



Медицинский вестник Юга России  
Medical Herald of the South of Russia

ROSTOV STATE MEDICAL UNIVERSITY | РОСТОВСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ



Ростов-на-Дону



Том 12 № 2/2021  
Vol.

**Научный медицинский журнал**  
**Медицинский вестник Юга России**

**Учредитель – ФГБОУ ВО РостГМУ Минздрава России**  
**Издание выходит ежеквартально**

**Т. 12 № 2 2021**  
**(апрель–июнь)**

**Scientific medical journal**  
**Medical Herald of the South of Russia**

**Founder – Rostov State Medical University**  
**Publication Frequency: Quarterly**

**Vol. 12 № 2 2021**  
**(April–June)**

Адрес редакции и издателя:  
344022, Ростов-на-Дону, пер. Нахичеванский, 29  
E-mail: rostgmu-journal@rambler.ru  
Тел. +79286116608

Postal address:  
29, Nakhichevansky Lane, Rostov-on-Don 344022 Russia  
E-mail: rostgmu-journal@rambler.ru  
Tel. + 79286116608

Цена свободная.  
Подписной индекс 43783 в каталоге  
«Пресса России».

Верстка – ИП Ютишев А.С.  
344004, Ростов-на-Дону,  
пл. Рабочая, 25

Дата выхода в свет: 30.06.2021 Зак. 533  
Тираж 100.

Зарегистрирован Федеральной службой по надзору в сфере связи, информационных технологий и массовых коммуникаций (Роскомнадзор) ПИ № ФС 77 - 76526 от 2 августа 2019 г.

©ФГБОУ ВО РостГМУ Минздрава России, 2021

*Все права защищены. Ни одна часть этого издания не может быть преобразована в электронный вид либо воспроизведена любым способом без предварительного согласования с издателем.*

*Журнал рекомендован ВАК Министерства образования и науки РФ для опубликования основных результатов на соискание учёной степени доктора и кандидата медицинских наук по специальностям: 14.01.01 – Акушерство и гинекология, 14.01.02 – Эндокринология, 14.01.04 – Внутренние болезни, 14.01.05 – Кардиология, 14.01.06 – Психиатрия, 14.01.08 – Педиатрия; 14.01.09 – Инфекционные болезни; 14.02.02 – Эпидемиология; 14.02.04 – Медицина труда; 14.03.09 – Клиническая иммунология, аллергология. Все статьи публикуются бесплатно.*

*Материалы представленных статей рецензируются согласно требованиям к публикациям, регламентированным ВАК.*

**Главный редактор**

Д.м.н., проф. Шлык С.В. (Ростов-на-Дону, Россия)

**Заместители главного редактора:**

Д.м.н., проф. Волкова Н.И. (Ростов-на-Дону, Россия)

Д.м.н., проф. Набока Ю.Л. (Ростов-на-Дону, Россия)

**Члены редакционной коллегии:**

Д.м.н., проф. Аль-Шукри С.Х. (Санкт-Петербург, Россия)

Д.м.н. Беловолова Р.А. (Ростов-на-Дону, Россия)

Д.м.н., проф. Бельцевич Д.Г. (Москва, Россия)

Д.м.н., проф. Горблянский Ю.Ю. (Ростов-на-Дону, Россия)

Д.м.н., проф. Гринева Е.Н. (Санкт-Петербург, Россия)

Д.м.н., проф. Дроботя Н.В. (Ростов-на-Дону, Россия)

Д.м.н., проф. Зотов П.Б. (Тюмень, Россия)

Д.м.н., проф. Иванов А.О. (Санкт-Петербург, Россия)

Д.м.н., проф. Кира Е.Ф. (Москва, Россия)

Д.м.н., проф. Коган М.И. (Ростов-на-Дону, Россия)

Д.м.н., проф. Кондратенко Т.А. (Ростов-на-Дону, Россия)

Д.м.н., проф. Коробкеев А.А. (Ставрополь, Россия)

Д.б.н., проф. Кузьмина Л.П. (Москва, Россия)

Д.м.н., проф. Латышева Т.В. (Москва, Россия)

Д.м.н., проф. Лебеденко А.А. (Ростов-на-Дону, Россия)

Член-корр. РАН, д.м.н., проф. Матвеев В.Б. (Москва, Россия)

Член-корр. РАН, д.м.н., проф. Петунина Н.А. (Москва, Россия)

Д.м.н., проф. Прокопенко Л.В. (Москва, Россия)

Д.м.н., проф. Пшеничная Н.Ю. (Москва, Россия)

Член-корр. РАН, д.м.н., проф. Румянцев С.А. (Москва, Россия)

Д.м.н., проф. Рымашевский А.Н. (Ростов-на-Дону, Россия)

Д.м.н., Сиволап Ю.П. (Москва, Россия)

Д.м.н., проф. Сизякина Л.П. (Ростов-на-Дону, Россия)

Д.м.н., проф. Смирнов А.В. (Волгоград, Россия)

Д.м.н., доц. Солдаткин В.А. (Ростов-на-Дону, Россия)

Д.м.н., проф. Терещенко С.Н. (Москва, Россия)

Член-корр. РАН, д.м.н., проф. Трошина Е.А. (Москва, Россия)

Д.м.н., проф. Чаплыгина Е.В. (Ростов-на-Дону, Россия)

Д.м.н., проф. Черкасов М.Ф. (Ростов-на-Дону, Россия)

Д.м.н., проф. Шатохин Ю.В. (Ростов-на-Дону, Россия)

Д.м.н., проф. Шестопапов Н.В. (Москва, Россия)

MD, Prof. Beckurts K.T.E. (Cologne, Germany)

MD, Prof. Herbert Pfister. (Cologne, Germany)

MD, Prof. Kurt G. Naber (Munich, Germany)

**Редакционный совет:**

Д.м.н., проф. Аметов А.С. (Москва, Россия)

Академик РАН, д.м.н., проф. Бойцов С.А. (Москва, Россия)

Академик РАН, д.м.н., проф. Брико Н.И. (Москва, Россия)

Д.м.н., проф. Вёрткин А.Л. (Москва, Россия)

Д.м.н., проф. Галимзянов Х.М. (Астрахань, Россия)

Академик РАН, д.б.н., проф. Гинтер Е.К. (Москва, Россия)

Член-корр. РАН, д.м.н., проф. Кит О.И. (Ростов-на-Дону, Россия)

Член-корр. РАН, д.м.н., проф. Куцев С.И. (Москва, Россия)

Академик РАН, д.м.н., проф. Лоран О.Б. (Москва, Россия)

Академик РАН, д.м.н., проф. Петров В.И. (Волгоград, Россия)

Член-корр. РАН, д.м.н., проф. Радзинский В.Е. (Москва, Россия)

Академик РАН, д.м.н., проф. Румянцев А.Г. (Москва, Россия)

Член-корр. РАН, д.м.н., проф. Фадеев В.В. (Москва, Россия)

Член-корр. РАН, д.м.н., проф. Фомин В.В. (Москва, Россия)

Д.м.н., проф. Шестопапов А.В. (Москва, Россия)

**Технический редактор**

Соколова А.В.

**Ответственный секретарь**

Богданова Д.П.

### **Editor-in-chief**

Sergey V. Shlyk, Dr. Sci. (Medicine), Professor - Rector of The Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia

### **Deputy Chief Editor**

Natalya I. Volkova, Dr. Sci. (Medicine), Prof., Rostov-on-Don, Russia

Yulia L. Naboka, Dr. Sci. (Medicine), Prof., Rostov-on-Don, Russia

### **Editorial Office**

Dr. Sci. (Medicine), Prof. Al-Shukri S.H. (St. Petersburg, Russia)

Dr. Sci. (Medicine) Belovolova R.A. (Rostov-on-Don, Russia)

Dr. Sci. (Medicine), Prof. Beltsevich D.G. (Moscow, Russia)

Dr. Sci. (Medicine), Prof. Gorbljansky Yu.Yu. (Rostov-on-Don, Russia)

Dr. Sci. (Medicine), Prof. Grineva E.N. (St. Petersburg, Russia)

Dr. Sci. (Medicine), Prof. Drobotya N.V. (Rostov-on-Don, Russia)

Dr. Sci. (Medicine), Prof. Zotov P.B. (Tumen, Russia)

Dr. Sci. (Medicine), Prof. Ivanov A.O. (St. Petersburg, Russia)

Dr. Sci. (Medicine), Prof. Kira E.F. (Moscow, Russia)

Dr. Sci. (Medicine), Prof. Kogan M.I. (Rostov-on-Don, Russia)

Dr. Sci. (Medicine), Prof. Kondratenko T.A. (Rostov-on-Don, Russia)

Dr. Sci. (Medicine), Prof. Korobkeev, A. A. (Stavropol, Russia)

Dr. Sci. (Biol.), Professor, Kuzmina L.P. (Moscow, Russia)

Dr. Sci. (Medicine), Prof. Latysheva T. V. (Moscow, Russia)

Dr. Sci. (Medicine), Prof. Lebedenko A.A. (Rostov-on-Don, Russia)

Corresponding Member of RAS, Dr. Sci. (Medicine), Prof. Matveev V.B. (Moscow, Russia)

Corresponding Member of RAS, Dr. Sci. (Medicine), Prof.

Petunina N.A. (Moscow, Russia)

Dr. Sci. (Medicine), Prof. Prokopenko L.V. (Moscow, Russia)

Dr. Sci. (Medicine), Prof. Pshenichnaya N.Yu. (Moscow, Russia)

Corresponding Member of RAS, Dr. Sci. (Medicine), Prof. Rumyantsev S.A. (Moscow, Russia)

Dr. Sci. (Medicine), Prof. Rymashevskiy A.N (Rostov-on-Don, Russia)

Dr. Sci. (Medicine), Sivolap Yu P. (Moscow, Russia)

Dr. Sci. (Medicine), Prof. Sizyakina L.P. (Rostov-on-Don, Russia)

Dr. Sci. (Medicine), Prof. Smirnov A.V. (Volgograd, Russia)

Dr. Sci. (Medicine), associate professor Soldatkin V.A. (Rostov-on-Don, Russia)

Dr. Sci. (Medicine), Prof. Tereshenko S. N. (Moscow, Russia)

Corresponding Member of RAS, Dr. Sci. (Medicine), Prof. Troshina E. A. (Moscow, Russia)

Dr. Sci. (Medicine), Prof. Chaplygina Ye V. (Rostov-on-Don, Russia)

Dr. Sci. (Medicine), Prof. Cherkasov M.F. (Rostov-on-Don, Russia)

Dr. Sci. (Medicine), Prof. Shatokhin Y.V.(Rostov-on-Don, Russia)

Dr. Sci. (Medicine), Prof. Shestopalov N. V. (Moscow, Russia)

Dr. Sci. (Medicine), Prof. Beckurts K.T.E. (Cologne, Germany)

Dr. Sci. (Medicine), Prof. Herbert Pfi ster. (Cologne, Germany)

Dr. Sci. (Medicine), Prof. Kurt G. Naber (Munich, Germany)

### **Consulting Editors**

Dr. Sci. (Medicine), Prof. Ametov A.S. (Moscow, Russia)

Academician of RAS, Dr. Sci. (Medicine), Prof. Boytsov S.A. (Moscow, Russia)

Academician of RAS, Prof. Briko N.I. (Moscow, Russia)

Dr. Sci. (Medicine), Prof. Vertkin A.A. (Moscow, Russia)

Dr. Sci. (Medicine), Prof. Galimzyanov Kh. M. (Astrakhan, Russia)

Academician of RAS, Dr. Sci. (Biol.), Prof. Ginter E.K. (Moscow, Russia)

Corresponding member of RAS, Dr. Sci. (Medicine), Prof. Kit O.I. (Rostov-on-Don, Russia)

Corresponding member of RAS, Dr. Sci. (Medicine), Prof. Kutsev S.I. (Moscow, Russia)

Academician of RAS, Dr. Sci. (Medicine), Prof. Loran O.B. (Moscow, Russia)

Academician of RAS, Dr. Sci. (Medicine), Prof. Petrov V.I. (Volgograd, Russia)

Corresponding member of RAS, Dr. Sci. (Medicine), Prof. Radzinskiy V.E. (Moscow, Russia)

Academician of RAS, Dr. Sci. (Medicine), Prof. Rumyantsev A.G. (Moscow, Russia)

Corresponding member of RAS, Dr. Sci. (Medicine), Prof. Fadeev V.V. (Moscow, Russia)

Corresponding member of RAS, Dr. Sci. (Medicine), Prof. Fomin V.V. (Moscow, Russia)

Dr. Sci. (Medicine), Prof. Shestopalov A.V. (Moscow, Russia)

### **Technical editor**

Anastasia V. Sokolova

### **Executive Secretary**

Dina P. Bogdanova

## СОДЕРЖАНИЕ:

### Обзоры

- ▶ Борисов А.А., Гвоздева А.Д., Агеев Ф.Т.  
СЕРДЕЧНАЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ С СОХРАНЕННОЙ ФРАКЦИЕЙ ВЫБРОСА У ПАЦИЕНТОВ С САХАРНЫМ  
ДИАБЕТОМ 2 ТИПА: ОТ ПАТОГЕНЕЗА К ЛЕЧЕНИЮ ..... 6-15
- ▶ Лебеденко Е.Ю., Беспалая А.В., Феоктистова Т.Е., Рымашевский М.А.  
АНАЛИЗ МИРОВЫХ ТРЕНДОВ УРОВНЯ КЕСАРЕВА СЕЧЕНИЯ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ КЛАССИФИКАЦИИ  
РОБСОНА ..... 16-21
- ▶ Ребров Б.А., Реброва О.А., Благодаренко А.Б., Блудова Н.Г.  
ПРАКТИЧЕСКИЕ ПОДХОДЫ К ПРОВЕДЕНИЮ ТЕСТА С ФИЗИЧЕСКОЙ НАГРУЗКОЙ ..... 22-27
- ▶ Шашель В.А., Фирсова В.Н., Трубилина М.М., Подпорина Л.А., Фирсов Н.А.  
ОРФАННЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ И СВЯЗАННЫЕ С НИМИ ПРОБЛЕМЫ ..... 28-35

### Оригинальные статьи

- ▶ Байтрак О.А., Мещеряков В.В., Сомова Т.М.  
ОПТИМИЗАЦИЯ ПОДХОДОВ К ОЦЕНКЕ НЕКОТОРЫХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ СОСТОЯНИЯ ЗДОРОВЬЯ ДЕТЕЙ  
ЭТНИЧЕСКИХ ХАНТОВ НА ОСНОВЕ РАЗРАБОТКИ АДАПТИРОВАННЫХ К НИМ НОРМАТИВОВ ..... 36-42
- ▶ Лебеденко А.А., Семерник О.Е., Тюрина Е.Б., Аппоева А.А., Мусийчук Н.С., Донскова Н.С.  
РОЛЬ МАКРОЭЛЕМЕНТОВ В ПАТОГЕНЕЗЕ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ У ДЕТЕЙ ..... 43-47
- ▶ Перцева Г.М., Борщева А.А., Алексеева Н.А.  
СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ ВРОЖДЕННЫХ ПОРОКОВ РАЗВИТИЯ ПЛОДА,  
ВЫЯВЛЕННЫХ В ПЕРИОДЫ С 2010 ПО 2012 И С 2017 ПО 2019 ГОДЫ  
(ПО МАТЕРИАЛАМ РОДИЛЬНОГО ОТДЕЛЕНИЯ Г. РОСТОВА-НА-ДОНУ) ..... 48-53
- ▶ Тодоров С.С., Дерибас В.Ю., Казьмин А.С., Резникова Г.Л., Макаренко Ю.М., Полесовой Ф.В., Тодоров (мл) С.С.  
ПАТОМОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ИЗМЕНЕНИЯ В СОСУДАХ ЛЕГКИХ В РАЗНЫЕ СРОКИ ЛЕТАЛЬНЫХ ИСХОДОВ  
БОЛЬНЫХ ПРИ COVID-19. .... 54-61
- ▶ Файзуллина Р.М., Шангареева З.А., Санникова А.В., Викторов В.В., Попова С.М., Кабирова Л.М., Идрисова А.Р.  
КЛИНИКО-АНАМНЕСТИЧЕСКИЕ И ЛАБОРАТОРНЫЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ ДЕТЕЙ С ОСТРОЙ  
И ХРОНИЧЕСКОЙ КРАПИВНИЦЕЙ ..... 62-69
- ▶ Филатова Т.А.  
ОЦЕНКА АКТИВНОСТИ ОСТЕОАРТРИТА СУСТАВОВ КИСТИ В РЕАЛЬНОЙ КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ:  
ВОЗМОЖНОСТИ И ПЕРСПЕКТИВЫ ..... 70-80
- ▶ Шевелёк А.Н.  
ПРОГНОСТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ ВТОРИЧНОГО ГИПЕРАЛЬДОСТЕРОНИЗМА У БОЛЬНЫХ  
ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ С СОХРАНЕННОЙ ФРАКЦИЕЙ ВЫБРОСА ЛЕВОГО  
ЖЕЛУДОЧКА ..... 81-91

### Клинический случай

- ▶ Волкова Н.И., Меренкова М.Д.  
ОШИБКИ В ЛЕЧЕНИИ ВЫСОКОДИФФЕРЕНЦИРОВАННОГО РАКА ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ КАК  
МЕЖДИСЦИПЛИНАРНАЯ ПРОБЛЕМА – ..... 92-95
- ▶ Донцова Е.Р., Ремизов О.В., Новоселя Н.В.  
НЕРЕДКИЕ, НО ЗАБЫТЫЕ ПРИЧИНЫ ПАНКРЕАТИТА – ..... 96-99
- ▶ Суровцева А.Ю., Хардикова Е.М., Степченко М.А.  
ОСОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ САХАРНОГО ДИАБЕТА 1 ТИПА В УСЛОВИЯХ  
ХРОНИЧЕСКОЙ ИНСУЛИНОВОЙ НЕДОСТАТОЧНОЙ ..... 100-104

---

# CONTENTS:

## Reviews

- ▶ Borisov A.A., Gvozdeva A.D., Ageev F.T.  
HEART FAILURE WITH PRESERVED EJECTION FRACTION IN PATIENTS WITH TYPE 2 DIABETES MELLITUS:  
PATHOPHYSIOLOGY AND TREATMENT OPTIONS.....6-15
- ▶ Lebedenko E.Yu., Bespalaya A.V., Feoktistova T.E., Rymashevskiy M.A.  
ANALYSIS OF GLOBAL TRENDS IN CAESAREAN SECTION RATES USING THE ROBSON CLASSIFICATION..... 16-21
- ▶ Rebrov B.A., Rebrova O.A., Blagodarenko A.B., Bludova N.G.  
PRACTICAL APPROACHES TO EXERCISE TESTING ..... 22-27
- ▶ Shashel V.A., Firsova V.N., Trubilina M.M., Podporina L.A., Firsov N.A.  
ORPHAN DISEASES AND ASSOCIATED PROBLEMS ..... 28-35

## Original articles

- ▶ Baitrak O. A., Meshcheryakov V. V., Somova T.M.  
OPTIMIZATION OF APPROACHES TO THE ASSESSMENT OF SOME INDICATORS OF HEALTH CONDITION OF  
CHILDREN OF ETHNIC KHANTIES BASED ON THE DEVELOPMENT OF STANDARDS ADAPTED TO THEM..... 36-42
- ▶ Lebedenko A.A., Semernik O.E., Appoeva A.A., Tyurina E.B., Musiychuk N.S., Donskova N.S.  
THE ROLE OF MACROELEMENTS IN THE PATHOGENESIS OF BRONCHIAL ASTHMA IN CHILDREN..... 43-47
- ▶ Pertseva G.M., Borshcheva A.A., Alekseeva N.A.  
COMPARATIVE ANALYSIS OF CONGENITAL MALFORMATIONS OF THE FETUS DE-TECTED IN THE PERIODS  
FROM 2010 TO 2012 AND FROM 2017 TO 2019 (BASED ON THE MATERIALS OF THE MA-TERNITY  
DEPARTMENT OF ROSTOV-ON-DON) .....48-53
- ▶ Todorov S.S., Deribas V.Yu., Kazmin A.S., Reznikova G.L., Makarenko Yu.M., Polesovoi F.V., Todorov (jr.) S.S.  
PATHOMORPHOLOGICAL CHANGES IN PULMONARY VESSELS AT DIFFERENT TERMS  
OF LETHAL OUTCOMES OF PATIENTS WITH COVID-19 ..... 54-61
- ▶ Faizullina R.M., Shangareeva Z.A., Sannikova A.V., Viktorov V.V., Popova S.M., Kabirova L.M., Idrisova A.R.  
CLINICAL AND ANAMNESTIC DIFFERENCES BETWEEN ACUTE AND CHRONIC URTICARIA IN CHILDREN..... 62-69
- ▶ Filatova T.A.  
ASSESSMENT OF THE HAND OSTEOARTHRITIS ACTIVITY IN REAL CLINICAL PRACTICE:  
POSSIBILITIES AND OPPORTUNITIES..... 70-80
- ▶ Shevelok A.N.  
PROGNOSTIC VALUE OF SECONDARY HYPERALDOSTERONISM IN PATIENTS WITH CHRONIC  
HEART FAILURE WITH PRESERVED EJECTION FRACTION..... 81-91

## Clinical cases

- ▶ Volkova N.I., Merenkova M.D.  
ERRORS IN THE TREATMENT OF HIGHLY DIFFERENTIATED THYROID CANCER AS  
A MULTIDISCIPLINARY PROBLEM ..... 92-95
- ▶ Doncova E.R., Remizov O.V., Novoselya N.V.  
PANCREATITIS: COMMON BUT FORGOTTEN CAUSES..... 96-99
- ▶ Surovtceva A. Yu., Khardikova E.M., Stepchenko M.A.  
TYPE 1 DIABETES MELLITUS IN CHRONIC INSULIN DEFICIENCY CONDITIONS..... 100-104

© Коллектив авторов, 2021

УДК: 616.12-008.46

DOI 10.21886/2219-8075-2021-12-2-6-15

## Сердечная недостаточность с сохраненной фракцией выброса у пациентов с сахарным диабетом 2 типа: от патогенеза к лечению

Борисов А.А., Гвоздева А.Д., Агеев Ф.Т.

*Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии, Москва, Россия*

Сахарный диабет 2 типа не только увеличивает вероятность развития сердечной недостаточности, но и утяжеляет её течение. В то же время эффективного лечения, способного улучшить прогноз данной группы пациентов, на данный момент не существует. В обзоре представлены имеющиеся экспериментальные и клинические данные о возможном патогенезе изменений, наблюдающихся у пациентов с сердечной недостаточностью с сохранённой фракцией выброса и сахарным диабетом, а также рассмотрены основные группы медицинских препаратов, в том числе экспериментальных, которые могут оказаться перспективными у данной группы больных.

**Ключевые слова:** сердечная недостаточность с сохраненной фракцией выброса, СНсФВ, сахарный диабет, иНГК-2, обзор

**Для цитирования:** Борисов А.А., Гвоздева А.Д., Агеев Ф.Т. Сердечная недостаточность с сохраненной фракцией выброса у пациентов с сахарным диабетом 2 типа: от патогенеза к лечению. *Медицинский вестник Юга России.* 2021;12(2):6-15. DOI 10.21886/2219-8075-2021-12-2-6-15.

**Контактное лицо:** Антон Андреевич Борисов, anton.borisov.2016@gmail.com

## Heart failure with preserved ejection fraction in patients with type 2 diabetes mellitus: pathophysiology and treatment options

A.A. Borisov, A.D. Gvozdeva, F.T. Ageev

*National Medical Research Center for Cardiology, Moscow, Russia*

Type 2 diabetes mellitus is known to increase the risk of the development of heart failure with preserved ejection fraction and worsen its symptoms. To date, no specific treatment has been shown to reduce morbidity and mortality in patients with heart failure with preserved ejection fraction. In this review, the authors summarized the existing evidence on how diabetes mellitus can promote the development and progression of heart failure with preserved ejection fraction. The authors also addressed medications including experimental ones that can potentially be beneficial in patients of this group.

**Keywords:** heart failure with preserved ejection fraction, HFpEF, diabetes mellitus, SGLT2 inhibitors, review

**For citation:** Borisov A.A., Gvozdeva A.D., Ageev F.T. Heart failure with preserved ejection fraction in patients with type 2 diabetes mellitus: pathophysiology and treatment options. *Medical Herald of the South of Russia.* 2021;12(2):6-15. DOI 10.21886/2219-8075-2021-12-2-6-15.

**Corresponding author:** Anton A. Borisov, anton.borisov.2016@gmail.com

## Введение

**С**ердечная недостаточность и сахарный диабет — заболевания, представляющие собой важнейшую проблему современного здравоохранения. Распространённость этих патологий прогрессивно увеличивается с каждым годом, и они всё чаще сопутствуют друг другу. Так, более 40% пациентов с сердечной недостаточностью (СН) страдают сахарным диабетом (СД) [1], в то время как у пациентов с СД явления СН наблюдаются в 10-23% случаев [2].

СД является одним из основных факторов риска развития СН, способствуя поражению как коронарного русла, так и структурных компонентов миокарда, приводя к развитию диабетической кардиомиопатии.

СД также влияет и на прогноз пациентов с СН, что в основном связано с развитием макро- и микрососудистых осложнений. Так, по данным крупного регистра, у пациентов с СН и СД, госпитализированных по поводу декомпенсации СН, показатель трехлетней выживаемости оказался на 28% ниже, чем у пациентов без диабета [3].

## Сердечная недостаточность с сохранённой фракцией выброса

Понятие о сердечной недостаточности с сохранённой фракцией выброса (СНсФВ) возникло относительно недавно. Первые публикации [4, 5] по данной проблеме появились в Американском кардиологическом журнале в 1984 и 1985 гг. Тем не менее, на сегодняшний день уже более 50% всех пациентов с СН имеют сохранную фракцию выброса [6], и распространённость СНсФВ продолжает увеличиваться с каждым годом [7].

Важно отметить, что на данный момент нет лечения, улучшающего прогноз пациентов с СНсФВ. Стандартное лечение СН, направленное на подавление нейрогормональной триады, хорошо зарекомендовавшее себя у пациентов со сниженной фракцией выброса, не оказывает какого-либо значимого влияния на прогноз пациентов с СНсФВ. Этот вопрос был изучен в четырех крупных рандомизированных исследованиях: SHARM-PRESERVED [8], PEP-CHF [9], I-PRESERVE [10] и TOPCAT [11], и ни в одном из них статистически значимого улучшения прогноза не наблюдалось.

## Сердечной недостаточности с сохранённой фракцией выброса и сахарный диабет

Сочетание СНсФВ и СД встречается всё чаще, и каждое из заболеваний ухудшает прогноз другого. Так, было показано, что пациенты с СНсФВ, страдающие СД, моложе и более склонны к ожирению, артериальной гипертензии (АГ) и почечной недостаточности, чем пациенты СНсФВ без СД [12]. Для пациентов с СД также была характерна бóльшая толщина и масса стенок и бóльший объем камер сердца. Несмотря на то, что некоторые параметры систолической и диастолической функций были схожи у пациентов с СД и без него, у первых определя-

ется тенденция к повышению давления наполнения левого желудочка [12]. Для пациентов с СНсФВ, страдающих СД, также характерны более низкий уровень качества жизни, повышенная частота госпитализаций и высокий риск сердечно-сосудистых осложнений [13].

## Молекулярные механизмы, лежащие в основе патогенеза СНсФВ у пациентов с СД

СД играет важную роль в развитии и прогрессировании СНсФВ, приводя к структурным изменениям сердца и сосудов (эндотелиальной дисфункции, фиброзу и гипертрофии кардиомиоцитов, а также отложению конечных продуктов гликирования в миокарде) [14]. Помимо этого СД, а также часто сопутствующие ему ожирение и АГ способствуют поддержанию в организме хронического низкоинтенсивного провоспалительного статуса, сопровождающегося активацией реактивных форм кислорода, нарушением синтеза оксида азота, повышением жесткости миокарда и его гипертрофии [15]. Большое влияние на течение заболевания оказывает также потеря «метаболической гибкости» миокарда.

## Метаболическая гибкость миокарда

Основным энергетическим субстратом миокарда здорового человека являются жирные кислоты, бета-окисление которых обеспечивает 70 – 90% общей потребности миокарда в энергии. На остальные 10 – 30% приходится окисление глюкозы. Данная «метаболическая гибкость», обусловленная наличием разных субстратов для получения энергии, крайне важна для адекватной работы миокарда, особенно при физической нагрузке.

В миокарде пациента, страдающего СД, происходит переход от использования глюкозы в сторону полного или практически полного использования жирных кислот (ЖК), что приводит к метаболически «негибкому» ЖК-зависимому состоянию. Эти изменения в значительной степени обусловлены повышением уровня ЖК, триглицеридов и незатерифицированных ЖК в миокарде пациентов с СД [12]. Данный факт можно объяснить тем, что захват ЖК кардиомиоцитами гормонально не регулируется, в связи с чем диспропорционально высокие количества ЖК поступают в сердце по градиенту концентрации, подавляя захват глюкозы. В результате необходимый уровень аденозинтрифосфата (АТФ) обеспечивается только бета-окислением ЖК, которое хоть и в состоянии обеспечить кардиомиоциты необходимым количеством энергии, но требует в полтора раза больше кислорода чем окисление глюкозы, что в конечном счете неизбежно приводит к оксидативному стрессу.

## Жесткость миокарда и конечные продукты гликирования

Неотъемлемым состоянием, сопровождающим течение СД, является гипергликемия. В связи с повышенным уровнем глюкозы крови в миокарде начинает протекать процесс гликирования (неферментативного гликози-

лирования) интерстициальных белков, который играет ключевую роль в патогенезе СНсФВ у пациентов с СД. Продукты гликирования в дальнейшем ковалентно связываются с аминокруппами белков, формируя межколлагеновые соединения [16]. Данные коллагеновые связи приводят к повышению жесткости миокарда, и нарушению диастолической функции сердца.

Способность миокарда к диастолическому расслаблению определяется жесткостью двух его отделов: внеклеточного матрикса и кардиомиоцитов [17]. Жесткость внеклеточного матрикса определяется общим количеством коллагена, долей коллагена 1 типа и межколлагеновыми связями, количество которых значительно возрастает за счёт конечных продуктов гликирования (КПГ).

Отложение КПГ происходит не только в миокарде. Связи, формируемые между коллагеном 1 типа и эластином в сосудах, приводят к повышению их жесткости и вносят вклад в формирование системной артериальной гипертензии [18], которая способствует развитию и прогрессированию СНсФВ.

### Изоформы титина

Нарушение диастолической функции миокарда также тесно связано с соотношением в нём различных изоформ титина. Титин является одним из самых больших белков в организме человека, который играет значительную роль в процессе расслабления миокарда. В кардиомиоцитах титин экспрессируется в двух основных изоформах: N2BA и N2B, — среди которых вторая обладает большей ригидностью. В кардиомиоцитах соотношение изоформ титина контролируется сигнальными путями ФИ-3К/ПКВ (фосфатидилинозитол-3-киназа/протеинкиназа В), которые регулируются гормонами щитовидной железы. Однако было показано, что эти же пути могут активироваться посредством гиперинсулинемии [17], сопровождающей течение СД 2 типа. В результате соотношение изоформ титина сдвигается в пользу большего количества ригидной формы N2B, что приводит к увеличению жесткости кардиомиоцитов и тем самым, как обсуждалось ранее, к нарушению диастолической функции миокарда.

Помимо уже описанного механизма, у пациентов с СД возможно ещё большее увеличение жесткости кардиомиоцитов за счёт образования дисульфидных связей внутри молекулы титина [19]. Этот процесс потенцируется оксидативным стрессом, сопровождающим течение сахарного диабета.

### Провоспалительный статус, оксидативный стресс и липотоксичность

Согласно современным представлениям, в патогенезе СНсФВ основная роль отводится именно системному воспалению. Основными заболеваниями, способствующими поддержанию провоспалительного статуса в организме, являются СД и часто сопутствующие ему ожирение и артериальная гипертензия. Воспаление, поддерживаемое этими заболеваниями, приводит к

активации реактивных форм кислорода, замедлению синтеза оксида азота и запускает целый каскад событий, приводящих к повышению жесткости миокарда и его гипертрофии [15].

Как обсуждалось выше, общее количество свободных ЖК и неэтерифицированных жирных кислот (НЭЖК) в миокарде повышается. Важной особенностью НЭЖК является то, что они не подвергаются бета-окислению и накапливаются во внутриклеточном пространстве кардиомиоцитов. При реакции промежуточного продукта НЭЖК (пальмитоил-КоА) и аминокислоты серин образуется керамид. Известно, что керамид посредством активации каспазы 3 и цитохрома С запускает процесс апоптоза клеток [20], что также играет немаловажную роль в патогенезе СНсФВ.

Повышенные уровни свободных ЖК и НЭЖК, а также гипергликемия посредством модификации инсулинового сигнала приводят к активации протеинкиназы С. В миокарде протеинкиназа С (ПКС) участвует в регуляции проницаемости мембран клеток, сократимости кардиомиоцитов и гомеостазе внеклеточного матрикса. У пациентов с СД функции всех вышеперечисленных процессов нарушаются.

Также ПКС способна активировать такие вещества, как трансформирующий фактор роста бета (TGF- $\beta$ ) и фактор роста соединительной ткани (CTGF). ПКС способствует синтезу ядерного фактора «каппа-би» (NF- $\kappa$ B), предсердного натрийуретического пептида и онкогена c-Fos [21]. В некоторых исследованиях было отмечено, что у пациентов с СД происходит активация конкретной изоформы протеинкиназы С — ПКС- $\beta$ . Избыточная экспрессия данной формы ПКС при изучении на мышцах приводила к повышению уровней предсердного натрийуретического пептида (ПНП), трансформирующего фактора роста бета-1 (TGF $\beta$ -1) и коллагенов IV и VI типов. Предполагается, что все вышеупомянутые вещества так или иначе участвуют в патогенезе СНсФВ. В настоящее время изобретены прямые ингибиторы ПКС- $\beta$ , одним из которых является рубоксистерин. В модели СД и СНсФВ на грызунах применение рубоксистерина приводило к улучшению диастолической функции, снижению массы миокарда левого желудочка (ЛЖ) и уменьшению объема внеклеточного матрикса [22]. Эффект достигался благодаря ингибированию трансформирующего фактора роста бета (TGF- $\beta$ ).

### Изменение сигнальных путей инсулина

Захват глюкозы кардиомиоцитами регулируется инсулином, гормоном, вырабатываемым  $\beta$ -клетками поджелудочной железы. Данную функцию инсулин реализует с помощью транспортеров 1 и 4 типа (GLUT-1 и GLUT-4), среди которых в миокарде наиболее распространен GLUT 4. Известно, что у пациентов с СД синтез GLUT-4 значительно замедляется, что приводит к снижению захвата глюкозы, что в свою очередь приводит к повышению синтеза инсулина и гиперинсулинемии. Гиперинсулинемия посредством активации протеинкиназы В (ПКВ) активирует сигнальный путь ФИ-3К/ПКВ [23], который

запускает процессы, приводящие к увеличению размеров кардиомиоцитов. Чрезмерная стимуляция данного пути может приводить к развитию гипертрофии миокарда.

В то же время, гиперинсулинемия также приводит к активации ПКС, которая активирует трансформирующий фактор роста бета (TGF- $\beta$ ) [23].

Активация этих сигнальных путей способствует развитию гипертрофии миокарда и интерстициального фиброза, которые свойственны пациентам с СНсФВ и СД [24].

### Дисфункция эндотелия

В настоящее время хорошо известно, что эндотелий не только выполняет барьерную функцию, но и представляет важную регуляторную систему, функционирующую посредством аутокринных и паракринных механизмов. Считается, что эндотелиальная дисфункция является центральным механизмом патогенеза СНсФВ. Основными проявлениями дисфункции эндотелия являются нарушение вазодилатации, усиление вазоконстрикции, повышение жесткости артерий и ускорение атерогенеза [25].

Эндотелием вырабатывается фермент — эндотелиальная NO-синтаза (оксид азота), которая необходима для синтеза оксида азота. У пациентов с СД, как уже упоминалось, ПКС обладает высокой активностью. Она активирует сигнальный путь NF- $\kappa$ B, приводя к уменьшению синтезируемого NO, что, как уже описывалось выше, приводит к увеличению жесткости миокарда [26].

Особую роль в осуществлении межклеточного взаимодействия играют трансмембранные белки интегрины, которые являются важными рецепторами адгезии во внеклеточном веществе [27].

При участии интегринов регулируются такие биологические процессы, как пролиферация, гипертрофия кардиомиоцитов; трансформация эндотелиальной клетки в мезенхимальную; миграция и пролиферация фибробластов, а также дифференцировка миофибробластов [27].

У пациентов с СД структурные и механические изменения в гликированном внеклеточном матриксе приводят к изменению частоты активации интегринов, тем самым запуская вышеупомянутые процессы, а также приводя к изменению скорости экспрессии некоторых биологически активных веществ, в частности TGF- $\beta$ .

Так в экспериментальных моделях СД была выявлена повышенная экспрессия интегрин  $\alpha$ -11, который посредством активации TGF- $\beta$  приводил к стимуляции дифференцировки миофибробластов и в конечном итоге к фиброзу миокарда [28].

### Основные направления терапии пациентов с СНсФВ и СД

Известно, что СНсФВ намного более распространена среди пациентов с СД 2 типа (в отличие от пациентов с СД 1 типа), в связи с чем предполагается, что существуют механизмы, отличные от осложнений гипергликемии, которые вносят вклад в развитие СН [29].

В настоящее время ни один препарат не доказал своей эффективности в лечении СНсФВ [30], в связи с чем лечение таких пациентов в основном сводится к лечению сопутствующих патологий.

### Ренин-ангиотензин-альдостероновая система

Повышение активности ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) наблюдается и при СД, и при СНсФВ [31]. РААС посредством ангиотензина II и альдостерона запускает ряд гипертрофических и профибротических каскадов, приводя к фиброзу и гипертрофии желудочков, вазоконстрикции и ремоделированию сосудов. Всё из вышеперечисленного способствует развитию СНсФВ. В связи с этим как для замедления прогрессирования СНсФВ, так и для лечения артериальной гипертензии большинство пациентов получают либо ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ), либо блокаторы рецепторов ангиотензина (БРА). Тем не менее, данные по вкладу ингибирования РААС в снижение частоты госпитализаций и смертности у пациентов с СНсФВ и СД по результатам разных исследований и метаанализов неоднозначны. В крупном исследовании ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ), периндоприла, PEP-SHF, у пожилых людей с сердечной недостаточностью (СН) приём препарата ассоциировался со снижением как частоты госпитализаций, так и смертности. Однако в исследовании было включено меньше, чем планировалось, количество пациентов, в связи с чем необходимого уровня статистической значимости достигнуто не было. По данным, полученным в исследовании кандесартана у пациентов с СН, CHARM-preserved, применение препарата умеренно снижало частоту госпитализаций по поводу СН. Однако схожих результатов в исследовании ирбесартана, I-PRESERVE, получить не удалось. В некоторых клинических исследованиях было показано, что применение антагонистов минералокортикоидных рецепторов приводит к снижению смертности и уменьшению частоты госпитализаций у пациентов с СНсФВ [32]. Тем не менее, в исследовании TOPCAT применение спиронолактона у пациентов с СНсФВ не приводило ни к снижению смертности от сердечно-сосудистых причин, ни к уменьшению частоты госпитализаций по поводу СН. Однако при более детальном рассмотрении результатов исследования TOPCAT можно заметить, что в России и Грузии частота достижения первичной конечной точки была значительно ниже, чем в других странах участницах, что, по мнению некоторых экспертов, связано с включением Россией и Грузией менее тяжёлых пациентов, чем того требовало исследование. При исключении данных этих стран из анализа статистическая значимость первичной конечной точки достигалась, однако делать какие-либо заключения по результатам подобных манипуляций едва ли правомерно. Таким образом, итоговый результат программы TOPCAT всё-таки рассматривается как отрицательный. Стоит отметить, что на данный момент проводится новое исследование спиронолактона у пациентов с СНсФВ,

своего рода TOPCAT 2.0 — исследование SPIRRIT-HFPEF (NCT02901184), завершение которого ожидается летом 2022 г.

Таким образом, на данный момент результаты исследований по эффективности применения ингибиторов РААС при СНсФВ противоречивы.

Определённый интерес представляют антипролиферативные эффекты РААС, осуществляемые, в частности, АПФ-2 и ангиотензином 1-7 [33]. АПФ-2 широко распространен в организме человека и участвует в регуляции биологических процессов в фибробластах, кардиомиоцитах и эндотелиальных клетках [34]. Данный фермент работает как противовес АПФ. Так АПФ превращает ангиотензин I в вазоконстриктор — ангиотензин II, в то время как АПФ-2 гидролизует ангиотензин II в вазодилататор — ангиотензин 1-7.

В недавних исследованиях удалось продемонстрировать связь между ингибированием АПФ-2 и развитием СНсФВ у мышей с СД 1 типа [34]. В этом исследовании снижение активности АПФ-2 приводило к ухудшению систолической и сосудистой функций. В настоящее время в качестве потенциального препарата для лечения СН рассматривается рекомбинантный человеческий АПФ-2 (рчАПФ2). В исследовании на мышах с СНсФВ рчАПФ 2 замедлял ангиотензин II-зависимое ремоделирование миокарда, уменьшая перегрузку давлением [34]. Действие ангиотензина 1-7 осуществляется путем активации рецептора Mass, сопряжённого с G-белком, в результате чего реализуются эффекты, обратные действию ангиотензина II [33]. В настоящее время созданы синтетические аналоги ангиотензина 1-7 и вещества, способные стимулировать АПФ-2. Обе группы данных веществ в перспективе могут внести значительный вклад в формирование стратегии лечения СНсФВ у пациентов с СД, однако на данный момент клинических исследований потенциальных препаратов еще не проводилось.

#### Каскад, активируемый оксидом азота

Эндотелиальная дисфункция является важнейшей частью патогенеза СД и посредством пути, активируемого оксидом азота, вносит вклад в формирование СНсФВ [35]. Активация пути NO приводит к образованию циклического гуанозинмонофосфата (цГМФ), который обладает антигипертрофическим и антифибротическим действием на сердце [35]. Лечение органическими нитратами и оксидом азота не представляет ценности в связи с формированием толерантности и снижением преднагрузки. Сейчас существует несколько препаратов, нацеленных на звенья каскада NO, способных влиять на микроваскулярную дисфункцию. В недавних исследованиях оценивалось действие стимуляторов растворимой гуанилатциклазы и ингибиторов неприлизина с целью активации пути цГМФ [36]. В ранних клинических испытаниях стимулятор растворимой гуанилатциклазы верицигуат хорошо переносился пациентами, а также был ассоциирован с улучшением качества жизни и отсутствием нарастания NT-proBNP

(N-концевой пропептид натриуретического гормона В-типа) [37]. Для пациентов с СНсФВ верицигуат показал эффективность по сравнению с плацебо в снижении риска сердечно-сосудистой смерти и госпитализаций по поводу СН [38]. В то же время в исследовании 2Б фазы VITALITY-HFrEF не было показано преимуществ верицигуата над плацебо по улучшению качества жизни или функциональной активности у пациентов с СНсФВ [39].

Ингибиторы неприлизина также представляют большой интерес как потенциальные препараты для лечения СНсФВ. В основе действия ингибиторов неприлизина лежит увеличение количества биологически активных натрийуретических пептидов, которые через стимуляцию гуанилатциклазы приводят к активации цГМФ. Единственный ингибитор неприлизина, применяющийся сейчас в клинических условиях, сакубитрил используется только в комбинации с валсартаном. В клинических испытаниях была показана его эффективность в снижении смертности у пациентов с СНсФВ [40]. В 3-й фазе исследования PARADIGM-HF, где сравнивались иАПФ и ингибиторы ангиотензиновых рецепторов и неприлизина (АРНИ), было показано преимущество сакубитрила/валсартана по сравнению с эналаприлом в снижении смертности и частоты госпитализаций по поводу СН у пациентов с СНсФВ. Также в группе сакубитрила/валсартана наблюдался лучший контроль гликемии у пациентов с СД, о чём свидетельствовал более низкий уровень гликированного гемоглобина (HbA1c). Возможность применения данного препарата у пациентов с СНсФВ оценивалась в исследовании PARAGON-HF, по результатам которого статистической значимости основной конечной точки достичь не удалось. Однако, как и с программой TOPCAT, при детальном анализе результатов исследования возникает множество вопросов. Во-первых, для достижения статистической значимости первичной конечной точки программы в целом не хватило 6–7 событий в группе валсартана, так как  $p = 0,059$  в работе был близок к значимому. Во-вторых, если выполнить подгрупповой анализ, то можно заметить, что статистическая значимость основной конечной точки достигалась в разных подгруппах пациентов, в частности у пациентов старше 65 лет, у женщин, у пациентов с фракцией выброса левого желудочка ниже медианы (57%). Таким образом, результат программы PARAGON HF нельзя считать строго отрицательным, необходимо более детальное изучение того, в каких подгруппах препарат показал преимущество и почему это произошло.

#### Бета-блокаторы

Главным эффектом бета-блокаторов на сердечно-сосудистую систему является снижение частоты сердечных сокращений (ЧСС) и ослабление симпатического тонуса. Несмотря на то, что подобные эффекты могут казаться крайне полезными при СНсФВ, данные исследований относительно применения данной группы препаратов также противоречивы. Так, в исследовании бисопролола и карведилола у пациентов с СНсФВ в первые

выявленным СД была показана их эффективность в снижении как смертности от сердечно-сосудистых заболеваний, так и частоты госпитализаций по поводу СН [41]. В метаанализе применение бета-блокаторов при СНсФВ приводило к снижению смертности от всех причин, но не влияло на частоту госпитализаций [42]. В то время как в другом исследовании карведилола его эффективности при СНсФВ отмечено не было [41].

### Диуретики

Диуретики применяются для лечения пациентов с СН вне зависимости от ФВ левого желудочка, причём предпочтение обычно отдается петлевым диуретикам [43]. Среди петлевых диуретиков наибольший интерес представляет торасемид, благодаря его антиальдостероновым эффектам. Тем не менее, исследований торасемида в группе пациентов с СНсФВ не проводилось [43].

### Контроль гликемии

Для определения роли контроля гликемии у пациентов с СД стоит обратить внимание на данные нескольких крупных работ. Так, в исследовании UKPDS было показано, что снижение уровня HbA1c на 1% у пациентов с СД приводило к снижению частоты развития СН на 16%. В то же время в исследованиях ACCORD и ADVANCE доказать то, что только контроль гликемии снижает частоту сердечно-сосудистых осложнений, не удалось. Более того, у пациентов с уровнем HbA1c менее 7% наблюдались более тяжелые осложнения [44]. Таким образом, говорить о положительном влиянии только лишь контроля гликемии на сердечно-сосудистый прогноз на данный момент сложно. В то же время роль контроля гликемии у пациентов с СНсФВ и СД не изучалась.

### Новые антигипергликемические препараты

В ранее проведенных исследованиях применялись такие препараты как метформин, сульфонилмочевины, инсулин и тиазолидиндионы. В настоящее время созданы новые антигипергликемические препараты, которые используются в комбинации с метформином и активно исследуются на предмет влияния на развитие сердечно-сосудистых осложнений. Это препараты ингибиторов дипептидилпептидазы-4 (иДПП-4), агонисты глюкагоноподобного пептида 1 (ГПП-1) и ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2 типа (иНГК-2).

### Метформин

Метформин является одним из основных препаратов для лечения пациентов с СНсФВ и СД [45]. Его основной эффект заключается в повышении аденозинмонофосфат-зависимой (АМФ-зависимой) протеинкиназы, которая увеличивает захват глюкозы клетками и предотвращает гипертрофию кардиомиоцитов [45]. В наблюдательных исследованиях было показано, что метформин улучшает прогноз пациентов с СН, однако конкретные механизмы,

с помощью которых достигается этот эффект, до конца не ясны. Предполагается, что при применении метформина имеет место формирование низкоэнергетических состояний, снижение веса и симпатической активности.

В недавнем метаанализе было показано положительное влияние метформина на прогноз пациентов с СНсФВ, однако все вошедшие в анализ исследования были наблюдательными, и большая часть из них — ретроспективные [46]. Однако в отсутствие крупных рандомизированных контролируемых исследований говорить о влиянии на прогноз едва ли правомерно.

### Ингибиторы дипептидилпептидазы 4 типа

Ингибиторы дипептидилпептидазы 4 типа (ДПП4) — относительно новый класс препаратов для лечения СД. Их гликемический эффект достигается путем воздействия на активность инкретина и ГПП-1, а также изменения глюконеогенеза в печени. В исследовании SAVOR-TIMI 53 ингибитор ДПП-4, саксаглиптин, сравнивался с плацебо в группе пациентов с СД 2 типа, около 10,5% из которых имели СН. Доказать влияние саксаглиптина на основные конечные точки исследования (смертность от сердечно-сосудистых причин, инфаркт миокарда, инсульт) не удалось, более того, применение препарата было ассоциировано с большей частотой госпитализаций по поводу СН [47]. Были проведены еще 2 исследования: EXAMINE, где аллоглиптин сравнивался со стандартной терапией, и TECOS, где ситаглиптин сравнивался с плацебо. В обоих исследованиях влияния ингибиторов ДПП-4 на те же конечные точки показано не было, частота госпитализаций по поводу СН в исследовании EXAMINE была незначительно увеличена в группе пациентов, получающих препарат, в то время как в исследовании TECOS осталась неизменной. В связи с результатами SAVOR-TIMI 53, на данный момент не рекомендуется применять саксаглиптин у пациентов с СН.

### Агонисты глюкагоноподобного пептида-1

Действие агонистов глюкагоноподобного пептида 1 типа (ГПП-1) оценивалось в четырёх исследованиях: ELIXA, LEADER, SUSTAIN-6, EXSCCEL. В исследованиях ELIXA и EXSCCEL было показано, что на частоту сердечно-сосудистых осложнений и госпитализаций по поводу СН агонисты ГПП-1 влияния не оказывают. Другие результаты были получены в исследованиях LEADER и SUSTAIN-6, где применение агонистов ГПП-1 ассоциировалось со снижением частоты развития сердечно-сосудистых осложнений. Показатели частоты госпитализаций по поводу СН в исследовании LEADER между группами лираглутида и плацебо не различались. Более того, в исследовании FIGHT применение лираглутида ассоциировалось с ухудшением прогноза у пациентов с СНсФВ. В связи с тем, что на настоящее время существует недостаточное количество данных об использовании агонистов ГПП-1 при СНсФВ, влияние их на прогноз СНсФВ у пациентов с СД остается неизученным.

## Ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2 типа (иНГК-2)

Ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2 типа (иНГК-2) блокируют реабсорбцию глюкозы и натрия в проксимальном извитом канальце нефрона, в результате чего достигается снижение уровня гликемии и артериального давления [48]. Эффекты препаратов этой группы оценивались в исследованиях EMPA-REG OUTCOME (эмпаглифлозин), CANVAS Program (канаглифлозин) и DECLARE-TIMI 58 (дапаглифлозин), данные которых использовались для проведения метаанализа [49]. Согласно его результатам, приём иНГК-2 имеет надежные преимущества по влиянию на частоту госпитализаций по поводу СН и прогрессирования болезни почек независимо от наличия у пациентов ССЗ, обусловленного атеросклерозом, или СН в анамнезе. Конкретные механизмы действия иНГК-2, обуславливающие такие результаты, не до конца ясны. Предлагаются, что при применении иНГК-2 снижение уровня реабсорбции глюкозы приводит к тому, что в качестве основного источника энергии начинают использоваться кетоновые тела [50]. По сравнению с глюкозой и ЖК кетоновые тела являются наиболее эффективным источником энергии, они ассоциированы с положительным влиянием на миокард у пациентов с СНсФВ и СД [51]. Также предполагается, что положительные эффекты иНГК-2 могут достигаться частично благодаря снижению жесткости артерий и артериального давления.

Положительное влияние иНГК-2 на прогноз пациентов с СНсФВ было подтверждено в нескольких крупных исследованиях, таких как EMPEROR-Reduced и DAPA-HF. В ближайшее время ожидаются результаты исследования EMPEROR-Preserved, в котором оценивается влияния эмпаглифлозина на прогноз пациентов с СНсФВ вне зависимости от гликемического статуса.

В настоящее время в Национальном медицинском исследовательском центре кардиологии проводится рандомизированное клиническое испытание по оценке функциональных и гемодинамических эффектов эмпаглифлозина в сравнении со стандартной терапией пациентов с СНсФВ и СД 2 типа. В работе обследовано 70 пациентов: 35 — в группе эмпаглифлозина и 35 — в группе стандартной терапии по поводу СД 2 типа. Согласно результатам данного испытания, 6-месячный прием препарата сопровождался увеличением дистанции, пройденной во время теста с шестиминутной ходьбой, на 21 метр (95% доверительный интервал (ДИ) [6;34],  $p = 0,004$ ), снижением давления наполнения ЛЖ (по  $E/e'$ ) в покое (12,4[7,6;17,3], 10,7[6,5;14,9],  $p < 0,001$ ) и на пике физической нагрузки (16,9[11;22,8], 13,8[8,9;18,8],  $p < 0,001$ ), уменьшением индекса объема ЛП (37,3[33,6;39,4], 34,5[32,0;35,2], мл/м<sup>2</sup>,  $p = 0,007$ ) и снижением митрального соотношения  $E/A$  (0,91[0,80;1,02], 0,87[0,76;0,97],  $p = 0,04$ ). Таким образом было показано положительное влияния эмпаглифлозина на переносимость физических нагрузок и диастолическую функцию ЛЖ у пациентов с СНсФВ и СД 2 типа.

## Заключение

Распространенность СНсФВ увеличивается с тревожной скоростью. По существующим прогнозам, к 2030 г. около 80% пациентов с СН будут иметь сохраненную фракцию выброса ЛЖ. При этом прогноз СНсФВ остается крайне неблагоприятным. И если в случае СН с низкой ФВ имеется тенденция к его улучшению на фоне лечения, то у пациентов с СНсФВ прогноз за последние два десятилетия практически не изменился.

Одним из значимых факторов, способствующих прогрессированию СНсФВ, является СД. Помимо поддержания провоспалительного статуса, лежащего в основе патогенеза СНсФВ, СД оказывает прямое повреждающее действие на миокард путем накопления в нём свободных радикалов кислорода и конечных продуктов гликирования. Таким образом, СД приводит к развитию дисфункции ЛЖ [50] и в целом к ухудшению прогноза СНсФВ [52].

В связи с тем, что в настоящее время основная цель лечения СД смещается от контроля гликемии к контролю сердечно-сосудистого риска, большой интерес для пациентов с СНсФВ и СД начинают представлять препараты иНГК-2 типа и аГПП1. Именно на эти группы лекарственных средств ученые возлагают наибольшие надежды как в улучшении течения СНсФВ, так и в потенциальном улучшении прогноза.

СНсФВ является уже довольно широко распространенным заболеванием, о котором по-прежнему ещё совсем мало известно. Требуется больше исследований, посвящённых вопросам патогенеза СНсФВ, что позволит разработать новые подходы к лечению данного заболевания. В настоящее время терапия СНсФВ сводится к контролю сопутствующих заболеваний, что улучшает только качество жизни пациента. Улучшение же прогноза этих пациентов — цель, которая наиболее востребована, но к сожалению, еще не достигнута.

## Финансирование

Работа была выполнена при поддержке Минздрава России (протокол клинической апробации № 2018-9-25).

## ЛИТЕРАТУРА/ REFERENCES

- Owan TE, Hodge DO, Herges RM, Jacobsen SJ, Roger VL et al. Trends in prevalence and outcome of heart failure with preserved ejection fraction. *N Engl J Med.* 2006;355:251–259. DOI: 10.1056/nejmoa052256
- Zhou L, Deng W, Zhou L, Fang P, He D et al. Prevalence, incidence and risk factors of chronic heart failure in the type 2 diabetic population: systematic review. *Curr Diabetes Rev.* 2009;5:171–184. DOI: 10.2174/157339909788920938
- Bjorck LM, Lanitis M, Lappas G, Novak M, Rosengren A. Mortality Trends 1987 to 2004 in 404,480 Hospitalized Heart Failure Patients with and without Diabetes. *Circulation.* 2012;125:AP208
- Dougherty AH, Naccarelli GV, Gray EL, Hicks CH, Goldstein RA. Congestive heart failure with normal systolic function. *Am J Cardiol.* 1984;54:778–82. DOI: 10.1016/s0002-9149(84)80207-6
- Soufer R, Wohlgernter D, Vita NA, Amuchestegui M, Sostman HD, et al. Intact systolic left ventricular function in clinical congestive heart failure. *Am J Cardiol.* 1985;55(8):1032-6. doi: 10.1016/0002-9149(85)90741-6
- Borlaug BA. Heart failure with preserved ejection fraction. In: Baliga RR, Haas, GJ, eds. *Management of Heart Failure.* New York, NY: Springer Verlag; 2015;213–230. DOI: 10.1007/978-1-4471-6657-3\_11
- Heidenreich PA, Albert NM, Allen LA, Bluemke DA, Butler J, et al. Forecasting the impact of heart failure in the United States: a policy statement from the American Heart Association. *Circulation: Heart Failure.* 2013;6(3):606-19. DOI: 10.1161/HHF.0b013e318291329a
- Yusuf S, Pfeffer MA, Swedberg K, Granger CB, Held P, et al. Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and preserved left-ventricular ejection fraction: the CHARM-Preserved Trial. *Lancet.* 2003;362(9386):777-81. DOI: 10.1016/S0140-6736(03)14285-7
- Cleland JG, Tendera M, Adamus J, Freemantle N, Polonski L, et al. The perindopril in elderly people with chronic heart failure (PEP-CHF) study. *Eur Heart J.* 2006;27(19):2338-45. DOI: 10.1093/eurheartj/ehl250
- Massie BM, Carson PE, McMurray JJ, Komajda M, McKelvie R, et al. Irbesartan in patients with heart failure and preserved ejection fraction. *N Engl J Med.* 2008;359(23):2456-67. DOI: 10.1056/NEJMoa0805450
- Pitt B, Pfeffer MA, Assmann SF, Boineau R, Anand IS, et al. Spironolactone for heart failure with preserved ejection fraction. *N Engl J Med.* 2014;370(15):1383-92. DOI: 10.1056/NEJMoa1313731
- Dunlay SM, Roger VL, Redfield MM. Epidemiology of heart failure with preserved ejection fraction. *Nat Rev Cardiol.* 2017;14(10):591-602. DOI: 10.1038/nrcardio.2017.65
- Kristensen SL, Mogensen UM, Jhund PS, Petrie MC, Preiss D, et al. Clinical and Echocardiographic Characteristics and Cardiovascular Outcomes According to Diabetes Status in Patients With Heart Failure and Preserved Ejection Fraction: A Report From the I-Preserve Trial (Irbesartan in Heart Failure With Preserved Ejection Fraction). *Circulation.* 2017;135(8):724-735. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.116.024593
- van Heerebeek L, Hamdani N, Handoko ML, Falcao-Pires I, Musters RJ, et al. Diastolic stiffness of the failing diabetic heart: importance of fibrosis, advanced glycation end products, and myocyte resting tension. *Circulation.* 2008;117(1):43-51. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.107.728550
- Shah SJ, Kitzman DW, Borlaug BA, van Heerebeek L, Zile MR, et al. Phenotype-Specific Treatment of Heart Failure With Preserved Ejection Fraction: A Multiorgan Roadmap. *Circulation.* 2016;134(1):73-90. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.116.021884
- Hegab Z, Gibbons S, Neyses L, Mamas MA. Role of advanced glycation end products in cardiovascular disease. *World Journal of Cardiology.* 2012;4:90-102. DOI: 10.4330/wjc.v4.i4.90
- Borlaug BA, Paulus WJ. Heart failure with preserved ejection fraction: pathophysiology, diagnosis, and treatment. *Eur Heart J.* 2011;32(6):670-9. DOI: 10.1093/eurheartj/ehq426
- Zieman SJ, Melenovsky V, Kass DA. Mechanisms, pathophysiology, and therapy of arterial stiffness. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2005;25(5):932-43. DOI: 10.1161/01.ATV.0000160548.78317.29
- Grützner A, Garcia-Manyes S, Kötter S, Badilla CL, Fernandez JM, Linke WA. Modulation of titin-based stiffness by disulfide bonding in the cardiac titin N2-B unique sequence. *Biophys J.* 2009;97(3):825-34. DOI: 10.1016/j.bpj.2009.05.037
- Zhang DX, Fryer RM, Hsu AK, Zou AP, Gross GJ, et al. Production and metabolism of ceramide in normal and ischemic-reperfused myocardium of rats. *Basic Res Cardiol.* 2001;96(3):267-74. DOI: 10.1007/s003950170057
- Koya D, King GL. Protein kinase C activation and the development of diabetic complications. *Diabetes.* 1998;47(6):859-66. DOI: 10.2337/diabetes.47.6.859
- Connelly KA, Kelly DJ, Zhang Y, Prior DL, Advani A, et al. Inhibition of protein kinase C-beta by ruboxistaurin preserves cardiac function and reduces extracellular matrix production in diabetic cardiomyopathy. *Circ Heart Fail.* 2009;2(2):129-37. DOI: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.108.765750
- Bertrand L, Horman S, Beauloye C, Vanoverschelde JL. Insulin signalling in the heart. *Cardiovasc Res.* 2008;79:238-248. DOI: 10.1093/cvr/cvn093
- Sutton MGSJ, Sharpe N. Left Ventricular Remodeling After Myocardial infarction. *Circulation.* 2000;101:2981. DOI: 10.1161/01.cir.101.25.2981
- Hadi HA, Suwaidi JA. Endothelial dysfunction in diabetes mellitus. *Vasc Health Risk Manag.* 2007;3:853-876. DOI: 10.2147/vhrm.2008.04.01.89
- Franssen C, Chen S, Unger A, Korkmaz HI, De Keulenaer GW, et al. Myocardial Microvascular Inflammatory Endothelial Activation in Heart Failure With Preserved Ejection Fraction. *JACC Heart Fail.* 2016;4(4):312-24. DOI: 10.1016/j.jchf.2015.10.007
- Civitarese RA, Kapus A, McCulloch CA, Connelly KA. Role of integrins in mediating cardiac fibroblast-cardiomyocyte cross talk: a dynamic relationship in cardiac biology and pathophysiology. *Basic Res Cardiol.* 2017;112(1):6. DOI: 10.1007/s00395-016-0598-6

28. Talior-Volodarsky I, Connelly KA, Arora PD, Gullberg D, McCulloch CA.  $\alpha$ 11 integrin stimulates myofibroblast differentiation in diabetic cardiomyopathy. *Cardiovasc Res*. 2012;96:265-275. DOI: 10.1093/cvr/cvs259
29. Hölscher ME, Bode C, Bugger H. Diabetic Cardiomyopathy: Does the Type of Diabetes Matter? *Int J Mol Sci*. 2016;17(12):2136. DOI: 10.3390/ijms17122136
30. Pitt B, Pfeffer MA, Assmann SF, Boineau R, Anand IS, et al. Spironolactone for heart failure with preserved ejection fraction. *N Engl J Med*. 2014;370(15):1383-92. DOI: 10.1056/NEJMoa1313731
31. Meagher P, Adam M, Civitarese R, Bugyei-Twum A, Connelly KA. Heart Failure With Preserved Ejection Fraction in Diabetes: Mechanisms and Management. *Can J Cardiol*. 2018;34(5):632-643. DOI: 10.1016/j.cjca.2018.02.026
32. Pitt B, Zannad F, Remme WJ, Cody R, Castaigne A, et al. The effect of spironolactone on morbidity and mortality in patients with severe heart failure. Randomized Aldactone Evaluation Study Investigators. *N Engl J Med*. 1999;341(10):709-17. DOI: 10.1056/NEJM199909023411001
33. Patel VB, Zhong JC, Grant MB, Oudit GY. Role of the ACE2/Angiotensin 1-7 Axis of the Renin-Angiotensin System in Heart Failure. *Circ Res*. 2016;118:1313-1326. DOI: 10.1161/circresaha.116.307708
34. Patel VB, Bodiga S, Basu R, Das SK, Wang W, et al. Loss of angiotensin-converting enzyme-2 exacerbates diabetic cardiovascular complications and leads to systolic and vascular dysfunction: a critical role of the angiotensin II/AT1 receptor axis. *Circ Res*. 2012;110(10):1322-35. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.112.268029
35. Kalra S, Jain A, Ved J, Unnikrishnan AG. Sodium-glucose cotransporter 2 inhibition and health benefits: The Robin Hood effect. *Indian J Endocrinol Metab*. 2016;20:725-729. DOI: 10.4103/2230-8210.183826
36. Altara R, Giordano M, Nordén ES, Cataliotti A, Kurdi M, et al. Targeting Obesity and Diabetes to Treat Heart Failure with Preserved Ejection Fraction. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2017;8:160. DOI: 10.3389/fendo.2017.00160
37. Lim SL, Lam CS, Segers VF, Brutsaert DL, De Keulenaer GW. Cardiac endothelium-myocyte interaction: clinical opportunities for new heart failure therapies regardless of ejection fraction. *Eur Heart J*. 2015;36:2050-2060. DOI: 10.1093/eurheartj/ehv132
38. Armstrong PW, Pieske B, Anstrom KJ, Ezekowitz J, Hernandez AF et al. Vericiguat in Patients with Heart Failure and Reduced Ejection Fraction. *N Engl J Med*. 2020;382:1883-1893. DOI: 10.1056/NEJMoa1915928
39. Armstrong PW, Lam CSP, Anstrom KJ, Ezekowitz J, Hernandez AF, et al. Effect of Vericiguat vs Placebo on Quality of Life in Patients With Heart Failure and Preserved Ejection Fraction: The VITALITY-HFpEF Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2020;324(15):1512-1521. DOI: 10.1001/jama.2020.15922. Erratum in: *JAMA*. 2021;325(5):494.
40. Pieske B, Maggioni AP, Lam CSP, Pieske-Kraigher E, Filippatos G, et al. Vericiguat in patients with worsening chronic heart failure and preserved ejection fraction: results of the SOLuble guanylate Cyclase stimulatOR in heArT failurE patients with PRESERVED EF (SOCRATES-PRESERVED) study. *Eur Heart J*. 2017;38(15):1119-1127. DOI: 10.1093/eurheartj/ehw593
41. Garcia-Egido A, Andrey JL, Puerto JL, Aranda RM, Pedrosa MJ, et al. Beta-blocker therapy and prognosis of heart failure patients with new-onset diabetes mellitus. *Int J Clin Pract*. 2015;69(5):550-9. DOI: 10.1111/ijcp.12567
42. Liu F, Chen Y, Feng X, Teng Z, Yuan Y, Bin J. Effects of Beta-Blockers on Heart Failure with Preserved Ejection Fraction: A Meta-Analysis. *PLoS ONE*. 2014;9:e90555. DOI: 10.1371/journal.pone.0090555
43. Miller RJ, Howlett JG. Does heart rate really matter to patients with heart failure? *Curr Opin Cardiol*. 2017;32(2):209-216. DOI: 10.1097/HCO.0000000000000368
44. Yamamoto K. Pharmacological Treatment of Heart Failure with Preserved Ejection Fraction. *Yonago Acta Med*. 2017;60(2):71-76. PMID: 28701888
45. Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Study Group, Gerstein HC, Miller ME, Byington RP, Goff DC Jr, et al. Effects of intensive glucose lowering in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2008;358(24):2545-59. DOI: 10.1056/NEJMoa0802743
46. Halabi A, Sen J, Huynh Q, Marwick TH. Metformin treatment in heart failure with preserved ejection fraction: a systematic review and meta-regression analysis. *Cardiovasc Diabetol*. 2020;19(1):124. DOI: 10.1186/s12933-020-01100-w
47. Ekeruo IA, Solhpour A, Taegtmeyer H. Metformin in Diabetic Patients with Heart Failure: Safe and Effective? *Curr Cardiovasc Risk Rep*. 2013;7(6):417-422. DOI: 10.1007/s12170-013-0355-4
48. Scirica BM, Bhatt DL, Braunwald E, Steg PG, Davidson J, et al. Saxagliptin and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med*. 2013;369(14):1317-26. DOI: 10.1056/NEJMoa1307684
49. Zelniker TA, Wiviott SD, Raz I, Im K, Goodrich EL et al. SGLT2 inhibitors for primary and secondary prevention of cardiovascular and renal outcomes in type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of cardiovascular outcome trials. *Lancet*. 2019;393:31-39. DOI: 10.1016/S0140-6736(18)32590-X
50. Faden G, Faganello G, De Feo S, Berlinghieri N, Tarantini L, et al. The increasing detection of asymptomatic left ventricular dysfunction in patients with type 2 diabetes mellitus without overt cardiac disease: data from the SHORTWAVE study. *Diabetes Res Clin Pract*. 2013;101(3):309-16. DOI: 10.1016/j.diabres.2013.07.004
51. Riggs K, Ali H, Taegtmeyer H, Gutierrez AD. The Use of SGLT-2 Inhibitors in Type 2 Diabetes and Heart Failure. *Metab Syndr Relat Disord*. 2015;13(7):292-7. DOI: 10.1089/met.2015.0038
52. MacDonald MR, Petrie MC, Varyani F, Ostergren J, Michelson EL, et al. Impact of diabetes on outcomes in patients with low and preserved ejection fraction heart failure: an analysis of the Candesartan in Heart failure: Assessment of Reduction in Mortality and morbidity (CHARM) programme. *Eur Heart J*. 2008;29(11):1377-85. DOI: 10.1093/eurheartj/ehn153

**Информация об авторах**

**Борисов Антон Андреевич**, врач-кардиолог, аспирант отдела амбулаторных лечебно-диагностических технологий, Институт клинической кардиологии им. А. Л. Мясникова Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии, Москва, Россия. ORCID: 0000-0002-2397-7186. E-mail: anton.borisov.2016@gmail.com.

**Гвоздева Анна Дмитриевна**, врач-кардиолог, аспирант отдела амбулаторных лечебно-диагностических технологий, Институт клинической кардиологии им. А. Л. Мясникова, Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии, Москва, Россия. ORCID: 0000-0002-5684-9842. E-mail: gvozdevaannalech@gmail.com.

**Агеев Фаиль Таипович**, д.м.н., профессор, главный научный сотрудник отдела амбулаторных лечебно-диагностических технологий, Институт клинической кардиологии им. А. Л. Мясникова, Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии, Москва, Россия. ORCID: 0000-0003-4369-1393. E-mail: ftageev@gmail.com.

**Вклад авторов:**

А.А. Борисов — написание текста рукописи, обзор публикаций по теме статьи;

А.Д. Гвоздева — обзор публикаций по теме статьи;

Ф.Т. Агеев — редакторская правка работы, обзор публикаций по теме статьи.

Получено / Recieved: 11.05.2021

Принято к печати / Accepted: 19.05.2021

**Information about the authors**

**Anton A. Borisov**, PhD-fellow of outpatient department of A.L. Myasnikov Institute of Clinical Cardiology, National Medical Research Center for Cardiology, Moscow, Russia. ORCID: 0000-0002-2397-7186. E-mail: anton.borisov.2016@gmail.com

**Anna D. Gvozdeva**, PhD-fellow of outpatient department of A.L. Myasnikov Institute of Clinical Cardiology, National Medical Research Center for Cardiology, Moscow, Russia. ORCID: 0000-0002-5684-9842. E-mail: gvozdevaannalech@gmail.com

**Fail T. Ageev**, Dr. Sci. (Med.), professor of cardiology, head of outpatient department of A.L. Myasnikov Institute of Clinical Cardiology, National Medical Research Center for Cardiology, Moscow, Russia. ORCID: 0000-0003-4369-1393. E-mail: ftageev@gmail.com

**Authors contribution:**

Anton A. Borisov — writing the text of the manuscript, review of publications on the topic of the article.

Anna D. Gvozdeva — review of publications on the topic of the article.

Fail T. Ageev — review of the text of the manuscript, review of publications on the topic of the article.

© Коллектив авторов, 2021

УДК: 618.5-089.888.63

DOI 10.21886/2219-8075-2021-12-2-16-21

## Анализ мировых трендов уровня кесарева сечения с использованием классификации Робсона

Е.Ю. Лебедеко<sup>1</sup>, А.В. Беспалая<sup>2</sup>, Т.Е. Феоктистова<sup>1</sup>, М.А. Рымашевский<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Ростовский государственный медицинский университет, Ростов-на-Дону, Россия

<sup>2</sup> Государственное бюджетное учреждение Ростовской области «Перинатальный центр», Ростов-на-Дону, Россия

Частота кесарева сечения (КС) продолжает расти во всём мире без чёткого понимания основных движущих сил и последствий. 10-групповая классификация Робсона основана на простых акушерских параметрах (паритет, предшествующий КС, гестационный возраст, начало родов, предлежание плода и количество плодов), что позволяет эффективно оценивать показатели, приводящие к увеличению частоты абдоминального родоразрешения. В условиях общемирового роста частоты кесарева сечения дальнейшая модификация шкалы позволит оценивать не только частоту КС, но и уровни перинатальной заболеваемости и смертности в группах, вносящие наиболее весомый вклад в уровень КС. Общемировые тенденции коммерциализации родов требуют глобальных подходов, необходимых для снижения уровня абдоминального родоразрешения в популяции.

**Ключевые слова:** кесарево сечение, классификация Робсона, спонтанные роды, индукция родов, литературный обзор

**Для цитирования:** Лебедеко Е.Ю., Беспалая А.В., Феоктистова Т.Е., Рымашевский М.А. Анализ мировых трендов уровня кесарева сечения с использованием классификации Робсона. *Медицинский вестник Юга России*. 2021;12(2):16-21. DOI 10.21886/2219-8075-2021-12-2-16-21

**Контактное лицо:** Елизавета Юрьевна Лебедеко, lebedenko08@mail.ru

## Analysis of global trends in caesarean section rates using the Robson classification

E. Yu. Lebedenko<sup>1</sup>, A. V. Besspalaya<sup>2</sup>, T. E. Feoktistova<sup>1</sup>, M. A. Rymashevskiy<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia

<sup>2</sup>Rostov State «Perinatal center», Rostov-on-Don, Russia

The rate of Caesarean section (CS) continues to rise and researchers have no clear understanding of the underlying drivers and consequences. Robson's 10-group classification is based on simple obstetric parameters (parity, prior CS, gestational age, onset of labor, fetal presentation, and a number of fetuses), which allowed the authors to make an effective evaluation of indicators that lead to an increase in the frequency of abdominal delivery. In the context of the global increase in the frequency of abdominal delivery, further modification of the scale will allow the specialists not only to assess the frequency of CS but also to assess the levels of perinatal morbidity and mortality in the groups that make the most significant contribution to the level of CS. Global trends in the commercialization of childbirth require global approaches to reduce the level of abdominal delivery in the population.

**Keywords:** Caesarean section, Robson ten-group classification system, spontaneous delivery; induction of labor, literature review

**For citation:** Lebedenko E. Yu., Besspalaya A. V., Feoktistova T. E., Rymashevskiy M. A. Analysis of global trends in caesarean section rates using the Robson classification. *Medical Herald of the South of Russia*. 2021;12(2):16-21. DOI 10.21886/2219-8075-2021-12-2-16-21

**Corresponding author:** Elizaveta Yu. Lebedenko, lebedenko08@mail.ru

**К**есарево сечение (КС) — самая распространённая в мире операция, и в течение последних десятилетий отмечается неуклонная общемировая тенденция к росту. Согласно последним данным, каждая пятая женщина рождает оперативным путем [1]. Процент абдоминального родоразрешения — важный глобальный показатель для измерения доступа к акушерским услугам [2].

С 1985 г. в международном сообществе специалистов здравоохранения было принято считать, что идеальный показатель частоты КС не должен составлять более 10,0 – 15,0% от всех родов. По данным ВОЗ, частота абдоминального родоразрешения в пределах 10,0% коррелирует со снижением показателей материнской и перинатальной смертности, а увеличение данного показателя не даёт никаких преимуществ для матери и её ребенка за исключением ситуации, когда оперативные роды являются для них жизненно необходимыми [3].

Во многих странах (особенно в странах с высоким уровнем дохода) в течение последних трёх десятилетий неуклонно растёт число случаев КС [4]. Некоторые авто-

ры утверждают, что данное обстоятельство в значительной степени обусловлено ростом использования немедицинского КС, родоразрешения по желанию пациентки [5]. По мнению некоторых авторов, КС, выполненное без показаний, значительно увеличивает частоту неблагоприятных акушерских и перинатальных исходов [6].

Неуклонный рост частоты КС побудил мировое сообщество к проведению исследований для выявления эффективных мер по безопасному снижению частоты оперативного родоразрешения. Тем не менее, принятые меры показали низкую эффективность [7, 8].

В качестве глобального стандарта для оценки, мониторинга и сравнения показателей КС в медицинских учреждениях и между ними Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) и Международная федерация гинекологии и акушерства (FIGO) рекомендуют использовать классификацию Робсона (КР) [9, 10, 11].

КР использует основные акушерские характеристики для классификации всех женщин, допущенных к родам, разделяя их на 10 взаимоисключающих и полностью инклюзивных групп (табл. 1).

Таблица / Table 1

**Основные группы женщин, по классификации Робсона**  
*The main groups of women according to the Robson classification*

Группы Groups	Характеристики Characteristics
I	Первородящие, один плод, головное предлежание, ≥ 37 недель, спонтанное начало родов / <i>Nulliparous women with a single cephalic pregnancy, ≥ 37 weeks gestation in spontaneous labour</i>
II	Первородящие, один плод, головное предлежание, ≥ 37 недель, индукция родов или кесарево сечение до начала родов / <i>Nulliparous women with a single cephalic pregnancy, ≥ 37 weeks gestation who had labour induced or were delivered by CS before labour</i>
III	Повторнородящие без предыдущего кесарева сечения, один плод, головное предлежание, ≥ 37 недель, спонтанное начало родов / <i>Multiparous women without a previous CS, with a single cephalic pregnancy, ≥ 37 weeks gestation in spontaneous labour</i>
IV	Повторнородящие без предыдущего кесарева сечения, один плод, головное предлежание, ≥ 37 недель, индукция родов или кесарево сечение до начала родов / <i>Multiparous women without a previous CS, with a single cephalic pregnancy, ≥ 37 weeks gestation who had labour induced or were delivered by CS before labour</i>
V	Все повторнородящие с одним или несколькими кесаревыми сечениями в анамнезе, один плод, головное предлежание, ≥ 37 недель / <i>All multiparous women with at least one previous CS, with a single cephalic pregnancy, ≥ 37 weeks gestation</i>
VI	Все первородящие с одноплодной беременностью в тазовом предлежании / <i>All nulliparous women with a single breech pregnancy</i>
VII	Все повторнородящие с одним плодом в тазовом предлежании, включая женщин с одним или несколькими КС в анамнезе / <i>All multiparous women with a single breech pregnancy including women with previous CS</i>
VIII	Все женщины с многоплодной беременностью, включая женщин с одним или несколькими КС в анамнезе / <i>All women with multiple pregnancies including women with previous CS</i>
IX	Все с одноплодной беременностью, поперечным или косым положением плода, включая женщин с одним или несколькими КС в анамнезе / <i>All women with a single pregnancy with a transverse or oblique lie, including women with previous CS</i>
X	Все с одноплодной беременностью, головным предлежанием, < 37 недель, включая женщин с одним или несколькими КС в анамнезе / <i>All women with a single cephalic pregnancy &lt; 37 weeks gestation, including women with previous CS</i>

В 2011 г. Torloni M.R. с соавт. оценили 27 классификаций для анализа КС, опубликованных в 1968-2008 годах. Были оценены следующие параметры: простота, ясность, взаимоисключающие категории, полностью инклюзивная классификация, перспективная идентификация категорий, воспроизводимость, реализуемость. Женские классификации показали наилучшие результаты, тогда как другие типы классификаций требуют данных, которые не собираются регулярно и могут быть не всегда релевантными. Результаты данного исследования показали, возможность использования классификации Робсона для аудита, анализа и сравнения частоты КС [12]

Лидирующую позицию в мире по частоте абдоминального родоразрешения занимает Бразилия, одна из первых латиноамериканских стран, где начали делать КС по запросу женщины, без медицинских показаний, а роды посредством операции стали частью принятого культурного стереотипа. В Бразилии система здравоохранения финансируется как из государственных, так и из частных источников [13,14].

В 2019 г. опубликовано исследование «Классификация Робсона в условиях бразильской реальности». В нем больницы Бразилии разделили на «типичные» (стандартная перинатальная помощь) и «атипичные» (специализированная помощь), причём «типичные» учреждения назвали больницами, благожелательными к ребенку. Уровень КС оказался значительно ниже в «атипичных» стационарах по сравнению с «типичными» (47,8% и 90,8% соответственно) [15]. В 2020 г. Rudey E.L. и соавт. провели исследование «Частота кесарева сечения в Бразилии: анализ трендов с использованием классификации Робсона». Согласно полученным данным, в Бразилии в период с 2014 по 2017 гг. было зарегистрировано 11 774 665 живорождений, причём частота КС составляла 55,8%. В регионах с высоким индексом человеческого развития отмечались значительно большие показатели по сравнению с регионами с низким уровнем воспроизводства. На долю I – IV групп Робсона (РГ) приходится 60,2% живорождений и 47,1% всех КС. Обращает на себя внимание именно то, что РГ I – IV изначально представляют наиболее благоприятные условия для родов через естественные родовые пути. В последствии первородящие пациентки из РГ I и II классифицируются в РГ V, увеличивая глобальный уровень КС на 1% ежегодно. В 2016 г. в Бразилии было проведено исследование с целью определить, влияет ли на частоту оперативного родоразрешения источник оплаты родоразрешения [16]. Согласно данным этого исследования, частота КС составляет 42,9% в государственном и 87,9% в частном секторе здравоохранения. Наибольший вклад в структуру оперативного родоразрешения как в государственных, так и в частных клиниках вносят пациентки из РГ II, РГ V, РГ X. На долю данных пациенток приходится более 70% оперативных родов. Тем не менее, только в государственном секторе пациентки категории риска имели значительно более высокие показатели КС по сравнению с женщинами с низким риском почти во всех группах Робсона.

В 2020 г. опубликованы результаты исследования, проведённого в США [17]. Авторы использовали КР для сравнения частоты оперативных родоразрешений в госпиталях, где работают акушерки и стационаров, работающих без них. В данном исследовании анализировались данные

90000 пациенток, родоразрешённых за период 2002 – 2008 гг. В стационарах, где в оказании медицинском помощи участвуют акушерки, отмечались более низкие показатели индукции родов в РГ II (11,1% против 23,4%) и КС (26,1% против 33,5%), а также более высокие показатели вагинальных родов после предыдущего абдоминального родоразрешения (73,8% против 85,1%). Частота КС у женщин с более высоким риском осложнений была одинаковой в обеих категориях госпиталей. В 2018 г. были опубликованы данные популяционного анализа «Кесарево сечение в США с 2005 по 2014 гг.: популяционный анализ с использованием системы классификации Робсона по 10 группам» [18]. Этот популяционный анализ применил классификационную систему Робсона к 27 044 217 родам в Соединённых Штатах с 2005 по 2014 гг. Общая частота КС составила 31,6%. Распространёнными были роды в РГ III, а на роды V группы приходилось больше всего абдоминальных родоразрешений. Процент в данной группе увеличился с 27% всех КС в 2005 – 2006 гг. до 34% в 2013 – 2014 гг. В РГ VI и VII частота КС превышала 90%.

Исследование, проведённое в Канаде в 2020 г., охватило 286 201 родов за период 2016 – 2017 гг. В РГ V частота оперативного родоразрешения составила 80,5%, данная группа внесла наибольший вклад в уровень КС (36,6%). У женщин, роды которых были индуцированы (РГ II), частота КС была почти вдвое выше, чем у женщин со спонтанными родами (РГ I): 33,5% и 18,4% соответственно. Эти две группы внесли сопоставимый по величине вклад в общий уровень абдоминального родоразрешения (15,7% и 14,1% соответственно) [19].

Проведённое в Исландии исследование охватило период с 2005 – 2014 гг. За 10 лет 88 004 матери родили 89 649 детей весом  $\geq 500$  г, доля женщин старше 35 лет увеличилась с 28,4% до 39,8%, а частота абдоминального родоразрешения ежегодно возрастала на 0,6% (с 18,3% до 23,5%). Основной вклад в увеличение частоты КС внесли РГ II и V. В РГ V не было отмечено увеличения частоты КС [20].

В Турции в 2017 г. общий уровень КС составил 51,2%. С целью анализа высокого уровня КС были изучены электронные записи 887 683 женщин, присланные из государственных, частных и университетских больниц. Частота КС в государственных, частных и университетских больницах составила 39,7%, 70,6% и 70,3% соответственно, что свидетельствует о значительных различиях между частным и государственным секторами. Дальнейшая оценка была проведена для выявления рангового порядка групп Робсона, влияющих на показатели КС. РГ I – V и X были шестью группами, составляющими более 80% женщин, находящихся в медицинских учреждениях. Женщины в V группе играли доминирующую роль с 25,2% по размеру группы и 24,4% по вкладу в итоговый показатель КС. 32,3% женщин были включены в РГ I и II с общим уровнем абдоминального родоразрешения в этих 19,6% и 59,6% соответственно. Размер РГ III и IV включал 32,9%, с показателями КС 11,2 и 36,8% соответственно и вкладом обеих групп в итоговый показатель 5,6%. Все одноплодные беременности  $<37$  недель в группе Робсона X составили 3,1% от всей группы с вкладом 2,3% в показатель КС. Общий уровень КС для группы Робсона №10 составил 70,5%. Исследователи сделали неутешительные выводы о последствиях коммерциализации для системы здравоохранения.

ранения и необходимости направления государственной политики на частный сектор, где происходит 44,7% родов и где показания к КС, по-видимому, не полностью обусловлены медицинскими причинами [21].

В 2020 г. были опубликованы результаты анализа уровня КС в 27 государствах-членах ЕС, а также Исландии, Норвегии, Швейцарии и Великобритании [22]. Частота КС колебалась от 16,1 до 56,9%. В странах, использующих КР, частота КС была ниже, чем в странах без этих данных (25,8% против 32,9). На основании проведенного исследования авторы сделали выводы об эффективности рутинного использования КР с целью реализации научно обоснованной политики КС в масштабах страны. В 2014 г. мультицентровое исследование было проведено в 13 родильных отделениях Франции. Частота КС в 2014 г. соответствовала 19% (2924 из 15413 родов). Наибольший вклад в общий показатель внесли РГ I, II и V, составившие соответственно 14,3%, 16,7% и 32,1% КС [23]. В 2016 г. было проведено исследование «Можем ли мы снизить частоту кесарева сечения в университетской больнице, где лечат беременность высокого риска?». Согласно предоставленным данным, снижению частоты КС без негативного влияния на перинатальный исход способствуют большой опыт в ведении естественных родов у пациенток с тазовым предлежанием, тщательный отбор пациенток для индукции родов, дифференцировка показаний к плановому оперативному родоразрешению, таких как многоплодная беременность и рубец на матке [24].

В 2020 г. опубликована статья «Влияние национальных протоколов на частоту КС во Франции: сравнение 2010 – 2016 гг. с использованием классификации Робсона». Уровень КС составил 20,5% в 2010 г. и 19,5% в 2016 г., при этом доля КС до начала родовой деятельности снизилась (10,9% против 9,2%). РГ V делала более существенный вклад в частоту как в 2010, так и в 2016 гг. (5,8% и 5,4% соответственно). Проведенное исследование позволило сделать выводы об эффективности клинических протоколов и национальных руководящих принципов для принятия решения о способе родоразрешения и снижения частоты абдоминального родоразрешения [25].

Учитывая значительный рост КС в Италии в 2015 г., было проведено масштабное исследование «Определение акушерских целевых показателей для снижения частоты кесарева сечения с использованием классификации Робсона в стационаре третьего уровня» [26]. Был проанализирован период с 1998 по 2011 гг., 17886 родоразрешений. У женщин с предшествующим КС (РГ V) повторное КС выполнялось рутинно, что приводило к наибольшему увеличению частоты КС. Значительный вклад в увеличение частоты оперативного родоразрешения внесли пациентки РГ I и II.

В 2015 г. было проведен глобальный анализ «Использование классификации Робсона для оценки тенденций КС в 21 стране: вторичный анализ двух многострановых исследований ВОЗ» [27]. Авторы изучили роды, прошедшие в 287 учреждениях в 21 стране, которые были включены как в Глобальное обследование ВОЗ по охране материнства и перинатального здоровья, так и в многострановое обследование ВОЗ по охране здоровья матерей и новорожденных [28,29].

Эти данные использованы для установления средне-

годового процентного изменения частоты КС в каждой стране. Государства были стратифицированы в соответствии с группой Индекса человеческого развития (ИЧР) (очень высокий / высокий / средний / низкий). Фактически частота КС увеличилась в целом между двумя обследованиями (с 26,4% до 31,2%) во всех странах, кроме Японии. Использование акушерских вмешательств (индукция, КС) выросло. Частота абдоминальных родов увеличилась в большинстве групп Робсона во всех категориях в независимости от ИЧР. Доля КС при индукции родов и до развития родовой деятельности повысилась в странах с очень высоким / высоким и низким ИЧР, а частота оперативного родоразрешения после индукции у пациенток с многоплодной беременностью возросла во всех группах. Доля женщин, ранее перенесших КС, увеличилась в странах с умеренным и низким ИЧР, как и показатель КС у этих женщин. Согласно проведенному анализу, в стратегию по снижению частоты КС должны входить как отказ от ненужного с медицинской точки зрения первого КС, так и улучшение отбора пациенток для индукции родов и проведения абдоминального родоразрешения до развития родовой деятельности.

Одно из исследований охватило данные об использовании КС более чем у 33 миллионов женщин из 31 страны [30]. Авторы проанализировали, «что работает, что не работает и как это можно улучшить». Пользователи РК высоко оценили простоту, надежность, воспроизводимость и гибкость классификации, её клиническую значимость. Исследователи были единодушны во мнении, что классификация может быть использована для снижения частоты КС, а также она может помочь в анализе вклада индуцированных родов в общую частоту КС [31].

Ресурсы, необходимые для реализации классификации, считаются минимальными, что делает её пригодной для низкоресурсных настроек. Эта классификация свидетельствует о том, что указания на значительное увеличение частоты оперативных родоразрешений у пациенток с тазовым предлежанием плода и многоплодными беременностями не соответствует действительности [32].

К недостаткам КР пользователи относят то, что шкала не учитывает другие факторы матери и плода, которые существенно влияют на частоту КС (например, возраст матери, ранее существовавшие состояния или осложнения), и поэтому для учета этих факторов необходимо вводить дополнительные переменные.

Таким образом, в условиях общемирового роста частоты абдоминального родоразрешения, дальнейшая модификация шкалы позволит проводить не только оценку частоты КС, но и оценивать уровни перинатальной заболеваемости и смертности в группах, вносящих наиболее весомый вклад в уровень КС. Общемировые тенденции коммерциализации родов требуют глобальных подходов, необходимых для снижения уровня абдоминального родоразрешения в популяции.

**Финансирование.** Исследование не имело спонсорской поддержки.

**Financing.** The study did not have sponsorship.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Conflict of interest.** Authors declares no conflict of interest.

ЛИТЕРАТУРА/ REFERENCES

1. Betrán AP, Ye J, Moller AB, Zhang J, Gülmezoglu AM, Torloni MR. The Increasing Trend in Caesarean Section Rates: Global, Regional and National Estimates: 1990-2014. *PLoS One*. 2016;11(2):e0148343. doi: 10.1371/journal.pone.0148343
2. The State of the World's Children 2013. New York: UNICEF; 2013.
3. World Health Organization. WHO Statement on Caesarean Section Rates. WHO/RHR/15.02; 2015.
4. Appropriate technology for birth. *Lancet*. 1985;2(8452):436-7. PMID: 2863457.
5. Boyle A, Reddy UM. Epidemiology of cesarean delivery: the scope of the problem. *Semin Perinatol*. 2012;36(5):308-14. doi: 10.1053/j.semperi.2012.04.012
6. Souza JP, Gülmezoglu A, Lumbiganon P, Laopaiboon M, Carroli G, et al. Caesarean section without medical indications is associated with an increased risk of adverse short-term maternal outcomes: the 2004-2008 WHO Global Survey on Maternal and Perinatal Health. *BMC Med*. 2010;8:71. doi: 10.1186/1741-7015-8-71
7. Khunpradit S, Tavender E, Lumbiganon P, Laopaiboon M, Wasiak J, Gruen RL. Non-clinical interventions for reducing unnecessary caesarean section. *Cochrane Database Syst Rev*. 2011;(6):CD005528. doi: 10.1002/14651858.CD005528.pub2. Update in: *Cochrane Database Syst Rev*. 2018;9:CD005528
8. Hartmann KE, Andrews JC, Jerome RN, Lewis RM, Likis FE, et al. Strategies to Reduce Cesarean Birth in Low-Risk Women [Internet]. Rockville (MD): Agency for Healthcare Research and Quality (US); 2012 Oct. Report No.: 12(13)-EHC128-EF. PMID: 23236638.
9. World Health Organization. WHO Statement on Caesarean Section Rates. WHO/RHR/15.02; 2015.
10. FIGO Working Group On Challenges In Care Of Mothers And Infants During Labour And Delivery. Best practice advice on the 10-Group Classification System for cesarean deliveries. *Int J Gynaecol Obstet*. 2016;135(2):232-233. doi: 10.1016/j.ijgo.2016.08.001
11. Robson M. Classification of caesarean sections. *Fetal Maternal Med Rev*. 2001;12:23-39. Doi: 10.1017/S0965539501000122
12. Torloni MR, Betran AP, Souza JP, Widmer M, Allen T, et al. Classifications for caesarean section: a systematic review. *PLoS One*. 2011;6(1):e14566. doi: 10.1371/journal.pone.0014566
13. Torres JA, Domingues RM, Sandall J, Hartz Z, Gama SG, et al. Caesarean section and neonatal outcomes in private hospitals in Brazil: comparative study of two different perinatal models of care. *Cad Saude Publica*. 2014;30 Suppl 1:S1-12. (In English, Portuguese). doi: 10.1590/0102-311x00129813
14. D'Agostini Marin DF, Iser BPM. Robson classification system applied to the Brazilian reality. *Am J Obstet Gynecol*. 2019;220(2):205. doi: 10.1016/j.ajog.2018.10.004.
15. Nakamura-Pereira M, do Carmo Leal M, Esteves-Pereira AP, Domingues RM, Torres JA, et al. Use of Robson classification to assess cesarean section rate in Brazil: the role of source of payment for childbirth. *Reprod Health*. 2016;13(Suppl 3):128. doi: 10.1186/s12978-016-0228-7
16. Smith DC, Phillippi JC, Lowe NK, Breman RB, Carlson NS, et al. Using the Robson 10-Group Classification System to Compare Cesarean Birth Utilization Between US Centers With and Without Midwives. *J Midwifery Womens Health*. 2020;65(1):10-21. doi: 10.1111/jmwh.13035
17. Hehir MP, Ananth CV, Siddiq Z, Flood K, Friedman AM, D'Alton ME. Cesarean delivery in the United States 2005 through 2014: a population-based analysis using the Robson 10-Group Classification System. *Am J Obstet Gynecol*. 2018;219(1):105.e1-105.e11. doi: 10.1016/j.ajog.2018.04.012
18. Gu J, Karmakar-Hore S, Hogan ME, Azzam HM, Barrett JFR, et al. Examining Cesarean Section Rates in Canada Using the Modified Robson Classification. *J Obstet Gynaecol Can*. 2020;42(6):757-765. doi: 10.1016/j.jogc.2019.09.009
19. Crosby DA, Murphy MM, Segurado R, Byrne F, Mahony R, et al. Cesarean delivery rates using Robson classification system in Ireland: What can we learn? *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2019;236:121-126. doi: 10.1016/j.ejogrb.2019.03.011
20. Eyi EGY, Mollamahmutoglu L. An analysis of the high cesarean section rates in Turkey by Robson classification. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2019:1-11. doi: 10.1080/14767058.2019.1670806
21. Zeitlin J, Durox M, Macfarlane A, Alexander S, Heller G, et al. Using Robson's Ten-Group Classification System for comparing caesarean section rates in Europe: an analysis of routine data from the Euro-Peristat study. *BJOG*. 2020. doi: 10.1111/1471-0528.16634. Epub ahead of print.
22. Lafitte AS, Dolley P, Le Coutour X, Benoist G, Prime L, et al. Rate of caesarean sections according to the Robson classification: Analysis in a French perinatal network - Interest and limitations of the French medico-administrative data (PMSI). *J Gynecol Obstet Hum Reprod*. 2018;47(2):39-44. doi: 10.1016/j.jogoh.2017.11.012
23. Lembrouck C, Mottet N, Bourtembourg A, Ramanah R, Riethmuller D. Peut-on diminuer le taux de césarienne dans un CHU de niveau III ? [Can we decrease cesarean rate at a university hospital treating high risk pregnancies?]. *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris)*. 2016;45(6):641-51. (In French). doi: 10.1016/j.jgyn.2015.08.002
24. Le Ray C, Girault A, Merrer J, Bonnet C, Blondel B. Impact of national guidelines on the cesarean delivery rate in France: A 2010-2016 comparison using the Robson classification. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2020;252:359-365. doi: 10.1016/j.ejogrb.2020.07.012
25. Triunfo S, Ferrazzani S, Lanzzone A, Scambia G. Identification of obstetric targets for reducing cesarean section rate using the Robson Ten Group Classification in a tertiary level hospital. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2015;189:91-5. doi: 10.1016/j.ejogrb.2015.03.030
26. Vogel JP, Betrán AP, Vindevoghel N, Souza JP, Torloni MR, et al. Use of the Robson classification to assess caesarean section trends in 21 countries: a secondary analysis of two WHO multicountry surveys. *Lancet Glob Health*. 2015;3(5):e260-70. doi: 10.1016/S2214-109X(15)70094-X
27. Shah A, Faundes A, Machoki M, Bataglia V, Amokrane F, et al. Methodological considerations in implementing the WHO Global Survey for Monitoring Maternal and Perinatal Health. *Bull World Health Organ*. 2008;86(2):126-31. doi: 10.2471/blt.06.039842
28. Souza JP, Gülmezoglu AM, Vogel J, Carroli G, Lumbiganon P, et al. Moving beyond essential interventions for reduction of maternal mortality (the WHO Multicountry Survey on Maternal and Newborn Health): a cross-sectional study. *Lancet*. 2013;381(9879):1747-55. doi: 10.1016/S0140-6736(13)60686-8
29. Betrán AP, Vindevoghel N, Souza JP, Gülmezoglu AM, Torloni MR. A systematic review of the Robson classification for caesarean section: what works, doesn't work and how to improve it. *PLoS One*. 2014;9(6):e97769. doi: 10.1371/journal.pone.0097769
30. Scarella A, Chamy V, Sepúlveda M, Belizán JM. Medical audit using the Ten Group Classification System and its impact on the cesarean section rate. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2011;154(2):136-40. doi: 10.1016/j.ejogrb.2010.09.005

31. Robson M, Hartigan L, Murphy M. Methods of achieving and maintaining an appropriate caesarean section rate. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2013;27(2):297-308. doi: 10.1016/j.bpobgyn.2012.09.004
32. McCarthy FP, Rigg L, Cady L, Cullinane F. A new way of looking at Caesarean section births. *Aust N Z J Obstet Gynaecol.* 2007;47(4):316-20. doi: 10.1111/j.1479-828X.2007.00753.x

### Информация об авторах

**Лебеденко Елизавета Юрьевна**, д.м.н., профессор кафедры акушерства и гинекологии №3, Ростовский государственный медицинский университет, Ростов-на-Дону, Россия. ORCID: 0000-0003-2602-1486. E-mail: lebedenko08@mail.ru.

**Беспалая Ангелина Викторовна**, врач акушер гинеколог родового отделения, ГБУ Ростовской области «Перинатальный центр», Ростов-на-Дону, Россия. ORCID: 0000-0002-8891-0425. E-mail: angelina-koshka@yandex.ru.

**Феоктистова Татьяна Евгеньевна**, к.м.н., доцент кафедры акушерства и гинекологии №3 Ростовский государственный медицинский университет, Ростов-на-Дону, Россия. ORCID: 0000-0003-1591-2013. E-mail: feo-t@yandex.ru.

**Рымашевский Михаил Александрович**, к.м.н., ассистент кафедры акушерства и гинекологии №1, Ростовский государственный медицинский университет, Ростов-на-Дону, Россия. ORCID: 0000-0002-5862-5762. E-mail: mikhail.rymashevskiy@mail.ru.

Вклад авторов в написании работы равнозначный.

### Information about the authors

**Elizaveta Yu. Lebedenko**, Dr. Sci. (Med.), associate professor, professor of the Department of obstetrics and gynecology №3, Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia. ORCID: 0000-0003-2602-1486. E-mail: lebedenko08@mail.ru.

**Angelina V. Bepalaya**, obstetrician of the birth department, Rostov State «Perinatal center», Rostov-on-Don, Russia. ORCID: 0000-0002-8891-0425. E-mail: angelina-koshka@yandex.ru.

**Tatyana E. Feoktistova**, Cand. Sci. (Med.), associate professor of the Department of Obstetrics and Gynecology, Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia. ORCID: 0000-0003-1591-2013. E-mail: feo-t@yandex.ru.

**Mikhail A. Rymashevskiy**, Cand. Sci. (Med.), assistant of the Department of Obstetrics and Gynecology, Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia, ORCID: 0000-0002-5862-5762. E-mail: mikhail.rymashevskiy@mail.ru.

The contribution of the authors in writing the work is equivalent.

Получено / Received/Received: 13.02.2021

Принято к печати / Accepted: 19.04.2021

© Коллектив авторов, 2021

УДК: 616.12:612.176

DOI 10.21886/2219-8075-2021-12-2-22-27

## Практические подходы к проведению теста с физической нагрузкой

Б.А. Ребров, О.А. Реброва, А.Б. Благодаренко, Н.Г. Блудова

*Луганский государственный медицинский университет имени Святого Луки, Луганск, Украина*

На сегодняшний день регулярная физическая активность по праву считается важной составляющей лечения многих сердечно-сосудистых заболеваний. Для определения переносимости физических нагрузок и оценки сердечно-сосудистого риска применяются тесты с физической нагрузкой. В данном обзоре изложены наиболее распространенные методы оценки толерантности к физической нагрузке (велозргометрический и тредмил-тест), имеющие высокую диагностическую и прогностическую ценность и позволяющие сделать достоверные выводы о физической активности пациента. Результаты нагрузочных тестов имеют большое значение в определении дальнейшей тактики ведения пациентов с сердечно-сосудистой патологией. Также внимание уделено вопросам проведения кардиопульмонального нагрузочного теста, который, согласно последним международным рекомендациям, является наиболее достоверным методом исследования, однако связан с трудностями проведения и интерпретацией результатов исследования. Показаны целесообразность и эффективность тестов с исключением пульмонального компонента для широкого использования у кардиологических больных. Системный поиск литературы проводился по базам данных Medline, Scopus, Web of Science и Elibrary.

**Ключевые слова:** тест с физической нагрузкой, параметры контроля, обзор

**Для цитирования:** Ребров Б.А., Реброва О.А., Благодаренко А.Б., Блудова Н.Г. Практические подходы к проведению теста с физической нагрузкой. Медицинский вестник Юга России. 2021;12(2):22-27. DOI 10.21886/2219-8075-2021-12-2-22-27.

**Контактное лицо:** Наталья Георгиевна Блудова, bludova2010@mail.ru

## Practical approaches to exercise testing

B.A. Rebrov, O.A. Rebrova, A.B. Blagodarenko, N.G. Bludova

*State Institution Lugansk State Medical University St. Luke, Lugansk, Ukraine*

Today, regular physical activity is considered to be an important part of the treatment for many CVDs. Exercise tests are used to determine exercise tolerance and to assess cardiovascular risk. This review outlines the most common methods for assessing exercise tolerance (cycloergometric test and treadmill tests) that have a high diagnostic and prognostic value and allow the specialists to draw reliable conclusions about the patient's physical activity. The results of stress tests are of great importance in determining further tactics of patient's management with cardiovascular pathology. Attention is also paid to the issues of cardiopulmonary stress test, which is the most reliable research method, according to the latest international recommendations. However, it is associated with difficulties in conducting and interpreting the research results. The feasibility and effectiveness of tests with the exclusion of the pulmonary component in cardiac patients have been shown for widespread use. A systematic literature search was carried out in databases Medline, Scopus, Web of Science, and Elibrary.

**Keywords:** exercise test, control parameters, review

**Key words:** exercise test, control parameters, review

**For citation:** Rebrov B.A., Rebrova O.A., Blagodarenko A.B., Bludova N.G. Practical approaches to exercise testing. Medical Herald of the South of Russia. 2021;12(2):22-27. DOI 10.21886/2219-8075-2021-12-2-22-27.

**Corresponding author:** Nataliya G. Bludova, bludova2010@mail.ru

На сегодняшний день установлено, что регулярная физическая активность (ФА) является важной частью лечения большинства хронических сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) и приводит к снижению сердечно-сосудистой (СС) и общей смертности [1]. В то же время, несмотря на безусловную пользу, ФА может спровоцировать внезапную остановку сердца у людей с ССЗ, особенно у тех, кто ранее вел мало-подвижный образ жизни или имел высокий СС-риск [2].

Оценить любые аномальные СС реакции, которые могли бы не проявляться во время повседневной деятельности (симптомы, отклонения ЭКГ, аритмии, аномальный ответ АД) позволяет тест с физической нагрузкой (ТФН). На основании результатов теста врач может указать интенсивность, режим и продолжительность физических упражнений, наиболее подходящих конкретному пациенту [3]. ТФН как метод функциональной диагностики является неотъемлемой частью обследования

кардиологического больного [2]. Согласно последним международным рекомендациям, ТФН проводится как кардиопульмональный нагрузочный тест (КПНТ) [4, 5]. Нагрузочное тестирование с дополнительным измерением параметров газообмена является более надежным диагностическим инструментом, который предоставляет значимую диагностическую и прогностическую информацию о состоянии больных с СС и легочными заболеваниями [6].

Использование КПНТ, безусловно, необходимо во врачебно-физкультурных диспансерах, реабилитационных и фитнес-центрах, санаториях и т.п. Однако широкое применение КПНТ в обычной клинической практике кардиологических отделений ограничивается целым рядом факторов, таких как сложностью и стоимостью оборудования для его проведения, необходимостью глубоких специальных знаний и навыков у медицинского персонала. В целом ряде случаев использование КПНТ усложняет процедуру теста с ФН. И врач-кардиолог, и больной понимают, что ТФН — это дополнительный диагностический инструмент, который оказывает лишь косвенное влияние на результаты лечения пациентов. В практике кардиологических отделений предоставленная КПНТ информация не оправдывает дополнительных затрат на её получение. Исключение пульмонального компонента из ТФН делает его доступнее, проще и позволяет чаще использовать в практической работе.

Однако руководства ведущих кардиологических ассоциаций по вопросам ТФН (ESC, EACPR, АНА, ACC), вышедшие в свет за последние 20 лет, отсылают практического врача к КПНТ. Единственное руководство, опубликованное после 2000 г., которое позволяет, опираясь на доказательную базу, проводить не кардиопульмональный, а кардиологический ТФН, — это ACC/АНА 2002 Guideline for Exercise Testing [7]. Рекомендации именно этого руководства в отечественной практике позволяют врачам шире использовать ТФН.

В настоящее время в отечественной практике используются следующие основные виды ТФН: (1) велоэргометрический тест (ВЭМ) и (2) тредмил-тест (ТМТ). ВЭМ и ТМТ, дополненные газоанализатором, называются КПНТ, или эргоспирометрией [8]. Ряд ТФН можно отнести к скрининговым: (3) Гарвардский степ-тест; (4) проба Руфье (Рюфье, фр. Ruffieux) и другие, редко используемые скрининговые тесты (Купера, Флака, Дубровского, Кремптона, Кушелевского, Кверга, Котова-Демина и др.), так как при проведении этих тестов невозможно мониторингирование важнейшего параметра — ЧСС, доступного на современных тренажёрах. Ряд ТФН, отмеченных в отечественных и зарубежных руководствах [2, 5, 9], в большей степени можно отнести к тестам для отдельных состояний. Это касается, в частности (5), теста с 6-минутной ходьбой, который используется у больных с установленной сердечной недостаточностью [10] и воспроизводимый при ТМТ с малыми нагрузками [4]. ТФН с дополнительной визуализацией (6) проводят в узкоспециализированных кардиологических центрах. Для визуализации используются полуинвазивная компьютерная томография, магнитно-резонансная томография с гадолинием, однофотонная позитронно-эмиссионная томография. Эти методики сложнее, дороже, но более целе-

сообразны в сочетании с использованием лекарственных препаратов (аденозином или добутамином) [2].

При проведении ТФН следует учитывать противопоказания к его проведению и показания к прекращению ТФН, в большинстве руководств указываемые по ACC / АНА, 2002 [7], с некоторыми коррекциями по ESC, 2016 и 2018 [5, 11]. Абсолютные противопоказания к ТФН — острый инфаркт миокарда (до 2 дней); нестабильная стенокардия; неконтролируемые желудочковые аритмии с субъективной симптоматикой и/или нарушениями гемодинамики; симптомный тяжелый стеноз аорты; декомпенсированная сердечная недостаточность; острая тромбоэмболия лёгочной артерии; острый миокардит или перикардит; острое расслоение аорты. Относительные противопоказания к ТФН — стеноз левой главной коронарной артерии; умеренный стеноз клапанов сердца; электролитные нарушения; тяжелая артериальная гипертензия (180/110 мм рт. ст.); тахи / брадиаритмии; гипертрофическая кардиомиопатия и другие формы нарушения оттока; психические или физические нарушения, ведущие к неспособности должным образом выполнять упражнения и атриовентрикулярная блокада высокой степени.

При проведении ТФН важно учитывать не только целевые показатели (ЧСС), но и самочувствие больного по шкале Борг [12] и показания к прекращению ФН. Абсолютными показаниями к прекращению ТФН являются снижение сАД на >10 мм рт. ст. от исходного; развитие приступа стенокардии; неврологическая симптоматика (атаксия, головокружение, обморок); признаки гипоперфузии (цианоз или бледность); желание пациента остановиться (шкала Борг >16); устойчивая желудочковая тахикардия; подъём ST ( $\geq 1,0$  мм) в отведениях без диагностических зубцов Q. Относительные показания к прекращению ТФН — изменения ST или QRS, депрессия ST (>2 мм, горизонтальная или нисходящая) или заметное смещение оси; аритмии, отличные от устойчивой желудочковой тахикардии, включая мультифокальные желудочковые экстрасистолы, тройные желудочковые экстрасистолы, суправентрикулярная тахикардия, сердечная блокада или брадиаритмия; утомляемость, одышка, хрипы, судороги ног или хромота; развитие блокады ножек пучка Гиса или нарушения внутрижелудочковой проводимости; усиливающаяся боль в груди; гипертонический ответ (сАД >250 и / или дАД >115 мм рт. ст.).

Как видно из вышеизложенного, для определения выносливости / переносимости физических нагрузок важно наблюдать в динамике следующие параметры: ЭКГ, ЧСС, АД, самочувствие больного.

ЭКГ параметры при ТФН достаточно часто обсуждаются в литературе и практически не претерпели изменений с 2002 г. Наиболее важными ЭКГ данными являются депрессия и подъем сегмента ST. Наиболее часто используемое определение для интерпретации положительного результата ТФН —  $\geq 1$  мм горизонтальной или нисходящей депрессии или подъема сегмента ST в течение не менее 60 – 80 миллисекунд (мс) после QRS [3, 13]. Как правило, для динамического контроля ишемических проявлений, нарушений ритма и проводимости сердца достаточно непрерывного мониторингирования ЭКГ на уровне II стандартного отведения, со снятием ЭКГ в 12

отведениях после достижения субмаксимальной ЧСС. При этом необходимо ориентироваться на самочувствие больного. Субъективные ощущения пациента лучше интерполировать на шкалу Борг. Лицам с установленными ССЗ либо высоким / очень высоким СС-риском достаточно уровня 14 – 16 баллов на уровне разговорного теста (то есть больному тяжело выполнять нагрузку, но он может разговаривать). Указанный уровень соответствует ЧСС 140 – 160 уд./мин., что в большинстве случаев является субмаксимальной ЧСС на уровне 75 – 90%.

Синусовая тахикардия с ЧСС >90 уд./мин. обязательно сопровождается физической нагрузкой (при отсутствии медикаментозной терапии) в соответствии с уровнем физического развития конкретного испытуемого. Однако существуют безопасные пределы увеличения ЧСС, определяемые у лиц с высоким / очень высоким СС-риском >140 уд./мин. у лиц с и ЧСС >160 уд./мин. у лиц с низким СС-риском [14]. Следует отметить, что гендерные различия в расчётной максимальной ЧСС (максЧСС) в настоящее время отсутствуют [2, 5]. Важно подчеркнуть, что расчётная максЧСС не обязательно совпадает с индивидуальной максЧСС. Для лиц с установленными ССЗ либо высоким / очень высоким СС-риском максЧСС достигается при ЭКГ мониторинговании с ориентировкой на шкалу Борг (17 – 18). В дальнейшем важно рассчитать пульсовый резерв (рЧСС) [рЧСС = максЧСС – отдых ЧСС] [2]. ТФН с ЧСС 75 – 90% от расчётной максЧСС называется субмаксимальным. Проведение максимального ТФН возможно для лиц с подозрением на ССЗ, профессионально занимающихся спортом, с низким / умеренным СС-риском (SCORE). Достигать расчётной максЧСС [максЧСС = 220 – возраст] возможно только при ЭКГ мониторинговании (19 по шкале Борг). При этом достижение ЧСС более 160 уд./мин. не рекомендуется.

Повышение АД во время проведения ТФН — закономерная (нормальная) реакция организма на нагрузку. Среднее повышение сАД во время прогрессивного ТФН составляет около 10 мм рт. ст. / MET (1 MET — уровень метаболизма в состоянии полного покоя, что составляет 1 ккал/кг/ч). После максимальной нагрузки сАД обычно снижается из-за быстрого снижения сердечного выброса, обычно достигая уровней покоя или ниже в течение 6 мин. и даже остается ниже уровней до нагрузки в течение нескольких часов. При всех «ненормальных» типах реакции в ТФН восстановительный период замедлен [15]. Патологической гипертензивную реакцию здоровых лиц в ТФН следует считать при повышении сАД ≥250 мм рт. ст. и / или дАД ≥115 мм рт. ст. либо при повышении сАД ≥20 мм рт. ст. и / или любом повышении дАД, приведшим к ухудшению состояния больного и прекращению ТФН. Для лиц, страдающих ГБ и имеющих высокий / очень высокий СС- риск, повышение АД до уровня, именуемого «тяжёлой АГ» (3-я степень повышения АД), при ТФН является патологической или кризовой. По рекомендациям АСС / АНА 2002, часто берущимся за основу в отечественных руководствах, это уровень АД 200 / 110 мм рт. ст., тогда как с 2018 г. уровень АД ≥180/ 110 мм рт. ст. следует считать патологическим, служащим основанием для прекращения ТФН [11].

В отечественной литературе выделяют до 5 типов реакции организма на ТФН [8, 13]. В то же время ESC 2016

выделяет только три вида реакции АД при ТФН [5].

Гемодинамическая реакция во время выполнения ТФН (ESC, 2016) бывает трёх типов. Нормальная реакция — повышение сАД на 10-20 мм рт. ст. и незначительное повышение дАД. Гипертензивная реакция — значительное повышение сАД ≥ 20 мм рт. ст. и / или повышение дАД. Гипотензивная реакция — неизменное или сниженное сАД.

Учитывая то, что рекомендации ESC-2020 по спортивной кардиологии не выделяют ТФН как диагностический тест для ГБ, это значительно упрощает интерпретацию ТФН. ESC-2020 по спортивной кардиологии рассматривают артериальную гипертензию в ТФН как показатель СС-риска и как относительные показания к прекращению пробы [2].

Интерпретация абсолютных и относительных уровней АД как критерий реакции ССС на ТФН постоянно видоизменяется. При этом последние руководства становятся всё более и более субъективными. С современных позиций важно учитывать не только абсолютные уровни АД, но и самочувствие больного. Основной причиной, позволяющей интерпретировать гипертензивную реакцию как патологическую, является ощущение испытуемого, приведшее к прекращению ТФН. Следует отметить, что ESC, 2020 при ГБ 2-й степени (при сАД в состоянии покоя >160 мм рт. ст.) рекомендует отложить ТФН до нормализации АД [2]. Наибольшую опасность в реакции ССС на ФН представляет гипотензивная реакция. Важно отметить, что если ранее гипотензивным ответом считалось отсутствие повышения сАД как минимум на 20 – 30 мм рт. ст. [3, 16], отсутствие повышения сАД более 120 мм рт. ст. [5] или прогрессивное снижение сАД при ФН [15], то в настоящее время как гипотонический ответ рассматривается даже неизменённое, но обязательно приведшее к ухудшению самочувствия больного и к прекращению ФН АД [2, 5].

И последним необходимым компонентом, учитываемым при ТФН, является самочувствие больного. Универсальным оценочным показателем самочувствия больного является шкала Борг. Конечно же, любая субъективная оценочная шкала несовершенна и неабсолютна, и это привело к различным модификациям и обновлениям шкалы Борг.

Так, ВОЗ (2020) в рекомендациях по ФА [1] ориентирует читателей на модифицированный вариант шкалы — Borg CR10 (табл. 1) [17, 18].

Таблица / Table 1

**Уровни физической активности  
 (ВОЗ 2020, с дополнениями)  
 Physical activity levels (WHO, 2020, as amended)**

Уровень Level	Физическая активность Physical activity	MET	Borg CR10
1.	Сидячий образ жизни Sedentary lifestyle	<1.5	0-2
2.	Лёгкая ФА Light PA	1,5-3	3-4
3.	Средняя ФА Average PA	3-6	5-6
4.	Высокая ФА Intensive PA	>6,0	7-8

Следует отметить, что указанный в табл. 1 вариант измерения ФА более ориентирован не на специалистов, а на население и в какой-то мере на ТМТ, где чаще используется МЕТ.

Однако практика показала, что лучше всего использовать именно основную шкалу (Rating of Perceived Exertion Scale, Borg RPE Scale®) [15, 16], а использование изменённой и дополненной шкалы лишь дезориентирует специалистов.

Основными ТФН, позволяющими без выраженных временных и финансовых затрат отслеживать основные параметры для определения переносимости физических нагрузок (ЭКГ, ЧСС, АД, и самочувствие больного), являются ВЭМ и ТМТ.

ВЭМ — одна из основных нагрузочных проб в кардиологии, которая позволяет дозировать ТФН в ваттах (Вт). ВЭМ может быть ступенчатой, непрерывной и смешанной. При непрерывной ВЭМ нагрузка начинается с 1 Вт/кг массы тела, через каждые 2 мин. увеличивается на 1 Вт/кг до тех пор, пока не будут достигнуты цели тестирования. В режиме ступенчатого тестирования ФН увеличивается дискретно с перерывами на отдых или без него. Чаще используется ступенчатая непрерывно возрастающая проба с длительностью каждой ступени 3 минуты. «Педалирование» осуществляется со скоростью 60 оборотов в минуту. Обычно нагрузка возрастает на 25 Вт на каждой ступени, начиная с 50 Вт. При записи ЭКГ в 12-ти отведениях (модифицированные отведения Mason-Likar) электроды с рук располагаются в области ключиц, а электроды с ног — в области подвздошных костей [3].

ТМТ позволяет дозировать физическую нагрузку путём изменения скорости и угла наклона движущегося полотна, дозируется в МЕТ, не имеет существенных преимуществ перед ВЭМ. Используется только ступенчатый, безынтервальный тест с постепенным нарастанием нагрузки. По различным методикам, число ступеней колеблется от 7 до 15, с продолжительностью ступени от 1 до 3 минут. Стандартным является протокол Брюса (R. Bruce), или модифицированный протокол Брюса, с длительностью ФН на каждой ступени 3 минуты. ТМТ дозируется до достижения целевых показателей (проявления признаков непереносимости или максЧСС) [9, 19]. Работоспособность определяется «двойным произведением» (Robinson, 1967) = ЧСС \* сАД. Критерии адекватной ТМТ — достижение: 4 ступени (13 МЕТ); двойного произведения  $\geq 20\ 000$ ; максЧСС-85% при нормальной ЭКГ. В клинических условиях двойное произведение является эквивалентом поглощения кислорода миокардом. У здоровых мужчин этот индекс равен 29 000 – 31 000, у больных ИБС снижается (в ряде пособий индекс делится на 100 для упрощения восприятия).

Следует отметить, что для СС-тестирования вид ТФН (тредмил, велоэргометр и т.п.) не имеет принципиального значения, важно достижение целевой ЧСС. Современные ТМТ и ВЭМ позволяют непрерывно мониторировать ЧСС как самим испытуемым, так и медицинским персоналом.

Чем же принципиально отличается КПНТ от ВЭМ и ТМТ?

Во-первых, подбором больных для ТФН. При КПНТ существенная разница в результатах отмечается при

заболеваниях СС или бронхо-лёгочных систем, сопровождающихся лёгочной гипертензией. Во-вторых, наличием ряда показателей, возможно, влияющих на интерпретацию ТФН.

Какие же основные параметры определяются при КПНТ, отличающие его от ВЭМ и ТМТ?

Наиболее часто используемый в спортивной кардиологии показатель КПНТ — это  $VO_2$ , показывающий пиковое (максимальное) значение потребления кислорода, или аэробная способность ( $VO_{2max}$ ) [2, 5, 20, 21].

В связи с этим рассмотрим таблицу, предлагаемую руководством 2020 ESC «Sports cardiology» (см. табл. 2).

Таблица / Table 2

**Показатели интенсивности аэробных физических упражнений (ESC, 2020)**  
*Aerobic Exercise Intensity Indicators (ESC, 2020)*

Показатели Parameters Интенсивность Intensity	максЧСС Max HR (%)	pЧСС rHR (%)	Шкала Борг Borg scale	$VO_{2max}$ (%)
Низкая Low	<55	<40	10-11	<40
Средняя Average	55-74	40-69	12-13	40-69
Высокая High	75-90	75-85	14-16	75-85
Очень высокая Very high	>90	>85	17-19	>85

При рассмотрении данной таблицы прежде всего необходимо отметить, что показатели ориентированы на аэробные нагрузки, а это ВЭМ и ТМТ. Далее видно соответствие  $VO_{2max}$  не только с процентом достижения максЧСС, но и со шкалой Борг. Более того, «Sports cardiology» 2020 ESC конкретно указывает, что рЧСС [максЧСС — отдых ЧСС] в большинстве случаев позволяет заменить показатель  $VO_{2max}$  в КПНТ [2].

### Заключение

Несмотря на то, что КПНТ является современным диагностическим методом и даёт значительный объем дополнительной информации, его следует назначать дифференцированно, в частности, при наличии заболеваний бронхолёгочной системы и отдельных заболеваний ССС, сопровождающихся развитием легочной гипертензии, например, у пациентов с врожденными пороками сердца, тяжелой хронической сердечной недостаточностью. При отсутствии указанных заболеваний проведение КПНТ нецелесообразно и лишь усложняет ТФН. ВЭИ и ТМТ позволяют установить все необходимые параметры ТФН для кардиологических больных.

**Финансирование.** Исследование не имело спонсорской поддержки.

**Financing.** The study did not have sponsorship.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Conflict of interest.** Authors declare no conflict of interest.

ЛИТЕРАТУРА

1. WHO Guidelines on physical activity and sedentary behavior. – Geneva: World Health Organization; 2020.
2. Pelliccia A., Sharma S., Gati S., Bäck M., Börjesson M., et al. 2020 ESC Guidelines on sports cardiology and exercise in patients with cardiovascular disease. // *Eur Heart J.* – 2021. – V. 42(1). – P. 17-96. DOI: 10.1093/eurheartj/ehaa605
3. Тавровская Т.В. *Велоэргометрия. Практическое пособие для врачей.* – Санкт-Петербург, 2007.
4. Guazzi M., Adams V., Conraads V., Halle M., Mezzani A., et al. EACPR/AHA Scientific Statement. Clinical recommendations for cardiopulmonary exercise testing data assessment in specific patient populations. // *Circulation.* – 2012. – V. 126(18). – P.2261-74. DOI: 10.1161/CIR.0b013e31826fb946
5. Guazzi M., Arena R., Halle M., Piepoli M.F., Myers J., Lavie C.J. 2016 Focused Update: clinical recommendations for cardiopulmonary exercise testing data assessment in specific patient populations. // *Circulation.* – 2016. – Vol. 133 (24). – P. 694-711. DOI: 10.1161/cir.0000000000000406
6. Вагунин Н.Т., Смирнова А.С., Гасендич Е.С., Тов И.В. Современный взгляд на кардиопульмональное нагрузочное тестирование (обзор рекомендаций EACPR/AHA, 2016). // *Архивъ внутренней медицины.* – 2017. – Т.7, №1. – С.5-14. DOI: 10.20514/2226-6704-2017-7-1-5-14
7. Gibbons R.J., Balady G.J., Bricker J.T., Chaitman B.R., Fletcher G.F., et al. ACC/AHA 2002 guideline update for exercise testing: summary article: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee to Update the 1997 Exercise Testing Guidelines). // *Circulation.* – 2002. – V. 106(14). – P. 1883-92. DOI: 10.1161/01.cir.00000034670.06526.15
8. Дубровский В.И. *Спортивная медицина: Учеб. для студ. высш. учеб. заведений. 2-е изд., доп.* – М.: Гуманит. изд. центр ВЛАДОС. – 2002.
9. Сыркин А.Л., Аксельрод А.С., Чомахидзе П.Ш. *Нагрузочные ЭКГ тесты: 10 шагов к практике 4-е издание.* – М. МЕДпресс-информ. – 2013.
10. Мареев В.Ю., Фомин И.В., Агеев Ф.Т., Беграббекова Ю.Л., Васюк Ю.А., и др. Клинические рекомендации ОССН – РКО – РНМОТ. Сердечная недостаточность: хроническая (ХСН) и острая декомпенсированная (ОДСН). Диагностика, профилактика и лечение. // *Кардиология.* – 2018. – Т.58, 6S. – С. 8-158. DOI: 10.18087/cardio.2475
11. Williams B., Mancia G., Spiering W., Rosei E.A., Azizi M., et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension [2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension]. // *Kardiol Pol.* – 2019. – V.77(2). – P. 71-159. (In Polish). DOI: 10.5603/KP.2019.0018
12. Borg G.A. Psychophysical bases of perceived exertion. // *Med Sci Sports Exerc.* – 1982. – V.14(5). – P. 377-81. PMID: 7154893.
13. Ландырь А.П. *Тесты с дозируемой физической нагрузкой в спортивной медицине.* – М.: ЛитРес; 2019.
14. Brugada J., Katritsis D.G., Arbelo E., Arribas F., Bax J.J., et al. 2019 ESC Guidelines for the management of patients with supraventricular tachycardia The Task Force for the management of patients with supraventricular tachycardia of the European Society of Cardiology (ESC). // *Eur Heart J.* – 2020. – V. 41(5). – P. 655-720. DOI: 10.1093/eurheartj/ehz467. Erratum in: *Eur Heart J.* – 2020. – V. 41(44). – P. 4258
15. Fletcher G.F., Ades P.A., Kligfield P., Arena R., Balady G.J., et al. Exercise standards for testing and training: a scientific statement from the American Heart Association. // *Circulation.* – 2013. – V.128(8). – P. 873-934. DOI: 10.1161/CIR.0b013e31829b5b44

REFERENCES

1. WHO Guidelines on physical activity and sedentary behavior. Geneva: World Health Organization; 2020.
2. Pelliccia A, Sharma S, Gati S, Bäck M, Börjesson M, et al. 2020 ESC Guidelines on sports cardiology and exercise in patients with cardiovascular disease. *Eur Heart J.* 2021;42(1):17-96. DOI: 10.1093/eurheartj/ehaa605
3. Tavrovskaja T.V. *Velojergometrija. Praktičeskoe posobie dlja vrachej* [Veloergometry. A practical guide for doctors]. Sankt-Peterburg, 2007. (in Russ.)
4. Guazzi M, Adams V, Conraads V, Halle M, Mezzani A, et al. EACPR/AHA Scientific Statement. Clinical recommendations for cardiopulmonary exercise testing data assessment in specific patient populations. *Circulation.* 2012;126(18):2261-74. DOI: 10.1161/CIR.0b013e31826fb946
5. Guazzi M, Arena R, Halle M, Piepoli MF, Myers J, Lavie CJ. 2016 Focused Update: clinical recommendations for cardiopulmonary exercise testing data assessment in specific patient populations. *Circulation.* 2016;133(24):694-711. DOI: 10.1161/cir.0000000000000406
6. Vatutin N.T., Smyrnova G.S., Gasendich E.S., Tov I.V. Modern view of cardiopulmonary exercise testing (review of ACR/EULAR guidelines, 2016). *The Russian Archives of Internal Medicine.* 2017;7(1):5-14. (In Russ.). DOI: 10.20514/2226-6704-2017-7-1-5-14
7. Gibbons RJ, Balady GJ, Bricker JT, Chaitman BR, Fletcher GF, et al. ACC/AHA 2002 guideline update for exercise testing: summary article: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee to Update the 1997 Exercise Testing Guidelines). *Circulation.* 2002;106(14):1883-92. DOI: 10.1161/01.cir.00000034670.06526.15
8. Dubrovskiy V.I. *Sportivnaya meditsina: Ucheb. dlya stud. vyssh. ucheb. zavedeniy. 2-ye izd., dop.* M.: Gumanit. izd. tsentr VLADOS; 2002. (in Russ.)
9. Syrkin A.L., Aksel'rod A.S., Chomakhidze P.S.H. *Nagruzochnyye EKG testy: 10 shagov k praktike 4-ye izdaniye.* M. MEDpress-inform; 2013. (in Russ.)
10. Mareev V.Yu., Fomin I.V., Ageev F.T., Begrambekova Yu.L., Vasyuk Yu.A., et al. Russian Scientific Medical Society of Internal Medicine Guidelines for Heart failure: chronic (CHF) and acute decompensated (ADHF). Diagnosis, prevention and treatment. *Kardiologiya.* 2018;58(6S):8-158. (In Russ.) DOI: 10.18087/cardio.2475
11. Williams B, Mancia G, Spiering W, Rosei EA, Azizi M, et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension [2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension]. *Kardiol Pol.* 2019;77(2):71-159. (In Polish). DOI: 10.5603/KP.2019.0018
12. Borg G.A. Psychophysical bases of perceived exertion. *Med Sci Sports Exerc.* 1982;14(5):377-81. PMID: 7154893.
13. Landyr' A.P. *Testy s doziruyemoy fizicheskoy nagruzkoj v sportivnoy meditsine.* M.: LitRes; 2019. (in Russ.)
14. Brugada J, Katritsis DG, Arbelo E, Arribas F, Bax JJ, et al. 2019 ESC Guidelines for the management of patients with supraventricular tachycardia The Task Force for the management of patients with supraventricular tachycardia of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J.* 2020;41(5):655-720. DOI: 10.1093/eurheartj/ehz467. Erratum in: *Eur Heart J.* 2020;41(44):4258
15. Fletcher GF, Ades PA, Kligfield P, Arena R, Balady GJ, et al. Exercise standards for testing and training: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation.* 2013;128(8):873-934. DOI: 10.1161/CIR.0b013e31829b5b44

16. Juraschek S.P., Blaha M.J., Whelton S.P., Blumenthal R., Jones S.R., et al. Physical fitness and hypertension in a population at risk for cardiovascular disease: the Henry Ford Exercise Testing (FIT) Project. // *J Am Heart Assoc.* – 2014. – V.3(6). – P. e001268. DOI: 10.1161/JAHA.114.001268
17. Borg E., Kaijser L. A comparison between three rating scales for perceived exertion and two different work tests. // *Scand J Med Sci Sports.* – 2006. – V.16(1). – P. 57-69. DOI: 10.1111/j.1600-0838.2005.00448.x
18. Zamunér A.R., Moreno M.A., Camargo T.M., Graetz J.P., Rebelo A.C., et al. Assessment of Subjective Perceived Exertion at the Anaerobic Threshold with the Borg CR-10 Scale. // *J Sports Sci Med.* – 2011. – V.10(1). – P. 130-6. PMID: 24149305; PMCID: PMC3737915.
19. Bruce R.A., Lovejoy F.W.Jr., Pearson R., Yu P.N.G., Brothers G.B., Velasquez T. Normal respiratory and circulatory pathways of adaptation in exercise. // *J. Clin. Invest.* – 1949. – Vol. 28 (6 Pt 2). – P. 1423–1430. DOI: 10.1172/JCI102207
20. Galiè N, Humbert M, Vachiery JL, Gibbs S, Lang I, et al. 2015 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: The Joint Task Force for the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS): Endorsed by: Association for European Paediatric and Congenital Cardiology (AEPC), International Society for Heart and Lung Transplantation (ISHLT). // *Eur Heart J.* – 2016. – V. 37(1). – P. 67-119. DOI: 10.1093/eurheartj/ehv317
21. Powell K.E., King A.C., Buchner D.M., Campbell W.W., DiPietro L., et al. The Scientific Foundation for the Physical Activity Guidelines for Americans, 2nd Edition. // *J Phys Act Health.* – 2018. – P. 1-11. DOI: 10.1123/jpah.2018-0618
16. Juraschek SP, Blaha MJ, Whelton SP, Blumenthal R, Jones SR, et al. Physical fitness and hypertension in a population at risk for cardiovascular disease: the Henry Ford Exercise Testing (FIT) Project. *J Am Heart Assoc.* 2014;3(6):e001268. DOI: 10.1161/JAHA.114.001268
17. Borg E, Kaijser L. A comparison between three rating scales for perceived exertion and two different work tests. *Scand J Med Sci Sports.* 2006;16(1):57-69. DOI: 10.1111/j.1600-0838.2005.00448.x
18. Zamunér AR, Moreno MA, Camargo TM, Graetz JP, Rebelo AC, et al. Assessment of Subjective Perceived Exertion at the Anaerobic Threshold with the Borg CR-10 Scale. *J Sports Sci Med.* 2011;10(1):130-6. PMID: 24149305; PMCID: PMC3737915.
19. Bruce RA, Lovejoy FW Jr., Pearson R, Yu PNG, Brothers GB, Velasquez T. Normal respiratory and circulatory pathways of adaptation in exercise. *J. Clin. Invest.* 1949;28(6 Pt 2):1423–1430. DOI: 10.1172/JCI102207
20. Galiè N, Humbert M, Vachiery JL, Gibbs S, Lang I, et al. 2015 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: The Joint Task Force for the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS): Endorsed by: Association for European Paediatric and Congenital Cardiology (AEPC), International Society for Heart and Lung Transplantation (ISHLT). *Eur Heart J.* 2016;37(1):67-119. DOI: 10.1093/eurheartj/ehv317
21. Powell KE, King AC, Buchner DM, Campbell WW, DiPietro L, et al. The Scientific Foundation for the Physical Activity Guidelines for Americans, 2nd Edition. *J Phys Act Health.* 2018;1-11. DOI: 10.1123/jpah.2018-0618

#### Информация об авторах

**Ребров Борис Алексеевич**, д.м.н., проф., заведующий кафедрой внутренней медицины факультета последипломного образования, Луганский государственный медицинский университет имени Святого Луки, Луганск, Украина. ORCID: 0000-0003-1303-9142. E-mail: fpdo@mail.ru.

**Реброва Ольга Александровна**, к.м.н., доцент кафедры внутренней медицины факультета последипломного образования, Луганский государственный медицинский университет имени Святого Луки, Луганск, Украина. ORCID: 0000-0002-2292-3207. E-mail: terapiyafpo@yandex.ru.

**Благодаренко Анна Борисовна**, к.м.н., ассистент кафедры внутренней медицины факультета последипломного образования, Луганский государственный медицинский университет имени Святого Луки, Луганск, Украина. ORCID: 0000-0002-8953-1048. E-mail: terapiyafpo@yandex.ru.

**Блудова Наталья Георгиевна**, к.м.н., доцент кафедры внутренней медицины факультета последипломного образования, Луганский государственный медицинский университет имени Святого Луки, Луганск, Украина. ORCID: 0000-0002-0163-5628. E-mail: bludova2010@mail.ru.

#### Вклад авторов:

Б.А. Ребров — обзор публикаций по теме статьи, написание текста рукописи;

О.А. Реброва — интерпретация и переработка данных;

А.Б. Благодаренко — написание статьи и переработка ее содержания;

Н.Г. Блудова — написание и редактирование обзора публикаций по теме статьи;

#### Information about the authors

**Boris A. Rebrov**, Dr. Sci. (Med.), Professor, head of Department of internal medicine, St. Luke Lugansk State Medical University, Lugansk, Ukraine. ORCID: 0000-0001-8344-5467. E-mail: fpdo@mail.ru.

**Olga A. Rebrova**, Cand. Sci. (Med.), Department of internal medicine, St. Luke Lugansk State Medical University, Lugansk, Ukraine. ORCID: 0000-0002-2292-3207. E-mail: terapiyafpo@yandex.ru.

**Anna B. Blagodarenko**, Cand. Sci. (Med.), assistant of Department of internal medicine, St. Luke Lugansk State Medical University, Lugansk, Ukraine. ORCID: 0000-0002-8953-1048. E-mail: terapiyafpo@yandex.ru

**Nataliya G. Bludova**, Cand. Sci. (Med.), Department of internal medicine, St. Luke Lugansk State Medical University, Lugansk, Ukraine. ORCID: 0000-0002-0163-5628. E-mail: bludova2010@mail.ru.

#### Authors' contribution:

B.A. Rebrov – review of publications on the topic of the article, writing the text of the manuscript;

O. A. Rebrova – data interpretation and processing;

A.B. Blagodarenko – writing an article and revising its content;

N.G. Bludova – writing and editing a review of publications on the topic of the article;

Получено / Received: 16.04.2021

Принято к печати / Accepted: 19.05.2021

© Коллектив авторов, 2021

УДК: 616.-07:616-053.2

DOI 10.21886/2219-8075-2021-12-2-28-35

## Орфанные заболевания и связанные с ними проблемы

В.А. Шашель<sup>1</sup>, В.Н. Фирсова<sup>1</sup>, М.М. Трубилина<sup>1</sup>, Л.А. Подпорина<sup>1</sup>, Н.А. Фирсов<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Кубанский государственный медицинский университет, Краснодар, Россия

<sup>2</sup> Гимназия №92, Краснодар, Россия

**Цель:** изучить основные аспекты оказания помощи детям с орфанными заболеваниями в Российской Федерации. **Материалы и методы:** для реализации указанной цели были изучены наиболее актуальные литературные источники, содержание которых освещало представления об орфанных заболеваниях в различных странах мира и в РФ, а также тактику и регулирование механизмов помощи пациентам с редкими болезнями. **Результаты:** исследование показало, что далеко не во всех странах существует законодательное регулирование оказания помощи орфанным пациентам и наиболее передовыми в этом отношении являются США и страны Западной Европы, где определены четкие критерии определения орфанной патологии, а также предпринимается ряд мер для повышения качества медицинского обслуживания больных с редкими заболеваниями. Эти мероприятия направлены не только на улучшение работы в системе здравоохранения, но и поощряют фармацевтические компании к разработке и производству лекарственных средств, а также способствуют научным исследованиям в указанной области. Рассмотренный в статье клинический случай дает представление о редких заболеваниях, сложностях их диагностики, тяжести течения и лекарственных средствах, которые необходимы для помощи пациентам. **Выводы:** орфанные заболевания в последние десятилетия стали объектом пристального внимания со стороны системы здравоохранения и национального законодательства. Их чрезвычайно низкая распространённость в человеческой популяции создаёт затруднения с своевременной постановкой диагноза, оказанием квалифицированной медицинской помощи и лекарственным обеспечением.

**Ключевые слова:** дети, орфанные заболевания, препараты

**Для цитирования:** Шашель В.А., Фирсова В.Н., Трубилина М.М., Подпорина Л.А., Фирсов Н.А. Орфанные заболевания и связанные с ними проблемы. *Медицинский вестник Юга России*. 2021;12(2):28-35. DOI 10.21886/2219-8075-2021-12-2-28-35.

**Контактное лицо:** Виолетта Николаевна Фирсова, vela.firsova@mail.ru

## Orphan diseases and associated problems

V.A. Shashel<sup>1</sup>, V.N. Firsova<sup>1</sup>, M.M. Trubilina<sup>1</sup>, L.A. Podporina<sup>1</sup>, N.A. Firsov<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Kuban State Medical University, Krasnodar, Russia

<sup>2</sup> Gymnasium №92, Krasnodar, Russia

**Objective:** to study the main aspects of assistance to children with orphan diseases in the Russian Federation. **Materials and methods:** the most relevant literature sources were studied that covered a concept of orphan diseases in various countries of the world and in the Russian Federation as well as the tactics and regulation of mechanisms for helping patients with rare diseases. **Results:** the study showed that not all countries have legislative regulations of assistance to orphan patients. The United States and Western Europe are the most advanced in this regard. They have clear criteria for determining orphan pathology and a number of measures are taken to improve the quality of medical care for patients with rare diseases. These activities are not only aimed at improving the health care system but also encourage pharmaceutical companies to develop and produce medicines as well as contribute to the research in this area. The clinical cases covered in the article provide an idea of rare diseases, the complexity of their diagnosis, the severity of the course, and the drugs that are necessary to help patients. **Conclusion:** orphan diseases have been the focus of attention by the health system and national legislation in the past decades. Their extremely low prevalence in the human population creates difficulties with the timely diagnosis, provision of qualified medical care, and drug provision.

**Keywords:** children, orphan diseases, drugs

**For citation:** Shashel V.A., Firsova V.N., Trubilina M.M., Podporina L.A., Firsov N.A. Orphan diseases and associated problems. *Medical Herald of the South of Russia*. 2021;12(2):28-35. DOI 10.21886/2219-8075-2021-12-2-28-35.

**Corresponding author:** Violetta N. Firsova, vela.firsova@mail.ru

## Введение

К орфанной патологии относят заболевания, очень редко диагностируемые в человеческой популяции. Они могут иметь прогрессирующее течение и нести прямую угрозу для жизни пациента, если он не получает надлежащего лечения. Часто такие болезни заканчиваются инвалидностью. Критерием определения указанной патологии служит её распространение, которое, согласно требованиям Евросоюза, не должно превышать 1 случай на 2 тыс. человек. В США это соотношение составляет 1:1250.

В РФ к орфанным болезням относят патологию, обнаруживаемую с частотой 1:10000 человек и реже. Существует несколько определений орфанных заболеваний в русскоязычной литературе. Наиболее часто используемое характеризует их, как редкие заболевания, обнаруживаемые с невысокой частотой, угрожающие жизни или неуклонно прогрессирующие патологии, которые при отсутствии лечения могут вызвать летальный исход или привести к инвалидности.

По определению ФЗ № 323 от 21.11.2011 г. «Об охране здоровья граждан», к орфанной относят такую пато-

логию, которая обнаруживается не чаще, чем у 10 из 100 тыс. человек.

## Орфанные болезни в человеческой популяции

Распространённость орфанных заболеваний в разных странах мира заметно варьируется. Например, у полинезийцев, живущих на Гавайях, распространённость муковисцидоза составляет 1:90000 детей, а в России эта пропорция равняется 1:10000. Иногда такая ситуация может быть основой для удаления какой-либо нозологии из национального перечня, если её частота превосходит пороговый уровень, приводя к количественному несоответствию статистических данных по определённым пациентам в разных странах<sup>1</sup>.

Из-за большого перечня орфанных заболеваний (по данным ВОЗ, >7000 наименований), общее число таких больных превышает 5% среди всего населения планеты<sup>2,3</sup>.

Распространённость заболеваний указанной группы (согласно документам Европейского общества) представлена в табл. 1 [1].

Таблица / Table 1

Частота диагностики отдельных нозологических форм (по данным Eurordis, 2012, с дополнениями)  
Indicators of prevalence of separate groups of hereditary diseases (according to Eurordis, 2012 with additions)

№ П/п	Заболевания	Количество больных на 100 тыс. населения
1	<i>Hemolytic-uremic syndrome</i> Гемолитико-уремический синдром	1,0
2	<i>Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria (Markiafava-Mikeli disease)</i> Пароксизмальная ночная гемоглобинурия (болезнь Маркиафавы-Микели)	0,55
3	<i>Aplastic anemia unspecified</i> Апластическая анемия неуточненная	0,4
4	<i>Hereditary factor deficiency (fibrinogen), (labile), (Stuart-Prower)</i> Наследственный дефицит факторов (фибриногена), (лабильного), (Стюарта-Прауэра)	0,2
5	<i>Idiopathic thrombocytopenic purple</i> Идиопатическая тромбоцитопеническая пурпура	24,6
6	<i>Defect in complement system</i> Дефект в системе комплемента	0,5
7	<i>Premature puberty of central origin</i> Преждевременная половая зрелость центрального происхождения	4,0
8	<i>Aromatic amino acid exchange disorders (classical phenylketonuria, other hyperphenylalaninemia)</i> Нарушения обмена ароматических аминокислот (классическая фенилкетонурия, другие виды гиперфенилаланинемии)	4,0
9	<i>Tyrosinemia</i> Тирозинемия	0,05
10	<i>Maple Syrup Disease</i> Болезнь «кленового сиропа»	15,6
11	<i>Isovalerian acidemia</i> Изовалериановая ацидемия	1,0

<sup>1</sup> Сайт Минздрава РФ: [Электронный ресурс]. – URL: <http://www.rosminzdrav.ru/documents/8048-perechen-redkih-orfannyh-zabolevaniy>

<sup>2</sup> Орфанные – значит, сиротские // [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <http://www.miloserdie.ru/articles/orfannye-znachit-sirotskie>.

<sup>3</sup> Здравоохранение в России 2010: доклад. - Формулярный комитет РАМН. – М.: НЬЮДИАМЕД, 2011. – 165 с. [Электронный ресурс]. – Режим доступа: [webmed.irkutsk.ru/doc/pdf/form2010.pdf](http://webmed.irkutsk.ru/doc/pdf/form2010.pdf).

№ П/п	Заболевания	Количество больных на 100 тыс. населения
12	<i>Methylmalone acidemia</i> Метилмалоновая ацидемия	2,0
13	<i>Propionic acidemia</i> Пропионовая ацидемия	3,75
14	<i>Fabry Disease</i> Болезнь Фабри	1,75
15	<i>Niemann-Pick disease type C</i> Болезнь Ниманна-Пика тип С	0,85
16	<i>Mucopolysaccharidosis, type 1</i> Мукополисахаридоз, тип 1 (МПС1)	1,3
17	<i>Mucopolysaccharidosis, type 2</i> Мукополисахаридоз, тип 2 (МПС2)	0,6
18	<i>Acute interleafing (hepatic) Porphyria</i> Острая перемежающаяся (печеночная) Порфирия	10,1
19	<i>Copper metabolism disorders (Wilson's disease)</i> Нарушения обмена меди (болезнь Вильсона)	5,84
20	<i>Incomplete osteogenesis</i> Незавершенный остеогенез	6,5
21	<i>Pulmonary (arterial) hypertension (idiopathic) (primary)</i> Легочная (артериальная) гипертензия (идиопатическая) (первичная)	0,4
22	<i>Youthful arthritis with systemic onset</i> Юношеский артрит с системным началом	4,2
23	<i>Acute interleafing (hepatic) Porphyria</i> Острая перемежающаяся (печеночная) Порфирия	10,1

### Перечень орфанных заболеваний

В России выделено 216 групп болезней, в которые входят от одного до восьми кодов заболеваний по МКБ-10. Около 1000 нозологических форм включено в этот перечень. Список опубликован на сайте Минздрава РФ ([www.rosminzdrav.ru/documents/8048-perechen-redkih-orfannyh-zabolevaniy](http://www.rosminzdrav.ru/documents/8048-perechen-redkih-orfannyh-zabolevaniy)).

Федеральный закон № 323 от 21.11.2011 г. (ст. 44) устанавливает несколько моментов, касающихся редких забо-

леваний. Минздрав формирует перечень редких (орфанных) заболеваний на основании статистических данных и размещает его на своём сайте. Некоторые заболевания из указанного списка собраны в Перечне нозологий, сопровождающихся угрозой для жизни, а также хронических орфанных патологий с прогрессирующим течением, способных привести к инвалидизации, и перспективой укорочения времени жизни пациентов. Перечень установлен Правительством РФ от 26.04.2012 г. № 403 (табл. 2) [1].

Таблица / Table 2

**Список орфанных и наследственных болезней,  
согласно Постановлению Правительства РФ № 403 от 26.04.2012 г.  
The list the zhizneugrozhayushchikh and chronically progressing rare (orphan) and hereditary diseases according to  
Resolution of the Government of the Russian Federation No. 403 of 26.04.2012**

№	Заболевания	Код МКБ-10
1	<i>Hemolytic-uremic syndrome</i> Гемолитико-уремический синдром	D59.3
2	<i>Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria (Makiafava-Mikeli disease)</i> Пароксизмальная ночная гемоглобинурия (болезнь Маркиафавы-Микели)	D59.5
3	<i>Aplastic anemia unspecified</i> Апластическая анемия неуточненная	D61.9
4	<i>Hereditary factor deficiency (fibrinogen), (labile), (Stuart-Prower)</i> Наследственный дефицит факторов (фибриногена), (лабильного), (Стюарта-Прауэра)	D68.2
5	<i>Idiopathic thrombocytopenic purple</i> Идиопатическая тромбоцитопеническая пурпура	D69.3

№	Заболевания	Код МКБ-10
6	<i>Defect in complement system</i> Дефект в системе комплемента	D84.1
7	<i>Premature puberty of central origin</i> Преждевременная половая зрелость центрального происхождения	E22.8
8	<i>Aromatic amino acid exchange disorders (classical phenylketonuria, other hyperphenylalaninemia)</i> Нарушения обмена ароматических аминокислот (классическая фенилкетонурия, другие виды гиперфенилаланиемии)	E70.0, E70.1
9	<i>Tyrosinemia</i> Тирозинемия	E70.2
10	<i>Maple Syrup Disease</i> Болезнь «кленового сиропа»	E71.0
11	<i>Other types of branched-chain amino acid exchange disorders (isovalerian acidemia, methylmalonic acidemia, propionic acidemia)</i> Другие виды нарушений обмена аминокислот с разветвленной цепью (изовалериановая ацидемия, метилмалоновая ацидемия, пропионовая ацидемия)	E71.1
12	<i>Fatty acid metabolism disorders</i> Нарушения обмена жирных кислот	E71.3
13	<i>Gomotsistinuriya</i> Гомоцистинурия	E72.1
14	<i>Glyutarikatsiduriya</i> Глютарикацидурия	E72.3
15	<i>Galactosemia</i> Галактоземия	E74.2
16	<i>Other sphingolipidoses: Fabry disease (Fabry-Anderson), Niemann-Pick</i> Другие сфинголипидозы: болезнь Фабри (Фабри-Андерсона), Нимана-Пика	E75.2
17	<i>Mucopolysaccharidosis, type I</i> Мукополисахаридоз, тип I	E76.0
18	<i>Mucopolysaccharidosis, type II</i> Мукополисахаридоз, тип II	E76.1
19	<i>Mucopolysaccharidosis, type VI</i> Мукополисахаридоз, тип VI	E76.2
20	<i>Acute interleafing (hepatic) Porphyria</i> Острая перемежающаяся (печеночная) Порфирия	E80.2
21	<i>Copper metabolism disorders (Wilson's disease)</i> Нарушения обмена меди (болезнь Вильсона)	E83.0
22	<i>Incomplete osteogenesis</i> Незавершенный остеогенез	Q78.0
23	<i>Pulmonary (arterial) hypertension (idiopathic) (primary)</i> Легочная (артериальная) гипертензия (идиопатическая) (первичная)	I27.0
24	<i>Youthful arthritis with systemic onset</i> Юношеский артрит с системным началом	M08.2

Было выяснено, что в отдельных странах имеются собственные определения термина «орфанные заболевания» и свой перечень патологии, которая относится к указанной группе. Количество нозологических единиц из списка орфанных заболеваний варьируется от 214 (в России) до 6000 – 8000 (в странах Запада).

В России с 1985 г. в родильных домах начал проводиться скрининг новорождённых в целях диагностики генетически обусловленной ферментопатии (фенилкетонурии), которая в отсутствие лечения приводит к тяжёлому необратимому заболеванию нервной системы с развитием умственной отсталости. В 1993 г. началась реализация программы «Дети России», которая предполагает обследование новорождённых на наличие у них при-

знаков снижения функции щитовидной железы. Проект «Здоровье», регламентированный приказом Минздрава России от 22.03.2006 г. № 185 «О массовом обследовании новорождённых детей на наследственные заболевания», позволил начать комплексную диагностику генетической патологии новорождённых. В частности, проект охватывает тестирование таких болезней, как муковисцидоз, фенилкетонурия, адреногенитальный синдром и др. Также детям проводят исследование слуха и при его снижении ребенка направляют на расширенную диагностику и лечение тугоухости.

План неонатального тестирования в обязательном порядке включает несколько стадий: 1) отбор биоматериала для диагностики у всех новорождённых и транс-

портировку его в лабораторию; 2) быстрое предварительное тестирование; 3) уточняющее исследование того материала, который дал положительный результат на предварительном тестировании; 4) лечение пациентов и регулярный мониторинг качества лечения; 5) семейная медико-генетическая консультация.

Всеобщее скрининговое тестирование новорождённых вместе с пренатальным исследованием и семейной медико-генетической консультацией служит мощным средством профилактики развития генетических заболеваний у новорождённых и их распространения в человеческой популяции.

### **Сложности в оказании помощи пациентам с орфанными заболеваниями**

Орфанные заболевания из-за своей низкой распространенности создают много сложностей для пациентов как на этапе диагностики, так и на этапе лечения. Клинический опыт врача ограничен в отношении редких болезней, и на установление истинной причины недуга может уйти достаточно много времени.

Во всех странах очень мало действующих медицинских центров, специализирующихся на лечении редко встречающейся патологии, а фармацевтические компании крайне неохотно берутся за разработку новых орфанных препаратов, поскольку рынок сбыта для них невелик.

Всё перечисленное ущемляет права таких пациентов на получение качественной медицинской помощи и системы здравоохранения разных государств стремятся выработать наиболее эффективный подход в отношении орфанных больных.

### **Стратегия законодательства в отношении орфанных заболеваний**

Определения орфанных заболеваний в разных странах заметно различаются. В США принято считать, что в эту категорию входит патология, поражающая не более 200000 человек на данный момент времени. В подавляющем большинстве других стран в основе определения лежит относительное распространение той или иной нозологии в человеческой популяции [2].

На сайте Orphanet представлена номенклатура редких заболеваний, которая применяется в информационных системах здравоохранения и в исследованиях: каждой нозологической единице присваивается свой уникальный и постоянный идентификатор — номер ORPHA. В Orphanet используется европейское определение редкого заболевания, как оно определено в Регламенте Европейского союза о лекарственных средствах для лечения редких заболеваний (1999 г.). Согласно правилам, принятым в ЕС, орфанное заболевание поражает не более 1 человека на 2000 в европейской популяции.

Номенклатура редких заболеваний Orphanet состоит из списка заболеваний с уменьшающейся распространённостью, основные характеристики включают группы нарушений и расстройств, их подтипы [3].

Несмотря на то, что речь идёт об очень редких болезнях, общий перечень орфанных заболеваний столь велик

(по разным оценкам, 6000 – 8000), что во всём мире ими страдает примерно 400 млн человек. 80% таких заболеваний имеют генетическую природу, по степени тяжести они варьируются от лёгких до угрожающих жизни. Большое число указанных заболеваний требует раннего начала лечения, дорогостоящего медицинского ухода и больших материальных издержек. Например, у взрослых с расщелиной позвоночника (spina bifida) затраты на медицинские услуги превышают в 3 – 6 раз таковые для здоровых людей. По данным 2014 г., в США средняя стоимость медицинских препаратов для людей с орфанными заболеваниями составили 137 782 доллара на одного пациента [2].

Большую проблему в лечении указанных больных представляет географический разброс таких людей по большой территории, что затрудняет их концентрацию в одном специализированном медицинском учреждении, где они могли бы получить качественную помощь.

Другим фактором, неблагоприятным для больных с орфанными заболеваниями, является то, что фармацевтическим компаниям невыгодно разрабатывать и производить лекарства, потребность в которых заведомо очень мала. В 1983 г. Конгресс США принял Закон об орфанных лекарственных средствах. Этот закон поощрял производство подобных лекарств, предоставляя финансовые стимулы для фармацевтической промышленности, чтобы компенсировать потенциальные потери сбыта лекарств на таком маленьком рынке [4]. Кроме того, в 2001 г. были приняты «Поправки 2001 г. об оказании помощи сообществу в области мышечной дистрофии» [2]. Цель данной поправки состояла в усовершенствовании методов скрининга, улучшении связей между специализированными лечебными учреждениями и разработке образовательных программ, ориентирующих специалистов в особенностях различных видов мышечной дистрофии.

Большую роль в борьбе с редкими болезнями играют профилактические мероприятия, организованные на общенациональном уровне. В 1998 г. вступило в силу постановление FDA (Food and Drug Administration), которое предписывало добавлять фолиевую кислоту в продукты из злаковых зерен. Это способствовало снижению дефицита фолиевой кислоты в организме беременных женщин и предотвращало появление врожденных дефектов развития нервной трубки у новорожденных [5].

В настоящее время в 86 странах мира продукты с зерновыми злаками обогащаются фолиатами [2]. Европейский союз демонстрирует комплексный подход в борьбе с редкими заболеваниями, который распространяется на все страны ЕС. Так, во всех 28 странах практикуется общее определение орфанных заболеваний, а деятельность, с ними связанная, определяется «Регламентом лекарственных средств для орфанных заболеваний № 141». Данное постановление способствует научным исследованиям по орфанной патологии и разработке новых орфанных лекарственных средств. Также в ЕС разработан единый национальный план по редким заболеваниям (EUROPLAN) для облегчения создания местных национальных стратегий помощи больным с орфанной патологией. Эти планы имеют собственный бюджет и четкие сроки реализации.

В странах Европы предоставляются налоговые льго-

ты фармацевтическим компаниям, разрабатывающим орфанные препараты, к тому же они пользуются так называемой эксклюзивностью рынка в течении 10 лет после начала выхода нового медикамента в продажу.

Таким образом, несмотря на маленький рынок сбыта, компания оправдывает свои издержки на разработку нового лекарства [2]. В 2009 г. Европейский совет министерств здравоохранения принял план действий по редким заболеваниям, в котором положил начало разработке и принятию национальных планов по редким заболеваниям к концу 2013 г.

В 2011 г. программа действий по редким заболеваниям активно обсуждалась Директивой ЕС №м24, в ней говорилось о применении прав пациентов в трансграничном здравоохранении. Директива определила основные правила обращения пациентов за медицинской помощью в другие страны ЕС (кроме резидентной). Это способствовало развитию сотрудничества между системами здравоохранения стран ЕС, в том числе посредством внедрения Европейских справочных систем. Последние были созданы для того, чтобы поддержать объединение европейских экспертных центров и специалистов в разных странах для обмена знаниями и определения альтернативных вариантов лечения, содействия исследованиям и распространению инноваций в целях оказания наилучшей медицинской помощи пациентам с орфанными заболеваниями [6].

Законодательное регулирование в отношении орфанных заболеваний существует в РФ с ноября 2011 г. Согласно утвержденному закону «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации» от 2011 г. на плечи регионов РФ ложится задача по снабжению орфанных больных соответствующими лекарственными препаратами.

Постановление Правительства Российской Федерации № 403 предусматривает ведение Федерального регистра пациентов с орфанной патологией, приводящей к снижению продолжительности жизни и инвалидизации. Регистр был создан с целью обеспечения орфанных больных необходимыми лекарственными препаратами и компонентами лечебного питания, он содержит персональную информацию, включая паспортные данные, СНИЛС, поставленный диагноз и др.

В РФ в настоящее время реализуется программа «Семь нозологий». Её план подразумевает централизованную закупку Государством необходимых лекарственных препаратов для больных, страдающих в том числе и орфанными заболеваниями (болезнь Гоше, муковисцидоз, гипопизарный нанизм и гемофилия). При этом закупка лекарств для детей финансируется из региональных бюджетов.

Существует ряд затруднений, с которыми имеют дело как сами орфанные больные, так и медицинские специалисты, оказывающие им помощь. Можно перечислить наиболее актуальные из указанных проблем:

- отсутствие специализированных клиник и госпиталей с подходящими условиями, позволяющими качественно диагностировать и лечить пациентов с редкими заболеваниями, кроме того, в отечественной медицине мало опытных специалистов в рассматриваемой сфере;

- онедостаток информационной поддержки для больных и для врачей, которые не получают достаточных сведений научного и медицинского характера, имеющих отношение к орфанным заболеваниям;
- оограниченная эффективность точной диагностики орфанных заболеваний на уровне первичного звена и в стационарах;
- оплохая доступность специализированного лечения для орфанных больных в субъектах РФ;
- оотсутствие разработанных медицинских стандартов лечения для ряда нозологических форм;
- оотсутствие образовательных курсов для врачей первичного медицинского звена, непосредственно принимающих пациентов с орфанными заболеваниями;
- оне существует на федеральном и региональном уровне четкой системы, обеспечивающей **больных лекарственными веществами; нет общепринятых** методов назначения цен на орфанные препараты, отечественная фармакологическая промышленность не производит многие необходимые лекарства;
- отребуется дальнейшее усовершенствование законодательства в целях совершенствования лекарственного снабжения пациентов с орфанными болезнями;

Несколько недавно принятых документов, в том числе Постановление Правительства РФ от 26.11.2018 № 1416 «Правила организации обеспечения лекарственными препаратами» и «Правила ведения федерального регистра» дают возможность расширить базу данных по орфанным пациентам, сделать более доступным получение лекарственных препаратов, помогающих поддерживать функционирование организма на приемлемом уровне. Кроме того, эти нововведения предусматривают дополнительное обучение врачей и других медицинских специалистов навыкам и приемам ведения пациентов с орфанной патологией: для этого разрабатываются образовательные программы и специализированные курсы повышения квалификации, врачи могут участвовать в обсуждении различных аспектов существующего законодательства, имеющего отношение к данной проблеме. Документы также нацелены на привлечение инвесторов для разработки и внедрения отечественных орфанных препаратов.

Российские граждане с орфанными заболеваниями очень часто не имеют возможности реализовать своё право на лекарственное обеспечение, поскольку медикамент еще не разработан, либо не зарегистрирован в РФ. Такие лекарства, как правило, очень дороги, а государство не может обеспечить больному полную оплату. Норма финансирования лекарственного снабжения пациентов, страдающих орфанной патологией, за счёт государственных средств очень часто делает лечение пациентов крайне затруднительным.

Ниже приведен клинический случай ребенка с орфанным заболеванием (наследственными болезнями обмена), проживающего на территории Краснодарского края.

Ребенок Г., 2014 г.р., находившийся на обследовании и лечении в ГБУЗ ДККБ. Из анамнеза: ребенок от первой

беременности, проходившей в условиях токсикоза I степени в I триместре. Роды в срок, физиологические. Обратился на приём к участковому педиатру с длительным течением респираторной инфекции, ребенку было проведено биохимическое исследование крови, выявлено значительное повышение уровней аланинаминотрансферазы (АлАТ) до 145 Ед/л, аспаратаминотрансферазы (АсАТ) до 586 Ед/л. Исключены вирусные гепатиты. Ребенок был госпитализирован в стационар с диагнозом «Гепатит неуточненной этиологии (неинфекционный) с целью дальнейшего лечения и установления диагноза». Получал терапию гепатопротекторами, при этом отмечались жалобы на мышечную слабость, трудности при подъёме по лестнице, редкие головные боли. Объективно: состояние средней тяжести по основному заболеванию, самочувствие удовлетворительное. Физическое развитие ниже медианного уровня, гармоничное: рост — 88 см (10 – 25 перцентиль), вес — 12 кг (25 – 50 перцентиль), окружность головы — 49 см (25 – 50 перцентиль). Кожные покровы чистые, бледные. Мышечный тонус с тенденцией к гипотонии. В лёгких дыхание везикулярное, хрипов нет. Сердечные тоны ясные, ритмичные, выслушивается систолический шум на верхушке и в V-точке. Живот при пальпации мягкий, болезненность отсутствует. Нижняя граница печени выходит из-под границы реберной дуги на 3,5 см по правой срединно-ключичной линии. Селезёнка не пальпируется. Общемозговые и менингеальные симптомы отсутствуют. Лабораторно: биохимический анализ крови: АсАТ — 395 МЕ/л, АлАТ — 123 МЕ/л, лактатдегидрогеназа (ЛДГ) — 1357 Ед/л, креатининфосфокиназа (КФК) — 825 Ед/л. Исследование иммуноглобулинов крови: иммуноглобулин Е — 409,7 МЕ/мл. В связи с подозрением на болезнь Помпе было проведено исследование крови методом тандемной масс-спектрометрии, при этом выявлено снижение активности альфа-глюкозидазы (0,63 мкмоль/л/час при норме 1,0 — 25,0 мкмоль/л/час). При проведении молекулярно-генетического исследования методом прямого автоматического секвенирования проведен полный анализ гена GAA выявлено изменение нуклеотидной последовательности с.-32 – 13Т> G/c.-45Т> G в гетерозиготном состоянии, описанное в международной базе данных по мутациям (CS941489), выявлено изменение нуклеотидной последовательности с.584Т> А, приводящей к замене p.Leu195Term в гетерозиготном состоянии. Ребенку был выставлен диагноз «Болезнь Помпе (гликогеноз II типа). Миопатический синдром». По жизненным показаниям, был назначен генно-инженерный ферментозаменяющий препарат Майозайм (alglucosidasealfa, Genzyme Ireland Limited, Ирландия), который показан к длительному применению при всех формах болезни, — единственное патогенетическое средство для лечения пациентов с этим тяжёлым прогрессирующим наследственным заболеванием (1 раз в 2 недели).

Таким образом, прогноз болезни варьируется в зависимости от времени манифестации и выраженности симптомов. Для раннего лечения нужно своевременно диагностировать заболевание, а для диагностики болезни Помпе генетическое исследование не является ключевым методом, достаточно определение активности фермента GAA методом тандемной масс-спектрометрии.

## Прогноз

Рассмотренный пример указывает на то, что орфанные заболевания часто представляют собой тяжёлые, угрожающие жизни состояния, и если их не лечить, то возможны летальный исход или тяжёлая инвалидизация. Это требует выработки специальной стратегии по оказанию помощи пациентам с редкими заболеваниями.

## Заключение

Ситуация с орфанными болезнями в России требует дальнейших разработок, модернизации и регулирования со стороны национального законодательства и системы здравоохранения. Необходимо улучшать взаимодействие между различными медицинскими учреждениями и выработать общий план помощи и взаимодействия пациентам с редкими заболеваниями.

Огромное значение имеет улучшение доступности лекарственных препаратов для указанной группы больных. Необходимо перенимать опыт Евросоюза в отношении тактики взаимодействия с фармацевтическими компаниями, предоставляя им рыночные преференции при разработке орфанных препаратов.

Учитывая небольшой опыт врачей в отношении расматриваемых заболеваний, возможно организовать больше лекционного материала по редкой патологии в составе курса повышения квалификации для медицинских специалистов.

В настоящее время существует необходимость интеграции планов и исследований по орфанным заболеваниям на международном уровне. Это могло бы изменить фрагментарный подход к решению проблемы и скоординировать общие усилия медицинского сообщества в отношении статистического учёта, поиска эффективного лечения, разработки скрининговых систем диагностики и информационной помощи врачам и пациентам.

**Финансирование.** Исследование не имело спонсорской поддержки.

**Financing.** The study did not have sponsorship.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Conflict of interest.** Authors declares no conflict of interest.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Подвизникова М.В. Правовое регулирование лекарственного обеспечения лиц, страдающих орфанными заболеваниями, в субъектах Российской Федерации. // *Российский ежегодник трудового права*. – 2014. – № 9. – С. 606 - 615. eLIBRARY ID: 22480673
2. Ягудина Р.И., Королева И.И. *Редкие заболевания и орфанные лекарственные средства*. - М.: Изд. «МИА»; 2015.
3. Aghajanzadeh M., Asgary M.R., Mesbah A., Hemmati H., Delshad M.S.E., et al. Giant thymolipoma of mediastinum and neck - initially misdiagnosed as liposarcoma by core needle biopsy. // *J Family Med Prim Care*. – 2018. – V.7(5). – P. 1079-1082. DOI: 10.4103/jfmpc.jfmpc\_228\_17
4. Cannizzo S., Lorenzoni V., Palla I., Pirri S., Trieste L., et al. Rare diseases under different levels of economic analysis: current activities, challenges and perspectives. // *RMD Open*. – 2018. – V.4(Suppl 1). – P. e000794. DOI: 10.1136/rmdopen-2018-000794
5. Cheung R.Y., Cohen J.C., Illingworth P. Orphan drug policies: implications for the United States, Canada, and developing countries. // *Health Law J*. – 2004. – V. 12. – P. 183-200. PMID: 16539081.
6. Goralski J.L., Lercher D.M., Davis S.D., Dellon E.S. Eosinophilic esophagitis in cystic fibrosis: a case series and review of the literature. // *J Cyst Fibros*. – 2013. – V. ;12(1). – P. 9-14. DOI: 10.1016/j.jcf.2012.09.002

## Информация об авторах

**Шашель Виктория Алексеевна**, д.м.н., проф., заведующая кафедрой педиатрии №1, Кубанский государственный медицинский университет, Краснодар, Россия. ORCID: 0000-0002-4791-8017. E-mail: veta52@list.ru.

**Фирсова Виолетта Николаевна**, к.м.н., доцент кафедры педиатрии №1, Кубанский государственный медицинский университет, Краснодар, Россия. ORCID:0000-0001-9699-510X. E-mail: vela.firsova@mail.ru.

**Трубилина Марина Михайловна**, к.м.н., доцент кафедры педиатрии №1, Кубанский государственный медицинский университет, Краснодар, Россия. ORCID: 0000-0002-0305-7403. E-mail: Ddc-dkbb@mail.ru.

**Подпорина Людмила Анатольевна**, ассистент кафедры педиатрии №1, Кубанский государственный медицинский университет, Краснодар, Россия. ORCID:0000-0002-9642-3424. E-mail: volodina.68@yandex.ru.

**Фирсов Никита Алексеевич**, учащийся Гимназии 92, Краснодар, Россия. ORCID: 0000-0003-3642-5644. E-mail: knazovv@mail.ru.

## Вклад авторов:

В.А. Шашель — разработка дизайна исследования;  
В.Н. Фирсова — получение и анализ данных;  
Н.А. Фирсов — написание текста рукописи;  
М.М. Трубилина, Л.А. Подпорина — обзор публикации по теме статьи.

Получено / Received: 17.05.2021

Принято к печати / Accepted: 19.05.2021

## REFERENCES

1. Podvyznikova M.V. Legal regulation of medicines provision for people who suffer from orphan diseases in constituent units of the Russian Federation. *Rossiiskii ezhegodnik trudovogo prava*. 2013;(9):606-615. (In Russ.). eLIBRARY ID: 22480673
2. Yagudina R.I., Koroleva I.I. *Redkie zabolevaniya i orfannye lekarstvennyye sredstva*. M.: Izd. «MIA»; 2015. (In Russ.)
3. Aghajanzadeh M, Asgary MR, Mesbah A, Hemmati H, Delshad MSE, et al. Giant thymolipoma of mediastinum and neck - initially misdiagnosed as liposarcoma by core needle biopsy. *J Family Med Prim Care*. 2018;7(5):1079-1082. DOI: 10.4103/jfmpc.jfmpc\_228\_17
4. Cannizzo S, Lorenzoni V, Palla I, Pirri S, Trieste L, et al. Rare diseases under different levels of economic analysis: current activities, challenges and perspectives. *RMD Open*. 2018;4(Suppl 1):e000794. DOI: 10.1136/rmdopen-2018-000794
5. Cheung RY, Cohen JC, Illingworth P. Orphan drug policies: implications for the United States, Canada, and developing countries. *Health Law J*. 2004;12:183-200. PMID: 16539081.
6. Goralski JL, Lercher DM, Davis SD, Dellon ES. Eosinophilic esophagitis in cystic fibrosis: a case series and review of the literature. *J Cyst Fibros*. 2013;12(1):9-14. DOI: 10.1016/j.jcf.2012.09.002

## Information about the authors

**Victoria A. Shashel**, Dr.Sci.(Med), Professor, Head of the Department of Pediatrics No.1, Kuban State Medical University, Krasnodar, Russia. ORCID: 0000-0002-4791-8017. E-mail: veta52@list.ru.

**Violetta N. Firsova**, PhD, Associate Professor of the Department of Pediatrics No.1, Kuban State Medical University, Krasnodar, Russia. ORCID:0000-0001-9699-510X. E-mail: vela.firsova@mail.ru.

**Marina M. Trubilina**, PhD, Associate Professor of the Department of Pediatrics No.1, Kuban State Medical University, Krasnodar, Russia. ORCID: 0000-0002-0305-7403. E-mail: Ddc-dkbb@mail.ru.

**Ljudmila A. Podporina**, Assistant of the Department of Pediatrics No.1, Kuban State Medical University, Krasnodar, Russia. ORCID: 0000-0002-9642-3424. E-mail: volodina.68@yandex.ru.

**Nikita A. Firsov**, student of gymnasium 92, Krasnodar, Russia. ORCID: 0000-0003-3642-5644. E-mail: knazovv@mail.ru.

## Authors' contribution:

V. A. Shashel — research design development;  
V. N. Firsova — data acquisition and analysis;  
N. A. Firsov — writing the text of the manuscript;  
M. M. Trubilina, L.A.Podporina — review of the publication on the topic of the article.

© Коллектив авторов, 2021

УДК: 616-053

DOI 10.21886/2219-8075-2021-12-2-36-42

## Оптимизация подходов к оценке некоторых показателей состояния здоровья детей этнических хантов на основе разработки адаптированных к ним нормативов

О.А. Байтрак, В.В. Мещеряков, Т.М. Сомова

*Сургутский государственный университет, г. Сургут, Россия*

**Цель:** исследовать результативность оценки показателей физического, полового развития и артериального давления детей школьного возраста этнических хантов при использовании разработанных на этой когорте нормативов в сравнении с применением не адаптированных к ним норм. **Материалы и методы:** оценка показателей физического, полового развития и артериального давления 423 детей этнических хантов в возрасте от 7 до 17 лет с использованием нормативов, разработанных на когорте детей хантов, пришлого населения севера, и международных стандартов. **Результаты:** установлены статистически значимые различия результатов оценки антропометрических данных, артериального давления и полового развития при использовании нормативов, разработанных на различных когортах детей. Применение нормативов для пришлого населения севера и международных стандартов искажает заключение об оценке здоровья детей этнических хантов, что способствует гиподиагностике ожирения, избытка массы тела и артериальной гипертензии, гипердиагностике нанизма и отставания в половом развитии. **Заключение:** наличие особенностей физического, полового развития и артериального давления детей этнических хантов определяет необходимость использования для индивидуальной и популяционной оценки их здоровья нормативы, разработанные на этой этнически обособленной когорте детского населения.

**Ключевые слова:** физическое развитие, половое развитие, артериальное давление, дети, этнические ханты.

**Для цитирования:** Байтрак О.А., Мещеряков В.В., Сомова Т.М. Оптимизация подходов к оценке некоторых показателей состояния здоровья детей этнических хантов на основе разработки адаптированных к ним нормативов. *Медицинский вестник Юга России*. 2021;12(2):36-42. DOI 10.21886/2219-8075-2021-12-2-36-42.

**Контактное лицо:** Виталий Витальевич Мещеряков, maryvitaly@yandex.ru.

## Optimization of approaches to the assessment of some indicators of health condition of children of ethnic Khanties based on the development of standards adapted to them

O.A. Baitrak, V.V. Meshcheryakov, T.M. Somova

*Surgut State University, Surgut, Russia*

**Objective:** to evaluate the efficiency of the assessment of physical and sexual development, and blood pressure indicators of school-age children of the ethnic Khanties using standards developed on this cohort in comparison with the use of standards that are not adapted to them. **Material and methods:** the authors assessed of physical and sexual development, and blood pressure indicators in 423 ethnic Khanty children aged 7 to 17 years using standards developed on a cohort of children of the Khanty, the alien population of the north, and international standards. **Results:** statistically significant differences in the results of the assessment of anthropometric data, blood pressure, and sexual development were found using standards developed on different cohorts of children. The application of standards for the alien population of the north and international standards distorts the conclusion about the assessment of the health of children of ethnic Khanty and contributes to the underdiagnoses of obesity, excess body weight, and arterial hypertension, overdiagnoses of nanism, and a delay in sexual development. **Conclusion:** the presence of features of physical and sexual development, and blood pressure of ethnic Khanty children determines the need in the standards developed on this ethnically isolated cohort of children for individual and population assessment of their health.

**Keywords:** physical development, sexual development, blood pressure, children, ethnic Khanty.

**Objective:** to investigate the resultiveness of the assessment of physical, sexual development and blood pressure indicators of school-age children of ethnic Khants when using standards developed on this cohort in comparison with the use of standards not adapted to them. **Material and methods:** assessment of physical, sexual development and blood pressure indicators of 423 ethnic Khanty children aged 7 to 17 years using standards developed on a cohort of children of the Khanty, the alien population of the north, and international standards. **Results:** statistically significant differences in the results of the assessment of anthropometric data, blood pressure and sexual development were found when using standards developed on different cohorts of children. The application of standards for the alien population of the north and international standards distorts the conclusion

about the assessment of the health of children of ethnic Khanty-contributes to the underdiagnosis of obesity, excess body weight and arterial hypertension, overdiagnosis of nanism and lag in sexual development. Conclusion: the presence of features of physical, sexual development and blood pressure of ethnic Khanty children determines the need to use the standards developed on this ethnically isolated cohort of children for individual and population assessment of their health.

**Keywords:** physical development, sexual development, blood pressure, children, ethnic Khanty.

**For citation:** Байтрак О. А., Мещеряков В. В., Сомова Т.М. Оптимизация подходов к оценке некоторых показателей состояния здоровья детей этнических хантов на основе разработки адаптированных к ним нормативов. *Medical Herald of the South of Russia*. 2021;12(2):36-42. DOI 10.21886/2219-8075-2021-12-2-36-42.

**Corresponding author:** Vitaly V. Meshcheryakov, maryvitaly@yandex.ru.

## Введение

Индивидуальная и популяционная оценки здоровья детей составляют важный раздел педиатрии и являются предметом повседневной работы врача педиатра. Комплексная оценка здоровья детей включает в себя, прежде всего, анализ показателей физического, полового развития и уровня артериального давления (АД), которые являются индикаторами состояния здоровья в целом, а их отклонение от нормы требует дальнейшего обследования для постановки нозологического диагноза [1]. Именно эти параметры определяются при массовых профилактических осмотрах, что подчёркивает актуальность объективизации их оценки с учётом индивидуальных особенностей конкретного ребёнка и обследуемой когорты в целом.

Несмотря на наличие международных нормативов указанных показателей, в том числе рекомендованных Всемирной Организацией Здравоохранения (ВОЗ), большая часть авторов считает необходимой разработку и региональных, в том числе для конкретной этнической группы, нормативов. Необходимость этого обосновывается наличием климато-географических, социальных и биологических (в том числе генетических) особенностей, которые напрямую или опосредованно могут влиять на темпы физического, полового развития и уровень АД [2, 3, 4]. Наиболее выражены особенности данных показателей в этнически обособленных популяциях, что определяет наибольшую актуальность данной проблемы для подобных когорт детского населения [5, 6].

К таким популяциям можно отнести коренные малочисленные народы севера (КМНС), которые максимально сохранили до настоящего времени свою этническую обособленность и полукочевой образ жизни. Изучению антропологических особенностей КМНС посвящены отдельные исследования [5, 6]. Установлены их следующие антропометрические особенности, а именно высокий уровень плотности тела при хорошо развитых мышечной и костной систем. Характерными для данной когорты оказались цилиндрическая форма грудной клетки, а также практическое отсутствие астенического телосложения [6].

В Ханты-Мансийском автономном округе – Югре (ХМАО-Югре) представителями КМНС в основном являются ханты. Дети хантов школьного возраста в летнее время находятся с родителями на угодьях, занимаясь разведением оленей, рыбной ловлей, сбором таёжных ягод и грибов, а в период обучения в школе проживают в интернате.

Использование разработанных не на когортах КМНС нормативов искажает оценку состояния их здоровья.

Отсутствие адаптированных для детей хантов базовых нормативов состояния их здоровья (физическое, половое развитие и АД) явилось основанием для разработки таковых [7, 8, 9]. Логичным является вопрос об эффективности их внедрения в практику с точки зрения сравнительного анализа с использованием актуальных в настоящее время других нормативов.

**Цель исследования** — исследовать результативность оценки показателей физического, полового развития и артериального давления детей школьного возраста этнических хантов при использовании разработанных на этой когорте нормативов в сравнении с применением не адаптированных к ним норм.

## Материалы и методы

Проведено сплошное когортное сравнительное исследование: подвергнуты анализу результаты оценки показателей физического, полового развития и АД детей этнических хантов при использовании различных нормативов. Анализировались результаты ежегодного профилактического осмотра в школе-интернате для КМНС пос. Русскинские Сургутского района ХМАО-Югры, проводимого в соответствии с Приказом Минздрава России от 10.08.2017 N 514н (ред. от 19.11.2020) «О Порядке проведения профилактических медицинских осмотров несовершеннолетних». Физическое развитие и АД оценено у 423-х учащихся 7 – 17 лет (228 мальчиков, 195 девочек), половое развитие — у 284-х из них 10 – 17 лет (132 мальчика, 152 девочки). К этническим хантам относили только тех детей, оба родителя которых являлись представителями этой этнической группы.

При оценке физического развития применяли два метода — центильный и по шкале Z-score. При этом все обследованные дети распределялись по коридорам центильных значений ( $\leq 3\%$ ;  $> 3 < 25\%$ ;  $25 - 75\%$ ;  $> 75 < 97\%$ ;  $\geq 97\%$ ) и SDS (менее -2SDS; от -2 SDS до -1 SDS; от -1 SDS до +1SDS; от +1SDS до +2SDS; более +2 SDS). Антропометрия проводилась по стандартной методике. При оценке полового развития по методике J.M. Tanner все дети распределялись по трём группам: соответствие паспортному возрасту, опережение паспортного возраста и отставание от него. АД исследовали аускультативным методом по Короткову, при этом дети распределялись по следующим группам: нормальное АД (систолическое и диастолическое АД от 25-го до 90-го перцентиля для данного роста, возраста и пола); высокое нормальное АД (систолическое и/или диастолическое АД от 90-го до 95-го перцентиля для данного роста, возраста и пола); артериальная гипертензия — АГ (систо-

Таблица / Table 1

Результаты оценки показателей физического развития детей 7 – 17 лет этнических хантов (n = 423),  
 по данным их профилактического осмотра в школе при использовании различных нормативов:  
 стандарты ВОЗ / авторские данные, пришлое население / авторские данные, этнические ханты  
*The results of the assessment of physical development indicators of children aged 7 – 17 years of ethnic Khanty (n = 423)  
 according to their preventive examination at school using various standards:  
 WHO / author's data, alien population / author's data, ethnic Khanty*

Показатели Indicators	Рост / Height			Масса тела / Weight			ИМТ / Body mass Index		
	Стандарты ВОЗ / WHO standards	Авторские нормативы / Standards of authors		Стандарты ВОЗ / WHO standards	Авторские нормативы / Standards of authors		Стандарты ВОЗ / WHO standards	Авторские нормативы / Standards of authors	
		Пришлое население/ Alien population	Ханты / Khanty		Пришлое население/ Alien population	Ханты / Khanty		Пришлое население/ Alien population	Ханты / Khanty
Распределение мальчиков (%) при оценке по центильным таблицам (n = 228) <i>Distribution of boys (%) in the evaluation of the centile tables (n = 228)</i>									
≤3 %	17,8***	22,2**	3,80*	14,90	15,1**	3,2 0	0,40	0,40**	3,20*
>3<25 %	53,2***	64,2**	21,7*	34,9***	51,0 **	22,9 *	22,2***	26,6	22,2*
25-75 %	26,4***	13,2**	54,8*	48,3***	31,3 **	49,7	62,7	62,7**	49,7*
>75<97 %	2,60***	0,40**	16,5*	1,90***	2,6 0	21,0 *	13,5***	10,3**	21,7*
≥97 %	0,00	0,00	3,20	0,00	0,00	3,20	1,20	0,00	3,20*
Распределение девочек (%) при оценке по центильным таблицам (n = 195) <i>Distribution of girls (%) in the evaluation of the centile tables (n = 195)</i>									
≤3 %	31,2***	37,7**	3,10*	15,5***	13,2 **	3,60	1,50	1,50**	3,60*
>3<25 %	53,7	53,4**	21,8*	37,7	45,9	25,9	28,0***	26,8	23,0*
25-75 %	13,7***	8,40**	50,9*	44,9	37,3	47,6	61,2	58,0**	49,7*
>75<97 %	1,50	0,50**	20,6*	1,90	3,60	19,6	9,40***	13,8**	20,6*
≥97 %	0,00	0,00	3,60	0,00	0,00	3,10	0,50	0,50**	3,10*
Распределение мальчиков (%) при оценке по шкале Z-score (n = 228) <i>Distribution of boys (%) on the Z-score scale (n = 228)</i>									
< -2SDS	13,2***	21,3**	2,70*	4,70***	1,20	0,40 *	0,40	0,00	0,90
-2 SDS ... -1 SDS	46,3	44,1**	11,9*	20,5***	37,7 **	9,50 *	15,8	9,50	10,3*
-1 SDS ... +1SDS	39,4***	34,6**	72,7*	65,5***	59,9 **	72,3 *	81,5	84,3**	70,2*
+1SDS ... +2SDS	1,20	0,00	9,70*	9,30***	1,20	11,4 **	1,40***	5,80**	13,7*
> +2 SDS	0,00	0,00	3,20	0,00	0,00	6,40	0,90	0,40**	4,90*
Распределение девочек (%) при оценке по шкале Z-score (n = 195) <i>Distribution of girls (%) on the Z-score scale (n = 195)</i>									
< -2SDS	23,1***	32,6**	2,60*	4,60***	0,50	0,50 *	1,50	1,00**	0,50*
-2 SDS ... -1 SDS	44,3	46,8**	12,8*	24,6	29,6 **	12,8 *	8,40***	19,5**	10,7
-1 SDS ... +1SDS	31,6***	19,5**	70,3*	65,3	68,4	68,4	80,4***	73,3	70,3*
+1SDS ... +2SDS	1,00	1,50**	12,8*	5,50***	1,50**	13,7 *	9,20***	6,20**	13,9*
> +2 SDS	0,00	0,00	1,50	0,00	0,00	4,6	0,50	0,00**	4,60*

**Примечание:** сравнительная межгрупповая оценка методом углового преобразования Фишера; \* - p < 0,05 между результатами данных, полученными при использовании стандартов ВОЗ и авторских нормативов для этнических хантов; \*\* p < 0,05 между результатами данных, полученными при использовании авторских нормативов для пришкольного населения и этнических хантов; \*\*\* p < 0,05 между результатами данных, полученными при использовании стандартов ВОЗ и авторских нормативов для пришкольного населения.

**Note:** comparative intergroup estimation by the Fisher angular transformation method; \* - p < 0.05 between the data results obtained using the WHO standards and the author's standards for ethnic Khants; \*\* p < 0.05 between the data results obtained using the author's standards for the alien population and the ethnic Khants; \*\*\* p < 0.05 between the data results obtained using the WHO standards and the author's standards for the alien population.

лическое и/или диастолическое АД более 95-го перцентиля для данного роста, возраста и пола). Структура полученных распределений представлялась в процентах. Сравнивались однотипные относительные показатели в % при их оценке тремя методами — с использованием базовых и авторских нормативов (отдельно для пришлого населения и хантов).

В качестве базовых для оценки физического развития использовали стандарты ВОЗ [10], полового развития — нормативы по J.M. Tanner [11, 12], АД — представленные в Клинических рекомендациях «Артериальная гипертензия у детей и подростков» Ассоциации детских кардиологов и Союза Педиатров России нормативы [13], разработанные в 2004 г. Рабочей группой Национальной образовательной программы по высокому артериальному давлению у детей и подростков [14]. Одновременно для сравнения результатов оценок использовали разработанные и представленные нами ранее нормативы для детей пришлого населения ХМАО-Югры и отдельно для этнических хантов [7, 8, 9].

Данный этап работы являлся проверочным, исследование проведено на отдельной группе этнических хантов, данные которых не использовались для разработки нормативов (физическое, половое развитие и АД).

Статистическая значимость межгрупповых различий относительных показателей (%) исследовалась методом углового преобразования Фишера. Пороговым значением статистической значимости считали  $p = 0,05$ .

### Результаты

Представленные в табл. 1 данные свидетельствуют о наличии статистически значимых различий в результа-

тах оценки физического развития детей этнических хантов при использовании различных нормативов.

Применение разработанных не на когорте хантов нормативов значительно увеличивает число детей с низкими и очень низкими показателями роста и массы тела как при оценке по центильным таблицам, так и по шкале Z-score. В то же время оценка по разработанным на когорте детей этнических хантов нормативам распределяет обследованных пропорционально указанным центилям. Неполное совпадение с распределением здоровых связано с тем, что проверочный этап включал оценку показателей всех детей сплошным методом, в том числе с отклонениями со стороны здоровья в части физического развития, а нормативы разрабатывались на когорте детей I – II групп здоровья. На этом фоне применение стандартов ВОЗ и разработанных на когорте детей пришлого населения нормативов демонстрирует практически отсутствие высокорослых.

Структура детей этнических хантов по характеризующему нутритивный статус производному показателю индекса массы тела (ИМТ) также зависела от использованных для этого нормативов. Наиболее важным следует считать статистически значимый меньший удельный вес детей с избытком массы тела и ожирением при использовании не адаптированных для этнических хантов нормативов как по данным центильной оценки ИМТ, так и по шкале Z-score.

Установленные закономерности в равной степени относились к мальчикам и девочкам.

Распределение детей этнических хантов по результатам оценки АД на три группы (нормальное АД, высокое нормальное АД и АГ) статистически значимо отличалось при использовании различных нормативов (табл. 2).

Таблица / Table 2

**Результаты оценки показателей артериального давления детей 7 – 17 лет этнических хантов (n = 423), по данным их профилактического осмотра в школе при использовании различных нормативов: клинические рекомендации РФ / авторские данные, пришлое население / авторские данные, этнические ханты**  
**Results of the assessment of blood pressure indicators of children aged 7 – 17 years of ethnic Khanty (n = 423) according to their preventive examination at school using various standards:**  
**clinical recommendations of the Russian Federation / author's data, alien population / author's data, ethnic Khanty**

Показатели Indicators	Клинические рекомендации РФ / Russian clinical guidelines		Авторские нормативы / Standards of authors			
	Абс. / Absolute number	%	Пришлого население / Alien population		Ханты / Khanty	
			Абс. / Absolute number	%	Абс. / Absolute number	%
Артериальная гипертензия / Arterial hypertension	2	0,47 ***	8	1,89 **	16	3,78 *
Высокое нормальное АД / High normal blood pressure	13	3,07 ***	24	5,67 **	40	9,46 *
Нормальное АД / Normal pressure	408	96,46 ***	391	92,44 **	367	86,76 *

**Примечание:** сравнительная межгрупповая оценка методом углового преобразования Фишера; \* -  $p < 0,05$  между результатами данных, полученными при использовании представленных в клинических рекомендациях РФ и авторских нормативов для этнических хантов; \*\*  $p < 0,05$  между результатами данных, полученными при использовании авторских нормативов для пришлого населения и этнических хантов; \*\*\*  $p < 0,05$  между результатами данных, полученными при использовании представленных в клинических рекомендациях РФ и авторских нормативов для пришлого населения.

**Note:** comparative intergroup evaluation by the Fisher angular transformation method; \* -  $p < 0.05$  between the data results obtained using the data presented in the clinical recommendations of the Russian Federation and the author's standards for ethnic Khanty; \*\*  $p < 0.05$  between the data results obtained using the author's standards for the alien population and ethnic Khanty; \*\*\*  $p < 0.05$  between the data results obtained using the data presented in the clinical recommendations of the Russian Federation and the author's standards for the alien population

Таблица / Table 3

Результаты оценки показателей полового развития детей 10 – 17 лет этнических хантов (n = 284), по данным их профилактического осмотра в школе при использовании различных нормативов: стандарты по J. M. Tanner / авторские данные, пришлое население / авторские данные, этнические ханты  
*The results of the evaluation of sexual development indicators of children aged 10 – 17 years of ethnic Khanty (n = 284) according to their preventive examination at school using various standards: standards according to J. M. Tanner / author's data, alien population / author's data, ethnic Khanty*

Показатели Indicators	J.M. Tanner		Авторские нормативы / Standards of authors			
			Пришлое население / Alien population		Ханты / Khanty	
	Абс. / Absolute number	%	Абс. / Absolute number	%	Абс. / Absolute number	%
Девочки / Girls (n = 152)						
Соответствие паспортному возрасту / Passport age compliance	07	70,40	107	70,40	119	78,3
Отставание от паспортного возраста / Lagging behind the passport age	42	27,63	42	27,63**	18	11,84*
Опережение паспортного возраста / Advance of passport age	3	1,97	3	1,97**	15	9,86*
Мальчики / Boys (n = 132)						
Соответствие паспортному / Passport age compliance	79	59,68	79	59,68**	101	76,52*
Отставание от паспортного возраста / Lagging behind the passport age	51	38,63	51	38,63**	15	11,36*
Опережение паспортного возраста / Advance of passport age	2	1,51	2	1,51**	16	12,12*

**Примечание:** сравнительная межгрупповая оценка методом углового преобразования Фишера; \* -  $p < 0,05$  между результатами данных, полученными при использовании нормативов по J.M. Tanner и авторских нормативов для этнических хантов; \*\*  $p < 0,05$  между результатами данных, полученными при использовании авторских нормативов для пришлого населения и этнических хантов.

**Note:** comparative intergroup estimation by the Fisher angular transformation method; \* -  $p < 0.05$  between the data results obtained using the J. M. Tanner standards and the author's standards for ethnic Khanty; \*\*  $p < 0.05$  between the data results obtained using the author's standards for the alien population and ethnic Khanty.

Применение адаптированных к когорте детей этнических хантов нормативов изменяет указанную структуру в сторону большего удельного веса детей с отклонениями со стороны АД (АГ и высокое нормальное АД).

Анализ результатов оценки полового развития по методике J.M. Tanner (табл. 3) также показал статистически значимые различия при использовании различных нормативов. Применение разработанных не на когорте этнических хантов нормативов (стандарты J.M. Tanner и авторские нормативы для детей пришлого населения) в значительной степени увеличивает долю детей хантов с отставанием в половом развитии и уменьшает таковую с опережением развития. Установленная закономерность характерна для обоого пола детей.

### Обсуждение

Данные настоящего исследования свидетельствуют о существенных различиях в результатах оценки антропометрических данных, АД и полового развития при использовании нормативов, разработанных на различных когортах детей.

Ранее нами были описаны фенотипические особенности показателей физического развития детей этнических хантов, характеризующиеся более низкими ростом, массой тела и ИМТ [8]. Из табл. 1 видно, что использование

разработанных не на когорте хантов нормативов (стандарты ВОЗ и авторские нормативы для пришлого населения) могут явиться причиной гиподиагностики избыточной массы тела и ожирения у детей-представителей этой когорты КМНС. Из 228 мальчиков использование разработанных на когорте хантов нормативов позволило выявить 9 случаев ожирения (более +2SDS), при использовании стандартов ВОЗ эта цифра составила 2, нормативов для пришлого населения — только 1 случай. Избыток массы тела (+1 ... +2 SDS) диагностирован у 31, 13 и 3 мальчиков, соответственно. Из 195 девочек использование адаптированных для хантов нормативов позволило выявить ожирение у 9 человек, применение стандартов ВОЗ — в одном, нормативов для пришлого населения севера — ни в одном случаях. Избыток массы тела диагностирован у 27, 18 и 17 девочек соответственно. Установленные закономерности оказались статистически значимыми.

Представленные нами ранее данные свидетельствуют о статистически значимых различиях в показателях АД у детей этнических хантов в сравнении с пришлым населением севера, в сторону более низкого у них систолического и диастолического АД [7]. Поэтому можно считать закономерным меньший удельный вес детей этнических хантов с АГ и высоким нормальным АД во время массовых обследований при использовании нормативов, разработанных не на когорте хантов (табл. 2). В то же время

оценка показателей АД при использовании нормативов, разработанных на когорте детей этнических хантов, позволила установить распространённость АГ, более сопоставимую с литературными данными [13].

Установленные в настоящей работе более высокий уровень распространённости отставания в половом развитии при использовании не адаптированных для хантов нормативов связаны с представленными нами ранее особенностями темпов и некоторых характеристик полового развития детей этой когорты: более поздний дебют полового созревания и отдельные фенотипические особенности вторичных половых признаков (более позднее завершение аксиллярного оволосения у лиц обоего пола, отсутствие стадии P5 лобкового оволосения и оволосения лица у юношей) [9]. Применение разработанных на когорте хантов нормативов позволяет статистически значимо реже диагностировать их отставание в половом развитии и чаще — его опережение.

#### Заключение

Наличие особенностей показателей физического и полового развития и АД детей хантов определяет необхо-

димость использования для индивидуальной и популяционной оценки их здоровья при проведении профилактических осмотров нормативы, разработанные на этой этнически обособленной когорте детского населения. Применение иных нормативов искажает заключение об оценке здоровья и способствует гиподиагностике ожирения, избытка массы тела и АГ, гипердиагностике низкого и отставания в половом развитии.

Внедрение в практику разработанных на детях этнических хантах указанных нормативов позволяет объективизировать оценку состояния их здоровья, установить истинные показатели заболеваемости и распространённости различных отклонений в физическом, половом развитии и АГ, а также более эффективно планировать ресурсы здравоохранения для оказания медицинской помощи этой группе детского населения.

**Финансирование.** Исследование не имело спонсорской поддержки.

**Financing.** The study did not have sponsorship.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Conflict of interest.** Authors declares no conflict of interest.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Кильдиярова Р.Р., Макарова В.И. *Поликлиническая и неотложная педиатрия: учебник*. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2021. 496 с.
2. Шилова О.Ю. Современные тенденции физического развития в юношеском периоде онтогенеза (обзор). // *Экология человека*. – 2011. – №4. – С 29-36. eLIBRARY ID: 16336025
3. Бахтиярова А.Ш., Нурхасимова Р.Г., Гайраткызы Д., Кулманбетова А.Б., Рыскелдиева К.Ж. Особенности физического и полового развития девочек и девочек-подростков, проживающих в экологически неблагоприятном регионе // *Репродуктивное здоровье детей и подростков*. – 2016. – №2. – С. 47-48. eLIBRARY ID: 25983505
4. Арустамян М.А. Мониторинг физического развития детей до года г. Еревана // *Евразийский союз учёных*. – 2019. – №12-2(69). – С. 44-48. DOI: 10.31618/ESU.2413-9335.2019.2.69.480
5. Соловьёв В.С., Литовченко О.Г., Соловьёв С.В., Погоньшев Д.А., Наймушина А.Г. Опыт комплексных исследований в изучении адаптации на севере // *Вестник Сургутского государственного университета*. – 2016. – №3(13). – С. 54-56. eLIBRARY ID: 28766212
6. Нифонтова О.Л., Говорухина А.А., Мальков О.А., Литовченко О.Г., Коньков В.З. Физическое развитие мальчиков 9-11 лет, проживающих в условиях югорского севера // *Теория и практика физической культуры*. – 2017. – №8. – С. 56-58. eLIBRARY ID: 29434065
7. Байтрак О.А., Мещеряков В.В., Сомова Т.М. Сравнительный анализ показателей артериального давления детей пришлого и коренного населения Среднего Приобья // *Вестник СурГУ. Медицина*. – 2020. – №2. – С. 33-40. DOI: 10.34822/2304-9448-2020-2-33-40
8. Байтрак О.А., Мещеряков В.В., Тепляков А.А. Особенности показателей физического развития детей этнических хантов // *Вестник СурГУ. Медицина*. – 2021. – №1. – С. 31-35. DOI: 10.34822/2304-9448-2021-1-31-35
9. Байтрак О.А., Мещеряков В.В., Гирш Я.В. Особенности

#### REFERENCES

1. Kil'diyarova R.R., Makarova V.I. *Poliklinicheskaya i neotlozhnaya pediatriya: uchebnik*. M.: GEOTAR-Media, 2021. 496 (In Russ).
2. Shilova O.YU. Modern trends in physical development in the adolescent period of ontogenesis (review). *Ekologiya cheloveka*. 2011;4:29-36 (In Russ). eLIBRARY ID: 16336025
3. Bakhtiyarova A.SH., Nurkhasimova R.G., Gayratkzy D, Kulmanbetova A.B., Ryskeldiyeva K.ZH. Features of the physical and sexual development of girls and adolescent girls living in an ecologically unfavorable region *Reproduktivnoye zdorov'ye detey i podrostkov*. 2016;2:47-48 (In Russ). eLIBRARY ID: 25983505
4. Arustamyan M.A. Observation of the physical development of children under one year old in Yerevan. *Yevraziyskiy soyuz uchonykh*. 2019;12(2):44-48 (In Russ). DOI: 10.31618/ESU.2413-9335.2019.2.69.480
5. Solov'yov V.S., Litovchenko O.G., Solov'yov S.V., Pogonyshv D.A., Naymushina A.G. Comprehensive research experience in the study of adaptation in the north. *Vestnik Surgutskogo gosudarstvennogo universiteta*. 2016;3(13):54-56 (In Russ). eLIBRARY ID: 28766212
6. Nifontova O.L., Govorukhina A.A., Mal'kov O.A., Litovchenko O.G., Kon'kov V.Z.. Physical development of boys 9-11 years old living in the conditions of the Ugra North. *Teoriya i praktika fizicheskoy kul'tury*. 2017;8:56-58 (In Russ). eLIBRARY ID: 29434065
7. Baitrak O. A., Meshcheryakov V. V., Somova T. M. Comparative analysis of blood pressure indicators of children of the alien and indigenous population of the Middle Ob region. *Vestnik SurGU. Meditsina*. 2020;2:33-40 (In Russ). DOI: 10.34822/2304-9448-2020-2-33-40
8. Baytrak O. A., Meshcheryakov V. V., Teplyakov A. A. O Features of indicators of physical development of children of ethnic Khanty people. *Vestnik SurGU. Meditsina*. 2021;1:31-35 (In Russ). DOI: 10.34822/2304-9448-2021-1-31-35
9. Baytrak O.A., Meshcheryakov V.V., Girsh YA.V. Features of the sexual development of children and adolescents

- полового развития детей и подростков этнических хантов и пришлого населения Среднего Приобья // *Доктор.ру* – 2021. – №3. – С. 45-49. DOI: 10.31550/1727-2378-2021-20-3-45-49
- de Onis M, Garza C, Onyango AW, Martorell R. WHO Child Growth Standards // *Acta Paediatrica*. – 2006. – V. 450 (Suppl.). – P. 1–101.
  - Marshall W. A., Tanner J. M. Variations in pattern of pubertal changes in girls. // *Arch Dis Child*. – 1969. – vol. 44, no. 235). – P. 291-303. DOI: 10.1136/adc.44.235.291
  - Marshall W. A., Tanner J. M. Variations in the pattern of pubertal changes in boys. // *Arch Dis Child*. – 1970. – vol. 45, no. 239. – P. 13-23. DOI: 10.1136/adc.45.239.13
  - Артериальная гипертензия у детей: клинические рекомендации. – М.: Ассоц. детск. кардиологов, Союз педиатров России, 2016.
  - National High Blood Pressure Education Program Working Group on High Blood Pressure in Children and Adolescents. The fourth report on the diagnosis, evaluation, and treatment of high blood pressure in children and adolescents // *Pediatrics*. – 2004. – № 114. – P. 555-576. PMID: 15286277.
  - of ethnic Khanty and the newcomer population of the Middle Ob region. *Doktor.ru*. 2021;3:45-49 (In Russ). DOI: 10.31550/1727-2378-2021-20-3-45-49
  - de Onis M, Garza C, Onyango AW, Martorell R. WHO Child Growth Standards. *Acta Paediatrica*. 2006;450(Suppl.):1–101.
  - Marshall WA, Tanner JM. Variations in pattern of pubertal changes in girls. *Arch Dis Child*. 1969;44(235):291-303. DOI: 10.1136/adc.44.235.291
  - Marshall WA, Tanner JM. Variations in the pattern of pubertal changes in boys. *Arch Dis Child*. 1970;45(239):13-23. DOI: 10.1136/adc.45.239.13
  - Arterial'naya gipertenziya u detey: klinicheskiye rekomendatsii. M.: Assots. detsk. kardiologov, Soyuz pediatrov Rossii, 2016. (In Russ).
  - National High Blood Pressure Education Program Working Group on High Blood Pressure in Children and Adolescents. The fourth report on the diagnosis, evaluation, and treatment of high blood pressure in children and adolescents. *Pediatrics*. 2004;114(2 Suppl 4th Report):555-76. PMID: 15286277.

#### Информация об авторах

**Байтрак Ольга Алексеевна**, преподаватель кафедры детских болезней, Сургутский государственный университет, Сургут, Ханты-Мансийский автономный округ Югра, Россия. E-mail: voa-88@mail.ru.

**Мещеряков Виталий Витальевич**, д.м.н., проф., заведующий кафедрой детских болезней, Сургутский государственный университет, Сургут, Ханты-Мансийский автономный округ Югра, Россия. ORCID: 0000-0001-6875-7358. E-mail: maryvitaly@yandex.ru.

**Сомова Татьяна Михайловна**, к.м.н., старший преподаватель кафедры детских болезней, Сургутский государственный университет, Сургут, Ханты-Мансийский автономный округ – Югра, Россия. E-mail: tatyana\_somova@bk.ru.

#### Вклад авторов

Байтрак О.А. — поиск литературы, набор материала в части показателей физического развития детей пришлого населения и хантов, артериального давления хантов, полового развития хантов и пришлого населения, разработка нормативов, проведение профилактического осмотра детей хантов, написание текста статьи в части «Материал и методы», «Результаты», «Список литературы».

Мещеряков В.В. — разработка дизайна исследования, определение цели, статистическая обработка материала, написание статьи в части «Обсуждение», «Заключение», редактирование статьи.

Сомова Т.М. — набор материала в части артериального давления детей пришлого населения и разработка соответствующих нормативов, участие в профилактическом осмотре детей хантов, написание текста статьи в части «Введение».

Получено / Received: 25.05.2021

Принято к печати / Accepted: 27.05.2021

#### Information about the authors

**Olga A. Baitrak**, Pediatricist, Teacher of the Department of Childhood Diseases, Surgut State University, Surgut, Yugra – Khanty-Mansiysk autonomous district, Russia. E-mail: voa-88@mail.ru.

**Vitaly V. Meshcheryakov**, Dr. Sci. (Med.), Pediatricist, Professor, Head of the Department of Childhood Diseases, Surgut State University, Surgut, Yugra – Khanty-Mansiysk autonomous district, Russia. ORCID: 0000-0001-6875-7358. E-mail: maryvitaly@yandex.ru.

**Tatiana, M. Somova**, Cand. Sci. (Med), Senior Lecturer of the Department of Childhood Diseases, Surgut State University, Surgut, Yugra – Khanty-Mansiysk autonomous district, Russia. E-mail: tatyana\_somova@bk.ru.

#### Authors' contribution

Baitrak O.A. — search for literature, a set of material in terms of indicators of physical development of children of the alien population and khants, blood pressure of khants, sexual development of khants and the alien population, development of standards, conducting a preventive examination of children of khants, writing the text of the article in the part «Material and methods», «Results», «List of references».

Meshcheryakov V.V. — development of research design, determination of the purpose, statistical processing of the material, writing an article in the part «Discussion», «Conclusion», editing the article.

Somova T.M. — a set of materials regarding the blood pressure of children of the alien population and the development of appropriate standards, participation in the preventive examination of children of the khanty, writing the text of the article in the part «Introduction».

© Коллектив авторов, 2021

УДК: 616.248 612.126

DOI 10.21886/2219-8075-2021-12-2-43-47

## Роль макроэлементов в патогенезе бронхиальной астмы у детей

А.А. Лебеденко, О.Е. Семерник, Е.Б. Тюрина, А.А. Аппоева,  
Н.С. Мусийчук, Н.С. Донскова

*Ростовский государственный медицинский университет, Ростов-на-Дону, Россия*

**Цель:** изучение роли макроэлементов в патогенезе бронхиальной астмы у детей. **Материалы и методы:** проведено сплошное одномоментное обследование 131 пациента с бронхиальной астмы разной степени тяжести. Контрольную группу составил 31 ребенок соответствующего пола и возраста 1 и 2А групп здоровья. Средний возраст детей составил  $11,83 \pm 3,38$  лет. Всем исследуемым в когорте детям были проведены комплексное клиничко-лабораторное обследование, пикфлоуметрия, пульсоксиметрия, спирометрия. Изучение минерального гомеостаза в сыворотке крови проведено методом рентгенофлуоресцентного анализа. Статистическая обработка полученных данных проводилась с помощью программы «STATISTICA 10», Microsoft Office Excel 10, расчёты выполнялись в программе R. **Результаты:** установлено, что содержание калия, фосфора и серы у детей, страдающих БА, повышено, в то время как показатели кальция, магния и хлора снижены по сравнению с пациентами контрольной группы. Содержание данных макроэлементов у больных с различной степенью тяжести заболевания не имело достоверных различий. **Заключение:** полученные данные свидетельствуют о важной роли дисэлементозов в патогенезе бронхиальной астмы, являясь весомым фактором, способствующим прогрессированию хронического воспаления в бронхах и требующим коррекции проводимой терапии у детей.

**Ключевые слова:** бронхиальная астма, макроэлементы, патогенез, дети, диагностика.

**Для цитирования:** Лебеденко А.А., Семерник О.Е., Тюрина Е.Б., Аппоева А.А., Мусийчук Н.С., Донскова Н.С. Роль макроэлементов в патогенезе бронхиальной астмы у детей. *Медицинский вестник Юга России*. 2021;12(2):43-47. DOI 10.21886/2219-8075-2021-12-2-43-47.

**Контактное лицо:** Ольга Евгеньевна Семерник, semernick@mail.ru.

## The role of macroelements in the pathogenesis of bronchial asthma in children

A.A. Lebedenko, O. E. Semernik, A.A. Appoeva, E.B. Tyurina,  
N.S. Musiychuk, N.S. Donskova

*Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia*

**Objective:** to study the role of macroelements in the pathogenesis of bronchial asthma in children. **Materials and methods:** A total of 131 patients with different degrees of bronchial asthma severity were examined instantaneously. The reference group consisted of 31 children of the respective gender and age groups 1 and 2A. The average age of children was  $11.83 \pm 3.38$  years old. All children in the cohort were given a comprehensive clinical-laboratory examination, peakflowmetry, pulseoxymetry, and spirometry. The study of mineral homeostasis in blood serum was carried out by X-ray fluorescence analysis. Statistical processing of the results was performed using the Statistica 10 and Microsoft Office Excel 2010, calculations were carried out in the program R. **Results:** It was found that the levels of potassium, phosphorus, and sulfur in children with bronchial asthma were elevated, while the levels of calcium, magnesium, and chlorine were reduced compared to the control group patients. The content of these macronutrients in patients with varying degrees of disease severity did not have significant differences. **Conclusions:** The data obtained on the changes in macro-element homeostasis indicate the important role of diselementosis in the pathogenesis of BA. It is a significant factor that contributes to the progression of chronic inflammation in bronchial organs that requires correction of therapy in children.

**Keywords:** bronchial asthma, macroelements, pathogenesis, children, diagnostics.

**For citation:** Lebedenko A.A., Semernik O.E., Appoeva A.A., Tyurina E.B., Musiychuk N.S., Donskova N.S. The role of macroelements in the pathogenesis of bronchial asthma in children. *Medical Herald of the South of Russia*. 2021;12(2):43-47. DOI 10.21886/2219-8075-2021-12-2-43-47.

**Corresponding author:** Olga E. Semernik, semernick@mail.ru.

## Введение

По данным многочисленных эпидемиологических исследований, проводившихся в странах Европы (International Study of Asthma and Allergy in Childhood, ISAAC), зафиксирован прогрессирующий рост аллергических заболеваний, в частности, бронхиальной астмы (БА), которая на сегодняшний день рассматривается как проблема мирового масштаба и продолжает оставаться в центре внимания специалистов различных профилей [1, 2, 3]. Данные современной статистики гласят, что во всём мире на долю респираторных аллергозов приходится почти 700 млн случаев, при этом около 330 млн составляют пациенты именно с БА. Есть предположения, что к 2025 г. этот показатель может составить все 400 миллионов [4]. Механизм формирования БА сложен и многогранен. На сегодня доказана взаимосвязь развития определенных мультифакториальных заболеваний с дефицитом, избытком или дисбалансом макро- и микроэлементов в организме [5, 6, 7, 8]. Недостаточно изученным является влияние биоэлементов на патогенетические механизмы формирования БА.

**Цель исследования** — изучение роли макроэлементов в патогенезе БА у детей.

## Материалы и методы

Проведено сплошное одномоментное обследование 131 пациента с БА разной степени тяжести. Диагноз был установлен в соответствии с Национальной программой «Бронхиальная астма у детей. Стратегия лечения и профилактика» [9]. Контрольную группу составил 31 ребенок соответствующего пола и возраста 1 и 2А групп здоровья. Средний возраст детей —  $11,83 \pm 3,38$  лет.

Критерии включения пациентов в исследование: установленный диагноз БА, возраст от 3 до 18 лет; подписанное информированное согласие родителей (для детей до 14 лет) и информированное согласие детей старше 14 лет. Критерии исключения: проживание на территории Ростовской области менее 1 года; наличие сопутствующей соматической патологии; острые инфекционные заболевания.

Всем исследуемым в когорте детям было проведено комплексное клинико-лабораторное обследование, пикфлоуметрия, пульсоксиметрия, спирометрия. Изучение минерального гомеостаза в сыворотке крови проведено методом рентгенофлуоресцентного анализа (РФА).

Статистическая обработка полученных данных проводилась с помощью программы «STATISTICA 10», Microsoft Office Excel 10, расчёты выполнялись в программе R (версия 3.2, R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria).

## Результаты

На основании полученных данных было установлено, что у подавляющего числа обследованных пациентов отмечалось легкое течение БА (65,6%), среднетяжёлое у 20,6% обследованных и тяжёлое в 13,7% случаев.

Анализ показателей сыворотки крови позволил установить, что между показателями, отражающими содержание макроэлементов у детей, страдающих БА, имеются достоверные отличия от детей контрольной группы (табл. 1).

Причем важно отметить, что содержание данных макроэлементов у больных с различной степенью тяжести заболевания, наоборот, не имело достоверных отличий (табл. 2).

Полученные данные указывают на повышение содержания калия, фосфора и серы у детей, страдающих БА, по сравнению с группой контроля. В то время как показатели кальция, магния и хлора, наоборот ниже в группе больных ( $p < 0.0001$ ). Это важно, с точки зрения патогенеза БА, так как снижение уровня магния может привести к нарушению сократительной способности бронхов, потому что именно магний активирует аденилатциклазу, а она в свою очередь катализирует формирование циклического аденозинмонофосфата (цАМФ) и предотвращает дегрануляцию тучных клеток, обеспечивая тем самым расслабление гладких мышц бронхов.

Снижение уровня кальция, возможно, обусловлено истощением его пула в ходе интенсивного сокращения гладких мышц бронхов в периоде обострения заболевания, а также он играет роль в поддержании хронического воспаления. Именно кальций способен вызывать высо-

Таблица / Table 1

Концентрация макроэлементов в сыворотке крови у исследуемых групп детей  
*Concentration of macroelements in blood serum in target groups of children*

Показатель, ммоль/л <i>Characteristic, mmol/L</i>	Контрольная группа <i>Control group</i> (n = 31)	Бронхиальная астма <i>Bronchial asthma</i> (n = 131)	P
Ca	2.46 [2.34; 2.62]	1.46 [1.14; 1.75]	<0.0001
K	0.73 [0.6; 1.07]	3.18 [2.31; 3.82]	<0.0001
Mg	0.66 [0.55; 0.76]	0.57 [0.5; 0.64]	0.01
P	0.63 [0.49; 0.9]	2.44 [1.97; 3.2]	<0.0001
S	0.49 [0.11; 0.63]	2.76 [0.68; 4.22]	0.0001
Cl	88.6 [72.2; 91.4]	51.9 [41.9; 62.3]	<0.0001

Таблица / Table 2

Содержание макроэлементов в сыворотке крови у больных с различным течением бронхиальной астмы  
Content of macroelements in blood serum in patients with different course of bronchial asthma

Показатель, ммоль/л Characteristic, mmol/L	Течение бронхиальной астмы Course of bronchial asthma			P
	Лёгкое mild (n = 86)	Среднетяжелое moderate (n = 27)	Тяжелое severe (n = 18)	
Ca	1.42 [1.11; 1.58]	1.29 [1.25; 1.42]	1.8 [1.57; 2.35]	$p_{12} = 1,0$ $p_{13} = 0,11$ $p_{23} = 0,26$
K	3.39 [2.49; 3.87]	3.97 [3.09; 4.28]	2.43 [1.5; 3.18]	$p_{12} = 1,0$ $p_{13} = 0,3$ $p_{23} = 0,5$
Mg	0.54 [0.5; 0.65]	0.51 [0.5; 0.53]	0.62 [0.6; 0.64]	$p_{12} = 0,62$ $p_{13} = 0,29$ $p_{23} = 0,07$
P	2.67 [2.21; 3.33]	2.66 [2.32; 3.1]	2.16 [1.33; 2.36]	$p_{12} = 1,0$ $p_{13} = 0,2$ $p_{23} = 0,6$
S	4.1 [0.94; 4.89]	1.95 [0.56; 3.89]	1.73 [1.02; 2.76]	$p_{12} = 0,67$ $p_{13} = 0,26$ $p_{23} = 0,99$
Cl	49.8 [42.7; 61.4]	54.5 [48.4; 58]	52.4 [37.3; 62.3]	$p_{12} = 1,0$ $p_{13} = 1,0$ $p_{23} = 1,0$

**Примечание:**  $p_{123}$  — значимость различий между тремя группами;  $p_{12}$  — значимость различий между легким и среднетяжелым течением БА;  $p_{13}$  — значимость различий легким и тяжелым течением БА;  $p_{23}$  — значимость различий среднетяжелым и тяжелым течением БА.

**Note:**  $p_{123}$  — significance of differences between the three groups;  $p_{12}$  — significance of differences between mild and moderate BA;  $p_{13}$  — significance of differences between mild and severe BA;  $p_{23}$  — significance of differences between moderate and severe BA.

бождение медиаторов тучных клеток, способствуя тем самым повышению секреции слизистых желёз и движению провоспалительных клеток в стенки дыхательных путей.

Особое внимание следует уделить уровню фосфора в сыворотке крови: у больных БА отмечается достоверное повышение его содержания (2.44 [1.97; 3.2] ммоль/л) по сравнению с контрольной группой (0.63 [0.49; 0.9] ммоль/л) [ $p < 0,0001$ ]. Принимая во внимание тот факт, что фосфор является основным тканеобразующим макроэлементом, входящим в состав фосфолипидов мембран клеток, в том числе и респираторного эпителия, можно предположить, что увеличение показателей данного вещества в сыворотке крови больных БА может свидетельствовать о хроническом воспалительном процессе в бронхолегочной системе.

Не менее важными макроэлементами, регулирующими водно-электролитный баланс, являются калий и хлор. Кроме того, они участвуют в образовании нейромедиатора ацетилхолина, играющего значительную роль в развитии бронхоконстрикции, гиперпродукции мокроты и отека слизистой оболочки бронхов [10].

Также у пациентов, имеющих клинические проявления бронхиальной астмы, зарегистрировано повышение уровня серы в сыворотке крови (4.1 [0.94; 4.89] ммоль/л), по сравнению с группой контроля (0.49 [0.11; 0.63]

ммоль/л) [ $p < 0.0001$ ]. Изменение концентрации данного вещества, возможно, обусловлено интенсивными процессами окислительного повреждения протеинов и гликопротеинов респираторного тракта, возникающими в периоде обострения заболевания, так как именно сера образует гибкие дисульфидные связи внутри протеинов, которые обеспечивают гибкость и подвижность тканей, а также входят в структуру огромного количества рецепторов и ферментов [11].

### Обсуждение

Несмотря на особое внимание, прикованное к исследованию этиопатогенеза БА, проблема нарушения минерального гомеостаза у больных с данной патологией является малоизученной, а исследования, посвящённые изучению данного вопроса, часто носят фрагментарный характер без комплексной оценки выявленных нарушений [12, 13]. При этом данные, полученные в ходе настоящего исследования, согласуются с результатами, полученными другими учёными. Так, доказано, что ионы  $Ca^{2+}$  участвуют в патогенезе БА [14]. Более того, исследователями уже сформулирована так называемая «кальциевая» теория развития синдрома гиперреактивности бронхов [15, 16]. Согласно многочисленным данным, дефицит Mg связан с повышен-

ной трахеобронхиальной гиперреактивностью, лёгочным сосудистым сопротивлением и желудочковой аритмией [17, 18]. Кроме того установлено, что хлор (Cl) оказывает выраженное токсическое действие на эпителий бронхов, альвеолы и эндотелий капилляров, поскольку способствует инактивации ферментов системы антиоксидантной защиты (АОЗ) [19]. В связи с этим усиливаются свободно-радикальные процессы, которые приводят к дегенерации, некрозу эпителия дыхательных путей и, как следствие, к фиброфикации и бронхоконстрикции [18, 20]. Все это говорит о необходимости продолжения исследований в данном научном направлении и поиска биологических маркеров тяжелого течения БА.

### Заключение

Установлено, что у больных БА отмечается достоверное повышение содержания калия, фосфора и серы, а также снижение уровня кальция, магния и хлора в сыворотке крови по сравнению с пациентами контрольной группы. Полученные данные об изменениях макроэлементного гомеостаза свидетельствуют о важной роли дисэлементозов в патогенезе БА. А изменение концентрации данных веществ является весомым фактором, способствующим прогрессированию хронического воспаления в бронхах и требующим коррекцию проводимой терапии у детей.

### ЛИТЕРАТУРА

1. Батожаргалова Б.Ц., Мизерницкий Ю.Л., Подольная М.А. Метаанализ распространенности астмоподобных симптомов и бронхиальной астмы в России (по результатам программы ISAAC). // *Российский вестник перинатологии и педиатрии*. – 2016. – Т. 61(4). – С. 59-69. DOI: 10.21508/1027-4065-2016-61-4-59-69
2. Баранов А.А., Намазова-Баранова Л.С., Хаитов Р.М. и др. *Бронхиальная астма у детей. Клинические рекомендации*. – М., 2017.
3. *Global Initiative for Asthma. Asthma management and prevention for adults and children older than 5 years. A pocket guide for health professionals - Updated 2019*. - Fontana, WI 53125, USA.
4. *Global strategy for asthma management and prevention. National institutes of health. National Heart, lung and Blood Institute. Revised 2015*. - Fontana, WI 53125, USA
5. Берест И.Е., Тананакина Т.П. Роль микроэлементного гомеостаза в патогенезе заболеваний верхних дыхательных путей // *РМЖ. Медицинское обозрение*. – 2019. – Т. 2, № 1. – С. 27–29. eLIBRARY ID: 37352086
6. *Национальная программа «Бронхиальная астма у детей. Стратегия лечения и профилактика»*. – М.: Оригинал-макет; 2018.
7. Фролова, Т.В. Охупкина О.В. Роль дисбаланса микро- и макроэлементов в формировании хронической патологии у детей // *Перинатология и педиатрия*. – 2013. – Т. 56, № 4. – С. 127 – 133. eLIBRARY ID: 23461237
8. Бархина Т.Г., Гушин М. Ю., Гусниев С. А. Роль макро- и микроэлементов в этиологии и развитии аллергических заболеваний дыхательных путей // *Морфологические ведомости*. – 2016. – Т. 24. – № 3. – С. 99-106. eLIBRARY ID: 27165956
9. Литвинцев Л.Я. Особенности дисбаланса микро- и макроэлементов у детей, больных бронхиальной астмой, в зависимости от ее контролируемости // *Врачебное дело*. – 2015. – № 4. – С. 33-38.
10. Смеян А.И. Концентрация цинка, меди, магния и кальция в сыворотке крови детей, больных бронхиальной астмой, и ее зависимость от степени тяжести заболевания. // *Педиатрия, акушерство и гинекология*. – 2013. – Т. 73, № 5. – С. 7-10
11. Тяжкая А.В., Сельская З.В. Оценка эффективности применения холекальциферола в лечении бронхиальной астмы у детей. // *Современная педиатрия*. – 2016. – № 5(77). – С. 72-74. eLIBRARY ID: 27178434
12. Schöne, B.R. Crystal fabrics and element impurities (Sr/Ca, Mg/Ca, and Ba/Ca) in shells of *Arctica islandica* - Implications for paleoclimate reconstructions // *Palaeogeogr., Palaeoclimatol., Palaeoecol.* - 2015. - Vol. 373. - P. 50-59. DOI:

### REFERENCES

1. Batozhargalova B.T., Mizernitsky Yu.L., Podolnaya M.A. Meta-analysis of the prevalence of asthma-like symptoms and asthma in Russia (according to the results of ISAAC). *Rossiyskiy Vestnik Perinatologii i Pediatrii (Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics)*. 2016;61(4):59-69. (In Russ.) DOI: 10.21508/1027-4065-2016-61-4-59-69
2. Baranov A.A., Namazova-Baranova L.S., Haitov R.M. et al. *Bronhial'naja astma u detej. Klinicheskie rekomendacii*. Moscow; 2017. (In Russ.)
3. *Global Initiative for Asthma. Asthma management and prevention for adults and children older than 5 years. A pocket guide for health professionals - Updated 2019*. Fontana, WI 53125, USA.
4. *Global strategy for asthma management and prevention. National institutes of health. National Heart, lung and Blood Institute. Revised 2015*. Fontana, WI 53125, USA
5. Berest I.E., Tananakina T.P. The role of microelemental homeostasis in the pathogenesis of upper respiratory tract diseases. *RMJ. Medical Review*. 2019;2(1):27–29. (In Russ.). eLIBRARY ID: 37352086
6. *Natsional'naya programma "Bronkhial'naya astma u detej. Strategiya lecheniya i profilaktika"*. М.: Original-maket; 2018. (in Russ.).
7. Frolova T.V., Okhupkina O.V. The influence of trace elements and macroelements dysbalance on chronic pathology formation of children. *Perinatology and Pediatrics*. 2013;56(4):127-133. (In Russ.). eLIBRARY ID: 23461237
8. Barkhina T.G., Gushchin M. YU., Gusniev S. A. The role of macroand microelements in etiology and development of allergic diseases of respiratory ways. *Morphological statements*. 2016;24(3):99–106. eLIBRARY ID: 27165956
9. Litvinets L.YA. Features of the imbalance of micro-and macronutrients in children with bronchial asthma, depending on its controllability. *Medical practice*. 2015; 4: 33-38. (In Russ.)
10. Smeyan A.I. The concentration of zinc, copper, magnesium and calcium in the blood serum of children with bronchial asthma, and its dependence on the severity of the disease. *Pediatrics, obstetrics and gynecology*. 2013; 73(5): 7-10 (In Russ.)
11. Tyazhka A.V., Selska Z.V. Evaluation of the effectiveness of treatment of cholecalciferol-induced asthma in children. *Modern pediatrics*. 2016;5(77):72-74. (In Russ.). eLIBRARY ID: 27178434
12. Schöne BR. Crystal fabrics and element impurities (Sr/Ca, Mg/Ca, and Ba/Ca) in shells of *Arctica islandica* - Implications for paleoclimate reconstructions. *Palaeogeogr., Palaeoclimatol., Palaeoecol.* 2015;373:50-59. DOI: 10.1016/j.palaeo.2011.05.013

- 10.1016/j.palaeo.2011.05.013
13. Вялов С.С. Гипомагниемия и нарушения обмена магния: клиника, диагностика и лечение. // *Доктор. Ру.* – 2014. – № 4(92). – С. 42 – 46. eLIBRARY ID: 21971608
  14. Громова, О.А., Торшин И.Ю., Волков А.Ю., Шербо С.Н. Значение для клинической практики ранней диагностики дефицита магния при определении его в различных биосубстратах // *Российский вестник акушера-гинеколога.* – 2014. – № 5. – С. 101 – 110. eLIBRARY ID: 22598422
  15. Клименко Л.Е., Полушин О.Г., Вуд Т.Г., Шерстнева Е.П. Морфологические изменения в легких при хронической интоксикации хромом // *Тихоокеанский медицинский журнал.* – 2014. – № 1(55). – С. 62 – 65. eLIBRARY ID: 22002261
  16. Баранова О.В., Брудастов Ю.А., Детков В.Ю., Мироненко А.Н. Оценка содержания микроэлементов в волосах жителей региона с повышенной антропогенной нагрузкой // *Вестник восстановительной медицины.* – 2013. – № 2(54). – С. 64–66. eLIBRARY ID: 20282703
  13. Vyalov S.S. Hypomagnesemia and Magnesium-Metabolism Disturbances: Clinical Manifestations, Diagnosis, and Treatment. *Doctor. RU.* 2014;4(92):42-46. (In Russ.). eLIBRARY ID: 21971608
  14. Gromova O.A., Torshin I.Yu., Volkov A.Yu., Shcherbo S.N. Value of the early diagnosis of deficiency of magnesium in its determination in different biological substrates. *Russian bulletin of the obstetrician-gynecologist.* 2014;5:101–110. (In Russ.). eLIBRARY ID: 22598422
  15. Klimentko L.E., Polushin O.G., Wood T.G., Sherstneva E.P. Morphological changes in the lungs due to chronic chromium intoxication. *Pacific Medical Journal.* 2014;1(55):62-65. (In Russ.). eLIBRARY ID: 22002261
  16. Baranova O.V., Brudastov Ju.A., Detkov V.Yu., Mironenko A.N. Evaluation of content of trace elements in the hair of people in the region with increased human pressure. *Herald of restorative medicine.* 2013;2 (54):64–66. (In Russ.). eLIBRARY ID: 20282703

#### Информация об авторах

**Лебеденко Александр Анатольевич**, д.м.н., проф., заведующий кафедры детских болезней № 2, Ростовский государственный медицинский университет, Ростов-на-Дону, Россия. ORCID: 0000-0003-4525-1500. E-mail: leb.rost@rambler.ru.

**Семерник Ольга Евгеньевна**, к.м.н., доцент кафедры детских болезней № 2, Ростовский государственный медицинский университет, Ростов-на-Дону, Россия. ORCID: 0000-0002-3769-8014. E-mail: semernick@mail.ru.

**Тюрина Елена Борисовна**, врач-педиатр педиатрического отделения клиники, Ростовский государственный медицинский университет, Ростов-на-Дону, Россия. E-mail: elena\_b\_t@mail.ru.

**Аппоева Алина Альбертовна**, ординатор кафедры детских болезней № 2, Ростовский государственный медицинский университет, Ростов-на-Дону, Россия. E-mail: appoeva\_alinka@mail.ru.

**Мусийчук Надежда Сергеевна**, ординатор кафедры детских болезней № 2, Ростовский государственный медицинский университет, Ростов-на-Дону, Россия. E-mail: nadianadiala2513@gmail.com.

**Донскова Наталья Станиславовна**, ординатор кафедры детских болезней № 2, Ростовский государственный медицинский университет, Ростов-на-Дону, Россия. E-mail: toshik\_laim@mail.ru.

#### Вклад авторов

А.А. Лебеденко — разработка дизайна исследования; А.А. Аппоева, Н.С. Мусийчук — получение и анализ данных;

О.Е. Семерник, Е.Б. Тюрина — написание текста рукописи;

Н.С. Донскова — обзор публикаций по теме статьи.

#### Information about the authors

**Alexander A. Lebedenko**, Dr. Sci. (Med.), Professor, head of Department of childhood diseases № 2, Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia. ORCID: 0000-0003-4525-1500. E-mail: leb.rost@rambler.ru.

**Olga E. Semernik**, Cand. Sci. (Med.), associate professor of Department of childhood diseases № 2, Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia. ORCID: 0000-0002-3769-8014. E-mail: semernick@mail.ru.

**Elena B. Tyurina**, pediatrician of the pediatric Department of the Rostov State Medical University Clinic, Rostov-on-Don, Russia. ORCID: 0000-0002-2328-7273. E-mail: elena\_b\_t@mail.ru.

**Alina A. Appoeva**, Resident of Department of childhood diseases № 2, Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia. E-mail: appoeva\_alinka@mail.ru.

**Nadezhda S. Musiychuk**, Resident of Department of childhood diseases № 2, Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia. E-mail: nadianadiala2513@gmail.com.

**Natal'ya S. Donskova**, Resident of Department of childhood diseases № 2, Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia. E-mail: toshik\_laim@mail.ru.

#### Authors contribution

A.A. Lebedenko — research design development; A.A. Appoeva, N. S. Musiychuk — obtaining and analysis of data;

O. E. Semernik, E. B. Tyurina — writing the text of the manuscript;

N. S. Donskova — review of publications on the topic of the article.

Получено / Received: 11.05.2021

Принято к печати / Accepted: 13.05.2021

© Коллектив авторов, 2021

УДК: 618.33-007

DOI 10.21886/2219-8075-2021-12-2-48-53

## Сравнительный анализ врожденных пороков развития плода, выявленных в периоды 2010 – 2012 и 2017 – 2019 гг. (по материалам родильного отделения Ростова-на-Дону)

Г.М. Перцева, А.А. Борщева, Н.А. Алексеева

*Ростовский государственный медицинский университет, Ростов-на-Дону, Россия*

**Цель:** провести сравнительный анализ структуры, количества и антенатальной диагностики пороков развития плода в двух клинических группах. **Материалы и методы:** был проведен ретроспективный сравнительный анализ вариантов, частоты и выявляемости пороков и аномалий развития у новорожденных двух групп: за 2010 – 2012 (первая группа) и 2017 – 2019 гг. (вторая группа). Изучение указанных материалов проводилось на базе родильного отделения городской больницы города Ростова-на-Дону. Статистическую обработку полученных результатов проводили с использованием программ Statistica 10 и Microsoft Excel 2013. **Результаты:** во второй группе увеличилось количество детей с аномалиями развития половых органов. Повысилось количество детей с аномалией развития кожи, а также с пороками желудочно-кишечного тракта. Прослеживается уменьшение количества аномалий развития костно-мышечной системы, системы кровообращения. Такая патология, как расщепление губы и твердого неба, снизилась. Однако пороки развития плода определялись далеко не во всех случаях, хотя выявляемость их увеличилась с 4,41% (2010 – 2012 гг.) до 22,62% (2017 – 2019 гг.), то есть в 5,13 раза. **Заключение:** поиск современных, достоверных, неинвазивных методов диагностики пороков развития плода в ранние сроки беременности является важным этапом исследования этой проблемы. Немаловажными также являются подготовка специалистов УЗИ высокого класса, а также поиск новых биохимических маркеров врожденных генетических поломок.

**Ключевые слова:** беременность, роды, плод, новорожденные, врожденные аномалии развития плода

**Для цитирования:** Перцева Г.М., Борщева А.А., Алексеева Н.А. Сравнительный анализ врожденных пороков развития плода, выявленных в периоды с 2010 по 2012 и с 2017 по 2019 годы (по материалам родильного отделения г. Ростова-на-Дону). *Медицинский вестник Юга России*. 2021;12(2):48-53. DOI 10.21886/2219-8075-2021-12-2-48-53.

**Контактное лицо:** Алла Александровна Борщева, Aborsheva@rostov.ru

## Comparative analysis of congenital malformations of the fetus detected in the periods from 2010 to 2012 and from 2017 to 2019 (based on the materials of the maternity department of Rostov-on-Don)

G.M. Pertseva, A.A. Borscheva, N.A. Alekseeva

*Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia*

**Objective:** to conduct a comparative analysis of the structure, number, and antenatal diagnosis of fetal malformations in two clinical groups. **Materials and methods:** a retrospective comparative analysis of the variations, frequency, and detectability of malformations and developmental abnormalities in newborns born in two groups was conducted for the periods from 2010 to 2012 (the first group) and from 2017 to 2019 (the second group). The study of these materials was conducted on the basis of the maternity department of the city hospital of Rostov-on-Don. Statistical processing of the obtained results was carried out using the programs Statistica 10 and Microsoft Excel 2013. **Results:** in the second group, the number of children with genital abnormalities increased. The number of children with skin abnormalities increased as well as the number of children with gastrointestinal malformations. There is a decrease in the number of abnormalities in the development of the musculoskeletal system and the circulatory system. The rate of cleavage of the lip and hard palate decreased. However, malformations of the fetus were not detected in all cases, although their detectability increased from 4.41% in 2010 – 2012 to 22.62% in 2017 – 2019, i.e. by 5.13 times. **Conclusion.** The search for modern, reliable, and non-invasive methods for diagnosing fetal malformations in early pregnancy is an important stage in the study of this issue. It is also important to train high-class ultrasound specialists as well as search for new biochemical markers of congenital genetic disorders.

**Keywords:** pregnancy, childbirth, fetus, congenital malformations of the fetus

**For citation:** Pertseva G.M., Borscheva A.A., Alekseeva N.A. Comparative analysis of congenital malformations of the fetus detected in the periods from 2010 to 2012 and from 2017 to 2019 (based on the materials of the maternity department of Rostov-on-Don). *Medical Herald of the South of Russia*. 2021;12(2):48-53. DOI 10.21886/2219-8075-2021-12-2-48-53.

**Corresponding author:** Alla A. Borscheva, Aborsheva@rostov.ru

### Введение

Врождённые пороки развития (ВНР) у детей с каждым годом лидируют среди как медицинских, так и социальных проблем современного мира [1,2]. Ещё в глубокой древности ученых интересовали причины рождения детей с различными видами врождённых пороков [2]. В России началом развития тератологии считается 1718 г., когда, по указу Петра Первого, был создан музей уродливостей [3,4]. Однако интенсивное развитие отечественной тератологии приходится на 80-е гг. прошлого столетия. Пороки развития внутриутробного плода являются одним из самых угрожающих осложнений, которые приводят к инвалидности и смерти плода и новорождённого. В структуре причин перинатальной гибели плода и новорождённого они занимают 2 – 3 места [2]. Факторы, которые вызывают развитие пороков у плода и новорождённого, многообразны. Совокупность социальных, экономических, медицинских, генетических причин может стать пусковым моментом для возникновения пороков развития плода [5]. Тем не менее, ряд авторов [6] считает, что точные причины аномального развития плода в 80% случаев остаются неизвестными. Только 10 – 15% уродств можно объяснить генетическим фактором, а на долю лекарственной агрессии приходится 1 – 5%. Для развития любого вида порока важным моментом является стадия внутриутробного развития плода, а не сам фактор воздействия. Степень выраженности патологического развития плода зависит от места расположения генетической поломки и силы токсического воздействия. Однако существует мнение, что нет чёткого соотношения между силой воздействия негативного фактора и степенью выраженности пороков развития [2,5,6]. Нередко наблюдаются случаи рождения детей с выраженными пороками развития у молодых, здоровых родителей с благоприятным генетическим анамнезом, у которых не было вредных привычек. Существуют определённые критерии, на основе которых составлены различные классификации пороков развития плода, которые отличаются друг от друга по времени влияния негативного фактора. Это гаметопатии, blastopatii, эмбриопатии, фетопатии. Другая классификация аномалий развития плода отражает виды пороков, такие как агнозия, гипоплазия, гетеротопия, эктопии, хромосомные заболевания и др. Есть классификация, при которой пороки развития делят на хирургически корригируемые, совместимые с жизнью, но создающие серьёзные проблемы, и пороки, не совместимые с жизнью. Одним из важных аспектов в развитии тератологии является пренатальная диагностика различных пороков развития плода [5,7]. Ведь рождение ребенка с явными и особенно некорригируемыми пороками развития — это страшная трагедия для родных и близких. К сожалению, современные методы обследования не всегда позволяют в ранние сроки беременности определить наличие пороков развития плода. Поиск неинвазивных, достоверных методов диагностики пороков развития плода в ранние сроки беременности является основным направлением в этой сложной проблеме. Раннее выявление аномалий развития плода позволило бы своевременно решить вопрос о целесообразности пролонгирования беременности [3]. В связи с этим данная проблема актуальна, особенно для

врачей акушеров-гинекологов, неонатологов, генетиков.

**Цель исследования** — провести сравнительный анализ структуры, количества и антенатальной диагностики пороков развития плода в двух клинических группах за периоды 2010 – 2012 гг. и 2017 – 2019 гг.

### Материалы и методы

Был проведён сравнительный анализ количества и выявляемости различных видов пороков развития плода у женщин, родивших детей с аномалиями строения тех или иных органов в периоды 2010 – 2012 гг. (первая группа, 204 ребёнка) и 2017 – 2019 гг. (вторая группа, 168 детей) в родильном отделении городской больницы Ростова-на-Дону. Анализ проводился по данным протоколов УЗИ, скрининговых генетических исследований, проводимых женщинам в определённые сроки беременности, в соответствии с Приказом Министерства здравоохранения Российской Федерации от «01» ноября 2012 г. № 572н «Порядок оказания медицинской помощи по профилю акушерство и гинекология (за исключением использования вспомогательных репродуктивных технологий)», а также по материалам, взятым из историй родов и историй развития родившихся детей. Ультразвуковое и доплерометрическое исследование органов малого таза с определением массы и размеров плода, места расположения плаценты, структуры плаценты, индекса амниотической жидкости (ИАЖ) и других обязательных параметров выполнялись с помощью ультразвуковой диагностической системы APLIO MX производства TOSHIBA MEDICAL SYSTEM, Япония, 2015 г., с помощью трансвагинального и абдоминального датчиков, с частотой 5 и 6,5 мГц в режимах серой шкалы. КТГ исследование в родах проводилось с помощью мониторов медицинских фетальных матери и плода G6B Plus (2017 г.). В каждой обменной карте и истории родов имелось подписанное женщиной информированное согласие на обработку персональных данных. Статистическую обработку полученных результатов проводили с использованием программ Statistica 10 и Microsoft Excel 2013. Рассчитывалась частота встречаемости признаков (в %). Статистическая значимость различий в частоте встречаемости признаков оценивалась по критерию хи-квадрат Пирсона. Различия между группами считались значимыми при уровне значимости  $p < 0,05$ .

### Результаты

С 2010 по 2012 гг. родились 11048 детей, из них у 204 (1,85 %) были аномалии развития. С 2017 по 2019 гг. из 11716 родившихся детей с пороками оказались 168 (1,43%) детей ( $p = 0,0134$ ) (табл. 1).

При сравнении разновидностей аномалий развития плода в двух исследуемых группах отмечено, что виды пороков были идентичны (рис. 1).

Процент рассчитан от общего числа всех обнаруженных аномалий.

При сравнении видов пороков развития у плодов двух клинических групп были выявлены интересные факты. Как в 2010 – 2012, так и в 2017 – 2019 гг. преобладают пороки развития половых органов и костно-мышечной системы.

Таблица / Table 1

Рождение детей с пороками в первой (2010 – 2012 гг.) и во второй (2017 – 2019 гг.) группах  
*Birth of children with defects in 2010 – 2012 and 2017 – 2019 years*

Группы / Groups	Первая группа / First group 2010 – 2012 гг.	Вторая группа / Second group 2017 – 2019 гг.
Общее количество родившихся детей / Total number of births	11048	11716
Количество детей, родившихся в указанные периоды с пороками развития / The number of children born with malformations during these periods	204 – 1,85%	168 – 1,43%

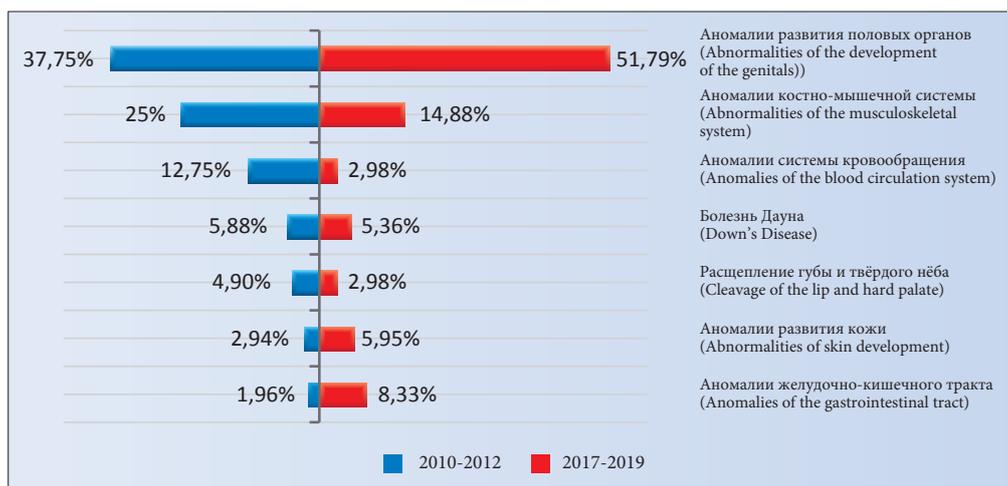


Рисунок 1. Разновидности пороков развития плода за 2010 – 2012 (первая группа) и 2017 – 2019 годы (вторая группа).  
 Figure 1. Types of fetal malformations for 2010 – 2012 (first group) and 2017 – 2019 (second group).

Таблица / Table 2

Количество выявленных пороков развития плода за 2010 – 2012 и 2017 – 2019 гг.  
 Quantitative equivalent of detected fetal malformations for 2010 – 2012 and 2017 – 2019

Виды пороков развития плода / Types of fetal malformations	2010 – 2012 — первая группа / First group	2017 – 2019 — вторая группа / Second group	Уровень значимости различий (p) / Significance level of differences (p)
Аномалии развития половых органов / Abnormalities of the development of the genitals	77 (37,75%)	87 (51,79%)	0,00664
Аномалии развития кожи / Abnormalities of skin development	6 (2,94%)	10 (5,95%)	0,15427
Аномалии желудочно-кишечного тракта / Anomalies of the gastrointestinal tract	4 (1,96%)	14 (8,33%)	0,004365
Аномалии костно-мышечной системы / Abnormalities of the musculoskeletal system	51 (25%)	25 (14,88%)	0,015998
Аномалии системы кровообращения / Anomalies of the blood circulation system	26 (12,75%)	5 (2,98%)	0,000692
Расщепление губы и твёрдого нёба / Cleavage of the lip and hard palate	10 (4,9%)	5 (2,98%)	0,347397
Болезнь Дауна / Down's Disease	12 (5,88%)	9 (5,36%)	0,827095

Но за последние три года увеличилось количество детей с аномалиями развития половых органов. Если в период с 2010 по 2012 гг. их было 77 (37,75%), то за 2017 – 2019 годы детей с такой аномалией родилось уже 87 (51,79%) ( $p = 0,00664$ ). Незначительно увеличилось количество детей с аномалией развития кожи — с 6 (2,94%) до 10 (5,95%) ( $p = 0,15427$ ). Выросло количество детей с

пороками желудочно-кишечного тракта — с 4 (1,96%) до 14 (8,33%) ( $p = 0,004365$ ). Прослеживается уменьшение количества аномалий развития костно-мышечной системы — с 51 (25,00 %) до 25 (14,88%) ( $p = 0,015998$ ), системы кровообращения — с 26 (12,75 %) до 5 (2,98%) ( $p = 0,000692$ ). Такая патология, как расщепление губы и твёрдого нёба, снизилась с 10 (4,90%) до 5 (2,98%) ( $p =$

0,347397). Количество детей с болезнью Дауна снизилось незначительно. В 2010 – 2012 гг. их было 12 (5,88%), а в 2017 – 2019 г — 9 (5,36%) ( $p = 0,827095$ ). Эти данные представлены в табл. 2.

Все беременные обеих клинических групп с ранних сроков беременности находились под постоянным наблюдением врачей женской консультации и были обследованы в соответствии с Приказом Министерства здравоохранения Российской Федерации от «01» ноября 2012 г. № 572н «Порядок оказания медицинской помощи по профилю акушерство и гинекология (за исключением использования вспомогательных репродуктивных технологий)». Однако пороки развития плода определялись далеко не во всех случаях. Так, из 204 детей, родившихся в первой клинической группе, только у 9 (4,41%) во время беременности были диагностированы пороки развития, у 195 (95,59%) новорожденных аномалии развития были выявлены уже после родов. Во второй клинической группе из 168 у 38 (22,62%) родившихся детей пороки развития были выявлены внутриутробно, у 130 (77,38%) пороки были обнаружены только после их рождения (рис. 2 и 3) ( $p = 0,0000001$ ).

Как видно на рис. 2 и 3, выявляемость пороков развития за период 2010 – 2012 гг. (в первой группе) составила 4,41%, а за период 2017 – 2019 гг. (во второй группе) — 22,62% ( $p = 0,0000001$ ). Но несмотря на то, что выявляемость пороков развития в 2017 – 2019 гг. увеличилась в 5,13 раза, она остается еще очень низкой.

### Обсуждение

Полученные данные позволяют говорить о том, что в основном выявлялись пороки сердца, аномалии развития костно-мышечной системы, пороки формирования желудочно-кишечного тракта. Другие дефекты развития плода внутриутробно выявлялись редко и обнаруживались только после родов. Следует также отметить, что пренатальная диагностика аномалий развития внутриутробного плода была более информативной при втором скрининге обследования беременных (в 20 – 22 недели). Пренатальная диагностика пороков сердца, аномалий желудочно-кишечного тракта позволила сразу после рождения ребенка провести их хирургическую коррекцию, что дало возможность этим детям выжить с последующим удовлетворительным развитием.

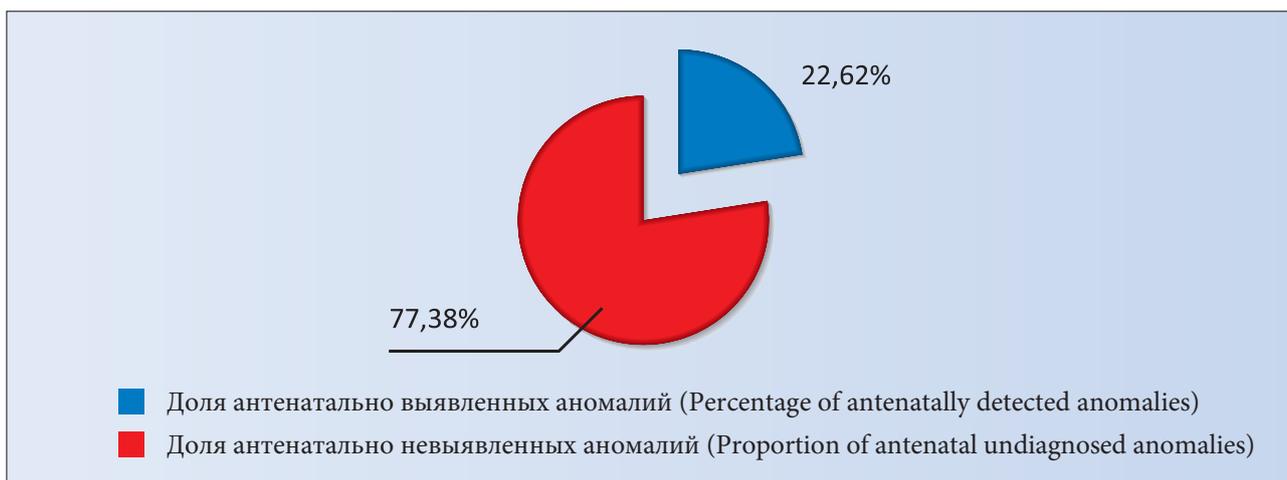


Рисунок 2. Выявляемость пороков в/у развития плода (первая группа) в 2010 – 2012 гг.  
*Figure 2. Detection of intravenous fetal malformations (first group) in 2010 – 2012.*

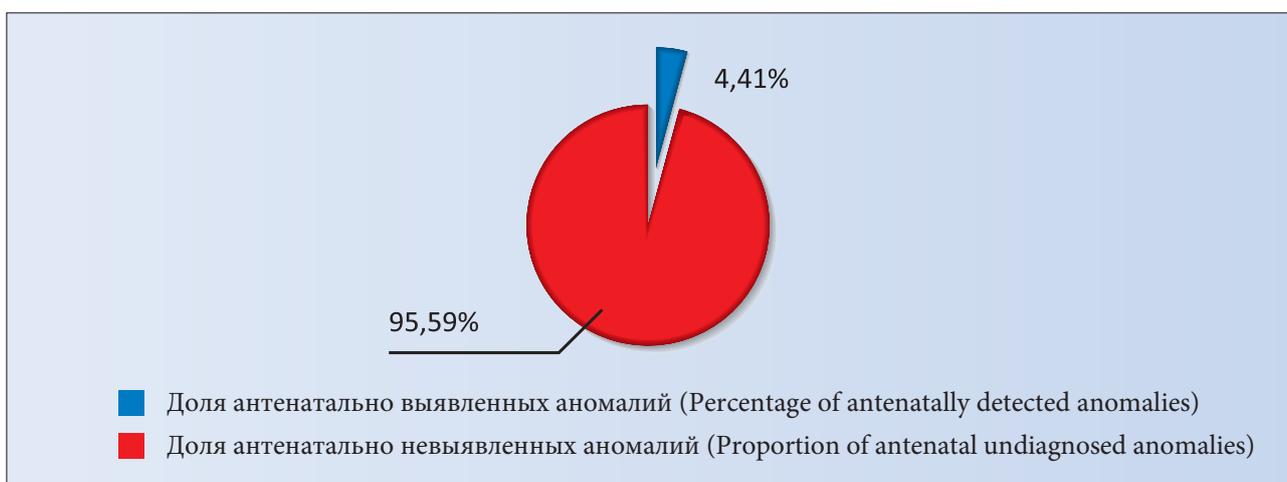


Рисунок 3. Выявляемость пороков в/у развития плода (вторая группа) в 2017 – 2019 гг.  
*Figure 3. Detection of intravenous fetal malformations (second group) in 2017 – 2019.*

Приоритетная задача государства — это охрана материнства и детства. Как видно из вышеизложенного, процент детей, рождённых в указанные периоды с различными видами пороков, стабильно находится в пределах 1,45 – 1,85%, а выявляемость их в пренатальном периоде хоть и растёт, но всё же остаётся очень низкой. Комплексное обследование беременных и постоянное наблюдение в женской консультации, к сожалению, способствует незначительному увеличению пренатальной диагностики пороков развития плода. И даже выявленные пороки были диагностированы в поздние сроки, то есть после 20 недель беременности.

#### Выводы

Структура врождённых пороков развития за указанные периоды не изменилась. Отмечено увеличение количества пороков развития половой системы, кожи и желудочно-кишечного тракта. Уменьшилось количество пороков развития костно-мышечной и сердечно-сосудистой систем. Стабильным остается процент детей с синдромом Дауна. Необходимо также отметить, что несмотря на увеличение выявляемости пороков развития в антенатальном периоде в 5,13 раза, её процент остается низким. Таким образом, данная проблема остается актуальной, особенно аспекты качественной пренатальной диагностики. Хочется отметить, что даже

своевременный скрининг, включающий УЗИ и биохимический анализ крови на соответствующие гормоны, не всегда приводит к успешному результату, оставляя выявляемость аномалий на невысоком уровне. Поиск современных, достоверных, неинвазивных методов диагностики пороков развития плода в ранние сроки беременности является важным этапом исследования этой сложной и многогранной проблемы. Немаловажным также является и подготовка специалистов УЗИ высокого класса, а также поиск новых биохимических маркеров врожденных генетических поломок. Своевременное и комплексное обследование беременных женщин и применение новых высокоинформативных методов исследования должно привести к повышению процента выявляемости аномалий развития плода. Особенно актуальна эта проблема в группах риска, которые должны быть сформированы в процессе предгравидарного обследования и подготовки женщин к запланированной беременности.

**Финансирование.** Исследование не имело спонсорской поддержки.

**Financing.** *The study did not have sponsorship.*

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Conflict of interest.** *Authors declares no conflict of interest*

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Альферович Е.Н., Грак Л.В. Эмбриофетопатии у новорожденных. Учебно-методическое пособие. – МЗ Республики Беларусь. Минск БГМУ; 2017.
2. Воеводина С.М., Шеманаева Т.В. Профилактика врожденных пороков развития у плода (обзор литературы). // Современные проблемы здравоохранения и медицинской статистики. – 2018. – № 2. – С. 86-93. eLIBRARY ID: 35191961
3. Нагорнева С.В., Прохорова В.С., Шелаева Е.В., Худовекова А.М. Анализ частоты выявления врожденных пороков развития у плодов за последние 5 лет (2013–2017) // Журнал акушерства и женских болезней. — 2018. — Т. 67. — No 3. — С. 44–48. DOI: 10.17816/JOWD67344-48
4. Алексеева Р.Л. Врожденные пороки развития, профилактика. // Форум. Медицинские науки. Тюменский государственный медицинский университет. – 2017. – С. 48-51.
5. Новикова С.В., Жученко Л.А. Первичная профилактика врожденных пороков развития. // РМЖ. Мать и дитя. – 2015. – Т. 23. – № 1. – С. 25-28. eLIBRARY ID: 23772996
6. Перцева Г.М., Борщева А.А., Кудинова Э.Е. Течение беременности и родов у женщины с ахондроплазией. // Кубанский научный медицинский вестник. – 2017. – Т.1(2). – С. 163-165. DOI: 10.25207/1608-6228-2017-2-163-165
7. Борщева А.А., Перцева Г.М., Симрок В.В. Ихтиоз как одна из форм наследственной патологии плода и новорожденного. // Медицинский вестник Юга России. – 2020. – Т.11, №3. – С:60-64. DOI: 10.21886/2219-8075-2020-11-3-60-64

#### REFERENCES

1. Alferovich E.N., Grak L.V. Embryophetopathy in newborns. Study guide. Ministry of Health of the Republic of Belarus. Minsk BSMU; 2017. (In Russ).
2. Voevodina S.M., Shemanaeva T.V. Prevention of congenital malformations in the fetus (literature review). Current problems of health care and medical statistics. 2018;(2):86-93. (In Russ). eLIBRARY ID: 35191961
3. Nagorneva S.V., Prokhorova V.S., Shelaeva E.V., Khudovecova A.M. The prevalence of congenital fetal anomalies for the past 5 years (2013–2017). Journal of Obstetrics and Women's Diseases. 2018;67(3):44-48. (In Russ.). DOI: 10.17816/JOWD67344-48
4. Alekseeva R.L. Congenital malformations, prevention. Forum of Medical Sciences Tyumen State Medical University. 2017:48-51. (In Russ)
5. Novikova S.V., Zhuchenko L.A. Primary prevention of congenital malformations. Breast cancer. Mother and Child. 2015;23(1):25-28. (In Russ). eLIBRARY ID: 23772996
6. Pertceva G.M., Borscheva A.A., Kudinova E.E. Course of pregnancy and childbirth of a woman with achondroplasia. Kuban Scientific Medical Bulletin. 2017;1(2):163-165. (In Russ.). DOI: 10.25207/1608-6228-2017-2-163-165
7. Borscheva A.A., Pertseva G.M., Simrok V.V. Ichthyosis as one of the forms of hereditary pathology of fetus and newborn. Medical Herald of the South of Russia. 2020;11(3):60-64. (In Russ.) DOI: 10.21886/2219-8075-2020-11-3-60-64

**Информация об авторах.**

**Перцева Галина Маргосовна**, к.м.н., ассистент кафедры акушерства и гинекологии № 1 Ростовский государственный медицинский университет, Ростов-на-Дону, Россия. E-mail: GalinaPertsewa2016@yandex.ru.

**Борщева Алла Александровна**, к.м.н., доцент, доцент кафедры акушерства и гинекологии № 1 Ростовский государственный медицинский университет, Ростов-на-Дону, Россия. E-mail: Aborsheva@ctsnet.ru.

**Алексеева Наталья Алексеевна**, к.м.н., доцент, доцент кафедры организации здравоохранения и общественного здоровья №2, Ростовский государственный медицинский университет, Ростов-на-Дону, Россия. E-mail: akelazo@mail.ru.

**Вклад авторов.**

Г.М. Перцева — разработка дизайна исследования, написание статьи, получение и анализ данных, обзор публикаций по теме статьи.

А.А. Борщева — разработка дизайна исследования; получение и анализ данных; написание текста рукописи; ответственность за все аспекты работы и гарантия рассмотрения и решения вопросов, связанных с точностью и добросовестностью всех частей работы.

Н.А. Алексеева — участие в разработке дизайна исследования, статистическая обработка полученных данных и их интерпретация.

**Information about the authors**

**Galina M. Pertseva**, Cand. Sci. (Med.); assistant of the Department of obstetrics and gynecology No. 1, Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia. E-mail: GalinaPertsewa2016@yandex.ru.

**Alla A. Borscheva**, Cand. Sci. (Med.); associate Professor, associate Professor of the Department of obstetrics and gynecology No. 1 Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia. E-mail: Aborsheva@ctsnet.ru.

**Natalia A. Alekseeva**, Cand. Sci. (Med.); associate Professor, associate Professor of the Department of Health Organization and Public Health No. 2, Rostov State Medical University, Rostov-on-don, Russia. E-mail: akelazo@mail.ru.

**Authors' contribution.**

G. M. Pertseva — research design development, article writing, data acquisition and analysis, review of publications on the topic of the article.

A. A. Borscheva — development of research design; data acquisition and analysis; writing the text of the manuscript; significant processing of its important scientific and intellectual content; review of publications on the topic of the article. Responsibility for all aspects of the work and for reviewing and resolving issues related to the accuracy and integrity of all parts of the work.

N. A. Alekseeva — participation in the development of the research design, statistical processing of the received data and its interpretation.

Поступила / Received 24.02. 2021

Принята в печать / Accepted 13. 05. 2021

© Коллектив авторов, 2021

УДК: 616-091.8

DOI 10.21886/2219-8075-2021-12-2-54-61

## Патоморфологические изменения в сосудах легких в разные сроки летальных исходов больных при COVID-19

С.С. Тодоров<sup>1</sup>, В.Ю. Дерibas<sup>1</sup>, А.С. Казьмин<sup>1</sup>, Г.Л. Резникова<sup>2</sup>, Ю.М. Макаренко<sup>2</sup>,  
Ф.В. Полесовой<sup>3</sup>, С.С. Тодоров (мл.)<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Ростовский государственный медицинский университет, Ростов-на-Дону, Россия

<sup>2</sup>Ростовское областное патологоанатомическое бюро, Ростов-на-Дону, Россия

<sup>3</sup>Ростовская клиническая больница ЮОМЦ ФМБА России, Ростов-на-Дону, Россия

**Цель:** изучить патоморфологические изменения в сосудах легких в разные сроки летальных исходов больных при COVID-19. **Материал и методы:** проанализированы протоколы вскрытий 40 умерших при COVID-19 с гистологическим, гистохимическим исследованием, фоторегистацией. Для определения степени поражений сосудов легких мы разработали и использовали шкалу полуколичественной оценки признака на основании подсчета поражённых сосудов лёгких в 10 полях зрения, выраженное в процентах: отсутствие признака – (0%), слабый признак + (1 – 25%), умеренный признак ++ (26 – 50%), выраженный признак +++ (51 – 75%), резковыраженный признак ++++ (76 – 100%). **Результаты:** в течение первых 14 дней заболевания в сосудах микроциркуляторного русла отмечались стаз, набухание отдельных эндотелиоцитов. Через 15 – 21 дней развития COVID-19 в микрососудах отмечались признаки альтерации эндотелиоцитов, микротромбоз, а спустя 22 – 28 дней заболевания обнаруживались явления репарации и гиперплазии клеток эндотелия. В разные сроки развития заболевания в ткани легких отмечались явления острого респираторного дистресс-синдрома, интерстициальная пневмония, очаговый пневмофиброз. **Выводы:** при COVID-19 в лёгких имеет место прогрессирующая эндотелиопатия микрососудов, которая характеризуется набуханием, альтерацией, а в дальнейшем гиперплазией, регенерацией эндотелиоцитов в сочетании с микротромбозом. Деструктивные изменения стенок микрососудов лёгких носят поверхностный характер повреждения, без разрушения ретикулярного каркаса и базальных мембран. Эндотелиопатия, микротромбообразование микрососудов легких, интерстициальная пневмония создают порочный круг развития тяжелой дыхательной недостаточности, что необходимо учитывать в клинике для коррекции лечения больных COVID-19.

**Ключевые слова:** патоморфология сосудов легких, COVID-19, эндотелиопатия, микротромбоз сосудов

**Для цитирования:** Тодоров С.С., Дерibas В.Ю., Казьмин А.С., Резникова Г.Л., Макаренко Ю.М., Полесовой Ф.В., Тодоров (мл.) С.С. Патоморфологические изменения в сосудах легких в разные сроки летальных исходов больных при COVID-19. *Медицинский вестник Юга России*. 2021;12(2):54-61. DOI 10.21886/2219-8075-2021-12-2-54-61.

**Контактное лицо:** Сергей Сергеевич Тодоров, sertodorov@gmail.com

## Pathomorphological changes in pulmonary vessels at different terms of lethal outcomes of patients with COVID-19

S.S. Todorov<sup>1</sup>, V.Yu. Deribas<sup>1</sup>, A.S. Kazmin<sup>1</sup>, G.L. Reznikova<sup>2</sup>, Yu.M. Makarenko<sup>2</sup>,  
F.V. Polesovoi<sup>3</sup>, S.S. Todorov (jr.)<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia

<sup>2</sup>Rostov Regional Bureau of Pathology, Rostov-on-Don, Russia

<sup>3</sup>Rostov Clinical Hospital, UOMC FMBA of Russia, Rostov-on-Don, Russia

**Objective:** to study the pathomorphological changes in the vessels of the lungs at different times of death in patients with COVID-19. **Material and methods:** autopsy protocols of 40 deaths from COVID-19 with histological, histochemical examination, and photoregistration. To determine the degree of pulmonary vascular lesions, the authors developed and applied a semi-quantitative assessment scale for the sign based on counting the affected lung vessels in 10 fields of view, expressed as a percentage: no sign – (0%), weak sign + (1-25%), moderate sign ++ (26-50%), expressed sign +++ (51-75%), highly expressed sign ++++ (76-100%). **Results:** during the first 14 days of the disease, stasis and swelling of individual endotheliocytes were noted in the vessels of the microvasculature. After 15-21 days of the development of COVID-19, signs of alterations in endothelial cells and microthrombosis were observed in microvessels. After 22-28 days of the disease, the phenomena of repair and hyperplasia of endothelial cells were detected. At different times of the development of the disease in the lung tissue, the phenomena of acute respiratory distress syndrome, interstitial pneumonia, and focal pneumofibrosis were observed. **Conclusions:** the authors believe

that COVID-19 is associated with a progressive microvascular endotheliopathy in the lungs which is characterized by swelling, alteration, and later, by hyperplasia, and regeneration of endothelial cells in combination with microthrombosis. Destructive changes in the walls of the microvessels of the lungs have superficial character without the destruction of the reticular frame and basal membranes. Endotheliopathy, microthrombus formation of microvessels of the lungs, and interstitial pneumonia create a vicious circle of severe respiratory failure, which must be taken into account in the clinic to correct the treatment of patients with COVID-19.

**Keywords:** pulmonary vascular pathomorphology, COVID-19, endotheliopathy, vascular microthrombosis

**For citation:** Todorov S.S., Deribas V.Yu., Kazmin A.S., Reznikova G.L., Makarenko Yu.M., Polesovoi F.V., Todorov (jr.) S.S. Pathomorphological changes in pulmonary vessels at different terms of lethal outcomes of patients with COVID-19. *Medical Herald of the South of Russia*. 2021;12(2):54-61. DOI 10.21886/2219-8075-2021-12-2-54-61.

**Corresponding author:** Sergey S. Todorov, sertodorov@gmail.com

## Введение

Несмотря на имеющиеся публикации, касающиеся изучения роли вируса SARS-CoV-2, вызывающего острый респираторный дистресс-синдром, развитие гемореологических расстройств в органах и тканях, а также динамика патоморфологических изменений в сосудах лёгких при COVID-19 остаются малоизученными. Представленные немногочисленные работы основаны, в основном, на анализе результатов отдельных аутопсий больных COVID-19 [1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8].

Альтерация сосудов легких — важное звено в патогенезе умерших COVID-19. В этой связи патоморфологическая характеристика поражений сосудов различного калибра лёгких в различные сроки развития COVID-19 приобретает особое значение в связи с тромбообразованием, кровоизлияниями в лёгочную ткань, прогрессированием воспалительного процесса в легких. Несомненно, в развитии и прогрессировании дыхательной недостаточности, острого респираторного дистресс-синдрома, пневмонии имеет значение повреждение аэрогематического барьера, представленного васкулярными и альвеолярными структурами. Развитие острого, а затем и хронического интерстициального воспаления в лёгких, сосудистые расстройства при COVID-19 могут служить основой прогрессирования заболевания с развитием тяжёлой дыхательной и тканевой гипоксии [9, 10].

Таким образом, патоморфологические изменения в сосудах лёгких при COVID-19 представляют особый интерес в связи с возможностями своевременной и грамотной коррекции в динамике развития патологического процесса.

**Цель исследования** — изучить патоморфологические изменения в сосудах легких в разные сроки летальных исходов больных при COVID-19.

## Материалы и методы

Материалом исследования послужили протоколы вскрытий 40 умерших пациентов, выполненных в двух патологоанатомических учреждениях: в Ростовском областном патологоанатомическом бюро (30 аутопсий), патологоанатомическом отделении ростовской клинической больницы ЮОМЦ ФМБА России (10 аутопсий). Во всех клинических случаях больные поступали в инфекционные ковидные моногоспитали с подтверждённым анализом ПЦР SARS-CoV-2.

В соответствии с Федеральным законом от 21.11.2011 №323-ФЗ «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации», п. 4, ст. 67 проведение патологоа-

натомических вскрытий и выполнение морфологических исследований являются неотъемлемой частью диагностического процесса для оценки основного заболевания, установлении причины смерти и других состояний. Волеизъявление умершего и его родственников для проведения таких исследований не требуется.

Вскрытие проводилось в моргах, оборудованных для производства аутопсий умерших с инфекционными заболеваниями, использованием персоналом средств индивидуальной защиты в соответствии с российскими рекомендациями. Команда патологоанатомов с большим опытом работы с инфекционными заболеваниями принимала участие при вскрытии трупов в обеих больницах.

Вскрытие умерших проводилось методом неполной эвисцерации. Фрагменты органов и тканей вырезали и фиксировали в 10% забуференном растворе формалина в течение 48 – 72 часов для последующего рутинного гистологического исследования. Гистологический и гистохимический этапы исследования включали окрашивание микропрепаратов гематоксилином-эозином, пикрофуксином по Ван Гизону и метенамином серебра для оценки коллагеновых и аргирофильных волокон легочных сосудов, интерстициальной ткани. Фоторегистрация проводилась с использованием микроскопа Leica DM 1000 с камерой ICC50 E со встроенной платформой для визуализации (Германия).

Патологоанатомические диагнозы устанавливались по результатам аутопсий умерших больных с учётом клинической картины, лабораторных данных, результатов макроскопического и микроскопического исследований. Для определения степени поражений сосудов легких нами была разработана и использована шкала полуквантитативной оценки признака, которая учитывала количество поражённых сосудов легких в 10 полях зрения, выраженное в процентах: отсутствие признака – (0%), слабый признак + (1 – 25%), умеренный признак ++ (26 – 50%), выраженный признак +++ (51 – 75%), резко выраженный признак ++++ (76 – 100%).

## Результаты

Среди умерших с COVID-19 было 24 мужчин, 16 женщин, средний возраст больных составил 68 лет (диапазон — 53 – 86 лет). Согласно клиническим данным, хронологические сроки развития заболеваний были следующие: 3-7 дней (3 наблюдения, 7,5%), 8-14 дней (9 наблюдений, 22,5%), 15-21 дней (14 наблюдений, 35%), 22-28 дней (14 наблюдений, 35%).

Всем больным на этапе госпитализации выполнялась компьютерная томография лёгких, которая выявляла

признаки интерстициальной вирусной пневмонии (симптомы «матового стекла»).

Во всех случаях в клиническом и патологоанатомическом диагнозах в качестве основного заболевания выступала новая коронавирусная инфекция (COVID-19). Среди сопутствующих заболеваний у больных отмечались прогрессирующий атеросклероз аорты, коронарных артерий сердца (50%), артериальная гипертензия (10%), сахарный диабет 2 типа (25%), ожирение 1 – 2 степени (15%).

Непосредственной причиной смерти были острый респираторный дистресс-синдром (45%), тромбоз ветвей легочной артерии (30%), полиорганная недостаточность (25%).

Полученные данные патоморфологических изменений в легких при COVID-19 оценивались с учётом сроков летальных исходов больных в ковидных госпиталях и поражений сосудов различного диаметра.

Среди патологических признаков поражений сосудов лёгких были стаз эритроцитов, альтерация эндотелиоцитов, тромбоз, нейтрофильная инфильтрация стенок сосудов, фибриноидные изменения, гиперплазия эндотелия, регенерация эндотелия.

У больных, умерших через 3 – 7 суток после манифестации заболевания, в лёгких были обнаружены признаки острого респираторного дистресс-синдрома с наличием гиалиновых мембран в стенках альвеол. Сосуды микроциркуляторного русла на всём протяжении были эктазированы, резко полнокровные, с признаками стаза, сладжа эритроцитов (55%, +++) (рис.1).

В капиллярах имелись мелкие скопления нейтрофилов, признаки альтерации единичных эндотелиоцитов (15%, +). Просветы отдельных мелких ветвей легочной артерии были обтурированы смешанными тромбами, состоящими из нитей фибрина, лизированных эритроцитов и немногочисленных нейтрофилов (30%, ++) (рис.2).

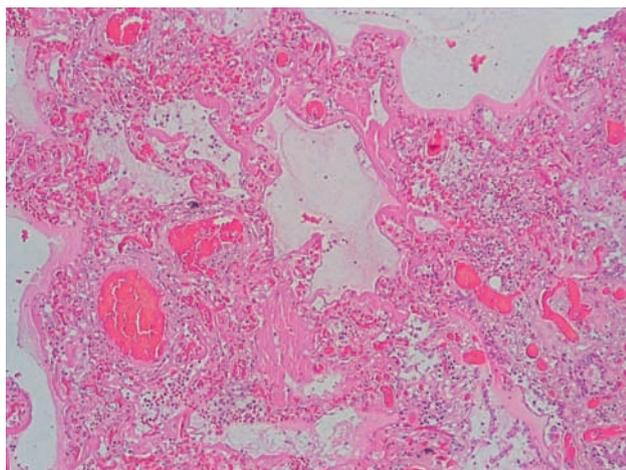
В просветах альвеол, вокруг капилляров и мелких артерий в интерстиции имелись свободно лежащие эритроциты, окружённые нежной сетью фибриновых нитей.

У больных, умерших через 8 – 14 суток от начала заболевания, в лёгких были обнаружены признаки острого респираторного дистресс-синдрома, характеризующегося плотными толстыми гиалиновыми мембранами в стенках альвеол с окружающей внутриальвеолярной инфильтрацией нейтрофилами с признаками лизиса клеток (рис. 3). В сосудах микроциркуляторного русла отмечался стаз крови, резкое полнокровие (60%, +++).

В просветах немногочисленных мелких и средних ветвей легочной артерии имелись обтурирующие смешанные тромбы (40%, ++), представленные глыбками фибрина, окружённые лизированными эритроцитами. В стенках отдельных мелких ветвей легочной артерии имелись мелкие скопления нейтрофилов, альтерация отдельных групп эндотелиоцитов (35%, ++) (рис. 4).

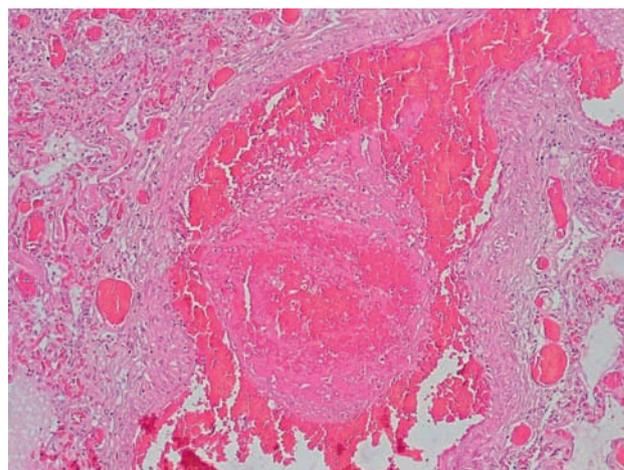
У больных, умерших через 15 – 21 суток от начала заболевания в сосудах микроциркуляторного русла отмечался резковывраженный стаз крови (75%, +++), периваскулярные кровоизлияния. Мелкие ветви легочной артерии были резко эктазированы, содержали пристеночные смешанные тромбы в большинстве полей зрения (85%, +++++). В эндотелиоцитах данных сосудов на большем протяжении отмечались явления альтерации (80%, +++++), в стенках артерий отмечалась умеренно выраженная нейтрофильная инфильтрация (70%, +++), фибриноидные изменения (55%, +++) (рис.5). Альвеолярные перегородки были разрушены, просветы альвеол заполнены большим количеством нейтрофилов (рис.6). Аргирофильный каркас стенок мелких артерий был сохранен, хорошо выражен.

Указанные морфологические признаки свидетельствовали о преимущественном вовлечении в деструктивный процесс клеток эндотелия сосудов микроцирку-



**Рисунок 1. Изменения в легких при COVID-19: гиалиновые мембраны стенок альвеол, резкое полнокровие, стаз, сладж эритроцитов микрососудов. Гематоксилин-эозин, x100.**

*Figure 1. Changes in the lungs in COVID-19: hyaline membranes of the walls of the alveoli, sharp plethora, stasis of erythrocytes of microvessels. Hematoxylin-eosin, x100.*



**Рисунок 2. В просвете мелкой ветви легочной артерии при COVID-19 — обтурирующий смешанный тромб. Резкое полнокровие, стаз, периваскулярные кровоизлияния. Гематоксилин-эозин, x100.**

*Figure 2. In the lumen of a small branch of the pulmonary artery in COVID-19 — an obstructing mixed thrombus. Sharp plethora, stasis, perivascular hemorrhage. Hematoxylin-eosin, x100.*

ляторного русла с сохранением структуры их базальных мембран и ретикулярных волокон.

У больных, умерших через 22 – 28 суток от начала заболевания, в большинстве мелких ветвей легочной артерии имелись обтурирующие смешанные тромбы (70%, +++), состоящие из глыбчатого фибрина и лизированных эритроцитов. В интима сосудов отмечалась очаговая гиперплазия клеток эндотелия с формированием «подушкообразных» утолщений (30%, ++). Эндотелиоциты отдельных мелких артерий формировали структуры типа «частокола» (50%, ++). В отдельных мелких сосудах легких имелись фибриноидные изменения стенок с формирова-

нием обтурирующих смешанных тромбов (45%, ++) (рис.7).

В легочной ткани наряду с острыми воспалительными изменениями (гиалиновые мембраны, внутриальвеолярная нейтрофильная инфильтрация с лизисом клеток) наблюдались пролиферативные процессы (фиброзная трансформация с формированием фиброзных узелков ткани) (рис. 8).

Ретикулярный каркас стенок сосудов микроциркуляторного русла был сохранён, имелось увеличение аргирофильных волокон в межальвеолярных перегородках.

Полученные результаты патоморфологических изменений сосудов легких при COVID-19 отражены на рис. 9.

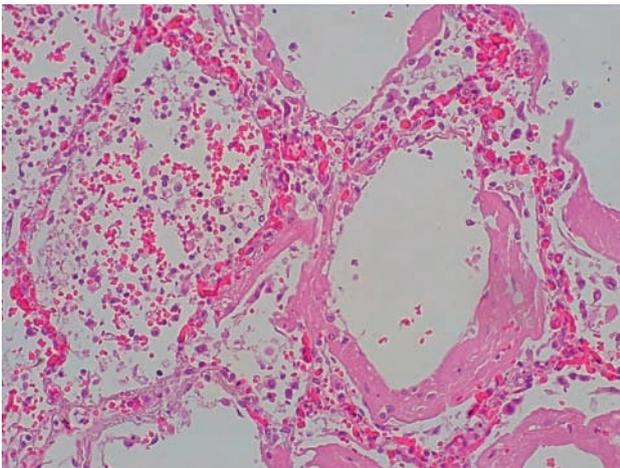


Рисунок 3. Гиалиновые мембраны стенок альвеол, нейтрофильная инфильтрация с лизисом клеток при COVID-19. Гематоксилин-эозин, x100.

*Figure 3. Hyaline membranes of the alveolar walls, neutrophilic infiltration with cell lysis with COVID-19. Hematoxylin-eosin, x100.*

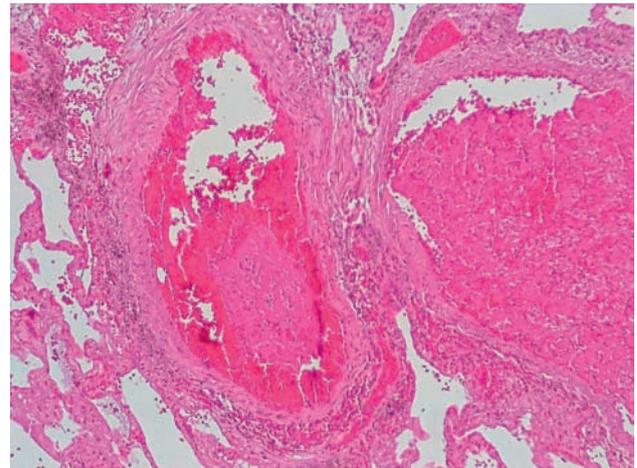


Рисунок 4. Обтурирующие смешанные тромбы в просветах мелких ветвей легочной артерии, альтерация эндотелиоцитов при COVID-19.

Гематоксилин-эозин, x100.

*Figure 4. Obliterating mixed blood thrombi in the lumen of small branches of the pulmonary artery, alteration of endothelial cells in COVID-19. Hematoxylin-eosin, x100.*

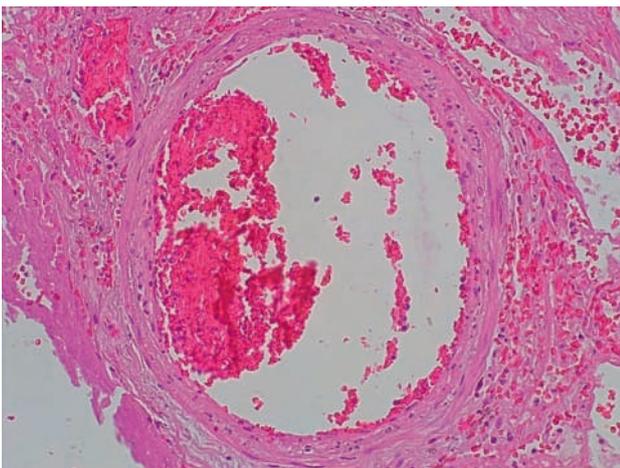


Рисунок 5. COVID-19: пристеночный смешанный тромб в просвете ветви легочной артерии. Альтерация эндотелиоцитов, нейтрофильная инфильтрация стенки артерии. Гематоксилин-эозин, x100.

*Figure 5. COVID-19: mixed parietal thrombus in the lumen of a branch of the pulmonary artery. Alteration of endothelial cells, neutrophilic infiltration of the artery wall. Hematoxylin-eosin, x100.*

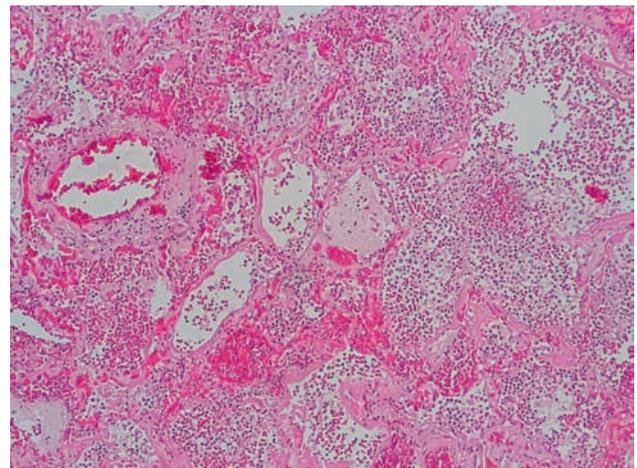
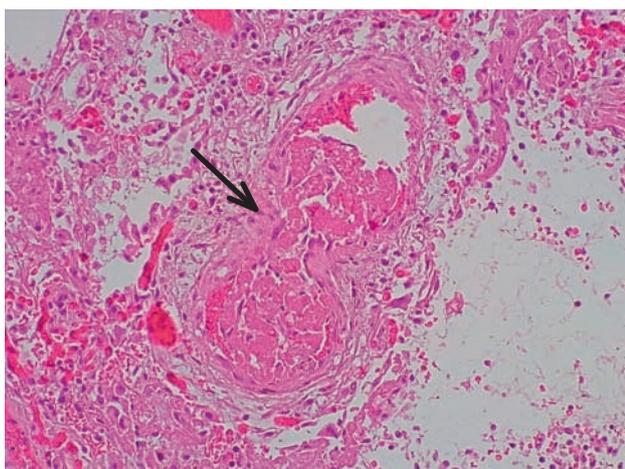


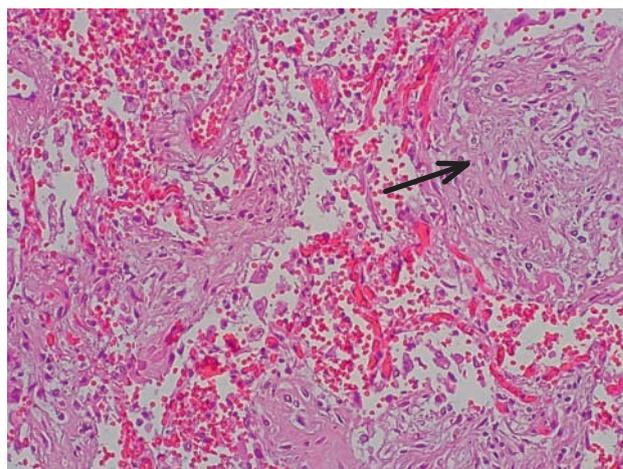
Рисунок 6. COVID-19: в просветах альвеол — выраженная нейтрофильная инфильтрация с деструкцией альвеол, кровоизлияниями.

Гематоксилин-эозин, x100.

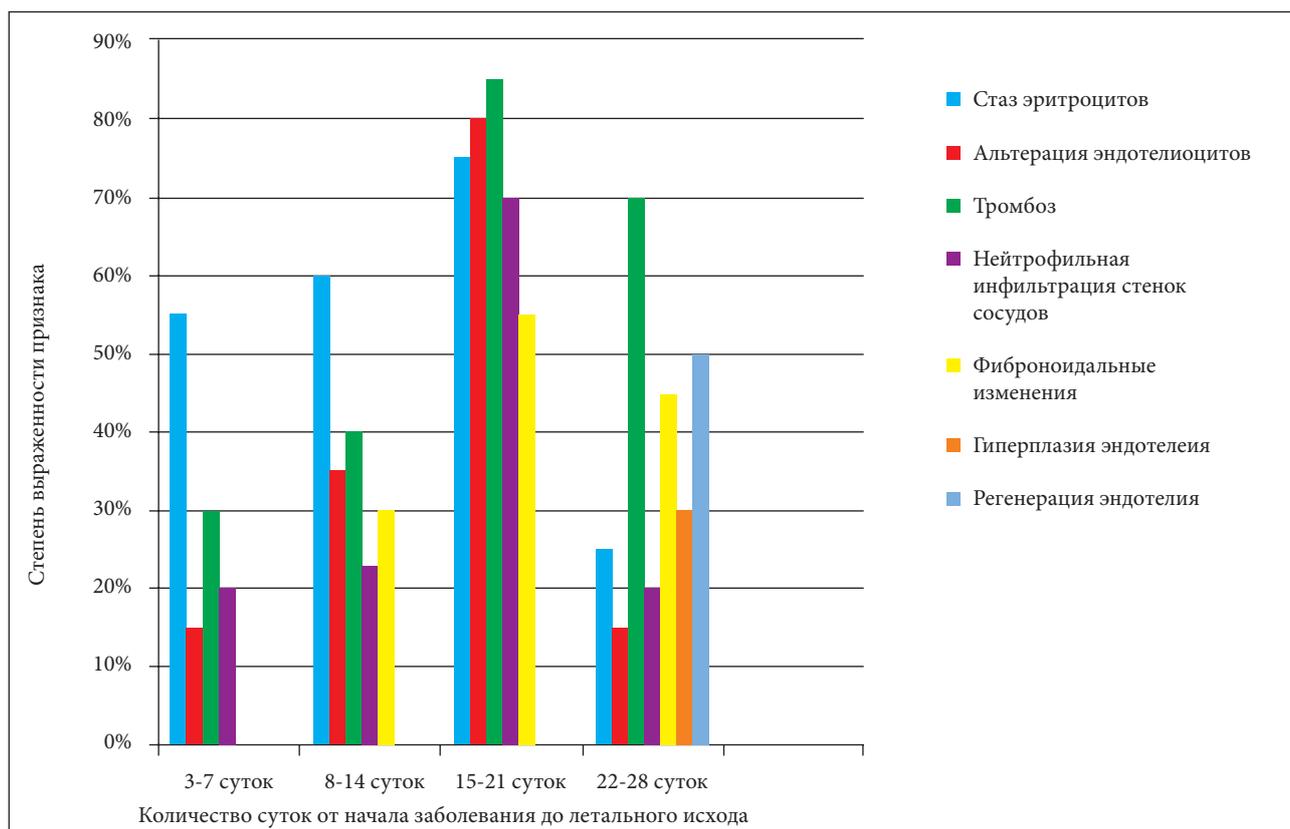
*Figure 6. COVID-19: in the lumen of the alveoli — pronounced neutrophilic infiltration with destruction of the alveoli, hemorrhages. Hematoxylin-eosin, x100.*



**Рисунок 7.** Очаговая гиперплазия клеток эндотелия мелкой ветви легочной артерии (стрелка), обтурирующий смешанный тромб. Гематоксилин-эозин, x100.  
**Figure 7.** Focal hyperplasia of endothelial cells of the small branch of the pulmonary artery (arrow), obstructing mixed thrombus. Hematoxylin-eosin, x100.



**Рисунок 8.** Формирование фиброзных «узелков» (стрелка) в ткани легкого при COVID-19. Гематоксилин-эозин, x100.  
**Figure 8.** Formation of fibrous nodules (arrow) in the lung tissue in COVID-19. Hematoxylin-eosin, x100.



**Рисунок 9.** Патоморфологические изменения сосудов легких при COVID-19 в разные сроки развития заболевания (по оси абсцисс — количество суток от начала заболевания до летального исхода; по оси ординат — степень выраженности признака).

**Figure 9.** Pathomorphological changes in the pulmonary vessels in COVID-19 at different times of the development of the disease (on the abscissa — the number of days from the onset of the disease to death; on the ordinate — the severity of the sign).

### Обсуждение

Научной платформой нашего исследования послужил аутопсийный материал 40 умерших с COVID-19, установленный прижизненно (ПЦР, компьютерная томография легких) и с помощью макро- и микроскопических признаков.

Особое внимание при патоморфологическом изучении легких при COVID-19 было обращено на особенности изменений кровеносных сосудов в разные сроки наступления летальных исходов (3 – 7, 8 – 14, 15 – 21, 22 – 28 дней от начала манифестации заболевания). Аналогичных научных работ в современной литературе нам не встретилось.

Нами было показано, что в течение 3 – 7 дней от начала заболевания COVID-19 в сосудах микроциркуляторного русла преобладали острые циркуляторные расстройства с развитием стаза эритроцитов, резкого полнокровия, которые были наиболее выражены к 15 – 21 суткам. В капиллярах, мелких артериях вначале появлялись признаки альтерации отдельных эндотелиоцитов (3 – 7 сутки) с развитием деструкции групп клеток на 15 – 21 сутки COVID-19, что сопровождалось тромбообразованием, фибриноидными изменениями с нейтрофильной инфильтрацией стенок сосудов. Ретикулярный и коллагеновый каркас стенок мелких артерий был сохранён, что указывало на поверхностный характер повреждения сосудов.

Через 15 – 21 дней развития COVID-19 отмечалась резковыраженная нейтрофильная инфильтрация альвеол с деструкцией альвеолярных перегородок, что, вероятно, было обусловлено альтерацией эндотелия сосудов с повышением сосудистой проницаемости и активацией нейтрофилов.

Через 22 – 28 дней развития COVID-19 в стенках сосудов легких наблюдались репаративные явления, такие как гиперплазия и регенерация эндотелиоцитов с формированием очаговых утолщений интимы с наличием обтурирующих фибриновых, смешанных тромбов. В лёгочной ткани наблюдались очаги интерстициального фиброза с формированием фиброзных узелков.

### Заключение

Наше исследование согласуется с результатами других научных работ, посвящённых роли коагулопатии и тромбозу сосудов при COVID-19. Расстройства гемокоагуляции встречаются в зонах диффузного альвеолярного повреждения и сопровождаются развитием тяжелой гипоксемии [11, 12, 13, 14, 15].

Мы полагаем, что при COVID-19 в лёгких имеет место прогрессирующая эндотелиопатия микрососудов, которая характеризуется набуханием, альтерацией, а в дальнейшем гиперплазией, регенерацией эндотелиоцитов в сочетании с микротромбозом. Деструктивные изменения стенок микрососудов легких носят поверхностный характер повреждения, без разрушения ретикулярного каркаса и базальных мембран.

Нами впервые отмечено, что к 15 – 21 суткам развития COVID-19 в сосудах микроциркуляторного русла, мелких артериях легких выражены альтеративные изменения эндотелиоцитов, микротромбоз кровеносных сосудов, что в сочетании с нейтрофильной инфильтрацией стенок сосудов и лёгочной ткани способствует деструкции альвеолярных перегородок.

Мы полагаем, что указанные сроки развития (15 – 21 дней) COVID-19 являются критическими в формировании порочного круга развития патологических процессов в легких (микротромбообразования, пневмонии), что ведет к тяжёлой гипоксемии и острой дыхательной недостаточности.

Особый интерес представляют репаративные изменения клеток эндотелия микрососудов при COVID-19, что может иметь существенное значение в дальнейшем развитии стенозирующей микроангиопатии легких. Возможно, подобные «подушкообразные» утолщения интимы за счёт гиперплазии клеток эндотелия могут напоминать таковые при интимальной гиперплазии артерий, обусловленные другими патологическими процессами, описанными в литературе [16]. Данные структурные изменения интимы микрососудов легких при COVID-19 в отдалённом периоде могут служить основой развития гипертензии сосудов малого круга кровообращения и формирования легочного сердца с последующим развитием хронической правожелудочковой недостаточности. С этой целью в дальнейшем необходимо продолжить изучение иммуногистохимических, молекулярно-биологических особенностей поражения сосудов легких при COVID-19.

Таким образом, эндотелиопатия, микротромбообразование микрососудов лёгких, интерстициальная пневмония создают порочный круг развития тяжелой дыхательной недостаточности, что необходимо учитывать в клинике для коррекции лечения больных COVID-19.

**Финансирование.** Исследование не имело спонсорской поддержки.

**Financing.** *The study did not have sponsorship.*

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Conflict of interest.** *Authors declares no conflict of interest.*

ЛИТЕРАТУРА

REFERENCES

1. Carsana L., Sonzogni A., Nasr A., Rossi R.S., Pellegrinelli A., et al. Pulmonary post-mortem findings in a series of COVID-19 cases from northern Italy: a two-centre descriptive study. // *Lancet Infect Dis.* – 2020. – V.20(10). – P. 1135-1140. DOI: 10.1016/S1473-3099(20)30434-5
2. Yao X.H., Li T.Y., He Z.C., Ping Y.F., Liu H.W., et al. [A pathological report of three COVID-19 cases by minimal invasive autopsies]. // *Zhonghua Bing Li Xue Za Zhi.* – 2020. – V.49(5). – P. 411-417. (In Chinese). DOI: 10.3760/cma.j.cn112151-20200312-00193
3. Menter T, Haslbauer JD, Nienhold R, Savic S, Hopfer H, et al. Postmortem examination of COVID-19 patients reveals diffuse alveolar damage with severe capillary congestion and variegated findings in lungs and other organs suggesting vascular dysfunction. // *Histopathology.* – 2020. – V.77(2). – P. 198-209. DOI: 10.1111/his.14134
4. Goshua G., Pine A.B., Meizlish M.L., Chang C.H., Zhang H., et al. Endotheliopathy in COVID-19-associated coagulopathy: evidence from a single-centre, cross-sectional study. // *Lancet Haematol.* – 2020. – V.7(8). – P. e575-e582. DOI: 10.1016/S2352-3026(20)30216-7
5. Katneni UK, Alexaki A, Hunt RC, Schiller T, DiCuccio M, et al. Coagulopathy and Thrombosis as a Result of Severe COVID-19 Infection: A Microvascular Focus. // *Thromb Haemost.* – 2020. – V. 120(12). – P. 1668-1679. DOI: 10.1055/s-0040-1715841
6. Leppkes M., Knopf J., Naschberger E., Lindemann A., Singh J., et al. Vascular occlusion by neutrophil extracellular traps in COVID-19. // *EBioMedicine.* – 2020. – V.58. – P.102925. DOI: 10.1016/j.ebiom.2020.102925
7. do Espírito Santo D.A., Lemos A.C.B., Miranda C.H. In vivo demonstration of microvascular thrombosis in severe COVID-19. // *J Thromb Thrombolysis.* – 2020. – V. 50(4). – P. 790-794. DOI: 10.1007/s11239-020-02245-x
8. Iba T., Connors J.M., Levy J.H. The coagulopathy, endotheliopathy, and vasculitis of COVID-19. // *Inflamm Res.* – 2020. – V. 69(12). – P.1181-1189. DOI: 10.1007/s00011-020-01401-6
9. Klok F.A., Kruip M.J.H.A., van der Meer N.J.M., Arbous M.S., Gommers D.A.M.P.J., et al. Incidence of thrombotic complications in critically ill ICU patients with COVID-19. // *Thromb Res.* – 2020. – V.191. – P.145-147. DOI: 10.1016/j.thromres.2020.04.013
10. Zhou F, Yu T, Du R, Fan G, Liu Y, et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. // *Lancet.* – 2020. – V.395(10229). – P. 1054-1062. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)30566-3
11. Kollias A., Kyriakoulis K.G., Dimakakos E., Poulakou G., Stergiou G.S., Syrigos K. Thromboembolic risk and anticoagulant therapy in COVID-19 patients: emerging evidence and call for action. // *Br J Haematol.* – 2020. – V.189(5). – P.846-847. DOI: 10.1111/bjh.16727
12. Bray M.A., Sartain S.E., Gollamudi J., Rumbaut R.E. Microvascular thrombosis: experimental and clinical implications. // *Transl Res.* – 2020. – V. 225. – P. 105-130. DOI: 10.1016/j.trsl.2020.05.006
13. Рыбакова М.Г., Карев В.Е., Кузнецова И.А. Патологическая анатомия новой коронавирусной инфекции COVID-19. Первые впечатления. // *Архив патологии.* – 2020. – т.82. - №5. - С.5-15. DOI: 10.17116/ptol2020820515
14. Одилов А.А., Цимбалист Н.С., Волков А.В., Бабиченко И.И. Изменения органов, выявленные при посмертном исследовании пациентов с COVID-19. // *Архив патологии.* – 2020. - т.82. - №6. - С.63-69. DOI: 10.17116/ptol20208206163
1. Carsana L, Sonzogni A, Nasr A, Rossi RS, Pellegrinelli A, et al. Pulmonary post-mortem findings in a series of COVID-19 cases from northern Italy: a two-centre descriptive study. *Lancet Infect Dis.* 2020;20(10):1135-1140. DOI: 10.1016/S1473-3099(20)30434-5
2. Yao XH, Li TY, He ZC, Ping YF, Liu HW, et al. [A pathological report of three COVID-19 cases by minimal invasive autopsies]. *Zhonghua Bing Li Xue Za Zhi.* 2020;49(5):411-417. (In Chinese). DOI: 10.3760/cma.j.cn112151-20200312-00193
3. Menter T, Haslbauer JD, Nienhold R, Savic S, Hopfer H, et al. Postmortem examination of COVID-19 patients reveals diffuse alveolar damage with severe capillary congestion and variegated findings in lungs and other organs suggesting vascular dysfunction. *Histopathology.* 2020;77(2):198-209. DOI: 10.1111/his.14134
4. Goshua G, Pine AB, Meizlish ML, Chang CH, Zhang H, et al. Endotheliopathy in COVID-19-associated coagulopathy: evidence from a single-centre, cross-sectional study. *Lancet Haematol.* 2020;7(8):e575-e582. DOI: 10.1016/S2352-3026(20)30216-7
5. Katneni UK, Alexaki A, Hunt RC, Schiller T, DiCuccio M, et al. Coagulopathy and Thrombosis as a Result of Severe COVID-19 Infection: A Microvascular Focus. *Thromb Haemost.* 2020;120(12):1668-1679. DOI: 10.1055/s-0040-1715841
6. Leppkes M, Knopf J, Naschberger E, Lindemann A, Singh J, et al. Vascular occlusion by neutrophil extracellular traps in COVID-19. *EBioMedicine.* 2020;58:102925. DOI: 10.1016/j.ebiom.2020.102925
7. do Espírito Santo DA, Lemos ACB, Miranda CH. In vivo demonstration of microvascular thrombosis in severe COVID-19. *J Thromb Thrombolysis.* 2020;50(4):790-794. DOI: 10.1007/s11239-020-02245-x
8. Iba T, Connors JM, Levy JH. The coagulopathy, endotheliopathy, and vasculitis of COVID-19. *Inflamm Res.* 2020;69(12):1181-1189. DOI: 10.1007/s00011-020-01401-6
9. Klok FA, Kruip MJHA, van der Meer NJM, Arbous MS, Gommers DAMPJ, et al. Incidence of thrombotic complications in critically ill ICU patients with COVID-19. *Thromb Res.* 2020;191:145-147. DOI: 10.1016/j.thromres.2020.04.013
10. Zhou F, Yu T, Du R, Fan G, Liu Y, et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet.* 2020;395(10229):1054-1062. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)30566-3
11. Kollias A, Kyriakoulis KG, Dimakakos E, Poulakou G, Stergiou GS, Syrigos K. Thromboembolic risk and anticoagulant therapy in COVID-19 patients: emerging evidence and call for action. *Br J Haematol.* 2020;189(5):846-847. DOI: 10.1111/bjh.16727
12. Bray MA, Sartain SE, Gollamudi J, Rumbaut RE. Microvascular thrombosis: experimental and clinical implications. *Transl Res.* 2020;225:105-130. DOI: 10.1016/j.trsl.2020.05.006
13. Rybakova M.G., Karev V.E., Kuznetsova I.A. Patologicheskaya anatomiya novoi koronavirusnoi infektsii COVID-19. Per-nye vpechatleniya [Anatomical pathology of novel coronavirus (COVID-19) infection. First impressions]. *Arkh Patol.* 2020;82(5):5-15. (In Russ.). DOI: 10.17116/ptol2020820515
14. Odilov A.A., Tsimbalist N.S., Volkov A.V., Babichenko I.I. Izmeneniya organov, vyjavlennyye pri posmertnom issledovanii patsientov s COVID-19 [Organ changes found by postmortem examination in COVID-19 patients]. *Arkh Patol.* 2020;82(6):63-69. (In Russ.). DOI: 10.17116/ptol20208206163

15. Самсонова М.В., Михалева Л.М., Зайратьянц О.В., Варьясин В.В., Быканова А.В. и др. Патология легких при COVID-19 в Москве // *Архив патологии*. - 2020. - т.82. - №4. - С.32-40. DOI: 10.17116/patol20208204132
16. Тодоров С.С., Сидоров Р.В., Талалаев Е.П., Шлык И.Ф. Роль гликозаминогликанов в развитии интимальной гиперплазии при шунтировании коронарных артерий. // *Медицинский вестник Юга России*. - 2018. - 9(3). - С.94-98. DOI: 10.21886/2219-8075-2018-9-3-94-98
15. Samsonova M.V., Mikhaleva L.M., Zairatyants O.V., Varyasin V.V., Bykanova A.V., et al. Lung pathology of COVID-19 in Moscow. *Archive of Pathology = Arkhiv patologii*. 2020;82(4):32-40. (In Russ.). DOI: 10.17116/patol20208204132
16. Todorov S.S., Sidorov R.V., Talalaev E.P., Shlyk I.F. The role of glycosaminoglycans in the development of intimal hyperplasia in the shunting of coronary arteries. *Medical Herald of the South of Russia*. 2018;9(3):94-98. (In Russ.). DOI: 10.21886/2219-8075-2018-9-3-94-98

### Информация об авторах

**Тодоров Сергей Сергеевич**, д.м.н., доцент кафедры оперативной хирургии, клинической анатомии и патологической анатомии, руководитель морфологического отдела клиники, врач-патологоанатом высшей категории, Ростовский государственный медицинский университет, Ростов-на-Дону, Россия. ORCID: 0000-0001-8476-5606, e-mail: sertodorov@gmail.com.

**Дерibas Викторiя Юрьевна**, заведующий отделением, врач-патологоанатом высшей категории, ассистент кафедры патологической анатомии, Ростовский государственный медицинский университет, Ростов-на-Дону, Россия. ORCID: 0000-0003-4541-6707, e-mail: derbasv@gmail.com.

**Казьмин Андрей Сергеевич**, ассистент кафедры патологической анатомии, врач-патологоанатом высшей категории, Ростовский государственный медицинский университет, Ростов-на-Дону, Россия. ORCID: 0000-0003-0934-3416, e-mail: kazmin\_as@mail.ru.

**Резникова Галина Леонидовна**, кандидат медицинских наук, главный врач, врач-патологоанатом высшей категории, Ростовское областное патологоанатомическое бюро, Ростов-на-Дону, Россия. ORCID: 0000-0001-8463-5334, e-mail: info@ropab.net.

**Макаренко Юрий Маркович**, кандидат медицинских наук, заведующий отделом организационно-методической работы, Ростовское областное патологоанатомическое бюро, Ростов-на-Дону, Россия. ORCID: 0000-0001-8354-6487, e-mail: markovich1962@yandex.ru.

**Полесовой Филипп Валерьевич**, заведующий патологоанатомическим отделением, врач-патологоанатом, Ростовская клиническая больница ЮОМЦ ФМБА России, Ростов-на-Дону, Россия. ORCID: 0000-0001-5163-9902, e-mail: phill@spark-mail.ru.

**Тодоров Сергей Сергеевич (мл.)**, студент лечебно-профилактического факультета, Ростовский государственный медицинский университет, Ростов-на-Дону, Россия. ORCID: 0000-0003-4787-4031, e-mail: todorov-00@inbox.ru.

### Information about the authors

**Sergey S. Todorov**, Dr. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Operative Surgery, Clinical Anatomy and Pathological Anatomy, head of the morphological department of the clinic, pathologist of the highest category, Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia. ORCID: 0000-0001-8476-5606, e-mail: sertodorov@gmail.com.

**Viktoria Y. Deribas**, head of the department, pathologist of the highest category, assistant of the department of pathological anatomy, Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia. ORCID: 0000-0003-4541-6707, e-mail: derbasv@gmail.com.

**Andrey S. Kazmin**, Assistant of the Department of Pathological Anatomy, Pathologist of the Highest Category, Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia. ORCID: 0000-0003-0934-3416, e-mail: kazmin\_as@mail.ru.

**Galina L. Reznikova**, Cand. Sci. (Med.), Chief Physician, Pathologist of the Highest Category, Rostov Regional Pathological Bureau, Rostov-on-Don, Russia. ORCID: 0000-0001-8463-5334, e-mail: info@ropab.net.

**Yuri M. Makarenko**, Cand. Sci. (Med.), Head of the Department of Organizational and Methodological Work, Rostov Regional Pathological Bureau, Rostov-on-Don, Russia. ORCID: 0000-0001-8354-6487, e-mail: markovich1962@yandex.ru.

**Philip V. Polesovoy**, Head of the Pathology Department, Pathologist, Rostov Clinical Hospital, YUOMTs FMBA of Russia, Rostov-on-Don, Russia. ORCID: 0000-0001-5163-9902, e-mail: phill@spark-mail.ru.

**Sergey S. Todorov (Jr.)**, student of the Faculty of Treatment and Prevention, Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia. ORCID: 0000-0003-4787-4031, e-mail: todorov-00@inbox.ru.

### Вклад авторов

Вклад авторов в написании работы равнозначный.

### Authors' contribution

The contribution of the authors to the writing of the work is equal.

Получено / Received: 16.04.2021

Принято к печати / Accepted: 23.04.2021

© Коллектив авторов, 2021

УДК: 616.514:616-097

DOI 10.21886/2219-8075-2021-12-2-62-69

## Клинико-anamnestic and laboratory characteristics of children with acute and chronic urticaria

Р.М. Файзуллина<sup>1</sup>, З.А. Шангареева<sup>1</sup>, А.В. Санникова<sup>1,2</sup>, В.В. Викторов<sup>1</sup>, С.М. Попова<sup>2</sup>,  
Л.М. Кабилова<sup>1</sup>, А.Р. Идрисова<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Башкирский государственный медицинский университет, Уфа, Россия

<sup>2</sup>Городская детская клиническая больница №17, Уфа, Россия

**Цель:** изучение клинико-anamnestic и лабораторные показатели у детей с острой и хронической крапивницей. **Материалы и методы:** обследованы 55 детей, поступивших по обращаемости в педиатрическое отделение и дневной стационар ГДКБ №1 7 г. Уфа в 2019 г. Были сформированы две группы: 44 пациента с острой крапивницей составили I группу, 11 пациентов с хронической крапивницей — II группу. Для корректного анализа гемограммы и иммунограммы сформированы две подгруппы пациентов с острой крапивницей: Ia — 13 детей до 5 лет, Ib — 31 ребенок старше 5 лет. **Результаты:** острая крапивница была характерна для детей младшего возраста (Z скор. = -2,14665; p = 0,031822). У детей с острой крапивницей младше пяти лет была выявлена корреляционная связь (p < 0,05) возраста с низким уровнем JgA в сыворотке крови (rs = 0,806380) и частота гастропатологии с уровнем JgM (rs = 0,872872); JgG (rs = 0,763763) и количеством лейкоцитов крови (rs = 0,692820). У детей с острой крапивницей старше пяти лет выявлена корреляционная связь возраста с сопутствующей гастропатологией (rs = 0,421569). Для пациентов с хронической крапивницей характерны эозинофилия (Z скор. = -2,96741; p = 0,003003) и патогенетически значимое повышение уровня ЦИК (Z скор. = 1,98537; p = 0,047104). **Заключение:** выявленные различия необходимо учитывать при обследовании и лечении детей с крапивницей.

**Ключевые слова:** острая крапивница, хроническая крапивница, дети

**Для цитирования:** Файзуллина Р.М., Шангареева З.А., Санникова А.В., Викторов В.В., Попова С.М., Кабилова Л.М., Идрисова А.Р. Клинико-anamnestic и лабораторные характеристики детей с острой и хронической крапивницей. *Медицинский вестник Юга России*. 2021;12(2):62-69. DOI 10.21886/2219-8075-2021-12-2-62-69.

**Контактное лицо:** Зилия Асгатовна Шангареева, shangareeva2001@mail.ru.

## Clinical and anamnestic differences between acute and chronic urticaria in children

R.M. Faizullina<sup>1</sup>, Z.A. Shangareeva<sup>1</sup>, A.V. Sannikova<sup>1,2</sup>, V.V. Viktorov<sup>1</sup>, S.M. Popova<sup>2</sup>,  
L.M. Kabirova<sup>1</sup>, A.R. Idrisova<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Bashkir State Medical University, Ufa, Russia

<sup>2</sup>City Children's Clinical Hospital NN<sup>o</sup>17, Ufa, Russia

**Objective:** to study clinical, anamnestic, and laboratory parameters in children with acute and chronic urticaria. **Materials and methods:** fifty-five children were examined who were admitted to the pediatric department and day-time inpatient facility of the State Children's Clinical Hospital No. 17 in Ufa in 2019. Two groups were formed: 44 patients with acute urticaria (Group 1) and 11 patients with chronic urticaria (Group 2). For the correct analysis of the hemogram and immunogram, 2 subgroups of patients with acute urticaria were formed: Group 1a – 13 children under 5 years old and Group 1b – 31 children over 5 years old. **Results:** acute urticaria was typical for young children (Z cor. = -2.14665; p = 0.031822). In children with acute urticaria under five years of age, there was a correlation (p < 0.05) of age with low serum JgA levels (rs = 0.806380) and the incidence of gastropathology with JgM levels (rs = 0.872872); JgG (rs = 0.763763) and the number of blood leukocytes (rs = 0.692820). In children with acute urticaria over five years of age, a correlation was found between age and concomitant gastropathology (rs = 0.421569). Patients with chronic urticaria are characterized by eosinophilia (Z cor. = -2.96741; p = 0.003003) and a pathogenetically significant increase in the CEC level (Z cor. = 1.98537; p = 0.047104). **Conclusion:** the revealed differences should be taken into account during the examination and management of children with urticaria.

**Keywords:** acute urticaria, chronic urticaria, children

**For citation:** Faizullina R.M., Shangareeva Z.A., Sannikova A.V., Viktorov V.V., Popova S.M., Kabirova L.M., Idrisova A.R. Clinical and anamnestic differences between acute and chronic urticaria in children. *Medical Herald of the South of Russia*. 2021;12(2):62-69. DOI 10.21886/2219-8075-2021-12-2-62-69.

**Corresponding author:** Zilia A. Shangareeva, shangareeva2001@mail.ru

### Введение

**М**ногочисленные исследования последних десятилетий отражают неуклонный рост аллергических заболеваний во всех возрастных группах. Это касается не только нозологических форм, таких как атопическая бронхиальная астма, атопический дерматит, аллергический ринит и т.д., но и отдельных синдромов, в частности, крапивницы [1, 2, 3].

Согласно эпидемиологическим данным, у 15 – 25% населения наблюдается хотя бы один эпизод крапивницы в жизни. У 49% больных отмечается сочетание крапивницы и отёка Квинке. У 70 – 75% пациентов заболевание имеет острое течение, у 25 – 30% — хроническое [1, 2, 3, 4]. Хроническая крапивница, достигающая в популяции 0,1 – 1%, относится к самым дорогостоящим заболеваниям и представляет большую проблему, как для системы здравоохранения, так и для пациентов и их семей [5, 6, 7].

Таким образом, большая распространенность крапивницы, различные причинные факторы и патогенетические механизмы, особенности диагностики и терапии позволяют отнести её к разряду актуальных проблем современной медицины.

**Цель исследования** — изучение анамнестических, общеклинических и иммунологических лабораторных показателей у детей с острой и хронической крапивницей.

### Материалы и методы

Объектом исследования были 55 детей, поступивших по обращаемости в стационар педиатрического отделения и дневной стационар поликлинического отделения ГБУЗ РБ ГДКБ № 17 г. Уфа с января по декабрь 2019 г.

Диагноз выставлялся в соответствии с Федеральными клиническими рекомендациями по оказанию медицинской помощи детям с крапивницей (Москва, 2019) [1].

Был проведен анализ медицинской документации: медицинской карты стационарного больного (форма № 003/у), истории развития ребенка (форма 112/у) и сведений, полученных при устном опросе родителей (возраст дебюта, наличие и спектр сенсibilизации, наличие семейной отягощенности по аллергическим заболеваниям, характер течения заболевания, особенности лабораторных и иммунологических показателей, проведенных ранее). Всем детям были проведены общеклинические, лабораторно-иммунологические методы исследования с последующим анализом полученных данных.

Критерием включения под наблюдение были следующие признаки: 1) возраст детей от 1 года до 18 лет; 2) подтвержденный клинически диагноз крапивница; 3) отсутствие гельминтозов и протозойной инфекции, наследственных заболеваний, хронических сопутствующих заболеваний в периоде обострения; 4) согласие родителей на госпитализацию, обследование и лечение ребенка.

Критериями исключения были следующие: 1) возраст пациента старше 18 лет; 2) отсутствие подтвержденного диагноза крапивница; 3) наличие гельминтозов

и протозойной инфекции, наследственных заболеваний, хронических сопутствующих заболеваний в периоде обострения; 4) отсутствие согласия родителей на госпитализацию, обследование и лечение ребенка.

Пациенты были подразделены на две группы по характеру течения процесса. Первую группу составили 44 ребенка с острой крапивницей (80,0%), вторую — 11 детей с хронической крапивницей (20,0%). Пациентов с острой крапивницей было больше, так как учитывались только пациенты по обращаемости. С целью корректного анализа гемограммы дети первой группы были разделены на две подгруппы в зависимости от их возраста: Ia подгруппу составили дети до 5 лет ( $n = 13$ ), Ib подгруппу — дети старше 5 лет ( $n = 31$ ). Медиана возраста, 25%-ный и 75%-ный квартили детей двух подгрупп с острой крапивницей составила 3,1 [1,9; 4,2] и 9,8 [6,4; 13,3] лет соответственно. Группу пациентов с хронической крапивницей составили только дети старшего возраста; медиана возраста, 25%-ный и 75%-ный квартили, составила 12,7 [8,1; 14,5] лет.

Статистическую обработку полученных данных проводили с помощью пакета программы «Statistica 10,0». Проверку выборки на нормальность распределения осуществляли с использованием критерия Колмогорова-Смирнова и Лиллиефорса, Шапиро-Уилка (для малых выборок). При проведении указанных тестов подтверждена гипотеза об имеющихся отличиях распределения от нормального с доверительной вероятностью ( $p < 0,05$ ) большинства данных за исключением ряда показателей (возраст, уровень сывороточного IgG, абсолютное количество эритроцитов, лейкоцитов и тромбоцитов, относительное количество моноцитов).

С учётом данного обстоятельства для оценки результатов исследования использовали непараметрические критерии ранговой корреляции Спирмена, Тау и Гамма, при сравнении групп между собой применяли критерий Манна-Уитни и Колмогорова-Смирнова. Непрерывные переменные приведены в виде медианы и интерквартильного размаха (значения 25%-ного и 75%-ного квартилей): Me [Q1; Q3]. Различия считали статистически значимыми при  $p < 0,05$ .

### Результаты

**Общие и демографические данные.** Число детей, обратившихся в 2019 г. за медицинской помощью в педиатрическое отделение и дневной стационар ГБУЗ РБ ГДКБ № 17 в январе составило 8, феврале — 0, марте — 5, апреле — 2, мае — 6, июне — 5, июле — 5, августе — 4, сентябре — 5, октябре — 8, ноябре — 4, декабре — 3 человека соответственно (рис. 1).

Медиана возраста, 25%-ный и 75%-ный квартили всех обследованных детей с крапивницей составили 8,8 [5; 13,1] лет. Мальчиков было несколько больше, чем девочек, 58,18% ( $n = 32$ ) против 41,82% ( $n = 23$ ) соответственно.

Анамнез детей показал, что медиана продолжительности от начала заболевания до госпитализации и ве-

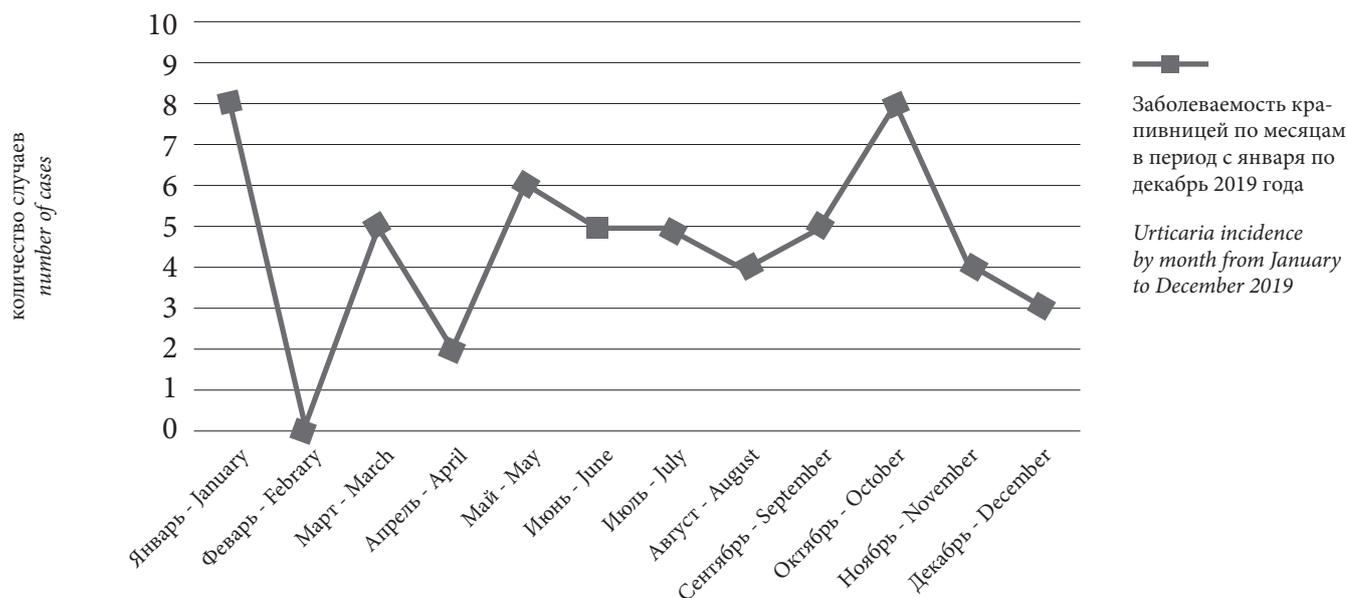


Рисунок 1. Обращаемость пациентов с крапивницей за 2019 календарный год.  
 Figure 1. Urticaria patient attendance for calendar year 2019.

рификации диагноза крапивница у детей, 25%-ный и 75%-ный квартили составили 3 [2; 5] дня. Медиана продолжительности пребывания детей с крапивницей в стационаре, 25%-ный и 75%-ный квартили составили 4 [3; 5] койко-дня.

**Оценка преморбидного фона и триггерных факторов крапивницы.** При сборе анамнеза у детей с крапивницей были выявлены 6 групп триггерных факторов. Среди них пищевые триггерные факторы были выявлены у 53 детей, лекарственные и бытовые — у 9 и 5 детей соответственно. По 2 ребенка в каждой группе были подвержены действию пыльцевых, холодовых и инсектных факторов. При этом у 3 детей триггерные факторы не удалось установить.

При анализе коморбидного фона у детей с крапивницей чаще встречалась патология желудочно-кишечного тракта (56,36%). Так, хронический гастроудоденит диагностирован у 18 детей, гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь — у 5 детей, синдром раздраженного кишечника — у 4 детей, холецистит — у 3 детей, язвенная болезнь двенадцатиперстного отдела кишечника — у 1 ребенка.

**Оценка семейной отягощенности у детей с крапивницей.** В ходе исследования семейная отягощенность по аллергическим заболеваниям была выявлена у 12 детей (21,82%) со стороны обоих родителей, у 12 детей (21,82%) — только со стороны матери. У родителей 31 ребенка (56,36%) семейная отягощенность по аллергическим заболеваниям не была диагностирована.

Непереносимость пищевых продуктов была выявлена у 10 матерей, лекарственных средств — у 5 женщин. Реакция на бытовые, пыльцевые и эпидермальные аллергены отмечалась у 4, 3 и 1 матери соответственно. Инсектная аллергия была установлена у 1 женщины.

Среди отцов непереносимость пищевых продуктов

определена у 6 человек, лекарственных средств — у 4 человек, инсектная аллергия была выявлена у 3 человек, пыльцевых аллергенов — у 1 отца.

**Оценка показателей лабораторных методов исследований.** В ходе исследования нами была проведена оценка показателей общего и биохимического анализов крови, гуморального звена иммунитета, результатов ИФА на определение антител к H.Pylogi, лямблиям, гельминтам. Показатели гемограммы и иммунограммы анализировались с учетом возрастных физиологических особенностей.

В группе детей с острой крапивницей младше и старше пяти лет все показатели гемограммы соответствовали возрастным нормам. Следует отметить, что нормальный показатель эозинофилов в ОАК был получен у 48 детей всей исследуемой группы (87,27%), а показатель выше нормы у 7 детей (12,73%).

Среди обследованных детей изменения в биохимическом анализе крови выявлены у 10 детей, из которых повышенный уровень АлТ выявлен у 2 детей, АсТ — у 6 детей, общего билирубина у — 3 детей.

**Оценка показателей иммунологических методов исследований.** Оценка результатов показателей иммунограммы осуществлялась с помощью возрастных нормативных таблиц. С учётом особенностей гуморального иммунитета показатели иммуноглобулинов оценивали отдельно для детей младше и старше 5 лет.

В группе детей с острой и хронической крапивницей распределение результатов уровня IgA (n = 51) было следующим: нормальный показатель определялся у 47 детей (92,15%), выше нормы — у 1 ребенка (1,96%), селективная недостаточность отмечалась у 3 детей (5,88%). При оценке результатов содержания IgM и IgG, (n = 51) повышенный уровень выявлен у 12 детей (25,53%) и 4 детей (7,84%), соответственно.

Таблица / Table 1

Показатели иммунограммы детей с острой и хронической крапивницей  
*Immunogram indices of children with acute and chronic urticaria*

Переменные <i>Variables</i>	Среднее значение <i>Mean</i>	Медиана <i>Median</i>	Квартиль <i>Quartile</i>		Стандартное отклонение <i>Standard deviation</i>	Доверительный интервал стандартного отклонения <i>Confidence interval of standard deviation</i>	
			25%	75%		95.00%	+95.00%
Группа I — дети с острой крапивницей (n = 44) <i>Group I — children with acute urticaria (n = 44)</i>							
Подгруппа Ia — дети с острой крапивницей младше 5 лет (n = 13) <i>Subgroup Ia — children with acute urticaria under 5 years old (n = 13)</i>							
Ig A, МЕ/мл	0,6500	0,6100	0,4000	1,0000	0,3506	0,2449	0,6152
Ig M, МЕ/мл	2,0645	1,2200	1,0500	2,1700	2,3193	1,6205	4,0702
Ig G, МЕ/мл	9,5636	8,6000	5,6000	13,0000	4,4969	3,1421	7,8918
Ig E, МЕ/мл	189,5714	46,0000	10,0000	480,0000	280,4454	180,7172	617,5593
ЦИК, у.е.	21,1000	19,0000	6,0000	27,0000	17,7792	12,2292	32,4579
СРБ, Мг/л	1,2714	0,0000	0,0000	0,0000	3,3639	2,1677	7,4075
АСЛО, МЕ/мл	32,8571	23,0000	2,0000	43,0000	33,3638	21,4994	73,4693
Подгруппа Ib — дети с острой крапивницей старше 5 лет (n = 31) <i>Subgroup Ib — children with acute urticaria over 5 years old (n = 31)</i>							
Ig A, МЕ/мл	1,4986	1,3300	0,9600	1,6700	0,7871	0,6247	1,0646
Ig M, МЕ/мл	1,6672	1,4100	1,2200	2,0600	0,7339	0,5824	0,9925
Ig G, МЕ/мл	11,5750	11,2000	9,1500	13,5000	3,5525	2,8087	4,8355
Ig E, МЕ/мл	209,1333	124,0000	41,0000	428,0000	215,1371	157,5076	339,2925
ЦИК, у.е.	30,6923	27,5000	22,0000	38,0000	14,3046	11,2185	19,7462
СРБ, Мг/л	2,8714	0,0000	0,0000	6,0000	5,1501	3,9401	7,4370
АСЛО, МЕ/мл	176,8400	78,0000	31,0000	238,0000	201,2140	157,1136	279,9192
Группа II — дети с хронической крапивницей (n = 11) <i>Group II — children with chronic urticaria (n = 11)</i>							
Ig A, МЕ/мл	1,1655	1,0100	0,8500	1,4400	0,4440	0,31022	0,7792
Ig M, МЕ/мл	1,3936	1,2300	0,9900	1,7600	0,6795	0,47476	1,1924
Ig G, МЕ/мл	10,6018	11,0000	9,0000	12,1000	1,9675	1,37476	3,4529
Ig E, МЕ/мл	54,5000	42,0000	24,0000	85,0000	43,6463	24,72518	162,7373
ЦИК, у.е.	18,6000	11,5000	8,0000	23,0000	15,2476	10,48783	27,8361
СРБ, Мг/л	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000	0,00000	0,0000
АСЛО, МЕ/мл	117,0000	74,0000	50,0000	133,0000	122,9309	83,03452	235,5074

В группе детей с острой крапивницей младше и старше пяти лет и хронической крапивницей средние значения IgA, M, G и ЦИК укладывались в границы возрастных норм (табл. 1).

Показатель уровня общего IgE в исследуемой группе оценивался у 46 детей. Из них у 25 детей (54,35%) уровень общего IgE соответствовал возрастным нормам, у 21 ребенка (45,65%) данный показатель оказался выше нормы.

Среднее значение IgE у детей с острой крапивницей младше и старше пяти лет существенно превышало возрастные нормы (табл. 1). Среднее значение IgE у детей с

хронической крапивницей не превышало допустимых референсных значений (табл. 1). Таким образом, средние значения уровня общего IgE превышали референсные значения только у детей с острой крапивницей.

Нормальный показатель антистрептолизина-O (АСЛО) в группе детей с острой и хронической крапивницей в целом был выявлен у 27 детей (65,85%), а показатель выше нормы — у 14 детей (34,15%).

При оценке результатов показателей уровня АСЛО у детей с острой крапивницей в возрастной группе до пяти лет превышение достижимых норм не отмечалось (табл.1). Среднее значение АСЛО в группе детей с проявлениями

острой крапивницы старше пяти лет превышало допустимые значения (табл. 1). У детей с хронической крапивницей уровень АСЛО укладывался в референсные значения (табл. 1).

**Сравнительная характеристика пациентов.** Согласно намеченной цели исследования были проанализированы корреляционные взаимосвязи изучаемых признаков у пациентов с острой и хронической крапивницей с применением непараметрических методов оценки ранговой корреляции Спирмена, Тау и Гамма.

Из выявленных корреляционных взаимосвязей у детей с острой крапивницей в возрасте младше пяти лет следует отметить наличие достоверной прямой связи возраста пациентов с низким уровнем IgA в сыворотке крови ( $r_s = 0,806380$ ,  $p < 0,05$ ). Частота выявленной патологии пищеварительной системы у детей младше пяти лет была ниже, чем у детей старше пяти лет, однако была установлена статистически значимая корреляция с уровнем IgM ( $r_s = 0,872872$ ,  $p < 0,05$ ) и IgG в сыворотке крови ( $r_s = 0,763763$ ,  $p < 0,05$ ) и количеством лейкоцитов крови ( $r_s = 0,692820$ ,  $p < 0,05$ ). В группе детей с острой крапивницей старше пяти лет следует отметить наличие достоверной прямой связи возраста пациентов с сопутствующей патологией желудочно-кишечного тракта ( $r_s = 0,421569$ ,  $p < 0,05$ ).

Из описанных корреляционных взаимосвязей у детей с хронической крапивницей достоверно значимых связей не выявлено.

Согласно непараметрическим критериям Манна-Уитни (табл. 2) и Колмогорова-Смирнова (табл. 3) при парном сравнении между собой всех переменных у детей с крапивницей I и II групп были выявлены статистически значимые различия по возрасту, по уровню ЦИК, эритроцитов, гемоглобина и эозинофилов в ОАК.

### Обсуждение

Среди детей с крапивницей незначительно преобладали мальчики (58,18% ( $n = 32$ ), против 41,82% ( $n = 23$ )).

По характеру течения болезни у наблюдаемых пациентов преобладали дети с острой крапивницей (80,0%). Острая крапивница чаще возникала у детей младшего возраста, а хроническая крапивница — в старшем возрасте ( $Z$  скор. = -2,14665;  $p = 0,031822$ ).

Согласно графику обращаемости (рис. 1), максимальное количество детей, госпитализированных с проявлениями крапивницы, приходилось на январь, май и октябрь 2019 г. Мы предполагаем, что у детей с крапивницей в январе и мае высок риск нарушений диеты в связи с праздниками, а в октябре высок риск повышения ОРВИ и медикаментозной нагрузки.

Кроме того, необходимо отметить факт превалирования пищевых триггеров (69,73%) у детей с крапивницей среди шести групп триггерных факторов, выявленных при сборе анамнеза. Наши данные находят подтверждение в работе О.Н. Ивановой [4] продемонстрировавшей наибольшую сенсibilизацию детей к пищевым аллергенам (70,6%) при проведении кожного скарификационного тестирования у 520 детей с крапивницей в анамнезе в возрасте от 1 года до 14 лет. Положительные скарификационные тесты были получены у 400 (82,6%) из 520 обследованных детей.

По мнению ряда авторов [1, 2, 3, 5, 7], крапивница у детей может возникнуть в результате реализации различных патогенетических механизмов, принципиально разделяющихся на два вида: аллергический и неаллергический. При аллергической крапивнице выход гистамина опосредован иммунологическими реакциями, суть которых заключается в связывании специфических IgE-антител с соответствующими рецепторами на поверхности тучных клеток и базофилов с их дегрануляцией и поступлением гистамина и других вазоактивных продуктов в окружающие ткани. В нашем исследовании развитие острой крапивницы с предположительным участием IgE опосредованного механизма отмечалось в 45,65% ( $n = 21$ ) случаев у детей с острой крапивницей, поскольку средние значения уровня общего IgE превышали референсные значения только у детей данной группы (табл. 1).

Таблица / Table 2

**Сравнительные статистические значимые переменные у детей с острой и хронической крапивницей по U-критерию Манна-Уитни**  
*Comparative statistically significant variables in children with acute and chronic urticaria according to the Mann-Whitney U-test*

Переменные <i>Variables</i>	I группа <i>I group</i>	II группа <i>II group</i>	U-критерий <i>U-test</i>	Z скорр. <i>Z correl.</i>	p-уровень <i>p-level</i>	2-хстороннее — точное p <i>2-sided — exact p</i>
Возраст пациентов, лет <i>Patient age, years</i>	44	11	139,5000	-2,14665	0,031822	0,029599
ЦИК, у.е. <i>CEC, cu</i>	44	11	105,0000	1,98537	0,047104	0,046068
Эритроциты, $10^{12}/л$ <i>Erythrocytes, <math>10^{12}/l</math></i>	44	11	138,5000	-2,16816	0,030147	0,027969
Гемоглобин, г/л <i>Hemoglobin, g/l</i>	44	11	121,0000	-2,53745	0,011167	0,009798
Эозинофилы, % <i>Eosinophils, %</i>	44	11	101,0000	-2,96741	0,003003	0,002258

**Примечание.** Указанные критерии значимы на уровне  $p < 0,05$ .

**Note.** These criteria are significant at the  $p < 0,05$  level.

Таблица / Table 3

**Сравнительные статистические значимые переменные у детей с острой  
и хронической крапивницей по критерию Колмогорова-Смирнова ( $M \pm m$ )**  
*Comparative statistically significant variables in children with acute and chronic urticaria according  
to the Kolmogorov-Smirnov test ( $M \pm m$ )*

Переменные <i>Variables</i>	p-уровень I–II группа <i>p-level I–II group</i>	I группа <i>I group</i>	II группа <i>II group</i>
Гемоглобин, г/л <i>Hemoglobin, g/l</i>	p < 0,025	135,9545 ± 46,4202	140,8182 ± 11,1339
Эозинофилы, % <i>Eosinophils, %</i>	p < 0,005	1,1364 ± 1,7721	3,6727 ± 2,7528

**Примечание.** Приведенные критерии значимы на уровне  $p < 0,05$ .  $M \pm m$  – Среднее ± стандартное отклонение.  
**Note.** The above criteria are significant at the  $p < 0,05$  level.  $M \pm m$  – Mean ± standard deviation.

При подозрении на аллергическую крапивницу следует выяснить наличие наследственной предрасположенности к аллергическим болезням. В ходе исследования семейная отягощенность по аллергическим заболеваниям была выявлена у менее половины пациентов (43,64%), и у родителей встречались различные причинно-значимые аллергены. У родителей преобладали непереносимость пищевых продуктов (14,54%) и лекарственных средств (8,18%). Реакция на бытовые, пыльцевые и эпидермальные аллергены отмечалась редко. Более чем у половины наблюдаемых детей (56,36%) не выявили наследственную отягощенность по алергопатологии. Это может быть свидетельством того, что крапивница является проявлением как истинной аллергии, так и псевдоаллергии. Известно, что неаллергические механизмы с повышением уровня гистамина значительно чаще вызывают крапивницу у детей [1, 2, 3].

Аллергологическое обследование (проведение кожных скарификационных и прик-тестов, определение уровня аллерген-специфических IgE в сыворотке крови) является целесообразным при наличии соответствующего анамнеза. Согласно современным представлениям, аллергические заболевания преобладают у больных острой крапивницей по сравнению с общей популяцией [1, 2, 3, 4]. При этом аллергические реакции I типа редко бывают причиной хронической крапивницы [5].

По утвержденным диагностическим алгоритмам, при острой крапивнице не рекомендуется проводить расширенное обследование за исключением обоснованного историей болезни [1, 2]. При хронической крапивнице рекомендуемый объем исследования включает клинический анализ крови, определение скорости оседания эритроцитов или уровня С-реактивного белка (СРБ), исключение возможных аллергенов. Для выявления возможных провоцирующих факторов и проведения дифференциальной диагностики выполняются тесты, определяющие инфекционные заболевания, атопию, определяющие функцию эндокринных желез и аутоиммунных маркеров заболеваний [1, 2].

По результатам проведенного исследования в группе детей с острой крапивницей младше и старше пяти лет все показатели гемограммы соответствовали возрастным нормам. При этом у пациентов с хронической крапивницей отмечался более высокий уровень эозинофилов крови ( $Z$  скор. = -2,96741;  $p = 0,003003$ ).

M.D. Kozel с соавторами [5] в своей работе установили диагностическое значение определения различных

показателей клинического анализа крови у 350 больных хронической крапивницей. Экспертами было рекомендовано выполнение следующих лабораторных тестов: определения СОЭ, содержания лейкоцитов в периферической крови, подсчета лейкоцитарной формулы и клинический анализ мочи [5]. В работах этих авторов никаких отклонений от нормы и возможных причин хронической крапивницы не установлено.

При оценке показателей иммунограммы в группе детей с острой крапивницей младше и старше пяти лет и хронической крапивницей средние значения IgA, M, G и ЦИК укладывались в границы возрастных норм (табл. 1). Среди всех возможных иммунных механизмов реализации хронической крапивницы необходимо отметить патогенетически значимое повышение уровня ЦИК ( $Z$  скор. = 1,98537;  $p = 0,047104$ ) в сравнении с детьми с острой крапивницей.

В патогенезе крапивницы инфекционные агенты (стрептококки, вирусы Эпштейн-Барра, гепатитов А, В, С, аденовирусы, энтеровирусы, лямблии, гельминты) через нарушения метаболизма арахидоновой кислоты приводят к нарушению целостности структур клеточных мембран с выходом гистамина и других вазоактивных медиаторов в межклеточное пространство [3, 5]. Следует предположить роль стрептококковой инфекции в реализации острой крапивницы у детей старшей возрастной группы, поскольку среднее значение АСЛО в группе детей с проявлениями острой крапивницы старше пяти лет превышало допустимые значения по результатам нашего исследования (табл. 1).

Как известно, в возникновении крапивницы у детей и подростков могут играть роль хронические инфекции желудочно-кишечного тракта, в частности, *Helicobacter pylori* [1, 2, 3]. Среди обследованных детей у 56,36% (31 человек) были выявлены сопутствующие хронические заболевания желудочно-кишечного тракта, которые верифицировались по данным УЗИ органов брюшной полости и ФЭГДС с последующей консультацией гастроэнтеролога. Нами предполагалось повышение роли хронической патологии желудочно-кишечного тракта в реализации острой (47,72%) и хронической (81,81%) крапивницы у детей старше пяти лет. Как правило, в этом возрасте и формируется рецидивирующая и хроническая крапивница.

В обзорной статье Л.П. Сизякиной с соавторами [3] патология ЖКТ, глистные инвазии и инвазия *Lambliа intestinalis* отмечаются в качестве наиболее частых при-

чин острой и рецидивирующей крапивницы у детей старше 3 лет. Авторы предполагают, что патология ЖКТ, ассоциированная с *Helicobacter pylori*, и хронические заболевания ЛОР-органов (хронический синусит и тонзиллит) являются наиболее вероятной причиной крапивницы у детей подросткового возраста. В данной возрастной группе чаще встречаются и аутоиммунные формы крапивницы.

Выявленная в нашем исследовании корреляционная взаимосвязь возраста пациентов с низким уровнем IgA в сыворотке крови ( $r_s = 0,806380$   $p < 0,05$ ) может быть обусловлена наличием аллергического компонента у детей с острой крапивницей в возрасте младше пяти лет.

Частота выявленной патологии пищеварительной системы у детей младше пяти лет была ниже, чем у детей старше пяти лет, однако была установлена статистически значимая корреляция с уровнем IgM ( $r_s = 0,872872$ ,  $p < 0,05$ ) и IgG в сыворотке крови ( $r_s = 0,763763$ ,  $p < 0,05$ ) и количеством лейкоцитов крови ( $r_s = 0,692820$ ,  $p < 0,05$ ). В группе детей с острой крапивницей старше пяти лет следует отметить наличие достоверной прямой связи возраста пациентов с сопутствующей патологией желудочно-кишечного тракта ( $r_s = 0,421569$ ,  $p < 0,05$ ).

Таким образом, была выявлена гетерогенность клинико-anamнестических и лабораторно-иммунологических показателей у детей с острой и хронической крапивницей.

### Заключение

Проведённое нами исследование позволяет описать клинико-anamнестический портрет детей с острой и хронической крапивницей.

По характеру течения болезни преобладали дети с острой крапивницей (80,0%). Острая крапивница чаще возникала у детей младшего возраста (Z скор. = -2,14665;  $p = 0,031822$ ). Развитие острой крапивницы с предполагаемым участием IgE опосредованного механизма отмечалось в 45,65% ( $n = 21$ ) случаев. Среди неиммунных механизмов развития острой крапивницы у детей следует выделить превалирование пищевых триггеров (82,71%), вероятно, за счёт воздействия гистамина и других вазоактивных веществ при избыточном поступле-

нии их с пищей. Также была установлена значимая роль стрептококковой инфекции (34,15%) и наличие хронической патологии желудочно-кишечного тракта (47,72%) в реализации острой крапивницы у детей старше пятилетнего возраста. Из выявленных корреляционных взаимосвязей у детей с острой крапивницей младше пяти лет следует отметить наличие достоверной прямой связи возраста пациентов с низким уровнем IgA в сыворотке крови ( $r_s = 0,806380$   $p < 0,05$ ). Частота патологии пищеварительной системы у детей младше пяти лет была ниже, чем у детей старше пяти лет, однако была установлена статистически значимая корреляция с уровнем IgM ( $r_s = 0,872872$ ,  $p < 0,05$ ) и IgG в сыворотке крови ( $r_s = 0,763763$ ,  $p < 0,05$ ) и количеством лейкоцитов крови ( $r_s = 0,692820$ ,  $p < 0,05$ ). В группе детей с острой крапивницей старше пяти лет следует отметить наличие достоверной прямой связи возраста пациентов с сопутствующей патологией желудочно-кишечного тракта ( $r_s = 0,421569$ ,  $p < 0,05$ ).

Хронической крапивницей среди наблюдаемых нами пациентов болели дети старшего возраста (Z скор. = -2,14665;  $p = 0,031822$ ). У пациентов с хронической крапивницей отмечался более высокий уровень эозинофилов крови (Z скор. = -2,96741;  $p = 0,003003$ ). Среди всех возможных иммунных механизмов реализации хронической крапивницы необходимо отметить патогенетически значимое повышение уровня ЦИК (Z скор. = 1,98537;  $p = 0,047104$ ). Из всех изученных корреляционных взаимосвязей у детей с хронической крапивницей достоверно значимых связей нами не установлено, что возможно связано с малой выборкой группы.

Таким образом, проведенное исследование свидетельствует о наличии различий в клинико-anamнестических и лабораторных показателях у детей, что необходимо учитывать при назначении им объема обследования и лечения.

**Финансирование.** Исследование не имело спонсорской поддержки.

**Financing.** The study did not have sponsorship.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Conflict of interest.** Authors declare no conflict of interest.

### ЛИТЕРАТУРА

1. Крапивница (КР). Клинические рекомендации. – Москва; 2019.
2. Баранов А.А., Намазова-Баранова Л.С., Хайтов Р.М., Ильина Н.И., Вишнёва Е.А. и др. Современные подходы к ведению детей с крапивницей // *Педиатрическая фармакология*. – 2019. – №2 (16). – С. 67-84. DOI: 10.15690/pf.v16i2.2003
3. Сизякина Л.П., Лебедеко А.А., Мальцев С.В., Посевина А.Н., Аверкина Л.А. Крапивница у детей: современный взгляд на проблему // *Медицинский вестник Юга России* – 2015. – №4. – С. 15-13. DOI: 10.21886/2219-8075-2015-4-5-13
4. Иванова О.Н. Аллергическая крапивница у детей // *Современные проблемы науки и образования*. – 2018. – №4. – С. 200. eLIBRARY ID: 36345023
5. Голубчикова Р.Н., Данилычева И.В. Хроническая идиопатическая крапивница. Диагностическая проблема // *Российский аллергологический журнал*. – 2012. – № 3. – С.3–6. eLIBRARY ID: 17961779

### REFERENCES

1. *Krapivnitsa (KR). Klinicheskie rekomendacii*. Moscow; 2019. (In Russ.).
2. Baranov A.A., Namazova-Baranova L.S., Khaitov R.M., Il'ina N.I., Vishneva E.A., et al. Modern approaches to the management of urticaria in children. *Pediatric pharmacology*. 2019;16(2):67-84. (In Russ.). DOI: 10.15690/pf.v16i2.2003
3. Sizyakina L.P., Lebedenko A.A., Malcev S.V., Posevina A.N., Averkina L.A. Murticaria in children: a modern view on the problem. *Medical Herald of the South of Russia*. 2015;(4):5-13. (In Russ.). DOI: 10.21886/2219-8075-2015-4-5-13
4. Ivanova O.N. The allergic urticaria in children. *Sovremennye problemy nauki i obrazovaniya*. 2018;(4):200. (In Russ.). eLIBRARY ID: 36345023
5. Golubchikova R.N., Danilycheva I.V. Chronic idiopathic urticaria. the diagnostic problem. *Rossiiskij allergologicheskij zhurnal*. 2012;(3):3–6. (In Russ.). eLIBRARY ID: 17961779
6. Drobik O.S., Voronova M.Ju. Omalizumab: new horizons in therapy of chronic spontaneous urticarial. *Jeffektivnaja farmakoterapiya. Allergologija i immunologija*. 2014;3(44):36-42. (In Russ.). eLIBRARY ID: 22941295

6. Дробик О.С., Воронова М.Ю. Омализумаб: новые горизонты в терапии хронической спонтанной крапивницы // *Эффективная фармакотерапия. Аллергология и иммунология*. – 2014. – № 3 (44). – С.36-42. eLIBRARY ID: 22941295
7. Витчук А.В., Мешкова Р.Я., Ковригина Н.В., Аксенова С.А., Слабкая Е.В. и др. Динамика течения хронической спонтанной крапивницы у больных с atopическими и другими коморбидными заболеваниями // *Вестник Смоленской государственной медицинской академии*. – 2016. – Т. 15, № 3. – С.52-56. eLIBRARY ID: 26706865
7. Vitchuk A.V., Meshkova R.Ja., Kovrigina N.V., Aksenova S.A., Slabkaya E.V. et al. Hronic spontaneous urticaria in patients with atopic and other comorbides diseases. *Vestnik Smolenskoy gosudarstvennoj medicinskoj akademii*. 2016;3(15);52-56. (In Russ.). eLIBRARY ID: 26706865

## Информация об авторах

**Файзуллина Резеда Мансафовна**, д.м.н., профессор кафедры факультетской педиатрии с курсами педиатрии, неонатологии и симуляционным центром ИДПО, Башкирский государственный медицинский университет, Уфа, Россия, ORCID: 0000-0002-9001-1437. E-mail: fayzullina@yandex.ru.

**Шангареева Зилия Асгатовна**, к.м.н., доцент кафедры факультетской педиатрии с курсами педиатрии, неонатологии и симуляционным центром ИДПО, Башкирский государственный медицинский университет, Уфа, Россия, ORCID: 0000-0001-8745-9989. E-mail: shangareeva2001@mail.ru.

**Санникова Анна Владимировна**, к.м.н., доцент кафедры факультетской педиатрии с курсами педиатрии, неонатологии и симуляционным центром ИДПО, Башкирский государственный медицинский университет, Уфа, Россия, ORCID: 0000-0002-1207-8134. E-mail: sannikovanna@yandex.ru.

**Викторов Виталий Васильевич**, д.м.н., проф., заведующий кафедрой факультетской педиатрии с курсами педиатрии, неонатологии и симуляционным центром ИДПО, Башкирский государственный медицинский университет, Уфа, Россия, ORCID: 0000-0001-5260-2319. E-mail: victorov.vv@yandex.ru.

**Попова Светлана Михайловна**, заведующая дневным стационаром ГБУЗ РБ Городской детской клинической больницы №17, Уфа, Россия ORCID: 0000-0003-4199-8332.

**Кабирова Лиана Мусовна**, студентка 5 курса педиатрического факультета Башкирский государственный медицинский университет, Уфа, Россия.

**Идрисова Альбина Рустамовна**, студентка 5 курса педиатрического факультета Башкирский государственный медицинский университет, Уфа, Россия.

## Вклад авторов:

Р.М. Файзуллина, З.А. Шангареева, А.В. Санникова, В.В. Викторов — разработка дизайна исследования;  
З.А. Шангареева, С.М. Попова, Л.М. Кабирова, А.Р. Идрисова — получение и анализ данных;  
Р.М. Файзуллина, З.А. Шангареева, А.В. Санникова — написание текста рукописи;  
З.А. Шангареева, А.В. Санникова — обзор публикаций по теме статьи.

## Information about the authors

**Reseda M. Faizullina**, Dr. Sci. (Med.), Professor of the Department of Faculty Pediatrics with Courses of Pediatrics, Neonatology and the IDPO Simulation Center Bashkir State Medical University, Ufa, Russia, ORCID: 0000-0002-9001-1437. E-mail: fayzullina@yandex.ru.

**Ziliya A. Shangareeva**, Cand. Sci. (Med.), associate Professor of the Department of Faculty Pediatrics with Courses of Pediatrics, Neonatology and the IDPO Simulation Center Bashkir State Medical University, Ufa, Russia, ORCID: 0000-0001-8745-9989. E-mail: shangareeva2001@mail.ru.

**Anna V. Sannikova**, Cand. Sci. (Med.), associate Professor of the Department of Faculty Pediatrics with Courses of Pediatrics, Neonatology and the IDPO Simulation Center Bashkir State Medical University, Ufa, Russia, ORCID: 0000-0002-1207-8134. E-mail: sannikovanna@yandex.ru.

**Vitaly V. Viktorov**, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Faculty Pediatrics with Courses of Pediatrics, Neonatology and the IDPO Simulation Center, Bashkir State Medical University, Ufa, Russia, ORCID: 0000-0001-5260-2319. E-mail: victorov.vv@yandex.ru.

**Svetlana M. Popova**, head of the Day Hospital, City Children's Clinical Hospital №17, Ufa, Russia ORCID: 0000-0003-4199-8332.

**Liana M. Kabirova**, student of the Faculty of Pediatrics, Bashkir State Medical University, Ufa, Russia.

**Albina R. Idrisova**, student of the Faculty of Pediatrics, Bashkir State Medical University, Ufa, Russia.

## Authors' contribution:

R.M. Faizullina, Z.A. Shangareeva, A.V. Sannikova, V.V. Viktorov — research design development;  
Z.A. Shangareeva, S.M. Popova, L.M. Kabirova, A.R. Idrisova — obtaining and analysis of the data;  
R.M. Faizullina, Z.A. Shangareeva, A.V. Sannikova — writing the text of the manuscript;  
Z.A. Shangareeva, A.V. Sannikova — review of publications on the topic of the article.

Получено / Received: 11.05.2021

Принято к печати / Accepted: 17.05.2021

© Филатова Т.А., 2021  
УДК: 616.72-007.248  
DOI 10.21886/2219-8075-2021-12-2-70-80

## Оценка активности остеоартрита суставов кисти в реальной клинической практике: возможности и перспективы

Т.А. Филатова

*Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет  
им. академика И.П. Павлова, Санкт-Петербург, Россия*

**Цель:** изучить связь функциональных нарушений, структурных изменений в суставах с острофазовыми показателями и интерлейкином-1 бета (ИЛ-1 $\beta$ ) у пациентов с остеоартритом сустава кисти (ОАСК). **Материалы и методы:** в исследование были включены 52 женщины, среднего возраста 63,4 (10,0) года, страдающие ОАСК. Степень функциональных нарушений определяли по визуально-аналоговой шкале (ВАШ) и авторскому опроснику. Лабораторное исследование включало оценку уровня СОЭ, С-реактивного белка (СРБ) и ИЛ-1 $\beta$  в крови. В качестве инструментальной диагностики были использованы рентгенография, ультразвуковое исследование (УЗИ) и магнитно-резонансная томография (МРТ) суставов кисти. **Результаты:** при анализе полученных данных не было получено достоверных доказательств зависимости выраженности структурно-функциональных нарушений от уровня СОЭ, СРБ и ИЛ-1 $\beta$  ( $r < 0,5$ ;  $r_s < 0,5$ ). **Заключение:** не было получено данных о взаимозависимости уровней СРБ и ИЛ-1 $\beta$  с активностью ОАСК, однако ряд авторов предлагают определять уровень СРБ высокочувствительным методом. Использование высокочувствительных методов определения СРБ может позволить найти взаимосвязь данного показателя с активностью ОАСК. Отсутствие зависимости уровня ИЛ-1 $\beta$  и морфо-функциональных параметров соответствует представленным в литературе данным других исследователей. Возможно, определение уровня ИЛ-1 $\beta$  в динамике может быть полезно для оценки эффективности лечения, однако это требует дальнейшего изучения.

**Ключевые слова:** остеоартрит суставов кисти, СОЭ, С-реактивный белок, интерлейкин-1 бета

**Для цитирования:** Филатова Т.А. Оценка активности остеоартрита суставов кисти в реальной клинической практике: возможности и перспективы. *Медицинский вестник Юга России*. 2021;12(2):70-80. DOI 10.21886/2219-8075-2021-12-2-70-80

**Контактное лицо:** Татьяна Анатольевна Филатова, tatyanafilatova90@mail.ru

## Assessment of the hand osteoarthritis activity in real clinical practice: possibilities and opportunities

T.A. Filatova

*First Pavlov State Medical University of St. Petersburg, Saint-Petersburg, Russia*

**Objective:** to study the functional disorder, joint structural changes with acute phase parameters, and interleukin-1 beta (IL-1 $\beta$ ) in patients with hand osteoarthritis (HOA). **Materials and methods:** the study included 52 women with HOA, the mean age was 63.4 (10.0) years old. The degree of functional impairment was evaluated according to the visual analogue scale (VAS) and the author's questionnaire. The laboratory study included an assessment of ESR, C-reactive protein (CRP), and IL-1 $\beta$  levels in the blood. The instrumental diagnostic was performed by X-ray, ultrasonography (US), and magnetic resonance imaging (MRI) of the hand joints. **Results:** no significant data were obtained on the dependence of the severity of structural and functional disorders from ESR, CRP, and IL-1 $\beta$  levels ( $r < 0.5$ ;  $r_s < 0.5$ ). **Conclusions:** there was no correlation between HOA activity and CRP and IL-1 $\beta$  levels but some authors propose to use highly sensitive methods to detect CRP. The application of highly sensitive methods for CRP detection could reveal the association between this indicator and the HOA activity. The absence of dependence between IL-1 $\beta$  level and morpho-functional parameters agrees with the data obtained by other researchers. It is possible that the evaluation of the IL-1 $\beta$  level in dynamics can be useful for assessing the treatment response but this requires further studies.

**Keywords:** hand osteoarthritis, ESR, C-reactive protein, interleukin-1 beta

**For citation:** Filatova T.A. Assessment of the hand osteoarthritis activity in real clinical practice: possibilities and opportunities. *Medical Herald of the South of Russia*. 2021;12(2):70-80. DOI: 10.21886/2219-8075-2021-12-2-70-80

**Corresponding author:** Tatiana A. Filatova, tatyanafilatova90@mail.ru

## Введение

Долгое время остеоартрит (ОА) рассматривали как дегенеративное заболевание, при котором происходит замедление репаративных процессов в повреждённом хряще в результате биомеханических и биохимических изменений в суставе [1]. По мере изучения патогенеза заболевания, внедрения новых методов диагностики было показано, что при ОА имеет место хроническое воспаление, при котором в патологический процесс вовлекаются все компоненты сустава, включая синовиальную оболочку, хрящ, суставную капсулу, связки, сухожилия, субхондральную кость [2]. Именно по этой причине принятое ранее название данной патологии «остеоартроз» в настоящее время изменено на «остеоартрит». Ключевая роль в развитии низко интенсивного воспаления («low-grade») и, как следствие, синовита при ОА принадлежит провоспалительным цитокинам, в частности интерлейкину-1 бета (ИЛ-1 $\beta$ ) и фактору некроза опухоли альфа (ФНО $\alpha$ ). Кроме того, при ОА имеет место недостаточная продукция противовоспалительных цитокинов, в том числе антагониста ИЛ-1 $\beta$ .

Один из вариантов ОА — поражение мелких суставов кисти (ОАСК) — в настоящее время находится в фокусе внимания исследователей. Был изучен широкий спектр сывороточных биомаркеров воспалительного процесса, таких как С-реактивный белок (СРБ), маркеры деградации хряща и кости. Однако до настоящего времени не выявлены биомаркеры риска развития и прогрессирования ОАСК, обладающие диагностической и прогностической ценностью [3]. Также активно изучается роль цитокинового профиля в развитии и поддержании ОАСК.

**Цель исследования** — изучить связь функциональных нарушений, структурных изменений в суставах с острофазовыми показателями (СОЭ и СРБ) и интерлейкином-1 бета (ИЛ-1 $\beta$ ) у пациентов с ОАСК.

## Материалы и методы

В исследование были включены 52 женщины (39 – 87 лет), страдающих ОАСК. Средний возраст обследованных лиц — 63,4 (10,0) года. Диагноз ОАСК устанавливали на основании критериев ACR [4]. В исследование не были включены пациенты со вторичным характером ОА. У всех пациенток был определен уровень боли в суставах кисти в покое, при движении и в ночное время с помощью визуально-аналоговой шкалы (ВАШ). Дополнительно оценивалась выраженность утренней скованности в суставах кисти. Оценка выраженности боли и утренней скованности в суставах кисти производилась в миллиметрах (мм), где 0 — полное отсутствие боли, 100 — максимально выраженная боль. Степень функциональных нарушений, эстетическая неудовлетворенность внешним видом рук пациентом оценивались в баллах с помощью авторских опросников (табл. 1).

Для выполнения лабораторных исследований кровь

забирали в пластиковую пробирку без стабилизатора. В лаборатории кровь центрифугировали при числе оборотов 1500 в минуту в течение 10 мин., затем супернатант разливали в пластиковые разовые пробирки типа эппендорф. До проведения исследований образцы хранили при температуре -70°C. Определение уровня ИЛ-1 $\beta$  проводили методом твердофазного иммуноферментного анализа (ELISA) с использованием диагностического набора реагентов для определения ИЛ-1 $\beta$  eBioscience (Bender MedSystems, США), согласно прилагаемой инструкции. Отмывку планшетов проводили на автоматической мойке микропланшетов ImmunoChem 2600 (High Technology, США). Оптическую плотность считывали с помощью полуавтоматического ридера микропланшетного типа ImmunoChem 2100 (High Technology, США). В компьютерной программе «SoftMax® Pro» (Molecular Devices, Inc., США) строили калибровочный график, по которому рассчитывали концентрацию измеряемого показателя. Для определения СОЭ методом Панченкова [5] кровь забирали в пластиковую пробирку с этилендиаминтетрауксусной кислотой (ЭДТА). Для определения уровня С-реактивного белка (СРБ) кровь забирали в пластиковую пробирку без стабилизатора, уровень СРБ определяли иммунотурбидиметрическим методом с помощью набора реактивов Vital (РФ).

Всем пациенткам были выполнены рентгенография и ультразвуковое исследование (УЗИ) суставов кисти. Двадцати женщинам дополнительно была выполнена магнитно-резонансная томография (МРТ) суставов кисти. Оценивали изменения в I запястно-пястном суставе (1 ЗПС), I межфаланговом суставе (1 МФС), дистальных (ДМФС) и проксимальных межфаланговых суставах (ПМФС) II – V пальцев обеих кистей. Рентгенограмма выполнялась в передне-задней проекции с использованием стандартных режимов, на рентгенологическом аппарате DIRA-RG (Германия). Рентгенограммы были описаны в соответствии с классификацией Косинской Н.С. [6]. Стадию устанавливали в соответствии с выраженностью изменений в наиболее пораженном суставе. У 10 пациентов рентгенологическая стадия ОА в соответствии с классификацией Косинской Н.С. соответствовала первой, у 24 пациентов — второй, и у 18 пациентов — третьей. УЗИ выполняли на аппарате GE Vivid 4 (США) с использованием мультисекторного линейного датчика с частотой 5 – 12 МГц. Визуализацию суставов осуществляли в сагиттальной плоскости с тыльной поверхности кисти, оценку наличия синовита проводили по серой шкале («gray-scale»). МРТ было выполнено на магнитно-резонансном томографе GE Signa 1,5 Тесла (США). Исследование проводили в корональной, сагиттальной и аксиальной проекциях, толщина срезов составляла 2 мм. Использовали следующие импульсные последовательности: Cor PD FatSat frFSE, Cor STIR fast IR, Cor T1 FSE, Cor T2 FSE FatSat, Cor PD frFSE, Sag PD FatSat frFSE, Ax PD FatSat frFSE. Оценку теносиновита производили без контрастирования в режиме STIR fast IR и FatSat frFSE,

Таблица/ Table 1

**Авторский опросник для оценки функциональных нарушений  
 и эстетической неудовлетворенности внешним видом рук**  
*Author's questionnaire for functional disorders and aesthetic dissatisfaction with the appearance of the hands*

Степень функциональных нарушений <i>The degree of functional impairment</i>				
	Без затрудне- ния (0 баллов) <i>No difficulty (0 points)</i>	С некоторым трудом (1 балл) <i>With moderate difficulty (1 point)</i>	С большим трудом (2 балла) <i>With great difficulty (2 points)</i>	Не могу выполнить (3 балла) <i>Unable to do (3 points)</i>
Можете ли Вы самостоятельно открыть / закрыть водопроводный кран? <i>Can you open / close the water tap by yourself?</i>				
Можете ли Вы самостоятельно, не прибегая к посторонней помощи, в том числе специальным приспособлениям, выдавить зубную пасту из тюбика? <i>Can you squeeze the toothpaste out of the tube without anybody's help including special devices?</i>				
Можете ли Вы удержать зубную щётку? <i>Can you hold a toothbrush?</i>				
Можете ли Вы самостоятельно одеться / раздеться, в том числе завязать / развязать шнурки на обуви, застегнуть / расстегнуть пуговицы или застёжку-молнию? <i>Can you dress/undress yourself including fasten/undo a shoe-laces, buttons or zip up/undo a zip/closing by yourself?</i>				
Можете ли Вы переставить тарелку или миску, наполненную едой? <i>Can you rearrange a plate or bowl filled with food?</i>				
Можете ли Вы самостоятельно с помощью ножа нарезать мясо на куски? <i>Can you cut meat into pieces by yourself with a knife?</i>				
Можете ли Вы самостоятельно очистить фрукты от кожуры? <i>Can you peel the fruit by yourself?</i>				
Можете ли Вы самостоятельно повернуть ключ в замке? <i>Can you turn the key in the lock by yourself?</i>				
Можете ли Вы самостоятельно открыть дверь автомобиля? <i>Can you open the car door by yourself?</i>				
Можете ли Вы самостоятельно повернуть дверную ручку? <i>Can you turn the doorknob by yourself?</i>				
Вам доступно письмо с помощью ручки или карандаша на листе бумаги? <i>Can you write with a pen or pencil on a piece of paper?</i>				
Можете ли Вы самостоятельно разрезать бумагу с помощью ножниц? <i>Can you cut the paper by yourself with scissors?</i>				

Степень эстетической неудовлетворенности <i>The degree of aesthetic dissatisfaction</i>				
	Нет (0 баллов) <i>No</i> (0 points)	Незначительно (1 балл) <i>Insignificantly</i> (1 point)	Значительно (2 балла) <i>Significantly</i> (2 points)	Очень сильно (3 балла) <i>Very significantly</i> (3 points)
Обеспокоены ли Вы внешним видом Ваших рук? <i>Are you worried about the appearance of your hands?</i>				
Вы обеспокоены тем, что деформация будет прогрессировать? <i>Are you worried about the fingers deformity progression?</i>				
Вы задумывались о хирургической коррекции деформации пальцев кистей? <i>Have you thought about surgical correction of fingers deformity?</i>				
Ощущаете ли Вы неудобство, если Ваши руки оказываются на виду (в центре внимания)? <i>Do you feel uncomfortable if your hands are in sight/in the public eye (in the spotlight)?</i>				

признаком теносиновита считали повышение интенсивности МР-сигнала линейной формы, следующего по ходу волокон сухожилия. Оценка и сравнение методов обследования проводились по следующим параметрам: ширина суставной щели, наличие / отсутствие эрозий, размер остеофитов. Дополнительно по данным УЗИ и МРТ оценивалось наличие синовита. Оценка по параметру «ширина суставной щели» производилась в баллах от 0 до 2 (где 0 — отсутствие сужения суставной щели, 1 — незначительное сужение, 2 — значительное сужение суставной щели). Размер остеофитов оценивался в миллиметрах. Оценка наличия или отсутствия эрозий или синовита проводилась следующим образом: 0 — отсутствие эрозии / синовита, 1 — наличие эрозии / синовита.

Анализ полученных данных выполняли с использованием статистической программы IBM SPSS 20. Описательная статистика для количественных признаков включала среднее арифметическое ( $M$ ) и среднеквадратичное отклонение ( $\sigma$ ) для признаков, имеющих нормальное распределение, данные представлялись в формате  $M(\sigma)$ . В случае негауссовского распределения признаки оценивали с помощью медианы ( $Me$ ), верхней границы первого квартиля ( $Q1$ ) и верхней границы третьего квартиля ( $Q3$ ). Для оценки взаимозависимости величин использовали следующие методы корреляционного анализа: коэффициент корреляции Пирсона ( $r$ ) в случае нормального распределения изучаемых параметров и ранговый коэффициент корреляции Спирмена ( $r_s$ ) — при негауссовском

распределении. Корреляция считалась удовлетворительной, если соответствующий коэффициент составлял не менее 0,5 по абсолютной величине и был статистически значимым ( $p < 0,05$ ).

### Результаты

Выраженность болевого синдрома в покое, при движениях и в ночное время по ВАШ в среднем составила 28,3 (25,0) мм, 34,4 (26,0) мм и 27,2 (26,6) мм соответственно, выраженность утренней скованности — 39,7 (29,9) мм. Средняя балльная оценка функциональных нарушений и эстетической неудовлетворенности внешним видом рук составила 2,3 (4,0) и 4,7 (3,1) баллов соответственно. Средний уровень СОЭ, СРБ и ИЛ-1 $\beta$  у исследуемой группы — 14,9 (9,7) мм/ч, 3,6 (2,3) мг/л и 1,7 (3,6) пг/мл соответственно. Общая характеристика группы представлена в табл. 2.

Данные рентгенографии, УЗИ и МРТ были изначально суммированы в суставной счёт соответственно оцениваемому параметру и методу диагностики и оценены отдельно для ДМФС, ПМФС, 1 ЗПС и 1 МФС (табл. 3).

При анализе полученных данных с использованием корреляционного анализа было установлено, что значения ИЛ-1 $\beta$ , СОЭ и СРБ не коррелировали между собой. Также не было выявлено достоверной зависимости уровней СОЭ, СРБ и ИЛ-1 $\beta$  от выраженности боли, утренней скованности по ВАШ, степени функциональной недо-

Таблица / Table 2

Общая характеристика исследуемой группы (M( $\sigma$ ))  
*General characteristics of the study group (M( $\sigma$ ))*

	N=52
Возраст, годы <i>Age</i>	63,4 (10,0)
Стадия остеоартрита (по Коссинской Н.С.): <i>Osteoarthritis stage (according to Kosinskaya N.S.):</i> I стадия / <i>Stage I</i> II стадия / <i>Stage II</i> III стадия / <i>Stage III</i>	10 (19,2%) 24 (46,2%) 18 (34,6%)
ВАШ <sup>1</sup> в покое, мм <i>VAS<sup>1</sup> at rest, mm</i>	28,3 (25,0)
ВАШ при движениях, мм <i>VAS in motion, mm</i>	34,4 (26,0)
ВАШ ночью, мм <i>VAS at night, mm</i>	27,2 (26,6)
Продолжительность УС <sup>2</sup> , мм <i>MS<sup>2</sup>, mm</i>	39,7 (29,9)
Функция суставов, баллы <i>The degree of functional impairment, points</i>	2,3 (4,0)
Внешний вид рук, баллы <i>The degree of aesthetic dissatisfaction, points</i>	4,7 (3,1)
СОЭ, мм/ч <i>ESR, mm/hr</i>	14,9 (9,7)
С-реактивный белок, мг/л <i>C-reactive protein, mg/L</i>	3,6(2,3)
Интерлейкин-1 бета, пг/мл <i>Interleukin-1 beta, pg/mL</i>	1,7(3,6)

**Примечание:** 1 — визуально-аналоговая шкала; 2 — утренняя скованность.  
**Note:** 1 – visual analogue scale; 2 – morning stiffness.

Таблица / Table 3

Инструментальная характеристика поражения суставов (M( $\sigma$ ); Me(Q1;Q3))  
*Instrumental characteristics of joint damage*

Метод исследования <i>Instrumental method of diagnostic</i>	Параметр <i>Parameter</i>	ПМФС <sup>1</sup> <i>PIP<sup>1</sup></i>	ДМФС <sup>2</sup> <i>DIP<sup>2</sup></i>	1 ЗПС <sup>3</sup> <i>CMC<sup>3</sup></i>	1 МФС <sup>4</sup> <i>IPJ<sup>4</sup></i>
Рентгенография <i>X-ray</i>	Размер суставной щели, балл <i>The width of the joint space, points</i>	0,212(0,179)	0,625(0,625 0,625)	0,019(0,097)	0,115(0,213)
	Размер остеофитов, мм <i>The size of osteophytes, mm</i>	0,772(0,347)	0,766(0,412)	0,00(0,00 0,58)	0,719(0,600)
	Эрозии, балл <i>Erosions, points</i>	0,010(0,0693)	0,017(0,050)	0,00(0,00 0,00)	0,00(0,00 0,00)
УЗИ <sup>5</sup> <i>US<sup>5</sup></i>	Размер суставной щели, балл <i>The width of the joint space, points</i>	0,375(0,125 0,500)	0,375(0,375 0,375)	0,087(0,191)	0,00(0,00 0,50)
	Размер остеофитов, мм <i>The size of osteophytes, mm</i>	0,881(0,472)	1,009(0,431)	0,250(0,000 0,588)	0,684(0,473)
	Эрозии, балл <i>Erosions, points</i>	0,00(0,00 0,00)	0,002(0,017)	0,00(0,00 0,00)	0,019(0,139)
	Синовит, балл <i>Synovitis, points</i>	0,00(0,00 0,13)	0,0625(0,000 0,375)	0,00(0,00 0,50)	0,00(0,00 0,50)
МРТ <sup>6</sup> <i>MRI<sup>6</sup></i>	Размер суставной щели, балл <i>The width of the joint space, points</i>	0,0312(0,114)	0,00(0,00 0,13)	0,025(0,112)	0,075(0,183)
	Размер остеофитов, мм <i>The size of osteophytes, mm</i>	0,769(0,463)	0,950(0,403)	1,050(0,705)	1,175(0,744)
	Эрозии, балл <i>Erosions, points</i>	0,00(0,00 0,13)	0,275(0,308)	0,00(0,00 0,38)	0,00(0,00 0,50)
	Синовит, балл <i>Synovitis, points</i>	0,438(0,465)	0,388(0,389)	0,750(0,000 1,000)	0,500(0,000 1,000)

**Примечание:** 1 — проксимальные межфаланговые суставы; 2 — дистальные межфаланговые суставы; 3 — первый запястно-пястный сустав; 4 — первый межфаланговый сустав; 5 — ультразвуковое исследование; 6 — магнитно-резонансная томография.

**Note:** 1 – proximal interphalangeal joint; 2 – distal interphalangeal joint; 3 – carpometacarpal joint; 4 – interphalangeal joint; 5 – ultrasound; 6 – magnetic resonance imaging.

статочности и неудовлетворенности внешним видом рук ( $r < 0,5$ ;  $r_s < 0,5$ ) (табл. 4).

Результаты суставного счёта для каждого из параметров (размер суставной щели, остеофитов, наличие синовиита, эрозий) и метода диагностики были сопоставлены с результатами лабораторных исследований (табл. 5): закономерностей между выраженностью морфологических изменений и острофазовыми показателями также получено не было ( $r < 0,5$ ;  $r_s < 0,5$ ).

### Обсуждение

По данным настоящего исследования, СОЭ и уровень СРБ не отражали объективную информацию о степени выраженности воспалительных изменений при ОАСК. Следует учесть, что СОЭ — высокочувствительный, но неспецифический маркер системного воспаления. Определение СОЭ имеет ограниченное значение для диагностики ревматологических заболеваний [7]. Ряд авторов в своих работах уровень СРБ определяли высокочувствительным методом, который мы не использовали. Литературные данные о том, насколько функциональные нарушения, выраженность болевого синдрома и структурные изменения в кистях соответствуют выраженности системного воспаления, оцениваемой по острофазовым показателям, определяемым с помощью разных методик, носят противоречивый характер. Так, Assirelli E. и соавторы в 2011 г. не выявили зависимости между высокочувствительным СРБ (вчСРБ) при сравнении группы здоровых лиц и пациентов с различными вариантами эрозивного и неэрозивного ОАСК [8]. В другом же исследовании, выполненном в 2018 г. Wen L. и соавторами, уровень вчСРБ коррелировал со степенью выраженности рентгенологических изменений при ОАСК и ОА коленных суставов и оказался выше при эрозивном варианте ОАСК [9]. Следует учесть, что оба автора выявляли зависимость СРБ от ИМТ, курения, злоупотребления алкоголем. В ряде других исследований [10, 11] было выявлено повышение обоих острофазовых показателей у некоторых пациентов с ОА. В исследовании Punzi L. и соавторов [12] отмечено более значимое повышение вчСРБ у пациентов с эрозивным ОАСК, чем с неэрозивным. Кроме того, уровень вчСРБ коррелировал со степенью рентгенологических изменений и количеством пораженных суставов.

Полученные результаты также не отражают зависимость между уровнем ИЛ-1 $\beta$  и степенью функциональных нарушений и выраженностью структурных изменений, по данным рентгенографии, УЗИ и МРТ. Это соответствует представленным в литературе данным других исследователей. Так, Ma C.A. и соавторы (2019) за-

явили, что одной из проблем изучения ИЛ-1 $\beta$  является его малая концентрация в периферической крови, которую трудно определить количественно. В проведённом ими исследовании при изучении ОА коленных суставов ИЛ-1 $\beta$  был обнаружен только в 16% всех образцов, несмотря на использование высокочувствительного набора (ELISA), который был применён и в нашем исследовании. Высокочувствительный СРБ (вчСРБ) и ИЛ-1 $\beta$  были ассоциированы с рентгенологически определяемой тяжестью течения заболевания в однофакторном анализе и не были статистически значимыми после корректировки по индексу массы тела (ИМТ) [13]. Однако Roux C. и соавт. в исследовании, выполненном в 2016 г., показали, что степень функциональных нарушений, эрозивного поражения при ОАСК была сопоставима с уровнем ИЛ-1 $\beta$  в сыворотке. Тем не менее, связи с выраженностью синовиита по МРТ они так же, как и мы, не получили [14]. В другом исследовании, выполненном в 2019 г., Liu C. и соавт., была выявлена корреляция уровня ИЛ-1 $\beta$  в крови и моче и стадией при ОА коленных суставов [15].

### Заключение

Хотя ИЛ-1 $\beta$  играет важную роль в патогенезе ОА в целом и ОАСК в частности, в результате настоящего исследования не было получено данных о диагностической ценности базового определения ИЛ-1 $\beta$  в крови у пациентов с ОАСК. Возможно, определение уровня ИЛ-1 $\beta$  в динамике может быть полезно для оценки эффективности лечения, в частности ингибиторами ИЛ-1 $\beta$ , и определения прогноза течения заболевания, однако это требует дальнейшего изучения. ОАСК, как и большинство ревматологических заболеваний, характеризуется уровнем интегральной активности, складывающейся из острофазовых показателей и степени функциональной недостаточности. Однако результаты полученных нами данных СОЭ и СРБ, определяемые рутинными методами, оказались так же неинформативны для оценки интегральной активности ОАСК (в отличие от ряда других ревматологических заболеваний). Возможно, использование высокочувствительных методов определения СРБ позволит найти взаимосвязь данного показателя с интегральной активностью ОАСК, что будет несомненно важно для реальной клинической практики.

**Финансирование.** Исследование не имело спонсорской поддержки.

**Financing.** The study did not have sponsorship.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Conflict of interest.** Authors declares no conflict of interest.

Таблица / Table 4

Зависимость выраженности функциональной недостаточности от лабораторных данных  
*Dependence of functional impairment on laboratory data*

	СОЭ (коэффициент корреляции, r;rs) ESR (correlation coefficient, r;rs)	С-реактивный белок (коэффициент корреляции, r;rs) C-reactive protein (correlation coefficient, r;rs)	Интерлейкин-1 бета (коэффициент корреляции, r;rs) Interleukin-1 beta (correlation coefficient, r;rs)
ВАШ <sup>1</sup> в покое <i>VAS<sup>1</sup> at rest</i>	0,235	0,021	-0,008
ВАШ при движениях <i>VAS in motion</i>	0,136	-0,017	0,094
ВАШ ночью <i>VAS at night</i>	0,073	-0,019	-0,003
Продолжительность УС <sup>2</sup> <i>MS<sup>2</sup></i>	0,062	-0,076	-0,033
Функция суставов <i>The degree of functional impairment</i>	0,067	-0,001	0,163
Внешний вид рук <i>The degree of aesthetic dissatisfaction</i>	-0,004	-0,029	0,270
СОЭ <i>ESR</i>	-	0,188	-0,083
С-реактивный белок <i>C-reactive protein</i>	0,188	-	0,064
Интерлейкин-1 бета <i>Interleukin-1 beta</i>	-0,083	0,064	-

**Примечание:** 1 — визуально-аналоговая шкала; 2 — утренняя скованность.

**Note:** 1 – visual analogue scale; 2 – morning stiffness

Таблица / Table 5

**Зависимость выраженности структурных изменений в суставах от лабораторных данных**  
*Dependence of structural changes in the joints on laboratory data*

Метод исследования <i>Instrumental method of diagnostic</i>	Параметр <i>Parameter</i>	Параметр для сравнения <i>Parameter for comparison</i>	Коэффициент корреляции, r;rs <i>Correlation coefficient, r;rs</i>			
			ПМФС <sup>1</sup> <i>PIPJ<sup>1</sup></i>	ДМФС <sup>2</sup> <i>Instrumental method of diagnostic</i>	1 ЗПС <sup>3</sup> <i>Parameter</i>	1 МФС <sup>4</sup> <i>Parameter for comparison</i>
Рентгенография X-ray	Размер суставной щели <i>The width of the joint space</i>	СОЭ ESR	0,221	-0,199	-0,071	-0,118
		СРБ <sup>7</sup> CRP <sup>7</sup>	-0,127	0,119	-0,109	0,047
		ИЛ-1 <sup>8</sup> IL-1 <sup>8</sup>	0,014	0,074	-0,078	0,005
	Размер остеофитов <i>The size of osteophytes</i>	СОЭ ESR	0,068	0,042	-0,092	-0,042
		СРБ CRP	0,240	0,161	0,031	0,123
		ИЛ-1 IL-1	-0,188	-0,050	-0,073	-0,022
	Эрозии Erosions	СОЭ ESR	0,016	-0,103	0	0
		СРБ CRP	0,166	-0,029	0	0
		ИЛ-1 IL-1	-0,054	-0,060	0	0
УЗИ <sup>5</sup> US <sup>5</sup>	Размер суставной щели <i>The width of the joint space</i>	СОЭ ESR	-0,187	0,003	0,237	-0,031
		СРБ CRP	0,095	0,020	0,418	0,181
		ИЛ-1 IL-1	-0,050	-0,079	-0,032	0,002
	Размер остеофитов <i>The size of osteophytes</i>	СОЭ ESR	0,161	0,062	0,147	0,021
		СРБ CRP	0,257	0,227	0,207	0,184
		ИЛ-1 IL-1	-0,050	0,027	0,153	0,070
	Эрозии Erosions	СОЭ ESR	0	0,060	0	0,147
		СРБ CRP	0	-0,036	0	0,264
		ИЛ-1 IL-1	0	-0,054	0	-0,054
	Синовит Synovitis	СОЭ ESR	0,078	0,038	-0,059	-0,146
		СРБ CRP	-0,055	-0,224	-0,031	-0,104
		ИЛ-1 IL-1	-0,190	0,0994	-0,255	-0,063

Метод исследования <i>Instrumental method of diagnostic</i>	Параметр <i>Parameter</i>	Параметр для сравнения <i>Parameter for comparison</i>	Коэффициент корреляции, r;rs <i>Correlation coefficient, r;rs</i>			
			ПМФС <sup>1</sup> <i>PIPJ<sup>1</sup></i>	ДМФС <sup>2</sup> <i>Instrumental method of diagnostic</i>	1 ЗПС <sup>3</sup> <i>Parameter</i>	1 МФС <sup>4</sup> <i>Parameter for comparison</i>
МРТ <sup>6</sup> MRI <sup>6</sup>	Размер суставной щели The width of the joint space	СОЭ ESR	-0,083	0,111	-0,110	-0,189
		СРБ CRP	-0,497	0,005	0,293	-0,181
		ИЛ-1 IL-1	-0,093	0,005	-0,076	-0,139
	Размер остеофитов The size of osteophytes	СОЭ ESR	-0,019	-0,004	0,000	0,148
		СРБ CRP	-0,212	0,184	-0,190	0,021
		ИЛ-1 IL-1	-0,420	-0,456	-0,086	-0,109
	Эрозии Erosions	СОЭ ESR	0,377	0,093	-0,083	0,148
		СРБ CRP	0,120	0,309	0,134	0,093
		ИЛ-1 IL-1	-0,190	-0,069	0,016	-0,202
	Синовит Synovitis	СОЭ ESR	0,063	0,112	0,269	0,246
		СРБ CRP	0,094	0,081	0,218	0,086
		ИЛ-1 IL-1	0,046	0,271	0,066	0,275

**Примечание:** 1 — проксимальные межфаланговые суставы; 2 — дистальные межфаланговые суставы; 3 — первый запястно-пястный сустав; 4 — первый межфаланговый сустав; 5 — ультразвуковое исследование; 6 — магнитно-резонансная томография; 7 — С-реактивный белок; 8 — интерлейкин-1 бета.

**Note:** 1 - proximal interphalangeal joint; 2 - distal interphalangeal joint; 3 - carpometacarpal joint; 4 - interphalangeal joint; 5 - ultrasound; 6 - magnetic resonance imaging; 7 - C-reactive protein; 8 - interleukin-1 beta.

## ЛИТЕРАТУРА

## REFERENCES

1. Bijlsma J.W., Berenbaum F., Lafeber F.P. Osteoarthritis: an update with relevance for clinical practice. // *The Lancet*. - 2011. -V.377(9783).-P.2115-26. DOI: 10.1016/s0140-6736(11)60243-2
2. Балабанова Р.М. Остеоартроз или остеоартрит? Современное представление о болезни и ее лечении.// *Современная ревматология*.-2013. -№3. - С.67-70. DOI: 10.14412/1996-7012-2013-276
3. Marshall M., Watt F.E., Vincent T.L., Dziedzic K. Hand osteoarthritis: clinical phenotypes, molecular mechanisms and disease management. // *Nature Reviews Rheumatology*. -2018. -V.14(11). -P.641-56. DOI: 10.1038/s41584-018-0095-4
4. Altman R, Alarcón G, Appelrouth D, Bloch D, Borenstein D, et al. The American College of Rheumatology criteria for the classification and reporting of osteoarthritis of the hand. // *Arthritis Rheum*. -1990. -V.33(11).-P.1601-10. DOI: 10.1002/art.1780331101
1. Bijlsma JW, Berenbaum F, Lafeber FP. Osteoarthritis: an update with relevance for clinical practice. *The Lancet*. 2011;377(9783):2115-26. DOI: 10.1016/s0140-6736(11)60243-2
2. Balabanova RM. Osteoarthrosis or osteoarthritis? A current view of the disease and its treatment. *Modern Rheumatology Journal*. 2013;0(3):67-70. (In Russ.) DOI: 10.14412/1996-7012-2013-276
3. Marshall M, Watt FE, Vincent TL, Dziedzic K. Hand osteoarthritis: clinical phenotypes, molecular mechanisms and disease management. *Nature Reviews Rheumatology*. 2018;14(11):641-56. DOI: 10.1038/s41584-018-0095-4
4. Altman R, Alarcón G, Appelrouth D, Bloch D, Borenstein D, et al. The American College of Rheumatology criteria for the classification and reporting of osteoarthritis of the hand. *Arthritis Rheum*. 1990;33(11):1601-10. DOI: 10.1002/art.1780331101

5. Луговская С.А., Морозова В.Т., Почтарь М.Е. Долгов В.В. *Лабораторная гематология*. –М. –Тверь.: Триада; 2014
6. Косинская Н.С., Рохлин Д.Г. *Рабочая классификация и общая характеристика поражений костно-суставного аппарата*. –Л.: Медгиз; 1961.
7. *Российские клинические рекомендации. Ревматология*. Под ред. Насонова Е.Л.– М.: ГЭОТАР-Медиа; 2017.
8. Assirelli E., Dolzani P., Pulsatelli L., Addimanda O., Mancarella L., et al. Systemic inflammation and antibodies to citrullinated peptides in hand osteoarthritis. // *Osteoarthritis and Cartilage*. – 2010. – V.18. –S.60. DOI: 10.1016/s1063-4584(10)60145-8
9. Wen L., Shin M-H., Kang J-H., Yim Y-R., Kim J-E., et al. The value of high-sensitivity C-reactive protein in hand and knee radiographic osteoarthritis: data from the Dong-gu Study. // *Clinical Rheumatology*. –2017.–V.37(4).–P.1099–106. DOI: 10.1007/s10067-017-3921-1
10. Ehrlich G.E. Osteoarthritis beginning with inflammation. Definitions and correlations. // *JAMA: The Journal of the American Medical Association*. – 1975. – V.232(2). – P.157–9. DOI: 10.1001/jama.232.2.157
11. Goldie I. Erosive Osteoarthritis of the Distal Finger Joints. // *Acta Orthopaedica Scandinavica*. – 1972. – V.43(6). – P.469–78. DOI: 10.3109/17453677208991269
12. Punzi L. Value of C reactive protein in the assessment of erosive osteoarthritis of the hand. // *Annals of the Rheumatic Diseases*. *BMJ*. –2005. – V.64(6). – P.955–7. DOI: 10.1136/ard.2004.029892
13. Ma C.A., Rajandran S.N., Liu J., Wong S.B-S, Leung Y-Y. The association of plasma IL-1Ra and related cytokines with radiographic severity of early knee osteoarthritis. // *Osteoarthritis and Cartilage Open*. –2020. –V.2(2). DOI: 10.1016/j.ocarto.2020.100046
14. Roux C.H., Foltz V., Maheu E., Baron G., Gandjbakhch F, et al. MRI and serum biomarkers correlate with radiographic features in painful hand osteoarthritis. // *Clin Exp Rheumatol*. –2016. –V.34(6). –P.991–998. PMID: 27749237
15. Liu C., Gao G., Qin X., Deng C., Shen X. Correlation Analysis of C-terminal telopeptide of collagen type II and Interleukin-1 $\beta$  for Early Diagnosis of Knee Osteoarthritis. // *Orthopaedic Surgery*. –2019. –V.12(1).–P.286–94. DOI: 10.1111/os.12586
5. Lugovskaja S.A., Morozova V.T., Pochtar' M.E. Dolgov V.V. *Laboratornaja gematologija*. –Moscow. Tver': Triada; 2014. (In Russ.).
6. Kosinskaya N.S., Rohlin D.G. *Rabochaya klassifikaciya i obshchaya harakteristika porazhenij kostno-sustavnogo apparata*. Leningrad: Medgiz; 1961. (In Russ.).
7. Nasonov E.L. eds. *Rossijskie klinicheskie rekomendacii. Revmatologiya*. Moscow: GEOTAR-Media; 2017. (In Russ.).
8. Assirelli E, Dolzani P, Pulsatelli L, Addimanda O, Mancarella L, Peri G, et al. Systemic inflammation and antibodies to citrullinated peptides in hand osteoarthritis. *Osteoarthritis and Cartilage*. 2010;18:S60. DOI: 10.1016/s1063-4584(10)60145-8
9. Wen L, Shin M-H, Kang J-H, Yim Y-R, Kim J-E, et al. The value of high-sensitivity C-reactive protein in hand and knee radiographic osteoarthritis: data from the Dong-gu Study. *Clinical Rheumatology*. 2017;37(4):1099–106. DOI: 10.1007/s10067-017-3921-1
10. Ehrlich GE. Osteoarthritis beginning with inflammation. Definitions and correlations. *JAMA: The Journal of the American Medical Association*. 1975;232(2):157–9. DOI: 10.1001/jama.232.2.157
11. Goldie I. Erosive Osteoarthritis of the Distal Finger Joints. *Acta Orthopaedica Scandinavica*. 1972;43(6):469–78. DOI: 10.3109/17453677208991269
12. Punzi L. Value of C reactive protein in the assessment of erosive osteoarthritis of the hand. *Annals of the Rheumatic Diseases*. *BMJ*. 2005;64(6):955–7. DOI: 10.1136/ard.2004.029892
13. Ma CA, Rajandran SN, Liu J, Wong SB-S, Leung Y-Y. The association of plasma IL-1Ra and related cytokines with radiographic severity of early knee osteoarthritis. *Osteoarthritis and Cartilage Open*. 2020;2(2):100046. DOI: 10.1016/j.ocarto.2020.100046
14. Roux CH, Foltz V, Maheu E, Baron G, Gandjbakhch F, et al. MRI and serum biomarkers correlate with radiographic features in painful hand osteoarthritis. *Clin Exp Rheumatol*. 2016;34(6):991–998. PMID: 27749237
15. Liu C, Gao G, Qin X, Deng C, Shen X. Correlation Analysis of C-terminal telopeptide of collagen type II and Interleukin-1 $\beta$  for Early Diagnosis of Knee Osteoarthritis. *Orthopaedic Surgery*. 2019;12(1):286–94. DOI: 10.1111/os.12586

## Информация об авторе

**Филатова Татьяна Анатольевна**, ассистент кафедры общей врачебной практики (семейной медицины), Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова, Санкт-Петербург, Россия. ORCID: 0000-0002-7389-7846. E-mail: tatyanafilatova90@mail.ru.

## Information about the author

**Tatiana A. Filatova**, Professor's assistant, General Practice Department (Family medicine), First Pavlov State Medical University of St. Petersburg, Saint-Petersburg, Russia. ORCID: 0000-0002-7389-7846. E-mail: tatyanafilatova90@mail.ru.

Получено / Received: 14.05.2021

Принято к печати / Accepted: 19.05.2021

© А.Н. Шевелёк, 2021

УДК: 616.12-008.46-036.12:616.124.2:616.45

DOI 10.21886/2219-8075-2021-12-2-81-91

## Прогностическое значение вторичного гиперальдостеронизма у больных хронической сердечной недостаточностью с сохраненной фракцией выброса левого желудочка

А.Н. Шевелёк<sup>1,2</sup><sup>1</sup> Донецкий национальный медицинский университет им. М. Горького, Донецк, ДНР<sup>2</sup> Институт неотложной и восстановительной хирургии им. В.К. Гусака, Донецк, ДНР

**Цель:** изучить прогностическое значение вторичного гиперальдостеронизма у больных хронической сердечной недостаточностью и сохраненной фракцией выброса. **Материал и методы:** проведено проспективное когортное исследование с участием 158 пациентов с хронической сердечной недостаточностью и сохраненной фракцией выброса. Исходно у всех больных определяли концентрацию альдостерона крови, гиперальдостеронемия диагностировалась при уровне гормона > 160 пг/мл. Первичной конечной точкой исследования являлась смерть от любых причин. **Результаты:** гиперальдостеронемия была выявлена у 59 из 158 пациентов (37,3 %). Лица с гиперальдостеронемией были моложе, чаще страдали коморбидной патологией, имели более высокий функциональный класс хронической сердечной недостаточности и уровень NT-проBNP крови (все  $p < 0,05$ ). В течение в среднем 32 месяцев (28 – 38 месяцев) наблюдения умерли 50 (37,6 %) пациентов. Сердечно-сосудистая смерть была зарегистрирована у 32 (20,3 %) больных, смерть по другим причинам наступила в 18 (11,4 %) случаев. В связи с ухудшением хронической сердечной недостаточности были госпитализированы 65 (41,1 %) пациентов. Наличие гиперальдостеронемии ассоциировалось с достоверным ( $p < 0,05$ ) возрастанием риска госпитализации по поводу декомпенсации хронической сердечной недостаточности (скорректированное отношение шансов (ОШ) 2,14, 95% доверительный интервал (ДИ) 1,34 – 9,68), смерти от всех причин (ОШ 1,64; 95% ДИ 1,23 – 7,65,  $P = 0,033$ ) и смерти от хронической сердечной недостаточности (ОШ 1,56; 95% ДИ 1,14 – 11,3,  $P = 0,021$ ). **Вывод:** у больных хронической сердечной недостаточностью и сохраненной фракцией выброса наличие вторичного гиперальдостеронизма является независимым предиктором госпитализации по поводу хронической сердечной недостаточности, общей смерти и смерти от хронической сердечной недостаточности. Добавление альдостерона в существующие модели прогнозирования хронической сердечной недостаточности поможет улучшить их предсказательную ценность и оптимизировать медикаментозную терапию у пациентов высокого риска.

**Ключевые слова:** альдостерон, вторичный гиперальдостеронизм, хроническая сердечная недостаточность, сохраненная фракция выброса, прогноз, смертность, госпитализации

**Для цитирования:** Шевелёк А.Н. Прогностическое значение вторичного гиперальдостеронизма у больных хронической сердечной недостаточностью с сохраненной фракцией выброса левого желудочка. *Медицинский вестник Юга России*. 2021;12(2):81-91. DOI 10.21886/2219-8075-2021-12-2-81-91.

**Контактное лицо:** Анна Николаевна Шевелёк, a.shevelok@mail.ru.

## Prognostic value of secondary hyperaldosteronism in patients with chronic heart failure with preserved ejection fraction

A.N. Shevelok<sup>1,2</sup><sup>1</sup> M. Gorky Donetsk National Medical University, Donetsk, DPR<sup>2</sup> V.K. Husak Institute of Urgent and Recovery Surgery, Donetsk, DPR

**Purpose:** to investigate the prognostic value of secondary hyperaldosteronism patients with heart failure with preserved ejection fraction. **Materials and methods:** prospective cohort study included 158 patients with hyperaldosteronism and heart failure with preserved ejection fraction. Baseline blood aldosterone levels were determined in all patients. Hyperaldosteronemia was diagnosed when the plasma aldosterone level was > 160 pg/ml. The primary endpoint was all-cause mortality. **Results:** at baseline, hyperaldosteronemia was detected in 59 of 158 patients (37.3%). Hyperaldosteronemic patients were younger, had higher functional class and NT-proBNP level, and a higher rate of comorbidity (all  $P_s < 0.05$ ). Over a median follow-up of 32 (28-38) months, a total of 50 (37.6%) patients died. Cardiovascular death occurred in 32 (20.3%) cases, non-cardiovascular – in 18 (11.4%) cases. A total of 65 (41.1%) patients were hospitalized for HF. High aldosterone levels were associated with a significant ( $p < 0.05$ ) increase in the risk of hospitalization for HF (adjusted odds ratio (OR) 2.14, 95% confidence interval (CI)

1.34-9.68), all-cause death (OR 1.64; 95% CI 1.23-7.65, P = 0.033) and HF death (OR 1.56; 95 % CI 1.14-11.3, P = 0.021).

**Conclusion:** Hyperaldosteronism in patients with heart failure with preserved ejection fraction secondary hyperaldosteronism is an independent predictor of hospitalization for heart failure, all-cause, and cardiovascular mortality. The inclusion of plasma aldosterone level in the existing prognosis models of heart failure with preserved ejection fraction will help improve their predictive value and optimize the management of high-risk patients.

**Keywords:** aldosterone, secondary hyperaldosteronism, heart failure, preserved ejection fraction, prognosis, mortality, hospitalization

**For citation:** Shevelok A.N. Prognostic value of secondary hyperaldosteronism in patients with chronic heart failure with preserved ejection fraction. *Medical Herald of the South of Russia*. 2021;12(2):81-91. DOI 10.21886/2219-8075-2021-12-2-81-91.

**Corresponding author:** Anna N. Shevelok, a.shevelyok@mail.ru.

## Введение

**Х**роническая сердечная недостаточность (ХСН) является одной из наиболее актуальных проблем современной кардиологии. По данным отечественных регистров, в Российской Федерации этой патологией страдают около 8 млн человек, и их количество продолжает неуклонно расти [1]. Экономические затраты на лечение пациентов с ХСН в развитых странах составляют 2 – 3% всего бюджета здравоохранения, а пятилетняя выживаемость больных не превышает 50%.

Долгое время ХСН отождествляли со снижением сократительной функции левого желудочка (ЛЖ), однако с годами стало очевидно, что значительное место в структуре заболевания занимают пациенты с сохранённой фракцией выброса (сФВ) ЛЖ. Данные исследований последних лет убедительно показывают, что тяжесть и прогноз ХСНсФВ на уровне популяции сопоставимы с ХСН с низкой ФВ (нФВ). Более того, согласно некоторым анализам, количество госпитализаций по поводу ХСНсФВ превышает таковое при ХСНнФВ [2, 3]. Тревожность ситуации усугубляется неуклонно нарастающей заболеваемостью ХСНсФВ и отсутствием проверенных методов лечения в отношении снижения смертности. Всё это диктует необходимость поиска эффективных инструментов стратификации риска ХСНсФВ, которые будут способствовать оптимизации терапии и служить научным плацдармом для проведения дальнейших исследований лекарственных препаратов.

Известно, что существенный вклад в развитие и прогрессирование ХСН вносит активация ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) и гиперпродукция её конечного эффектора альдостерона. Данные многочисленных исследований показывают, что увеличение плазменного уровня альдостерона приводит к значимому возрастанию риска развития инфаркта миокарда, фибрилляция предсердий, цереброваскулярных катастроф, хронической болезни почек, сердечно-сосудистой и общей смертности [4, 5, 6, 7]. У пациентов с первичным альдостеронизмом сердечно-сосудистая заболеваемость и смертность в несколько раз превышает таковую в общей популяции [5, 8, 9].

Среди больных ХСН наибольшая доказательная база прогностической значимости альдостерона и эффективности его блокаторов получена при ХСНнФВ. В то же время исследования, посвящённые роли гиперальдостеронемии у лиц с ХСНсФВ, крайне малочисленны, а при-

менение антагонистов минералокортикоидных рецепторов с целью улучшения кардиоваскулярного прогноза этой когорты пациентов пока не увенчалось успехом. Ранее нами было доказано, что гиперальдостеронемия у пациентов с ХСНсФВ нередко возникает при длительном применении блокаторов РААС [10], будучи тесно ассоциированной с ухудшением углеводного обмена [11], развитием прогностически неблагоприятных желудочковых аритмий [12] и прогрессированием ремоделирования левого желудочка (ЛЖ) [13].

**Цель исследования** — оценка прогностического значения вторичного гиперальдостеронизма у больных ХСНсФВ.

## Материалы и методы

Было проведено проспективное исследование с участием 158 пациентов с ХСНсФВ. Основными критериями исключения являлись первичный гиперальдостеронизм, вторичный гиперальдостеронизм почечного и печеночного генеза и приём антагонистов минералокортикоидных рецепторов в течение предшествующих 6 нед. Подробное описание критериев включения и исключения приведено в ранее опубликованной работе [11]. Все участники подписали информированное согласие. Протокол исследования и форма информированного согласия для пациентов были одобрены комиссией по вопросам биоэтики при Донецком национальном медицинском университете им. М. Горького (протокол заседания № 2 от 22.04.2016 г.).

На этапе включения у пациентов были собраны следующие данные: пол, возраст, курение (на момент исследования), функциональный класс (ФК) ХСН в соответствии с классификацией Нью-Йоркской ассоциации кардиологов (NYHA), сопутствующие заболевания, принимаемая лекарственная терапия, артериальное давление (АД), индекс массы тела, основные лабораторные и эхокардиографические показатели.

Лабораторные анализы включали оценку уровня альдостерона, гемоглобина, натрия, креатинина, NT-proBNP, холестерина липопротеинов низкой плотности (ХС-ЛПНП), глюкозы натощак, гликозилированного гемоглобина (HbA1c) и калия крови.

Концентрацию альдостерона измеряли иммуноферментным методом на фотометре «Multiskan» (Thermo Electron, Германия) с использованием тест-систем DRG (Германия), при этом забор крови выполняли после

30-минутного отдыха в положении лёжа натошак утром в течение 2 – 3 часов после пробуждения. Гиперальдостеронемия диагностировалась при плазменном уровне гормона, превышающем верхнюю границу референтного интервала ( $> 160$  пг/мл).

Уровень креатинина сыворотки крови определяли кинетическим методом Яффе. Скорость клубочковой фильтрации (СКФ) рассчитывали по формуле CKD-EPI (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration). Уровень NT-proBNP определяли с помощью количественного иммунологического теста на аппарате Cardiac Reader («Roche», Германия) с использованием стандартных наборов (Roche Diagnostics). Пороговым значением NT-proBNP для верификации диагноза ХСН считали 125 пг/мл. Определение уровня глюкозы венозной крови проводили натошак колориметрическим глюкозоксидазным методом, HbA1c — турбидиметрическим методом, ХС-ЛПНП — с помощью прямого энзиматического метода на анализаторе Olympus 480 (Beckman Coulter, США). Уровень калия в сыворотке крови оценивали с помощью ион-селективных электродов на автоматическом биохимическом анализаторе «Cobas C 311» (Roche Diagnostics, Германия).

Трансторакальная эхокардиография выполнялась в М-модальном, двухмерном и доплеровском режимах на системе ультразвукового исследования сердца «Aplio MX SSA-780 A» (Toshiba Medical Systems Corporation, Япония) в положении больного на левом боку или спине. Исследования проводились в левой парастернальной позиции по длинной и короткой осям, а также в апикальной четырёх- и двухкамерной позициях. Определяли объём левого предсердия, индексированный к площади поверхности тела, конечно-диастолический и конечно-систолический объёмы, ФВ ЛЖ, толщину задней стенки ЛЖ в диастолу, толщину межжелудочковой перегородки, относительную толщину стенок ЛЖ и индекс массы миокарда ЛЖ. Гипертрофию ЛЖ диагностировали при индексе массы миокарда ЛЖ  $\geq 115$  г/м<sup>2</sup> у мужчин и  $\geq 95$  г/м<sup>2</sup> у женщин.

Состояние диастолической функции ЛЖ оценивалось с помощью импульсного доплеровского исследования трансмитрального кровотока и тканевого доплеровского исследования диастолического подъёма основания ЛЖ. При этом определялись показатели максимальных скоростей раннего диастолического наполнения (Е) и наполнения в систолу предсердий (А), септальной и латеральной скорости движения кольца митрального клапана (e'), индексированного объёма левого предсердия и максимальной скорости трикуспидальной регургитации. Диастолическую дисфункцию ЛЖ диагностировали при наличии у пациента как минимум трёх из следующих признаков:

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

После исходного обследования проводилось наблюдение за пациентами, при этом первичной конечной точкой исследования являлась смерть от любых причин. Больные наблюдались до истечения 36 мес. с момента включения или смерти в зависимости от того, что наступило раньше. Вторичными конечными точками исследования считали сердечно-сосудистую смерть, смерть, не связанную с сердечно-сосудистыми заболеваниями, госпитализацию в связи с декомпенсацией ХСН, изменение ФК ХСН и значимое снижение ФВ ЛЖ.

Определение факта госпитализации по поводу ХСН и классификация причин смерти проводилось двумя независимыми опытными клиницистами на основании медицинской документации и / или свидетельства о смерти. В случае разногласий окончательное решение принималось третьим клиницистом. Смертность от сердечно-сосудистых заболеваний была дополнительно классифицирована как смерть от фатального инфаркта миокарда, ХСН и других причин (внезапная сердечная смерть, смерть от инсульта, смерть после кардиохирургического вмешательства). Внезапная сердечная смерть была определена как внезапная неожиданная смерть либо смерть в течение 1 часа после появления симптомов. Не сердечно-сосудистая смертность была классифицирована как смерть от фатальной инфекции, злокачественных новообразований и других причин.

Оценку ФК ХСН и ФВ ЛЖ проводили у выживших пациентов спустя 36 мес. от начала исследования. Значимым снижением ФВ ЛЖ считали переход пациента их категории сФВ в категорию промежуточной ФВ (пФВ) либо нФВ.

Статистический анализ результатов выполняли на персональном компьютере с помощью программного обеспечения «Jamovi 1.2.2». Категориальные данные выражали в процентах, непрерывные — как среднее значение и стандартное отклонение ( $M \pm SD$ ) либо как медиану и интерквартильные интервалы ( $Me (Q_1-Q_3)$ ). Сравнения между группами проводились с использованием t-критерия Стьюдента при нормальном законе распределения данных и с помощью критерия Вилкоксона при отличном от нормального. Для сравнения категориальных величин применяли метод анализа таблиц сопряжённости с использованием критерия  $\chi^2$ . Для выявления факторов, связанных с гиперальдостеронемией, использовался однофакторный и многофакторный пошаговые линейные регрессионные анализы. Взаимосвязь между признаками выражалась через отношение шансов (ОШ) с 95%-ным доверительным интервалом (ДИ) и V-критерий Крамера. Статистически значимыми различия считались при уровне  $p < 0,05$ .

## Результаты

При исходном лабораторном исследовании гиперальдостеронемия была выявлена у 59 из 158 пациентов (37,3 %, 95 % ДИ: 30,0 – 45,0 %). Между пациентами с повышенным и нормальным уровнем альдостерона были выявлены достоверные различия по возрасту, ФК ХСН, распространённости сопутствующих состояний, структурным параметрам миокарда и уровню лабораторных показателей (табл. 1).

Таблица / Table 1

Клиническая характеристика пациентов  
*Clinical characteristic of patients*

Параметр / <i>Parameters</i>	Все пациенты / <i>All patients</i> (n=158)	Нормальный уровень альдосте- рона / <i>Normal Ald</i> (n=99)	Повышенный уровень альдосте- рона / <i>High Ald</i> (n=59)	P
Возраст, годы <i>Age, years</i>	69,9±6,35	71,9±5,77	66,5±5,88	<0,001
Мужчины/Женщины, n (%) <i>Male/Female, n (%)</i>	58/100 (36/64 %)	35/64 (35/65 %)	23/36 (39/61 %)	0,775
Функциональный класс хронической сердечной недостаточности, n (%) <i>NYHA class, n (%)</i>				
I	14 (9%)	10 (10%)	4 (7%)	0,674
II	74 (47%)	56 (57%)	18 (31%)	0,003
III	70 (44%)	33 (33%)	37 (63%)	<0,001
Индекс массы тела, кг/м <sup>2</sup> <i>Body mass index, kg/m<sup>2</sup></i>	28 (26-33)	27 (24-31)	32 (27.5-35.5)	<0,001
Систолическое артериальное давление, мм рт. ст. <i>Systolic blood pressure, mm Hg</i>	134±15,2	132±14,5	139±16,2	0,033
Диастолическое артериальное давление, мм рт. ст. <i>Diastolic blood pressure, mm Hg</i>	87,6±6,62	86,2±6,54	89,3±7,52	0,07
Курение <i>Current smoke</i>	31 (20%)	23 (23%)	8 (14%)	0,203
Артериальная гипертензия, n (%) <i>Arterial hypertension, n (%)</i>	158 (100 %)	99 (100)	59 (100)	-
Инфаркт миокарда в анамнезе, n (%) <i>Myocardial infarction, n (%)</i>	76 (48%)	41 (41%)	35 (60%)	0,044
Фибрилляция предсердий, n (%) <i>Atrial fibrillation, n (%)</i>	37 (23%)	17 (17%)	20 (34%)	0,027
Сахарный диабет, n (%) <i>Diabetes mellitus, n (%)</i>	42 (27%)	19 (19%)	23 (39%)	0,011
Хроническая обструктивная болезнь легких и/или астма, n (%) <i>Chronic obstructive pulmonary disease and / or</i> <i>asthma, n (%)</i>	23 (15%)	7 (7%)	16 (27%)	0,001
Нарушение функции почек <i>Renal dysfunction, n (%)</i>	84 (53,2%)	41 (41,4%)	43 (72,9%)	<0,001
Ожирение, n (%) <i>Obesity, n (%)</i>	67 (42%)	29 (29%)	38 (64%)	<0,001
<b>Лекарственная терапия:</b> <b><i>Medical treatment:</i></b>				
Ингибиторы ангиотензинпревращающего фер- мента, n (%) <i>Angiotensin-converting enzyme inhibitors, n (%)</i>	140 (89%)	86 (87%)	54 (91,5%)	0,53
Антагонисты рецепторов к ангиотензину-2, n (%) <i>Angiotensin-2 receptor antagonists, n (%)</i>	18 (11%)	13 (13%)	5 (8,5%)	0,53

Параметр / Parameters	Все пациенты / All patients (n=158)	Нормальный уровень альдосте- рона / Normal Ald (n=99)	Повышенный уровень альдосте- рона / High Ald (n=59)	P
Бета-блокаторы, n (%) Beta-blockers, n (%)	133 (83,6%)	81 (81,8%)	52 (88,1%)	0,4
Антагонисты кальция, n (%) Calcium antagonists, n (%)	36 (22,8%)	21 (21,2%)	15 (25,4%)	0,67
Диуретики, n (%) Diuretics, n (%)	98 (62,0%)	55 (55,6%)	43 (72,9%)	0,045
<b>Эхокардиографические параметры: Echocardiographic parameters:</b>				
Фракция выброса левого желудочка, % Left ventricular ejection fraction, %	53,1±2,01	53,4±2,26	52,8±1,78	0,9
Индекс массы миокарда левого желудочка, г/м <sup>2</sup> Left ventricular myocardial mass index, g/m <sup>2</sup>	135 (122-150)	132 (118-144)	144 (131-157)	0,001
E/e'	13,0±2,61	12,4±2,22	14,0±2,91	<0,001
Объем левого предсердия, мл/м <sup>2</sup> Left atrial volume, ml/m <sup>2</sup>	37 (36-40)	37 (35-39)	39 (36-41)	0,003
<b>Лабораторные параметры: Laboratory parameters:</b>				
Альдостерон крови, пг/мл Blood aldosterone, pg/ml	121 (97.3-184)	102 (92-118)	196 (179-243)	<0,001
Калий крови, ммоль/л Blood potassium, mmol/l	4,52±0,53	4,64±0,52	4,31±0,47	<0,001
Липопротеины низкой плотности, ммоль/л Low density lipoproteins, mmol/l	3,80 (2,80-4,47)	3,40 (2,70-4,05)	4,40 (3,80-4,70)	<0,001
NT-proBNP, пг/мл	299 (197-461)	224 (165-302)	480 (356-623)	<0,001
Креатинин, мкмоль/л Creatinine, μmol/L	90,5 (78-115)	86 (76-98,5)	106 (92,5-117)	<0,001
Скорость клубочковой фильтрации, мл/мин/ <sup>1,73</sup> Glomerular filtration rate, ml/min/ <sup>1,73</sup>	58 (48,5-73)	66 (53-79)	52 (46-67,5)	0,002

**Примечание:** непрерывные данные приводятся как среднее значение и стандартное отклонение ( $M \pm SD$ ) либо как медиана и интерквартильные интервалы ( $Me (Q_1-Q_3)$ ); p — различия между пациентами с нормальным и повышенным уровнем альдостерона.

**Note:** continuous data are given as the mean and standard deviation ( $M \pm SD$ ) or as median and interquartile intervals ( $Me (Q1-Q3)$ ); p — differences between patients with normal and high aldosterone levels.

Медиана периода наблюдения составила 32 месяца (28 – 38 месяцев), в течение которых умерли 50 (37,6 %) пациентов. Сердечно-сосудистая смерть была зарегистрирована у 32 (20,3 %) больных, смерть по другим причинам наступила в 18 (11,4 %) случаев. В связи с ухудшением ХСН были госпитализированы 65 (41,1%) пациентов. Детальная характеристика исходов представлена в табл. 2.

Сравнительный анализ показал, что лица с гиперальдостеронемией чаще госпитализировались по поводу декомпенсации ХСН и имели худшую выживаемость по сравнению с больными с исходно нормальным уровнем альдостерона. Детальный анализ причин летальных исхо-

дов определил, что различия в уровне общей смертности достигались только за счёт случаев сердечно-сосудистой смерти, в то время как смертность по другим причинам достоверно не различалась между группами. Наиболее частой причиной сердечно-сосудистой смерти была ХСН, в свою очередь различия в частоте фатального инфаркта миокарда и других фатальных кардиоваскулярных событий не достигли статистической достоверности (табл. 2). Анализ конкретных причин не сердечно-сосудистой смерти также показал отсутствие статистически значимых связей с уровнем альдостерона.

Таблица / Table 2

Характеристика исходов в группах, n (%)  
Outcomes in groups, n (%)

Параметр / Parameters	Все пациенты / All patients (n=158)	Нормальный уровень альдостерона / Normal Ald (n=99)	Повышенный уровень альдостерона / High Ald (n=59)	P
Смерть от всех причин <i>All-causes death</i>	50 (31,6 %)	23 (23,2 %)	27 (45,8 %)	0,003
Сердечно-сосудистая смерть, в том числе: <i>Cardiovascular death, including:</i>	32 (20,3 %)	15 (15,2 %)	17 (28,8 %)	0,039
смерть от ХСН, <i>Death from HF</i>	19 (12,0 %)	7 (7,1 %)	12 (20,3 %)	0,013
смерть от фатального инфаркта миокарда, <i>Death from myocardial infarction</i>	9 (5,7 %)	5 (5,1 %)	4 (6,8 %)	0,65
смерть от других причин <i>Death from other causes</i>	4 (2,5 %)	3 (3,0 %)	1 (1,7 %)	0,6
Не сердечно-сосудистая смерть, в том числе: <i>Non cardiovascular death, including:</i>	18 (11,4 %)	8 (8,1 %)	10 (16,9 %)	0,09
смерть от инфекции <i>Death from infection</i>	8 (5,1 %)	4 (4,0 %)	4 (6,8 %)	0,44
смерть от злокачественных новообразований <i>Death from cancer</i>	7 (4,4 %)	3 (3,0 %)	4 (6,8 %)	0,27
смерть от других причин <i>Death from other causes</i>	3 (1,9 %)	1 (1,0 %)	2 (3,4 %)	0,29
Госпитализация по поводу ХСН <i>Hospitalization due to HF</i>	65 (41,1 %)	30 (30,3 %)	35 (59,3 %)	< 0,001

К концу периода наблюдения среди 108 выживших пациентов 40 (37%) больных увеличили ФК ХСН по сравнению с исходным, а 35 (32,4%) перешли в категорию

пФВ или снФВ. Доля больных с ухудшением ФК ХСН и снижением ФВ ЛЖ была достоверно выше в группе гиперальдостеронемии (табл. 3).

Таблица / Table 3

Динамика функционального класса ХСН и фракции выброса левого желудочка к концу периода наблюдения  
Changes in functional class of chronic heart failure and left ventricular ejection fraction at the end of follow-up

Параметр / Parameters	Все пациенты / All patients (исходно / initially n=158, конечно / finally n=108)	Нормальный уровень альдостерона / Normal Ald (исходно / initially n=99, конечно / finally n=76)	Повышенный уровень альдостерона / High Ald (исходно / initially n=59, конечно / finally n=32)	P
ФК ХСН исходно <i>FC CHF class initially</i>	2 (2-3)	2 (2-3)	3 (2-3)	< 0,001
ФК ХСН конечно <i>NYHA class finally</i>	2 (2-3)	2 (2-3)	3 (3-3)	< 0,001
Ухудшение ФК ХСН <i>Worsening of NYHA class</i>	40/108 (37,0%)	23/76 (30,3%)	17/32 (53,1%)	0,025
ФВ ЛЖ исходно <i>LVEF initially</i>	53,1±2,01	53,4±2,26	52,8±1,78	0,9
ФВ ЛЖ конечно <i>LVEF finally</i>	49,9±5,68	50,9±5,42	47,6±5,67	0,005
Значимое снижение ФВ ЛЖ <i>Significant decrease in LVEF</i>	35/108 (32,4%)	19/76 (25,0%)	16/32 (50,0%)	0,011

**Примечание:** ЛЖ — левый желудочек, ФВ — фракция выброса, ФК — функциональный класс, ХСН — хроническая сердечная недостаточность. ДЛЯ ПЕРЕВОДА Непрерывные данные приводятся как среднее значение и стандартное отклонение ( $M \pm SD$ ) либо как медиана и интерквартильные интервалы ( $Me (Q_1 - Q_3)$ ); категориальные данные приводятся как абсолютное число пациентов с событием по отношению к общему числу пациентов в группе и их процентная доля; p — различия между пациентами с нормальным и повышенным уровнем альдостерона.

**Note:** LVEF — left ventricular ejection fraction; FC CHF — functional class of chronic heart failure. Continuous data are given as the mean and standard deviation ( $M \pm SD$ ) or as median and interquartile intervals ( $Me (Q_1 - Q_3)$ ); categorical data are presented as the absolute number of patients with event in relation to the total number of patients in the group and their percentage; p — differences between patients with normal and high aldosterone levels.

Однофакторный регрессионный анализ показал, что наличие гиперальдостеронемии было достоверно связано с общей и сердечно-сосудистой смертностью, госпитализацией и смертью по причине ХСН, ухудшением ФК ХСН и снижением ФВ ЛЖ (табл. 4). Однако после поправки на возраст, коморбидные состояния, принимаемую терапию, эхокардиографические параметры и уровень биомаркеров взаимосвязь между высоким уровнем альдостерона крови и сердечно-сосудистой смертностью в целом была утрачена. По сравнению с лицами с нормальным уровнем

альдостерона наличие гиперальдостеронемии ассоциировалось с достоверным возрастанием риска смерти от всех причин (скорректированное ОШ 1,64; 95% ДИ 1,23 – 7,65,  $P = 0,033$ ), сердечно-сосудистой смерти (ОШ 1,86; 95% ДИ 1,02 – 6,97,  $P = 0,046$ ) и смерти от ХСН (ОШ 1,56; 95% ДИ 1,14 – 11,3,  $P = 0,021$ ). В многофакторной модели сохранялось значимое влияние гиперальдостеронемии и на течение ХСН, в частности на госпитализации по поводу декомпенсации заболевания, прогрессирование ФК и снижение ФВ.

Таблица / Table 4

**Взаимосвязь гиперальдостеронемии с исходами и течением ХСН**  
*Association of hyperaldosteronemia with outcomes and severity of HF*

Конечные точки / End points	ОШ / OR	95% ДИ / 95% CI	V Крамера / V Cramer's
<b>Однофакторный анализ</b> Univariate analysis			
Общая смертность <i>All-cause mortality</i>	2,79	1,39-5,57	0,234
Сердечно-сосудистая смертность <i>Cardiovascular mortality</i>	2,27	1,03-4,98	0,164
Смерть от ХСН <i>Death from HF</i>	3,36	1,24-9,09	0,197
Не сердечно-сосудистая смертность <i>Non cardiovascular mortality</i>	2,32	0,86-6,26	0,135
Госпитализация по поводу ХСН <i>Hospitalization for HF</i>	3,35	1,71-6,58	0,285
Ухудшение ФК ХСН <i>Worsening of NYHA class</i>	2,61	1,12-6,11	0,216
Значимое снижение ФВ ЛЖ <i>Significant decrease in LVEF</i>	3,00	1,26-7,13	0,244
<b>Многофакторный анализ*</b> <i>Multivariate analysis *</i>			
Общая смертность <i>All-cause mortality</i>	1,64	1,23-7,65	-
Сердечно-сосудистая смертность <i>Cardiovascular mortality</i>	1,86	1,02-6,97	-
Смерть от ХСН <i>Death from HF</i>	1,56	1,14-11,3	-
Госпитализация по поводу ХСН <i>Hospitalization for HF</i>	2,14	1,34-9,68	-
Ухудшение ФК ХСН <i>Worsening of NYHA class</i>	1,32	1,03-8,68	-
Значимое снижение ФВ ЛЖ <i>Significant decrease in LVEF</i>	2,16	1,12-9,56	-

**Примечание:** ЛЖ — левый желудочек, ФВ — фракция выброса, ФК — функциональный класс, ХСН — хроническая сердечная недостаточность; \* — приведены скорректированные отношения шансов с учетом возраста, сопутствующей патологии, принимаемой терапии, эхокардиографических показателей и уровня биомаркеров.

**Note:** LVEF — left ventricular ejection fraction, HF — heart failure; \* — adjusted odds ratios for age, comorbidity, therapy, echocardiographic parameters, and biomarker levels are given.

### Обсуждение

В настоящее время высокая прогностическая значимость плазменного уровня альдостерона убедительно продемонстрирована у пациентов с различными формами ишемической болезни сердца (ИБС) [14, 15, 16, – 17]. В исследовании OPERA [18] более высокие уровни альдостерона крови у лиц с инфарктом миокарда, даже находящиеся в пределах физиологических значений, были связаны с повышенным риском желудочковых и наджелудочковых нарушений ритма, повторного инфаркта, инсульта, ХСН и смерти. В крупном исследовании LURIC с участием более 3000 пациентов с ИБС плазменная концентрация альдостерона являлась независимым предиктором сердечно-сосудистых катастроф и смерти от всех причин даже при уровне ниже верхнего порогового значения. Анализ конкретных причин смерти показал, что альдостерон был связан с более высоким риском внезапной сердечной смерти и фатального инсульта, причем эта связь была обнаружена как у пациентов с хронической ИБС, так и у лиц с острым коронарным синдромом. У последних взаимосвязь между уровнем альдостерона и сердечно-сосудистой смертностью сохранялась даже при нормальной или минимально сниженной систолической функции ЛЖ, что подтверждает сообщения о положительном эффекте антагонистов минералокортикоидных рецепторов при инфаркте миокарда независимо от наличия систолической дисфункции [19, 20]. Подробный анализ показал, что концентрации альдостерона выше 48 пг/мл, нижнего предела нормы, уже может приводить к повреждениям органов-мишеней.

В пользу важнейшей прогностической роли гиперальдостеронемии свидетельствуют и результаты досрочно прекращенного в 2005 г. исследования ILLUMINATE [21] по оценке эффективности применения ингибитора белка-переносчика эфиров холестерина (БПЭХ) торцетрапиба. Это первый препарат данной группы, механизм действия которого направлен на повышение уровня холестерина липопротеинов высокой плотности (ХС-ЛПВП). Применение торцетрапиба у больных с сердечно-сосудистыми заболеваниями действительно приводило к увеличению уровня ХС-ЛПВП на 70%, а также к снижению концентрации ХС-ЛПНП на 25%, но сопровождалось увеличением частоты сердечно-сосудистых осложнений и смертности, обусловленной повышением концентрации альдостерона крови и АД. В 2012 г. были опубликованы результаты III фазы исследования dal-OUTCOMES [22], в ходе которого оценивалась эффективность второго экспериментального препарата, относящегося к классу ингибиторов БПЭХ, далцетрапиба. Исследование также было прекращено досрочно после получения результатов промежуточного анализа, которые свидетельствовали об отсутствии снижения риска сердечно-сосудистых осложнений при приёме далцетрапиба по сравнению с плацебо, несмотря на увеличение концентрации ХС-ЛПВП почти на 30%. По мнению некоторых экспертов, одной из причин отрицательных результатов исследования могло стать небольшое, но клинически значимое повышение уровня систолического АД, возможно, вызванное гиперальдостеронемией. Влияние ингибиторов БПЭХ на уровень альдостерона не подтвердилось в исследовании

ACCELERATE [23], посвящённом оценке эффективности эвацетрапиба у пациентов высокого сердечно-сосудистого риска. Препарат способствовал повышению ХС-ЛПВП и снижению ХС-ЛПНП, не изменяя при этом плазменной концентрации альдостерона. Тем не менее улучшение липидного профиля не сопровождалось снижением сердечно-сосудистых событий и смертности.

Доказательства неблагоприятного влияния гиперальдостеронемии на прогноз были получены и среди пациентов с ХСН. Еще в 1990 г. небольшое исследование CONSENSUS показало, что уровень альдостерона является независимым предиктором смерти у пациентов с тяжёлой декомпенсированной ХСН [24]. Дальнейшие клинические исследования подтвердили, что более высокие концентрации гормона связаны с повышенной смертностью при ХСН при длительном наблюдении, при этом риск возрастает в большей степени при сочетанном повышении уровня альдостерона и кортизола [25].

Однако проведённые на сегодняшний день исследования, посвящённые оценке влияния альдостерона на прогноз ХСН, включали либо пациентов с нФВ, либо больных с различной систолической функцией ЛЖ. Мы впервые продемонстрировали влияние альдостерона на прогноз в популяции больных ХСНсФВ. Результаты нашего исследования показали, что повышение плазменного уровня альдостерона широко распространено среди пациентов с ХСНсФВ даже вне фазы декомпенсации и регистрируется в 37% случаев. По всей видимости, оно представляет собой явление вторичного альдостеронизма, обусловленного наличием АГ, различных внекардиальных состояний (ожирение, хроническое обструктивное заболевание лёгких, почечная дисфункция, сахарный диабет), а также феноменом ускользания альдостерона из-под лекарственного контроля ингибиторами РААС. Возможные механизмы взаимосвязи между гиперальдостеронемией и сопутствующими состояниями подробно описаны нами в предыдущих публикациях [26].

Примечательно, что влияние гиперальдостеронемии на течение и исход ХСН сохранялось и после учёта таких общепринятых предикторов сердечно-сосудистого прогноза, как возраст, структурные параметры миокарда и уровень некоторых биомаркеров. Это даёт основание полагать, что добавление альдостерона в существующие модели прогнозирования ХСН поможет улучшить их предсказательную ценность и оптимизировать медикаментозную терапию у пациентов высокого риска.

На сегодняшний день серьёзная доказательная база для лечения пациентов с ХСНсФВ, к сожалению, отсутствует. Результаты исследования TOPCAT и данные крупных мета-анализов показывают, что антагонисты минералокортикоидных рецепторов снижают смертность и частоту госпитализаций по сердечно-сосудистым причинам только при нФВ, но не при сФВ [27, 28]. В то же время известно, что ХСНсФВ представляет собой довольно разнородное по своим причинам и механизмам развития состояние. Возможно, антагонисты альдостерона действительно не докажут эффективности в улучшении прогноза в широкой популяции больных ХСНсФВ, но смогут способствовать снижению риска смерти у определённых категорий больных. Наша работа позволяет предполагать, что назначение препаратов, блокирующих минерало-

кортикоидные рецепторы, может быть оправдано у лиц с гиперальдостеронемией, однако для проверки данной гипотезы необходимы дальнейшие исследования.

Помимо главной цели — определения прогностической значимости гиперальдостеронемии у больных ХСНсФВ — выполнение данной работы позволило решить ряд дополнительных задач. Так, нами было установлено, что трёхлетняя выживаемость больных ХСНсФВ даже при оптимальной медикаментозной терапии заболеваний, лежащих в основе, составляет 68,4%. Также было выявлено, что на протяжении 3 лет наблюдения каждый третий пациент с ХСНсФВ переходит в категорию пФВ или нФВ, а гиперальдостеронемия является независимым предиктором ухудшения систолической функции ЛЖ.

Определённым лимитирующим фактором работы стала относительно небольшая выборка пациентов, что ограничило возможность изучения взаимосвязи уровня альдостерона с рядом конкретных причин сердечно-сосудистой смертности, такими как внезапная сердечная смерть, инсульт, кардиохирургические вмешательства. Дальнейшие более крупные исследования позволят ответить на поставленные вопросы.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Фомин И.В. Хроническая сердечная недостаточность в Российской Федерации: что сегодня мы знаем и что должны делать. // *Российский кардиологический журнал*. – 2016. – №8. – С.7-13. DOI: 10.15829/1560-4071-2016-8-7-13
2. Steinberg B.A., Zhao X., Heidenreich P.A., Peterson E.D., Bhatt D.L., et al. Trends in patients hospitalized with heart failure and preserved left ventricular ejection fraction: prevalence, therapies, and outcomes. // *Circulation*. – 2012. – V.126(1). – P. 65-75. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.111.080770
3. Oktay A.A., Rich J.D., Shah S.J. The emerging epidemic of heart failure with preserved ejection fraction. // *Curr Heart Fail Rep*. – 2013. – V. 10(4). DOI: 10.1007/s11897-013-0155-7
4. Mentz R.J., Bakris G.L., Waeber B., McMurray J.J., Gheorghiadu M., et al. The past, present and future of renin-angiotensin aldosterone system inhibition. // *Int J Cardiol*. – 2013. – V. 167(5). – P. 1677-1687. doi:10.1016/j.ijcard.2012.10.007
5. Milliez P., Girerd X., Plouin P.-F., Blacher J., Safar M.E., Mourad J.J. Evidence for an increased rate of cardiovascular events in patients with primary aldosteronism. // *J Am Coll Cardiol*. – 2005. – V. 45(8). – P. 1243-1248. DOI: 10.1016/j.jacc.2005.01.015
6. Murin J. Cardiovascular effects of aldosterone. // *Bratisl Lek Listy*. – 2005. – V. 106(1). – P. 3-19.
7. Sata M., Fukuda D. Crucial role of renin-angiotensin system in the pathogenesis of atherosclerosis. // *J Med Invest*. – 2010. – V. 57(1-2). – P. 12-25. DOI: 10.2152/jmi.57.12
8. Catena C., Colussi G., Nadalini E., Chiuch A., Baroselli S., et al. Cardiovascular outcomes in patients with primary aldosteronism after treatment. // *Arch Intern Med*. – 2008. – V. 168(1). – P. 80-85. DOI: 10.1001/archinternmed.2007.33
9. Young W.F. Primary aldosteronism: renaissance of a syndrome. // *Clin Endocrinol (Oxf)*. – 2007. – V. 66(5). – P. 607-618. DOI: 10.1111/j.1365-2265.2007.02775.x
10. Шевелёк А.Н. Влияние терапии блокаторами ренин-ангиотензиновой системы на уровень альдостерона кро-

## Выводы

У пациентов с ХСНсФВ повышенный уровень альдостерона крови ассоциируется с достоверным возрастанием риска госпитализаций по поводу декомпенсации заболевания, прогрессирования ХСН и нарушения систолической функции ЛЖ. Наличие гиперальдостеронемии у данной когорты больных является независимым предиктором общей, сердечно-сосудистой смерти и смерти от ХСН.

**Финансирование.** Исследование не имело спонсорской поддержки.

**Financing.** The study did not have sponsorship.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Conflict of interest.** Authors declares no conflict of interest.

## REFERENCES

1. Fomin I.V. Chronic heart failure in Russian Federation: what do we know and what to do. *Russian Journal of Cardiology*. 2016;(8):7-13. (In Russ.) DOI: 10.15829/1560-4071-2016-8-7-13
2. Steinberg BA, Zhao X, Heidenreich PA, Peterson ED, Bhatt DL, et al. Trends in patients hospitalized with heart failure and preserved left ventricular ejection fraction: prevalence, therapies, and outcomes. *Circulation*. 2012;126(1):65-75. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.111.080770
3. Oktay AA, Rich JD, Shah SJ. The emerging epidemic of heart failure with preserved ejection fraction. *Curr Heart Fail Rep*. 2013;10(4):401-10. DOI: 10.1007/s11897-013-0155-7
4. Mentz RJ, Bakris GL, Waeber B, McMurray JJ, Gheorghiadu M, et al. The past, present and future of renin-angiotensin aldosterone system inhibition. *Int J Cardiol*. 2013;167(5):1677-87. DOI: 10.1016/j.ijcard.2012.10.007
5. Milliez P, Girerd X, Plouin PF, Blacher J, Safar ME, Mourad JJ. Evidence for an increased rate of cardiovascular events in patients with primary aldosteronism. *J Am Coll Cardiol*. 2005;45(8):1243-8. DOI: 10.1016/j.jacc.2005.01.015
6. Murin J. Cardiovascular effects of aldosterone. *Bratisl Lek Listy*. 2005;106(1):3-19.
7. Sata M, Fukuda D. Crucial role of renin-angiotensin system in the pathogenesis of atherosclerosis. *J Med Invest*. 2010;57(1-2):12-25. DOI: 10.2152/jmi.57.12
8. Catena C, Colussi G, Nadalini E, Chiuch A, Baroselli S, et al. Cardiovascular outcomes in patients with primary aldosteronism after treatment. *Arch Intern Med*. 2008;168(1):80-5. DOI: 10.1001/archinternmed.2007.33
9. Young WF. Primary aldosteronism: renaissance of a syndrome. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2007;66(5):607-618. DOI: 10.1111/j.1365-2265.2007.02775.x
10. Shevelok A.N. The effect of renin-angiotensin system blockers on aldosterone levels in patients with chronic heart failure with preserved ejection fraction. *Medical Herald of the South*

- ви у больных хронической сердечной недостаточностью с сохраненной фракцией выброса левого желудочка. // *Медицинский вестник Юга России*. – 2020. – Т.11, №4. – С. 67-73. DOI: 10.21886/2219-8075-2020-11-4-67-73
11. Шевелёк А.Н. Взаимосвязь плазменных уровней альдостерона и показателей углеводного обмена при хронической сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброса. // *Российский кардиологический журнал*. – 2021. – Т.26(1). – С. 3991. DOI: 10.15829/1560-4071-2021-3991
  12. Шевелёк А.Н. Взаимосвязь гиперальдостеронемии с электрофизиологической активностью миокарда у больных хронической сердечной недостаточностью с сохраненной фракцией выброса. // *Архивъ внутренней медицины*. – 2020. – Т.10(5). – С. 382-389. DOI: 10.20514/2226-6704-2020-10-5-382-389
  13. Шевелёк А.Н. Взаимосвязь уровня альдостерона крови со структурно-функциональным состоянием левого желудочка у пациентов с хронической сердечной недостаточностью с сохраненной фракцией выброса. // *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. – 2021. – Т. 20(2). – С. 2640. DOI: 10.15829/1728-8800-2021-2640
  14. Resic N., Durak-Nalbantic A., Dzibur A., Begic A., Begic E. Serum aldosterone as predictor of progression of coronary heart disease in patients without signs of heart failure after acute myocardial infarction. // *Med Arch*. – 2018. – V. 72(6). – P. 406-409. doi: 10.5455/medarh.2018.72.406-409
  15. Mignano A., Pitruzzella V., Arnone G., Arnone M.T., Rotolo A. et al. Prognostic role of aldosterone in patients with acute coronary syndrome: short and medium term follow-up. // *J Cardiovasc Med (Hagerstown)*. – 2014. – V. ;15(1). – P. 27-32. DOI: 10.2459/JCM.0b013e328364129c
  16. Hillaert M.A., Lentjes E.G., Kemperman H., van der Graaf Y., Nathoe H.M., et al. Aldosterone, atherosclerosis and vascular events in patients with stable coronary artery disease. // *Int J Cardiol*. – 2013. – V. 167(5). – P. 1929-1935. DOI:10.1016/j.ijcard.2012.05.034
  17. Ivanes F., Susen S., Mouquet F., Pigny P., Cuilleret F., et al. Aldosterone, mortality, and acute ischaemic events in coronary artery disease patients outside the setting of acute myocardial infarction or heart failure. // *Eur Heart J*. – 2012. – V. 33(2). – P. 191-202. DOI: 10.1093/eurheartj/ehr176
  18. Beygui F., Montalescot G., Vicaut E., Rouanet S., Van Belle E., et al. Aldosterone and long-term outcome after myocardial infarction: A substudy of the french nationwide Observatoire sur la Prise en charge hospitalière, l'Evolution à un an et les caRactéristiques de patients présentant un infArctus du myocarde avec ou sans onde Q (OPERA) study. // *Am Heart J*. – 2009. – V. 157(4). – P. 680-687. DOI: 10.1016/j.ahj.2008.12.013
  19. Tomaschitz A., Pilz S., Ritz E., Meinitzer A., Boehm B.O., März W. Plasma aldosterone levels are associated with increased cardiovascular mortality: the Ludwigshafen Risk and Cardiovascular Health (LURIC) study. // *Eur Heart J*. – 2010. – V. 31(10). – P. 1237-1247. DOI: 10.1093/eurheartj/ehq019
  20. Hayashi M., Tsutamoto T., Wada A., Tsutsui T., Ishii C., et al. Immediate administration of mineralocorticoid receptor antagonist spironolactone prevents post-infarct left ventricular remodeling associated with suppression of a marker of myocardial collagen synthesis in patients with first anterior acute myocardial infarction. // *Circulation*. – 2003. – V. 107(20). – P. 2559-2565. DOI: 10.1161/01.CIR.0000068340.96506.0F
  21. Barter P.J., Caulfield M., Eriksson M., Grundy S.M., Kastelein J.J., et al. Effects of torcetrapib in patients at high risk for coronary events. // *N Engl J Med*. – 2007. – V. 357(21). – P. 2109-22. DOI: 10.1056/NEJMoa0706628
  22. Schwartz G.G., Olsson AG, Abt M, Ballantyne CM, Barter PJ, et al. Effects of dalcetrapib in patients with a recent acute coronary syndrome. // *N Engl J Med*. 2012;367(22):2089-99. DOI: 10.1056/NEJMoa1206797
  23. Lincoff AM, Nicholls SJ, Riesmeyer JS, Barter PJ, Brewer HB, et al Evacetrapib and Cardiovascular Outcomes in High-Risk Vascular Disease. // *N Engl J Med*. 2017;376(20):1933-1942. DOI: 10.1056/NEJMoa1706288
  24. Shevelok A.N. Relationship of plasma aldosterone levels and carbohydrate metabolism in heart failure with preserved ejection fraction. // *Russian Journal of Cardiology*. 2021;26(1):3991. (In Russ.). DOI: 10.15829/1560-4071-2021-3991
  25. Shevelok A.N. Association between hyperaldosteronemia and electrophysiological myocardial activity in heart failure with preserved ejection fraction. // *The Russian Archives of Internal Medicine*. 2020;10(5):382-389. (In Russ.). DOI: 10.20514/2226-6704-2020-10-5-382-389
  26. Shevelok A.N. Relationship between plasma aldosterone and left ventricular structure and function in patients with heart failure with preserved ejection fraction. // *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2021;20(2):2640. (In Russ.). DOI: 10.15829/1728-8800-2021-2640
  27. Resic N, Durak-Nalbantic A, Dzibur A, Begic A, Begic E. Serum Aldosterone as Predictor of Progression of Coronary Heart Disease in Patients Without Signs of Heart Failure After Acute Myocardial Infarction. // *Med Arch*. 2018;72(6):406-409. DOI: 10.5455/medarh.2018.72.406-409
  28. Mignano A, Pitruzzella V, Arnone G, Arnone MT, Rotolo A, et al. Prognostic role of aldosterone in patients with acute coronary syndrome: short and medium term follow-up. // *J Cardiovasc Med (Hagerstown)*. 2014;15(1):27-32. DOI: 10.2459/JCM.0b013e328364129c
  29. Hillaert MA, Lentjes EG, Kemperman H, van der Graaf Y, Nathoe HM, et al. Aldosterone, atherosclerosis and vascular events in patients with stable coronary artery disease. // *Int J Cardiol*. 2013;167(5):1929-35. DOI: 10.1016/j.ijcard.2012.05.034
  30. Ivanes F, Susen S, Mouquet F, Pigny P, Cuilleret F, et al. Aldosterone, mortality, and acute ischaemic events in coronary artery disease patients outside the setting of acute myocardial infarction or heart failure. // *Eur Heart J*. 2012;33(2):191-202. DOI: 10.1093/eurheartj/ehr176
  31. Beygui F, Montalescot G, Vicaut E, Rouanet S, Van Belle E, et al. Aldosterone and long-term outcome after myocardial infarction: A substudy of the french nationwide Observatoire sur la Prise en charge hospitalière, l'Evolution à un an et les caRactéristiques de patients présentant un infArctus du myocarde avec ou sans onde Q (OPERA) study. // *Am Heart J*. 2009;157(4):680-7. DOI: 10.1016/j.ahj.2008.12.013
  32. Tomaschitz A, Pilz S, Ritz E, Meinitzer A, Boehm BO, März W. Plasma aldosterone levels are associated with increased cardiovascular mortality: the Ludwigshafen Risk and Cardiovascular Health (LURIC) study. // *Eur Heart J*. 2010;31(10):1237-47. DOI: 10.1093/eurheartj/ehq019
  33. Hayashi M, Tsutamoto T, Wada A, Tsutsui T, Ishii C, et al. Immediate administration of mineralocorticoid receptor antagonist spironolactone prevents post-infarct left ventricular remodeling associated with suppression of a marker of myocardial collagen synthesis in patients with first anterior acute myocardial infarction. // *Circulation*. 2003;107(20):2559-65. DOI: 10.1161/01.CIR.0000068340.96506.0F
  34. Barter PJ, Caulfield M, Eriksson M, Grundy SM, Kastelein JJ, et al. Effects of torcetrapib in patients at high risk for coronary events. // *N Engl J Med*. 2007;357(21):2109-22. DOI: 10.1056/NEJMoa0706628
  35. Schwartz GG, Olsson AG, Abt M, Ballantyne CM, Barter PJ, et al. Effects of dalcetrapib in patients with a recent acute coronary syndrome. // *N Engl J Med*. 2012;367(22):2089-99. DOI: 10.1056/NEJMoa1206797
  36. Lincoff AM, Nicholls SJ, Riesmeyer JS, Barter PJ, Brewer HB, et al Evacetrapib and Cardiovascular Outcomes in High-Risk Vascular Disease. // *N Engl J Med*. 2017;376(20):1933-1942. DOI: 10.1056/NEJMoa1706288

- 2109-2122. DOI: 10.1056/NEJMoa0706628
22. Schwartz G.G., Olsson A.G., Abt M., Ballantyne C.M., Barter P.J., et al. Effects of dalcetrapib in patients with a recent acute coronary syndrome. // *N Engl J Med.* – 2012. – V. 367(22). – P. 2089-2099. DOI: 10.1056/NEJMoa1206797
23. Lincoff A.M., Nicholls S.J., Riesmeyer J.S., Barter P.J., Brewer H.B., et al. Evacetrapib and cardiovascular outcomes in high-risk vascular disease. // *N Engl J Med.* – 2017. – V.376(20). – P. 1933-1942. DOI: 10.1056/NEJMoa1609581
24. Swedberg K., Eneroth P., Kjekshus J., Wilhelmsen L. Hormones regulating cardiovascular function in patients with severe congestive heart failure and their relation to mortality. CONSENSUS Trial Study Group. // *Circulation.* – 1990. – V. 82(5). – P. 1730-1736. DOI: 10.1161/01.cir.82.5.1730
25. Güder G., Bauersachs J., Frantz S., Weismann D., Alolio B., et al. Complementary and incremental mortality risk prediction by cortisol and aldosterone in chronic heart failure. // *Circulation.* – 2007. – V. 115(13). – P. 1754-1761. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.106.653964
26. Ватугин Н.Т., Шевелёк А.Н. Влияние коморбидных состояний на уровень альдостерона крови у больных с хронической сердечной недостаточностью с сохраненной систолической функцией левого желудочка. // *Кардиоваскулярная терапия и профилактика.* – 2017. – Т.16(6). – С. 92-98. DOI: 10.15829/1728-8800-2017-6-92-98
27. Ezekowitz J.A., McAlister F.A. Aldosterone blockade and left ventricular dysfunction: a systematic review of randomized clinical trials. // *Eur Heart J.* – 2009. – V. 30(4). – P. 469-77. DOI: 10.1093/eurheartj/ehn543
28. Xu Y., Qiu Z., Yang R., Wu Y., Cheng X. Efficacy of mineralocorticoid receptor antagonists in postmyocardial infarction patients with or without left ventricular dysfunction: A meta-analysis of randomized controlled trials. // *Medicine (Baltimore).* – 2018. – V. 97(51). – P. e13690. DOI: 10.1097/MD.00000000000013690
24. Swedberg K, Eneroth P, Kjekshus J, Wilhelmsen L. Hormones regulating cardiovascular function in patients with severe congestive heart failure and their relation to mortality. CONSENSUS Trial Study Group. *Circulation.* 1990;82(5):1730-1736. DOI: 10.1161/01.cir.82.5.1730
25. Güder G, Bauersachs J, Frantz S, Weismann D, Alolio B, et al. Complementary and incremental mortality risk prediction by cortisol and aldosterone in chronic heart failure. *Circulation.* 2007;115(13):1754-61. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.106.653964
26. Vatutin N.T., Shevelok A.N. Influence of comorbidities on blood aldosterone level in chronic heart failure with preserved systolic function of the left ventricle. *Cardiovascular Therapy and Prevention.* 2017;16(6):92-98. (In Russ.) DOI: 10.15829/1728-8800-2017-6-92-98
27. Ezekowitz JA, McAlister FA. Aldosterone blockade and left ventricular dysfunction: a systematic review of randomized clinical trials. *Eur Heart J.* 2009;30(4):469-77. DOI: 10.1093/eurheartj/ehn543
28. Xu Y, Qiu Z, Yang R, Wu Y, Cheng X. Efficacy of mineralocorticoid receptor antagonists in postmyocardial infarction patients with or without left ventricular dysfunction: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Medicine (Baltimore).* 2018;97(51):e13690. DOI: 10.1097/MD.00000000000013690

## Информация об авторе

**Анна Николаевна Шевелёк**, к.м.н., доцент, доцент кафедры госпитальной терапии, Донецкий национальный медицинский университет им. М. Горького, старший научный сотрудник отдела кардиологии и кардиохирургии Института неотложной и восстановительной хирургии им. В.К. Гусака, Донецк, ДНР. SPIN-код РИНЦ 8049-8539. ORCID: 0000-0001-6192-2576. E-mail: a.shevelok@mail.ru.

## Information about the author

**Anna N. Shevelok**, Cand. Sci. (Med.), associate professor of the department of hospital therapy M. Gorky Donetsk National Medical University, senior researcher of the department of cardiology and cardiac surgery V.K. Husak Institute of Urgent and Recovery Surgery, Donetsk, DPR. ORCID: 0000-0001-6192-2576. E-mail: a.shevelok@mail.ru.

Получено / Received: 27.04.2021

Принято к печати / Accepted: 14.05.2021

© Н.И. Волкова, М.Д. Меренкова, 2021  
УДК: 616.441-006.6  
DOI 10.21886/2219-8075-2021-12-2-92-95

## Ошибки в лечении высокодифференцированного рака щитовидной железы как междисциплинарная проблема

Н.И. Волкова, М.Д. Меренкова

*Ростовский государственный медицинский университет, Ростов-на-Дону, Россия*

Высокодифференцированный рак щитовидной железы является распространённым эндокринным новообразованием с благоприятным прогнозом. Однако ошибки в лечении данной патологии могут значительно ухудшить качество жизни пациента.

Пациентка В., 65 лет, в 2015 г. перенесла операцию по поводу папиллярного рака щитовидной железы с травматизацией возвратного нерва. В последующем, через 6 месяцев, была проведена РИТ с недостаточной дозой РИ и назначен левотироксин в тиреотоксической дозировке, что привело к развитию нарушения ритма по типу фибрилляции предсердий (ФП). На протяжении всего периода после оперативного лечения биохимической ремиссии достичь не удалось, а в 2019 г. на контрольном УЗИ обнаружена лимфаденопатия передне-шейных лимфатических узлов и метастазы в легких.

**Ключевые слова:** рак щитовидной железы, радиоiodотерапия, тиреоидэктомия, метастазы, осложнения.

**Для цитирования:** Волкова Н.И., Меренкова М.Д. Ошибки в лечении высокодифференцированного рака щитовидной железы как междисциплинарная проблема. *Медицинский вестник Юга России*. 2021;12(2):92-95. DOI 10.21886/2219-8075-2021-12-2-92-95.

**Контактное лицо:** Мария Дмитриевна Меренкова, merenkovamaria5@gmail.com.

## Errors in the treatment of highly differentiated thyroid cancer as a multidisciplinary problem

N.I. Volkova, M.D. Merenkova

*Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia*

Highly differentiated thyroid cancer is a common endocrine neoplasm with a favorable prognosis. However, errors in the treatment of this pathology can significantly worsen the patient's quality of life.

Patient V., 65 years old, underwent an operation for papillary thyroid cancer with an injury to the recurrent laryngeal nerve in 2015. Only 6 months later, RAI therapy was performed with an insufficient dose of RI, and levothyroxine was prescribed at a thyrotoxic dose, which led to the development of AF. Throughout the entire period after surgical treatment, biochemical remission could not be achieved, and in 2019, a control ultrasound scan revealed lymphadenopathy of the anterior cervical lymph nodes and metastases in the lungs.

**Keywords:** thyroid cancer, radioiodine therapy, thyroidectomy, metastases, complications.

**For citation:** Volkova N.I., Merenkova M.D. Errors in the treatment of highly differentiated thyroid cancer as a multidisciplinary problem. *Medical Herald of the South of Russia*. 2021;12(2):92-95. DOI 10.21886/2219-8075-2021-12-2-92-95.

**Corresponding author:** Maria D. Merenkova, merenkovamaria5@gmail.com.

**Р**ак щитовидной железы (РЩЖ) — злокачественная эпителиальная опухоль, развивающаяся из фолликулярных или парафолликулярных клеток щитовидной железы. РЩЖ представлен пятью гистологическими типами: папиллярным (80 – 85% случаев), фолликулярным (10 – 15%), медуллярным (5%), низкодифференцированным (1%) и анапластическим (0,1 – 0,2%) [1]. Первые два относят к высокодифференцированным типам РЩЖ с учётом их биологической природы (из А- или В-клеток), а также кардинальных отличий от остальных типов по клиническому течению, тактике ве-

дения и прогнозу. На основании данных особенностей Российская ассоциация эндокринологов в 2020 г. выпустила клинические рекомендации, посвящённые исключительно высокодифференцированному РЩЖ. В данных рекомендациях изложены принципы диагностики, лечения и последующей диспансеризации пациентов с высокодифференцированным РЩЖ. В данных клинических рекомендациях приведены чёткие ориентиры для врачей-эндокринологов, онкологов и хирургов по выбору наиболее верной тактики лечения и последующего наблюдения данной категории пациентов. На примере

приведённого клинического случая видно, что игнорирование четкого алгоритма действий при лечении пациентов с высокодифференцированным РЩЖ, даже несмотря на благоприятный прогноз, могут существенно ухудшить качество жизни пациента.

**Клинический случай.** Пациентка В., 68 лет, в 2015 г. обратилась в хирургическое отделение с жалобами на наличие узлового образования в щитовидной железе. Из анамнеза установлено, что пациентка отмечает появление узлового образования с июня 2015 г. Объективно: при пальпации щитовидной железы определяется узловое образование плотно-эластической консистенции размерами до 2 см. Пациентка была обследована в амбулаторных условиях. Результаты обследования:

- ТТГ (тиреотропный гормон) — 3,53 мМЕ/мл;
- УЗИ щитовидной железы — узловое образование правой доли (21 × 19 × 23 мм), экстраорганное узловое образование у нижнего полюса правой доли (17 × 21 × 24 мм), при ЦДК (цветовое доплеровское картирование) смешанный тип кровотока, структурные изменения передне-шейных лимфатических узлов справа (размеры от 8 × 3 до 21 × 8 мм);
- тонкоигольная аспирационная биопсия узловых образований щитовидной железы — цитологическая картина соответствует злокачественной опухоли щитовидной железы (папиллярный рак);
- пункция передне-шейного лимфатического узла справа — среди лимфоцитов различной степени зрелости отдельно и в виде комплексов атипичные клетки;
- СКТ (спиральная компьютерная томография) органов грудной клетки — КТ-картина мелких кальцинатов в паренхиме легких, единичного мелкого очага в средней доле правого легкого (без специфических КТ-признаков). Фиброзные изменения в базальных отделах легких.

На основании жалоб, анамнеза, объективного осмотра и данных обследования пациентке было рекомендовано оперативное лечение. Выполнены тиреоидэктомия с травматизацией правого нижнего гортанного нерва, удаление претрахеальной и паратрахеальной клетчатки с лимфатическими узлами, правых средних и нижних яремных лимфатических узлов. Гистологическое исследование операционного материала: «папиллярный рак, прорастание капсулы железы и инвазия в окружающую жировую клетчатку». Гистологическое исследование удаленных лимфатических узлов: «в трёх лимфатических узлах обнаружены метастазы папиллярной карциномы». Пациентка была выписана из стационара в удовлетворительном состоянии с рекомендациями: «левотироксин натрия 100 мкг в сутки, контроль ТТГ, Т4 св. через 3 мес., радиоiodтерапия (без указания рекомендуемых сроков проведения)». Помимо этого пациентки не было рекомендовано проведение видеоларингоскопии и консультация оториноларинголога, что является обязательным при указанном объёме оперативного вмешательства и травматизации нерва [2]. Вскоре у больной появляется осиплость голоса.

Данная пациентка относится к группе промежуточно-го риска рецидива РЩЖ (на основании наличия метаста-

зов в лимфатических узлах, прорастания капсулы железы и инвазии опухоли в окружающую жировую клетчатку). Терапия РЩЖ у пациентов этой группы риска включает в себя следующие этапы: хирургическое лечение, радиоiodтерапия (РЙТ) и супрессивная терапия левотироксином (СТЛ). После хирургического вмешательства пациенты должны быть направлены на РЙТ не позднее 3 – 6 недель после операции, что увеличивает выживаемость и улучшает прогноз [3, 4]. Однако пациентка направляется на РЙТ только спустя 3 месяца. Перед проведением терапии лабораторные исследования: ТТГ — 93 мМЕ/мл, тиреоглобулин (ТГ) — 34 нг/мл, АТ к ТГ — 3,12 Ед/мл. Сцинтиграфия всего тела (СВТ) — гиперфиксация радиофармпрепарата в области шеи. Результаты данных обследований (высокий уровень ТГ, наличие АТ (антител) к ТГ, накопление РФП (радиофармпрепарата), по данным сцинтиграфии) указывают на то, что во время операции были удалены не все измененные лимфатические узлы, следовательно, эффективность РЙТ значительно снижается. Однако пациентке проводится данный этап лечения (дозировка 2,6 Гбк, что является явно недостаточной дозой для данной пациентки), даны рекомендации по контролю лабораторных показателей и нечёткие рекомендации по увеличению дозировки левотироксина до «125 – 150 мкг в сутки». Пациентке не были даны рекомендации по целевому уровню ТТГ.

Спустя 5 мес. на контрольной СВТ патологические очаги гиперфиксации РФП не выявлены, однако обращают на себя внимание сохраняющийся высокий уровень ТГ (30 нг/мл), АТ к ТГ (11,13 Ед/мл). Пациентка продолжает прием левотироксина в дозировке 125 – 150 мкг через день, на фоне данной терапии ТТГ — 0,01 мМЕ/мл (следовательно, данная доза является для пациентки тиреотоксической). Следует отметить, что целевым уровнем ТТГ для пациентов, получающих супрессивную терапию, является нижняя граница нормы (0,4 мМЕ/мл) при высоко нормальных концентрациях св Т4 и св Т3 [3]. Однако больной вновь не были даны рекомендации по целевому уровню ТТГ и не была снижена дозировка левотироксина.

В 2017 г. пациентка отмечает возникновение жалоб на чувство сердцебиения, был выставлен диагноз «Фибрилляция предсердий, пароксизмальная форма», что является исходом длительного приема тиреотоксической дозы препарата гормона щитовидной железы. Для лечения ФП назначен сотагексал 40 мг 2 раза в сутки. На этом фоне больной была снижена доза левотироксина до 75 мкг и рекомендована консультация оториноларинголога. Однако на фоне данной терапии ТТГ — 14,72 мМЕ/мл, что привело к увеличению дозировки левотироксина до 88 мкг. На фоне данной дозировки ТТГ — 84,79 мМЕ/мл, вследствие чего пациентке был рекомендован возврат к дозировке 125 мкг и приём β-блокаторов. Больная проконсультирована оториноларингологом, выставлен диагноз «Парез правой половины гортани, дисфония».

На протяжении всего периода 2016 – 2019 гг. у пациентки сохраняются АТ к ТГ и определяются различные уровни ТГ, что свидетельствует о недостаточной эффективности предыдущих этапов лечения. По данным УЗИ щитовидной железы и КТ органов грудной клетки, динамика не наблюдается. Биохимическая ремиссия не до-

стигнута, однако пациентка не получает рекомендаций.

В 2019 г. пациентка получает левотироксин в дозировке 100 мкг в сутки, на фоне данной терапии ТТГ 1,6 мМЕ/мл. В ноябре 2019 г. на контрольном УЗИ ложа щитовидной железы отмечается лимфаденопатия единичного передне-шейного лимфатического узла справа. Была проведена пункция данного узла, обнаружены метастазы папиллярной карциномы. По данным СВТ, очагов патологического накопления РФП не выявлено, что указывает на наличие йодрезистентных метастазов.

В июне 2020 г. пациентка была направлена на повторную РЙТ (без хирургического удаления пораженного лимфатического узла). Терапия проведена в октябре 2020 г. (доза 5,7 ГБк). Для достижения целевого уровня ТТГ дозировка левотирокина была увеличена до 112 мкг в сутки.

Вследствие пандемии коронавирусной инфекции в январе 2021 г. пациентка была дистанционно проконсультирована врачом-онкологом, который дал заключение о том, что хирургическое удаление пораженного лимфатического узла противопоказано ввиду наличия метастазов РЩЖ в лёгких, по данным КТ органов грудной клетки. Также в январе 2021 г. произведён контроль ТТГ (0,027 мМЕ/л), что указывает на то, что принимаемая доза левотирокина всё ещё высока.

На данный момент в отношении данной пациентки была избрана «выжидательная тактика» ведения ввиду наличия метастазов в лёгких, которые не увеличиваются. Дозировка левотирокина натрия снижена до 100 мкг, даны рекомендации по контролю лабораторных показателей и их целевому уровню (целевой уровень ТТГ — 0,4 мМЕ/л). Проведение третьей РЙТ сочтено нецелесообразным ввиду йодрезистентности имеющихся метастазов (вероятнее всего, йодрезистентность развилась вследствие недостаточной дозы при проведении первой РЙТ в 2016 г.), при появлении отрицательной динамики будет решаться вопрос о назначении таргетной терапии.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Эндокринология: национальное руководство. Под ред. И.И. Дедова, Г.А., Мельниченко. - М.: ГЭОТАР-Медиа, 2019.
2. Haugen BR, Alexander EK, Bible KC, Doherty GM, Mandel SJ, et al. 2015 American Thyroid Association Management Guidelines for Adult Patients with Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer: The American Thyroid Association Guidelines Task Force on Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer. // *Thyroid*. – 2016. – V.26(1). – P.1-133. DOI: 10.1089/thy.2015.0020
3. Ассоциация онкологов России. Российское общество специалистов по опухолям головы и шеи. Ассоциация эндокринных хирургов. Российская ассоциация эндокринологов. *Клинические рекомендации. Высокодифференцированный рак щитовидной железы*. – 2020.
4. Ruel E., Thomas S., Dinan M., Perkins J.M., Roman S.A., Sosa J.A. Adjuvant radioactive iodine therapy is associated with improved survival for patients with intermediate-risk papillary thyroid cancer. // *J Clin Endocrinol Metab*. – 2015. – V.100(4). – P.1529-36. DOI: 10.1210/jc.2014-4332

## Заключение

Таким образом, ряд ошибок, совершенных практически на каждом этапе терапии РЩЖ, привёл к значительному снижению качества жизни пациентки. Ошибка в определении объёма операции, игнорирование биохимического рецидива, позднее направление на первую РЙТ, а также недостаточная доза облучения привели к возникновению йодрезистентных метастазов, что ухудшает прогноз данной пациентки. Назначение супрафизиологических доз левотирокина, отсутствие рекомендаций по целевому уровню ТТГ и, как следствие, поддержание ТТГ ниже целевого уровня привели к возникновению фибрилляции предсердий. Позднее направление пациентки к оториноларингологу не позволило своевременно начать реабилитацию после травматизации правого нижнего гортанного нерва, что привело к возникновению пареза правой половины гортани. Направление пациентки на повторную РЙТ без хирургического удаления лимфатического узла при отсутствии накопления РФП в области шеи (признак йодрезистентных метастазов) привело к проведению необоснованного вмешательства.

При лечении высокодифференцированного РЩЖ соблюдение строгого алгоритма ведения пациентов направлено на минимизацию количества ошибок и, как следствие, на более эффективное лечение пациентов, позволяет избежать ятрогенных осложнений терапии, что в конечном итоге увеличит продолжительность и качество жизни пациентов.

**Финансирование.** Исследование не имело спонсорской поддержки.

**Financing.** *The study did not have sponsorship.*

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Conflict of interest.** *Authors declares no conflict of interest.*

## REFERENCES

1. Dedova I.I., Mel'nichenko G.A., eds. *Endocrinologiya: natsional'noye rukovodstvo*. M.: GEOTAR-Media, 2019. (In Russ.)
2. Haugen BR, Alexander EK, Bible KC, Doherty GM, Mandel SJ, et al. 2015 American Thyroid Association Management Guidelines for Adult Patients with Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer: The American Thyroid Association Guidelines Task Force on Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer. *Thyroid*. 2016;26(1):1-133. DOI: 10.1089/thy.2015.0020
3. Assotsiatsiya onkologov Rossii. Rossiyskoye obshchestvo spetsialistov po opukholyam golovy i shei. Assotsiatsiya endokrinnykh khirurgov. Rossiyskaya assotsiatsiya endokrinologov. *Klinicheskiye rekomendatsii. Vysokodifferentsirovannyy rak shchitovidnoy zhelezy*. 2020 (In Russ.)
4. Ruel E, Thomas S, Dinan M, Perkins JM, Roman SA, Sosa JA. Adjuvant radioactive iodine therapy is associated with improved survival for patients with intermediate-risk papillary thyroid cancer. *J Clin Endocrinol Metab*. 2015;100(4):1529-36. DOI: 10.1210/jc.2014-4332

## Информация об авторах

**Волкова Наталья Ивановна**, д.м.н, проф., заведующая кафедрой внутренних болезней №3, Ростовский государственный медицинский университет, Ростов-на-Дону, Россия. ORCID: 0000-0003-4874-7835. E-mail: n\_i\_volkova@mail.ru.

**Меренкова Мария Дмитриевна**, ординатор 2-го года обучения, кафедра внутренних болезней №3, Ростовский государственный медицинский университет, Ростов-на-Дону, Россия. ORCID: 0000-0002-6592-1607. E-mail: merenkovamaria5@gmail.com.

## Information about the authors

**Natalya I. Volkova**, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of Department of internal diseases №3, Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia. ORCID: 0000-0003-4874-7835. E-mail: n\_i\_volkova@mail.ru.

**Maria D. Merenkova**, 2nd year resident, Department of internal diseases №3, Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia. ORCID: 0000-0002-6592-1607. E-mail: merenkovamaria5@gmail.com.

## Вклад авторов:

Н.И. Волкова — внесение в рукопись статьи существенных правок с целью повышения научной ценности статьи;

М.Д. Меренкова — написание статьи.

Все авторы одобрили финальную версию статьи перед публикацией, выразили согласие нести ответственность за все аспекты работы, подразумевающую надлежащее изучение и решение вопросов, связанных с точностью или добросовестностью любой части работы.

Вклад авторов в написании работы равнозначен.

## Authors' contribution:

N.I. Volkova — making significant corrections to the manuscript of the article in order to increase the scientific value of the article;

M.D. Merenkova — writing an article.

All authors approved the final version of the article before publication, agreed to be responsible for all aspects of the work, implying proper study and resolution of issues related to the accuracy or conscientiousness of any part of the work.

The contribution of the authors to the writing of the work is equivalent.

Получено / Received: 08.04.2021

Принято к печати / Accepted: 13.05.2021

© Коллектив авторов, 2021

УДК: 616.37-002-07-08

DOI 10.21886/2219-8075-2021-12-2-96-99

## Панкреатит: нередкие, но забытые причины

Е.Р. Донцова<sup>1</sup>, О.В. Ремизов<sup>1</sup>, Н.В. Новоселя<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Северо-Осетинская государственная медицинская академия, Владикавказ, Россия

<sup>2</sup>Кубанский медицинский институт, Краснодар, Россия

**Цель:** изучение причины развития панкреатита. **Материалы и методы:** клинический случай развития острого панкреатита на фоне лечения язвенного колита препаратами 5-аминосалициловой кислоты. **Методы:** клинический, лабораторно-инструментальные (биохимический анализ крови, стандартное копрологическое исследование, ультразвуковое исследование органов брюшной полости, эзофагогастродуоденоскопия). **Результаты:** опираясь на данные клиники и лабораторно-инструментальных исследований, был установлен диагноз «Лекарственный панкреатит, ассоциированный с приемом месалазина. Язвенный колит, тотальная форма, высокой степени активности. Язвенная болезнь двенадцатипёрстной кишки, ассоциированная с *Helicobacter pylori*, нестойкая ремиссия. Эрозивный бульбит». На фоне проводимой терапии полиферментными препаратами, ингибиторами протонной помпы, спазмолитиками, глюкокортикостероидными препаратами отмечены купирование клинических проявлений и нормализация изменённых лабораторных показателей. **Выводы:** использование препаратов 5-аминосалициловой кислоты для лечения язвенного колита может сопровождаться развитием панкреатита, что необходимо учитывать в клинической практике.

**Ключевые слова:** этиологический фактор, острый панкреатит, язвенный колит.

**Для цитирования:** Донцова Е.Р., Ремизов О.В., Новоселя Н.В. Панкреатит: нередкие, но забытые причины. *Медицинский вестник Юга России*. 2021;12(2):96-99. DOI 10.21886/2219-8075-2021-12-2-96-99.

**Контактное лицо:** Екатерина Романовна Донцова, katyusha.dontsova@mail.ru.

## Pancreatitis: common but forgotten causes

E. R. Doncova<sup>1</sup>, O. V. Remizov<sup>1</sup>, N. V. Novoselya<sup>2</sup>

<sup>1</sup>North- Ossetian State Medical Academy, Vladikavkaz, Russia

<sup>2</sup>Kuban State Medical Institute, Krasnodar, Russia

**Objective:** to study the causes of pancreatitis. **Materials and methods:** a clinical case of acute pancreatitis during the treatment of ulcerative colitis with 5-aminosalicylic acid-containing drugs. **Methods:** clinical, laboratory and instrumental (biochemical blood analysis, standard coprological examination, Ultrasound examination of the abdominal cavity, Esophagogastroduodenoscopy). **Results:** based on the data of the clinic, laboratory and instrumental studies, a diagnosis was made: drug-induced pancreatitis associated with mesalazine intake. Ulcerative colitis, total form, high degree of activity. Duodenal ulcer disease associated with *Helicobacter pylori*, unstable remission. Erosive bulbitis. The indicated therapy with polyenzyme drugs, proton pump inhibitors, antispasmodics, and glucocorticosteroids resulted in the resolution of clinical manifestations and the normalization of altered laboratory parameters. **Conclusions:** the use of 5-aminosalicylic acid preparations for the treatment of ulcerative colitis may be associated with the development of pancreatitis, which must be taken into account in clinical practice.

**Keywords:** etiological factor, acute pancreatitis, ulcerative colitis.

**For citation:** Doncova E.R., Remizov O.V., Novoselya N.V. Pancreatitis: common but forgotten causes. *Medical Herald of the South of Russia*. 2021;12(2):96-99. DOI 10.21886/2219-8075-2021-12-2-96-99.

**Corresponding author:** Ekaterina R. Doncova, katyusha.dontsova@mail.ru.

### Введение

Как сказал великий Гиппократ, «врач должен помнить все лекарственные средства, которые прописывал больным, и помнить, какое действие они оказывали на каждого больного в зависимости от особенностей его самого и болезни. Это составляет в медицине начало, середину и конец».

Количество пациентов с воспалительными заболева-

ниями кишечника непрерывно увеличивается. Основное место в этой патологии занимают язвенный колит, болезнь Крона. По данным Белоусовой Е.А. и соавт., за последние годы отмечается рост их числа (почти в 1,5 раза), что, возможно, связано с улучшением диагностики [1].

Аминосалицилаты (5-АСК) остаются первой линией терапии воспалительных заболеваний кишечника. Последнее десятилетие основательно пополнило коллекцию препаратов для лечения кишечника. В клинические ре-

комендации были включены биологические препараты, такие как ингибиторы ФНО-альфа, устекинумаб. Тем не менее, опубликованные в Gut в 2018 г. данные за 5 лет, оценивающие результаты лечения язвенного колита в 22 европейских странах и Израиле, показали, что количество хирургических вмешательств и случаев тяжёлого течения заболевания существенно не отличалось от аналогичных, осуществлённых 20 лет назад. То есть появление биологической терапии пока не изменило естественное течение болезни. Кроме того, большинство пациентов (80,7% (95% ДИ 75,5 – 85,1%)), участвующих в клинических испытаниях иммунодепрессантов и биопрепаратов, продолжает получать 5-АСК.

Несмотря на экономическую доступность аминосалицилатов, у них имеются и недостатки. Более чем у 40% пациентов, принимающих эти препараты, выявляют клинический и / или эндоскопический рецидивы (302 / 743 в исследованиях, сравнивающих аминосалицилаты с плацебо, 416 / 871 — в исследованиях, сравнивающих 5-аминосалицилаты с сульфасалазином). Таким образом, поиск оптимальной терапии язвенного колита продолжается. Непереносимость группы 5-АСК встречается менее чем у 20% пациентов с язвенным колитом [2]. Среди возможных побочных эффектов отмечено развитие панкреатита.

По данным некоторых авторов, пациенты с такой причиной развития панкреатита встречаются в 6 – 8% случаев [3]. Потенциально широкий спектр лекарств может вызывать панкреатит, в их числе находятся азатиоприн, сульфаниламиды, фуросемид, метронидазол, тетрациклин, вальпроевая кислота и соединения 5-аминосалициловой кислоты (5-АСК) [2, 4, 5].

В рассматриваемом нами клиническом случае развитие панкреатита произошло на фоне воздействия лекарственных препаратов.

Пациентка К., 32 года, наблюдалась у гастроэнтеролога с июня 2020 г., когда обратилась с жалобами на диарею до 5 – 7 раз в сутки, с примесью крови при каждой дефекации. После выполнения тотальной фиброколоноскопии с биопсией был установлен диагноз «Язвенный колит, впервые выявленный, тотальная форма, высокой степени активности». По рекомендации врача начала прием препарата 5-аминосалициловой кислоты без сульфамида в молекуле месалазина, в таблетированной форме (1,5 г внутрь и 1 г ректально в сутки). Через неделю на фоне приёма препарата отметила появление абдоминальной боли без чёткой локализации, без связи с приёмом пищи и без диспепсических проявлений в виде тошноты и рвоты, при этом частота дефекации не изменилась. Связав симптомы с началом приёма препарата, пациентка отменила терапию и после консультации гастроэнтеролога перешла на приём месалазина в форме гранул, начиная с 1 г в сутки внутрь. В течение недели приёма отметила возвращение абдоминальной боли, но из-за невыраженности симптома продолжила терапию постепенно, увеличивая дозу до 3 г в сутки. Спустя неделю приёма 3 г препарата в форме гранул пациентка вновь отметила усиление абдоминальной боли и рецидив диспепсических проявлений в виде тошноты, что побудило её отменить вновь назначенное лечение. В июле 2020 г. пациентка обратилась в гастроэнтерологический центр специализированной поликлиники Краевой кли-

нической больницы № 2 с жалобами на дискомфорт в кишечнике перед каждой дефекацией, вздутие, урчание в животе, неоформленный стул до 5 раз в сутки с примесью крови практически при каждой дефекации, снижение веса на 6 кг за последний месяц. Результаты биохимических методов исследования показали повышенный уровень амилазы крови (до 424 ед/л), липазы крови (до 2016,8 ед/л), С-реактивного белка (22,1 мг/л), амилазы в моче (17409 ед/л). В общем анализе крови СОЭ было ускорено до 77 мм/час. В стандартном копрологическом исследовании признаков стеатореи не выявлено.

Как правило, при остром панкреатите в первую фазу развивается транзиторная гипергликемия, что чаще всего обусловлено увеличением базальной и стимулированной секреции глюкагона, а в 15% случаев возникает устойчивая гипергликемия. При благоприятном исходе уровень глюкозы нормализуется. При массивных поражениях поджелудочной железы, глубоких некрозах и в случае неоднократного рецидивирующего острого панкреатита может развиваться сахарный диабет, который характеризуется истинной гипоинсулинемией и гиперглюкагонемией, требующий инсулинотерапии. По данным литературы, 1% всех случаев сахарного диабета развивается на фоне острого панкреатита [6, 7, 8]. У данной пациентки при неоднократном контроле, гипергликемии и глюкозурии натощак не выявлено.

Помимо лабораторных исследований были выполнены контрольное ультразвуковое исследование органов брюшной полости. Заключение: ультразвуковые признаки гастроптоза, гастростаза, изменений поджелудочной железы (средние размеры — 32 × 17 × 25 мм), паренхима средней эхогенности, однородной эхоструктуры, очаговых изменений и объёмных образований не выявлено, панкреатический проток не расширен), гепато-билиарный тракт, по результатам исследования, выявлен не было. Заключение эзофагогастродуоденоскопии: недостаточность кардии; поверхностный гастрит; рубцово-язвенная деформация луковицы двенадцатиперстной кишки (ДПК), эрозивный бульбит. Были впервые выявлены антитела к *Helicobacter pylori*.

Диагноз: лекарственный панкреатит, ассоциированный с приёмом месалазина; язвенный колит, тотальная форма, высокой степени активности; язвенная болезнь ДПК, ассоциированная с *Helicobacter pylori*, нестойкая ремиссия; эрозивный бульбит. Были назначены преднизолон 40 мг в сутки с постепенным снижением дозы до полной отмены, полиферментные препараты 25000 – 40000 ед. на приём, ингибиторы протонной помпы 40 мг. в сутки и спазмолитики. При контроле лабораторных показателей и клинической картины мы отметили положительный клинический эффект проводимого лечения. Через неделю приёма были купированы диарейный и болевой синдромы, при этом рецидива проявлений диспепсии пациентка не отметила. Контрольные лабораторные показатели: уровень липазы и амилазы крови и амилазы мочи через неделю снизились в 3 раза по сравнению с исходными значениями. Через месяц терапии при контроле лабораторных исследований обнаружено, что изменённые показатели практически достигли нормы. К лечению был добавлен 6-Меркаптопурин 50 мг в сутки (постоянный приём с учетом массы тела). На фоне приёма

препарата через две недели при контроле клинических проявлений и лабораторных показателей отрицательных изменений выявлено не было.

В настоящее время препараты 5-АСК остаются базисными для лечения пациентов с язвенным колитом, несмотря на имеющиеся побочные эффекты. Они доказали свою эффективность как при обострении, так и для поддержания ремиссии [4, 9]. У 30% пациентов при приеме сульфасалазина отмечены нежелательные проявления, такие как лейкопения с агранулоцитозом, нарушение функции почек, токсико-аллергические поражения кожи [10, 11]. Развитие этих нежелательных проявлений связано с наличием в составе молекулы сульфаперидина, токсичность которой уже была доказана [12, 13]. Проблема токсичности решилась созданием препаратов месалазина без сульфаперидина, механизм действия которого продолжает изучаться [14]. В настоящее время большинство ведущих европейских гастроэнтерологов придерживается конвенционального, восходящего подхода к терапии пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника, то есть последовательного применения групп лекарственных препаратов (Step-up-терапия): препараты месалазина и /

или кортикостероиды (в комбинации с антибиотиками, пребиотиками и пробиотиками, при необходимости) → иммуносупрессанты → препараты биологической терапии [15]. Мы также в своем назначении придерживались этого принципа, что показало свою эффективность.

### Выводы

Применение 5-АСК в лечении язвенного колита может сопровождаться рядом побочных эффектов, среди которых — развитие панкреатита. Лекарственная терапия наряду с другой этиологией (аутоиммунный, алкоголизм, муковисцидоз, обструкция протоков ПЖ) остаётся недооцененной причиной панкреатита, что нужно учитывать в реальной клинической практике.

**Финансирование.** Исследование не имело спонсорской поддержки.

**Financing.** The study did not have sponsorship.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Conflict of interest.** Authors declare no conflict of interest.

### ЛИТЕРАТУРА

1. Главнов П.В., Лебедева Н.Н., Кашченко В.А., Варзин С.А. Язвенный колит и Болезнь Крона. Современное состояние проблемы этиологии, ранней диагностики и лечения (обзор литературы). // *Вестник Санкт-Петербургского университета. Медицина.* -2015. - Сер.11, Вып.4. - С. 48-72. eLIBRARY ID: 25805082
2. Ransford R.A., Langman M.J. Sulphasalazine and mesalazine: serious adverse reactions re-evaluated on the basis of suspected adverse reaction reports to the Committee on Safety of Medicines. // *Gut.* - 2002. - V.51 (4). - P. 536-539. DOI: 10.1136/gut.51.4.536
3. *Клинические рекомендации. Острый панкреатит.* Под ред. Кубышкин В.А., Затевахин И.И., Багненко С.Ф. и др. - М.: Министерство здравоохранения Российской Федерации; 2015.
4. Sutherland L., May G., Shaffer E. Sulfasalazine revisited: a meta-analysis of 5-aminosalicylic acid in the treatment of ulcerative colitis.// *Ann intern Med.* - 1993.-V.-118(7). - P.540-549. DOI: 10.7326/0003-4819-118-7-199304010-00009
5. Feagan B.G., Macdonald J.K. Oral 5-aminosalicylic acid for maintenance of remission in ulcerative colitis. // *Cochrane Database Syst Rev.* - 2012. - V.10:CD000544. DOI: 10.1002/14651858.CD000544.pub3.
6. Губергриц Н.Б., Лукашевич Г.М., Голубова О.А., Беляева Н.В., Загоренко Ю.А. Панкреатогенный сахарный диабет // *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии.* - 2007. - Т. 17, №6. - С.11-17. eLIBRARY ID: 9948445
7. Лебедева А.Н., Демидова В.С., Кубышкин В.А., Шевченко Т.В. Нарушения углеводного обмена при хроническом панкреатите до и после дистальной резекции поджелудочной железы // *Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова.* - 2008. - №4. - С.16-19. eLIBRARY ID: 10026405
8. Мехтиев С.Н., Гриневич В.Б., Бращенко А.В., Кравчук Ю.А. Принцип выбора, полиферментных препаратов у пациентов с хроническим панкреатитом и нарушенной толерантностью к глюкозе // *Клинические перспективы гастроэнтерологии, гепатологии.* - 2008. - № 3. - С.16-21. eLIBRARY ID: 11152321

### REFERENCES

1. Glavnov P.V., Lebedeva N.N., Kashchenko V.A., Varzin S.A. Ulcer colitis and Crohn's disease. Current state of a problem of an etiology, early diagnostics and treatment (review of literature). *Bulletin of St. Petersburg State University.* 2015;11(4):48-72. (In Russ.). eLIBRARY ID: 25805082
2. Ransford RA, Langman MJ. Sulphasalazine and mesalazine: serious adverse reactions re-evaluated on the basis of suspected adverse reaction reports to the Committee on Safety of Medicines. *Gut.* 2002;51(4):536-9. DOI: 10.1136/gut.51.4.536
3. Kubyshekin V.A., Zatevakhin I.I., Bagnenko S.F., et.al. eds. *Klinicheskie rekomendatsii. Ostryi pankreatit.* Moscow: Ministerstvo zdravookhraneniya Rossiiskoi Federatsii; 2015. (In Russ.)
4. Sutherland LR, May GR, Shaffer EA. Sulfasalazine revisited: a meta-analysis of 5-aminosalicylic acid in the treatment of ulcerative colitis. *Ann Intern Med.* 1993;118(7):540-9. DOI: 10.7326/0003-4819-118-7-199304010-00009
5. Feagan BG, Macdonald JK. Oral 5-aminosalicylic acid for maintenance of remission in ulcerative colitis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012;10:CD000544. DOI: 10.1002/14651858.CD000544.pub3.
6. Gubergrits N.B., Lukashevich G.M., Golubova O.L., Belyaeva Y.A., Zagorenko Yu.A. Pancreatogenic diabetes mellitus. *The Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology.* 2007;17(6):11-17. eLIBRARY ID: 9948445
7. Lebedeva A.N., Demidova V.S., Kubyshekin V.A., Shevchenko T.V. The chronic pancreatitis caused glucose metabolism disturbances before and after distal pancreatic resections. *Khirurgiya. Zhurnal im. N.I. Pirogova.* 2008;(4):16-19. (In Russ.). eLIBRARY ID: 10026405
8. Mekhtiev S.N., Grinevich V.B., Brashchenkova A.V., Kravchuk Y.A. Principle of enzyme choice in patients with chronic pancreatitis and impaired glucose tolerance. *Klinicheskie perspektivy gastroenterologii, gepatologii.* 2008;(3):16-21. (In Russ.). eLIBRARY ID: 11152321
9. Misiewicz JJ, Lennard-Jones JE, Connell AM, Baron JH, Avery Jones F. Controlled trial of sulfasalazine in maintenance therapy for ulcerative colitis. *Lancet.* 1965;1:185. DOI: 10.1016/S0140-6736(65)90972-4

9. Misiewicz J.J., Lennard-Jones J.E., Connell A.M., Baron J.H., Avery Jones F. Controlled trial of sulfasalazine in maintenance therapy for ulcerative colitis. // *Lancet*. – 1965. – V.1. – P.185. DOI: 10.1016/S0140-6736(65)90972-4
10. Белоусова Е.А., Никитина Н.В., Цодикова О.М. Лечение язвенного колита легкого и среднетяжелого течения. // *Фарматека*. – 2013. – №2 (255). – С.42-46. eLIBRARY ID: 18911742
11. Nielsen O.H. Sulfasalazine intolerance. A retrospective survey of the reasons for discontinuing treatment with sulfasalazine in patients with chronic inflammatory bowel disease. // *Scand. J. Gastroenterol.* – 1982. – V.17(3). – P. 389-393. DOI: 10.3109/00365528209182073
12. Das K.M., Eastwood M.A., McManus J.P., Sircus W. Adverse Reactions during Salicylazosulfapyridine Therapy and the Relation with Drug Metabolism and Acetylator Phenotype. // *N. Engl. J. Med.* – 1973. – V.289(10). – P. 491-495. DOI: 10.1056/NEJM197309062891001
13. Myers B., Evans D.N., Rhodes J., Evans B.K., Hughes B.R., et al. Metabolism and urinary excretion of 5-amino salicylic acid in healthy volunteers when given intravenously or released for absorption at different sites in the gastrointestinal tract. // *Gut*. – 1987. – V. 28 (2). – P. 196-200. DOI: 10.1136/gut.28.2.196
14. D'Inca R., Paccagnella M., Cardin R., Pathak S., Baldo V., et al. 5-ASA colonic mucosal concentrations resulting from different pharmaceutical formulations in ulcerative colitis. // *World J. Gastroenterol.* – 2013. – V. 19(34). – P. 5665-70. DOI: 10.3748/wjg.v19.i34.5665
15. Ситкин С.И. Клиническая эффективность перорального месалазина и выбор терапевтического подхода при воспалительных заболеваниях кишечника. // *Гастроэнтерология Санкт-Петербурга*. – 2009. – № 4. – С. 2-6. eLIBRARY ID: 32383862
10. Belousova E.A., Nikitina N.V., Tsodikova O.M. Lechenie yazvennogo kolita legkogo i srednetyazhelogo techeniya. *Farmateka*. 2013;2(255):42-46. (In Russ.). eLIBRARY ID: 18911742
11. Nielsen O.H. Sulfasalazine intolerance. A retrospective survey of the reasons for discontinuing treatment with sulfasalazine in patients with chronic inflammatory bowel disease. *Scand J Gastroenterol.* 1982;17(3):389-93. DOI: 10.3109/00365528209182073
12. Das KM, Eastwood MA, McManus JP, Sircus W. Adverse reactions during salicylazosulfapyridine therapy and the relation with drug metabolism and acetylator phenotype. *N Engl J Med.* 1973;289(10):491-5. DOI: 10.1056/NEJM197309062891001
13. Myers B, Evans DN, Rhodes J, Evans BK, Hughes BR, et al. Metabolism and urinary excretion of 5-amino salicylic acid in healthy volunteers when given intravenously or released for absorption at different sites in the gastrointestinal tract. *Gut.* 1987;28(2):196-200. DOI: 10.1136/gut.28.2.196
14. D'Inca R, Paccagnella M, Cardin R, Pathak S, Baldo V, et al. 5-ASA colonic mucosal concentrations resulting from different pharmaceutical formulations in ulcerative colitis. *World J Gastroenterol.* 2013;19(34):5665-70. DOI: 10.3748/wjg.v19.i34.5665
15. Sitkin S.I. Clinical efficacy of oral mesalazine and the choice of therapeutic approach in inflammatory bowel disease. *Gastroenterologiya Sankt-Peterburga.* 2009;(4):2-6. (In Russ.). eLIBRARY ID: 32383862

#### Информация об авторах

**Екатерина Романовна Донцова**, аспирант кафедры внутренних болезней № 2, Северо-Осетинская государственная медицинская академия, Владикавказ, Россия. ORCID: 0000-0001-5951-1516. E-mail: katyusha.dontsova@mail.ru.

**Олег Валерьевич Ремизов**, д.м.н., проф., ректор, Северо-Осетинская государственная медицинская академия, Владикавказ, Россия. E-mail: oleg\_remizov@mail.ru.

**Наталья Васильевна Новоселя**, д.м.н., профессор кафедры внутренних болезней с курсом гигиены и экологии, Кубанский медицинский институт, Краснодар, Россия. ORCID: 0000-0003-1774-9125. E-mail: ankvin@yandex.ru.

#### Вклад авторов

Е.Р. Донцова — получение и анализ данных, написание текста клинического случая, обзор публикаций по теме статьи;

О.В. Ремизов — обзор публикаций по теме статьи;

Н.В. Новоселя — анализ данных, написание текста клинического случая, обзор публикаций по теме статьи.

#### Information about the authors

**Ekaterina R. Doncova**, graduate student department of Internal Medicine Nr. 2, North-Ossetian State Medical Academy, Vladikavkaz, Russia. ORCID: 0000-0001-5951-1516. E-mail: katyusha.dontsova@mail.ru.

**Oleg V. Remizov**, Dr. Sci. (Med.), Professor, Rector, North-Ossetian State Medical Academy, Vladikavkaz, Russia. E-mail: oleg\_remizov@mail.ru.

**Natalia V. Novoselia**, Dr. Sci. (Med.), Professor of the Department of Internal Medicine with a course in hygiene and ecology, Kuban Medical Institute, Krasnodar, Russia. ORCID: 0000-0003-1774-9125. E-mail: ankvin@yandex.ru.

#### Authors' contribution

Ekaterina R. Doncova — obtaining and analysis of the data, writing the text of a clinical case, review of publications on the topic of the article;

Oleg V. Remizov — review of publications on the topic of the article;

Natalia V. Novoselia — analysis of the data, writing the text of a clinical case, review of publications on the topic of the article.

Получено / Received: 13.04.2021

Принято к печати / Accepted: 26.04.2021

© Коллектив авторов, 2021

УДК: 616.379-008.64

DOI 10.21886/2219-8075-2021-12-2-100-104

## Особенности течения сахарного диабета 1 типа в условиях хронической инсулиновой недостаточности

А.Ю. Суровцева, Е.М. Хардикова, М.А. Степченко

*Курский государственный медицинский университет, Курск, Россия*

Синдром Мориака — тяжёлое осложнение сахарного диабета 1 типа, проявляющееся задержкой роста, нарушением формирования вторичных половых признаков, отсутствием либидо, гепатомегалией. В настоящее время представленный синдром встречается достаточно редко. Данный факт в большей степени связан с появлением постоянной инсулинотерапии, которая позволяет поддерживать уровень суточной гликемии в пределах допустимых значений для сахарного диабета 1 типа. В статье приведён клинический случай развития синдрома Мориака у пациента 21 года с декомпенсацией сахарного диабета и множественными осложнениями. Пациент был лишён должного контроля за состоянием суточной гликемии и проведения полноценной заместительной инсулинотерапии в течение длительного времени из-за неблагоприятных социально-материальных условий в семье, что в большой степени способствовало развитию хронической недостаточности инсулина и развитию осложнений.

**Ключевые слова:** сахарный диабет 1 типа, синдром Мориака, инсулинотерапия

**Для цитирования:** Суровцева А.Ю., Хардикова Е.М., Степченко М.А. Особенности течения сахарного диабета 1 типа в условиях хронической инсулиновой недостаточности. *Медицинский вестник Юга России*. 2021;12(2):100-104. DOI 10.21886/2219-8075-2021-12-2-100-104

**Контактное лицо:** Анна Юрьевна Суровцева, kitanytasu@yandex.ru

## Type 1 diabetes mellitus in chronic insulin deficiency conditions

A.Yu. Surovtceva, E.M. Khardikova, M.A. Stepchenko

*Kursk State Medical University, Kursk, Russia*

Mauriac syndrome is a severe complication of type 1 diabetes mellitus, manifested by growth retardation, impaired formation of secondary sexual characteristics, lack of libido, and hepatomegaly. Currently, the presented syndrome is quite rare. This is more related to the emergence of intensive insulin therapy, which keeps the level of daily glycemia within the tolerance of type 1 for diabetes mellitus. The article describes a clinical case of the development of Mauriac syndrome in a 21-year-old patient with decompensated diabetes mellitus and multiple complications. The patient was deprived of proper control over the condition of daily glycemia and full-fledged insulin replacement therapy for a long because of unfavorable social and material conditions in the family, which contributed to the development of chronic insulin insufficiency and complications.

**Keywords:** type 1 diabetes mellitus, Mauriac syndrome, insulin therapy

**For citation:** Surovtceva A. Yu., Khardikova E.M., Stepchenko M.A. Type 1 diabetes mellitus in chronic insulin deficiency conditions. *Medical Herald of the South of Russia*. 2021;12(2):100-104. DOI 10.21886/2219-8075-2021-12-2-100-104

**Corresponding author:** Anna Yuryevna Surovtseva, e-mail: kitanytasu@yandex.ru

Синдром Мориака — редкое осложнение сахарного диабета 1 типа, которое обычно возникает у подростков с плохим гликемическим контролем. Истинная частота и распространенность синдрома Мориака неизвестна, что может быть связано с низкой осведомленностью об этом клиническом состоянии клиницистов из-за достаточно редкой встречаемости данного патологического состояния. Синдром Мориака появляется довольно спорадически и может встречаться как у маленьких детей, так и у взрослых [1]. Чаще всего синдром Мориака возникает у подростков и молодых людей, так как подростковый возраст являет-

ся критическим периодом для пациентов, страдающих сахарным диабетом 1 типа [2]. Кроме того, по данным отечественной и зарубежной литературы, развитие подобного осложнения наблюдается у пациентов из социально-неблагополучных семей, где, как правило, отсутствует полноценный контроль за состоянием ребенка [2].

Клинически данный синдром проявляется задержкой роста и полового развития, гепатомегалией. Кроме того, часто у пациентов наблюдается кушингоидное ожирение, повышение печёночных ферментов, дислипидемия в виде повышения уровня холестерина и триглицеридов в крови [3]. Схематичное изображение больного с син-

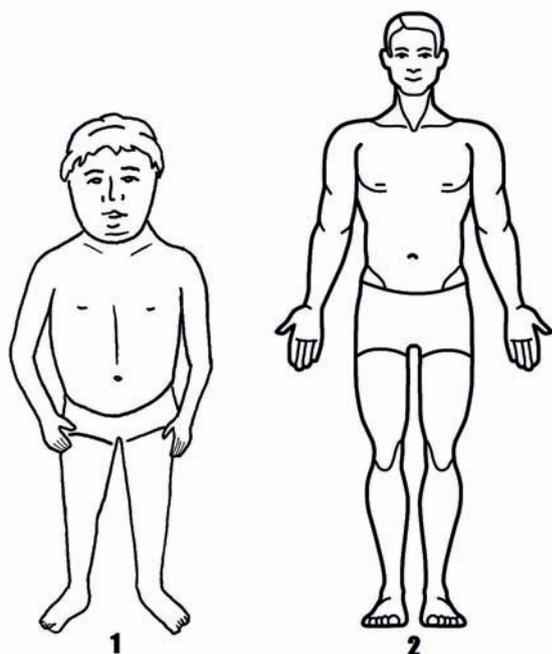


Рисунок 1. Схематичное изображение больного с синдромом Мориака: 1 — больной с синдромом Мориака, 2 — здоровый человек.

Figure 1. Schematic image of a patient with Mauriac syndrome: 1 — patient with Mauriac syndrome, 2 — healthy person.

дромом Мориака в сравнении со среднестатистическим взрослым человеком представлено на рис. 1.

Гепатомегалия является кардинальной особенностью синдрома Мориака, которая присутствует у большинства пациентов с данным осложнением. Именно изменения по типу гликогеноза в печени были впервые описаны Мориаком в 1930 г. как один из компонентов синдрома Мориака у детей с плохим контролем сахарного диабета 1 типа [4]. Клинически гепатомегалия у данных пациентов сопровождается дискомфортом в правом подреберье живота, вызванным растяжением капсулы печени из-за гепатомегалии. Очень часто случаи печеночного гликогеноза при синдроме Мориака трактуют как неалкогольную жировую болезнь печени, которую по анамнезу, физикальному обследованию или лабораторным анализам крови бывает достаточно сложно отличить [3].

В 2016 г. МакДональдом и его коллегами была описана потенциальная генетическая причина развития синдрома Мориака. В ходе проведения последовательного анализа генов, отвечающих за пути метаболизма гликогена в печени, была выявлена гетерозиготная мутация аминокислоты в гене каталитической субъединицы гамма-2 киназы фосфорилазы (PHKG2). Данный фермент активирует гликогенфосфорилазу, катализирующую начальную стадию гликогенолиза. Предполагается участие в патогенезе развития заболевания двух взаимосвязанных механизмов: генетическая мутация в киназе фосфорилазы ещё больше усугубляет хорошо описанное ингибиро-

вание гликогенфосфорилазы гипергликемией, что ведет к нарушениям обмена гликогена в печени. На настоящий момент нет точных данных о роли генетической мутации в развитии синдрома Мориака, что требует проведения исследований у большего числа пациентов с поражением печени при сахарном диабете 1 типа [5, 6].

На фоне длительного хронического дефицита инсулина и широких суточных колебаний глюкозы крови происходит снижение уровня инсулиноподобного фактора роста-1 (ИФР-1) и числа рецепторов к соматотропному гормону, следствием чего становится относительная резистентность и недостаточное поступление гормона роста к тканям и органам, ведущее к задержке роста у больного, однако точная этиология до сих пор не выяснена. Циркулирующий ИФР-1 снижается из-за отсутствия стимулирующего эффекта инсулина и половых стероидов [1, 3].

Процесс роста костной ткани и дифференцировки хондроцитов значительно зависит от соматотропного гормона и ИФР-1. ИФР-1 напрямую стимулирует пролиферацию хондроцитов, а соматотропин в свою очередь усиливает местный и печеночный синтез ИФР-1, который и будет способствовать росту хондроцитов. При нарушении регуляции оси соматотропин (ИФР-1), возникающей на фоне сахарного диабета, происходит снижение циркулирующего ИФР-1, ИФР-связывающего белка 3 и соматотропин-связывающего белка. Это возникает в следствие того, что инсулин непосредственно регулирует связывание соматотропина с рецепторами. При проведении инсулинотерапии может не наблюдаться нормализации оси ИФР-1, что может быть связано с сопутствующими метаболическими изменениями, приводящими к нарушению роста при сахарном диабете 1 типа. Так, пациенты с сахарным диабетом часто имеют повышенный уровень таких циркулирующих воспалительных маркеров, как интерлейкин-6, С-реактивный белок и фибриноген. Воспалительные цитокины могут влиять на рост как путём прямого воздействия на пластинку роста, так и за счёт подавления действия ИФР-1. При сахарном диабете может наблюдаться изменение поступления питательных веществ к костной зоне роста, что в будущем требует более детального изучения [5].

При гипергликемии глюкоза начинает пассивно поступать в гепатоциты через инсулиннезависимый мембранный транспортер глюкозы GLUT-2 и быстро фосфорилируется с ингибированием её высвобождения из гепатоцитов. Введение инсулина с последующим поступлением в кровь активирует гексокиназу, формируется «гексокиназная ловушка глюкозы», ведущая к наибольшему накоплению глюкозы именно в гепатоцитах. Далее под действием гликогенсинтазы происходит стимуляция синтеза большого количества гликогена в присутствии высоких концентраций цитоплазматической глюкозы. Избыток гликогена в клетках ведет к печеночному гликогенозу. Нарушения в работе печени с последующим повреждением гепатоцитов ведут к аномальному синтезу печеночных аминотрансфераз, нарушению синтетической функции печени, проявляющейся низким уровнем альбумина и увеличенным протромбиновым временем [1, 3, 4, 7].

Кушингоидные признаки, вероятно, возникают из-за вторичного гипердренокортицизма, возникающего из-за повышения уровня кортизола в сыворотке крови, как контррегуляторного гормона, реагирующего на перепады глюкозы в крови [3, 4].

Лечение синдрома Мориака в первую очередь включает нормализацию гликемического профиля пациента. Данный подход реализуется путем регулярного контроля суточной гликемии портативными глюкометрами с последующей корректировкой доз инъекционного инсулина короткого действия и введением поддерживающих доз пролонгированного инсулина. Непрерывная доставка инсулина и непрерывное измерение уровня глюкозы являются значимым подходом для лечения пациентов с сахарным диабетом 1 типа с целью улучшения клинических результатов [4]. Но не стоит забывать о том, что резкое повышение доз инсулина может привести к быстрому появлению ретинопатии или усугублению уже существующей ретинопатии и нефропатии в течении месяца [7].

Колебания суточного гликемического профиля наиболее выражены у маленьких детей, что также является неблагоприятным для развития синдрома Мориака и других осложнений сахарного диабета 1 типа. В связи с этим в настоящее время наиболее удобным способом проведения заместительной инсулинотерапии является инсулиновая помпа. Непрерывную инфузию инсулина особенно следует рассматривать как вариант лечения, когда интенсивной инсулинотерапии и адекватной диеты с подсчетом хлебных единиц становится недостаточно для остановки прогрессирования заболевания печени и предотвращения дальнейших осложнений [1].

Именно с появлением постоянной инсулинотерапии синдром Мориака стал редким осложнением сахарного диабета 1 типа, так как она позволяет достичь идеальных гликемических показателей у молодых диабетиков [2].

### Клинический случай

Пациент Ч., 21 год, при поступлении в нефрологическое отделение бюджетного медицинского учреждения «Курская областная клиническая больница» предъявлял жалобы на выраженную общую слабость, жажду, уменьшение выделения мочи, выраженные отеки лица, верхних и нижних конечностей, боли в эпигастральной области, головные боли диффузного характера, ухудшение зрения, сонливость, снижение аппетита.

Из анамнеза известно, что в 6-летнем возрасте был зарегистрирован диагноз сахарный диабет 1 типа, по поводу которого проводилась заместительная инсулинотерапия. Пациент рос в социально-неблагополучной семье, где были неудовлетворительные материально-бытовые условия. Семья пациента не проводила регулярного контроля гликемического профиля, диета с подсчетом хлебных единиц не проводилась, ребенок в большей степени был предоставлен сам себе. У врачей наблюдался редко. Проблемы с почками были выявлены в 2012 г., когда пациент обратился в центральную районную больницу по месту жительства с жалобами на общую слабость и

частые головные боли, при обследовании выявили повышение уровня креатина до 220 мкмоль/л. Эндокринологом были даны рекомендации по коррекции инсулинотерапии, нефрологом назначена нефропротективная терапия ингибиторами АПФ. Однако пациент выполнял рекомендации врачей не в полном объеме.

С 16-летнего возраста стал замечать, что в росте отстает от своих сверстников, отсутствует оволосение по мужскому типу (не растут волосы на лице, в подмышечных впадинах) и нет либидо. Однако с этого возраста и до настоящего времени пациент за медицинской помощью не обращался (отсутствуют данные медицинского обследования в амбулаторной карте пациента).

Значительное ухудшение состояния наблюдалось через 5 лет, когда резко стала нарастать общая слабость, жажда, верифицирована гипергликемия 30 ммоль/л, в связи с чем пациент был доставлен бригадой скорой медицинской помощи в Курскую областную клиническую больницу.

При объективном обследовании: общее состояние средней степени тяжести, внешний вид не соответствует возрасту, пациент выглядит на 15 лет. Рост — 148 см, вес — 55 кг, ИМТ = 25,1 кг/м<sup>2</sup>. Цвет кожи и видимых слизистых оболочек бледный, желтушный. Эластичность кожи понижена. Кожа сухая. Признаков оволосения по мужскому типу нет. Подкожно-жировая клетчатка развита неравномерно, с наибольшими отложениями в области лица и живота. Отечность век, лица, конечностей, пастозность кожи. Границы сердца расширены влево. ЧСС = Ps = 90 в мин. Тоны сердца глухие. АД 140/90 мм рт. ст. Язык обложен налетом. Живот мягкий, безболезненный. Печень не выступает из-под края реберной дуги. Симптом поколачивания отрицательный с обеих сторон. Половой жизнью не живёт.

В связи с национальными особенностями семья пациента была против фотосъёмки.

В ходе анализа лабораторных данных были выявлены признаки декомпенсации углеводного обмена и прогрессирования хронической болезни почек:

- микроцитарная гипохромная анемия: гематокрит 18%, гемоглобин 61 г/л, эритроциты  $2,3 \cdot 10^{12}$  /л, ЦП 0,8, МСН 26,1 pg, MCV 78,2 fL, СОЭ 17 мм/ч;
- гипергликемия: глюкоза крови — 24,6 ммоль/л;
- в биохимическом анализе крови: гиперазотемия — мочевины 36,6 ммоль/л, креатинин 1030,8 мкмоль/л; гипопроteinемия — общий белок 49,1 г/л; показатели аминотрансфераз и электролитов плазмы крови в пределах нормы. Незначительное повышение кардиоспецифичных ферментов КФК МВ — 59,7 Ед/л, Тропонин Т — 0,158 нг/л.

В общем анализе мочи наблюдались следующие изменения: удельный вес 1004, прозрачность — мутная, протеинурия — белок 1,12 г/л, лейкоцитурия — лейкоциты 13 – 18 в п/зр, эритроциты 6 – 7 в п/зр, почечный эпителий 1 – 2 в п/зр.

При подсчете скорости клубочковой фильтрации по формуле Кокрофта-Голта показатель составил 7,76 мл/мин, что соответствует терминальной почечной недостаточности, требующей заместительной терапии.

При поступлении в ходе ультразвукового исследования (УЗИ) органов брюшной полости и почек были выявлены диффузные изменения паренхимы печени (эхогенность повышена, эхоструктура мелкозернистая и среднезернистая, однородная). Печень не выступает из-под края реберной дуги. Косой вертикальный размер — 16,7 см; кранио-каудальный размер — 8,4 см. Печёчные протоки не расширены. Холедох 0,6 см. Желчный пузырь без особенностей. Поджелудочная железа не увеличена, эхогенность повышена. Главный панкреатический проток не расширен. Селезенка  $S = 22 \text{ см}^2$ , без очаговой патологии. Почки: правая  $93 \times 49 \text{ мм}$ , т(м) паренхимы — 13 мм, левая  $89 \times 44 \text{ мм}$ , т(м) паренхимы — 12 мм. Уростаза нет. Выраженные диффузные изменения паренхимы обеих почек (эхогенность повышена, акцентированы пирамидки). В брюшной полости определяется свободная жидкость (подпеченочно, паралиенально, в малом тазу) суммарно около 2 л.

УЗИ мочевого пузыря: Мочевой пузырь обычной формы. Объем около 100 мл, стенки неравномерно расширены 6 мм. Содержимое гомогенная взвесь в просвете.

Заключение по результатам электрокардиограммы: ритм синусовый, правильный. RR — 0.76, ЧСС — 79/мин, PQ — 0.16. Дистрофические нарушения в миокарде. Зубец Т отрицательный в отведениях V3 – V6.

Эхокардиография: Диаметр аорты  $C_1B$  — 2,3 (N 2,0 – 3,7). Стенки аорты уплотнены. Створки аортального клапана не изменены, раскрытие 1,4;  $P_{\text{Дак}}$  — 10 мм рт. ст. Размеры левого предсердия — 3,7 (N 1,8 – 3,6). Створки митрального клапана не изменены. Движение створок МК — дискордантное двухфазное. КДР ЛЖ — 4,0 (N до 5,4); КСР — 2,6 (N до 4,04); ФВ ЛЖ — 64% (N 60–70%). ТМЖП 1,2 – 1,3 (N до 0,84). Движение МЖП правильное. ДЗСЛЖ 1,2 (N 0,7 – 1,1). КДР ПЖ 2,4 (N 1,0 – 3,0). Размер правого предсердия  $3,6 \times 4,2$ . Зоны нарушения локальной сократимости ЛЖ не выявлены. Диастолическая функция ЛЖ не нарушена. Жидкости в полости перикарда нет. Допплеркардиография — регургитация: ТК (+; ++), МК (+). Среднее давление в ЛА 12,0 мм рт. ст. Заключение: уплотнение корня аорты, невыраженная трикуспидальная недостаточность, невыраженная гипертрофия миокарда левого желудочка.

Пациент был консультирован урологом, выявлена нейрогенная дисфункция мочевого пузыря по гипотоническому типу с острой задержкой мочи. В связи с этим был установлен уретральный катетер Фолея.

### Обсуждение

У пациента Ч. имелись следующие клиничко-анамнестические и инструментальные данные, позволяющие выставить синдром Мориака:

- низкий рост;
- признаки полового инфантилизма — отсутствие оволосения по мужскому типу и либидо;
- кушингоидный тип распределения подкожно-жировой клетчатки;
- гепатомегалия по данным УЗИ органов брюшной полости.

После проведения комплексного обследования нефрологом совместно с эндокринологами пациенту был поставлен диагноз: Сахарный диабет 1 типа, тяжёлое течение, декомпенсация. Синдром Мориака. Кетонурия. Диабетическая нефропатия, ХБП С5 стадия, прогрессирование. Нефрогенная анемия. Диабетическая автономная кардиоваскулярная нейропатия. Симптоматическая артериальная гипертензия III ст., ГМЛЖ, риск 4, ХСН I, ФК III.

В связи с наличием СКФ ниже 10 мл/мин., повышением креатинина выше 0,6 ммоль/л, наличием выраженного интоксикационного синдрома пациенту проводилась заместительная почечная терапия и коррекция кетоацидоза. С целью коррекции хронической анемии была проведена гемотрансфузия эритроцитарной массы в объёме 259 мл.

С целью лечения основного заболевания пациент получал инсулин короткого действия с учётом показателей гликемического профиля 3 раза в день в дозе 6 – 8 ЕД и инсулин гларгин в дозе 12 – 14 ЕД.

Для лечения сопутствующей сердечной патологии пациенту был рекомендован приём антиагрегантов, ингибиторов АПФ, статинов и бета-блокаторов.

В ходе второго сеанса гемодиализа отмечалось повышение АД до 180/100 мм рт. ст., купированное приемом каптоприла.

На фоне проводимого лечения у больного наблюдалась положительная динамика: активизация пациента, уменьшение интоксикационного и отеочного синдрома. АД снизилось до 130/80 мм рт. ст. Появился собственный диурез до 600 мл/сут.

### Заключение

В настоящее время синдром Мориака встречается достаточно редко. Этот факт напрямую связан с умением привить больному и его семье необходимость регулярного динамического наблюдения с соблюдением назначений по регулярной комплексной инсулинотерапии у пациентов детского возраста с сахарным диабетом 1 типа.

Данный клинический случай говорит о том, что большую роль в течении сахарного диабета и развитии осложнений у ребенка имеет несоблюдение рекомендаций врачей по диетотерапии с подсчетом хлебных единиц, отсутствие регулярного контроля гликемического профиля пациента, следствием чего становится недостаточность заместительной функции инсулинотерапии, ведущая к множественным полисистемным поражениям органов и тканей, которые, как правило, сложно поддаются лечению и значительно ухудшают качество жизни пациента.

**Финансирование.** Исследование не имело спонсорской поддержки.

**Financing.** The study did not have sponsorship.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Conflict of interest.** Authors declares no conflict of interest.

ЛИТЕРАТУРА

1. Kocova M., Milenkova L. Old syndrome-new approach: Mauriac syndrome treated with continuous insulin delivery. // *SAGE Open Med Case Rep.* – 2018. – V.6. DOI: 10.1177/2050313X18785510.
2. Lombardo F., Passanisi S., Gasbarro A., Tuccari G., Ieni A., Salzano G. Hepatomegaly and type 1 diabetes: a clinical case of Mauriac's syndrome. // *Ital J Pediatr.* – 2019. – V.45 (1). – P.3. DOI: 10.1186/s13052-018-0598-2.
3. Panda P.K., Sharawat I.K. Mauriac Syndrome in a Young Child with Diabetes. // *Indian Pediatr.* – 2020. – V.57 (4). – P.379. DOI: 10.1007/s13312-020-1803-0.
4. Pinto M.J.F, Melo N., Flores L., Cunha F. Mauriac Syndrome: A Rare Complication of Type 1 Diabetes Mellitus. // *Eur J Case Rep Intern Med.* – 2018. – V.5 (12). DOI: 10.12890/2018\_000969.
5. Mitchell D.M. Growth in patients with type 1 diabetes. // *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes.* – 2017. – V.24. – N.1. – P. 67-72. DOI: 10.1097/MED.0000000000000310.
6. MacDonald M.J., Hasan N.M., Ansari I.U., Longacre M.J., Kendrick M.A., Stoker S.W. Discovery of a Genetic Metabolic Cause for Mauriac Syndrome in Type 1 Diabetes. // *Diabetes.* – 2016. – V. 65 (7). – P.2051–2059. DOI: 10.2337/db16-0099.
7. Patita M., Nunes G., Alves de Matos A., Coelho H., Fonseca C., Fonseca J. Mauriac Syndrome: A Rare Hepatic Glycogenesis in Poorly Controlled Type 1 Diabetes. // *GE Port J Gastroenterol.* – 2019. – V.26 (5) – P.370-374. DOI: 10.1159/000496094.

Информация об авторах

**Суровцева Анна Юрьевна**, студентка 5 курса лечебного факультета, Курский государственный медицинский университет, Курск, Россия. ORCID: 0000-0002-0194-050X. E-mail: kitanytasu@yandex.ru.

**Хардикова Елена Михайловна**, к.м.н., доцент кафедры внутренних болезней №1, Курский государственный медицинский университет, Курск, Россия. ORCID: 0000-0001-8317-322X. E-mail: rx-elena@yandex.ru.

**Степченко Марина Александровна**, д.м.н., профессор кафедры внутренних болезней №1, Курский государственный медицинский университет, Курск, Россия. ORCID: 0000-0002-7105-7501.

Вклад авторов

Все представленные авторы внесли существенный вклад в концепцию и дизайн исследования, получение, анализ данных и их интерпретацию; принимали участие в написании статьи или существенной переработке ее важного научного и интеллектуального содержания; окончательном утверждении версии для публикации.

Все представленные авторы согласны нести ответственность за все аспекты работы и гарантировать соответствующее рассмотрение и решение вопросов, связанных с точностью и добросовестностью всех частей работы.

Получено / Received: 23.04.2021

Принято к печати / Accepted: 28.05.2021

REFERENCES

1. Kocova M., Milenkova L. Old syndrome-new approach: Mauriac syndrome treated with continuous insulin delivery. *SAGE Open Med Case Rep.* 2018;6. DOI: 10.1177/2050313X18785510.
2. Lombardo F., Passanisi S., Gasbarro A., Tuccari G., Ieni A., Salzano G. Hepatomegaly and type 1 diabetes: a clinical case of Mauriac's syndrome. *Ital J Pediatr.* 2019;45(1):3. DOI: 10.1186/s13052-018-0598-2.
3. Panda P.K., Sharawat I.K. Mauriac Syndrome in a Young Child with Diabetes. *Indian Pediatr.* 2020;57(4):379. DOI: 10.1007/s13312-020-1803-0.
4. Pinto M.J.F, Melo N., Flores L., Cunha F. Mauriac Syndrome: A Rare Complication of Type 1 Diabetes Mellitus. *Eur J Case Rep Intern Med.* 2018;5(12). DOI: 10.12890/2018\_000969.
5. Mitchell D.M. Growth in patients with type 1 diabetes. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes.* 2017;24(1):67-72. DOI: 10.1097/MED.0000000000000310.
6. MacDonald M.J., Hasan N.M., Ansari I.U., Longacre M.J., Kendrick M.A., Stoker S.W. Discovery of a Genetic Metabolic Cause for Mauriac Syndrome in Type 1 Diabetes. *Diabetes.* 2016;65(7):2051–2059. DOI: 10.2337/db16-0099.
7. Patita M., Nunes G., Alves de Matos A., Coelho H., Fonseca C., Fonseca J. Mauriac Syndrome: A Rare Hepatic Glycogenesis in Poorly Controlled Type 1 Diabetes. *GE Port J Gastroenterol.* 2019;26(5):370-374. DOI: 10.1159/000496094.

Information about the authors

**Surovtseva Anna Yurievna**, 5th year student of the medical faculty, Kursk State Medical University, Kursk, Russia. ORCID: 0000-0002-0194-050X. E-mail: kitanytasu@yandex.ru.

**Khardikova Elena Mikhailovna**, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Internal Diseases №1, Kursk State Medical University, Kursk, Russia. ORCID: 0000-0001-8317-322X. E-mail: rx-elena@yandex.ru.

**Stepchenko Marina Aleksandrovna**, Dr. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Internal Diseases №1, Kursk State Medical University, Kursk, Russia. ORCID: 0000-0002-7105-7501.

Authors' contribution

All presented authors made significant contributions to the concept and design of the study, data acquisition, analysis and interpretation; took part in the writing of the article or significant revision of its important scientific and intellectual content; final approval of the version for publication.

All submitted authors agree to be responsible for all aspects of the work and to ensure appropriate consideration and resolution of issues related to the accuracy and conscientiousness of all parts of the work.