng Y., Wu D. et al. Does Enhanced External Counterpulsation (EECP) Significantly Affect Myocardial Perfusion? A Systematic Review & Meta-Analysis. *PLoS One*. 2016 Apr 5; 11(4): e0151822. doi: 10.1371/journal.pone.0151822.
11. Russo T.A., Banuth A.M., Nader H.B. et al. Altered shear stress on endothelial cells leads to remodeling of extracellular matrix and induction of angiogenesis. *PLoS One*. 2020 Nov 19; 15(11): e0241040. doi: 10.1371/journal.pone.0241040.
12. Мареев В.Ю., Фомин И.В., Агеев Ф.Т. и др. Клинические рекомендации ОССН — РКО — РНМОТ. Сердечная недостаточность: хроническая (ХСН) и острая декомпенсированная (ОДСН). Диагностика, профилактика и лечение. Кардиология. 2018; 58(65): 8-158. doi: 10.18087/cardio.2475
Mareev V.Yu., Fomin I.V., Ageev F.T. et al. Russian Heart Failure Society, Russian Society of Cardiology. Russian Scientific Medical Society of Internal Medicine Guidelines for Heart failure: chronic (CHF) and acute decompensated (ADHF). Diagnosis, prevention and treatment. *Kardiologiya*. 2018; 58(65): 8-158. doi: 10.18087/cardio.2475. [In Russian]
13. Стабильная ишемическая болезнь сердца. Клинические рекомендации 2020. Российский кардиологический журнал. 2020; 25(11): 4076. doi: 10.15829/1560-4071-2020-4076.
2020 Clinical practice guidelines for Stable coronary artery disease. *Russian Journal of Cardiology*. 2020; 25(11): 4076. doi: 10.15829/1560-4071-2020-4076. [In Russian]
14. Knuuti J. 2019 Рекомендации ESC по диагностике и лечению хронического коронарного синдрома. Российский кардиологический журнал. 2020; 25(2): 3757. doi: 10.15829/1560-4071-2020-2-3757.
Knuuti J. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes The Task Force for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes of the European Society of Cardiology (ESC). *Russian Journal of Cardiology*. 2020; 25(2): 3757. doi: 10.15829/1560-4071-2020-2-3757. [In Russian]
15. Приказ Министерства Здравоохранения Российской Федерации от 28 апреля 2021 г. № 410н «Об утверждении стандарта медицинской помощи взрослым при стабильной ишемической болезни сердца (диагностика, лечение и диспансерное наблюдение)». [Электронный ресурс]. URL: https://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_384782/ (дата обращения 25.04.2024).

16. Приказ Министерства Здравоохранения Российской Федерации от 24 декабря 2012 г. № 1554н (ред. от 20.04.2022) «Об утверждении стандарта специализированной медицинской помощи при сердечной недостаточности» [Электронный ресурс]. URL: https://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_145585/ (дата обращения 25.04.2024).
17. Lin S., Xiao-Ming W., Gui-Fu W. Expert consensus on the clinical application of enhanced external counterpulsation in elderly people (2019). *Aging Med. (Milton)*. 2020; 3(1): 16–24. doi: 10.1002/agm2.12097.
18. Saceres J., Atal P., Arora R., et al. Enhanced external counterpulsation: A unique treatment for the “No-Option” refractory angina patient. *J Clin Pharm Ther*. 2021 Apr; 46(2): 295–303. doi: 10.1111/jcpt.13330. Epub 2021 Jan 7.
19. Габрусенко С.А., Малахов В.В., Масенко В.П. Использование метода наружной контрпульсации в комплексном лечении больных ишемической болезнью сердца. Атеросклероз и дислипидемии. 2010; 1: 31–36
Gabrusenko S.A., Malakhov V.V., Masenko V.P., The use of the method of external counterpulsation in the complex treatment of patients with coronary heart disease. *Atherosclerosis and Dyslipidemia*. 2010; 1: 31–36 [In Russian]
20. Arora R.R., Chou T.M., Jain D., et al. The multicenter study of enhanced external counterpulsation (MUST-EECP): effect of EECP on exercise-induced myocardial ischemia and anginal episodes. *J Am Coll Cardiol*. 1999 Jun; 33(7): 1833–40. doi: 10.1016/s0735-1097(99)00140-0.
21. Singh V., Kumari G., Chhajaj B., et al. Enhanced external counterpulsation effectiveness on clinical parameters in diabetic and non-diabetic coronary heart disease patients. *Asian Journal of Pharmaceutical and Clinical Research*. 2018; 11(7): 151–157. doi: 10.22159/ajpcr.2018.v11i7.25219.
22. Subramanian R., Nayar S., Meeyappan C., et al. Effect of Enhanced External Counter Pulsation Treatment on Aortic Blood Pressure, Arterial Stiffness and Ejection Fraction in Patients with Coronary Artery Disease. *J Clin Diagn Res*. 2016 Oct; 10(10): OC30–OC34. doi: 10.7860/JCDR/2016/23122.8743.
23. Sardari A., Hosseini S.K., Bozorgi A. et al. Effects of Enhanced External Counterpulsation on Heart Rate Recovery in Patients with Coronary Artery Disease. *J Tehran Heart Cent*. 2018 Jan; 13(1): 13–17.
24. Wu E., Mårtensson J., Broström A. Enhanced external counterpulsation in patients with refractory angina pectoris: a pilot study with six months follow-up regarding physical capacity and health-related quality of life. *Eur J CardiovascNurs*. 2013 Oct; 12(5): 437–45. doi: 10.1177/1474515112468067.
25. Беленков Ю.Н., Лишута А.С., Слепова О.А. и др. Исследование EXCEL: длительное наблюдение эффективности медикаментозной и немедикаментозной реабилитации больных сердечной недостаточностью ишемической этиологии. *Кардиология*. 2024; 64(1): 14–24. doi: 10.18087/cardio.2024.1.n2615.
Belenkov Yu.N., Lishuta A.S., Slepova O.A., et al. The EXCEL Study: Long-term Observation of the Effectiveness of Drug and Non-drug Rehabilitation in Patients with Ischemic Heart Failure. *Kardiologiya*. 2024; 64(1): 14–24. doi: 10.18087/cardio.2024.1.n2615. [In Russian]
26. Лишута А.С., Слепова О.А., Николаева Н.С. и др. Долгосрочные эффекты усиленной наружной контрпульсации в ведении пациентов с ишемической болезнью сердца, осложненной сердечной недостаточностью: данные исследования EXCEL. *Российский кардиологический журнал*. 2024; 29(6): 5886. doi: 10.15829/1560-4071-2024-5886.
- Lishuta A.S., Slepova O.A., Nikolaeva N.S., et al. Long-term effects of enhanced external counterpulsation in the management of patients with coronary artery disease complicated by heart failure: data from the EXCEL study. *Russian Journal of Cardiology*. 2024; 29(6): 5886. doi: 10.15829/1560-4071-2024-5886. [In Russian]
27. Thakkar B.V., Hirsch A.T., Satran D., et al. The efficacy and safety of enhanced external counterpulsation in patients with peripheral arterial disease. *Vasc Med*. 2010 Feb; 15(1): 15–20. doi: 10.1177/1358863X09106549.
28. Бадтиева В.А., Ворошилова Д.Н., Сичинава Н.В. Применение метода усиленной наружной контрпульсации в лечении и реабилитации пациентов с облитерирующим атеросклерозом сосудов нижних конечностей. *Вопросы курортологии, физиотерапии и лечебной физической культуры*. 2019; 96(4): 5–11. doi: 10.17116/kurort2019960415.
Badtieva V.A., Voroshilova D.N., Sichinava N.V. Use of enhanced external counterpulsation in the treatment and rehabilitation of patients with atherosclerosis obliterans of the lower extremity. *Problems of balneology, physiotherapy, and exercise therapy*. 2019; 96(4): 5–11. doi: 10.17116/kurort2019960415. [In Russian]
29. Liang J., Shi J., Wei W., et al. External Counterpulsation Attenuates Hypertensive Vascular Injury Through Enhancing the Function of Endothelial Progenitor Cells. *Front Physiol*. 2021 Feb 12; 11: 590585. doi: 10.3389/fphys.2020.590585.
30. Zhao M., Huang Y., Li L., et al. Enhanced External Counterpulsation Efficacy on Exercise Endurance in COPD Patients and Healthy Subjects: A Pilot Randomized Clinical Trial. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2020 Jan 7; 15: 25–31. doi: 10.2147/COPD.S225566.
31. Sathyamoorthy M., Verduzco-Gutierrez M., Varanasi S., et al. Enhanced external counterpulsation for management of symptoms associated with long COVID. *Am Heart J Plus*. 2022 Feb 12; 13: 100105. doi: 10.1016/j.ahjo.2022.100105.
32. Николаева Н.А., Беленков Ю.Н., Лишута А.С. и др. Усиленная наружная контрпульсация как средство немедикаментозного лечения пациентов с тяжелыми и среднетяжелыми вентилиационными нарушениями. *Терапия*. 2023; 9(6): 8–14. doi: 10.18565/therapy.2023.6.8–14.
Nikolaeva N.A., Belenkov Yu.N., Lishuta A.S., et al. Enhanced external counterpulsation as a measure of non-drug treatment of patients with severe and moderate ventilation disorders. *Therapy*. 2023; 9(6): 8–14. doi: 10.18565/therapy.2023.6.8–14. [In Russian]
33. Dayrit J.K., Verduzco-Gutierrez M., Teal A., et al. Enhanced External Counterpulsation as a Novel Treatment for Post-acute COVID-19 Sequelae. *Cureus*. 2021 Apr 7; 13(4): e14358. doi: 10.7759/cureus.14358.
34. Barreiro E., Sznajder J.I., Nader G.A., et al. Muscle dysfunction in patients with lung diseases: a growing epidemic. *Am J Respir Crit Care Med*. 2015 Mar 15; 191(6): 616–9. doi: 10.1164/rccm.201412-2189OE.
35. Melin M., Montelius A., Ryden L., et al. Effects of enhanced external counterpulsation on skeletal muscle gene expression in patients with severe heart failure. *Clin Physiol Funct Imaging*. 2018; 38(1): 118–127. doi: 10.1111/cpf.12392.
36. Sardina P.D., Martin J.S., Avery J.C., et al. Enhanced external counterpulsation (EECP) improves biomarkers of glycemic control in patients with non-insulin-dependent type II diabetes mellitus for up to 3 months following treatment. *ActaDiabetol*. 2016 Oct; 53(5): 745–52. doi: 10.1007/s00592-016-0866-9.
37. Sardina P.D., Martin J.S., Dzieza W.K., et al. Enhanced external counterpulsation (EECP) decreases advanced glycation end products and proinflammatory cytokines in patients with

- non-insulin-dependent type II diabetes mellitus for up to 6 months following treatment. *Acta Diabetol.* 2016 Oct; 53(5): 753-60. doi: 10.1007/s00592-016-0869-6.
38. Li H.L., Zhou J.W., Zuo W. Effects of external counter-pulsation combined with laser photocoagulation fortreatment of non-proliferative diabetic retinopathy. *Guoji Yanke Zazhi.* 2016; 16 (11): 2082–4. doi: 10.3980/j.issn.1672-5123.2016.11.24.
 39. Liu C.T., Wang X.J., Li X, et al. Effects of enhanced extracorporeal counterpulsation on early renal injury in elderly patients with type 2 diabetic nephropathy. *Chin J Clin Res.* 2017; 30(3): 342-344.
 40. Duan H.Y. Clinical efficacy analysis of enhanced external counterpulsation in the treatment of diabetic nephropathy. *Jf Youjiang Med Univ Nationalities.* 2015; 3: 384-386.
 41. Энеева М.А., Костенко Е.В., Разумов А.Н. и др. Усиленная наружная контрпульсация — метод неинвазивного вспомогательного кровообращения в комплексном восстановительном лечении пациентов после ишемического инсульта (обзор). *Вопросы курортологии, физиотерапии и лечебной физической культуры.* 2015; 92(3): 45-52. doi: 10.17116/kurort2015345-52.
Eneeva M.A., Kostenko E.V., Razumov A.N., et al. Enhanced external counterpulsation — a method of noninvasive auxiliary blood circulation in the complex rehabilitation treatment of patients after ischemic stroke (review). *Issues of balneology, physiotherapy and therapeutic physical education.* 2015; 92(3): 45-52. doi: 10.17116/kurort2015345-52. [In Russian]
 42. Liu J.Y., Xiong L., Stinear C.M., et al. External counterpulsation enhances neuroplasticity to promote stroke recovery. *J NeurolNeurosurg Psychiatry.* 2019 Mar; 90(3): 361-363. doi: 10.1136/jnnp-2018-318185.
 43. Kozdağ G., İşeri P., Gökçe G., et al. Treatment with enhanced external counterpulsation improves cognitive functions in chronic heart failure patients. *Türk Kardiyol Dern Ars.* 2013 Jul; 41(5): 418-28. doi: 10.5543/tkda.2013.24366.
 44. Zhou Q. Observation of 33 cases of Parkinson's disease treated with external counterpulsation. *J. Luzhou Med. Coll.* 2004; 27 (1): 56–7.
 45. Gottlieb S.S., Piña I.L. Enhanced external counterpulsation: what can we learn from the treatment of neurasthenia? *J Am Coll Cardiol.* 2006 Sep 19; 48(6): 1206-7. doi: 10.1016/j.jacc.2006.04.054.
 46. Yang Y., Zhang H., Yan Y., et al. Clinical study in patients with ocular ischemic diseases treated with enhanced external counterpulsation combined with drugs. *Mol Med Rep.* 2013 Jun; 7(6): 1845-9. doi: 10.3892/mmr.2013.1445.
 47. Zhu W., Liao R., Chen Y., et al. Effect of enhanced extracorporeal counterpulsation in patients with non-arteritic anterior ischaemic optic neuropathy. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 2015 Jan; 253(1): 127-33. doi: 10.1007/s00417-014-2823-z.
 48. Offergeld C., Werner D., Schneider M., et al. Die pneumatische externe Gegenpulsation (PECP): Neue Behandlungsmöglichkeit bei therapierefraktären Innenohrstörungen? [Pneumatic external counterpulsation (PECP): a new treatment option in therapy refractory inner ear disorders?]. *Laryngorhinootologie.* 2000 Sep; 79(9): 503-9. German. doi: 10.1055/s-2000-6941.
 49. Froschermaier S.E., Werner D., Leike S., et al. Enhanced external counterpulsation as a new treatment modality for patients with erectile dysfunction. *Urol Int.* 1998; 61(3): 168-71. doi: 10.1159/000030315.
 50. Lawson W.E., Hui J.C., Kennard E.D., et al. Effect of enhanced external counterpulsation on medically refractory angina patients with erectile dysfunction. *Int J ClinPract.* 2007 May; 61(5): 757-62. doi: 10.1111/j.1742-1241.2007.01328.x.

Информация об авторах

Николаева Надежда Андреевна  — аспирант, ассистент кафедры госпитальной терапии № 1 ИКМ им. Н.В. Склифосовского ПМГМУ им. И.М. Сеченова (Сеченовский университет), Москва, e-mail: nadnikolya@yandex.ru, ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0001-8907-8370>

Лишута Алексей Сергеевич — к.м.н., профессор кафедры госпитальной терапии № 1 ИКМ им. Н.В. Склифосовского ПМГМУ им. И.М. Сеченова (Сеченовский университет), Москва, e-mail: alexeylish@gmail.com, ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0003-3391-0193>

Воронкова Ольга Олеговна — к.м.н., ассистент кафедры госпитальной терапии № 1 ИКМ им. Н.В. Склифосовского ПМГМУ им. И.М. Сеченова (Сеченовский университет), Москва, e-mail: voronkova.oo@gmail.com, ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0002-4705-8037>

Слепова Ольга Александровна — к.м.н., ассистент кафедры госпитальной терапии № 1 ИКМ им. Н.В. Склифосовского ПМГМУ им. И.М. Сеченова (Сеченовский университет), Москва, e-mail: slepova_o_a@staff.sechenov.ru, ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0002-1172-1116>

Петухова Юлия Алексеевна — студентка 5-ого курса ИКМ им. Н.В. Склифосовского ПМГМУ им. И.М. Сеченова (Сеченовский университет), Москва, e-mail: juliya.petukhova@mail.ru, ORCID ID: <http://orcid.org/0009-0006-6546-7041>

Беленков Юрий Никитич — академик РАН, профессор, д.м.н., заведующий кафедрой госпитальной терапии № 1 ИКМ им. Н.В. Склифосовского ПМГМУ им. И.М. Сеченова (Сеченовский университет), Москва, e-mail: belenkov_yu_n@staff.sechenov.ru, ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0002-3014-6129>

Information about the authors

Nadezhda A. Nikolaeva  — postgraduate student, assistant of the Department of Hospital Therapy No. 1 of the N.V. Sklifosovsky Institute of Cardiology, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, e-mail: nadnikolya@yandex.ru, ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0001-8907-8370>

Alexey S. Lishuta — candidate of medical sciences, professor of the department of hospital therapy No. 1 of the ICM named after. N.V. Sklifosovsky PMGMU named after. THEM. Sechenov (Sechenov University), Moscow, e-mail: alexeylish@gmail.com, ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0003-3391-0193>

Olga O. Voronkova — PhD, Assistant of the Department of Hospital Therapy No. 1 of the N.V. Sklifosovsky Institute of Cardiology, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, e-mail: voronkova.oo@gmail.com, ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0002-4705-8037>

Olga A. Slepova — candidate of medical sciences, assistant of the department of hospital therapy No. 1 ICM named after. N.V. Sklifosovsky PMGMU named after. THEM. Sechenov (Sechenov University), Moscow, e-mail: slepova_o_a@staff.sechenov.ru, ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0002-1172-1116>

Yulia A. Petukhova — 5th year student at IKM.N. V. Sklifosovsky PMGMU named after. THEM. Sechenov (Sechenov University), Moscow, e-mail: juliya.petukhova@mail.ru, ORCID ID: <http://orcid.org/0009-0006-6546-7041>

Yuri N. Belenkov — Academician of the Russian Academy of Sciences, Professor, Doctor of Medical Sciences, Head of the Department of Hospital Therapy No. 1 of the N.V. Sklifosovsky Institute of Cardiology, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, e-mail: belenkov_yu_n@staff.sechenov.ru, ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0002-3014-6129>

 Автор, ответственный за переписку / Corresponding author



DOI: 10.20514/2226-6704-2024-14-5-352-360

УДК 616.1-084:614.253/.255:001.92

EDN: JUDFQA

**В.А. Сафроненко, А.И. Чесникова**

Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Ростовский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра внутренних болезней № 1, Ростов-на-Дону, Россия

ОЦЕНКА УРОВНЯ NT-PROBNP У ПАЦИЕНТОВ С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ В ВОЗРАСТЕ 80 ЛЕТ И СТАРШЕ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ НАЛИЧИЯ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ И СИНДРОМА СТАРЧЕСКОЙ АСТЕНИИ

V.A. Safronenko, A.I. Chesnikova

Rostov State Medical University of the Ministry of Healthcare of Russia, Rostov-on-Don, Russia

Assessment of the Level of NT-proBNP in Patients with Arterial Hypertension Aged 80 Years and Older, Depending on the Presence of Heart Failure and Senile Asthenia Syndrome

Резюме

Цель. Оценить информативность N-концевого промозгового натрийуретического пептида (NT-proBNP) для диагностики хронической сердечной недостаточности (ХСН) в зависимости от наличия синдрома старческой астении (ССА) у пациентов с артериальной гипертензией (АГ) 80 лет и старше. **Материал и методы.** 320 пациентов с АГ в зависимости от наличия ХСН и ССА были распределены в группы: 1А группа — пациенты с АГ, ССА и ХСН (n=84), 1Б группа — пациенты с АГ, ССА без ХСН (n=77), 2А группа — пациенты с АГ, ХСН без ССА (n=84), 2Б группа — пациенты с АГ без ХСН и без ССА (n=75). ССА выявляли по опроснику «Возраст не помеха». Уровень NT-proBNP определяли в сыворотке крови иммуноферментным методом. Для определения порогового значения маркеров применили ROC-анализ. **Результаты.** У пациентов с АГ и ССА без ХСН концентрация NT-proBNP в крови выше в 2,3 раза ($p=0,003$) по сравнению с пациентами с АГ без ССА и без ХСН, что свидетельствует о влиянии ССА на уровень NT-proBNP. У пациентов с АГ и ХСН без ССА уровень NT-proBNP в 4,3 раза выше в сравнении с пациентами с АГ без ССА и без ХСН ($p<0,001$), у которых концентрацию NT-proBNP отмечали ниже порогового уровня (106,2 пг/мл). У пациентов с АГ и ССА и ХСН регистрировали наибольшие значения концентрации NT-proBNP, которые в 2,9 раза ($p<0,001$) выше, чем у «хрупких» пациентов с АГ без ХСН и в 1,5 раза выше чем у «крепких» пациентов с АГ и ХСН ($p<0,001$). Рассчитан новый пороговый уровень NT-proBNP для диагностики ХСН у пациентов с АГ и ССА в возрасте 80 лет и старше — 365,9 пг/мл. **Заключение.** Для диагностики ХСН у пациентов с АГ 80 лет и старше без ССА маркер NT-proBNP является информативным, так как, согласно полученным данным, его уровень не зависел от возраста пациентов. При применении NT-proBNP для выявления ХСН у пациентов с АГ и ССА 80 лет и старше следует использовать рассчитанный пороговый уровень маркера (365,9 пг/мл), поскольку у этих пациентов концентрация NT-proBNP повышена, независимо от наличия ХСН.

Ключевые слова: хроническая сердечная недостаточность, синдром старческой астении, возраст 80 лет и старше, NT-proBNP

Конфликт интересов

Соавтор статьи Чесникова А.И. является членом редакционной коллегии журнала «Архив внутренней медицины». Статья прошла принятую в журнале процедуру рецензирования. Чесникова А.И. не участвовала в принятии решения о публикации этой статьи. Об иных конфликтах интересов авторы не заявляли

Источники финансирования

Авторы заявляют об отсутствии финансирования при проведении исследования

Соответствие принципам этики

Научное исследование было одобрено Этическим комитетом ФГБОУ ВО РостГМУ Минздрава России (протокол № 13/19 от 05.09.2019г). Пациентов включали в исследование после подписания письменного информированного добровольного согласия.

Статья получена 09.04.2024 г.

Одобрена рецензентом 08.07.2024 г.

Принята к публикации 30.07.2024 г.

Для цитирования: Сафроненко В.А., Чесникова А.И. ОЦЕНКА УРОВНЯ NT-PROBNP У ПАЦИЕНТОВ С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ В ВОЗРАСТЕ 80 ЛЕТ И СТАРШЕ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ НАЛИЧИЯ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ И СИНДРОМА СТАРЧЕСКОЙ АСТЕНИИ. Архивъ внутренней медицины. 2024; 14(5): 352-360. DOI: 10.20514/2226-6704-2024-14-5-352-360. EDN: JUDFQA

Abstract

Objectives. To evaluate the informativeness of the N-terminal brain-promoting natriuretic peptide (NT-proBNP) for the diagnosis of chronic heart failure (CHF), depending on the presence of senile asthenia syndrome (SSA) in patients with arterial hypertension (AH) 80 years and older. **Materials and Methods.** 320 patients with hypertension, depending on the presence of CHF and SSA, were divided into groups: group 1A — patients with hypertension, SSA and CHF (n=84), group 1B — patients with hypertension, SSA without CHF (n=77), group 2A — patients with hypertension, CHF without SSA (n=84), group 2B — patients with hypertension without CHF and without SSA (n=75). The CSA was identified by the questionnaire "Age is not a hindrance". The level of NT-proBNP was determined in blood serum by enzyme immunoassay. ROC analysis was used to determine the threshold value of markers. **Results.** In patients with hypertension and SSA without CHF, the concentration of NT-proBNP in the blood is 2.3 times higher ($p=0.003$) compared with patients with hypertension without SSA and without CHF, which indicates the effect of SSA on the level of NT-proBNP. In patients with hypertension and CHF without SSA, the level of NT-proBNP is 4.3 times higher compared with patients with hypertension without SSA and without CHF ($p<0.001$), in whom the concentration of NT-proBNP was noted below the threshold level (106.2 pg/ml). In patients with hypertension and SSA and CHF, the highest concentrations of NT-proBNP were recorded, which are 2.9 times ($p<0.001$) higher than in "fragile" patients with hypertension without CHF and 1.5 times higher than in "strong" patients with hypertension and CHF ($p<0.001$). A new threshold level of NT-proBNP has been calculated for the diagnosis of CHF in patients with hypertension and SSA aged 80 years and older — 365.9 pg/ml. **Conclusion.** For the diagnosis of CHF in patients with hypertension 80 years and older without CSA, the NT-proBNP marker is informative, since, according to the data obtained, its level did not depend on the age of the patients. When using NT-proBNP to detect CHF in patients with hypertension and SSA 80 years and older, the calculated threshold marker level (365.9 pg/ml) should be used, since in these patients the concentration of NT-proBNP is increased, regardless of the presence of CHF.

Key words: chronic heart failure, senile asthenia syndrome, age 80 years and older, NT-proBNP

Conflict of interests

Co-author of the article Chesnikova A.I. is a member of the editorial board of the journal «The Russian Archives of Internal Medicine». The article passed the journal's peer review procedure. Chesnikova A.I. was not involved in the decision to publish this article. The authors did not declare any other conflicts of interest

Sources of funding

The authors declare no funding for this study

Conformity with the principles of ethics

The scientific study was approved by the Ethics Committee of the Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education Rostov State Medical University of the Ministry of Health of Russia (protocol No. 13/19 of 09/05/2019). Patients were included in the study after signing written informed voluntary consent.

Article received on 09.04.2024

Reviewer approved 08.07.2024

Accepted for publication on 30.07.2024

For citation: Safronenko V.A., Chesnikova A.I. Assessment of the Level of NT-proBNP in Patients with Arterial Hypertension Aged 80 Years and Older, Depending on the Presence of Heart Failure and Senile Asthenia Syndrome. The Russian Archives of Internal Medicine. 2024; 14(5): 352-360. DOI: 10.20514/2226-6704-2024-14-5-352-360. EDN: JUDFQA

АГ — артериальная гипертензия, НУП — натрийуретические пептиды, ССА — синдром старческой астении, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, NT-proBNP — N-концевой промозговой натрийуретический пептид

Введение

Хроническая сердечная недостаточность (ХСН) является одной из самых актуальных проблем современного здравоохранения. Следует отметить, что с возрастом частота встречаемости ХСН увеличивается. Так, пожилые люди (65 лет и старше) составляют более 80 % популяции пациентов с СН [1]. Наличие ХСН у пожилых пациентов значительно ухудшает прогноз, увеличивая смертность в возрасте 80 лет и старше на 19,5 % за 1 год и на 24,4 % за 5 лет [2]. Важным является раннее выявление неблагоприятных событий у пациентов с ССЗ, в том числе развития и декомпенсации ХСН. Однако, сложность диагностики сердечной недостаточности у пожилых пациентов обусловлена низкой специфичностью симптомов, в связи с чем, особое внимание уделяется результатам эхокардиографического исследования и оценке концентрации в крови

кардиомаркеров [3]. В настоящее время определение уровня натрийуретических пептидов (НУП) входит в алгоритмы диагностики ХСН и является необходимым методом исследования для постановки диагноза, а их высокая ценность в определении прогноза и стратификации риска больных СН неоднократно доказана в многочисленных клинических исследованиях [4,5]. Следует отметить, что наряду с рядом преимуществ (простота и доступность исследования, высокая прогностическая значимость) НУП имеют и недостатки, такие как широкая вариабельность значений, обусловленная зависимостью от пола, возраста и сопутствующей патологии [6]. Кроме того, проблемой применения НУП у лиц старшего возраста с ХСН является повышение уровня биомаркеров, обусловленное сопутствующей патологией и процессом старения, сопровождающимся рядом гериатрических синдромов. Кроме того,

у пациентов с ХСН значительно чаще, чем в общей популяции, встречается старческая астения (СА), которая является независимым предиктором повторных госпитализаций и смертности у этой категории больных. Примерно 20% больных ХСН имеют синдром старческой астении и около 50% имеют преастению [7]. Диагностика СА должна стать неотъемлемой составляющей плана ведения пациента с ХСН пожилого и старческого возраста. В настоящее время остаются недостаточно изученными подходы к диагностике и прогнозированию ХСН, особенности клинических симптомов и структурно-функционального ремоделирования сердца у пациентов с АГ в зависимости от наличия ССА.

Целью настоящего исследования явилось оценить информативность N-концевого промозгового натрийуретического пептида (NT-proBNP) для диагностики ХСН в зависимости от наличия синдрома старческой астении (ССА) у пациентов с артериальной гипертензией (АГ) 80 лет и старше.

Материал и методы

Дизайн работы построен в виде наблюдательного кросс-секционного исследования. Выполненное исследование соответствует стандартам и принципам Хельсинкской декларации. Научное исследование было одобрено Этическим комитетом ФГБОУ ВО РостГМУ Минздрава России (протокол № 13/19 от 05.09.2019 г.). Пациентов включали в исследование после подписания письменного информированного добровольного согласия. Набор пациентов осуществлялся в условиях амбулаторного приема в городских поликлиниках города Ростова-на-Дону. Всего включено 320 пациента с АГ в возрасте 80 лет и старше (56,9% женщин и 43,1% мужчин), средний возраст составил 85,8±4,5 лет.

Критерии включения: возраст пациентов 80 лет и старше; наличие АГ, ХСН IIА–IIБ стадии и II–IV ФК. Критерии исключения: наличие гемодинамически значимых пороков сердца, имплантированного электрокардиостимулятора, ишемической болезни сердца в анамнезе (отсутствие характерной клинической картины, данных анамнеза заболевания, депрессии или элевации сегмента ST на ЭКГ и при холтеровском ЭКГ — мониторингировании, зон гипо- и акинеза на ЭхоКГ), острого нарушения мозгового кровообращения или транзиторной ишемической атаки в течение последних 6 месяцев, злокачественных новообразований, тяжелая патология печени (повышение уровня трансаминаз в 3 раза и более нормы) или почек (СКФ ≤30 мл/мин).

В зависимости от наличия ХСН и ССА все больные были распределены в четыре клинические группы: 1А группа — пациенты с АГ, ССА и ХСН (n=84), 1Б группа — пациенты с АГ, ССА без ХСН (n=77), 2А группа — пациенты с АГ, ХСН без ССА (n=84), 2Б группа — пациенты с АГ без ХСН и без ССА (n=75).

Наличие АГ определяли, учитывая анамнез заболевания пациента, данные амбулаторной карты, а также результаты офисного измерения артериального давления (АД) методом С.Н. Короткова.

Диагноз ХСН был установлен на основании симптомов и клинических признаков, уровня маркеров сердечной недостаточности (NT-proBNP — N-концевого пропептида натрийуретического гормона В-типа) и данных эхокардиографии в соответствии с национальными клиническими рекомендациями по диагностике и лечению ХСН 2020 г. [4]

Для выявления ССА использовали опросник «Возраст не помеха», по результатам которого пациентам, набравшим ≥3 баллов, выполняли краткую батарею тестов физического функционирования [8].

Уровень NTproBNP в сыворотке крови у пациентов, включенных в исследование, измеряли методом иммуноферментного анализа.

На каждого пациента заполняли анкету, в которой указывали факторы риска, сопутствующую патологию, проводимую терапию, данные общеклинического обследования, результаты лабораторных и инструментальных методов исследования, а также шкал и опросников.

Статистический анализ результатов исследования проводился с помощью программ STATISTICA 12.0 (StatSoft Inc., США), SPSS 21.0, MedCalc (версия 9.3.5.0).

Объем репрезентативной выборки, характеризующей генеральную совокупность по распространенности ССА определяли при помощи формулы:

$$n = (z_{\alpha}^2 p \cdot q) / D^2, \text{ где}$$

n — количество наблюдений в выборке; z_{α} — ошибка 1-го рода (при $\alpha = 0,05$); p — распространенность признака в популяции; q — частота обратного события; D — предельная ошибка выборки

Распределение всех изучаемых показателей проверяли на нормальность с помощью критерия Шапиро-Уилка. Поскольку распределение изучаемых показателей в выборке было как нормальное, так и отличалось от нормального, то для представления данных были использованы как средняя выборочная величина, ошибка средней выборочной ($M \pm \sigma$), так и медиана и межквартильный диапазон ($Me [Q1; Q3]$). Качественные переменные представлены в виде абсолютных (n) и относительных (%) величин. Сравнение групп проводили для качественных признаков с помощью критерия Хи квадрат с поправкой Йетса, а для количественных признаков с помощью критерия Манна — Уитни для двух независимых групп. Для сравнения четырех групп пациентов использовали критерий ANOVA Краскела-Уоллиса. За критический уровень достоверности нулевой статистической гипотезы принимали $p_{\text{мг}} < 0,05$. Для оценки диагностической эффективности методов и определения диагностической точки разделения (cut-off) использовали ROC-анализ с расчетом чувствительности и специфичности теста, отношения шансов, а также построением ROC-кривых и оценкой площади под ROC-кривой.

Результаты

Клиническая характеристика пациентов представлена в таблице 1. У всех пациентов клинических групп отмечали очень высокий сердечно-сосудистый риск, длительность АГ превышала 20 лет.

Таблица 1. Клиническая характеристика пациентов, включенных в исследование
Table 1. Clinical characteristics of the patients included in the study

Показатель/ Indicator	Группа/ Group	1А группа (АГ+ХСН+ССА, n=84) / 1A group (AH + CHF + SAS, n=84)	1Б группа (АГ + ССА без ХСН, n=84) / 1B group (AH + SAS without CHF, n=84)	2А группа (АГ+ХСН без ССА, n=77) / 2A group (AH + CHF without SAS, n=77)	2Б группа (АГ без ССА и без ХСН, n=75) / 2B group (AH without SAS and without CHF, n=75)	Попарное сравнение групп/ Pairwise comparison of groups	P _{mt} / P _{mg}
Возраст, лет / Age, years		84,9±4,8	84,2±4,1	85,7±5,9	86,4±5,7	P ₁ =0,937 P ₂ =0,848 P ₃ =0,839 P ₄ =0,962	0,852
Пол (ж/м) / Gender (f/m), n (%)		44/40 (52,4/47,6)	41/43 (48,8/51,2)	38/39 (49,4/50,6)	38/37 (50,7/49,3)	p ₁ =0,953 P ₂ =0,871 p ₃ =0,639 P ₄ =0,597	0,872
II стадия ГБ / HTN stage II, n (%)		-	6 (7,1)	-	4 (5,3)	P ₄ =0,861	-
III стадия ГБ / HTN stage III, n (%)		84 (100)	78 (92,9)	77 (100)	71 (94,7)	p ₁ =0,634 P ₂ =0,739 P ₄ =0,906	0,945
Фракция выброса левого желудочка/ Left ventricular ejection fraction, %		44,0 [42,4;47,3]	52,8 [50,6;55,4]	59,2 [57,8;60,5]	62,2 [60,6;63,9]	p ₁ <0,001 P ₂ =0,813 P ₃ =0,002 P ₄ =0,009 P ₅ =0,092	0,004
ХСН IА стадия / CHF stage IА, n (%)		73 (86,9)	-	71 (92,2)	-	P ₃ =0,314	-
ХСН IБ стадия / CHF stage IБ, n (%)		11 (13,1)	-	6 (7,8)	-	P ₃ =0,428	-
ХСН II ФК / CHF II FC, n (%)		24 (28,6)	-	32 (41,6)	-	P ₃ =0,041	-
ХСН III ФК / CHF III FC, n (%)		52 (61,9)	-	35 (45,5)	-	P ₃ =0,036	-
ХСН IV ФК CHF IV FC, n (%)		8 (9,5)	-	10 (12,9)	-	P ₃ =0,382	-
Анемия / Anemia, n (%)		20 (23,8)	9 (10,7)	12 (15,6)	10 (13,3)	p ₁ =0,033 P ₂ =0,172 P ₃ =0,237 P ₄ =0,341	0,193
Фибрилляция предсердий / Atrial fibrillation, n (%)		42 (50,0)	25 (29,8)	19 (24,7)	13 (17,3)	p ₁ =0,003 P ₂ =0,313 P ₃ <0,001 P ₄ =0,082	<0,001
Хроническая болезнь почек / Chronic kidney disease, n (%)		56 (66,67)	48 (57,14)	31 (40,26)	24 (32)	p ₁ =0,203 P ₂ =0,293 P ₃ <0,001 P ₄ =0,001	<0,001
Сахарный диабет 2 типа / Type 2 diabetes mellitus, n (%)		26 (31)	15 (17,9)	19 (24,7)	12 (16)	p ₁ =0,042 P ₂ =0,199 P ₃ =0,386 P ₄ =0,778	0,089
ИМТ, кг/м ² / BMI, kg/m ²		23,4 ± 2,1	28,2±0,4	32,1 ± 2,0	30,3±0,4	p ₁ =0,062 P ₂ =0,319 P ₃ =0,029 P ₄ =0,823	0,481
Ожирение / Obesity, n (%)		8 (9,88)	14 (16,67)	18 (23,37)	11 (14,66)	p ₁ =0,236 P ₂ =0,563 P ₃ =0,032 P ₄ =0,206	0,582
Дислипидемия / Dyslipidemia, n (%)		47 (55,95)	58 (69,05)	46 (59,74)	55 (73,33)	p ₁ =0,076 P ₂ =0,079 P ₃ =0,614 P ₄ =0,571	0,080
Гемоглобин, г/л / Hemoglobin, g/L		110±14*•	123±6	122±9	125±8	p ₁ =0,020 P ₂ =0,452 P ₃ =0,034 P ₄ =0,547	0,013

Таблица 1. (Окончание)
Table 1. (The end)

Группа/ Group Показатель/ Indicator	1А группа (АГ+ХСН+ССА, n=84) / 1A group (AH + CHF + SAS, n=84)	1Б группа (АГ + ССА без ХСН, n=84) / 1B group (AH + SAS without CHF, n=84)	2А группа (АГ+ХСН без ССА, n=77) / 2A group (AH + CHF without SAS, n=77)	2Б группа (АГ без ССА и без ХСН, n=75) / 2B group (AH without SAS and without CHF, n=75)	Попарное сравнение групп/ Pairwise comparison of groups	P _{mg} / P _{mg}
Эритроциты, ×10 ¹² /л / Red blood cells, ×10 ¹² / L	4,1±0,8	4,2±0,6	4,0±0,5	4,5±0,7	p ₁ =0,620 p ₂ =0,492 p ₃ =0,716 p ₄ =0,937	0,482
Гликемия, ммоль/л/ Glycemia, mmol/L	5,2±0,31	5,1±0,26	5,3±0,28	5,0±0,35	p ₁ =0,784 p ₂ =0,592 p ₃ =0,847 p ₄ =0,286	0,981
Мочевина, ммоль/л / Urea, mmol/L	5,7±0,21	6,1±0,37	5,9±0,42	6,0±0,36	p ₁ =0,482 p ₂ =0,291 p ₃ =0,582 p ₄ =0,637	0,934
Креатинин, мкмоль/л / Creatinine, μmol/L	126±0,79	110±0,83	104±0,94	101±0,77	p ₁ =0,691 p ₂ =0,482 p ₃ =0,593 p ₄ =0,791	0,158
Скорость клубочковой фильтрации, мл/мин/1,73 м ² / Estimated glomerular filtration rate, ml/min/1.73m ²	54,4±2,13*•	72,3±2,37	75,7±2,08	73,6±2,68	p ₁ =0,027 p ₂ =0,491 p ₃ =0,041 p ₄ =0,285	0,031
Мочевая кислота, мкмоль/л / Uric acid, μmol/L	393,2±4,39*	370,3±4,67	380,5±4,0	369,6±4,63	p ₁ =0,015 p ₂ =0,782 p ₃ =0,451 p ₄ =0,991	0,113
АЛТ, Ед/л / ALT, U/L	22±2,7	23± 3,3	21± 2,1	22± 1,9	p ₁ =0,835 p ₂ =0,621 p ₃ =0,423 p ₄ =0,815	0,729
АСТ, Ед/л / AST, U/L	27±3,2	24±2,8	25±3,1	23±2,5	p ₁ =0,581 p ₂ =0,371 p ₃ =0,514 p ₄ =0,148	0,725
Общий билирубин, ммоль/л / Total bilirubin, mmol/L	13±1,5	15±1,8	15±1,4	14±1,7	p ₁ =0,571 p ₂ =0,491 p ₃ =0,281 p ₄ =0,623	0,381

Примечание: АГ — артериальная гипертензия, ГБ — гипертоническая болезнь, ИМТ — индекс массы тела, ССА — синдром старческой астении, ХСН — хроническая сердечная недостаточность; p_1 — различия между 1А и 1Б группами; p_2 — различия между 2А и 2Б группами; p_3 — различия между 1А и 2А группами; p_4 — различия между 1Б и 2Б группами; p_5 — различия между 1Б и 2 А группами; $p_{\text{сум}}$ — суммарное межгрупповое сравнение; * — p — различия между 1А и 1Б группами, $p < 0,05$; * — p — различия между 1А и 2А группами, $p < 0,05$; различия статистически значимы при $p < 0,05$.

Note: AH – arterial hypertension, HTN – hypertension, BMI – body mass index, SAS – senile asthenia syndrome, CHF – chronic heart failure; p_1 – differences between groups 1A and 1B; p_2 – differences between groups 2A and 2B; p_3 – differences between groups 1A and 2A; p_4 – differences between groups 1B and 2B; p_5 – differences between groups 1B and 2A; p_{multi} – multi-group comparison; * – p – differences between groups 1A and 1B, $p < 0.05$; • – p – differences between groups 1A and 2A, $p < 0.05$; the differences are statistically significant when $p < 0.05$.

Сравнительный анализ распределения стадий ХСН продемонстрировал отсутствие статистически значимого различия между пациентами, независимо от наличия ССА ($p>0,05$). Оценка распространенности ФК ХСН в исследуемых группах показала более высокий процент встречаемости ХСН III ФК при наличии ССА (на 16,4 %, $p=0,036$) и ХСН II ФК у пациентов без ССА (на 13 %, $p=0,041$). Наименьший показатель ФВ ЛЖ установлен у «хрупких» пациентов с АГ и ХСН, который статистически значимо отличался от аналогичного показателя у «хрупких» пациентов с АГ без ХСН ($p<0,001$) и «крепких» пациентов с АГ и ХСН ($p=0,002$). Длительность течения ХСН — $8,4\pm 3,6$ лет.

Анализ клинической характеристики показал, что у «хрупких» пациентов с АГ и ХСН значительно чаще встречалась сопутствующая ФП (на 29,3%, $p=0,003$),

анемия (на 13,1%, $p=0,033$) и СД 2 типа (на 17,6%, $p=0,042$) чем у «хрупких» пациентов с АГ без ХСН.

Следует отметить, что у пациентов с АГ, ХСН и ССА по сравнению с пациентами с АГ и ХСН без ССА в 2 раза чаще регистрировали ФП ($p < 0,001$) и на 26,4 % чаще ХБП ($p < 0,001$). В свою очередь, «крепкие» пациенты с АГ и ХСН имели больший ИМТ в сравнении с «хрупкими» с АГ и ХСН ($p = 0,029$), а также в 2,4 раза больший процент пациентов с ожирением ($p = 0,032$). Кроме того, у «хрупких» пациентов без ХСН в сравнении с «крепкими» пациентами без ХСН на 25,14 % чаще регистрировали ХБП ($p = 0,001$).

Анализ лабораторных показателей выявил, что у «хрупких» пациентов с АГ и ХСН (1А подгруппа) отмечался более высокий уровень мочевой кислоты ($p=0,015$) в сравнении с «хрупкими» пациентами с АГ без ХСН.

(1Б подгруппа) и статистически значимо более низкий уровень СКФ и гемоглобина при сравнении не только с «хрупкими» пациентами без ХСН ($p=0,027$, $p=0,020$), но и с «крепкими» пациентами с ХСН (2А подгруппа) ($p=0,034$, $p=0,041$) соответственно (табл. 1), что можно объяснить наличием коморбидной патологии, в частности, АГ и ХСН, а также влиянием ССА, которая сопровождается уменьшением активно функционирующей мышечной массы тела и снижением напряженности метаболических процессов. По остальным биохимическим показателям межгрупповых различий установлено не было ($p>0,05$). Средние величины биохимических показателей находились в пределах референтных диапазонов, что указывало на компенсацию соматических функций.

При межгрупповом сравнении концентрации NT-proBNP в исследуемых группах получены статистически значимые различия ($p_{\text{мг}} < 0,001$) (табл. 2).

Следует отметить, что у «крепких» пациентов с АГ без ХСН регистрировали наименьшее значение сывороточной концентрации NT-proBNP, среднее значение — менее порогового уровня 125 пг/мл (рис. 1).

При наличии ХСН у «крепких» пациентов с АГ (2А группа) отмечался прогнозируемо более высокий уровень NT-proBNP (в 4,3 раза, $p<0,001$) в сравнении с «крепкими» пациентами с АГ без ХСН (2Б группа).

При оценке влияния ССА на уровень NT-proBNP выполнили межгрупповое сравнение показателей у пациентов с АГ 1Б и 2Б групп, то есть с учетом наличия или отсутствия ССА соответственно. Установили, что

у пациентов с АГ без ХСН на фоне ССА (1Б группа) концентрация NT-proBNP в крови была выше в 2,3 раза ($p=0,003$) по сравнению с показателем у пациентов с АГ без ХСН и без ССА (2Б группа), что позволяет судить о влиянии ССА на уровень данного маркера.

В свою очередь, результаты межгруппового анализа концентрации NT-proBNP между пациентами с АГ и ХСН без ССА (2А группа) и АГ и ССА без ХСН (1Б группа) свидетельствуют о статистически более значимом влиянии ХСН на уровень NT-proBNP (460,2 пг/мл против 244,5 пг/мл, $p < 0,001$), по сравнению с влиянием ССА.

Следует отметить, что при сочетании ССА и ХСН у пациентов с АГ (1А группа) отмечались наибольшие значения концентрации NT-proBNP, которые в 2,9 раза ($p < 0,001$) превышали аналогичный показатель в группе пациентов с АГ и ССА без ХСН (1Б группа) и в 1,5 раза были выше уровня маркера у пациентов с АГ и ХСН без ССА (2А группа) ($p < 0,001$).

Гендерный анализ концентрации NT-proBNP в сыровотке крови продемонстрировал отсутствие статистически значимых различий между мужчинами и женщинами в каждой из изучаемых групп ($p > 0,05$) (табл. 3).

Однако и «хрупкие» женщины с ХСН, и «хрупкие» мужчины с ХСН имели наибольшие значения NT-proBNP в сравнении как с «хрупкими» женщинами и «хрупкими» мужчинами без ХСН, так и с «крепкими» женщинами и «крепкими» мужчинами с ХСН ($p_{\text{мг жен}} < 0,001$, $p_{\text{мг муж}} < 0,001$).

Таблица 2. Анализ уровня NT-proBNP в сыровотке крови у пациентов, включенных в исследование
Table 2. Analysis of NT-proBNP serum levels in patients included in the study

Группа/ Group	1А группа (АГ+ХСН+ССА, n=84) / 1А group (AH + CHF + SAS, n=84)	1Б группа (АГ + ССА без ХСН, n=84) / 1B group (AH + SAS without CHF, n=84)	2А группа (АГ+ХСН без ССА, n=77) / 2А group (AH + CHF without SAS, n=77)	2Б группа (АГ без ССА и без ХСН, n=75) / 2B group (AH without SAS and without CHF, n=75)	Попарное сравнение групп/ Pairwise comparison of groups	$P_{\text{мг}}/ P_{\text{мг}}$
Маркер / Marker						
NT-proBNP, пг/мл / NT-proBNP, pg/ml	697,9 [606,2 — 837,3]	244,5 [187,2– 300,2]	460,2 [341,2–531,7]	106,2 [55,7–173,8]	$p_1 < 0,001$ $p_2 < 0,001$ $p_3 < 0,001$ $p_4 = 0,003$ $p_5 < 0,001$	$< 0,001$

Примечание: АГ — артериальная гипертензия, ССА — синдром старческой астении, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, NT-proBNP — N-концевой пропептид натрийуретического гормона В-типа; p_1 — различия между 1А и 1Б группами; p_2 — различия между 2А и 2Б группами; p_3 — различия между 1А и 2А группами; p_4 — различия между 1Б и 2Б группами; p_5 — различия между 1Б и 2А группами; $p_{\text{мг}}$ — суммарное межгрупповое сравнение; различия статистически значимы при $p < 0,05$.
Note: AH — arterial hypertension, SAS — senile asthenia syndrome, CHF — chronic heart failure; NT-proBNP N-terminal propeptide of B-type natriuretic hormone; p_1 — differences between groups 1A and 1B; p_2 — differences between groups 2A and 2B; p_3 — differences between groups 1A and 2A; p_4 — differences between groups 1B and 2B; p_5 — differences between groups 1B and 2A; $p_{\text{мг}}$ — multi-group comparison; the differences are statistically significant when $p < 0,05$.

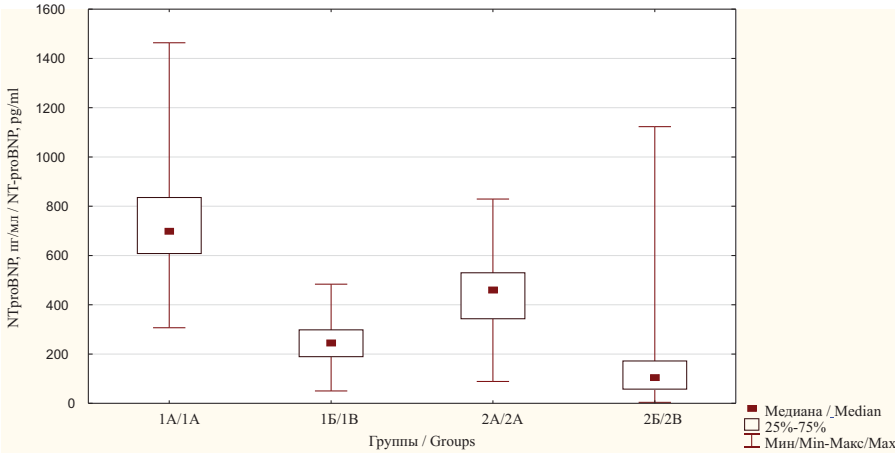


Рисунок 1. Медиана, межквартильный диапазон и размах концентрации NT-proBNP в сыровотке крови у пациентов исследуемых групп

Примечание: NT-proBNP — N-концевой пропептид натрийуретического гормона В-типа
Figure 1. Median, interquartile range and range of NT-proBNP concentration in blood serum in patients of the studied groups
Note: NT-proBNP — N-terminal propeptide of the B-type natriuretic hormone

Таблица 3. Анализ уровня NT-proBNP в сыворотке крови у пациентов, включенных в исследование, в зависимости от пола

Table 3. Analysis of NT-proBNP serum levels in patients included in the study, depending on gender

1А группа / 1A group (n=84)			
Пол/Маркер / Gender/Marker	Женщины/Women (n=44)	Мужчины/Men (n=40)	$P_{1A\text{ жен}-1A\text{ муж}} / P_{1A\text{ wom}-1A\text{ men}}$
NT-proBNP, пг/мл / NT-proBNP, pg/ml	793,0 [643,0 — 988,2]	658,3 [539,4 — 792,1]	0,92
1Б группа / 1B group (n=84)			
Пол/Маркер / Gender/Marker	Женщины/Women (n=43)	Мужчины/Men (n=41)	$P_{1B\text{ жен}-1B\text{ муж}} / P_{1B\text{ wom}-1B\text{ men}}$
NT-proBNP, пг/мл / NT-proBNP, pg/ml	281,4 [216,1 — 320,2]	215,7 [161,5 — 267,3]	0,90
2А группа / 2A group (n=77)			
Пол/Маркер / Gender/Marker	Женщины/Women (n=38)	Мужчины/Men (n=39)	$P_{2A\text{ жен}-2A\text{ муж}} / P_{2A\text{ wom}-2A\text{ men}}$
NT-proBNP, пг/мл / NT-proBNP, pg/ml	474,1 [416,2 — 554,5]	428,6 [264,1 — 511,4]	0,91
2Б группа / 2B group (n=75)			
Пол/Маркер / Gender/Marker	Женщины/Women (n=37)	Мужчины/Men (n=38)	$P_{2B\text{ жен}-2B\text{ муж}} / P_{2B\text{ wom}-2B\text{ men}}$
NT-proBNP, пг/мл / NT-proBNP, pg/ml	71,2 [51,4 — 191,3]	126,4 [83,9 — 163,3]	0,89
	$P_{1A\text{ жен}-1B\text{ жен}} / P_{1A\text{ wom}-1B\text{ wom}} <0,001$ $P_{1A\text{ жен}-2A\text{ жен}} / P_{1A\text{ wom}-2A\text{ wom}} <0,001$ $P_{1B\text{ жен}-2B\text{ жен}} / P_{1B\text{ wom}-2B\text{ wom}} <0,001$ $P_{2A\text{ жен}-2B\text{ жен}} / P_{2A\text{ wom}-2B\text{ wom}} <0,001$ $P_{1A\text{ жен}-2B\text{ жен}} / P_{1A\text{ wom}-2B\text{ wom}} <0,001$	$P_{1A\text{ муж}-1B\text{ муж}} / P_{1A\text{ men}-1B\text{ men}} <0,001$ $P_{1A\text{ муж}-2A\text{ муж}} / P_{1A\text{ men}-2A\text{ men}} <0,001$ $P_{1B\text{ муж}-2B\text{ муж}} / P_{1B\text{ men}-2B\text{ men}} =0,004$ $P_{2A\text{ муж}-2B\text{ муж}} / P_{2A\text{ men}-2B\text{ men}} =0,002$ $P_{1A\text{ муж}-2B\text{ муж}} / P_{1A\text{ men}-2B\text{ men}} <0,001$	
$P_{\text{мг}} / P_{\text{мг}}$	$P_{\text{мг жен}} / P_{\text{мг wom}} <0,001$	$P_{\text{мг муж}} / P_{\text{мг men}} <0,001$	

Примечание: NT-proBNP — N-концевой пропептид натрийуретического гормона В-типа; р — различия между женщинами и мужчинами 1А, 1Б, 2А, 2Б групп; $P_{\text{мг}}$ — суммарное межгрупповое сравнение; $P_{\text{мг жен}}, P_{\text{мг муж}}$ — доверительная вероятность множественного сравнения групп 1А, 1Б, 2А, 2Б среди женщин и мужчин, соответственно, с помощью дисперсионного анализа и критерия Краскелла-Уолиса
Note: NT-proBNP — N-terminal propeptide of natriuretic hormone B-type; p — differences between women and men of groups 1A, 1B, 2A, 2B; $p_{\text{мг}}$ — multi-group comparison; $P_{\text{мг}}$ of women, $P_{\text{мг}}$ of men — confidence probability of multiple comparison of groups 1A, 1B, 2A, 2B among women and men, accordingly, using the analysis of variance and the Kraskell-Walis criterion

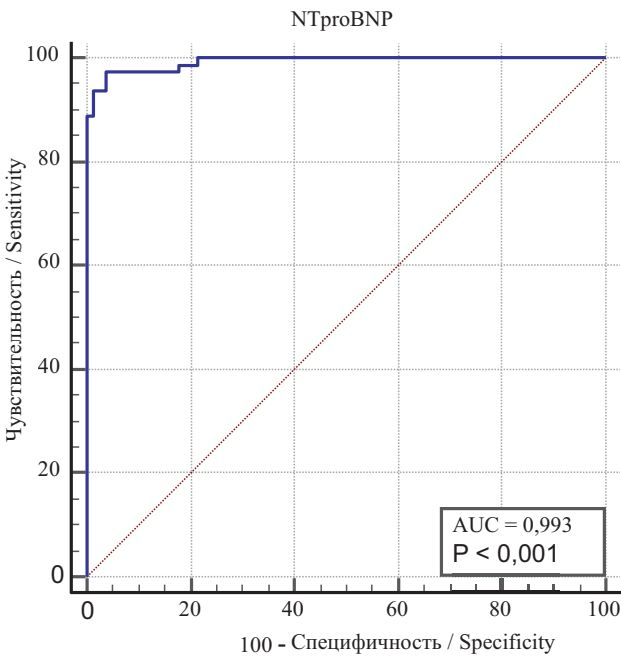


Рисунок 2. ROC-кривая соответствия диагностической чувствительности и специфичности концентрации NT-proBNP для диагностики ХСН у пациентов с АГ и САА

Примечание: АГ — артериальная гипертензия, САА — синдром старческой астении, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, NT-proBNP — N-концевой пропептид натрийуретического гормона В-типа

Figure 2. ROC-curve of compliance of diagnostic sensitivity and specificity of NT-proBNP concentration for the diagnosis of CHF in patients with hypertension and senile asthenia syndrome

Note: AH — arterial hypertension, SAS — senile asthenia syndrome, CHF — chronic heart failure; NT-proBNP N-terminal propeptide of B-type natriuretic hormone

С целью определения порогового значения применили ROC-анализ. На основании значений диагностической чувствительности и диагностической специфичности была построена характеристическая кривая (ROC-кривая). Важным моментом ROC-анализа явилось нахождение точки разделения, или порога отсечения (cut-off). Кроме визуальной оценки расположения ROC-кривой на графике, для объективного определения диагностической эффективности метода выполнили расчет площади под ROC-кривой — Area Under Curve (AUC). Чем ближе к единице значение AUC, тем качественнее способность диагностического теста распознавать наличие и отсутствие того или иного заболевания [9].

Принимая во внимание, что у «хрупких» пациентов с АГ без ХСН уровень NT-proBNP повышен, то особое внимание в работе было уделено определению порогового значения NT-proBNP для диагностики ХСН у пациентов с АГ и САА. Так, его концентрация в крови, соответствующая максимальным значениям диагностической чувствительности и специфичности (точка cut-off), при диагностике ХСН с учетом наличия САА составила 365,9 пг/мл. При достижении этого уровня и его превышении диагностическое решение в пользу ХСН принимается с чувствительностью 97,5% и специфичностью 96,2% ($p < 0,001$).

Площадь под ROC-кривой (AUC) для NT-proBNP у больных с АГ и САА для диагностики ХСН составила $0,993 \pm 0,004$ (ДИ: 0,965-1,0) ($p < 0,001$), что свидетельствует об отличном качестве модели (рис. 2).

Обсуждение

Известно, что повышение концентрации NTproBNP с возрастом происходит как у мужчин, так и у женщин.

При этом, уровень этого гормона у пожилых людей старше 75 лет (особенно женского пола) может быть в 4 раза выше в сравнении с пациентами более молодого возраста [10]. Это связано как с прогрессированием сопутствующей патологии (сахарный диабет, артериальная гипертензия, хроническая обструктивная болезнь легких, фибрилляция предсердий), так и с ухудшением функции почек [11].

У некоторых пациентов, несмотря на повышение давления наполнения в левых отделах сердца, не происходит адекватного увеличения концентрации НУП. Так, у пациентов, страдающих ожирением, наоборот, концентрации NT-proBNP в крови значительно ниже, чем у лиц со сниженной массой тела [12].

Есть данные о том, что у пациентов с ХСН с сохраненной ФВ ЛЖ уровень NT-proBNP может оставаться в пределах нормальных значений, которые выявляются примерно у каждого третьего-четвертого пациента с верифицированной ХСН с сохраненной ФВ [13].

Следует отметить, что в настоящем исследовании у «крепких» пациентов с АГ старческого возраста средний уровень NT-proBNP находился в пределах нормальных значений (<125 пг/мл), независимо от пола и возраста. Более высокий уровень этого маркера у пациентов пожилого и старческого возраста с ХСН в работах других исследователей можно объяснить тем, что не проводилась оценка наличия ССА. По результатам настоящего исследования именно ССА оказывает влияние на уровень NT-proBNP у пациентов с АГ без ХСН старше 80 лет.

Полученные данные подтверждаются и в исследовании Yao S и соавторов, где была продемонстрирована взаимосвязь повышенного уровня НУП в плазме с повышенным риском развития ССА и преастиении у пожилых людей [14].

В настоящем исследовании показано, что у «хрупких» пациентов с АГ 80 лет и старше без ХСН средняя концентрация NT-proBNP была выше значения 125 пг/мл, что и позволило судить о влиянии ССА на концентрацию маркера.

Как известно, воспаление играет важную роль в развитии не только сердечно-сосудистых заболеваний, но и вовлечено в патогенез старческой астении. У пациентов со старческой астенией отмечают повышение уровней таких маркеров воспаления как лейкоциты, интерлейкин-6, С-реактивный белок, VIII фактор свертываемости крови, фибриноген, D-димер и фактор некроза опухоли- α [15]. Воспалительная природа старческой астении также подтверждена в исследовании Women's Health and Aging I и II, где отмечали увеличение риска старческой астении по мере увеличения числа сосуществующих воспалительных заболеваний [16]. В свою очередь, следует отметить, что степень повышения концентрации провоспалительных медиаторов коррелирует с концентрацией NT-proBNP [4].

Другим связующим механизмом между старческой астенией и увеличением концентрации NT-proBNP может считаться дисфункция эндотелия. Результаты Toledo Study for Healthy Aging показали, что у пациентов с ССА имеет место нарушение функции эндотелия при оценке по уровню асимметричного диметиларги-

нина [17]. Кроме того, полученные результаты согласуются и с данными исследования Y. Wang и соавт., в котором эндотелиальная дисфункция сопровождалась повышением уровня NT-proBNP, увеличением размером левого предсердия (ремоделирование миокарда) и наличием фиброза [18].

Повышенный уровень NT-proBNP (>125 пг/мл) наблюдался как у «крепких» пациентов с ХСН, так и у «хрупких» пациентов без ХСН. Однако, сравнительный анализ позволил судить о статистически более значимом влиянии ХСН на повышение уровня NT-proBNP в сравнении с влиянием ССА.

При развитии ХСН у «крепких» пациентов наблюдалось увеличение уровня NT-proBNP (>125 пг/мл) также, как у лиц более молодого возраста.

Сочетание ХСН и ССА у пациентов с АГ старческого возраста сопровождалось наибольшей концентрацией NT-proBNP среди сравниваемых подгрупп, что свидетельствует о потенцировании эффектов ХСН и ССА.

Учитывая повышение концентрации НУП у пациентов с ССА, рассчитан уровень NT-proBNP, при повышении которого можно с большей уверенностью судить о наличии ХСН у больных с АГ и ССА 80 лет и старше. Так, у пациентов с АГ и ССА повышение концентрации NT-proBNP более 365,9 пг/мл позволяет подтверждать наличие ХСН.

Гендерный анализ концентрации NT-proBNP в сыворотке крови внутри изучаемых подгрупп продемонстрировал отсутствие статистически значимых различий между мужчинами и женщинами.

Выводы

Полученные результаты позволяют сделать вывод о том, что для диагностики ХСН у пациентов с АГ 80 лет и старше без ССА маркер NT-proBNP является информативным, так как, согласно полученным данным, его уровень не зависел от возраста пациентов. При применении NT-proBNP для выявления ХСН у пациентов с АГ и ССА 80 лет и старше следует использовать рассчитанный пороговый уровень маркера (365,9 пг/мл), поскольку у этих пациентов концентрация NT-proBNP повышена, независимо от наличия ХСН.

Вклад авторов:

Все авторы внесли значительный вклад в подготовку работы, прочитали и одобрили окончательный вариант статьи перед публикацией. **Сафроненко В.А.:** разработка концепции и дизайна, сбор, анализ и интерпретация данных, обоснование и написание рукописи, окончательное утверждение для публикации, автор ответственен за все аспекты работы

Чесникова А.И.: разработка концепции и дизайна, сбор, анализ и интерпретация данных, проверка критически важного интеллектуального содержания, окончательное утверждение для публикации, автор ответственен за все аспекты работы

Contribution of the authors:

All the authors made a significant contribution to the preparation of the work, read and approved the final version of the article before publication. **Safronenko V.A.:** concept and design development, data collection, analysis and interpretation, justification and writing of the manuscript, final approval for publication, the author is responsible for all aspects of the work

A.I. Chesnikova: concept and design development, data collection, analysis and interpretation, verification of critical intellectual content, final approval for publication, the author is responsible for all aspects of the work

Список литературы/References:

- Котовская Ю.В., Розанов А.В., Курашев Д.Х. и др. Сердечная недостаточность и синдром старческой астении. Медицинский Совет. 2018; 16: 72–79. doi: 10.21518/2079-701X-2018-16-72-79. Kotovskaya Yu.V., Rozanov A.V., Kurashev D.Kh. and others. Heart failure and senile asthenia syndrome. Medical Advice. 2018; 16: 72–79. doi: 10.21518/2079-701X-2018-16-72-79 [In Russian].
- Орлова Я.А., Ткачёва О.Н., Арутюнов Г.П. и др. Особенности диагностики и лечения хронической сердечной недостаточности у пациентов пожилого и старческого возраста. Мнение экспертов Общества специалистов по сердечной недостаточности, Российской ассоциации геронтологов и гериатров и Евразийской ассоциации терапевтов. Кардиология. 2018; 58(12S): 42–72. doi: 10.18087/cardio.2560. Orlova Y.A., Tkacheva O.N., Arutyunov G.P. and others. Features of diagnosis and treatment of chronic heart failure in elderly and senile patients. Expert opinion from the Society of Heart Failure Specialists, the Russian Association of Gerontologists and Geriatricians and the Eurasian Association of Therapists. Cardiology. 2018; 58(12S): 42–72. doi: 10.18087/cardio.2560 [In Russian].
- Алиева А.М., Резник Е.В., Гасанова Э.Т. и др. Клиническое значение определения биомаркеров крови у больных с хронической сердечной недостаточностью. Архивъ внутренней медицины. 2018; 8(5): 333–345. doi: 10.20514/2226-6704-2018-8-5-333-345. Alieva A.M., Reznik E.V., Gasanova E.T. et al. Clinical significance of determining blood biomarkers in patients with chronic heart failure. The Russian Archives of Internal Medicine. 2018; 8(5): 333–345. doi: 10.20514/2226-6704-2018-8-5-333-345 [In Russian].
- Терещенко С.Н., Галявич А.С., Ускач Т.М. и др. Хроническая сердечная недостаточность. Клинические рекомендации 2020. Российский кардиологический журнал. 2020; 25(11): 4083. doi: 10.15829/291560-4071-2020-4083. Tereshchenko S.N., Galyavich A.S., Uskach T.M. et al. 2020 Clinical practice guidelines for Chronic heart failure. Russian Journal of Cardiology. 2020; 25(11): 4083. doi: 10.15829/291560-4071-2020-4083 [In Russian].
- Медведева Е.А., Суркова Е.А., Лимарева Л.В. и др. Молекулярные биомаркеры в диагностике, стратификации риска и прогнозировании хронической сердечной недостаточности. Российский кардиологический журнал. 2016; (8): 86–91. doi: 10.15829/1560-4071-2016-8-86-91. Medvedeva E.A., Surkova E.A., Limareva L.V. et al. Molecular biomarkers in diagnosis, risk stratification and prognosis of chronic heart failure. Russian Journal of Cardiology. 2016; (8): 86–91. doi: 10.15829/1560-4071-2016-8-86-91 [In Russian].
- Ларина В.Н. Хроническая сердечная недостаточность. В помощь врачу амбулаторного звена: монография. Москва: Издательство РАМН. 2019; 168 с. Larina V.N. Chronic heart failure. To help outpatient doctors: monograph. Moscow: RAMS Publishing House. 2019; 168 p. [In Russian].
- Kojima G. Prevalence of Frailty in Nursing Homes: A Systematic Review and Meta-Analysis. J.Am. Med. Dir. Assoc. 2015; 16(11): 940–945. doi: 10.1016/j.jamda.2015.06.025.
- Ткачева О.Н., Котовская Ю.В., Рунихина Н.К. и др. Клинические рекомендации «Старческая астения». Российский журнал гериатрической медицины. 2020; (1): 11–46. doi: 10.37586/2686-8636-1-2020-11-46. Tkacheva O.N., Kotovskaya Yu.V., Runikhina N.K. et al. Clinical guidelines on frailty. Russian Journal of Geriatric Medicine. 2020; (1): 11–46. doi: 10.37586/2686-8636-1-2020-11-46 [In Russian].
- Hand D.J., Till R.J. A simple generalisation of the area under the ROC curve for multiple class classification problems. Machine Learning. 2001; 45: 171–86. doi: 10.1023/A:1010920819831.
- Luchner A., Behrens G., Stritzke J. et al. Long-term pattern of brain natriuretic peptide and N-terminal pro brain natriuretic peptide and its determinants in the general population: contribution of age, gender, and cardiac and extra-cardiac factors. Eur J Heart Fail. 2013; 15: 859–867. doi: 10.1093/eurjhf/hft048.
- Anwaruddin S., Lloyd-Jones D., Baggish A. et al. Renal Function, Congestive Heart Failure and Amino-Terminal Pro-Brain Natriuretic Peptide Measurement. Results From the ProBNP Investigation of Dyspnea in the Emergency Department (PRIDE) Study. J Am Coll Cardiol. 2006; 47: 91–97. doi: 10.1016/j.jacc.2005.08.051.
- Драпкина О.М., Шепель Р.Н. Хроническая сердечная недостаточность и «парадокс ожирения». Журнал Сердечная Недостаточность. 2016; 17(6): 398–404. doi: 10.18087/rhfj.2016.6.2263. Drapkina O.M., Shepel R.N. Chronic heart failure and the “obesity paradox.” Journal of Heart Failure. 2016; 17(6): 398–404. doi: 10.18087/rhfj.2016.6.2263 [In Russian].
- Verbrugge F., Omote K., Reddy Y. et al. Heart failure with preserved ejection fraction in patients with normal natriuretic peptide levels is associated with increased morbidity and mortality. Eur Heart J. 2022; 43(20): 1941–1951. doi: 10.1093/eurheartj/ehab911.
- Yao S., Guo J., Shi G. et al. Association of BNP with frailty in elderly population: rugao longevity and ageing study. J Nutr Health Aging. 2018; 22(5): 601–607. doi: 10.1007/s12603-018-1112-7.
- Walston J., McBurnie M.A., Newman A. et al. Frailty and activation of the inflammation and coagulation systems with and without clinical comorbidities: results from the Cardiovascular Health Study. Arch Intern Med. 2002; 162: 2333–2341. doi: 10.1001/archinte.162.20.2333.
- Chang S., Weiss C., Xue Q.-L. et al. Association between inflammatory-related disease burden and frailty: results from the Women's Health and Aging Studies (WHAS) I and II. Arch Gerontol Geriatr. 2012; 54: 9–15. doi: 10.1016/j.archger.2011.05.020.
- Alonso-Bouzon C., Carcaillon L., Garcia-Garcia F.J. et al. Association between endothelial dysfunction and frailty: the Toledo Study for Healthy Aging. AGE. 2014; 36: 495–505. doi: 10.1007/s11357-013-9576-1.
- Neubauer S., Kolm P., Ho C. et al. Distinct Subgroups in Hypertrophic Cardiomyopathy in the NHLBI HCM Registry. J Am Coll Cardiol. 2019; 74(19): 2333–2345. doi: 10.1016/j.jacc.2019.08.1057.

Информация об авторах

Сафроненко Виктория Александровна  — к.м.н., доцент кафедры внутренних болезней № 1 Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Ростовский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Ростов-на-Дону, e-mail: v.chugunova@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-6965-5019>

Чесникова Анна Ивановна — д.м.н., профессор, заведующий кафедрой внутренних болезней № 1 Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Ростовский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации Ростов-на-Дону, e-mail: Rostov-ossn@yandex.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-9323-592X>

Information about the authors

Viktoriya A. Safronenko  — Cand. Sci. (Med.), Assoc. Prof., Department for Internal Medicine № 1, Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, e-mail: v.chugunova@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-6965-5019>

Anna I. Chesnikova — Dr. Sci. (Med.), Prof., Head of Department for Internal Medicine № 1, Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, e-mail: Rostov-ossn@yandex.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-9323-592X>

 Автор, ответственный за переписку / Corresponding author



DOI: 10.20514/2226-6704-2024-14-5-361-369

УДК 616.728.3-002.1-06:616.74/75-073.43

EDN: KYQTNC

Э.А. Скрипниченко¹, В.В. Лялина¹, С.Г. Приписнова², В.Г. Голубев³¹ — Кафедра госпитальной терапии имени академика Г.И. Сторожакова лечебного факультета ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, Москва, Россия² — Клиника «Ортоспайн», Москва, Россия³ — Кафедра травматологии и ортопедии ФГБОУ ДПО Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования Минздрава России, Москва, Россия

ЭХОГРАФИЧЕСКАЯ ВЕРИФИКАЦИЯ И КЛИНИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ ПАТОЛОГИИ ОКОЛОСУСТАВНЫХ СТРУКТУР ПРИ ОСТЕОАРТРИТЕ КОЛЕННОГО СУСТАВА

E.A. Skripnichenko¹, V.V. Lyalina¹, S.G. Pripisnova², V.G. Golubev³¹ — Internal Diseases 2nd Department, Pirogov Medical University, Moscow, Russia² — Orthospine Clinic, Moscow, Russia³ — Traumatology and Orthopedics Department, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russia

Sonographic Verification and Clinical Significance of the Features of Surrounding Structures in Knee Osteoarthritis

Резюме

Актуальность. Остеоартрит (ОА) коленного сустава — одно из самых распространенных заболеваний, наиболее значимым клиническим проявлением которого является хронический болевой синдром. Известно о низкой корреляции между рентгенологической стадией ОА и интенсивностью болей. Прежде всего, это объясняется разнообразием источников болевого синдрома, среди которых важное значение имеет патология многочисленных околосуставных структур (ОС). На сегодняшний день вклад этого вида патологии в клиническую картину ОА изучен недостаточно, в первую очередь в связи с тем, что перечень и частота этих поражений до сих пор не описаны. **Цель** — описание патологии основных околосуставных структур у пациентов с различными рентгенологическими стадиями первичного ОА коленного сустава по данным клинического и ультразвукового исследования. **Материалы и методы.** В наблюдательное поперечное исследование в настоящий момент включено 88 пациентов, обратившихся на амбулаторный прием ревматолога по поводу остеоартрита коленного сустава в период с 2021-2023 гг. В ходе исследования оценено 110 коленных суставов с использованием клинического и ультразвукового методов. **Результаты:** наиболее частыми околосуставными УЗ-изменениями независимо от рентгенологической стадии были тендопатия сухожилий «гусиной лапки» (57,3 %), киста Бейкера (45,5 %), фиброз жирового тела Гоффа (40 %) и лигаментопатия медиальной коллатеральной связки (36,4 %). Выявлена значимая корреляция между количеством изменений по данным УЗИ и рентгенологической стадией ($p=0,45$ [95 % ДИ: 0,28; 0,59], $p<0,001$), а также между ВАШ и количеством выявленных УЗ-изменений ($p=0,29$ [95 % ДИ: 0,11; 0,46], $p=0,002$). Кроме того, продемонстрировано, что поздние стадии ОА ассоциированы с большим количеством изменений ($p<0,001$). **Заключение.** Изменения околосуставных структур имеются у большинства пациентов с остеоартритом коленного сустава; их количество коррелирует с величиной ВАШ, рентгенологической стадией ОА. Детализация этих изменений, их клиническая значимость и патогенетический вклад в прогрессирование ОА КС требуют дальнейшего изучения.

Ключевые слова: остеоартрит, коленный сустав, околосуставная патология

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

Соответствие принципам этики

Исследование было одобрено ЛЭК РНИМУ им. Н.И. Пирогова (протокол № 213 от 13 декабря 2021 г). Пациентов включали в исследование после подписания письменного информированного добровольного согласия.

Статья получена 02.07.2024 г.

Одобрена рецензентом 26.07.2024 г.

Принята к публикации 10.08.2024 г.

Для цитирования: Скрипниченко Э.А., Лялина В.В., Приписнова С.Г. и др. ЭХОГРАФИЧЕСКАЯ ВЕРИФИКАЦИЯ И КЛИНИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ ПАТОЛОГИИ ОКОЛОСУСТАВНЫХ СТРУКТУР ПРИ ОСТЕОАРТРИТЕ КОЛЕННОГО СУСТАВА. Архивъ внутренней медицины. 2024; 14(5): 361-369. DOI: 10.20514/2226-6704-2024-14-5-361-369. EDN: KYQTNC

Abstract

Background: Osteoarthritis (OA) of the knee joint is one of the most dangerous diseases, the most significant manifestation of which is chronic pain syndrome. There is a low correlation between the radiographic stage of OA and pain progression. First of all, this is a variety of pain syndromes, among which is the pathology of periarticular structures (AS). To date, the contribution of this type to the clinical picture of OA has been sufficiently studied, primarily due to the fact that the list and frequency of these lesions have not yet been described. **Aim:** to describe the basis of the main periarticular structures in patients with different radiographic stages of knee OA according to ultrasound data. **Materials and methods:** The observational study has currently included 88 patients who had an outpatient appointment with a rheumatologist for knee osteoarthritis between 2021 and 2023. The study assessed 110 knee joints using clinical and ultrasound techniques. **Results:** The most common periarticular ultrasound changes, regardless of radiographic stage, were pes anserine tendinopathy (57.3 %), Baker's cyst (45.5 %), fibrosis of the severe Hoffa body (40 %) and ligamentopathy of the medial collateral ligament (36.4 %). A significant correlation was found between the number of changes according to ultrasound and the radiological stage ($p=0.45$ [95 % CI: 0.28, 0.59], $p<0.001$), as well as between the VAS and the definition of identified ultrasound changes ($p=0.29$ [95 % CI: 0.11, $p=0.002$]; In addition, it was shown that late stages of OA are associated with a greater content of changes ($p<0.001$). **Conclusion:** Changes in periarticular structures are present in most patients with knee osteoarthritis; their number correlates with the VAS value and radiographic stage of OA. Details of these changes, their clinical significance and pathogenetic contribution to the progression of knee OA require further study.

Key words: *osteoarthritis, knee joint, knee pain*

Conflict of interests

The authors declare no conflict of interests

Sources of funding

The authors declare no funding for this study

Conformity with the principles of ethics

The study was approved by the LEC of the N.I. Pirogov Russian National Research Medical University (protocol No. 213 dated December 13, 2021). Patients were included in the study after signing written informed voluntary consent.

Article received on 02.07.2024

Reviewer approved 26.07.2024

Accepted for publication on 10.08.2024

For citation: Skripnichenko E.A., Lyalina V.V., Pripisnova S.G. et al. Hemochromatosis and Heart Involvement. The Russian Archives of Internal Medicine. 2024; 14(5): 361-369. DOI: 10.20514/2226-6704-2024-14-5-361-369. EDN: KYQTNC

ОА — остеоартрит, КС — коленный сустав, ОС — околосуставные структуры, КР — клинические рекомендации, УЗИ — ультразвуковое исследование

Введение

По данным ВОЗ, не менее 1,71 миллиарда человек во всем мире страдают заболеваниями опорно-двигательного аппарата, составляющими значительную долю в структуре причин инвалидности [1]. Наиболее распространенным заболеванием суставов является остеоартрит (ОА). В России по состоянию на 2017 год распространённость ОА составила более 4,3 млн человек [2], при этом отмечается ежегодный рост первичной заболеваемости [3, 4]. Около 73 % пациентов с остеоартритом — лица старше 55 лет [5]. Наиболее часто поражается коленный сустав (КС) [5].

Согласно современным представлениям, ОА КС характеризуется не только прогрессирующей дегенерацией суставного хряща и субхондральной кости, но и значительными изменениями других структур — в том числе, компонентов околосуставного мягкого скелета [6]. Таким образом, ОА КС рассматривается как поражение всего сустава в целом, а не только отдельных его тканей.

Околосуставные структуры КС многочисленны и разнообразны. С учётом отсутствия чёткого опре-

деления анатомических границ области КС, а также строгой номенклатуры околосуставных структур КС, к ним можно отнести не менее 5 связок, 9 сухожилий, 1 фасциальную структуру и вариабельное количество бурс (8-13), а также жировые тела [7, 8]. Таким образом, в области КС располагается множество органов, которые ожидаемо должны вовлекаться в патологические процессы при ОА и могут являться источником болевого синдрома. Очевидно, что верификация источника боли у конкретного пациента является необходимым условием эффективного лечения.

Однако, поражение околосуставных структур (ОС) при ОА КС остается недостаточно изученным. Исследования последних лет сосредоточены преимущественно на изучении процессов, происходящих во внутрисуставных тканях. В то же время, имеются лишь единичные работы, посвящённые околосуставной патологии; эти исследования основаны на небольших выборках и учитывают изменения отдельных ОС [9–12]. Имеющийся на сегодняшний день объём данных не формирует представления о том, какие именно ОС, каким образом и как часто поражаются у пациентов с ОА КС.

В настоящее время диагностика ОА основывается на клинических показателях или их комбинации с рентгенологическими признаками [13]. При этом существующие критерии позволяют установить диагноз ОА, но не дают возможности уточнить источник болевого синдрома у конкретного пациента, а значит — не создают условий для персонализированного лечения. В частности, роль патологии ОС в клинике ОА не обсуждается ни в одной версии актуальных КР. В то же время, рентгенография, будучи опорным диагностическим методом, не позволяет визуализировать ОС.

Ультразвуковое исследование (УЗИ), напротив, является высокоинформативной методикой исследования ОС [14–16]. Кроме того, УЗИ привлекательно быстротой выполнения, доступностью, отсутствию лучевой нагрузки, возможностью прицельного исследования в месте болезненности и выполнения стресс-тестов. Возможно многократное повторение исследования при необходимости, в том числе для оценки состояния в динамике на фоне лечения.

Таким образом, **целью** данного исследования является описание патологии ОС у пациентов с первичным ОА КС в зависимости от рентгенологической стадии с использованием клинического и ультразвукового исследований.

Материалы и методы

В исследовании участвовали пациенты старше 50 лет, соответствующие диагнозу первичного ОА КС в соответствии с классификационными критериями Американской коллегии ревматологов [17]. Стадирование ОА проводилось с использованием рентгенографической классификации Келлгрена-Лоуренса [18]. Интенсивность болевого синдрома оценивалась по ВАШ. Для изучения патологии ОС выполнялось ультразвуковое исследование (УЗИ) коленного сустава с использованием аппарата Alpinion Ecube 8 с многочастотными линейными датчиками 3-12 МГц. Оценивались все ОС, доступные визуализации в переднем, медиальном, латеральном и заднем отделах КС: сухожилие четырехглавой мышцы бедра, собственная связка надколенника, жировое тело Гоффа в переднем отделе сустава; медиальная коллатеральная связка, сухожилия «гусиной лапки» — в медиальном; латеральная коллатеральная связка, сухожилие двуглавой мышцы бедра, дистальный отдел илиотибиального тракта, сухожилия подколенной мышцы — в латеральном; полуперепончатой мышцы — в заднем отделе КС. Также все отделы сустава оценивались на предмет наличия кист и бурситов.

Определение основных ультразвуковых изменений

По данным УЗИ у пациентов фиксировали признаки тендопатии, лигаментопатии, бурсита, а также изменения ткани жирового тела Гоффа. Оценка изменений проводилась в режиме серой шкалы, в продольном и поперечном сканировании, в сравнении

с контралатеральной зоной. Все УЗ-исследования проводились с использованием одного и того же оборудования, одной и той же методики и одним и тем же опытным экспертом.

УЗ-диагноз тендопатии устанавливался на основании следующих изменений [16, 19]: равномерная или очаговая гипоехогенность сухожилия, его утолщение, утрата нормального фибриллярного рисунка, наличие признаков перитендинита (припухлость, отек и гиперемия мягких тканей вокруг сухожилия). Кроме того, учитывалось возможное наличие васкуляризации, гиперэхогенных включений, признаков частичного разрыва.

Лигаментопатией считали изменение связки в виде ее утолщения, гипоехогенности, утраты нормального рисунка, наличия включений, наличия васкуляризации, наличия признаков частичного разрыва [16, 19].

Киста Бейкера — анаэхогенное аваскулярное образование с жидкостным содержимым, четкими контурами, переменными размерами, расположенное между внутренней головкой икроножной мышцы и полуперепончатой мышцей [20].

Бурсит — патологическое анаэхогенное или гипоехогенное внесуставное скопление между слоями ткани. При проведении УЗИ жидкостное скопление может быть сжимаемым в зависимости от локализации [21]. Бурсы области коленного сустава выявляются во всех отделах, располагаясь обычно между различными структурами (между костью и сухожилием, между сухожилием и связкой и т.д.) [22].

Жировое тело Гоффа расположено ниже надколенника позади собственной связки надколенника и впереди мышечков бедренной кости. Это внутрикапсулярная, но внесиновальная структура [23]. Наиболее часто у исследуемых пациентов отмечался фиброз жирового тела Гоффа, который определялся изменением нормальной структуры жировой ткани и появлением диффузных зон повышенной эхогенности.

Статистический анализ

Статистический анализ и визуализация полученных данных проводились с использованием среды для статистических вычислений R 4.3.2 (R Foundation for Statistical Computing, Вена, Австрия).

Описательные статистики для категориальных переменных представлены в виде абсолютной и относительной частот, для количественных — в виде среднего ($\pm$ стандартное отклонение) и медианы (1-ый–3-ий квартили).

Для анализа ассоциации количественных переменных использовался коэффициент ранговой корреляции (ρ) Спирмена с соответствующим 95 % доверительным интервалом (95 % ДИ). Корреляцию считали статистически значимой при $p < 0,05$.

Результаты

В исследование было включено 88 пациентов: 71 (80,7 %) женщина и 17 (19,3 %) мужчин в возрасте от 50 до 83 лет (средний возраст составил 66,9 ($\pm 7,7$) лет).

Таблица 1. Общая характеристика перечня, частоты и количества ультразвуковых изменений в зависимости от рентгенологической стадии (n=110)

Характеристика	Все суставы n=110	1-2 стадия n=63	3-4 стадия n=47	Р
Число изменений в одном КС по данным УЗИ*	2 (1-3) 2 (0-6)	2 (1-3) 2 (0-5)	3 (2-4) 3 (0-6)	<0,001
0 (n, %)	9 (8,2 %)	6 (9,5 %)	3 (6,4 %)	
1	29 (26,4 %)	25 (39,7 %)	4 (8,5 %)	
2	26 (23,6 %)	15 (23,8 %)	11 (23,4 %)	
3	31 (28,2 %)	14 (22,2 %)	17 (36,2 %)	
4	8 (7,3 %)	2 (3,2 %)	6 (12,8 %)	
5	5 (4,5 %)	1 (1,6 %)	4 (8,5 %)	
6	2 (1,8 %)	0 (0 %)	2 (4,3 %)	
Тендопатия/энтезопатия сухожилий «гусиной лапки»	55 (50 %)	28 (44,4 %)	27 (57,4 %)	0,189
Бурсит сумки «гусиной лапки»	10 (9,1 %)	4 (6,3 %)	6 (12,8 %)	0,286
Киста Бейкера	50 (45,5 %)	26 (41,3 %)	24 (51,1 %)	0,325
Фиброз жирового тела Гоффа	44 (40 %)	18 (28,6 %)	26 (55,3 %)	0,005
Воспаление жирового тела Гоффа	2 (1,8 %)	0 (0 %)	2 (4,3 %)	<0,001
Лигаментопатия медиальной коллатеральной связки	40 (36,4 %)	15 (23,8 %)	25 (53,2 %)	0,002
Лигаментопатия латеральной коллатеральной связки	3 (2,7 %)	2 (3,2 %)	1 (2,1 %)	0,741
Тендопатия сухожилия подколенной мышцы	20 (18,2 %)	9 (14,3 %)	11 (23,4 %)	0,288
Фасциопатия подвздошно-большеберцового тракта	7 (6,4 %)	3 (4,8 %)	4 (8,5 %)	0,421
Тендопатия четырехглавой мышцы бедра	7 (6,4 %)	2 (3,2 %)	5 (10,6 %)	0,157
Лигаментопатия собственной связки надколенника	3 (2,7 %)	2 (3,2 %)	1 (2,1 %)	0,573
Тендопатия сухожилия двуглавой мышцы бедра	2 (1,8 %)	0 (0 %)	2 (4,3 %)	0,18
Инфрателлярный бурсит	1 (0,9 %)	1 (1,6 %)	0 (0 %)	0,7

*Комментарии: число изменений в одном КС по данным УЗИ представлено в виде медиана (Q1-Q3), медиана (минимум-максимум) соответственно.

Table 1. General characteristics of the list, frequency and number of ultrasound changes depending on the radiological stage (n=110).

Characteristics	All joints n=110	1-2 grade n=63	3-4 grade n=47	P
Number of changes in one knee joint according to ultrasound*	2 (1-3) 2 (0-6)	2 (1-3) 2 (0-5)	3 (2-4) 3 (0-6)	<0,001
0 (n, %)	9 (8,2 %)	6 (9,5 %)	3 (6,4 %)	
1	29 (26,4 %)	25 (39,7 %)	4 (8,5 %)	
2	26 (23,6 %)	15 (23,8 %)	11 (23,4 %)	
3	31 (28,2 %)	14 (22,2 %)	17 (36,2 %)	
4	8 (7,3 %)	2 (3,2 %)	6 (12,8 %)	
5	5 (4,5 %)	1 (1,6 %)	4 (8,5 %)	
6	2 (1,8 %)	0 (0 %)	2 (4,3 %)	
Pes anserine tendons tendopathy/enthesopathy	55 (50 %)	28 (44,4 %)	27 (57,4 %)	0,189
Pes anserine bursitis	10 (9,1 %)	4 (6,3 %)	6 (12,8 %)	0,286
Baker's cyst	50 (45,5 %)	26 (41,3 %)	24 (51,1 %)	0,325
Hoffa's fat pad fibrosis	44 (40 %)	18 (28,6 %)	26 (55,3 %)	0,005
Hoffa's fat pad inflammation	2 (1,8 %)	0 (0 %)	2 (4,3 %)	<0,001
Medial collateral ligament ligamentopathy	40 (36,4 %)	15 (23,8 %)	25 (53,2 %)	0,002
Lateral collateral ligament ligamentopathy	3 (2,7 %)	2 (3,2 %)	1 (2,1 %)	0,741
Popliteus tendinopathy	20 (18,2 %)	9 (14,3 %)	11 (23,4 %)	0,288
Iliotibial band changes	7 (6,4 %)	3 (4,8 %)	4 (8,5 %)	0,421
Quadriceps tendinopathy	7 (6,4 %)	2 (3,2 %)	5 (10,6 %)	0,157
Patellar ligament ligamentopathy	3 (2,7 %)	2 (3,2 %)	1 (2,1 %)	0,573
Biceps femoris tendinopathy	2 (1,8 %)	0 (0 %)	2 (4,3 %)	0,18
Infrapatellar bursitis	1 (0,9 %)	1 (1,6 %)	0 (0 %)	0,7

*Comments: the number of changes in one knee joint is presented as median (Q1-Q3), median (minimum-maximum), respectively.

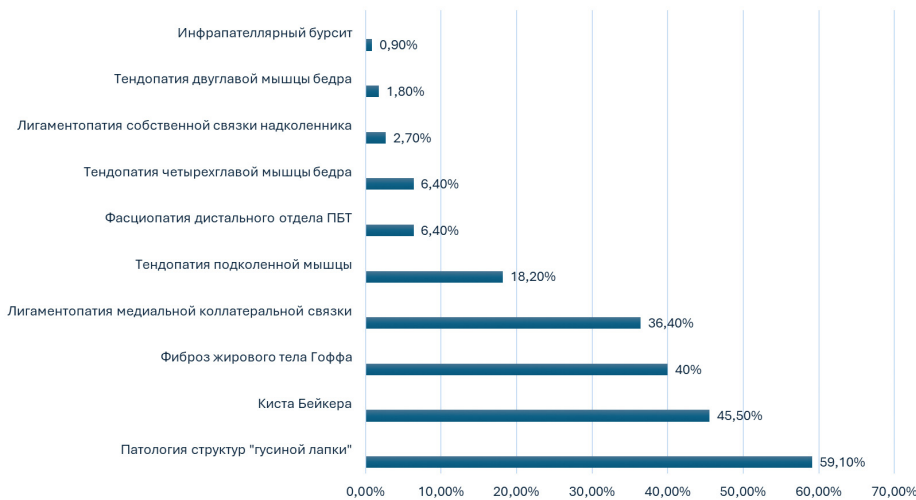


Рисунок 1.
Частота УЗ-изменений в исследуемой группе пациентов вне зависимости от стадии ОА

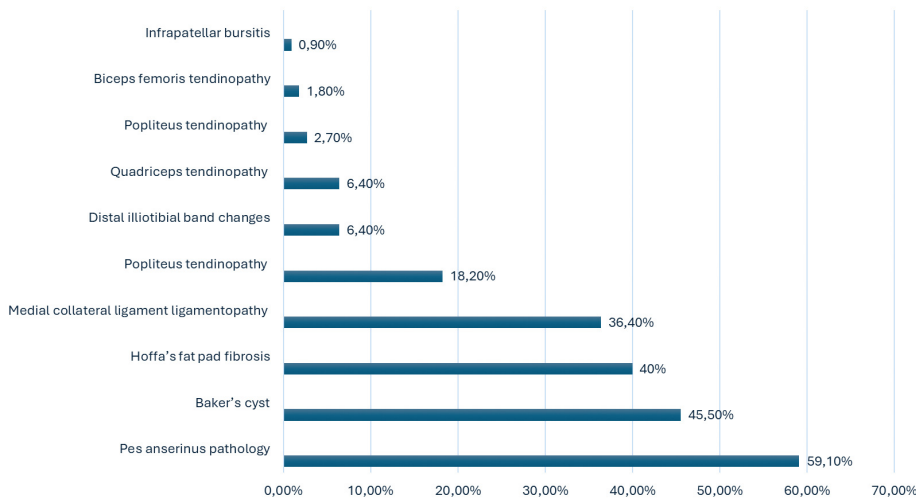


Figure 1.
Frequency of ultrasound changes regardless of the osteoarthritis grade

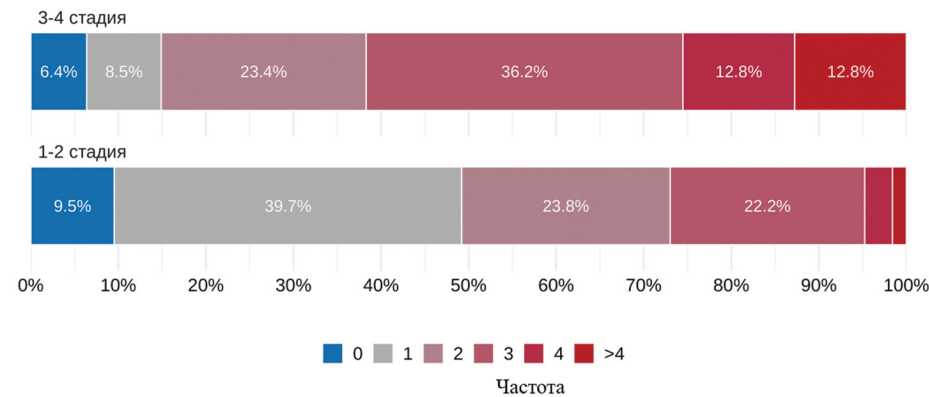


Рисунок 2.
Количество УЗ-изменений в зависимости от рентгенологической стадии.

Комментарии: Отсутствие изменений — чаще на 1-2 стадиях, одно изменение — значительно чаще на 1-2 стадиях, 3 и более изменений присутствовали чаще на 3-4 стадиях

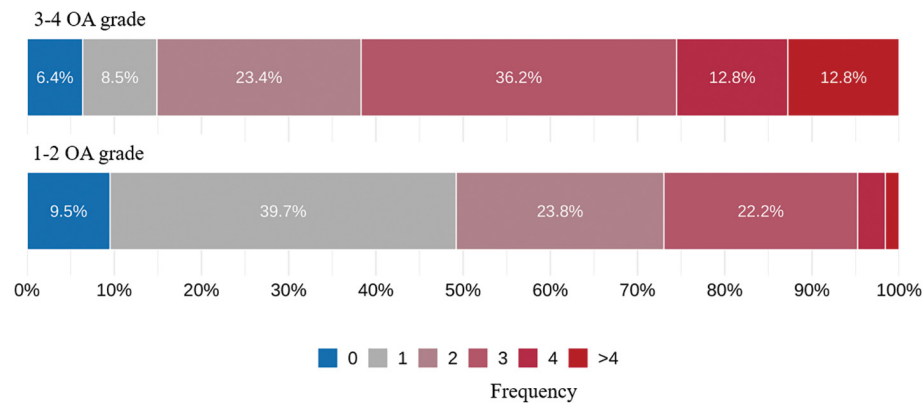


Figure 2.
Number of ultrasound changes depending on the radiographic stage.

Comments: No changes — more often at 1-2 grades, one change — much more often at 1-2 grades, 3 or more changes were present more often at 3-4 grades

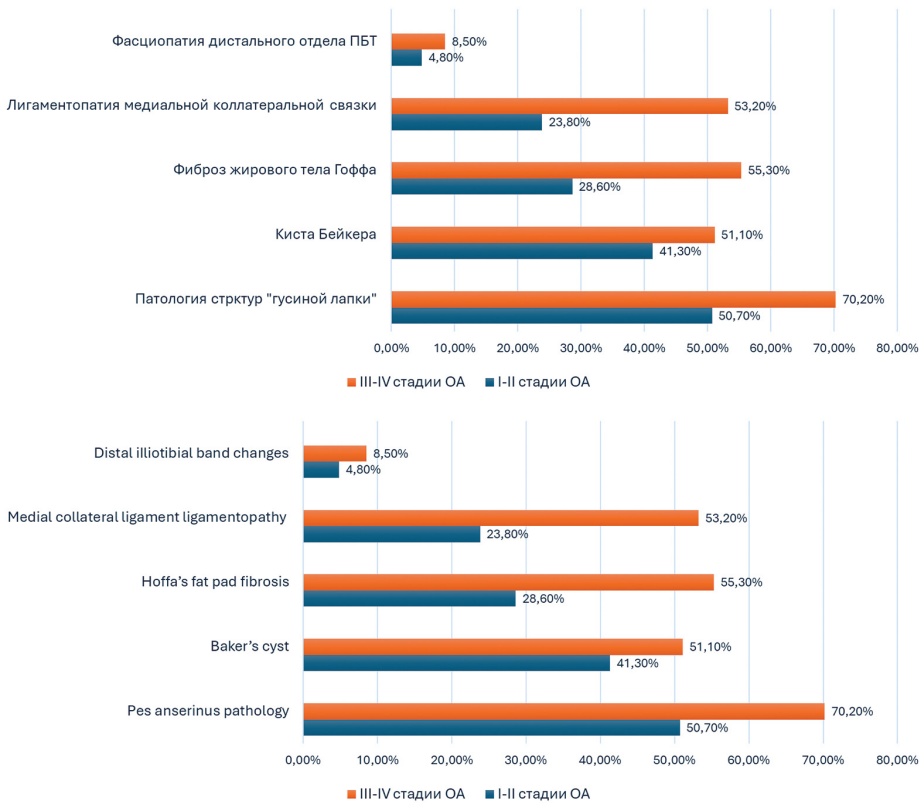


Рисунок 3.
Частота основных
УЗ-изменений
в зависимости от
рентгенологической
стадии

Комментарии: при оценке частоты наиболее часто встречающихся изменений в зависимости от стадии ОА выявлено, что все изменения значимо чаще выявлялись на более прогрессивных стадиях ОА

Figure 3.
Frequency of main ultrasound
changes depending on
the radiographic stage.

Comments: all changes were significantly more often detected at more progressive OA stages

Всего было исследовано 110 коленных суставов, в том числе 22 (20 %) случая 1 рентгенологической стадии, 41 (37,3 %) — 2 стадии, 45 (40,9 %) — 3 стадии, 2 (1,8 %) случая 4 стадии.

Как следует из таблицы 1, наиболее частыми около-суставными УЗ-изменениями независимо от рентгенологической стадии были патология структур «гусиной лапки» (тендопатия, энтезопатия, бурсит «гусиной лапки») — 59,1 %, киста Бейкера (45,5 %), фиброз жирового тела Гоффа (40 %) и лигаментопатия медиальной коллатеральной связки (36,4 %), а наиболее редко изменения затрагивали инфрапателлярную бурсу, сухожилие двуглавой мышцы и собственную связку надколенника (рисунок 1). Кроме того, изменения некоторых ОС мы не встретили ни в одном случае. В частности, ни разу не выявлено препателлярного бурсита и тендопатии сухожилий полуперепончатой мышцы.

Таким образом, наиболее часто изменения выявлялись в переднем, медиальном и заднем отделах сустава, причём независимо от стадии ОА. Изменения выявлялись во всех типах ОС — в сухожилиях, связках, бурсах, а также в жировом теле Гоффа. Нередко наблюдалось сочетание нескольких изменений в одном колене (до 6 изменений). С увеличением стадии ОА общее количество изменений достоверно увеличивалось ($p < 0,001$). Небольшой размер выборки на данный момент не позволяет проследить взаимосвязь стадии ОА с отдельными изменениями ОС. Имеющиеся данные указывают на то, что перечень поражаемых структур остается постоянным вне зависимости от стадии, а изменений, характерных исключительно для какой-либо стадии, не выявлено.

В результате статистической обработки данных выявлена значимая корреляция между количеством из-

менений на УЗИ и рентгенологической стадией ($p = 0,45$ [95 % ДИ: 0,28; 0,59], $p < 0,001$), между значением ВАШ и количеством выявленных УЗ-изменений ($p = 0,29$ [95 % ДИ: 0,11; 0,46], $p = 0,002$), также при сравнительном анализе также было выявлено, что 3–4 стадия ОА ассоциирована с большим количеством изменений ($p < 0,001$, рисунки 2,3).

Обсуждение

Хорошо известно, что изменения различных ОС нередко выявляются у пациентов с ОА КС, что в последнее время получило дополнительные подтверждения, в том числе — благодаря распространению методики скелетно-мышечного УЗИ. Тем не менее, проблеме околосуставных поражений при ОА КС не уделяется должного внимания ни в рутинной клинической деятельности, ни в научных исследованиях. Недостаточная изученность вопроса околосуставных поражений находит отражение в клинических рекомендациях по ОА, ни в одной версии из которых эта патология не рассматривается, а значит — оказывается вне перечня диагностических и лечебных задач.

В имеющихся работах, посвящённых верификации патологии ОС с помощью УЗИ обсуждаются лишь избранные изменения, которые авторы считают наиболее значимыми: как правило, это бурсит «гусиной лапки», киста Бейкера и отдельные тендопатии [9–12]. В нашей работе мы изучали все ОС, доступные УЗ-визуализации, выполнив, таким образом, наиболее полное исследование. У абсолютного большинства наших пациентов выявлена патология тех или иных ОС, причём отмечено вовлечение всех видов ОС, и перечень этих поражений можно назвать достаточно характерным.

Среди наиболее частых изменений мы выявляли патологию комплекса «гусиной лапки». По нашим данным, бурсит сумки «гусиной лапки» выявлялся довольно редко (9,1 % случаев) в отличие от других работ, показавших значительно большую распространённость этого состояния (20–46 %) [24, 25]. Однако мы обратили внимание, что гораздо чаще бурсита встречались тендо- и энтезопатия сухожилий «гусиной лапки» (в 50 % случаев), причём они не всегда сочетались с бурситом. Интересно, что на фоне огромного количества источников, посвящённых УЗ-верификации бурсита, вопрос тендо- и энтезопатии сухожилий «гусиной лапки» находится вне исследовательского интереса. Тем не менее, наши данные показывают, что именно тендо- и энтезопатии сухожилий «гусиной лапки» являются в принципе самыми частыми из выявленных изменений ОС, что, безусловно, требует дополнительного изучения и интерпретаций.

Другой наиболее частой патологией у наших пациентов были изменения жировой подушки Гоффа, представленные фиброзом (у 40 %) и реже — признаками воспаления (2 %). Жировая подушка Гоффа в настоящее время является объектом активного изучения, поскольку выявлено значительное и разностороннее влияние этого органа на прогрессирование ОА КС. С другой стороны, сама подушка Гоффа также претерпевает патологические изменения: известно о воспалении и фиброзировании её ткани у пациентов с ОА КС [26, 27]. Эти изменения хорошо визуализируются посредством УЗИ [28], однако нам не удалось найти исследований, учитывающих сонографические изменения подушки Гоффа у пациентов с ОА КС. Тем не менее, у наших пациентов эти изменения выявлены с высокой частотой, что указывает на необходимость оценки их клинического значения.

Согласно современным представлениям ОА КС рассматривается как преимущественное поражение медиального отдела сустава [29], где, действительно, и происходят основные морфологические и клинические события. На этом фоне оказалась неожиданной довольно высокая частота поражения структуры, расположенной в латеральном и заднем отделах: тендопатия сухожилия подколенной мышцы выявлялась у наших пациентов в 18,2 %, заняв пятое место по частоте ОС изменений.

Тендопатия, как правило, является результатом длительной перегрузки сухожилия и [30], помимо собственного клинического значения указывает на стойкую дисфункцию соответствующей мышцы. Мышечные дисфункции у пациентов ОА КС широко обсуждаются, но в большей степени применительно к мышцам бедра [31–33], в то же время состояние мышц голени, и в частности — подколенной мышцы представлены буквально в единичных исследованиях [34, 35]. Интерес к сухожильной патологии при ОА КС в последнее время стимулируется нарастающим объёмом данных сонографических исследований, однако областью изучения, и в этом случае, как правило, являются сухожилия четырехглавой мышцы бедра [36], а состояние сухожилия подколенной мышцы не изучается. На этом

фоне наши результаты дают основания полагать, что изменения подколенной мышцы и её сухожилия у пациентов ОА КС требуют подробного изучения.

Исследование имеет ограничение. Отсутствие контрольной группы могло ограничить наши выводы.

Выводы

Поражения ОС относятся к наименее изученной области патологических изменений при ОА КС. В то же время, ОС являются потенциальным источником боли и объектом терапевтического воздействия при ОА. Наше исследование демонстрирует высокую частоту и разнообразие изменений ОС и подтверждает, что они действительно вносят существенный вклад в клиническую картину ОА, представляя собой значимый источник боли. Выявленная корреляция между интенсивностью болевого синдрома, стадией ОА и количеством околосуставных изменений указывают на то, что эта патология является важным компонентом клинической картины и патоморфоза ОА и должна рассматриваться как его проявление, а не как набор сопутствующих состояний. Детализация этих изменений, их клиническая значимость и патогенетический вклад в прогрессирование ОА КС представляют собой перспективные направления дальнейших исследований.

Вклад авторов:

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

Скрипниченко Э.А.: концепция и дизайн статьи, обзор публикаций по теме, написание первого варианта статьи, научное редактирование и переработка, утверждение финального варианта

Лялина В.В.: концепция и дизайн статьи, обзор публикаций по теме, научное редактирование и переработка, утверждение финального варианта статьи

Приписнова С.Г.: научная консультация, выполнение УЗИ, интерпретация УЗ-изменений, редактирование и переработка статьи, утверждение финального варианта

Голубев В.Г.: научное редактирование и переработка, 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

Skripnichenko E.A.: concept and design of the article, scientific editing and revision, review of literature, writing the first draft of the article, approval of the final version of the article

Lyalina V.V.: concept and design of the article, scientific editing and revision, review of literature, approval of the final version of the article

Pripisnova S.G.: scientific consultation, ultrasound examination, interpretation of ultrasound changes, editing and revision of the article, approval of the final version

Valery G. Golubev: scientific editing and revision, approval of the final version of the article

Список литературы / References:

1. WHO: Musculoskeletal health. 2022. [Electronic resource]. URL: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/musculoskeletal-conditions>. (date of the application: 04.06.2024).

2. Балабанова РМ., Дубинина ТВ. Динамика пятилетней заболеваемости болезнями костно-мышечной системы и их распространенности среди взрослого населения России за 2013–2017 гг. Современная ревматология. 2019; 13(4): 11–17. <https://doi.org/10.14412/1996-7012-2019-4-11-17>. Balabanova R.M., Dubinina T.V. Five-year (2013–2017) trends in the incidence and prevalence of musculoskeletal system diseases among the adult population of Russia. Modern Rheumatology Journal. 2019; 13(4): 11–17. DOI: 10.14412/1996-7012-2019-4-11-17 [In Russian].
3. Галушко Е.А., Большакова Т.Ю., Виноградова И.Б. и др. Структура ревматических заболеваний среди взрослого населения России по данным эпидемиологического исследования (предварительные результаты). Научно-практическая ревматология. 2009; 47(1): 11–17. <https://doi.org/10.14412/1995-4484-2009-136>. Galushko E.A., Bolshakova T.Y., Vinogradova I.B. Structure of rheumatic diseases among adult population of Russia according to data of an epidemiological study (preliminary results) // Rheumatology Science and Practice. 2009; 47(1): 11–17. DOI: 10.14412/1995-4484-2009-136 [In Russian].
4. Балабанова Р.М., Эрдес Ш.Ф. Динамика распространенности ревматических заболеваний, входящих в XIII класс МКБ-10, в популяции взрослого населения РФ за 2000–2010 гг. Научно-практическая ревматология. 2012; 50(3): 10–12. <https://doi.org/10.14412/1995-4484-2012-702>. Balabanova R.M., Erdes Sh.F. Trends in the prevalence of rheumatic diseases in ICD-10 in the adult population of the Russian Federation over 2000–2010. Rheumatology Science and Practice. 2012; 50(3): 10–12. <https://doi.org/10.14412/1995-4484-2012-702> [In Russian].
5. WHO: Osteoarthritis. 2023. [Electronic resource]. URL: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/osteoarthritis>. (date of the application: 04.06.2024).
6. Hochberg MC, Gravallese EM, Smolen JS., et al. Rheumatology, 2-Volume Set, 8th Edition. 2022; 16: 1595.
7. Bui-Mansfield LT. Baker Cyst Imaging. [Electronic resource]. URL: <https://emedicine.medscape.com/article/387399-overview> (date of the application: 04.06.2024).
8. Lyu L., Li Y., Zhong J., et al. Association among peripatellar fat pad edema and related patellofemoral maltracking parameters: a case-control magnetic resonance imaging study. BMC Musculoskeletal Disorders. 2023; 1(24): 678. DOI: 10.1186/s12891-023-06827-7.
9. Kandemirli G.C., Basaran M., Kandemirli S., et al. Assessment of knee osteoarthritis by ultrasonography and its association with knee pain. Journal of Back and Musculoskeletal Rehabilitation. 2020; 4(33): 711–717. DOI: 10.3233/BMR-191504.
10. Bevers K., Bijlsma J.W., Vriezcekol J.E., et al. Ultrasonographic features in symptomatic osteoarthritis of the knee and relation with pain. Rheumatology. 2014; 9(53): 1625–1629. DOI: 10.1093/rheumatology/keu030.
11. Mortada M.A., Kotb L.I., Amer Y.A. Impact of ultrasonography detected quadriceps calcific tendinopathy on pain and function in patients with primary knee osteoarthritis. Reumatismo. 2021; 2(73): 111–116. DOI: 10.4081/reumatismo.2021.1381.
12. Sapp G.H., Herman D.C. Pay Attention to the Pes Anserine in Knee Osteoarthritis. Current Sports Medicine Reports. 2018; 2(17):41–41. DOI: 10.1249/JSR.0000000000000449.
13. Алексеева Л., Лила А., Таскина Е. и др. Клинические рекомендации (проект) по диагностике и лечению первичного остеоартрита для специалистов первичного звена: врач-терапевт, врач общей практики. Терапия. 2023; (1): 7–22. DOI: 10.18565/therapy.2023.1.7-22.
- Alekseeva L., Lila A., Taskina E., et al. Clinical guidelines (draft) for the diagnosis and treatment of primary osteoarthritis for primary care specialists: internist, general practitioner. Therapy. 2023; (1): 7–22. DOI: 10.18565/therapy.2023.1.7-22 [In Russian].
14. Filippucci E., Meenagh G., Delle Sedie A., et al. Ultrasound imaging for the rheumatologist XII. Ultrasound imaging in sports medicine. Clinical and experimental rheumatology. 2007; 6(25): 806–9.
15. Meyers A.B., Epelman M. Ultrasound versus magnetic resonance imaging of soft-tissue lesions: competitive or complementary? Pediatric Radiology. 2022; 9(52): 1639–1647. DOI: 10.1007/s00247-021-05274-7.
16. Hodgson R.J., O'Connor P.J., Grainger A.J. Tendon and ligament imaging // The British Journal of Radiology. 2012; 1016(85): 1157–1172. DOI: 10.1259/bjr/34786470.
17. Altman R.D. Criteria for classification of clinical osteoarthritis. The Journal of rheumatology. Supplement. 1991; (27):10–2.
18. Kellgren J.H., Lawrence J.S. Radiological Assessment of Osteo-Arthrosis. Annals of the Rheumatic Diseases. 1957; 4(16): 494–502. DOI: 10.1136/ard.16.4.494.
19. Weerakkody Y., Knipe H. Tendinopathy. 2019. [Electronic resource]. URL: Radiopaedia.org. (date of the application: 04.06.2024).
20. Лялина В.В., Скрипниченко Э.А., Борисовская С.В. и др. Киста Бейкера: этиопатогенез, клиническая картина, дифференциальная диагностика осложнений. Consilium Medicum. 2023; 25(2): 119–123. DOI: 10.26442/20751753.2023.2.202139. Lyalina V.V., Skripnichenko E.A., Borisovskaya S.V., et al. Baker's cyst: etiopathogenesis, clinical picture, differential diagnosis of complications: A review. Consilium Medicum. 2023; 2(25): 119–123. DOI: 10.26442/20751753.2023.2.202139 [In Russian].
21. Samuels J., Torralba K.D., Kohler M.J. Basic Sonopathology and Implementing Musculoskeletal Ultrasound into Clinical Practice // Musculoskeletal Ultrasound in Rheumatology Review. Cham: Springer International Publishing, 2021; 21–52. DOI: 10.1007/978-3-030-73555-5_2
22. Feger J., Su S. Knee bursae. 2019. [Electronic resource]. URL: Radiopaedia.org. (date of the application: 04.06.2024).
23. Gallagher J., Tierney P., Murray P., et al. The infrapatellar fat pad: anatomy and clinical correlations. Knee Surgery, Sports Traumatology, Arthroscopy. 2005; 4(13): 268–272. DOI: 10.1007/s00167-004-0592-7.
24. Kang I., Han S.W. Anserine bursitis in patients with osteoarthritis of the knee. Southern medical journal. 2000; 2(93):207–209.
25. Uysal F., Akbal A., Gökmen F., et al. Prevalence of pes anserine bursitis in symptomatic osteoarthritis patients: an ultrasonographic prospective study. Clinical Rheumatology. 2015; 3(34):529–533. DOI: 10.1007/s10067-014-2653-8.
26. Belluzzi E., Stocco E., Pozzuoli A., et al. Contribution of Infrapatellar Fat Pad and Synovial Membrane to Knee Osteoarthritis Pain. BioMed Research International. 2019; 1–18. DOI: 10.1155/2019/6390182.
27. Zeng N., Yan Z.-P., Chen X.-Y., et al. Infrapatellar Fat Pad and Knee Osteoarthritis. Aging and disease. 2020; 5(11):1317. DOI: 10.14336/AD.2019.1116.
28. Mikkilineni H., Delzell P.B., Andrich J., et al. Ultrasound evaluation of infrapatellar fat pad impingement: An exploratory prospective study. The Knee. 2018; 2(25):279–285. DOI: 10.1016/j.knee.2018.01.008.
29. Wise B.L., Niu J., Yang M., et al. Patterns of compartment involvement in tibiofemoral osteoarthritis in men and women and in whites and African Americans. Arthritis Care & Research. 2012; 6(64):847–852. DOI: 10.1002/acr.21606.
30. Charnoff J., Ponnarasu S., Naqvi U. Tendinosis. 2024. [Электронный ресурс]. [Electronic resource]. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK448174/>. (date of the application: 04.06.2024).

31. Hutchison L., Grayson J., Hiller C., et al. Relationship Between Knee Biomechanics and Pain in People With Knee Osteoarthritis: A Systematic Review and <sc>Meta-Analysis</sc>. *Arthritis Care & Research*. 2023; 6(75): 1351–1361. DOI: 10.1002/acr.25001.
32. Raghava Neelapala Y.V., Bhagat M., Shah P. Hip Muscle Strengthening for Knee Osteoarthritis: A Systematic Review of Literature. *Journal of Geriatric Physical Therapy*. 2020; 2(43): 89–98. DOI: 10.1519/JPT.0000000000000214.
33. Wolf D.F., Carvalho C., Moreira Padovez R. de F.C., et al. Effects of physical exercise on muscle function of the knee, pain and quality of life in postmenopausal women with knee osteoarthritis: A systematic review with meta-analysis. *Musculoskeletal Science and Practice*. 2024; 71:102929. DOI: 10.1016/j.msksp.2024.102929.
34. Sánchez Romero E.A., Fernández Carnero J., Villafañe J.H., et al. Prevalence of Myofascial Trigger Points in Patients with Mild to Moderate Painful Knee Osteoarthritis: A Secondary Analysis. *Journal of Clinical Medicine*. 2020; 8(9):2561. DOI: 10.3390/jcm9082561.
35. Shams M., Karimi N., Vahedi M., et al. Reliability of muscle stiffness measures in popliteus, medial and lateral gastrocnemius muscles by ultrasound shear wave elastography in participants with knee osteoarthritis accompanied by myofascial trigger points. *BMC Musculoskeletal Disorders*. 2024; 1(25):221. DOI: 10.1186/s12891-024-07351-y.
36. Abicalaf C.A. R.P., Nakada L.N., dos Santos F.R. A., et al. Ultrasonography findings in knee osteoarthritis: a prospective observational cross-sectional study of 100 patients. *Scientific Reports*. 2021; 1(11):16589. DOI: 10.1038/s41598-021-95419-3.

Информация об авторах

Скрипниченко Элина Альбертовна — ревматолог, терапевт, аспирант кафедры госпитальной терапии имени академика Г.И. Сто-рожакова лечебного факультета РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздра-

ва России, Москва, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-6321-8419>, e-mail: elkaskrip@gmail.com

Лялина Вера Валерьевна — к.м.н., ревматолог, терапевт, доцент ка-федры госпитальной терапии имени академика Г.И. Сто-рожакова, Москва, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-4262-4060>, e-mail: vera_lyalina@mail.ru. Тел. 8-916-196-0962

Приписнова Светлана Геннадьевна — к.м.н., врач ультразвуковой диагностики клиники «Ортоспайн», Москва, e-mail: pripisnova1@rambler.ru

Голубев Валерий Григорьевич — д.м.н., травматолог-ортопед, про-фессор кафедры травматологии и ортопедии ФГБОУ ДПО Россий-ская медицинская академия непрерывного профессионального об-разования Минздрава России, Москва, ORCID ID: 0000-0002-1821-9663, e-mail: golubeff@inbox.ru

Information about the authors

Elina A. Skripnichenko — MD, Rheumatology and Internal medicine, postgraduate student, G.I. Storozhakov Internal diseases Department, Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-6321-8419>. E-mail: elkaskrip@gmail.com

Vera V. Lyalina — MD, PhD, Rheumatology and Internal medicine, clinical associate professor, G.I. Storozhakov Internal diseases Department, Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-4262-4060>, e-mail: vera_lyalina@mail.ru

Svetlana G. Pripisnova — MD, PhD, Ultrasound diagnostics, Orthospine clinic, Moscow, e-mail: pripisnova1@rambler.ru

Valery G. Golubev — MD, PhD, Professor, Traumatology and Orthope-dics Department, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, ORCID ID: 0000-0002-1821-9663, e-mail: golubeff@inbox.ru

Автор, ответственный за переписку / Corresponding author



Уважаемые коллеги!

Сообщаем Вам, что теперь у нас есть телеграм-канал:

<https://t.me/medarhive>,

в котором публикуются новости о деятельности журнала, в том числе о проводимых им в рамках расширения образовательной деятельности мероприятиях, а также медицинские новости, анонсы интересных мероприятий и другое.

Подписывайтесь на наш канал!



DOI: 10.20514/2226-6704-2024-14-5-370-380

УДК 616.9-022.6-079.4

EDN: NBZCES



Е.И. Фомина¹, Е.Е. Губернаторова¹, Т.В. Адашева¹,
Т.В. Батурина², П.С. Саможеннова¹, Н.Ю. Тимофеева¹

¹— Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Российский университет медицины» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра терапии и профилактической медицины, Москва, Россия

²— Частное учреждение образовательная организация высшего образования «Медицинский университет «Реавиз», кафедра внутренних болезней, Москва, Россия

ТРУДНОСТИ ДИАГНОСТИКИ ПАЦИЕНТА С ЛИХОРАДКОЙ НЕЯСНОГО ГЕНЕЗА

E.I. Fomina¹, E.E. Gubernatorova¹, T.V. Adasheva¹,
T.V. Baturina², P.S. Samoszhennova¹, N.U. Timofeeva¹

¹— Federal Budgetary Educational Institution of Higher Education «Russian university of Medicine» of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Department of Therapy and Preventive Medicine, Moscow, Russia

²— Private institution of higher education educational organization Medical University REAVIZ, Department of Internal Medicine, Moscow, Russia

Difficulties in Diagnosing a Patient with Fever of Unknown Origin

Резюме

Лихорадка неясного генеза представляет собой сложный для дифференциальной диагностики синдром. При отсутствии ключевого признака, который мог бы указать на причину состояния дальнейший диагностический поиск становится затруднительным. Осложняет диагностику многообразие причин и отсутствие единого алгоритма обследования. В представленном клиническом случае описывается пациентка 53 лет, с длительной лихорадкой более 1.5 месяцев, болевым синдромом в области лица. При амбулаторном наблюдении причина выяснена не была. На стационарном этапе проведено комплексное обследование по всем классам причин. Выявленные изменения щитовидной железы и наличие тиреотоксикоза позволили поставить диагноз подострого тиреоидита. Согласно данным литературы, подострый тиреоидит является одной из редких причин лихорадки неясного генеза. Назначение глюкокортикостероидов позволило достигнуть полного регресса клинических симптомов к 4 суткам. Через 5 месяцев достигнут субклинический гипотиреоз. Нозологический подход и междисциплинарное взаимодействие способствовали верной тактике и благоприятному исходу заболевания.

Ключевые слова: лихорадка неясного генеза, подострый тиреоидит

Конфликт интересов

Соавтор статьи Адашева Т.В. является членом редакционной коллегии журнала «Архивъ внутренней медицины». Статья прошла принятую в журнале процедуру рецензирования. Адашева Т.В. не участвовала в принятии решения о публикации этой статьи. Об иных конфликтах интересов авторы не заявляли

Источники финансирования

Авторы заявляют об отсутствии финансирования при проведении исследования

Соответствие принципам этики

Пациент дал согласие на опубликование данных лабораторных и инструментальных исследований в статье «Трудности диагностики пациента с лихорадкой неясного генеза» для журнала «Архивъ внутренней медицины», подписав информированное согласие

Статья получена 27.05.2024 г.

Одобрена рецензентом 26.06.2024 г.

Принята к публикации 05.07.2024 г.

Для цитирования: Фомина Е.И., Губернаторова Е.Е., Адашева Т.В. и др. ТРУДНОСТИ ДИАГНОСТИКИ ПАЦИЕНТА С ЛИХОРАДКОЙ НЕЯСНОГО ГЕНЕЗА. Архивъ внутренней медицины. 2024; 14(5): 370-380. DOI: 10.20514/2226-6704-2024-14-5-370-380. EDN: NBZCES

Abstract

Fever of unknown origin is a difficult syndrome for differential diagnosis. Absence of a key feature, variety of causes and the lack of single examination algorithm makes difficult further diagnosis. The presented clinical case describes a 53-year-old patient with a prolonged fever of more than 1.5 months, pain syndrome in the facial area. During outpatient monitoring, the cause was not clarified. At the inpatient stage, a comprehensive examination was conducted for all classes of causes. The revealed changes in the thyroid gland and thyrotoxicosis made it possible to diagnose subacute thyroiditis. According to the literature, subacute thyroiditis is one of the rare causes of fever of unknown origin. Prescription of glucocorticosteroid made it possible to achieve complete regression of clinical symptoms in 4 days. After 5 months, subclinical hypothyroidism was achieved. The nosological approach and multidisciplinary interaction contributed to the correct tactics and a favorable outcome of the disease.

Key words: fever of unknown origin, subacute thyroiditis

Conflict of interests

Co-author of the article Adasheva T.V. is a member of the editorial board of the journal «The Russian Archives of Internal Medicine». The article passed the journal's peer review procedure. Adasheva T.V. was not involved in the decision to publish this article. The authors did not declare any other conflicts of interest

Sources of funding

The authors declare no funding for this study

Conformity with the principles of ethics

The patient consented to the publication of laboratory and instrumental research data in the article «Difficulties in Diagnosing a Patient with Fever of Unknown Origin» for the journal «The Russian Archives of Internal Medicine» by signing an informed consent

Article received on 27.05.2024
Reviewer approved 26.06.2024
Accepted for publication on 05.07.2024

For citation: Fomina E.I., Gubernatorova E.E., Adasheva T.V. et al. Difficulties in Diagnosing a Patient with Fever of Unknown Origin. The Russian Archives of Internal Medicine. 2024; 14(5): 370-380. DOI: 10.20514/2226-6704-2024-14-5-370-380. EDN: NBZCES

ЛНГ — лихорадка неясного генеза, ГКС — глюкокортикостероиды, СРБ — С-реактивный белок, СОЭ — скорость оседания эритроцитов, КТ — компьютерная томография, УЗИ — ультразвуковое исследование, ТТГ — тиреотропный гормон, свТ3 — трийодтиронин свободный, свТ4 — тироксин свободный, ГКА — гигантоклеточный темпоральный артериит

«Истинное знание — знание причин»
Галилео Галилей

Первое упоминание о лихорадке неясного генеза (ЛНГ) было в 1930 г. в сообщении одной из американских больниц. Исследователи описали наблюдение 173 больных с 1913 г., которые были выписаны с диагнозом «Лихорадка неясного генеза».

В 1961 г. R.G. Petersdorf и P.B. Beeson предложили первое официальное определение лихорадки неясного генеза: «Лихорадка выше 100,9 F (38,3°C) в нескольких случаях, сохраняющаяся без диагноза в течение 3 недель, не смотря на 1 неделю обследования в больнице» [1].

Спустя 30 лет Durack D.T. и Street A.C. внесли поправку в это определение: неясность диагноза после 3 визитов к врачу или 3-дневного обследования в стационаре [2].

Таблица 1. Причины лихорадки неясного генеза (адаптировано из Wright WF, Auwaerter PG. Fever and Fever of Unknown Origin: Review, Recent Advances, and Lingering Dogma. Open Forum Infect Dis. 2020 May 2;7(5):ofaa132. doi: 10.1093/ofid/ofaa132. PMID: 32462043; PMCID: PMC7237822.) [3]

Категория причин	Частые	Редкие
Инфекционные заболевания	Микобактерии туберкулёза (главным образом внелегочные); инфекционный эндокардит; культурально-негативные инфекции; вирус Эпштейна-Барр; цитомегаловирусная инфекция	Бартонеллёз (главным образом Bartonella henselae); бруцеллёз; скрытые абсцессы; сальмонелёз; инфекции мочевыводящих путей; острый ВИЧ; гепатиты А, В и Е; вирус герпеса человека 6 и 7 типов; инфекции костей и суставов
Опухолевые заболевания	Лимфома (ходжкинская и неходжкинская); лейкоз; опухоли солидных органов (почечно-клеточный рак или меланома)	Миелодиспластический синдром; аденокарцинома толстой кишки; множественная миелома; рак желудка; мезотелиома; болезнь Каслмана
Воспалительные заболевания	Болезнь Стилла у взрослых; начало системной красной волчанки; ревматическая полимиалгия; височный артериит; воспалительное заболевание кишечника	Ревматоидный артрит; узловатый полиартериит; саркоидоз; гранулематоз с полиангиитом; болезнь Кавасаки
Болезни «вернувшихся путешественников»	Малярия; лихорадка Денге	Лёгочная инфекция; инфекции мочевыводящих путей; гепатит А, В и Е; рикетсиозные заболевания; лептоспироз; шистосомоз; гнатостомоз; цистицеркоз; брюшной тиф; острый ВИЧ; туберкулёз
Прочие	Лекарственная лихорадка; хроническая тромбоэмболия лёгочной артерии; гипертиреоз; гематома	Подострый тиреоидит; гипoadrenalизм; некротизирующий лимфаденит; периодические лихорадки (генетические); гемофагоцитарный лимфогистиоцитоз; искусственная лихорадка

Table 1. Causes of fever of unknown origin (adapted from Wright WF, Auwaerter PG. Fever and Fever of Unknown Origin: Review, Recent Advances, and Lingerin Dogma. Open Forum Infect Dis. 2020 May 2;7(5):ofaa132. doi: 10.1093/ofid/ofaa132. PMID: 32462043; PMCID: PMC7237822.) [3]

Category	Common	Uncommon
Infectious diseases	Mycobacterium tuberculosis (mainly extrapulmonary), endocarditis, culture-negative Epstein-Barr virus infections, cytomegalovirus infections	Bartonellosis (mainly Bartonella henselae), brucellosis, occult abscesses, salmonellosis, urinary tract infections, acute HIV, Hepatitis A, B, and E, Human herpesvirus-6, Human herpesvirus-7, bone and joint infections
Neoplastic diseases	Lymphoma (Hodgkin and non-Hodgkin), leukemia, solid-organ tumors (renal cell carcinoma and melanoma)	Myelodysplastic syndrom, colonic adenocarcinoma, multiple myeloma, gastric carcinomas, mesothelioma, Castleman’s disease
Inflammatory diseases	Adult-onset Still’s disease, systemic lupus erythematosus, polymyalgia rheumatica, temporal arteritis, inflammatory bowel disease	Rheumatoid arthritis, polyarteritis nodosa, sarcoidosis, granulomatosis with polyangiitis, Kawasaki’s disease
Returns travelers	Malaria, Dengue virus	Pulmonary infection, urinary tract infectoins, hepatitis A,B, and E, rickettsial diseases, leptospirosis, schistosomiasis, gnathostomiasis, cysticercosis, typhoid, acute HIV, tuberculosis
Miscellaneous	Medication / drug fever, chronic pulmonary embolism, hyperthyroidism, hematoma	Subacute thyroiditis, hypoadrenalism, necrotizinf lymphadenitis, periodic fevers (genetic), hemophagocytic lymphohistiocytosis, factitious fever.

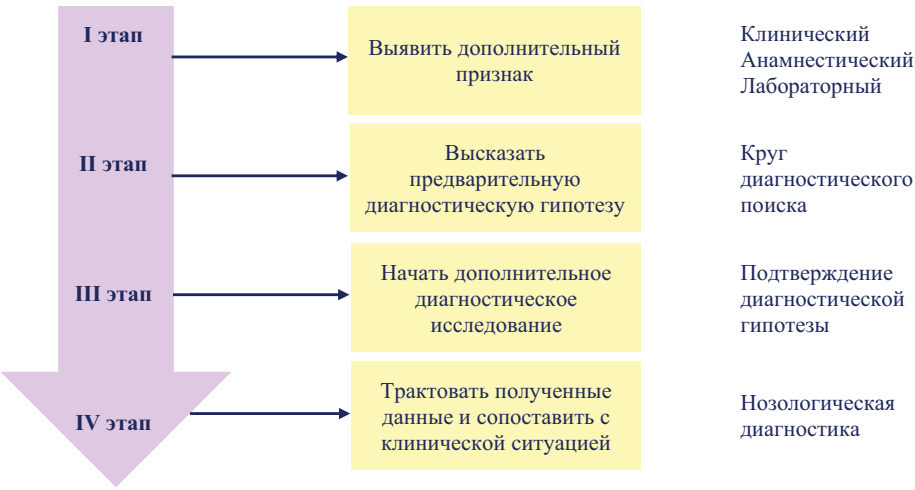


Рисунок 1. Схема диагностического поиска при ЛНГ (адаптировано из Дворецкий Л.И. Лихорадка неясного генеза: вечная клиническая интрига. Москва, МЕДпресс-информ. 2019; 138 с.) [4]

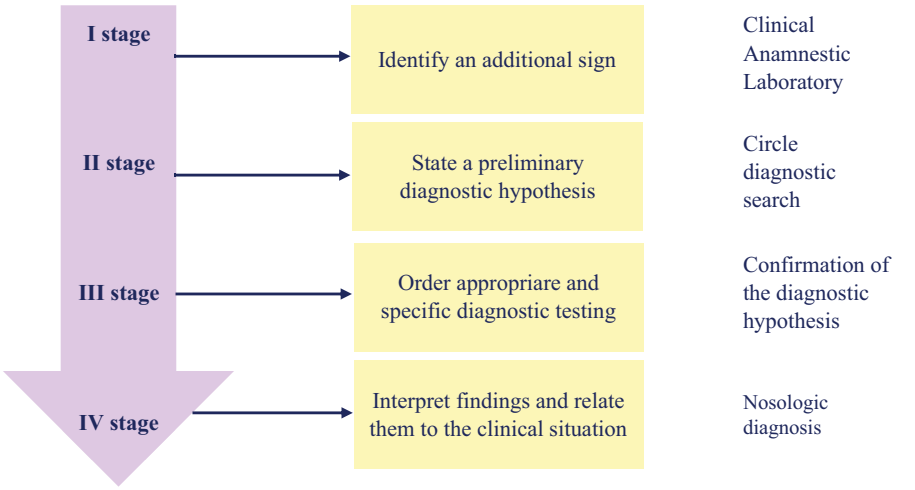


Figure 1. Diagnostic search scheme of FUO (adapted from Dvoreckij L.I. Fever of unknown origin: an eternal clinical intrigue. Moscow, MEDpress-inform. 2019; 138 p. [In Russian]) [4]

Важно отметить, что уровень температуры тела отличается в зависимости от места измерения до 0,7°С. Часто в европейской и американской практике принято измерять температуру в ротовой полости или ректально, в России — в подмышечной впадине. В связи с этим критерием ЛНГ может быть температура и менее 38,3°С.

В этиологии ЛНГ выделяют 5 групп наиболее частых причин: инфекции (40%), опухолевые заболевания (20%), воспалительные заболевания соединительной ткани (20%), заболевания «вернувшихся путешественников» и прочие (10%). По статистике 10% больных остаются без диагноза (Таб.1).

Схема диагностического поиска включает в себя 4 этапа (рис.1): выявить дополнительный признак, высказать предварительную гипотезу, назначить дополнительное диагностическое исследование, трактовать полученные данные и сопоставить с клинической ситуаций [4].

На сегодняшнее время нет универсального диагностического алгоритма ЛНГ. За последние два десятилетия были предложены несколько схем диагностического поиска, они имеют разную структуру

и наполненность. Например, алгоритм Roth A. и Basello G. (рис. 2) представленный в 2003 г. более структурированный, разветвленный, в отличие от других вариантов имеет деление комплекса обследований в зависимости от предполагаемой нозологии. Предложенный в 2010 г. алгоритм Varghese et al. [6] на первом этапе предполагает общеклиническое обследование, доступное в большинстве медицинских учреждений, при

невывявлении изменений следует второй этап с проведением высокотехнологических методов обследования. Но несмотря на кажущиеся различия, они придерживаются принципа доступности, этапности и экономичности. Однако все алгоритмы основаны на личном опыте авторов и не имеют большой доказательной базы.

На этапе диагностического поиска рекомендуется применение лишь симптоматической терапии,

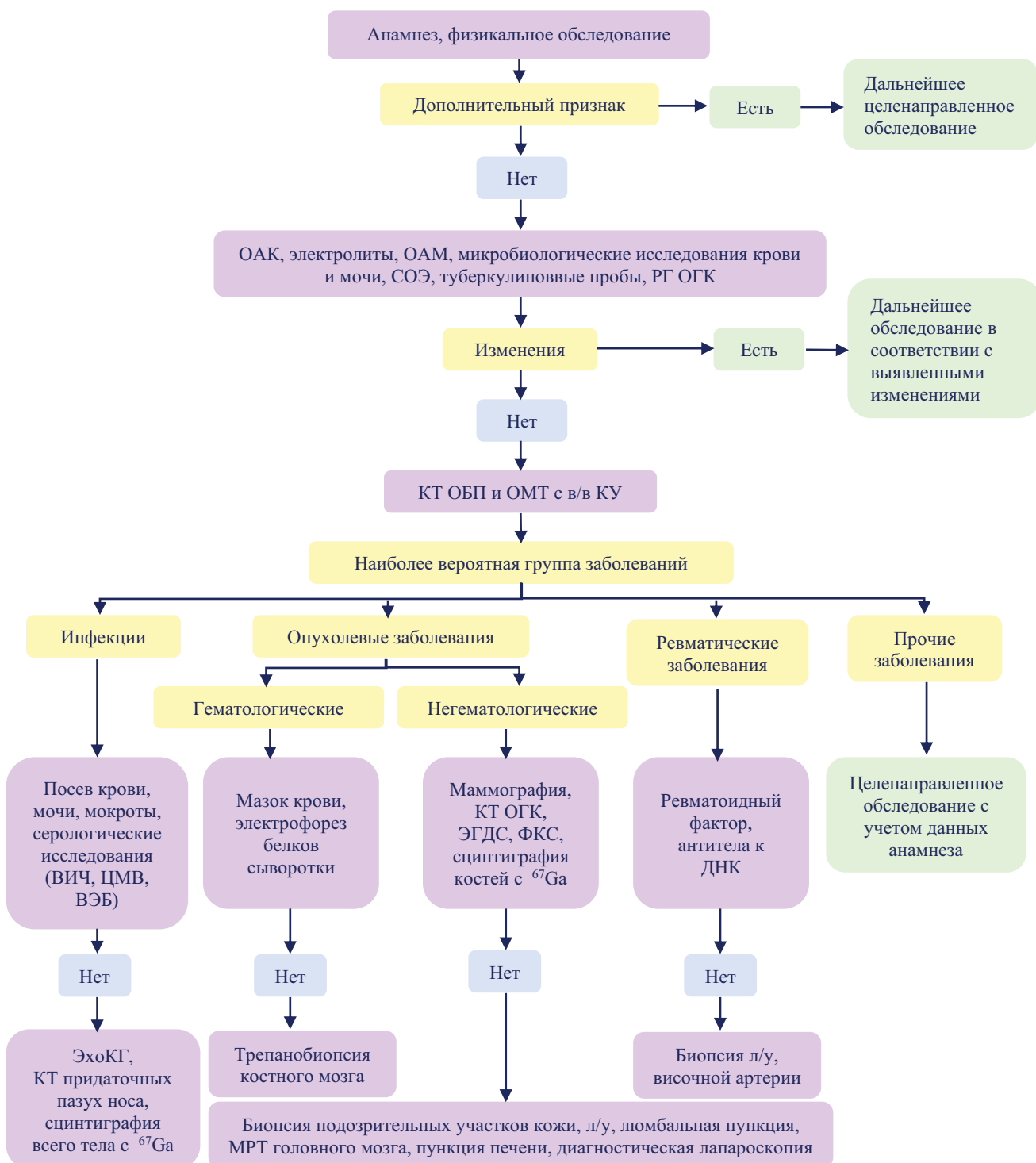


Рисунок 2. Диагностический алгоритм Roth A., Basello G., 2003 г. (адаптировано из Roth AR, Basello GM. Approach to the adult patient with fever of unknown origin. Am Fam Physician. 2003 Dec 1; 68(11): 2223-8. PMID: 14677667) [5]

Примечание: ОАК — общий анализ крови, ОАМ — общий анализ мочи, СОЭ — скорость оседания эритроцитов, РГ — рентгенография, КТ — компьютерная томография, ОГК — органы грудной клетки, ОБП — органы брюшной полости, ОМТ — органы малого таза, ВИЧ — вирус иммунодефицита человека, ЦМВ — цитомегаловирус, ВЭБ — вирус Эпштейна-Барр, ЭГДС — эзофагогастродуоденоскопия, ФКС — фиброколоноскопия

а именно антипиретических средств. Антибактериальная терапия показана только при наличии тяжёлой интоксикации, гемодинамических нарушений, признаках ДВС-синдрома, нейтропении и положительном прокальцитониновом тесте. В случаях подозрения на системные заболевания соединительной ткани возможно проведение пробного лечения

глюкокортикостероидами (ГКС) с оценкой эффективности через 48-72 часа, при отсутствии эффекта — отмена ГКС.

В случаях, когда выявить причину ЛНГ не удаётся, несмотря на всестороннее обследование, при стабильном состоянии больного рекомендуется динамическое наблюдение и лабораторный мониторинг.

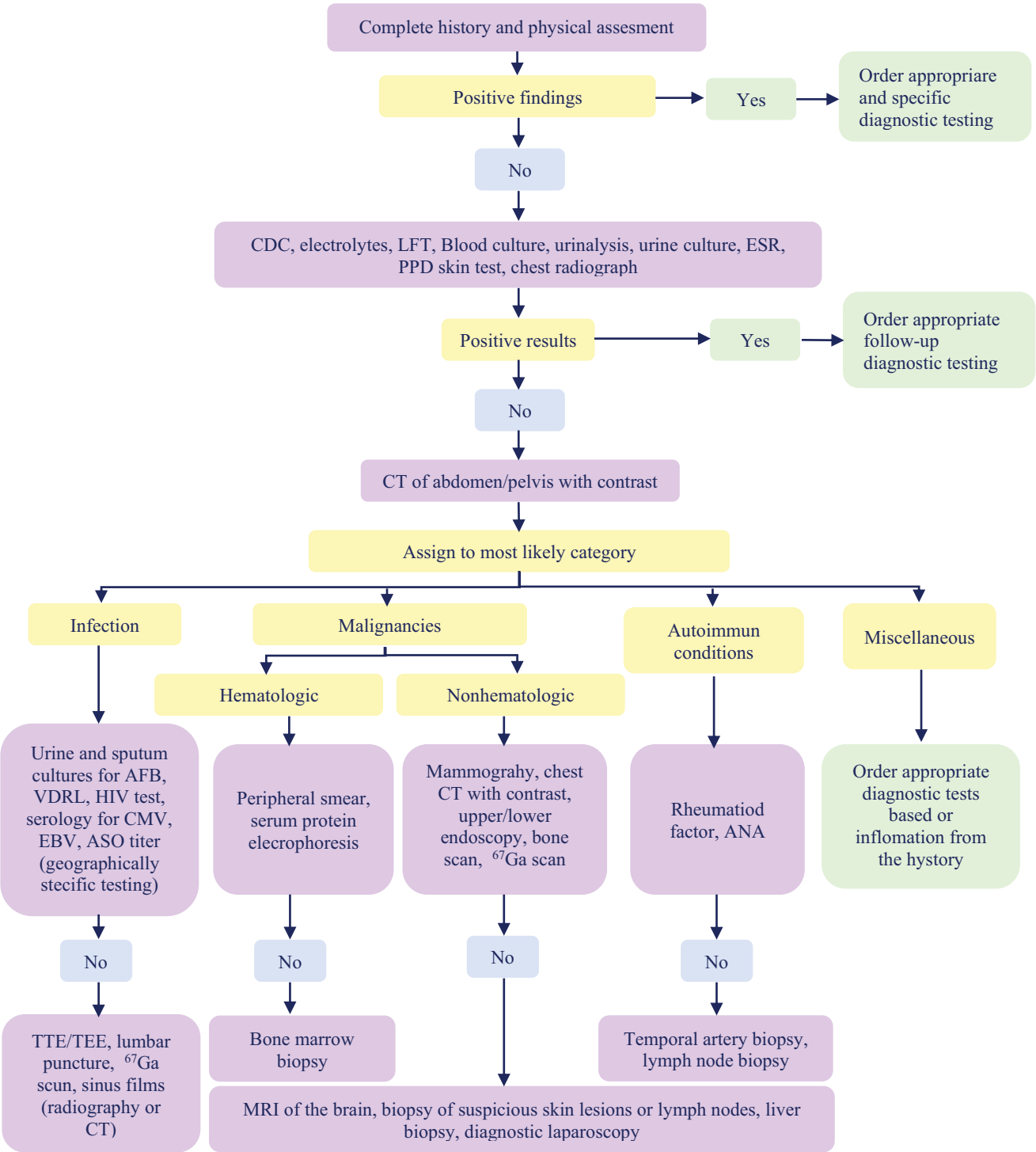


Figure 2. Algorithm for the diagnosis of fever of unknown orogin Roth A., Basello G., 2003 (adapted from uz Roth AR, Basello GM. Approach to the adult patient with fever of unknown origin. Am Fam Physician. 2003 Dec 1; 68(11): 2223-8. PMID: 14677667) [5]

Note: CBC — complete blood count; LFT — liver function test; ESR — erythrocyte sedimentation rate; PPD — purified protein derivative; CT — computed tomography; AFB — acis-fast bacilli; HIV — human immunodeficiency virus; CMV — cytomegalovirus; EBV — Epstein-Barr virus; ASO — antistreptolysin-O antibodies; TTE — transthoracic echocardiography; TTE — transesophageal echocardiography; MRI — magnetic resonance imaging

Описание клинического случая

Пациентка М., 53 года. 17-го апреля поступила в терапевтическое отделение больницы Центросоюза РФ с жалобами на повышение температуры тела до 37,2 — 37,5 °С с подъёмами до 39,0 °С каждые 4-5 дней в течение 1,5 месяцев, боль в левой половине лица, повышенную утомляемость, слабость, вялость, апатию, раздражительность, снижение концентрации и внимания.

Из анамнеза заболевания. Считает себя больной в течение 4 месяцев, когда на фоне психоэмоционального стресса произошло «обострение рецидивирующего неврита тройничного нерва слева», которым пациентка страдает в течение последних 5 лет, с рецидивами 1 раз в год, купирует приёмом прегабалина. Настоящее ухудшение проявлялось головной болью и болью в левой половине лица, самостоятельно принимала прегабалин 600 мг и ацикловир без эффекта.

В начале февраля боль распространилась на левую височную область и область левого глаза (таб.2).

В конце февраля появилась высокая лихорадка (39,5 — 39,9 °С) в течение 3 дней, далее она перешла в умеренную лихорадку (38,0 — 38,9 °С) в течение 2 недель. Затем в течение 1,5 месяцев сохранялась субфебрильная лихорадка (37,2 — 37,5 °С) с подъёмами температуры тела до 39,0 °С каждые 4-5 дней (рис. 3).

В течение двух месяцев пациентка за время болезни неоднократно обращалась за медицинской помощью. Амбулаторно проведено обследование: УЗИ шейных, над-, подключичных, подмышечных и паховых лимфатических узлов, рентгенография придаточных пазух носа, осмотр стоматолога — патологических изменений не выявлено.

22.03 — УЗИ щитовидной железы, слюнных желез, л/у шеи и подчелюстных областей. Выявлены эхо-признаки узловых образований щитовидной железы (13x10x7 мм, 15x13x9 мм, 12x10x9 мм) Thi-RADS 3-4 и диффузных изменений правой доли щитовидной железы, гиперплазии паратрахеального лимфоузла справа (6x5x4 мм) и умеренной гиперплазии двух подчелюстных л/у слева (12x11x8 мм, 20x18x8 мм).

Таблица 2. Динамика клинических симптомов

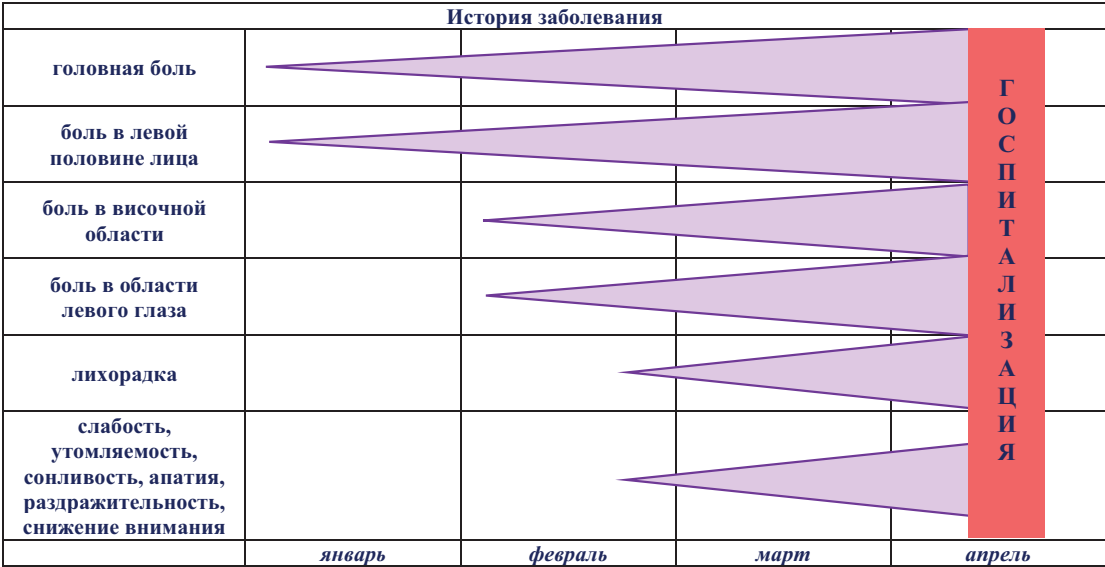
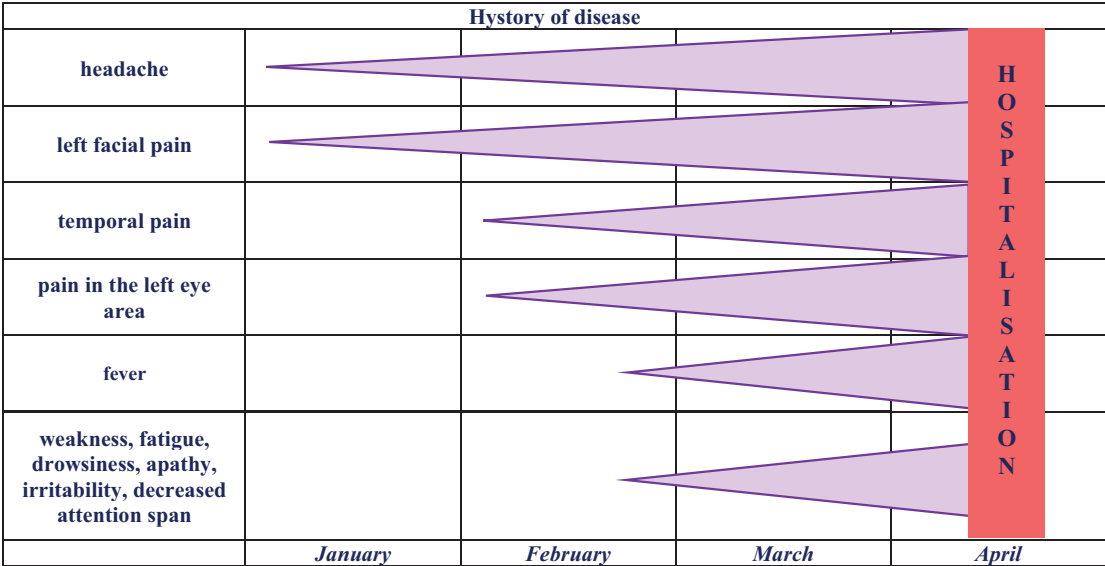


Table 2. Dynamics of clinical symptoms



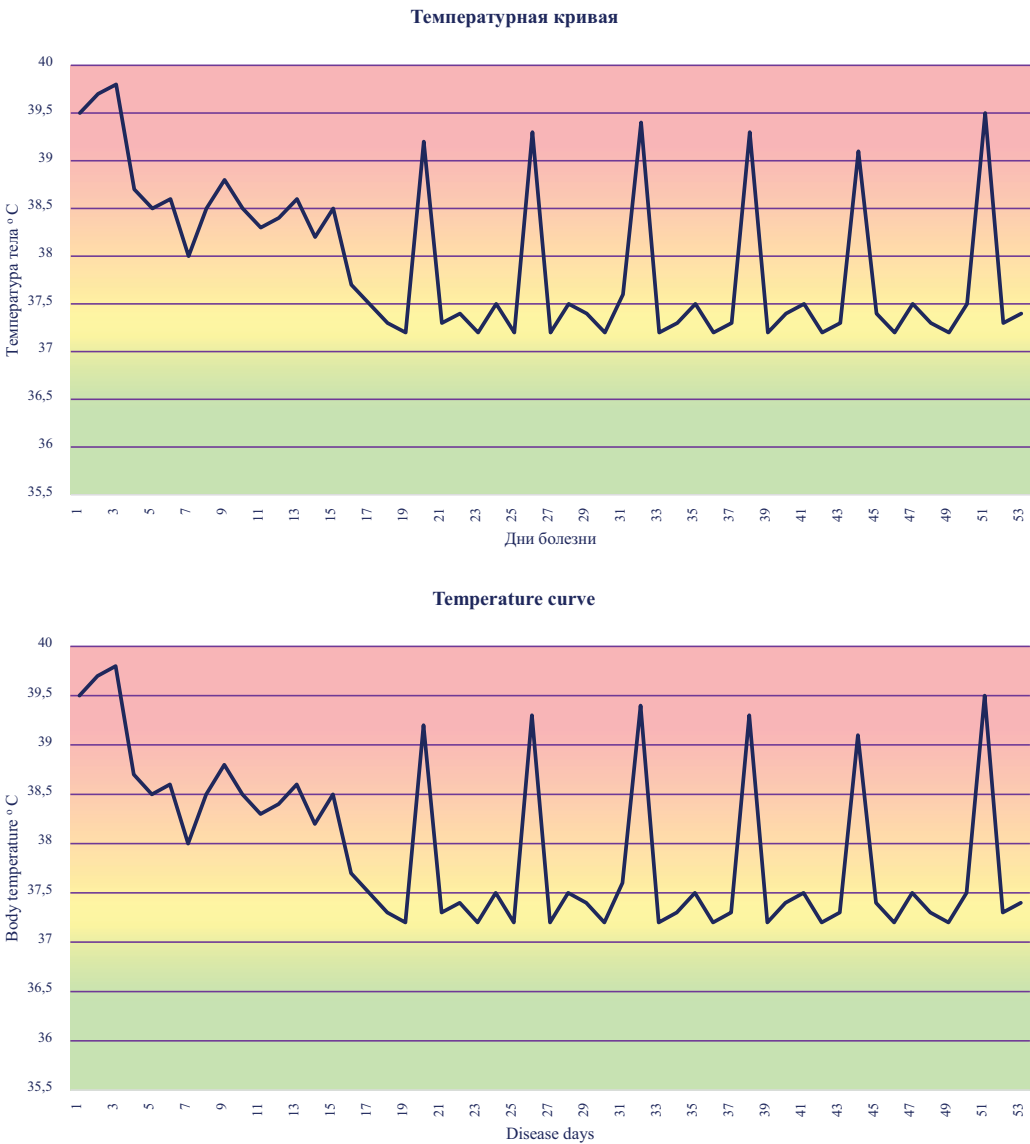


Рисунок 3.
Динамика
температуры
тела пациентки
вне стационара

Figure 3. Dynamics
of the patient’s body
temperature outside
the hospital

В анализе крови от 23.03 общий анализ крови без отклонений, выявлено повышение СОЭ до 38 мм/ч, СРБ (высокочувств.) до 7,1 мг/л, ТТГ 1,55 мЕд/л (норма 0,4-4,0 мЕд/л).

Проведена биопсия узлов щитовидной железы: выявлены участки коллоидного зоба с пролиферацией клеток тиреоидного эпителия (по системе Bethesda — 2-я категория «Доброкачественный процесс»).

Анамнез жизни. Сахарный диабет 2-го типа с 2013 г., постоянно принимает инсулин гларгин 14 ЕД 1 р/д, метформин 1000 мг 2 р/д. Рецидивирующий неврит тройничного нерва слева с 2017 г. Наследственность отягощена по сахарному диабету 2 типа по материнской линии, мать наблюдается по поводу узлового зоба. Вредных привычек не имеет. Аллергоанамнез не отягощен. Постоянно принимает атенолол 25 мг. Выезд за пределы московского региона за последние 6 месяцев отрицает. Контакт с инфекционными больными отрицает. Контакт с животными, грызунами, птицами, сырьём животного происхождения отрицает.

Результаты первичного осмотра от 17.04: состояние средней степени тяжести; температура тела 37,5 °С; зев не гиперемирован; пальпируются увеличенные

подчелюстные л/у слева; ЧДД 19/мин., дыхание везикулярное, хрипов нет, SpO2 98 %; Тоны сердца ясные, ритмичные, шумов нет, ЧСС 105/мин., АД 130/80 мм рт.ст.; щитовидная железа не увеличена, слегка болезненна. Сознание ясное, пациентка адекватна, контактна, эмоционально лабильна. Со стороны других органов и систем патологических изменений не выявлено.

При сборе анамнеза и физикальном осмотре дополнительного диагностического признака не выявлено. Проведены исследования первой линии диагностического поиска — общеклинические исследования, учитывая уже имеющиеся данные амбулаторного обследования.

ЭКГ от 17.04: ритм синусовый, правильный. ЧСС = 109 уд/мин. Синусовая тахикардия. ЭОС (электрическая ось сердца) — горизонтальное положение.

Клинический анализ крови от 17.04: гемоглобин — 112 г/л, эритроциты — 3,98 млн/мкл, тромбоциты — 372 тыс/мкл, лейкоциты 7,88 тыс/мкл, нейтрофилы — 60,3 % (4,75 тыс/мкл), лимфоциты — 29,2 % (2,30 тыс/мкл), моноциты — 7,7 % (0,61 тыс/мкл), эозинофилы — 2,3 % (0,18 тыс/мкл), базофилы — 0,5 % (0,04 тыс/мкл), гематокрит — 33,9 %, СОЭ — 105 мм/ч.

Биохимический анализ крови от 17.04: АЛТ — 10 Ед/л, АСТ — 10 Ед/л, альбумин — 40 г/л, глюкоза — 7,7 ммоль/л, креатинин — 64 мкмоль/л, мочевина — 5,7 ммоль/л, общий белок — 72 г/л, СРБ (высокочувст.) — 69,8 мг/л, гликированный гемоглобин — 8,7%, кальцитонин — 1,8 пг/мл.

Клинический анализ мочи, УЗИ органов брюшной полости, почек, органов малого таза, ЭхоКГ — патологических изменений не выявлено.

На данном этапе не было получено клинически значимых изменений, которые позволили бы определить с ключевым признаком. Принято решение о проведении КТ органов грудной клетки, брюшной полости, забрюшинного пространства, органов малого таза, с внутривенным контрастированием. При исследовании клинически значимых отклонений со стороны органов грудной клетки, брюшной полости, малого таза не выявлено. Однако описана неоднородность структуры и накопления контрастного препарата паренхимы щитовидной железы.

Ввиду имеющихся данных, изменения в щитовидной железе, обнаруженные в результате биопсии (с учетом нормальных показателей гормонов), были трактованы как проявления многоузлового коллоидного зоба.

По результатам проведенных исследований на данном этапе не удалось склониться к одной из возможных групп заболеваний. Выполнены исследования первой линии из всех категорий заболеваний.

Анализ крови на маркеры аутоиммунных заболеваний от 18.04: ревматоидный фактор — <20,0 МЕд/мл, Антинуклеарный фактор (ANA IIFT, Нер-2) — <1:160 титр.

Анализ крови на инфекции от 18.04: ДНК вируса Эпштейн-Барр — не обнаружено, ДНК вируса герпеса 6 типа — не обнаружено.

С целью исключения развития септического процесса был выполнен анализ крови на прокальцитонин (0,03 нг/мл), посев крови на стерильность (роста микрофлоры не выявлено).

Выполнены: КТ пазух носа, маммография, эзофагогастродуоденоскопия, фиброколоноскопия — без клинически значимых изменений.

В повторных анализах крови от 24.04 выявлены следующие отклонения: гемоглобин — 109 г/л, гематокрит — 32,9%, СОЭ — 99 мм/ч, альбумин — 34,5 г/л, СРБ — 60,4 мг/л.

В связи с отсутствием ключевого признака, наличием изменений щитовидной железы на КТ, выполнено определение уровня ТТГ — <0,0083 мЕд/л (23,03 — 1,55 мЕд/л).

Был определен ключевой клинический признак — тиреотоксикоз, которого не наблюдалось месяцем ранее. Проведено целенаправленное дообследование щитовидной железы.

Анализ крови от 25.04: АТ к рецепторам ТТГ — 1,0 МЕ/л (отрицательно); Т3св — 5,5 пмоль/л (3,0–5,6 пмоль/л); Т4св — 33,05 пмоль/л (9,00–19,05 пмоль/л).

На УЗИ щитовидной железы (рис. 4) в сравнении и исследованием от 22.03 выявлено увеличение размеров щитовидной железы: правая доля 19×18×47 мм →

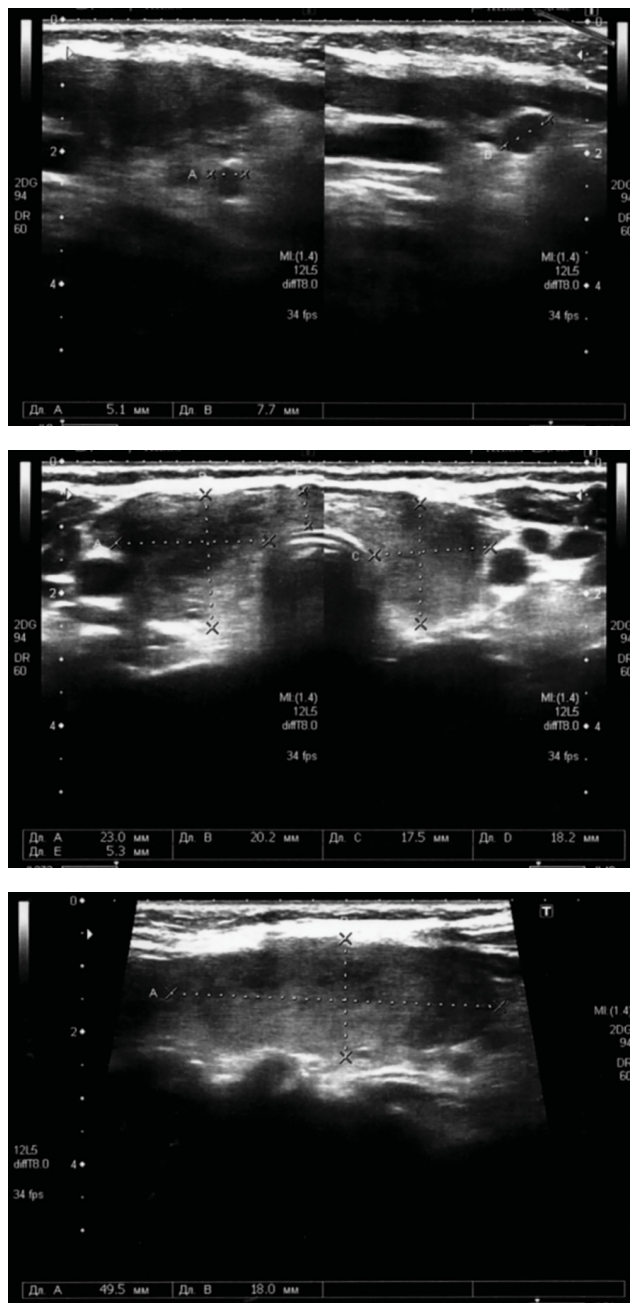


Рисунок 4. УЗИ щитовидной железы 25.04
Figure 4. Thyroid ultrasound 25.04

23×20×55 мм, левая доля 18×16×43 мм → 18×18×50 мм, перешеек 3 мм → 5 мм, объем 12 см³ → 20.1 см³. Паренхима смешанной эхогенности, выраженно диффузно неоднородна, больше в правой доле, с наличием крупных зон пониженной эхогенности, занимающих всю долю. В нижнем полюсе правой доли описанный ранее гипозоногенный узел с ровными нечеткими контурами четко не дифференцируется на фоне общей неоднородности доли. Описанные ранее по задней поверхности зоны пониженной эхогенности с нечеткими неровными контурами, без усиления кровотока, расценённые ранее как Thi-RADS 4, в настоящее время сливаются с более крупными зонами. В среднем сегменте изоэхогенный узел с ровными нечеткими контурами 15×13×9 мм.

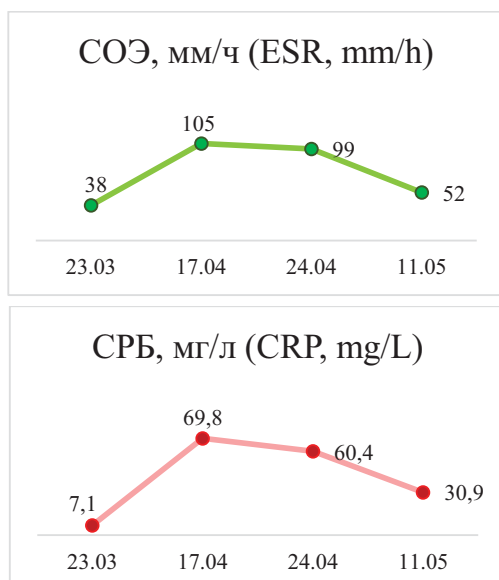


Рисунок 5. Динамика уровня СОЭ и СРБ за время наблюдения

Figure 5. Dynamics ESR and CRP over the observation period

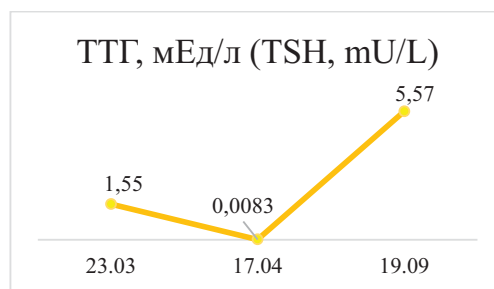


Рисунок 6. Динамика уровня тиреотропного гормона за период наблюдения

Figure 6. Dynamics of thyroid-stimulating hormone levels during the observation period

- инсулин гларгин 14 Ед 1 раз в день
- метформин 1000 мг 2 раза в день утром и вечером
- эмпаглифлозин 10 мг 1 раз в день
- омепразол 20 мг 2 раза в день

Через 1,5 месяца пациентка начала снижать дозу преднизолона, к концу августа — полная отмена. Согласно лабораторным анализам крови в середине сентября пациентка находилась в состоянии субклинического гипотиреоза, что соответствует гипотиреоидной фазе деструктивного (подострого) тиреоидита: ТТГ — 5,57 мЕд/л (0,4 — 4,0 мЕд/л), свТ3 — 5,14 пмоль/л (3,0 — 5,6 пмоль/л), свТ4 — 10,81 пмоль/л (9,0 — 19,05 пмоль/л).

Обсуждение

К особенностям данного клинического случая можно отнести редкость встречаемости данной патологии, отсутствие единых рекомендаций по ведению и длительный диагностический поиск в связи с нетипичными клиническими проявлениями.

В литературе описаны случаи ЛНГ на фоне подострого тиреоидита, согласно которым местная симптоматика и признаки нарушения функции щитовидной железы не являются ведущими. Болевой синдром при ЛНГ может быть выражен слабо или отсутствовать, в некоторых случаях пациенты вспоминали о кратковременных болевых ощущениях или дискомфорте в области шеи, что не характерно для классического течения подострого тиреоидита.

В представленном случае болевой синдром так же имеет нетипичную локализацию.

Симптомы тиреотоксикоза были не ярко выражены, что может быть так же связано с приемом бета-блокаторов, которые уменьшают проявления тиреотоксикоза (эффект более выражен у неселективных бета-блокаторов).

Так же возникли трудности диагностики в связи с имеющимися амбулаторными данными обследований щитовидной железы и отсутствием клинических признаков для повторного обследования. Согласно клиническим рекомендациям по заболеваниям щитовидной железы, контроль ТТГ осуществляется 1 раз в 8-12 недель. При обследовании в марте наблюдалось эутиреоидное состояние, однако тиреотоксическая фаза деструктивного тиреоидита наступила в течение 1 месяца.

Проведена консультация эндокринолога, на основании данных лабораторных и инструментальных исследований поставлен диагноз: Подострый тиреоидит, тяжелого течения.

У пациентки по лабораторным данным имелся синдром тиреотоксикоза, болевой синдром, синдром ускоренного СОЭ, характерные изменения щитовидной железы по данным УЗИ.

Согласно клиническим рекомендациям по лечению острого и хронического тиреоидита [7] пациентке проведена проба Крайля, т.н. пробное лечение. Назначен преднизолон 20 мг 1 раз в сутки. На 2-й день лечения нормализовалась температура тела, на 3-и сутки исчезли слабость, апатия, раздражительность, на 4-е сутки лечения полностью нивелирован болевой синдром.

Анализ клинико-anamnestических и лабораторно-инструментальных данных подтверждает диагноз подострого тиреоидита тяжёлого течения:

- болезненность при пальпации щитовидной железы
- лихорадка
- синдром тиреотоксикоза
- синдром ускоренного СОЭ без лейкоцитоза
- увеличение щитовидной железы, зоны пониженной эхогенности, миграция этих зон по данным УЗИ
- положительная проба Крайля

Заключительный диагноз: Подострый тиреоидит тяжёлого течения. Сахарный диабет 2 типа, цель HbA1c менее 7,0 % не достигнута. Анемия лёгкой степени, нормоцитарная, нормохромная.

Пациентка выписана с улучшением со следующими рекомендациями:

- преднизолон 20 мг 1 раз в сутки, контроль клинического анализа крови (в т.ч. СОЭ) 1 раз в неделю, после нормализации СОЭ уменьшение дозы преднизолона на 2,5 мг (1/2 таб.) в неделю до полной отмены
- атенолол 25 мг 1 раз в день утром

Наличие данных ультразвукового исследования позволило нам проследить динамику изменений щитовидной железы, в т.ч. признаки характерные для подострого тиреоидита (миграция гипоэхогенных «облаковидных» зон).

Стоит отметить, что имеющиеся данные исследований щитовидной железы, затруднили диагностический поиск, не совсем верно трактовался имеющийся болевой синдром и данные первичного осмотра. Вероятно, амбулаторные анализы крови и УЗИ щитовидной железы проводились в начальной стадии заболевания, т.е. в начале деструктивного тиреотоксикоза (рис. 7), когда показатели функции щитовидной железы ещё не успели ответить на имеющееся воспаление и начинающуюся деструкцию тиреоцитов. Данные ультразвукового исследования так же не были патогномоничны для подострого тиреоидита, а верно их интерпретировать удалось только при динамическом наблюдении (миграция «облаковидных» гипоэхогенных зон).

В представленном случае необходимо проводить дифференциальную диагностику с гигантоклеточным темпоральным артериитом (ГКА). У пациентки имелась характерная локализация болей. Однако при осмотре отсутствовали изменения височных областей (набухание и усиление контура височной артерии, болезненность при пальпации кожи головы и височной области), так же отсутствовали симптомы поражения мышц (миалгия, перемежающая «хромота» нижней челюсти) и др.

Положительный эффект от ГКС характерен для обоих заболеваний, однако при ГКА используются более высокие дозы ГКС и длительность лечения составляет около 24 месяцев, а при попытке снизить дозу или отменить ГКС могут возникать рецидивы заболевания. В представленном случае через 1,5 месяца от начала терапии была достигнута нормализация лабораторных показателей, ещё через 2 месяца терапия отменена. При этом ухудшения состояния не наблюдалось, а уровень гормонов щитовидной железы соответствовал субклиническому гипотиреозу, что соответствует 3-й стадии подострого тиреоидита (транзитный гипотиреоз).

Заключение

Представленный клинический случай показывает трудности ведения больных с лихорадкой неясного генеза. Разнообразие причин, относящихся к разным отраслям медицины, как правило атипичная клиническая картина заболеваний, протекающих под «маской» ЛНГ, низкая осведомленность медработников о причинах (в т.ч. редких, как подострый тиреоидит) и диагностике



Рисунок 7. Стадии подострого тиреоидита

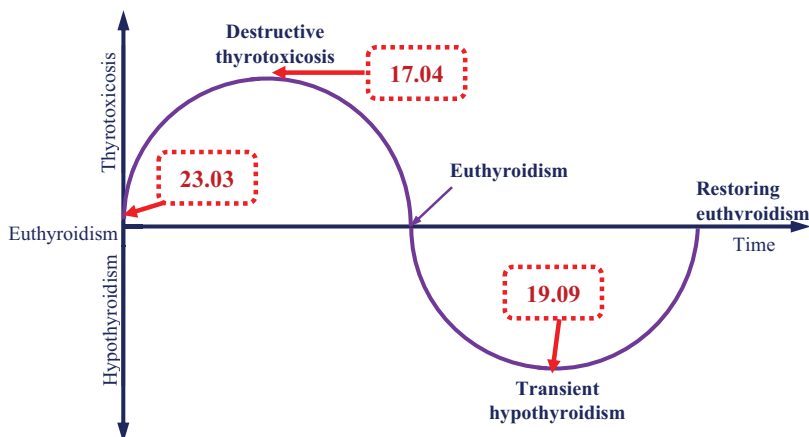


Figure 7. Stages of subacute thyroiditis

данного состояния, отсутствие клинических рекомендаций по ведению таких пациентов — все это затрудняет диагностический поиск и увеличивает время постановки диагноза.

Вклад авторов:

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

Фомина Е.И.: ведение пациента, разработка дизайна публикации, написание текста рукописи, обзор публикаций по теме статьи, утверждение окончательного варианта, принятие ответственности за все аспекты работы, целостность всех частей статьи и ее окончательный вариант, взаимодействие с редакцией в процессе подготовки публикации и печати

Губернаторова Е.Е.: ведение пациента, доработка текста, обзор публикаций по теме статьи, утверждение окончательного варианта, предоставление иллюстративного материала

Адашева Т.В.: научное руководство, разработка концепции, сбор данных и обработка материала, подготовка и редактирование текста, утверждение окончательного варианта

Батурина Т.В.: ведение пациента, обзор публикаций по теме статьи, доработка текста, сбор данных и обработка материала

Саможенова П.С.: обзор публикаций по теме статьи, разработка дизайна публикации, предоставление иллюстрационного материала, оформление графиков и таблиц

Тимофеева Н.Ю.: обзор публикаций по теме статьи, доработка текста, сбор данных и обработка материала

Author Contribution:

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

Fomina E.I.: patient management, development of the publication design, writing the manuscript text, review of publications on the topic of the article, approval of the final version, taking responsibility for all aspects of the work, the integrity of all parts of the article and its final version, interaction with the editorial board during the preparation of publication and printing

Gubernatorova E.E.: patient management, revision of the text, review of publications on the topic of the article, approval of the final version, provision of illustrative material

Adasheva T.V.: scientific guidance, concept development, data collection and material processing, text preparation and editing, approval of the final version

Baturina T.V.: patient management, review of publications on the topic of the article, revision of the text, data collection and processing of the material

Samozhenova P.S.: review of publications on the topic of the article, development of the publication design, provision of illustrative material, design of graphs and tables

Timofeeva N.U.: review of publications on the topic of the article, revision of the text, data collection and processing of the material

Список литературы/ References:

- Petersdorf RG, Beeson PB. Fever of unexplained origin: report on 100 cases. *Medicine (Baltimore)* 1961; 40:1–30.
- Durack DT, Street AC. Fever of unknown origin—reexamined and redefined. *Curr Clin Top Infect Dis* 1991; 11:35–51.
- Wright WF, Auwaerter PG. Fever and Fever of Unknown Origin: Review, Recent Advances, and Lingering Dogma. *Open Forum Infect Dis*. 2020 May 2; 7(5):ofaa132. doi: 10.1093/ofid/ofaa132. PMID: 32462043; PMCID: PMC7237822.
- Дворецкий Л.И. Лихорадка неясного генеза: вечная клиническая интрига. Москва, МЕДпресс-информ. 2019; 138 с.
Dvoreckij L.I. Fever of unknown origin: an eternal clinical intrigue. Moscow, MEDpress-inform. 2019; 138 p. [In Russian]
- Roth AR, Basello GM. Approach to the adult patient with fever of unknown origin. *Am Fam Physician*. 2003 Dec 1; 68(11):2 223–8. PMID: 14677667.
- Varghese GM, Trowbridge P, Doherty T. Investigating and managing pyrexia of unknown origin in adults. *BMJ*. 2010; 341: C5470. doi: 10.1136/bmj.c5470. PMID: 22312655.
- Трошина Е.А., Панфилова Е.А., Михина М.С., и др. Клинические рекомендации «Острые и хронические тиреоидиты (исключая аутоиммунный тиреоидит)». *Проблемы Эндокринологии*. 2021; 67(2): 57–83. doi: 10.14341/probl12747
Troshina E.A., Panfilova E.A., Mikhina M.S., et al. Clinical practice guidelines for acute and chronic thyroiditis (excluding autoimmune thyroiditis). *Problems of Endocrinology*. 2021; 67(2): 57–83. doi: 10.14341/probl12747 [In Russian]

Информация об авторах

Фомина Елизавета Игоревна — ординатор кафедры терапии и профилактической медицины, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Российский университет медицины» Министерства здравоохранения Российской Федерации, e-mail: fomina.elizaveta.i@gmail.com, ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0005-9986-243X>

Губернаторова Екатерина Евгеньевна — к.м.н., ассистент кафедры терапии и профилактической медицины Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Российский университет медицины» Министерства здравоохранения Российской Федерации, e-mail: creativeone@list.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0009-4149-9497>

Адашева Татьяна Владимировна — д.м.н., профессор кафедры терапии и профилактической медицины Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Российский университет медицины» Министерства здравоохранения Российской Федерации, e-mail: adashtv@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-3763-8994>

Батурина Татьяна Викторовна — Старший преподаватель кафедры внутренних болезней, Частное учреждение образовательная организация высшего образования «Медицинский университет «Реавиз», e-mail: 4961036@mail.ru

Саможенова Полина Сергеевна — ординатор кафедры терапии и профилактической медицины, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Российский университет медицины» Министерства здравоохранения Российской Федерации, e-mail: samozhenowapolina@gmail.com, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-8170-0863>

Тимофеева Наталья Юрьевна — к.м.н., доцент кафедры терапии и профилактической медицины, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Российский университет медицины» Министерства здравоохранения Российской Федерации, e-mail: Nata.timofeeva1105@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-9315-9533>

Information about the authors

Elizaveta I. Fomina — Resident of the Department of Therapy and Preventive Medicine, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "Russian University of Medicine" of the Ministry of Health of the Russian Federation, e-mail: fomina.elizaveta.i@gmail.com, ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0005-9986-243X>

Ekaterina E. Gubernatorova — Candidate of Medical Sciences, Assistant of the Department of Therapy and Preventive Medicine Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "Russian University of Medicine" of the Ministry of Health of the Russian Federation, e-mail: creativeone@list.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0009-4149-9497>

Tatyana V. Adasheva — Doctor of Medical Sciences, Professor of the Department of Therapy and Preventive Medicine Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "Russian University of Medicine" of the Ministry of Health of the Russian Federation, e-mail: adashtv@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-3763-8994>

Tatyana V. Baturina — Senior Lecturer of the Department of Internal Medicine, Private institution educational organization of higher education "Medical University "Reaviz", e-mail: 4961036@mail.ru

Polina S. Samozhenova — resident of the Department of Therapy and Preventive Medicine, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "Russian University of Medicine" of the Ministry of Health of the Russian Federation, e-mail: samozhenowapolina@gmail.com, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-8170-0863>

Natalya Yu. Timofeeva — Candidate of Medical Sciences, Associate Professor of the Department of Therapy and Preventive Medicine, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "Russian University of Medicine" of the Ministry of Health of the Russian Federation, e-mail: Nata.timofeeva1105@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-9315-9533>

 Автор, ответственный за переписку / Corresponding author



DOI: 10.20514/2226-6704-2024-14-5-381-393

УДК 616.74-009.54-06:616.127-007.61

EDN: NKBYXF



Е.В. Резник^{1,2}, А.А. Ковалёва^{1,2}, М.Х. Шурдумова^{1,2},
Д.Е. Емельянович², А.П. Смирнов^{1,3}, В.Ю. Воинова¹

¹ — ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России», Москва, Россия² — ГБУЗ «ГКБ № 31 им. акад. Г.М. Савельевой ДЗМ», Москва, Россия³ — ГБУЗ «ГП № 212 ДЗМ», Москва, Россия

LMNA-КАРДИОМИОПАТИЯ ПРИ МЫШЕЧНОЙ ДИСТРОФИИ ЭМЕРИ-ДРЕЙФУСА

E.V. Resnik^{1,2}, A.A. Kovaleva^{1,2}, M.Kh. Shurdumova^{1,2},
D.E. Emelyanovich², A.P. Smirnov^{1,3}, V.Y. Voinova¹

¹ — Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia² — City Clinical Hospital № 31 named after academician G M Savelyeva of the Department of Health of the City of Moscow, Moscow, Russia³ — City Polyclinic № 212 of the Department of Health of the City of Moscow, Moscow, Russia

LMNA-Cardiomyopathy in Emery-Dreifuss Muscular Dystrophy

Резюме

Мышечная дистрофия Эмери-Дрейфуса — редкое заболевание, возникающее вследствие генетического дефекта белков ядерной оболочки, чаще эмерина и ламина А/С. Заболевание проявляется медленно прогрессирующей слабостью лопаточно-плечевой и тазово-перонеальной групп мышц, миодистрофией, первичной контрактурой суставов, а также кардиомиопатией с нарушениями ритма и проводимости. Сердечно-сосудистые осложнения и жизнеугрожающие аритмии — основная причина смерти таких пациентов в молодом возрасте. В зависимости от ведущих симптомов и наследственного анамнеза больные попадают в поле зрения разных клиницистов — неврологов, кардиологов, аритмологов, ортопедов, — часто недостаточно информированных о данном заболевании, что препятствует диагностике, своевременной профилактике и лечению осложнений. В данной статье рассмотрены данные эпидемиологии, патофизиологии, особенности течения, диагностики, подходы к ведению сердечно-сосудистой патологии при прогрессирующей мышечной дистрофии Эмери-Дрейфуса с развитием LMNA-кардиомиопатии. А также представлен клинический случай данного заболевания.

Ключевые слова: Эмери-Дрейфуса, кардиомиопатия, ламинопатия, LMNA, мышечная дистрофия

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

Соответствие принципам этики

Пациент дал согласие на опубликование данных лабораторных и инструментальных исследований в статье «LMNA-кардиомиопатия при мышечной дистрофии Эмери-Дрейфуса» для журнала «Архив внутренней медицины», подписав информированное согласие

Благодарности

Авторы благодарят сосудистого хирурга, аритмолога, кардиолога ГБУЗ ГКБ № 31 им. Г.М. Савельевой ДЗМ Овчинникова Роман Сергеевича, ординаторов ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России Гована Навина, Кузнецову Полину Сергеевну за помощь в подготовке работы к публикации

Статья получена 11.04.2024 г.

Одобрена рецензентом 31.07.2024 г.

Принята к публикации 27.08.2024 г.

Для цитирования: Резник Е.В., Ковалёва А.А., Шурдумова М.Х. и др. LMNA-КАРДИОМИОПАТИЯ ПРИ МЫШЕЧНОЙ ДИСТРОФИИ ЭМЕРИ-ДРЕЙФУСА. Архив внутренней медицины. 2024; 14(5): 381-393. DOI: 10.20514/2226-6704-2024-14-5-381-393. EDN: NKBYXF

Abstract

Emery-Dreifuss muscular dystrophy is a rare disease resulting from a genetic defect in nuclear envelope proteins, most commonly in emerin and lamin A/C. The disease is characterized by slowly progressing weakness of the scapular-brachial and pelvic-peroneal muscle groups, myodystrophy, primary joint contracture and cardiomyopathy with rhythm disorders and conduction abnormalities. Cardiovascular complications and life-threatening arrhythmias are the main cause of death in such patients at a young age. Depending on the leading symptoms and family history, patients are under the care of different specialists. Unfortunately, neurologists, cardiologists, cardio surgeons and orthopedics are not well informed about this rare condition and thus the disease tends to be not diagnosed in time. This article examines the data of epidemiology, pathophysiology, features of the course, diagnosis, approaches to the management of cardiovascular pathology in progressive Emery-Dreyfus muscular dystrophy with the development of LMNA cardiomyopathy. A clinical case of this disease is also given.

Key words: *Emery-Dreifuss, cardiomyopathy, laminopathy, LMNA, muscular dystrophy*

Conflict of interests

The authors declare no conflict of interests

Sources of funding

The authors declare no funding for this study

Conformity with the principles of ethics

The patient consented to the publication of laboratory and instrumental research data in the article «LMNA-Cardiomyopathy in Emery-Dreifuss Muscular Dystrophy» for the journal «The Russian Archives of Internal Medicine» by signing an informed consent

Acknowledgements

The authors would like to thank the cardio surgeon, arrhythmologist, cardiologist of the City Clinical Hospital named after G.M. Saveleva, Ovchinnikov R.S. and residents of N.I. Pirogov Russian National Research Medical University of the Ministry of Healthcare of Russia Govan Naveen and Polina S. Kuznetsova for help with preparing this work for publication.

Article received on 11.04.2024

Reviewer approved 31.07.2024

Accepted for publication on 27.08.2024

For citation: Resnik E.V., Kovaleva A.A., Shurdumova M.Kh. et al. LMNA-Cardiomyopathy in Emery-Dreifuss Muscular Dystrophy. The Russian Archives of Internal Medicine. 2024; 14(5): 381-393. DOI: 10.20514/2226-6704-2024-14-5-381-393. EDN: NKBYXF

AB — атриовентрикулярный(ая/ое/ые), ВСС — внезапная сердечная смерть, ДКМП — дилатационная кардиомиопатия, ЖЖТА — жизнеугрожающая желудочковая тахикардия, ИКД — имплантируемый кардиовертер-дефибриллятор, КМП — кардиомиопатия, КФК — креатинфосфокиназа, МАПК — митоген-активируемая протеинкиназа, МРТ — магнитно-резонансная томография, ОНМК — острое нарушение мозгового кровообращения, СН — сердечная недостаточность, ССО — сердечно-сосудистые осложнения, СРТ — сердечная ресинхронизирующая терапия, ТП — трепетание предсердий, ТЭО — тромбоэмболические осложнения, ФВ ЛЖ — фракция выброса левого желудочка, ФП — фибрилляция предсердий, ХМ-ЭКГ — холтеровское мониторирование электрокардиографии, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, ЭДМД — мышечная дистрофия Эмери Дрейфуса, ЭКГ — электрокардиография, ЭКС — электрокардиостимулятор, ЭХО-КГ — эхокардиография

Введение

В 1960-х гг. два невролога Э.Э. Эмери и Ф. Дрейфус выявили уникальную группу пациентов с наследственным мышечно-кардио-суставным синдромом. По сравнению с ранее описанными мышечными дистрофиями Дюшена и Беккера клиническое течение заболевания было более доброкачественным [1]. Синдром был назван мышечной дистрофией Эмери-Дрейфуса (ЭДМД). Для нее характерна триада симптомов:

1. Медленно прогрессирующие дистрофии и слабость в лопаточных, плечевых и малоберцовых мышцах, которые чаще начинают проявляться в возрасте от 3 до 15 лет. Потеря самостоятельного передвижения наблюдается лишь в крайних случаях [2].
2. Ранние контрактуры сгибателей локтевых суставов, ахилловых сухожилий и разгибателей шеи. Последнее часто появляются в первое десятилетие жизни, но усугубляются и начинают беспокоить пациента в подростковом возрасте [3].
3. Поражение сердца начинает клинически проявляться обычно на 2-м или 3-м десятилетии жизни. Чаще наблюдаются предсердные и желудочковые тахикардии, нарушения проводимости, кардиомиопатия (КМП) с развитием сердечной недостаточности (СН). Частота СН может превышать 60 % у паци-

ентов старше 50 лет с мутациями в гене *LMNA* [4]. Кардиальные проявления могут предшествовать развитию слабости скелетных мышц. По сравнению с общей популяцией, женщины-носительницы ЭДМД имеют повышенный риск развития сердечно-сосудистых осложнений (ССО) даже при отсутствии выраженных нервно-мышечных симптомов [1].

Патогенез

Патогенез ЭДМД связан с генами, кодирующими белки: эмерин — ген *EMD*, ламин — *LMNA*, несприн 1 — *SYNE1*, несприн 2 — *SYNE2*, фактор Н-подобного протеина 1 — *FHL1*, и трансмембранного протеина 43 — *TMEM43*. Они соответствуют конкретным подтипам ЭДМД: ЭДМД 1 (ген *EMD*), ЭДМД 2 (*LMNA*), ЭДМД 3 (*LMNA*), ЭДМД 4 (*SYNE1*), ЭДМД 5 (*SYNE2*), ЭДМД 6 (*FHL1*), ЭДМД 7 (*TMEM43*) (рисунок 1) [5,6]. Согласно базе данных наследования Менделя у человека (OMIM), гены *SUN1*, *SUN2*, кодирующие одноименные белки внутренней ядерной мембраны, и *TTN* (кодирует титин) также потенциально связаны с фенотипом ЭДМД [7]. Мутации в генах *LMNA* и *EMD* являются самыми частыми причинами ЭДМД, на их долю приходится около 40 % случаев ЭДМД [2].

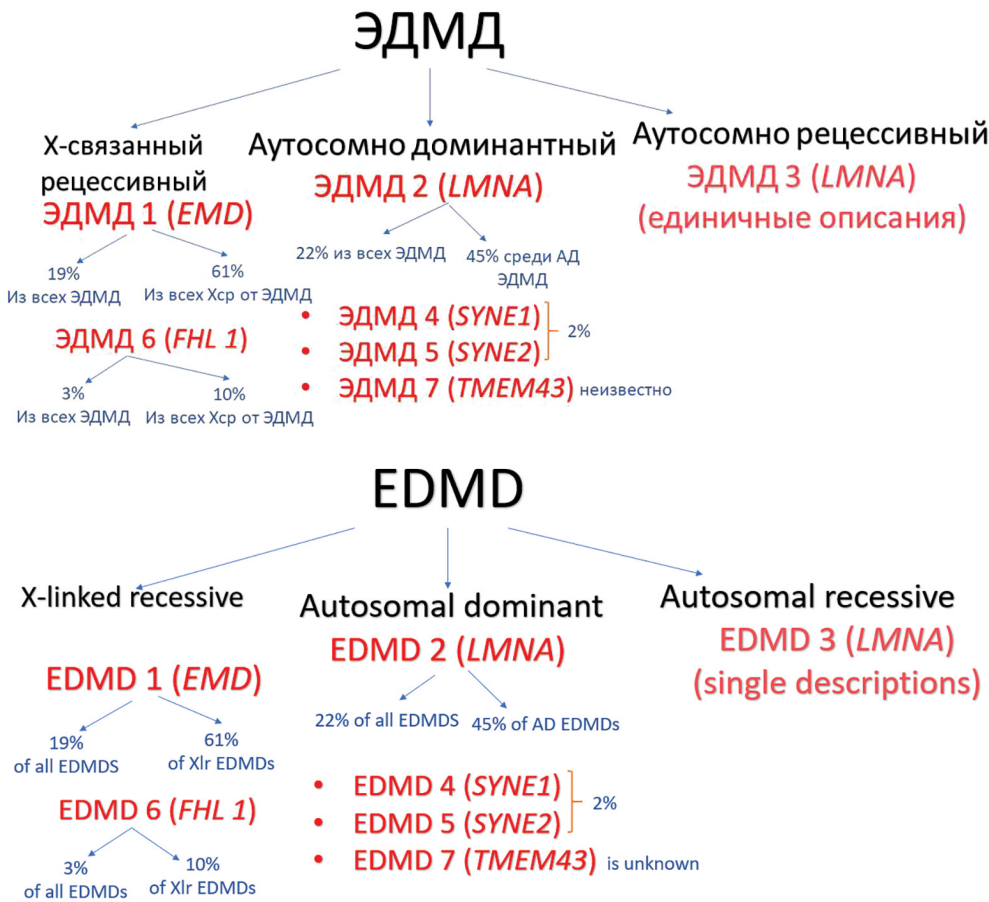


Рисунок 1. 7 генетических вариантов мышечной дистрофии Эмери-Дрейфуса

Примечание: ЭДМД — мышечная дистрофия Эмери-Дрейфуса, EMD — эмерин, LMNA — ламин, SYNE1 — несприн 1, SYNE2 — несприн 2, FHL1 — фактор H-подобного протеина 1, TMEM43 — трансмембранный белок 43, Хср — Х-сцепленный рецессивный, АД — аутосомно-доминантный

Figure 1. 7 genetic variants of Emery-Dreifuss muscular dystrophy.

Note: EDMD — Emery-Dreifuss muscular dystrophy, EMD — emerin protein genes, LMNA — lamin protein gene, SYNE1, SYNE2 — genes of proteins nesprin-1, nesprin-2, respectively, FHL1 — gene factor H-like protein 1, TMEM43 — transmembrane protein 43, Xlr — X-linked recessive, AD — autosomal dominant

С 1986 г. после открытия первого ответственного за заболевание гена *EMD* началась молекулярная эра диагностики ЭДМД. Мутация в этом гене приводит к нарушению выработки белка эмерина, тип наследования — Х-сцепленный [6,8].

В 1999 г. было обнаружено, что с ЭДМД 2 связан ген *LMNA*, локализованный на длинном плече хромосомы 1 (1q11-q23). Мутации в нем приводят к нарушению структуры и функции белков ламина А/С и клиническим проявлениям ЭДМД, тип наследования чаще всего аутосомно-доминантный [6,9].

Ламины А/С и эмерин являются белками ядерной мембраны и компонентами ядерной пластинки, которая участвует в поддержании архитектуры клетки и служит каркасом для других факторов, участвующих в репликации дезоксирибонуклеиновой кислоты, организации хроматина и транскрипции [10]. Клетки атриовентрикулярного (АВ) узла, лишенные ламина А, демонстрируют повышенную деформацию ядра и апоптоз [11]. Запускается каскад разрушения пейсмейкерных клеток и кардиомиоцитов, вследствие чего миокард постепенно замещается фиброзной и жировой тканью. Процесс обычно начинается в предсердиях, затем вовлекается АВ узел и в конечном итоге поражаются желудочки (рисунок 2) [2].

Для дефекта ламина А/С характерны широкая клиническая вариабельность, генетическая гетерогенность, разнообразие фенотипов. Мутации в гене *LMNA*, помимо ЭДМД2, ответственны за развитие более десятка заболеваний — ламинопатий, затрагивающих различные

ткани (скелетные мышцы, миокард, жировую ткань, периферические нервы) как изолированно, так и системно (синдром преждевременного старения) [12]. Кардиальные проявления ламинопатий разнообразны: дилатационная КМП (ДКМП), рестриктивная КМП, нарушения проводимости, фибрилляция/трепетание предсердий (ФП/ТП), злокачественные желудочковые аритмии [13,14].

Потенциальные механизмы патогенеза *LMNA*-КМП:

- гаплонедостаточность (одной копии гена недостаточно для нормальной функции белка, в связи с чем инактивация даже одного из двух аллелей может вызвать болезнь), приводящая к ранней гибели АВ-узловых кардиомиоцитов;
- аномальная организация хроматина;
- аномальная активация пути mTOR (мишень рапамицина у млекопитающих — серин/треонинкиназа, участвующая в контроле роста и пролиферации клеток);
- аномальная активация пути фактора роста тромбоцитов, приводящая к нарушению метаболизма кальция [15-17].

Тяжесть поражения сердца при ЭДМД часто не соответствует прогрессированию мышечной слабости. Пациенты, имеющие легкое поражение скелетных мышц, могут страдать тяжелыми нарушениями проводимости, требующими имплантации электрокардиостимулятора (ЭКС). У индивидуумов с мутацией в гене *LMNA* часто развивается тяжелая ДКМП и жизнеугрожающие нарушения ритма и проводимости [18].

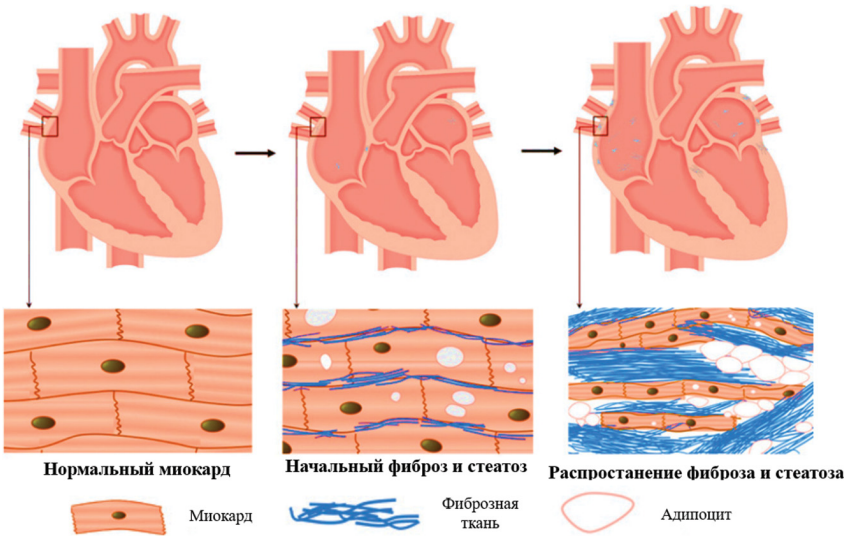


Рисунок 2. Замещение миокарда предсердий фиброзной и жировой тканью с распространением на АВ-узел и затем на желудочки [2]

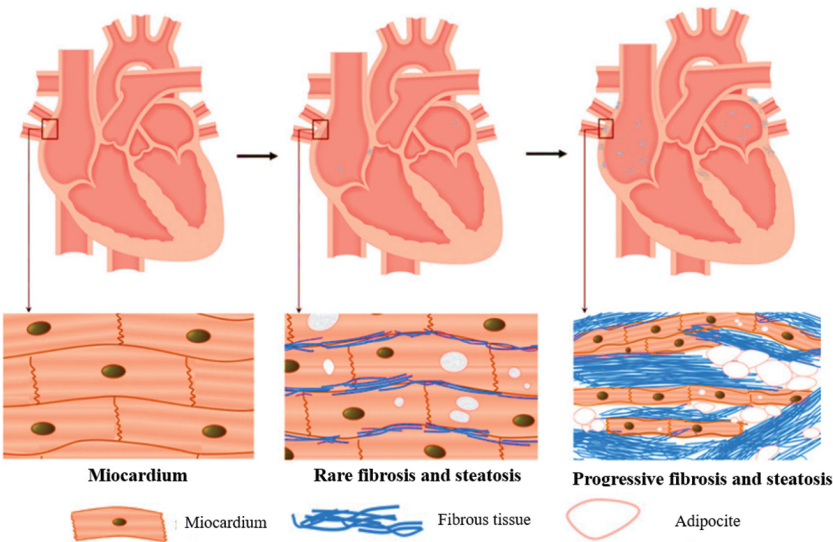


Figure 2. Replacement of atrial myocardium by fibrosis and adipose, which can eventually affect atrioventricular node and ventricle [2]

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ
Данное заболевание встречается редко, поражая 0,39 на 100 тыс. (1 на 250 тыс.) человек (таблица 1) [19,20].

Диагностика
Диагностика ЭДМД может быть сложной из-за низкой распространенности и схожести с другими мышечными дистрофиями и ламинопатиями [13, 21].
При подозрении на наличие мышечной дистрофии показаны электронейромиография и биопсия мышц, однако при ЭДМД и других ламинопатиях результаты этих обследований чаще неспецифичны [14, 22].
Важный маркер мышечных дистрофий — уровень креатинфосфокиназы (КФК), который может варьировать от нормальных значений до 5-15-кратного

Таблица 1. Распространенность различных типов ЭДМД [5,20].

Тип ЭДМД	Частота встречаемости
ЭДМД 1	0,13 — 0,2 на 100 тыс. 19 % всех ЭДМД
ЭДМД 2	22 % всех ЭДМД
ЭДМД 3	10 зарегистрированных случаев
ЭДМД 4	2 % всех ЭДМД
ЭДМД 5	3 % всех ЭДМД
ЭДМД 6	Неизвестно

Примечание: ЭДМД — мышечная дистрофия Эмери-Дрейфуса

Table 1. The prevalence of various types of EDMD [5,20].

Types	Frequency of occurrence
EDMD 1	0.13 — 0.2 per 100 thousand 19 % of all EDMD
EDMD 2	22 % of all EDMD
EDMD 3	10 registered cases
EDMD 4	2 % of all EDMD
EDMD 5	3 % of all EDMD
EDMD 6	is unknown

Note: EDMD — Emery-Dreifuss Muscular Dystrophy

превышения верхней границы нормы. У пациентов с преимущественным поражением сердца уровень КФК часто нормальный. То есть повышение КФК может быть полезно для диагностики, но нормальный уровень не исключает наличия ЭДМД [2].
Визуализация скелетных мышц может быть полезным дополнительным инструментом диагностики. Для ЭДМД характерна гипотрофия лопаточных, плечевых и малоберцовых мышц и не характерна компенсаторная гипертрофия мышц другой локализации. Данные визуализирующих исследований мышц могут способствовать дифференциальной диагностике различных мышечных дистрофий [23-25].
Всем пациентам с ЭДМД необходимо проведение тщательного обследования сердечно-сосудистой системы, в том числе физикального, электрокардиографии (ЭКГ), эхокардиографии (ЭХО-КГ) и холтеровского мониторингирования ЭКГ (ХМ-ЭКГ) [2, 14, 26-28].
Аномалии ЭКГ при ЭДМД включают предсердные, АВ аритмии, АВ блокады. Часто наблюдаются тахиаритмии: ФП, ТП, другие наджелудочковые и желудочковые аритмии [2]. Характерно прогрессирование нарушений проводимости до полной поперечной блокады [29, 30].

Lazarte J., et al. (2022) при анализе данных генетического Биобанка Великобритании с использованием полногеномного секвенирования ($n=185990$) выявили 1167 (0,63 %) пациентов с различными мутациями в гене *LMNA*. Они продемонстрировали связь между дефектом белка ламина А/С и аритмиями (ФП, брадиаритмиями, желудочковыми аритмиями, ДКМП и СН (отношение риска (ОР) = 2,21; $p < 0,001$). Частота аритмий или КМП составила 8,43 на 1000 человеко-лет среди носителей варианта дефектного гена *LMNA* и 6,38 на 1000 человеко-лет среди остальных, $p < 0,001$ [31].

ЭХО-КГ при ЭДМД может выявить картину ДКМП. Могут быть выявлены признаки дисфункции желудочков, обусловленные их фиброзом. Часто описывается увеличение предсердий по сравнению с желудочками, особенно на ранних этапах диагностики [26, 32].

Проведению магнитно-резонансной томографии (МРТ) сердца при ЭДМД часто препятствует установленный ЭКС.

При биопсии миокарда может быть выявлен распространенный фиброз предсердий, лежащий в основе патогенеза ЭДМД. Исследование, в которое были включены 8 пациентов с ЭДМД 2, продемонстрировало отсутствие значительного замещающего фиброза при МРТ с усилением гадолинием [32]. МРТ сердца обычно используется для визуализации желудочков и не находит широкого применения для визуализации предсердий из-за невозможности адекватного разрешения изображения в тонкостенных предсердиях. При мышечной дистрофии Дюшена МРТ рекомендуется для выявления фиброза миокарда желудочков, который является ранним признаком поражения миокарда, предшествующим развитию систолической дисфункции [33].

Золотым стандартом диагностики ЭДМД является генетическое тестирование, хотя в настоящее время оно не входит в программы обязательного медицинского страхования. Большинство генетических тестов представляют собой секвенирование панелей генов, связанных с ЭДМД, на основе технологии NGS (Next-generation sequencing — секвенирование следующего поколения) [34, 35].

Риск внезапной сердечной смерти

Специальных шкал для расчета риска внезапной сердечной смерти (ВСС) у пациентов с *LMNA*-КМП не существует. С 2019 г. разработана валидизированная шкала для оценки 5-летнего риска развития жизнеугрожающих желудочковых тахикардий (ЖЖТА) при ламинопатиях (<https://lmna-risk-vta.fr>) [36]. В качестве предикторов берутся независимые факторы риска: мужской пол, мутация в гене *LMNA*, АВ блокада первой степени и выше, неустойчивая желудочковая тахикардия и фракция выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ) $< 45\%$ [37]. 5-летний расчетный порог риска $\geq 7\%$ по этой шкале предсказывает 96,2 % ЖЖТА [36].

Wahbi K., et al. (2019) показали, что среди пациентов с ламинопатиями ($n=444$, среди которых 65 с ЭДМД) у 19,3 % ($n=86$) развились ЖЖТА (3,9 % ежегодной

заболеваемости; 95 % доверительный интервал (ДИ): 3,03–4,69) в среднем за 3,6 лет наблюдения. Среди пациентов с ЖЖТА у 36 % ($n=31$) имплантирован кардиовертер-дефибриллятор (ИКД), у 16 % ($n=14$) констатируется ВСС [36,38].

Nakajima K., et al. (2018) показали, что из 110 пациентов с мутациями в гене *LMNA* (из 60 семей с ламинопатиями) у 20 % была диагностирована хроническая СН (ХСН) с ФВ ЛЖ $< 50\%$ при первом обращении, а в течение 5 лет — у 52 %. Злокачественные желудочковые аритмии (устойчивая желудочковая тахикардия, фибрилляция желудочков, ВСС, срабатывание ИКД) при первом визите выявлены у 18 %, в течение 5 лет — у 42 %. В 26 семьях (43 % семей пациентов с ламинопатиями) были отмечены случаи ВСС. В течение 5 лет наблюдения зарегистрировано 17 летальных исходов (19 % пациентов с ламинопатиями), в том числе ВСС — у 4 (4 %), смерть вследствие прогрессирования СН — у 13 (14 %), острое нарушение мозгового кровообращения (ОНМК) — у 1 (1 % пациентов с ламинопатиями). Это свидетельствует о крайне неблагоприятном прогнозе при *LMNA*-КМП [35,37,39].

Тактика ведения

Ведение пациентов с *LMNA*-КМП и ЭДМД 1 включает в себя:

- Профилактику и лечение ССО.
- Превентивные меры против прогрессирования развития скелетной миопатии, включая лечебную физкультуру, поддержку передвижения и реабилитационные мероприятия.
- Операции по устранению контрактур [13].

Тактика ведения при поражении сердца зависит от клинической симптоматики и осложнений.

При ХСН

В 2017 г. появились данные о медикаментозной терапии СН при ЭДМД и других нейромышечных заболеваниях, сделан вывод о целесообразности применения ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента или блокаторов рецепторов ангиотензина II. Отмечалось ограничение применения бета-блокаторов из-за высокой распространенности АВ-блокад [25,27].

В 2023 г. опубликованы данные об эффективности антагонистов рецепторов ангиотензина II и ингибиторов неприлизина, ингибиторов глюкозо-натриевого котранспортера 2 типа (SGLT-2) при ХСН у пациентов с *LMNA*-КМП. Показано обратное ремоделирование левого желудочка при использовании этих препаратов у пациентов с изолированной *LMNA*-ДКМП [14].

Риски ТЭО

В одном из исследований пациентов с ламинопатиями ($n=76$) была показана высокая распространенность предсердных аритмий, особенно ФП, которые часто предшествуют развитию дисфункции желудочков. Риск тромбоэмболических осложнений (ТЭО) у пациентов с различными патологическими вариантами гена *LMNA*, включая ЭДМД 2, выше, чем при других типах ДКМП ($n=224$) (ОР = 4,8, 95 % ДИ: 2,2–10,6; $p < 0,05$) [40].

Tremblay-Gravel M., et al. сделали вывод, что высокая частота встречаемости ФП, повышенные риски ТЭО у больных с мутациями в гене *LMNA* обусловлены внутренней предсердной миопатией [41]. Поэтому крайне важно следовать рекомендациям по ведению ФП и ТП у этих больных. Эффективность антитромботической профилактики при ЭДМД не изучалась, но высокий риск возникновения кардиоэмболических инсультов требует их адекватной профилактики [42,43].

Нарушения ритма и проводимости сердца: ИКД, ЭКС, СРТ

Исходя из рекомендаций Американского общества кардиологов, установка ЭКС показана пациентам с ЭДМД с любой степенью АВ-блокады, включая блокаду первой степени, из-за частого прогрессирования до полной АВ-блокады [44].

В настоящее время нет четких рекомендаций по применению антиаритмических средств и абляции при желудочковых аритмиях у пациентов с *LMNA*-КМП. Учитывая расположение субстрата и высокий риск рецидива аритмии, абляция при желудочковых аритмиях у этих пациентов не проводится [45]. Sidhu K., et al. наблюдали в течение двух лет пациентов с *LMNA*-КМП с имплантацией ИКД для первичной (n=27) или вторичной профилактики (n= 16). Частота развития желудочковых тахикардий была значительно выше у пациентов, получавших ИКД в качестве вторичной профилактики (28±40,9 по сравнению с 3,6±7,3 эпизодами на 100 пациенто-лет; $p < 0,001$) [46].

У пациентов с *LMNA*-ЭДМД также применяется сердечная ресинхронизирующая терапия (СРТ), хотя из-за редкой встречаемости эффективность и безопасность ее при ЭДМД изучена недостаточно [44]. Sidhu K., et al. провели ретроспективный анализ результатов СРТ у пациентов с *LMNA*-КМП (n=105, средний возраст 51±10 лет). За фактор, отражающий положительный ответ при СРТ, взяли повышение ФВ ЛЖ $\geq 5\%$ через 6 месяцев после имплантации. Среднее изменение ФВ ЛЖ через 6 месяцев после СРТ составило 4±9%. Положительный эффект от СРТ наблюдался у 38% и был связан с более низким исходным значением ФВ ЛЖ ($\leq 45\%$) или высоким процентом электрокардиостимуляции ($\geq 50\%$) правого желудочка перед СРТ у пациентов с уже имеющимся ЭКС. У пациентов, которым СРТ была выполнена строго в соответствии с рекомендациями Европейского общества кардиологов (класс I), частота ответа составила 61%. Медиана предполагаемой разницы в выживаемости без сердечно-сосудистых событий у тех, кто ответил на СРТ, составила 1,3 года ($p=0,04$). Таким образом, показано, что у пациентов с *LMNA*-КМП СРТ способствует улучшению систолической функции ЛЖ при наличии строгих показаний к имплантации и выживаемости [47].

Трансплантация сердца

Случаи трансплантации сердца описаны у пациентов с ЭДМД при терминальной СН [48, 49]. Но трансплантация сердца или имплантация устройств, поддерживающих работу ЛЖ, при *LMNA*-КМП обычно не проводится в связи с аритмогенными осложнениями [48].

Перспективные патогенетические методы лечения LMNA-КМП

В настоящее время изучаются новые перспективные методы лечения пациентов с ламинопатиями ввиду улучшения диагностики данной патологии [50]. На моделях животных изучается возможность влияния на митоген-активируемую протеинкиназу (МАПК), патологическая активность которой доказанно повышается при мутациях в гене *LMNA*. Терапия ингибиторами МАПК показала положительный эффект на моделях мышей. В 2023 г. завершена 2-я фаза клинического исследования низкомолекулярного селективного ингибитора МАПК p38a — препарата ARRY-371797 (PF-07265803). Оценивалось влияние препарата на функциональную способность пациента и функцию сердца у пациентов с ДКМП, связанной с *LMNA*. Пациенты (n=36) с СН II-III класса по NYHA получали ARRY-371797 по 100 или 400 мг два раза в день в течение 48 недель. Показаны положительные эффекты изучаемого препарата: повышение функциональных возможностей пациентов и снижение концентрации натрийуретического пептида на фоне лечения. Т.е. ингибирование МАПК p38a данным препаратом может обеспечить новый терапевтический подход в лечении *LMNA*-КМП. В настоящее время проходит 3 фаза двойного слепого рандомизированного плацебо-контролируемого исследования REAL-DCM, изучающего влияние лечения препаратом ARRY-371797 на функциональные возможности, биомаркеры сердца и показатели качества жизни пациентов с *LMNA*-ДКМП [51].

Клинический случай

До 3-х лет пациентка росла и развивалась соответственно возрасту. С 3-х лет отмечалось прогрессирующее нарушение походки, слабость мышц голени и стоп (рисунок 3). Диагностирована спинальная мышечная атрофия. В дальнейшем наблюдалось медленное прогрессирование симптоматики миопатии. С 8 лет наблюдалось развитие контрактур локтевых суставов. С 11 лет больная стала передвигаться в инвалидном кресле. С 14 лет присоединились контрактуры голеностопных суставов, с 20 лет — коленных и тазобедренных суставов, в большей степени справа.

В 2008 г. в возрасте 24 лет впервые диагностирована ФП, пароксизмальная форма, с частотой 150-160 в минуту. Первоначально больная отмечала редкие пароксизмы 1 раз в полгода, купируемые приемом амиодарона. Со временем приступы ФП стали чаще, с 2015 по 2016 гг. — терапия кордароном, осложнившаяся развитием тиреотоксикоза, в течение 2 лет проводилось лечение тирозолом. С 2018 г. — постоянная форма ФП. В связи с выявленным ворсинчатым полипом прямой кишки и вероятностью геморрагических осложнений, от антикоагулянтной терапии отказывалась. В связи с развитием отека Квинке на метопролола сукцинат от приема других бета-блокаторов также отказывалась, принимала ивабрадин 5 мг.



Рисунок 3. Фото пациентки в 4 года: способна самостоятельно ходить, начало проявлений мышечной слабости (Все материалы размещены с согласия пациентки)

Figure 3. Patient’s photo to 4 years old: she is able to walk independently, the beginning of manifestations of muscle weakness (All materials are posted with the patient’s consent)

В возрасте 27 лет в 2011 г. пациентке проведено клинико-генеалогическое исследование и ДНК-диагностика: выявлена мутация с.745С> Т в гене *LMNA*. Наследственный анамнез отягощен: у отца с двух лет отмечалась сходная клиническая симптоматика, летальный исход в 27 лет от острого нарушения мозгового кровообращения. На основании данных фенотипа, отягощенной наследственности и ДНК-диагностики установлен диагноз: Прогрессирующая мышечная дистрофия Эмери-Дрейфуса, тип наследования аутосомно-доминантный.

В 2016 г. на ЭКГ зарегистрирована АВ блокада 1 степени. При ХМ-ЭКГ выявлены периоды асистолии продолжительностью >3 секунд. Диагностирован синдром слабости синусового узла (синдром тахи-бради). Имплантирован ЭКС.

С 2017 г. отмечается повышение АД до 200/110 мм рт.ст., назначен лозартан 25 мг в сутки (ингибиторы ангиотензинпревращающего фактора не переносит в связи с развитием кашля). В июне 2018 г. — головокружение, нарушение речи по типу дизартрии, нарастание неврологической симптоматики в виде присоединения моторной афазии и правостороннего умеренного гемипареза. При компьютерной томографии головного мозга очаговое поражение вещества головного мозга не выявлено, в динамике описана зона ишемии в обоих полушариях мозжечка, диагностирован ишемический инсульт в вертебробазилярной системе и бассейне левой средней мозговой артерии. При компьютерной томографии головного мозга от 2020 г. выявлены кистозно-глиозные изменения полушарий мозжечка, левой лобно-височной области. Рекомендована антикоагулянтная терапия.

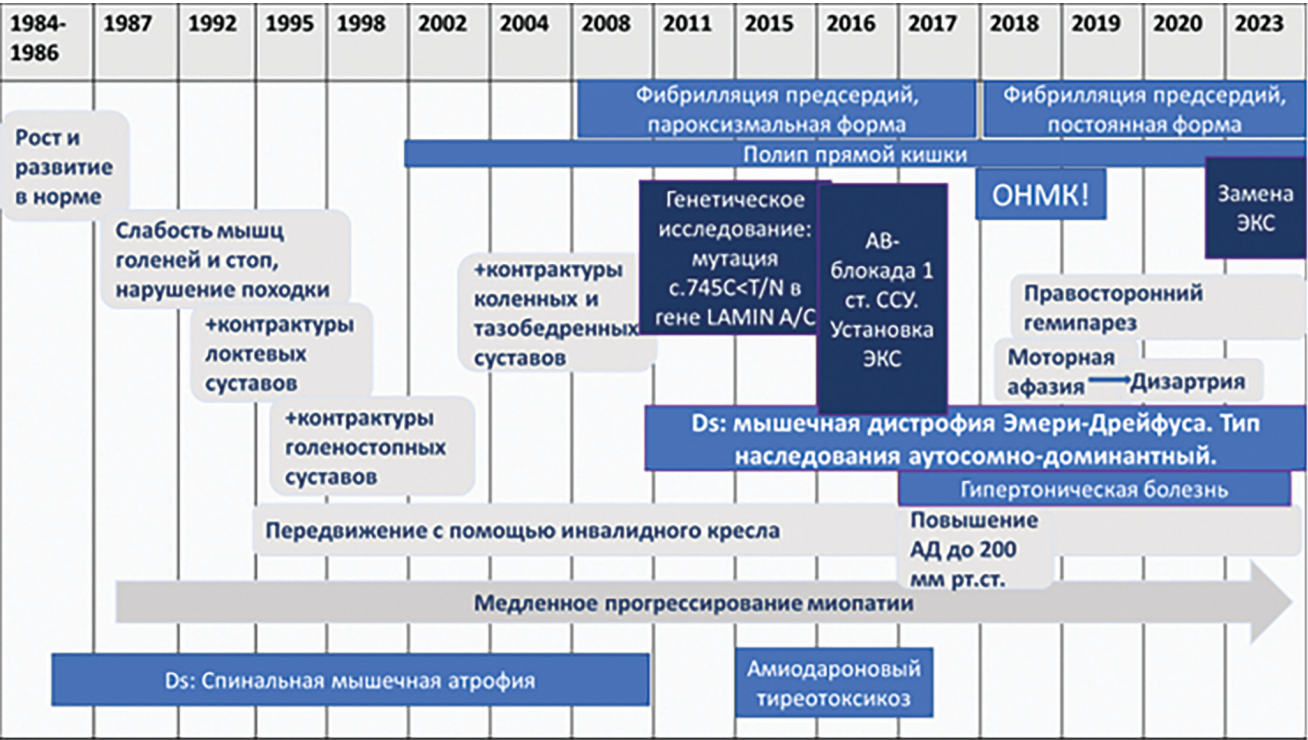


Рисунок 4. Анамнез пациентки

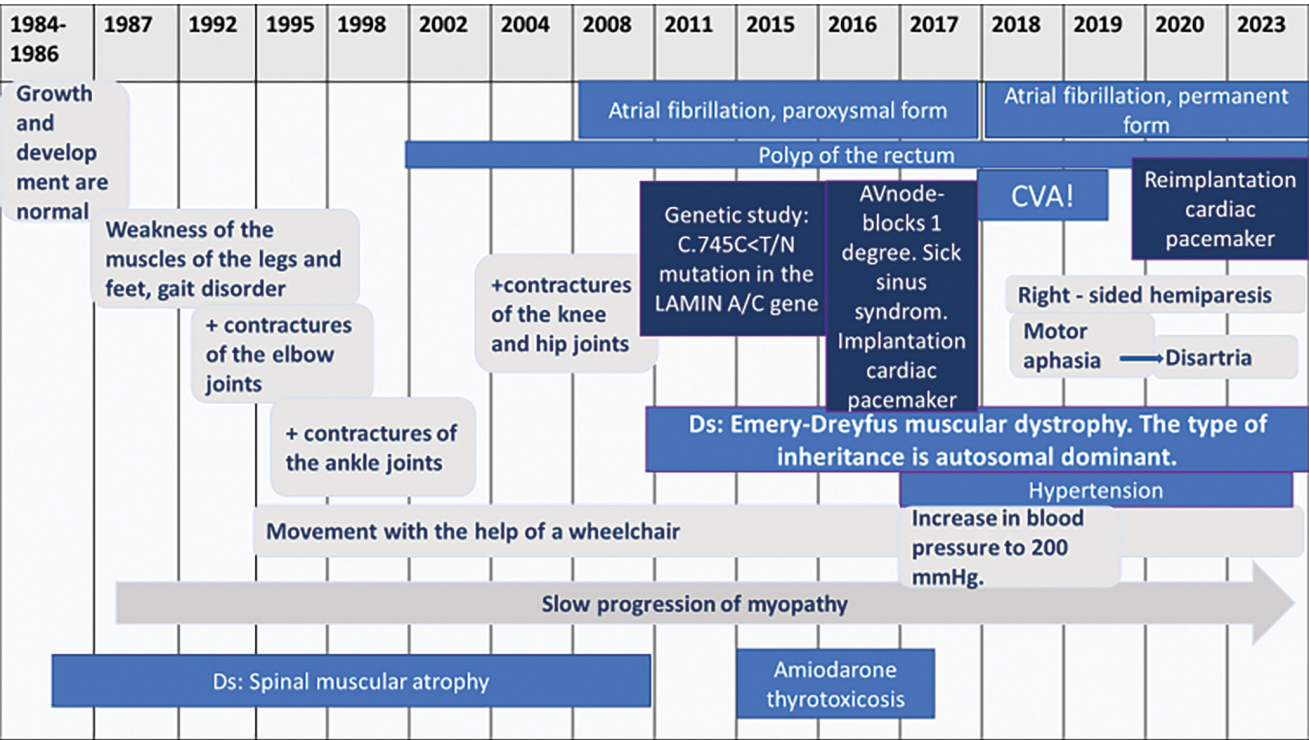


Figure 4. Patient's anamnesis

В июне 2023 г. отмечена аварийная работа ЭКС: истощение элементов питания, перелом предсердного электрода. Проведена реимплантация двухкамерного ЭКС BIOTRONIK в режиме DDD-60.

В сентябре 2023 г. в возрасте 40 лет обратилась к кардиологу с жалобами на перебои в работе сердца, жгучие боли в левой половине грудной клетки на фоне повышения АД до 150/100 мм рт.ст. без связи с физической нагрузкой, купирующиеся приемом нитроглицерина или проходящие самостоятельно в течение 5 минут. При объективном осмотре общее состояние удовлетворительное. Передвигается на инвалидном кресле-коляске, самостоятельно пересаживается на прикроватный туалет, принимает пищу (рисунок 5). Кожа и видимые слизистые бледной окраски, нормальной влажности. Индекс массы тела — 11 кг/м². В неврологическом статусе обращает на себя внимание легкая сглаженность правой носогубной складки, снижение слуха справа, умеренная дизартрия с атрофией мышц языка. Тетрапарез с выраженной гипотрофией мышц тазово-перианальной группы, плечевого пояса (с формированием симптома «крылатовидных лопаток») и проксимальных отделов верхних и нижних конечностей. Снижение силы в проксимальных отделах руки до 3 баллов, в кисти справа — до 3 баллов, слева — 4 балла, в проксимальных и дистальных мышцах ног — до 3 баллов с формированием патологической варусной установки стоп. Сгибательные контрактуры в локтевых суставах до 110, в правом коленном суставе — до 90, в левом — до 140 градусов. Сухожильные рефлексы вызываются с бицепса с двух сторон, остальные — торпидные. По шкале Рэнкин 4 балла. Дыхание самостоятельное, свободное, аускультативно ослаблено в нижних отделах



Рисунок 5. Фото пациентки в 40 лет (Все материалы размещены с согласия пациентки)
Figure 5. Patient's photo 40 years old (All materials are posted with the patient's consent)

легких с двух сторон. Сатурация 98 %. Область сердца визуально не изменена. При аускультации сердца тоны сердца приглушены, ритм неправильный, систолический шум в проекции трикуспидального клапана с проведением в правую подмышечную область, усиливающийся на вдохе. ЧСС 69 в мин, дефицита пульса нет. Артериальное давление 115/65 мм рт. ст. Живот мягкий, безболезненный, симметричный, участвует в акте дыхания. Стул регулярный, без особенностей. Мочеиспускание самостоятельное. Дизурии нет.

В биохимическом анализе крови обращает на себя внимание уровень липопротеинов низкой плотности 2,3 ммоль/л, который не соответствует целевому

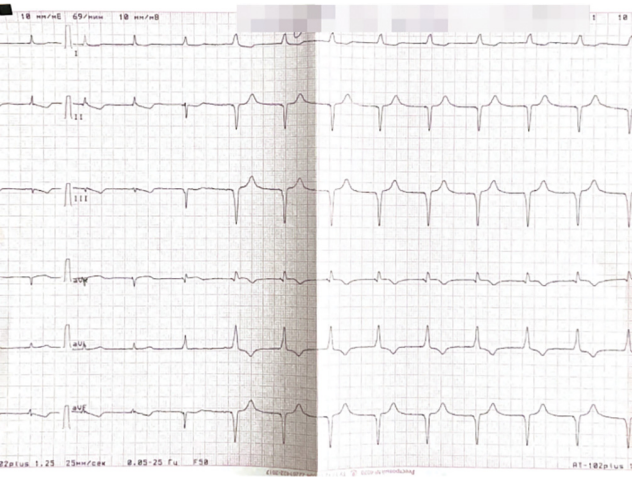


Рисунок 6. ЭКГ от сентября 2023 года
Figure 6. ECG from September 2023

Таблица 2. Показатели ЭХО-КГ с 2017 по 2023 гг.

Показатели ЭХО-КГ	2017 г.	2020 г.	2023 г.
Т _{МЖП} , см	0,7	0,8	0,55
Т _{ЗСЛЖ} , см	1,0	0,8	0,55
КДО ЛЖ, мл	79	-	46
КСО ЛЖ, мл	32	-	15
ФВ ЛЖ, %	60	69	66
КСР ЛЖ, см	3,8	2,1	2,51
КДР ЛЖ, см	4,2	3,6	4,59
ПП, см	3,9х3,6	4,0х3,5	4,54х4,79
V ПП, мл	33	44	59
ЛП, см	3,3	3,6	3,75
V ЛП, мл	38	40	57
КДР ПЖ, см	2,5	2,5	2,37
СДЛА, мм Нг	28	33	39
Допплеро- графия	MP I ст.	MP I ст.	MP I ст.
	ТР II ст.	ТР II ст.	ТР III ст.
	ЛР I ст.	ЛР I ст.	ЛР I ст.

Примечание: ТМЖП — толщина межжелудочковой перегородки; ТЗСЛЖ — толщина задней стенки левого желудочка; КДО — конечно-диастолический объём; КСО — конечно-систолический объём; ФВ ЛЖ — фракция выброса левого желудочка; КСР — конечно-систолический размер; КДР — конечно-диастолический размер; ПП — правое предсердие; ЛП — левое предсердие; V — объём; КДР ПЖ — конечно-диастолический размер правого желудочка; СДЛА — систолическое давление легочной артерии; MP, TP, LP — митральная, трикуспидальная, легочная регургитации; ст. — степени

при очень высоком риске ССО у данной пациентки (<1,4 ммоль/л). Общая креатинфосфокиназа 27 Ед/л сохраняется в пределах референсных значений, что не является исключением при ЭДМД (норма <165 Ед/л). NTproBNP 145 пг/мл (норма <125 пг/мл, при ХСН <300 пг/мл).

На ЭКГ зарегистрирован АВ ритм, с 3-го комплекса — ритм ЭКС, ЧСС 69 уд/мин, изменения миокарда в нижней стенке левого желудочка (рисунок 6).

При ЭХО-КГ с 2017 по 2023 гг. (таблица 2) отмечается уменьшение объёма левого желудочка, увеличение предсердий, систолического давления в легочной артерии, прогрессирование трикуспидальной регургитации, обусловленной нарушением смыкания створок клапана из-за электрода ЭКС (рисунок 7а, 7б).

Учитывая жалобы, данные анамнеза, клинической картины, результаты инструментальных и лабораторных методов исследования, у пациентки можно сформулировать диагноз:

Основное заболевание: Прогрессирующая мышечная дистрофия Эмери-Дрейфуса, аутосомно-доминантная форма, генетическое исследование от 2011 г.: мутация с.745C>Т в гене LMNA, связанная с LMNA-КМП.

Фоновое заболевание: Артериальная гипертензия 3 степени, контролируемая, риск ССО очень высокий. Дислипидемия IIВ типа.

Осложнения: 1. Синдром слабости синусового узла (синдром тахи-бради форма). АВ-блокада 1 степени. Постоянная ЭКС от 2016 г., реимплантация ЭКС BIO-TRONIK от 06.2023 г. в режиме DDD-60.

2. Фибрилляция предсердий, постоянная форма. EHRA IIA. CHA2DS2-VASC 4 балла. HAS-BLED 3 балла.

Таблица 2. Echocardiography parameters from 2017 to 2023

Echo parameter	2017	2020	2023
IVSTd, cm	0.7	0.8	0.55
LV PWTd, cm	1.0	0.8	0.55
LV EDV, ml	79	-	46
LV ESV, ml	32	-	15
LV EF, %	60	69	66
LV ESD, cm	3.8	2.1	2.51
LV EDD, cm	4.2	3.6	4.59
RA, cm	3.9х3.6	4.0х3.5	4.54х4.79
RA V, ml	33	44	59
LA, cm	3.3	3.6	3.75
LA V, ml	38	40	57
RV EDD, cm	2.5	2.5	2.37
PASP, mm Hg	28	33	39
Doppler ECHO	MR I	MR I	MR I
	TR II	TR II	TR III
	PR I	PR I	PR I

Note: IVSTd — thickness of the interventricular septum in the diastole; LV — left ventricle, PWTd — thickness of the posterior wall in the diastole; EDV — end-diastolic volume; ESV — end-systolic volume; EF — ejection fraction; ESD — end-systolic dimension; EDD — end-diastolic dimension; RA — right atrium; LA — left atrium; V — volume; RV — right ventricle; PASP — systolic pressure of the pulmonary artery; MR — mitral regurgitation, TR — tricuspid regurgitation, PR — pulmonary regurgitation

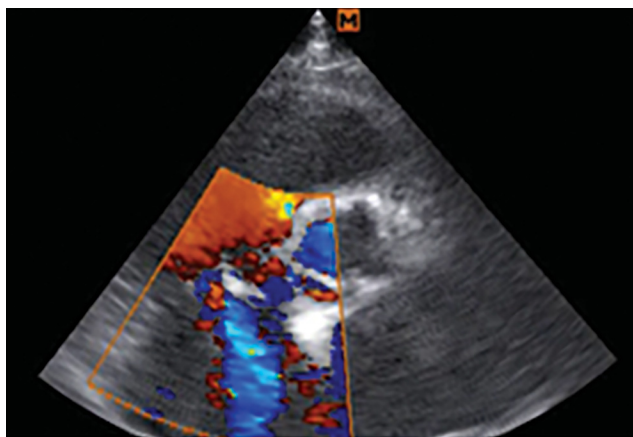


Рисунок 7а. Парастеральная позиция по короткой оси. Режим цветового доплеровского картирования. Синим цветом показан поток трикуспидальной регургитации

Figure 7a. Parasternal short axis view. Color Doppler mapping mode. Tricuspid regurgitation (Blue flow)

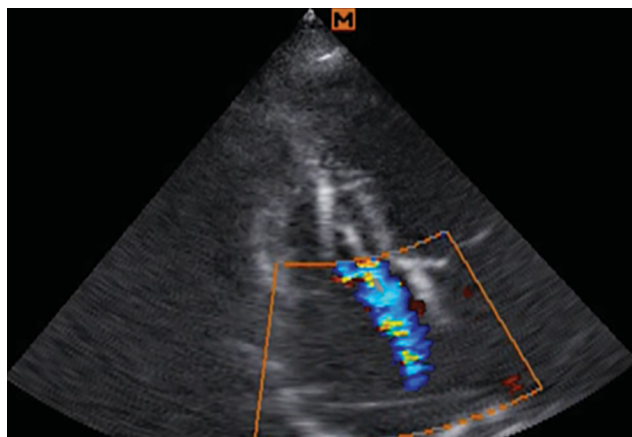


Рисунок 7б. Апикальная четырехкамерная позиция. Режим цветового доплеровского картирования. Синим цветом показан поток трикуспидальной регургитации

Figure 7b. Apical four-chamber view. Color Doppler mapping mode. Tricuspid regurgitation (Blue flow)

3. Последствия перенесенного ОНМК по ишемическому типу в вертебробазилярной системе и в бассейне левой средней мозговой артерии от 2018 г., кардиоэмболический патогенетический вариант.

По классификации MOGES, данный вариант LMNA-КМП можно представить как [26]:

$M_{ND[AF, AVB]} O_{HM} G_{AD} E_{G} LMNAc.745C<T/N S_{A-I}$

По классификации MORAL-STAGE [52]:

$M_{ND[AVB, AF]} O_{H+M} R_{LVTA(SCD)} - 11,9\%, HF - 3,9\%-1 \text{ y.o.}, 10,2\% - 3 \text{ y.o.} A_{27} L_I$
 $S_{I-1} T_{S[AF+PM]} A_{AF+AVB} G_{AD} E_{G} LMNAc.745C<T/N$

У данной пациентки со временем высоко вероятно развитие ХСН: 3,9% в течение 1 года, 10,2% — в течение 3 лет. Риск возникновения опасных для жизни желудочковых тахикардий в течение 5 лет — 12,6%.

Рекомендовано продолжение гипотензивной терапии (лозартан 50 мг в сутки), антикоагулянтной терапии (апиксабан 2,5 мг 2 раза в сутки). Ивабрадин 5 мг заменен на небиволол 2,5 мг в сутки. К терапии добавлена гиполипидемическая терапия — питавастатин 4 мг в сутки.

Таким образом, у пациентки имеется характерная для ЭДМД триада симптомов. При тщательном сборе анамнеза и по данным осмотра, отмечались медленное прогрессирование симптоматики мышечной слабости и гипотрофии, раннее возникновение контрактур суставов, а также нарушения ритма и проводимости. Это позволило предположить наличие генетически обусловленного кардионеврологического заболевания, провести генетическое исследование, по результатам которого был установлен окончательный диагноз ЭДМД с формированием LMNA-КМП.

Заключение

Мышечная дистрофия Эмери-Дрейфуса 2 типа и другие ламинопатии — это редкие заболевания, которых объединяет мутации в гене LMNA, харак-

теризующиеся схожими фенотипами поражения сердца — LMNA-КМП.

Представлен клинический пример, в котором отражены аспекты клинического течения заболевания, определена и классифицирована КМП согласно последним рекомендациям Европейского кардиологического сообщества, MOGES, MORAL-STAGE, рассчитаны риски развития ХСН, ВСС для данной пациентки.

Несмотря на недостаточную изученность редких генетических заболеваний, при ведении пациентов целесообразно учитывать общепринятые стратегии профилактики ССО, в т.ч. своевременно назначать антикоагулянтную терапию при ФП для профилактики ТЭО, учитывая высокие риски нарушений проводимости, ЖЖТА, ВСС, рассматривать раннюю установку ЭКС/ИКД/СРТ для сохранения качества жизни и улучшения прогноза. Ведение пациентов с ЭДМД и LMNA-КМП требует участия мультидисциплинарной команды, включающей невролога, кардиолога, аритмолога, реабилитолога, терапевта, ортопеда, генетика и др.

Вклад авторов:

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

Резник Е.В.: научное руководство, разработка концепции, написание текста рукописи, сбор данных и обработка материала

Ковалева А.А.: разработка концепции, написание текста рукописи, сбор данных и обработка материала, предоставление иллюстраций, взаимодействие с редакцией в процессе подготовки публикации и печати

Шурдумова М.Х.: анализ научной работы, доработка текста, итоговые выводы, критический пересмотр статьи на предмет важного интеллектуального содержания

Емельянович Д.Е.: сбор данных, доработка текста, итоговые выводы, критический пересмотр статьи на предмет важного интеллектуального содержания

Смирнов А.П.: научное руководство, критический пересмотр статьи на предмет важного интеллектуального содержания

Воинова В.Ю.: научное руководство, анализ научной работы, доработка текста, итоговые выводы, критический пересмотр статьи на предмет важного интеллектуального содержания

Author contribution:

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

Resnik E.V.: scientific guidance, concept development, writing the text of the article, data collection and material processing

Kovaleva A.A.: concept development, writing the text of the article, data collection and processing of the material, communication with the patient, providing illustrations, interaction with the editorial board in the process of preparing the publication and printing

Shurdumova M.Kh.: analysis of scientific work, revision of the text, final conclusions, critical revision of the article for important intellectual content.

Emelyanovich D.E.: data collection, revision of the text, final conclusions, critical revision of the article for important intellectual content

Smirnov A.P.: scientific guidance, critical revision of the article for important intellectual content

Voinova V.Y.: scientific guidance, analysis of scientific work, revision of the text, final conclusions, critical revision of the article for important intellectual content

Список литературы/References:

- De-Ann M Pillers, Nicholas H Von Bergen. Emery-Dreifuss muscular dystrophy: a test case for precision medicine. *The Application of Clinical Genetics*. Feb. 24. 2016; 9: 27-32. doi: 10.2147/TACG.S75028
- Wang S, Peng D. Cardiac Involvement in Emery-Dreifuss Muscular Dystrophy and Related Management Strategies. *Int Heart J*. 2019 Jan 25;60(1):12-18. doi: 10.1536/ihj.17-604. Epub 2018 Dec 5. PMID: 30518714.
- Agnieszka Madej-Pilarczyk. Clinical aspects of Emery-Dreifuss muscular dystrophy. *Journal Nucleus* 2018; 9: 314-320. doi: 10.1080/19491034.2018.1462635
- Jonathan T. Lu, Antoine Muchir, Peter L. Nagy et al. LMNA cardiomyopathy: cell biology and genetics meet clinical medicine. *Dis Model Mech*. 2011; 4(5): 562–568. doi.org/10.1242/dmm.006346
- Catalog of Genes and Diseases from OMIM: Emery-Dreifuss muscular dystrophy 1, X-linked; EDMD1. [Electronic resource]. URL: <https://omim.org/entry/310300>. (date of the application: 10.08.2024).
Emery-Dreifuss muscular dystrophy 2, Autosomal dominant; EDMD2. [Electronic resource]. URL: <https://omim.org/entry/181350>. (date of the application: 10.08.2024).
Emery-Dreifuss muscular dystrophy 3, Autosomal recessive; EDMD3 <https://omim.org/entry/616516>. (date of the application: 10.08.2024).
Emery-Dreifuss muscular dystrophy 4, Autosomal dominant; EDMD4. [Electronic resource]. URL: <https://omim.org/entry/612998>. (date of the application: 10.08.2024).
Emery-Dreifuss muscular dystrophy 5, Autosomal dominant; EDMD5. [Electronic resource]. URL: <https://omim.org/entry/612999>. (date of the application: 10.08.2024).
Emery-Dreifuss muscular dystrophy 6, X-linked; EDMD6. [Electronic resource]. URL: <https://omim.org/entry/300163>. (date of the application: 10.08.2024).
Emery-Dreifuss muscular dystrophy 7, Autosomal; EDMD7. [Electronic resource]. URL: <https://omim.org/entry/614302>. (date of the application: 10.08.2024)
- Emery-Dreifuss muscular dystrophy — Genetic Testing Registry [Electronic resource]. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/gtr/conditions/C0410189/>. (date of the application: 10.08.2024).
- Haque, F., Mazzeo, D., Patel, J. T., et al. Mammalian SUN protein interaction networks at the inner nuclear membrane and their role in laminopathy disease processes. *J. Biol. Chem*. 2010; 285: 3487-3498. doi: 10.1074/jbc.M109.071910
- Bione S, Maestrini E, Rivella S et al. Identification of a novel X-linked gene responsible for Emery-Dreifuss muscular dystrophy. *Nat Genet*. 1994 Dec; 8(4): 323-7. doi: 10.1038/ng1294-323.
- Coutinho HD, Falcão-Silva VS, Gonçalves GF et al. Molecular ageing in progeroid syndromes: Hutchinsonin-Gilford progeria syndrome as a model. *Immun Ageing*. 2009 Apr 20; 6: 4. doi: 10.1186/1742-4933-6-4.
- Bonne G, Di Barletta MR, Varnous S et al. Mutations in the gene encoding lamin A/C cause autosomal dominant Emery-Dreifuss muscular dystrophy. *Nat Genet*. 1999 Mar; 21(3): 285-8. doi: 10.1038/6799.
- Holaska JM. Emerin and the nuclear lamina in muscle and cardiac disease. *Circ Res*. 2008 Jul 3; 103(1): 16-23. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.108.172197.
- van Berlo JH, de Voogt WG, van der Kooij AJ et al. Meta-analysis of clinical characteristics of 299 carriers of LMNA gene mutations: do lamin A/C mutations portend a high risk of sudden death? *J Mol Med (Berl)*. 2005 Jan; 83(1): 79-83. doi: 10.1007/s00109-004-0589-1.
- Crasto S, My I, Di Pasquale E. The Broad Spectrum of LMNA Cardiac Diseases: From Molecular Mechanisms to Clinical Phenotype. *Front Physiol*. 2020 Jul 3; 11: 761. doi: 10.3389/fphys.2020.00761.
- Rosario KF, Karra R, Amos K et al. LMNA Cardiomyopathy: Important Considerations for the Heart Failure Clinician. *J Card Fail*. 2023 Dec; 29(12): 1657-1666. doi: 10.1016/j.cardfail.2023.08.016.
- Wolf CM, Wang L, Alcalai R et al. Lamin A/C haploinsufficiency causes dilated cardiomyopathy and apoptosis-triggered cardiac conduction system disease. *J Mol Cell Cardiol*. 2008 Feb; 44(2): 293-303. doi: 10.1016/j.yjmcc.2007.11.008.
- Lee J, Termglinchan V, Diecke S et al. Activation of PDGF pathway links LMNA mutation to dilated cardiomyopathy. *Nature*. 2019 Aug; 572(7769): 335-340. doi: 10.1038/s41586-019-1406-x.
- Shah PP, Lv W, Rhoades JH et al. Pathogenic LMNA variants disrupt cardiac lamina-chromatin interactions and de-repress alternative fate genes. *Cell Stem Cell*. 2021 May 6; 28(5): 938-954.e9. doi: 10.1016/j.stem.2020.12.016.
- Zhang M, Chen J, Si D et al. Whole exome sequencing identifies a novel EMD mutation in a Chinese family with dilated cardiomyopathy. *BMC Med Genet*. 2014 Jul 5; 15: 77. doi: 10.1186/1471-2350-15-77.
- Mah JK, Korngut L, Fiest KM et al. A Systematic Review and Meta-analysis on the Epidemiology of the Muscular Dystrophies. *Can J Neurol Sci*. 2016 Jan; 43(1): 163-77. doi: 10.1017/cjn.2015.311.
- Bonne G, Leturcq F, Ben Yaou R. Emery-Dreifuss Muscular Dystrophy. 2004 Sep 29. [Electronic resource]. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1436/> (date of the application: 10.08.2024).
- Menezes, L.B. Waddell, F.J. Evesson et al. Importance and challenge of making an early diagnosis in LMNA-related muscular dystrophy. *Neurology*. Apr 2012; 78(16): 1258-1263. doi: 10.1212/WNL.0b013e318250d839
- Maggi L, Carboni N, Bernasconi P. Skeletal Muscle Laminopathies: A Review of Clinical and Molecular Features. *Cells*. 2016 Aug 11; 5(3):33. doi.org/10.3390/cells5030033.
- Lin HT, Liu X, Zhang W et al. Muscle Magnetic Resonance Imaging in Patients with Various Clinical Subtypes of LMNA-Related Muscular Dystrophy. *Chin Med J (Engl)*. 2018 Jun 20; 131(12): 1472-1479. doi: 10.4103/0366-6999.233957.

24. Deconinck N, Dion E, Ben Yaou R. Differentiating Emery-Dreifuss muscular dystrophy and collagen VI-related myopathies using a specific CT scanner pattern. *Neuromuscul Disord*. 2010 Aug; 20(8): 517-23. doi: 10.1016/j.nmd.2010.04.009.
25. Sommerville RB, Vincenti MG, Winborn K et al. Diagnosis and management of adult hereditary cardio-neuromuscular disorders: A model for the multidisciplinary care of complex genetic disorders. *Trends Cardiovasc Med*. 2017 Jan; 27(1): 51-58. doi: 10.1016/j.tcm.2016.06.005.
26. Marchel M, Madej-Pilarczyk A, Tyminska A et al. Echocardiographic Features of Cardiomyopathy in Emery-Dreifuss Muscular Dystrophy. *Cardiol Res Pract*. 2021 Feb 4; 2021: 8812044. doi.org/10.1155/2021/8812044.
27. Feingold B, Mahle WT, Auerbach S et al. Management of Cardiac Involvement Associated With Neuromuscular Diseases: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation*. 2017 Sep 26; 136(13): 200-231. doi: 10.1161/CIR.0000000000000526.
28. Arbelo E, Protonotarios A, Gimeno JR et al. 2023 ESC Guidelines for the management of cardiomyopathies. *Eur Heart J*. 2023 Oct 1; 44(37): 3503-3626. doi: 10.1093/eurheartj/ehad194.
29. Wożakowska-Kapton B., Bąkowski D. Atrial paralysis due to progression of cardiac disease in a patient with Emery–Dreifuss muscular dystrophy. *Cardiol J* 2011; 18: 2: 189–193. [Electronic resource]. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21432827/> (date of the application: 10.08.2024).
30. Achmad C, Zada A, Affani M, et al. A novel de novo mutation in Lamin A/C gene in Emery Dreifuss Muscular Dystrophy patient with atrial paralysis. *J Atr Fibrillation*. 2017 Apr 30; 9(6): 1511. doi.org/10.4022/jafib.1511.
31. Lazarte J, Jurgens SJ, Choi SH et al. LMNA Variants and Risk of Adult-Onset Cardiac Disease. *J Am Coll Cardiol*. 2022 Jul 5; 80(1): 50-59. doi: 10.1016/j.jacc.2022.04.035.
32. Smith GC, Kinali M, Prasad SK et al. Primary myocardial dysfunction in autosomal dominant EDMD. A tissue doppler and cardiovascular magnetic resonance study. *J Cardiovasc Magn Reson*. 2006; 8(5): 723-30. doi: 10.1080/10976640600723862.
33. Harrison JL, Sohns C, Linton NW et al. Repeat left atrial catheter ablation: cardiac magnetic resonance prediction of endocardial voltage and gaps in ablation lesion sets. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2015 Apr; 8(2): 270-8. doi: 10.1161/CIRCEP.114.002066.
34. Nallamilli BRR, Chakravorty S, Kesari A et al. Genetic landscape and novel disease mechanisms from a large LGMD cohort of 4656 patients. *Ann Clin Transl Neurol*. 2018 Dec 1; 5(12): 1574-1587. doi: 10.1002/acn3.649.
35. Park J, Oh HM, Park HJ, et al. Usefulness of comprehensive targeted multigene panel sequencing for neuromuscular disorders in Korean patients. *Mol Genet Genomic Med*. 2019 Oct; 7(10): e00947. doi.org/10.1002/mgg3.947.
36. Wahbi K, Ben Yaou R, Gandjbakhch E et al. Development and Validation of a New Risk Prediction Score for Life-Threatening Ventricular Tachyarrhythmias in Laminopathies. *Circulation*. 2019 Jul 23; 140(4): 293-302. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.118.039410.
37. Nakajima K, Aiba T, Makiyama T et al. Clinical Manifestations and Long-Term Mortality in Lamin A/C Mutation Carriers From a Japanese Multicenter Registry. *Circ J*. 2018 Oct 25; 82(11): 2707-2714. doi: 10.1253/circj.CJ-18-0339.
38. van Rijsingen IA, Arbustini E, Elliott PM et al. Risk factors for malignant ventricular arrhythmias in lamin a/c mutation carriers a European cohort study. *J Am Coll Cardiol*. 2012 Jan 31; 59(5): 493-500. doi: 10.1016/j.jacc.2011.08.078.
39. Мельник О.В., Малашичева А.Б., Фомичева Ю.В. и др. Клинико-диагностические сложности при ламинопатиях. *Российский кардиологический журнал*. 2019; 24(10): 72–77. doi: 10.15829/1560-4071-2019-10-72-77.
40. Melnik O.V., Malashicheva A.B., Fomicheva Yu.V. et al. Clinical and diagnostic difficulties in laminopathy. *Russian Journal of Cardiology*. 2019; 24(10): 72–77. doi: 10.15829/1560-4071-2019-10-72-77 [in Russian].
41. van Rijsingen IA, Bakker A, Azim D et al. Lamin A/C mutation is independently associated with an increased risk of arterial and venous thromboembolic complications. *Int J Cardiol*. 2013 Sep 20; 168(1): 472-7. doi: 10.1016/j.ijcard.2012.09.118.
42. Tremblay-Gravel M, Ichimura K, Picard K et al. Intrinsic Atrial Myopathy Precedes Left Ventricular Dysfunction and Predicts Atrial Fibrillation in Lamin A/C Cardiomyopathy. *Circ Genom Precis Med*. 2023 Feb; 16(1): e003480. doi: 10.1161/CIRCGEN.121.003480.
43. Finsterer J, Stöllberger C, Keller H. Arrhythmia-related workup in hereditary myopathies. *J Electrocardiol*. 2012 Jul-Aug; 45(4): 376-384. doi: 10.1016/j.jelectrocard.2012.02.003.
44. Heller SA, Shih R, Kalra R et al. Emery-Dreifuss muscular dystrophy. *Muscle Nerve*. 2020 Apr; 61(4): 436-448. doi: 10.1002/mus.26782.
45. Epstein AE, DiMarco JP, Ellenbogen KA et al. 2012 ACCF/AHA/HRS focused update incorporated into the ACCF/AHA/HRS 2008 guidelines for device-based therapy of cardiac rhythm abnormalities: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the Heart Rhythm Society. *J Am Coll Cardiol*. 2013 Jan 22; 61(3): 6-75. doi: 10.1016/j.jacc.2012.11.007.
46. Kumar S, Androulakis AF, Sellal JM et al. Multicenter Experience With Catheter Ablation for Ventricular Tachycardia in Lamin A/C Cardiomyopathy. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2016 Aug; 9(8): 004357. doi.org/10.1161/CIRCEP.116.004357.
47. Sidhu K, Han L, Picard KCI et al. Ventricular tachycardia in cardiomyopathy: Characteristics and considerations for device programming. *Heart Rhythm*. 2020 Oct; 17(10): 1704-1710. doi: 10.1016/j.hrthm.2020.05.023.
48. Sidhu K, Castrini AI, Parikh V et al. The response to cardiac resynchronization therapy in LMNA cardiomyopathy. *Eur J Heart Fail*. 2022 Apr; 24(4): 685-693. doi: 10.1002/ehf.2463.
49. Towbin JA, McKenna WJ, Abrams DJ et al. 2019 HRS expert consensus statement on evaluation, risk stratification, and management of arrhythmogenic cardiomyopathy. *Heart Rhythm*. 2019 Nov; 16(11): 301-372. doi: 10.1016/j.hrthm.2019.05.007.
50. Dell'Amore A, Botta L, Martin Suarez S et al. Heart transplantation in patients with Emery-Dreifuss muscular dystrophy: case reports. *Transplant Proc*. 2007 Dec; 39(10): 3538-40. doi: 10.1016/j.transproceed.2007.06.076.
51. Atsuki En, Hanumakumar Bogireddi, Briana Thomas, et al. Pervasive nuclear envelope ruptures precede ECM signaling and disease onset without activating cGAS-STING in Lamin-cardiomyopathy mice. *Cell Reports*. 2024 June 25; 43(6): 114284. doi: 10.1016/j.celrep.2024.114284.
52. MacRae CA, Taylor MRG, Mestroni L, et al. Efficacy and Safety of ARRY-371797 in LMNA-Related Dilated Cardiomyopathy: A Phase 2 Study. *Circ Genom Precis Med*. 2023 Feb; 16(1): e003730. doi.org/10.1161/CIRCGEN.122.003730.
53. Резник Е.В., Нгуен Т.Л., Устюжанин Д.В., и др. «Красные флаги» диагностики инфильтративных заболеваний сердца. *Российский кардиологический журнал*. 2023;28(15):5259. <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2023-5259>.
54. Reznik E.V., Nguyen T.L., Ustyuzhanin D.V., et al. Red flags to diagnose infiltrative cardiomyopathies. *Russian Journal of Cardiology*. 2023; 28(15): 5259. <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2023-5259> [in Russian].

Информация об авторах

Резник Елена Владимировна  — д.м.н., доцент, заведующий кафедрой пропедевтики внутренних болезней лечебного факультета / Института клинической медицины ФГАОУ ВО РНИМУ имени Н.И. Пирогова, врач-кардиолог, терапевт, врач функциональной диагностики ГБУЗ ГКБ № 31 им. Акад. Г.М. Савельевой ДЗМ, Москва, e-mail: elenaresnik@gmail.com, ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0001-7479-418X>

Анастасия Алексеевна Ковалёва — старший лаборант кафедры пропедевтики внутренних болезней лечебного факультета ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва, e-mail: platina17_10@mail.ru, ORCID ID: <http://orcid.org/0009-0002-7711-1836>

Марина Хасановна Шурдумова — к.м.н., доцент кафедры неврологии нейрохирургии и медицинской генетики ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России», заведующий отделением неврологии для больных с ОНМК ГБУЗ «ГКБ № 31 им. акад. Г.М. Савельевой ДЗМ», Москва, e-mail: dr_shurdumova@mail.ru, ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0003-4639-7237>

Дмитрий Евгеньевич Емельянович — к.м.н., заведующий отделением кардиологии ГБУЗ «ГКБ № 31 им. акад. Г.М. Савельевой ДЗМ», Москва, e-mail: dmitryemel@mail.ru

Андрей Павлович Смирнов — главный врач, врач-невролог ГБУЗ «ГП № 212 ДЗМ», доцент кафедры неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики лечебного факультета ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России», Москва, e-mail: gp212@zdrav.mos.ru, ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0002-9979-4140>

Воинова Виктория Юрьевна — д.м.н., заведующая отделом клинической генетики Научно-исследовательского клинического института педиатрии и детской хирургии имени академика Ю.Е. Вельтищева ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, заведующая кафедрой общей и медицинской генетики Медико-биологического факультета ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, Москва, e-mail: vivoinova@yandex.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-8491-0228>

Information about the authors

Elena V. Reznik  — MD, Head of the Department of Propedeutics of Internal Diseases of the medical faculty/Institution of Clinical Medicine of the Russian national research medical University named after N.I. Pirogov of the Ministry of healthcare of the Russian Federation, Moscow; Cardiologist of the GBUZ «City Clinical Hospital № 31» named after. Acad-

emician G.M. Savelyeva of Healthcare Department of Moscow, Moscow, e-mail: elenaresnik@gmail.com, ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0001-7479-418X>

Anastasia A. Kovaleva — Senior laboratory assistant of the Department of Propaeudetics of Internal Diseases of the Faculty of Medicine of the Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education "N.I. Pirogov Russian National Research Medical University" of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, e-mail: platina17_10@mail.ru, ORCID ID: <http://orcid.org/0009-0002-7711-1836>

Marina Kh. Shurdumova — PhD, Associate Professor of the Department of Neurology, Neurosurgery and Medical Genetics of the Pirogov Russian National Research Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation, Head of the Department of Neurology for Patients with Acute Cerebrovascular Accidents of the City Clinical Hospital No. 31 named after Academician G.M. Savelyeva, Moscow, e-mail: dr_shurdumova@mail.ru, ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0003-4639-7237>

Dmitriy E. Emelyanovich — PhD, Head of the Cardiology Department, State Budgetary Healthcare Institution "City Clinical Hospital No. 31 named after Academician G.M. Savelyeva, Department of Health of the City of Moscow", Moscow, e-mail: dmitryemel@mail.ru

Andrey P. Smirnov — Chief physician, neurologist of the State Budgetary Healthcare Institution "GP No. 212 of the Health Department of the City of Moscow", Associate Professor of the Department of Neurology, Neurosurgery and Medical Genetics of the Faculty of Medicine of the Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education "N.I. Pirogov Russian National Research Medical University of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation", Moscow, e-mail: gp212@zdrav.mos.ru, ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0002-9979-4140>

Victoria Y. Voinova — MD, PhD, Head of the Department of Clinical Genetics, Research Clinical Institute of Pediatrics and Pediatric Surgery named after Academician Yu.E. Veltishchev Federal State Autonomous Educational Institution of Russian National Research Medical University named after. N.I. Pirogova, Ministry of Health of Russia, Head of the Department of General and Medical Genetics, Faculty of Medical Biology, Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education Russian National Research Medical University named after. N.I. Pirogov, Ministry of Health of Russia, Moscow, e-mail: vivoinova@yandex.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-8491-0228>

 Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

Комментарий от пациентки:

Я родилась в Пензе, но в возрасте 23 лет уехала в Москву, где живу уже 15 лет. Ранее училась в ПФ МНЭПУ на психолога, но по профессии работать не стала. В какой-то момент я поняла, что не хочу слушать жалобы абсолютно здоровых и благополучных людей. На этом я не остановилась, в 2016 году отучилась на имидж-стилиста, а в этом году постигла азы профессии, популярность которой растёт день ото дня — SMM-специалист. Ещё я всегда организовывала концерты в детских домах своими силами. После — это стало моей профессией, я работала менеджером проектов в благотворительном фонде 15 лет.

В инвалидной коляске я оказалась в возрасте 11 лет. У меня генетическое заболевание, мышечная дистрофия, но это никогда не мешало мне в общении с людьми. Так, в детстве я дружила со всеми ребятами, которые меня окружали. Мы вместе гуляли, лазали в детский сад за яблоками, катались на каруселях. У нас было счастливое детство!

В коляску я села постепенно, но принять не могла её и себя в ней больше года. Но спустя время поняла, что другого выхода нет. Даже передвигаясь таким образом, можно жить интересно и счастливо.

Людям, которые никогда не сидели в инвалидной коляске, я была хотела напомнить о том, что мы не отличаемся от Вас! Просто нуждаемся в большем удобстве по жизни. Радует, когда вы не встаёте на наши парковочные места, не встаёте ногами на унитаз в спец. туалетах.

Если видите человек в коляске, не бойтесь спросить о том, нужна ли ему помощь. Не одергивайте детей, когда они проявляют интерес к людям с инвалидностью. Просто сумейте объяснить ребёнку, что мы передвигаемся по-другому. Будьте более чуткими, не бойтесь проявлять к нам любовь.



DOI: 10.20514/2226-6704-2024-14-5-394-400
УДК [616.98:578.828HIV]-06:616.61-002
EDN: KLLPEY



О.Н. Ветчинникова, В.П. Суслов, Я.А. Афанасьева, А.М. Фомин

ГБУЗ «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского» Минздрава Московской области, Москва, Россия

ТЯЖЕЛОЕ СОЧЕТАННОЕ ПОРАЖЕНИЕ ПОЧЕК У ВИЧ-ИНФИЦИРОВАННОЙ ПАЦИЕНТКИ, ПОЛУЧАВШЕЙ АНТИРЕТРОВИРУСНУЮ ТЕРАПИЮ (КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ)

O.N. Vetchinnikova, V.P. Suslov, Ya.A. Afanas'eva, A.M. Fomin

M.F. Vladimirsky Moscow Regional Clinical and Research Institute, Moscow, Russia

Severe Combined Kidney Injury in an Hiv-Infected Patient Receiving Antiretroviral Therapy (Clinical Observation)

Резюме

Спектр почечной патологии у лиц, инфицированных вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ), многообразен. Успешное применение антиретровирусной терапии (АРВТ) сопряжено с нефротоксическим эффектом некоторых препаратов. Представляем клиническое наблюдение тяжелого сочетанного поражения почек — хронической и острой болезни почек (ХБП, ОБП) — у пациентки с ВИЧ-инфекцией стадия 3 (субклиническая), длительно принимавшей трехкомпонентную схему АРВТ (комбинированный препарат с фиксированной дозой рилпивирин гидрохлорид, тенофовира диспроксил фумарат, эмтрицитабина (эвиплер)) и имевшей на момент начала лечения нормальную почечную функцию (расчетная скорость клубочковой фильтрации 69 мл/мин/1,73м²). У пациентки регистрировалось постепенное нарастание креатинина крови, она не наблюдалась нефрологом, ей не проводилась коррекция АРВТ. Через два года зарегистрированы артериальная гипертензия и гиперазотемия (креатинин крови 718 мкмоль/л). С учетом постепенного нарастания креатинина крови и длительного проведения АРВТ диагностирован хронический тубулоинтерстициальный нефрит, ХБП 5 ст., начата заместительная почечная терапия перитонеальным диализом. Через 9 мес. отмечено стойкое снижение и стабилизация креатинина крови в диапазоне 210-190 мкмоль/л, что свидетельствовало о перенесенной ОБП. Представленное наблюдение демонстрирует возможность развития тяжелого сочетанного поражения почек — ХБП и ОБП при проведении АРВТ у ВИЧ-инфицированной пациентки. Регулярный мониторинг функции почек и динамическое наблюдение нефрологом необходимы для предотвращения и своевременного выявления повреждения почек у ВИЧ-инфицированных пациентов и коррекции АРВТ.

Ключевые слова: вирус иммунодефицита человека (ВИЧ), антиретровирусная терапия, хроническая болезнь почек, острое повреждение почек/острая болезнь почек

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

Соответствие принципам этики

Пациент дал согласие на опубликование данных лабораторных и инструментальных исследований в статье «Тяжелое сочетанное поражение почек у ВИЧ-инфицированной пациентки, получавшей антиретровирусную терапию» для журнала «Архив внутренней медицины», подписав информированное согласие

Статья получена 21.04.2024 г.

Одобрена рецензентом 10.07.2024 г.

Принята к публикации 27.08.2024 г.

Для цитирования: Ветчинникова О.Н., Суслов В.П., Афанасьева Я.А. и др. ТЯЖЕЛОЕ СОЧЕТАННОЕ ПОРАЖЕНИЕ ПОЧЕК У ВИЧ-ИНФИЦИРОВАННОЙ ПАЦИЕНТКИ, ПОЛУЧАВШЕЙ АНТИРЕТРОВИРУСНУЮ ТЕРАПИЮ (клиническое наблюдение). Архив внутренней медицины. 2024; 14(5): 394-400. DOI: 10.20514/2226-6704-2024-14-5-394-400. EDN: KLLPEY

Abstract

Kidney injury in patients infected with the human immunodeficiency virus (HIV) has a diverse spectrum. Some antiretroviral therapy (ART) drugs have nephrotoxic effects. We present a clinical case of severe combined kidney injury — chronic kidney disease (CKD) and acute kidney disease (AKD) — in a patient with HIV infection. She was on long-term treatment with a fixed-dose combination of rilpivirine, tenofovir, and emtricitabine and had normal pre-treatment renal function (estimated glomerular filtration rate 69 mL/min/1.73m²). There was gradual increase in blood creatinine, but the patient did not visit a nephrologist and the ART was not changed. The patient was admitted to the nephrology department two years later because she had arterial hypertension and hyperazotemia (blood creatinine 718 µmol/L). Diagnosis: chronic tubulointerstitial nephritis, CKD G5 taking into account the gradual increase in blood creatinine during long-term ART. The patient was treated with peritoneal dialysis. There was persistent decrease and stabilization of blood creatinine (210-190 µmol/L) which indicated in AKD. The presented observation demonstrates that ART in an HIV-infected patient can lead to the development of severe combined chronic and acute kidney injury. HIV-infected patients receiving ART require regular monitoring of renal function and follow-up by a nephrologist

Key words: Human immunodeficiency virus (HIV), antiretroviral therapy, chronic kidney disease, acute kidney injury/acute kidney disease

Conflict of interests

The authors declare no conflict of interests

Sources of funding

The authors declare no funding for this study

Conformity with the principles of ethics

The patient consented to the publication of laboratory and instrumental research data in the article « Severe Combined Kidney Injury in an Hiv-Infected Patient Receiving Antiretroviral Therapy» for the journal «The Russian Archives of Internal Medicine» by signing an informed consent

Article received on 21.04.2024

Reviewer approved 10.07.2024

Accepted for publication on 27.08.2024

For citation: Vetchinnikova O.N., Suslov V.P., Afanas'eva Ya.A. et al. Severe Combined Kidney Injury in an Hiv-Infected Patient Receiving Antiretroviral Therapy (Clinical Observation). The Russian Archives of Internal Medicine. 2024; 14(5): 394-400. DOI: 10.20514/2226-6704-2024-14-5-394-400. EDN: KLLPEY

АД — артериальное давление; АРВТ — антиретровирусная терапия; ВИЧ — вирус иммунодефицита человека; ОКН — острый канальцевый некроз; ОПП — острое повреждение почек; ОБП — острая болезнь почек; ПД — перитонеальный диализ; рСКФ — расчетная скорость клубочковой фильтрации; ХБП — хроническая болезнь почек; CKD-EPI — Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration

Введение

Распространенность поражений почек у лиц, инфицированных вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ), в зависимости от географического региона варьирует в широком диапазоне, а спектр заболеваний почек — многообразен. Он включает гломерулярную патологию почек, среди которой реже встречается классическая ВИЧ-ассоциированная нефропатия, а чаще — иммунокомплексная патология почек, характеризующаяся полиморфизмом морфологических изменений почечной ткани, а также тубулоинтерстициальные и сосудистые поражения почек. Почечная патология может иметь первичное происхождение, обусловленное прямым цитопатическим воздействием ВИЧ на почечную ткань, или опосредованное — вследствие непрерывной антигенной стимуляции, образования антител к белкам ВИЧ и формирование депозитов иммунных комплексов в почках; вторичное происхождение почечной патологии связано с наличием коморбидной патологии, присоединением инфекционных и неинфекционных заболеваний, проведением антиретровирусной терапии (АРВТ), приемом нефротоксических лекарственных средств других классов. Клинические проявления первичной и вторичной почечной патологии при ВИЧ-инфекции сходны и представлены острым нефритическим и/или нефротическим синдромом, снижением почечной функции, артериальной гипертензией [1, 2].

К настоящему времени широкое внедрение АРВТ привело к достижению значительных успехов в лечении ВИЧ-инфекции. Появлению целого ряда антиретрови-

русных препаратов существенно изменили и характер течение ВИЧ-инфекции, переведя её в хроническую форму, и прогноз заболевания. Вместе с тем успешное применение АРВТ у ВИЧ-инфицированных пациентов принесло с собой новые «нефрологические» проблемы, прежде всего, связанные с нефротоксическим эффектом отдельных антиретровирусных препаратов, а также увеличением сопутствующей неинфекционной патологии, ассоциированной с развитием хронической болезни почек (ХБП): артериальной гипертензии, сахарного диабета, других сердечно-сосудистых заболеваний. Проведение АРВТ может вызвать самые разнообразные поражения почек: острое повреждение почек (ОПП), острый и хронический тубулоинтерстициальный нефрит, кристалл-индуцированную внутрисочечную обструкцию, тубулопатии, реже — синдром Фанкони, почечный несахарный диабет, нефролитиаз [3-6].

Серьезной почечной патологией, участвовавшей у ВИЧ-инфицированных пациентов на фоне активного проведения АРВТ, является ОПП. По данным недавно опубликованных метаанализов и систематических обзоров, частота ОПП среди ВИЧ-позитивных пациентов в Китае составила 12,5%, в Африке почти вдвое выше — 23,35%, [7, 8]. В ряде случаев наблюдается длительная персистенция признаков ОПП, указывающая на развитие острой болезни почек (ОБП). ОПП, ОБП и ХБП зачастую тесно переплетены: ХБП может предшествовать острой патологии почек, или развивается и прогрессирует после перенесенного ОПП/ОБП. Относительный риск развития ОПП/ОБП при наличии

ХБП у ВИЧ-инфицированных лиц высок. ОПП/ОБП в условиях ВИЧ-инфекции сопряжено с опасными для жизни пациентов осложнениями и является важнейшей причиной их госпитализации и смертности. Пути остро возникшей почечной патологии изучены недостаточно, но исследования в этой области показывают, что к предрасполагающим факторам относят сам ВИЧ, плохой контроль за ВИЧ-инфекцией, пожилой возраст, низкий уровень гемоглобина, побочные эффекты АРВТ, наличие или присоединение сопутствующей патологии.

Один из вариантов ОПП/ОБП у ВИЧ-инфицированных пациентов, получающих лечение АРВТ, представлен острым тубулоинтерстициальным нефритом. Его развитие обусловлено иммунно-опосредованной реакцией на антивирусный препарат. Диагностическим критерием острого тубулоинтерстициального нефрита служит повышение уровня креатинина в крови, определяемое изолированно или в сочетании с клинической симптоматикой — лихорадкой, болями в животе или поясничной области, эозинофилией и эозинофиурией, иногда стойкой асептической лейкоцитурией. В отдельных случаях острый тубулоинтерстициальный нефрит может осложниться присоединением острого канальцевого некроза (ОКН). При морфологическом исследовании почечных биоптатов выявляются признаки интерстициального воспаления и тубулита [9, 10]. Как правило, после отмены препарата симптомы поражения почек регрессируют, и уровень креатинина в сыворотке крови через несколько недель возвращается к норме. Однако у некоторых пациентов были отмечены и необратимые изменения — постепенная утрата функции почек, возможно, вследствие трансформации острого тубулоинтерстициального нефрита в хронический тубулоинтерстициальный нефрит.

Тесная связь ВИЧ-инфекции и АРВТ с почечной патологией свидетельствует о необходимости проведения строгого нефрологического контроля и регулярного мониторинга почечной функции у ВИЧ-позитивных пациентов. Однако, как показывает реальная клиническая практика, не все ВИЧ-инфицированные пациенты, в том числе, получающие АРВТ, направляются на консультацию к нефрологу или находятся на диспансерном нефрологическом контроле. Представленное ниже клиническое наблюдение за ВИЧ-инфицированной пациенткой, получающей комбинированную АРВТ, приведшей к сочетанному поражению почек — ХБП и ОПП/ОБП — подтверждает сказанное.

Клиническое наблюдение

Пациентка С. 1963 г.р. Наследственность по заболеваниям почек неотягощена. Перенесенные заболевания: тонзиллэктомия, острый инфекционный гепатит, удаление липомы в левой подмышечной области, установка зубных имплантов. Беременности — 2 (роды — 1, аборт — 1). Вредные привычки: курит эпизодически (1-2 сигареты в день). Аллергические реакции отрицает. Вакцинирована от COVID-19.

Пациентка длительно страдает умеренно выраженной артериальной гипертензией с повышением артери-

ального давления (АД) до 140-150/90-100 мм рт. ст., по поводу которой эпизодически принимает антигипертензивные препараты (лозартан, нифедипин). Наблюдается у эндокринолога по поводу диагностированного несколько лет назад гипотиреоза, принимает левотироксин натрия 75 мкг/сут.

Со слов пациентки, в возрасте 56 лет случайно при обследовании для выполнения хирургической манипуляции (удаления липомы) диагностирована ВИЧ-инфекция стадия 3 (субклиническая). Назначена трехкомпонентная схема АРВТ, включающая два препарата из группы нуклеозидных/нуклеотидных ингибиторов фермента обратной транскриптазы (эмтрицитабин 200 мг, тенофовир дизопроксил фумарат 300 мг) в сочетании с ненуклеозидным ингибитором обратной транскриптазы (рилпивири гидрохлорид 27,5 мг) (комбинированный препарат «Эвиплера» 1 табл/сут). Через две недели от начала АРВТ появились отеки и боли в суставах верхних и нижних конечностей. Находилась на стационарном лечении по месту жительства с диагнозом «Первичный генерализованный остеоартроз». Общий анализ крови: гемоглобин 151 г/л, лейкоциты $5,5 \times 10^9/\text{л}$, СОЭ 25 мм/час. Общий анализ мочи без патологии. Биохимический анализ крови: креатинин 82 мкмоль/л, расчетная скорость клубочковой фильтрации (pСКФ) по формуле CKD-EPI (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration) 69 мл/мин/1,73 м², мочевины 5,0 ммоль/л, мочевая кислота 435 мкмоль/л, общий белок 81 г/л, холестерин 4,7 ммоль/л, сахар 4,9 ммоль/л, билирубин 10 мкмоль/л, аспаратаминотрансфераза 28 Ед/л, аланинаминотрансфераза 43 Ед/л, С-реактивный белок 196 мг/л. Ультразвуковое исследование (УЗИ) печени, почек: гепатомегалия, жировой гепатоз, диффузные изменения поджелудочной железы, почек. Рентгенография кистей: признаки артроза мелких суставов. Проводилось лечение дексаметазоном (1 мг/сут, парентерально), преднизолоном (25 мг/сут с последующим снижением до полной отмены), нестероидными противовоспалительными препаратами с улучшением: исчезли отеки, артралгии.

Пациентка наблюдается в «Центре по профилактике и борьбе со СПИДом и инфекционными заболеваниями». Продолжена АРВТ комбинированным препаратом «Эвиплера», проводилось плановое лабораторное обследование: количество CD4+ Т-лимфоцитов стабильно более 200 клеток/мкл, РНК ВИЧ менее 4000 копий/мл. Пациентка отмечала, что регистрировалось постепенное увеличение креатинина до 90-150-200 мкмоль/л (pСКФ 61-33-24 мл/мин/1,73 м²); смена схемы АРВТ не произведена; пациентка нефролога не посетила.

Значительное ухудшение состояния отмечено через 2 года от начала АРВТ: нарастающая слабость, боли в эпи- и мезогастрii, тошнота, эпизоды повторной рвоты, устойчивое повышение АД до 170/100 мм рт.ст. Осмотрена терапевтом, диагностировано обострение хронического панкреатита, активность альфа-амилазы крови повышена незначительно — 127 ед/л (норма 28-100 ед/л). Пациентка консультирована инфекционистом, выполнено лабораторное обследование. Общий анализ крови: гемоглобин 132 г/л; лейкоциты $6,7 \times 10^9/\text{л}$; тромбоциты $235 \times 10^9/\text{л}$; биохимический анализ крови: креатинин

718 мкмоль/л, мочеви́на 18 ммоль/л. Произведена замена комбинированного препарата «Эвиплера» на долу-тегравир 50 мг/сут и доравирин 100 мг/сут. Пациентка консультирована нефрологом и направлена на госпита-лизацию в отделение диализа.

На момент госпитализации состояние средней тяже-сти. Рост 167 см, вес 70 кг (индекс массы тела 27,3 кг/м²). АД — 150/90 мм рт. ст. Тоны сердца ясные, ритм пра-вильный, частота сердечных сокращений 76 в мин. Диурез 1,5 л/сут. Общий анализ крови: умеренная ане-мия, нормальная лейкоцитарная формула; общий ана-лиз мочи: относительная плотность 1008, белок 0,5 г/л, лейкоциты, эритроциты 1 в п/зр. При биохимическом исследовании крови подтверждена гиперазотемия, выявлен метаболический ацидоз: рН 7,23, бикарбонат 17,6 ммоль/л, лактат 0,7 ммоль/л. УЗИ почек: положе-ние, форма обычные, размеры в пределах нормы (дли-на 198 мм, ширина 51 мм), контуры ровные, четкие, паренхима средней эхогенности, толщиной до 16 мм, дифференциация на слои сохранена, сосудистый ри-сунк умеренно обеднен, прослеживается до капсулы, чашечно-лоханочная система не расширена, конкре-ментов достоверно не выявлено. УЗ-доплерография почечных сосудов: данных за стеноз нет.

Учитывая постепенное нарастание сывороточно-го креатинина на фоне длительной АРВТ, включающей препараты с нефротоксическим эффектом, причиной ухудшения состояние пациентки определен хрониче-ский тубулоинтерстициальный нефрит, ХБП 5 ст. Им-плантирован перитонеальный катетер, пациентка введе-на в программу автоматизированного перитонеального диализа (ПД) в ежесуточном режиме 20 л низкоосмо-лярным и среднеосмолярным раствором. В тесте пери-тонеального равновесия по соотношению концентраций креатинин в диализате и плазме (креатинин диализа-та/креатинин плазмы=0,53) установлены средненизкие транспортные свойства брюшины. Программа ПД была стабильно адекватной по выведению азотистых метабо-литов и жидкости: общий клиренс мочевины 2,3-2,5/нед., общий клиренс креатинина 63-83 мл/нед., ультрафил-трация 0,5-0,7 л/сут, остаточный диурез 1,0-1,2 л/сут. Динамика лабораторных показателей пациентки С. за период наблюдения представлена в таблице.

Состояние пациентки на лечении ПД оставалось удовлетворительным. Вес 70 кг, стабилен. АД 130-135/80-85 мм рт.ст. на фоне комбинированной антигипер-тензивной терапии (лозартан 50 мг/сут, амлодипин 5 мг/сут, бисопролол 5 мг/сут). Через три месяца после

Таблица. Динамика результатов лабораторного обследования пациентки С.
Table. Dynamics of laboratory examination results of patient S.

Содержание в крови/ Blood parameter	Перед началом ПД/ Before starting peritoneal dialysis	Лечение ПД, мес./ Peritoneal dialysis treatment, months				После отмены ПД, мес./ After peritoneal dialysis treatment, months				
		1	3	6	9	1	3	6	12	18
Гемоглобин, г/л Hemoglobin, g/L	114	95	105	121	125	123	141	146	145	136
Лейкоциты, ×10 ⁹ /л Leucocytes, ×10 ⁹ /L	5,9	6,6	7,6	9,2	8,7	8,1	8,7	7,8	8,8	7,2
Тромбоциты, ×10 ⁹ /л Platelets, ×10 ⁹ /L	347	355	336	459	278	394	327	326	304	300
Калий, ммоль/л Potassium, mmol/L	4,0	3,8	4,0	4,5	4,4	4,4	4,5	4,7	4,4	5,1
Общий белок, г/л Total protein, g/L	77	70	76	81	73	73	77	84	76	82
Альбумин, г/л Albumin, g/L	39	38	41	41	40	39	47	49	45	47
Креатинин, мкмоль/л Creatinine, μmol/L	570	481	455	359	233	186	180	186	167	201
Мочевина, ммоль/л Urea, mmol/L	18,8	18,4	19,1	8,9	8,1	5,0	6,0	6,3	7,2	9,3
Мочевая кислота, мкмоль/л Uric acid, μmol/L	284	389	300	323	334	335	376	409	347	354
Аланинаминотрансфераза, ед/л Alanineaminotransferase, U/L	19	10	15	11	13	17	15	14	15	31
Аспартатаминотрансфераза, ед/л Aspartateaminotransferase, U/L	8	6	9	7	8	10	9	11	9	20
Холестерин общ., ммоль/л Cholesterol, mmol/L	5,2	5,8	8,1	8,3	8,7	7,6	6,0	4,9	4,6	4,8
Кальций общий, ммоль/л Calcium total, mmol/L	2,45	2,2	2,62	2,61	2,51	2,46	2,47	2,59	2,57	2,35
Фосфор, ммоль/л Phosphorus, mmol/L	1,38	1,65	1,53	1,62	1,23	1,27	1,19	1,27	1,15	1,32
Глюкоза, ммоль/л Glucose, mmol/L	5,3	4,4	5,3	6,0	6,1	5,8	5,2	6,1	5,4	5,1

Примечание. ПД — перитонеальный диализ

начала ПД зарегистрировано увеличение сывороточной концентрации холестерина до 8,1 ммоль/л, холестерина липопротеидов низкой плотности 4,6 ммоль/л, триглицеридов 5,0 ммоль/л, снижение холестерина липопротеидов высокой плотности 0,83 ммоль/л. Назначен розувастатин 5 мг/сут (безопасность розувастатина была изучена в исследовании AURORA у пациентов на гемодиализе [11] и в исследовании фармакокинетического профиля у пациентов на ПД [12]). АРВТ продолжалась в прежнем объеме, согласно рекомендации инфекциониста. Через 9 мес. лечения ПД отмечено стойкое снижение креатинина и мочевины крови, регрессия анемии, нормализация сывороточного фосфора, холестерин липопротеидов низкой плотности снизился до 3,5 ммоль/л, триглицериды — до 4,1 ммоль/л; холестерин липопротеидов высокой плотности повысился до 1,1 ммоль/л. Отмечалась гипостенурия, протеинурия 320 мг/сут, мочевого осадок в норме. Пациентке прекращена программа ПД. Пациентка выписана из отделения диализа с диагнозом: Основное заболевание. Хронический тубулоинтерстициальный нефрит лекарственного генеза. Хроническая болезнь почек С4, А3. Гипертоническая болезнь 3 стадии, неконтролируемая артериальная гипертензия. Дислипидемия. Протеинурия. Риск сердечно-сосудистых осложнений 4 (очень высокий). Целевое АД менее 130/80 мм рт. ст. Сопутствующие заболевания: ВИЧ-инфекция стадия 3 (субклиническая). Состояние после острой болезни почек и проведения перитонеального диализа. Первичный гипотиреоз, медикаментозная компенсация.

Пациентке даны рекомендации по проведению нефропротективной терапии, направленной на устранение/снижение действия основных модифицируемых факторов риска, ассоциированных с прогрессированием дисфункции почек:

- Ограничение потребления белка до 0,5–0,6 г/кг/сут с заменой доли животного белка растительным, хлорида натрия до 5 г/сут., калия до 2–3 г/сут, фосфора до 800–1000 мг/сут за счет потребления животного белка с фосфорно-белковым коэффициентом, не превышающем 12–14 мг/кг и отказа от продуктов с фосфат-содержащими добавками, а также продуктов, богатых пуринами;
- Строгий контроль АД с поддержание целевого уровня до 125/75 мм рт. ст. — прием антигипертензивных препаратов лозартана 50–100 мг/сут, бисопролола 5 мг/сут.
- Коррекция дислипидемии — прием аторвастатина 20 мг/сут (динамика состояния липидного спектра, активности аланин- и аспартатаминотрансфераз, креатинфосфокиназы)

Рекомендовано также диспансерное наблюдение у нефролога и в центре диализа с ежеквартальным исследованием общего и биохимического анализа крови (гемоглобин, креатинин, мочевина, мочевая кислота, электролиты крови, альбумин, ферритин/насыщение трансферрина, паратиреоидный гормон).

На протяжении первого года после прекращения ПД отмечалась стабилизация креатинина крови, который,

тем не менее, оставался стойко повышенным — 186–167 мкмоль/л (рСКФ 24–28 мл/мин/1,73 м²), нормализация остальных биохимических параметров крови; диурез 3,1 л/сут., общий анализ мочи: отн. плотность 1006, белок 0,1 г/л, эритроциты, лейкоциты < 1 в п/зр. Через полтора года (май 2024 г.) после прекращения ПД зарегистрировано дальнейшее снижение почечной функции (креатинин 201 мкмоль/л, рСКФ 23 мл/мин/1,73 м²); наличие дислипидемии: холестерин липопротеидов низкой плотности 2,4 ммоль/л, холестерин липопротеидов высокой плотности 1,05 ммоль/л, триглицериды 3,3 ммоль/л. Продолжена нефропротективная терапия и динамическое наблюдение нефрологом.

Пациентка остается под наблюдением инфекциониста. Результат последнего обследования (май 2024 г.): CD4+ Т-лимфоциты 1116 клеток/мкл (42 %), вирусная нагрузка менее 40 копий/мл; схема АРВТ продолжена без модификации: доравирин 100 мг/сут и долутегра-вир 50 мг/сут.

Обсуждение

В настоящее время ХБП стала одной из наиболее частых неинфекционных сопутствующих заболеваний у длительно болеющих ВИЧ-инфекцией и получающих комбинированную АРВТ. Такая ситуация свидетельствует о необходимости регулярного наблюдения и обследования ВИЧ-позитивных пациентов у нефролога, однако наша пациентка попала в поле зрения специалиста через два года от начала АРВТ в состоянии тяжелой гиперазотемии. Страдала ли пациентка ХБП вследствие существования у неё артериальной гипертензии на момент диагностики ВИЧ-инфекции? Скорее всего, нет, поскольку через две недели от начала АРВТ в условиях стационарного обследования она имела нормальный общий анализ мочи и рСКФ >60 мл/мин/1,73 м², хотя исследование альбуминурии ей не проводилось.

Развитие и прогрессирование ХБП у ВИЧ-инфицированных лиц сопряжено с действием совокупности факторов, среди которых: (1) социодемографические, (2) непосредственно связанные с ВИЧ, (3) коморбидная неинфекционная патология, (4) коинфекции и (5) побочное действие лекарственных препаратов [13]. Наблюдение за пациенткой, свидетельствует, что главная роль в развитие почечной недостаточности принадлежит АРВТ. Склонность к почечному повреждению на фоне АРВТ возрастает при (1) определенном соматическом статусе — в данном случае женский пол, наличие артериальной гипертензии и, позже, перенесенная ОБП, (2) клинических особенностях ВИЧ-инфекции — прогрессирующее течение со снижением CD4+ Т-лимфоцитов и нарастанием вирусной нагрузки, что отсутствовало у нашей пациентки и (3) использовании некоторых лекарственных схем — одновременное применение нескольких лекарственных препаратов с нефротоксическим эффектом в течение длительного времени. Именно последний фактор — применение комбинированного препарата, содержащего тенофовир дизопроксил фумарат с сильнодействующим нефротоксическим эффектом вследствие

почечной элиминации и очень малой связи с белками плазмы, и рилпивирин, вызывающий канальцевые дисфункции — привело к развитию почечной недостаточности у наблюдаемой пациентки [4, 14].

Исследования демонстрируют, что включение тенофовира дизопроксил фумарата в схемы АРВТ может привести к развитию серьезных побочных нефротоксических эффектов: хронического тубулоинтерстициального нефрита со снижением рСКФ, токсического поражения проксимальных канальцев и ОКН, синдрома Фанкони, нефрогенного несахарного диабета. Вероятность почечной дисфункции у леченных тенофовиром увеличивается в старшем возрасте при наличии анемии, более низком базовом уровне рСКФ и более высокой вирусной нагрузке [6, 10, 15, 16]. Хотя пациентка не имела перечисленных факторов риска за исключением возраста более 50 лет, у нее развилось сочетанное поражение почек. Постепенное нарастание креатинина и высокий уровень азотемии при госпитализации в большей степени свидетельствовали в пользу формирования хронического тубулоинтерстициального нефрита и ХБП. Динамическое наблюдение за пациенткой и частичное восстановление почечной функции при длительном проведении перитонеального диализа дают основание предположить присоединение тяжелого ОКН и развитие ОБП. Очень вероятно, что проведение биопсии почки позволило бы диагностировать сочетание ХБП и ОБП, но, в силу тяжести состояния пациентки, необходимости срочного начала диализной терапии и клинически не установленной целесообразности её выполнения при тенофовир-ассоциированном повреждении почек, биопсия не была выполнена [17]. Таким образом, длительная АРВТ препаратами с нефротоксическим эффектом у ВИЧ-инфицированной пациентки привела к формированию ХБП, на фоне которой развилась ОБП. Наличие ХБП подтверждается стойким сохранением утраты функции почек после разрешения ОБП. Очень вероятно, что раннее выявление увеличения креатинина крови и изменение схемы АРВТ привели бы к полному регрессу почечного поражения или предотвратили бы развитие ОБП и дальнейшее прогрессирование ХБП.

Накопленный за многие годы опыт реальной клинической практики и результаты научных исследований убедительны: ВИЧ-инфекция, АРВТ и почечная патология тесно связаны [1, 2, 5, 13, 17]. В случае первичной диагностики ВИЧ-инфекции и планирования АРВТ у пациентов оцениваются маркеры почечного повреждения (мочевой осадок, альбуминурия/протеинурия), исходная функция почек (рСКФ) и факторы риска развития почечного заболевания. При нормальном функционировании почек и отсутствии факторов риска нефрологическое обследование выполняется ежегодно, при сниженной функции почек, наличии факторов риска, а также включении в схему АРВТ тенофовира или атазанавира чаще — дважды-четырежды в год. Наряду с исследованием функционального состояния почек, маркеров почечного повреждения, проводится мониторинг АД, параметров углеводного и липидного обмена [13, 17].

ВИЧ-инфицированные пациенты с диагностированной ХБП нуждаются в совместном диспансерном наблюдении инфекционистом и нефрологом. «Инфекционная» составляющая совместного ведения таких пациентов включает коррекцию и правильный выбор схемы АРВТ с учетом функции почек. Пациентам со значительным снижением рСКФ назначение комбинированных противовирусных средств с фиксированным содержанием активных веществ, обладающих нефротоксическим эффектом, нецелесообразно. «Нефрологическая» тактика определяется причиной, приведшей к возникновению ХБП, степенью и скоростью снижения почечной функции, а также характером присоединившихся осложнений, свойственных ХБП. Важное место занимает нефропротективная терапия, направленная на замедление прогрессирования ХБП и предупреждение развития сердечно-сосудистой патологии и других осложнений. Наряду с общепринятыми рекомендациями (диетические ограничения), нефропротективная терапия у ВИЧ-инфицированных пациентов имеет некоторые особенности. Указывается на необходимость поддержания целевого АД на уровне 125/75 мм рт. ст., назначение ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента или блокаторов к рецептору ангиотензина II, независимо от величины АД, а также статинов при высоком сердечно-сосудистом риске [17-19].

Заключение

ВИЧ-инфицированные пациенты, получающие АРВТ препаратами с нефротоксическим эффектом, подвержены высокому риску развития поражения почек — ХБП и ОПП/ОБП. Регулярный лабораторный мониторинг и динамическое наблюдение нефрологом будут способствовать раннему выявлению почечной дисфункции и своевременному проведению коррекции схемы АРВТ, что обеспечит восстановление почечной функции, предотвратит развитие ОПП/ОБП, формирование и прогрессирование до поздних стадий и осложнений ХБП.

Вклад авторов

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

Ветчинникова О.Н.: разработка дизайна, научная консультация, написание и редактирование текста рукописи, обзор публикаций по теме статьи, взаимодействие с редакцией в процессе подготовки публикации к печати

Сулов В.П.: обзор публикаций по теме статьи, написание клинического случая

Афанасьева Я.А.: ведение пациентки, предоставление клинического материала

Фомин А.М.: обзор публикаций по теме статьи, написание и редактирование текста рукописи

Author Contribution

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

Vetchinnikova O.N.: design development, scientific consultation, writing and editing the text of the manuscript, review of publications on the topic of the article, interaction with the editors in the process of preparing the publication for publication

Suslov V.P.: review of publications on the topic of the article, writing a clinical case

Afanasyeva Ya.A.: patient management, provision of clinical material

Fomin A.M.: review of publications on the topic of the article, writing and proofreading the text of the manuscript

Список литературы / References:

- Verma B., Singh A. Clinical spectrum of renal disease in hospitalized HIV/AIDS patients: A teaching hospital experience. *J Family Med Prim Care*. 2019; 8: 886-891. doi: 10.4103/jfmpc.jfmpc_98_19.
- Diana N.E., Naicker S. The changing landscape of HIV-associated kidney disease. *Nat Rev Nephrol*. 2024 May; 20(5):330-346. doi: 10.1038/s41581-023-00801-1. Epub 2024 Jan 25.
- Gao H., Zhang J., Yang X. et al. The incidence and dynamic risk factors of chronic kidney disease among people with HIV. *AIDS*. 2023; 37(12): 1783-1790. doi: 10.1097/QAD.0000000000003662.
- Penner J., Ombajo L.A., Otieno D. et al. High rates of kidney impairment among older people (≥ 60 years) living with HIV on first-line antiretroviral therapy at screening for a clinical trial in Kenya. *PLoS One*. 2023; 18(6): e0285787. doi: 10.1371/journal.pone.0285787.
- McLaughlin M.M., Guerrero A.J., Merker A. Renal effects of non-tenofovir antiretroviral therapy in patients living with HIV. *Drugs Context*. 2018; 7: 212519. doi: 10.7573/dic.212519.
- Zilwa N., Mpejane O., Mehboob G. et al. Fanconi syndrome, diabetes insipidus, and acute kidney injury due to tenofovir disoproxil fumarate: A case report. *Antivir Ther*. 2023; 28(3): 13596535231186727. doi: 10.1177/13596535231186727.
- Shi R., Chen X., Lin H. et al. Incidence of impaired kidney function among people with HIV: a systematic review and meta-analysis. *BMC nephrology*. 2022; 23(1): 107. doi: 10.1186/s12882-022-02721-x
- Azagew A.W., Abate H.K., Ferede Y.M. et al. Acute kidney injury and its predictors among HIV-positive patients in Africa: Systematic review and meta-analysis. *PLoS ONE*. 2024; 19(2): e0298302. doi: 10.1371/journal.pone.0298302
- Gameiro J., Fonseca J.A., Jorge S. et al. Acute kidney injury in HIV infected patients: a critical review. *HIV Med*. 2019; 20(2): 77-87. doi: 10.1111/hiv.12685.
- Конакова И.Н., Дунаева Н.В., Воробьева О.А. Тяжелое повреждение почек, опосредованное тенофовира дизопроксила фумаратом. Клинический пример. *Нефрология и диализ*. 2021; 23(1): 99-105. doi: 10.28996/2618-9801-2021-1suppl-99-105
- Konakova I.N., Dunaeva N.V., Vorobyeva O.A. Tenofovir disoproxil fumarate induced severe kidney injury. Case report. *Nephrology and Dialysis*. 2021; 23(1): 99-105. doi: 10.28996/2618-9801-2021-1suppl-99-105 [In Russian].
- Fellström B.C., Jardine A.G., Schmieder R.E. et al. Rosuvastatin and cardiovascular events in patients undergoing hemodialysis. *New Engl J Med*. 2009; 360(14): 1395-1407. doi: 10.1056/NEJMoa0810177
- Bologa R., Levine D., Parker T. et al. Pharmacokinetics of rosuvastatin in patients with end-stage kidney disease undergoing peritoneal dialysis. *Clin Nephrol*. 2009; 72(6):437-441. doi: 10.5414/cnp72437.
- Swanepoel C.R., Atta M.G., D'Agati V.D. et al. Kidney disease in the setting of HIV infection: conclusions from a Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Controversies Conference. *Kidney International*. 2018; 93: 545-559. doi: 10.1016/j.kint.2017.11.007
- Doshi S., Ucanda M., Hart R. et al. Incidence and risk factors for renal disease in an outpatient cohort of HIV-infected patients on antiretroviral therapy. *Kidney Int Rep*. 2019; 4: 1075-1084. doi: 10.1016/j.ekir.2019.04.024.
- Suzuki S., Nishijima T., Kawasaki Y. et al. Effect of Tenofovir disoproxil fumarate on incidence of chronic kidney disease and rate of estimated glomerular filtration rate decrement in HIV-1-infected treatment-naïve Asian patients: Results from 12-year observational cohort. *AIDS Patient Care STDS*. 2017; 31(3): 105-112. doi: 10.1089/apc.2016.0286.
- Liu F., Wang Y., Liu H. et al. Determinants and incidence of chronic kidney disease with Tenofovir-based antiretroviral therapy regimens: A cohort study in HIV-infected adults in South China. *Curr HIV Res*. 2022; 20(3): 242-250. doi: 10.2174/1570162X20666220428105300.
- Волгина Г.В., Гаджикулиева М.М. Национальные клинические рекомендации «Хроническая болезнь почек у ВИЧ-инфицированных пациентов (причины, диагностика, принципы ведения)». *Нефрология и диализ*. 2016; 18(3): 251-272.
- Volgina G.V., Gadzhikulieva M.M. Chronic kidney disease in HIV-infected patients (causes, diagnosis, principles of management). *Nephrology and dialysis*. 2016; 18(3): 251-272. [In Russian].
- Смирнов А.В., Ватазин А.В., Добронравов В.А. и соавт. Клинические рекомендации. Хроническая болезнь почек (ХБП). *Нефрология*. 2021; 25(5): 10-84. doi: 10.36485/1561-6274-2021-25-5-10-84
- Smirnov A.V., Vatazin A.V., Dobronravov V.A. et al. Clinical recommendations. Chronic kidney disease (CKD). *Nephrology (Saint-Petersburg)*. 2021; 25(5): 10-84. doi: 10.36485/1561-6274-2021-25-5-10-84. [In Russian].
- Бойцов С.А., Погосова Н.В., Аншелес А.А. и соавт. Кардиоваскулярная профилактика 2022. Российские национальные рекомендации. *Российский кардиологический журнал*. 2023; 28(5): 5452. doi: 10.15829/1560-4071-2023-5452. EDN EUDWYG
- Boytsov S.A., Pogosova N.V., Ansheles A.A. et al. Cardiovascular prevention 2022. Russian national guidelines. *Russian Journal of Cardiology*. 2023; 28(5): 5452. doi: 10.15829/1560-4071-2023-5452. EDN EUDWYG. [In Russian].

Информация об авторах

Ветчинникова Ольга Николаевна — доктор медицинских наук, Старший научный сотрудник отделения трансплантации почки ГБУЗ МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского, Москва, e-mail: olg-vetchinnikova@yandex.ru, ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0002-1888-8090>

Суслов Владимир Прокопьевич — к.м.н., Заведующий отделением диализа ГБУЗ МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского, Москва, e-mail: vpsuslov@mail.ru, ORCID ID: <http://orcid.org/0009-0002-8347-6022>

Афанасьева Яна Александровна — Врач отделения диализа ГБУЗ МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского, Москва, e-mail: rikara_@mail.ru, ORCID ID: <http://orcid.org/0009-0004-8176-3030>

Фомин Александр Михайлович — д.м.н., Ведущий научный сотрудник отделения хирургической гемокоррекции и детоксикации ГБУЗ МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского, Москва, e-mail: amf05@mail.ru, ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0001-6010-9583>

Information about the authors

Olga N. Vetchinnikova — Doctor of Medical Sciences, Senior Researcher, Department of Kidney Transplantation, State Budgetary Healthcare Institution MONIKI named after M.F. Vladimirovsky, Moscow, e-mail: olg-vetchinnikova@yandex.ru, ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0002-1888-8090>

Vladimir P. Suslov — Candidate of Medical Sciences, Head of the Dialysis Department of the State Budgetary Healthcare Institution MONIKI named after M.F. Vladimirovsky, Moscow, e-mail: vpsuslov@mail.ru, ORCID ID: <http://orcid.org/0009-0002-8347-6022>

Yana A. Afanasyeva — Doctor of the dialysis department of the State Budgetary Healthcare Institution MONIKI named after M.F. Vladimirovsky, Moscow, e-mail: rikara_@mail.ru, ORCID ID: <http://orcid.org/0009-0004-8176-3030>

Alexander M. Fomin — MD, PhD, Leading researcher, Department of surgical hemocorrection and detoxification, State Budgetary Healthcare Institution MONIKI named after M.F. Vladimirovsky, Moscow, e-mail: amf05@mail.ru, ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0001-6010-9583>

 Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

