

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

2018 год

Архивъ  
внутренней  
медицины

The Russian Archives  
of Internal Medicine

ТОМ 8

№ 6



РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

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

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

Редакционная коллегия

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

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

**Бойцов Сергей Анатольевич** — д.м.н., профессор, член-корреспондент РАН, РКНПК Минздрава РФ (Москва, Россия)  
**Васюк Юрий Александрович** — д.м.н., профессор, МГМСУ имени А.И. Евдокимова (Москва, Россия)  
**Игнатенко Григорий Анатольевич** — д.м.н., профессор, член-корреспондент НАМН Украины, Донецкий национальный медицинский университет им. М. Горького (Донецк, Украина)  
**Мазуров Вадим Иванович** — д.м.н., профессор, академик РАН, СЗГМУ им. И.И. Мечникова (Санкт-Петербург, Россия)  
**Малеев Виктор Васильевич** — д.м.н., профессор, академик РАН, ЦНИИ эпидемиологии Минздрава РФ (Москва, Россия)  
**Насонов Евгений Львович** — д.м.н., профессор, академик РАН, НИИР им. В.А. Насоновой (Москва, Россия)  
**Никитин Юрий Петрович** — д.м.н., профессор, академик РАН, НИИ терапии СО РАН (Новосибирск, Россия)  
**Скворцова Вероника Игоревна** — д.м.н., профессор, член-корреспондент РАН, Министерство здравоохранения РФ (Москва, Россия)  
**Терентьев Владимир Петрович** — д.м.н., профессор, РостГМУ Минздрава России (Ростов-на-Дону, Россия)  
**Трошина Екатерина Анатольевна** — д.м.н., профессор, член-корреспондент РАН, Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии (Москва, Россия)  
**Тюрин Владимир Петрович** — д.м.н., профессор, Национальный медико-хирургический центр им. Н.И. Пирогова (Москва, Россия)  
**Федосеев Глеб Борисович** — д.м.н., профессор, член-корреспондент РАН, СЗГМУ им. И.И. Мечникова (Санкт-Петербург, Россия)  
**Хохлов Александр Леонидович** — д.м.н., профессор, член-корреспондент РАН, Ярославский государственный медицинский университет (Ярославль, Россия)  
**Шляхто Евгений Владимирович** — д.м.н., профессор, академик РАН, ФМИЦ им. В.А. Алмазова Минздрава РФ (Санкт-Петербург, Россия)

Научно-практический журнал для работников здравоохранения

Включён в Перечень ведущих рецензируемых периодических изданий ВАК Минобрнауки РФ

УЧРЕДИТЕЛЬ И ИЗДАТЕЛЬ

Общество с ограниченной ответственностью «Синапс»  
 107076, Москва, ул. Короленко, д.3А, офис 18Б  
 Тел.: (495) 777-41-17  
 E-mail: info@medarhive.ru

ГЕНЕРАЛЬНЫЙ ДИРЕКТОР

Чернова Ольга Александровна  
 o\_chernova@medarhive.ru

АДРЕС РЕДАКЦИИ

107076, Москва, ул. Короленко, д.3А, офис 18Б  
 Тел.: (495) 777-41-17

Научный консультант

Федоров Илья Германович, к.м.н., доцент,  
 РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России (Москва, Россия)

Верстка

Виталий Котов

Отдел распространения и рекламы

Бакулина Аделя  
 reklama@medarhive.ru

Тираж 3000 экземпляров.

Издание зарегистрировано в Федеральной службе по надзору в сфере связи, информационных технологий и массовых коммуникаций (Роскомнадзор).

Свидетельство о регистрации  
 ПИ № ФС77-45961 от 26 июля 2011 г.

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

Отпечатано в типографии «Onebook.ru»

ООО «Сам Полиграфист»

г. Москва, Волгоградский проспект, д. 42, корп. 5  
 www.onebook.ru

Ⓐ авторский материал

Ⓟ публикации на правах рекламы

Контент доступен под лицензией  
 Creative Commons Attribution 4.0 License.

Журнал включен в Российский индекс научного цитирования (РИНЦ)

Статьи журнала представлены в Российской универсальной научной электронной библиотеке www.elibrary.ru

Подписной индекс в каталоге «Почта России» 87732

DOI: 10.20514/2226-6704-2018-6



THE RUSSIAN ARCHIVES  
 OF INTERNAL MEDICINE

www.medarhive.ru

ДЕКАБРЬ 2018 (№ 6(44))

## THE EDITORIAL BOARD

**EDITOR-IN-CHIEF** — **Ilchenko Ludmila Yurievna** — Dr. Sci. (Med.), prof., the Pirogov Russian National Research Medical University (Moscow, Russia)  
**DEPUTY EDITOR-IN-CHIEF** — **Bylova Nadezda Alexandrovna** — Cand. Sci. (Med.), assistant professor, the Pirogov Russian National Research Medical University (Moscow, Russia)

## The Editorial Board

**Adasheva Tatyana Vladimirovna** — Dr. Sci. (Med.), prof., A.I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry (Moscow, Russia)  
**Ayanabekova Bayan Alkenovna** — Dr. Sci. (Med.), prof., Medical University of Astana (Kazakhstan, Almaty)  
**Vatutin Nikolay Tikhonovich** — Dr. Sci. (Med.), prof., M. Gorky Donetsk National Medical University (Donetsk, Ukraine)  
**Vinogradsky Boris** — Dr. Sci. (Med.), University Hospitals Cleveland Medical Center (Cleveland, USA)  
**Gendlin Gannadiy Efimovich** — Dr. Sci. (Med.), prof., the Pirogov Russian National Research Medical University (Moscow, Russia)  
**Dvoretzky Leonid Ivanovich** — Dr. Sci. (Med.), prof., the I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Moscow, Russia)  
**Zaugolnikova Tatyana Vasilievna** — Cand. Sci. (Med.), assistant professor, the I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Moscow, Russia)  
**Karabinenko Alexandr Alexandrovich** — Dr. Sci. (Med.), prof., the Pirogov Russian National Research Medical University (Moscow, Russia)  
**Karpov Igor Aleksandrovich** — Dr. Sci. (Med.), prof., Belarusian State Medical University (Minsk, Belarus)  
**Maliavin Andrey Georgievich** — Dr. Sci. (Med.), prof., A.I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry (Moscow, Russia)  
**Matveevskii Alexander S.** — Cand. Sci. (Med.), assistant professor, Tampa General Hospital (Tampa, USA)  
**Medvedev Vladimir Ernestovich** — Cand. Sci. (Med.), assistant professor, the People's Friendship University of Russian (Moscow, Russia)  
**Mikhin Vadim Petrovich** — Dr. Sci. (Med.), prof., the Kursk state medical university (Kursk, Russia)  
**Nikitin Igor Gennadiyevich** — Dr. Sci. (Med.), prof., the Pirogov Russian National Research Medical University (Moscow, Russia)  
**Nikiforov Victor Sergeevich** — Dr. Sci. (Med.), prof., the North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov (Saint-Petersburg, Russia)  
**Oynotkinova Olga Shonkorovna** — Dr. Sci. (Med.), prof., the Pirogov Russian National Research Medical University (Moscow, Russia)  
**Sayfutdinov Rustam Ilkhamovich** — Dr. Sci. (Med.), prof., the Orenburg State Medical University (Orenburg, Russia)  
**Statsenko Mikhail Evgenyevich** — Dr. Sci. (Med.), prof., the Volgograd State Medical University (Volgograd, Russia)  
**Tkachyova Olga Nikolaevna** — Dr. Sci. (Med.), prof., Russian Gerontology Clinical Research Center the Pirogov Russian National Research Medical University (Moscow, Russia)  
**Chesnikova Anna Ivanovna** — Dr. Sci. (Med.), prof., the Rostov State Medical University (Rostov-on-Don, Russia)  
**Yagoda Alexander Valentinovich** — Dr. Sci. (Med.), prof., the Stavropol State Medical University (Stavropol, Russia)  
**Yakushin Sergey Stepanovich** — Dr. Sci. (Med.), prof., the Ryazan State Medical University named after academician I.P. Pavlov (Ryazan, Russia)

## EDITORIAL COUNCIL

**Boitsov Sergey Anatolievich** — Dr. Sci. (Med.), prof., Corresponding Member, Russian Academy of Sciences, Russian cardiology research and production complex, Ministry of Health of the Russian Federation (Moscow, Russia)  
**Vasyuk Yury Alexandrovich** — Dr. Sci. (Med.), prof., the Moscow State Medical and Dental University (Moscow, Russia)  
**Ignatenko Grigory Anatolievich** — Dr. Sci. (Med.), prof., Corresponding Member of the NAMS of Ukraine, Donetsk National Medical University. M. Gorky (Donetsk, Ukraine)  
**Mazurov Vadim Ivanovich** — Dr. Sci. (Med.), prof., Academician of the Russian Academy of Sciences, the North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov (Saint-Petersburg, Russia)  
**Maleev Victor Vasilyevich** — Dr. Sci. (Med.), prof., Academician of the Russian Academy of Science, professor, the Central Research Institute for Epidemiology (Moscow, Russia)  
**Nasonov Evgeny Lvovich** — Dr. Sci. (Med.), Academician of the Russian Academy of Sciences, the Institute of rheumatology of the Russian Academy of Medical Science (Moscow, Russia)  
**Nikitin Yury Petrovich** — Dr. Sci. (Med.), prof., Academician of the Russian Academy of Sciences, the Siberian Branch of the Russian Academy of Science (Novosibirsk, Russia)  
**Skvortsova Veronika Igorevna** — Dr. Sci. (Med.), prof., Corresponding Member, Russian Academy of Sciences, the Russian Ministry of Health (Moscow, Russia)  
**Terentyev Vladimir Petrovich** — Dr. Sci. (Med.), prof., the Rostov State Medical University (Rostov-on-Don, Russia)  
**Troshina Ekaterina Anatolievna** — Dr. Sci. (Med.), prof., Corresponding Member, Russian Academy of Sciences, National medical Research Center of Endocrinology (Moscow, Russia)  
**Tyurin Vladimir Petrovich** — Dr. Sci. (Med.), prof., the National medical and surgical center of N.I. Pirogov (Moscow, Russia)  
**Fedoseev Gleb Borisovich** — Dr. Sci. (Med.), prof., Corresponding Member, Russian Academy of Sciences, the North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov (Saint-Petersburg, Russia)  
**Khokhlov Alexander Leonidovich** — Dr. Sci. (Med.), prof., Corresponding Member, Russian Academy of Sciences, the Yaroslavl state medical university (Yaroslavl, Russia)  
**Shlyakhto Evgeny Vladimirovich** — Dr. Sci. (Med.), prof., Academician of the Russian Academy of Science, the Federal Almazov North-West Medical Research Centre (Saint-Petersburg, Russia)

Scientific and practical journal for health professionals

Included the List of the Russian reviewed scientific magazines in which the main scientific results of theses on competition of academic degrees of the doctor and candidate of science have to be published.



THE RUSSIAN ARCHIVES OF INTERNAL MEDICINE

www.medarhive.ru

DECEMBER 2018 (№ 6(44))

## FOUNDER AND PUBLISHER

«SYNAPSE» LLC  
 107076, Moscow, Korolenko str., 3A, of. 18B  
 info@medarhive.ru

## CHIEF EXECUTIVE OFFICER

Chernova Olga Alexandrovna  
 o\_chernova@medarhive.ru

## JOURNAL EDITORIAL OFFICE

107076, Moscow, Korolenko str., 3A, of. 18B  
 Phone: +7(495)777-41-17

## SCIENTIFIC CONSULTANTS

Fedorov Ilya Germanovich — Cand. Sci. (Med.), assistant professor, the Pirogov Russian National Research Medical University (Moscow, Russia)

## PAGE-PROOFS

Kotov Vitaly

## ADVERTISING

Bakulina Adelya  
 reklama@medarhive.ru

Circulation 3000 exemplars

It is registered by state committee of the Russian Federation on the press

The certificate on registration of mass media ПИ № ФС77-45961, 26 July 2011

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

## Printed «Onebook.ru»

«Sam Poligrafist»  
 Moscow, Volgograd Prospect, 42-5  
 www.onebook.ru

This work is licensed under a Creative Commons Attribution 4.0 License.

Ⓐ copyrighted material

Ⓟ as advertising publishing

The journal is included in Russia Science Citation Index (RSCI)

Journal data are published on website of Russian General Scientific Electronic Library www.elibrary.ru

Subscription index in the catalogue «Russian Post» 87732

DOI: 10.20514/2226-6704-2018-6

# СОДЕРЖАНИЕ

## ОБЗОРНЫЕ СТАТЬИ

*Т.В. Кожанова, Е.В. Неудахин,  
С.С. Жилина, Т.И. Мещерякова, А.А. Абрамов,  
Е.Н. Лукаш, А.Г. Притыко*  
Генетическая предрасположенность  
к развитию атеросклероза ..... 407

*И.Т. Муркамилов, И.С. Сабиров,  
Ж.А. Муркамилова, В.В. Фомин,  
А.И. Сабирова, К.А. Айтбаев, Б.Ж. Иманов,  
Н.А. Реджапова, Ф.А. Юсупов*  
Стратификация нефро-церебрального и  
сердечно-сосудистого риска при хронических  
гломерулонефритах (обзор литературы) ..... 418

*М.М. Шаповалова, А.В. Будневский,  
А.А. Кравченко, Е.С. Дробышева, Е.С. Овсянников*  
Патогенез, современные аспекты  
профилактики и терапии антибиотик-  
ассоциированной диареи ..... 424

## ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

*Н.Н. Зверева, В.А. Кадышев, Р.Ф. Сайфуллин,  
С.В. Сметанина, М.А. Сайфуллин*  
Лихорадка денге в практике врача скорой  
медицинской помощи ..... 430

*Е.С. Бобылева, А.Ю. Горбунов,  
О.И. Стародубцева, Я.М. Вахрушев*  
Медико-статистическая характеристика  
заболеваемости пневмонией в Удмуртской  
Республике ..... 438

*А.А. Груздева, Е.А. Харитонова, Е.А. Мотылева,  
М.В. Ильин, Д.Л. Мушников*  
Результаты интегральной оценки потенциала  
образа жизни больных артериальной  
гипертензией с разным уровнем  
результативности лечения ..... 444

*С.С. Бондарь, И.В. Терехов,  
В.К. Парфенюк, Н.В. Бондарь,  
В.С. Никифоров*  
Взаимосвязь тиолового статуса и компонентов  
сигнальных путей, регулирующих воспаление  
у реконвалесцентов внебольничной  
пневмонии ..... 451

*Я.М. Вахрушев, Н.А. Хохлачева,  
М.В. Мосеева, Н.Н. Глазырина,  
А.В. Быстрова*  
Значение морфометрического исследования  
желчи в ранней диагностике желчного  
камнеобразования ..... 458

*С.М. Цвингер, А.В. Говорин,  
Е.Н. Романова, О.О. Портянникова*  
Факторы риска поражения сердечно-  
сосудистой системы у больных первичным  
остеоартрозом с выявленным атеросклерозом  
коронарных артерий ..... 464

*Г.Г. Багирова, Е.В. Лыгина,  
С.С. Якушин, М.И. Козьминская*  
Эффективность ведения больных  
ревматоидным артритом при помощи  
Интернет-портала самоконтроля активности  
заболевания ..... 469

## РАЗБОР КЛИНИЧЕСКИХ СЛУЧАЕВ

*Н.С. Гаврилина, Л.Ю. Ильченко,  
И.Г. Федоров, И.Г. Никитин*  
Сочетание ожирения и трофологической  
недостаточности у пациента с хроническим  
алкогольным панкреатитом  
(клинический случай) ..... 475

*Н.Т. Ватулин, Е.С. Гасендич, Е.И. Иофе*  
Случай приобретенной коагулопатии ..... 480

С 2016 ГОДА СТАТЬИ В ЖУРНАЛ ПРИНИМАЮТСЯ ЧЕРЕЗ РЕДАКЦИОННУЮ ПЛАТФОРМУ:

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

НОВЫЕ ПРАВИЛА ПУБЛИКАЦИИ АВТОРСКИХ МАТЕРИАЛОВ (2017):

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

# CONTENT

## REVIEW ARTICLES

*T.V. Kozhanova, E.V. Neudakhin,  
S.S. Zhilina, T.I. Mescheryakova,  
A.A. Abramov, E.N. Lukash, A.G. Prityko*  
The genetic susceptibility to atherosclerosis ..... 407

*I.T. Murkamilov, I.S. Sabirov, Zh.A. Murkamilova  
V.V. Fomin, A.I. Sabirova, K.A. Aitbaev,  
B.Zh. Imanov, N.A. Redzhapova, F.A. Yusupov*  
Stratification of nephro-cerebral and  
cardiovascular risk in chronic glomerulonephritis  
(literature review) ..... 418

*M.M. Shapovalova, A.V. Budnevsky,  
A.Ya. Kravchenko, E.S. Drobysheva,  
E.S. Ovsyannikov*  
Pathogenesis, actual aspects of prevention and  
treatment of the antibiotic-associated diarrhea ..... 424

## ORIGINAL ARTICLE

*N.N. Zvereva, V.A. Kadyshchev, R.F. Sayfullin,  
S.V. Smetanina, M.A. Sayfullin*  
Denge fever in emergency medical practice ..... 430

*E.S. Bobyleva, A.Yu. Gorbunov,  
O.I. Starodubtseva, Ya.M. Vakhrushev*  
The medic-statistical characteristic incidence  
of pneumonia in the Udmurt Republic ..... 438

*A.A. Gruzdeva, E.A. Kharitonova,  
E.A. Motyleva, M.V. Ilyin, D.L. Mushnikov*  
Results of the integrated assessment of the  
potential of lifestyle of patients with arterial  
hypertension with different level of treatment  
performance ..... 444

*S.S. Bondar, I.V. Terekhov, V.K. Parfenyuk,  
N.V. Bondar, V.S. Nikiforov*  
The relationship of thiol status, and components  
of signaling pathways that regulate inflammation  
in convalescents with community-acquired  
pneumonia ..... 451

*Ya.M. Vakhrushev, N.A. Khokhlacheva,  
M.V. Moseeva, N.N. Glazyrina, A.V. Bystrova*  
The importance of the morphometric research  
of bile in Early diagnostics of bilious stone  
formation ..... 458

*S.M. Tsvinger, A.V. Govorin,  
O.O. Portyannikova, E.N. Romanova*  
Risk factors of damage of the cardiovascular  
system in patients with primary osteoarthritis  
with identified coronary atherosclerosis ..... 464

*G.G. Bagirova, E.V. Lygina,  
S.S. Yakushin, M.I. Kozminskaya*  
The assessment of efficacy and of safety using  
self-monitoring of disease activity via internet  
portal in the management of patients with  
rheumatoid arthritis ..... 469

## ANALYSIS OF CLINICAL CASES

*N.S. Gavrilina, L.Yu. Ilchenko,  
I.G. Fedorov, I.G. Nikitin*  
Combination of obesity and malnutrition at  
a patient with chronic alcoholic pancreatitis  
(case report) ..... 475

*M.T. Vatutin, E.S. Gasendich,  
E.I. Iofe*  
Case of acquired coagulopathy ..... 480

SINCE 2016, ARTICLES IN THE JOURNAL HAVE BEEN ACCEPTED  
THROUGH THE EDITORIAL PLATFORM:

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

NEW GUIDELINES OF PUBLICATION FOR AUTHORS OF ARTICLES (2017):

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

Т.В. Кожанова\*<sup>1,2</sup>, Е.В. Неудахин<sup>1,2</sup>, С.С. Жилина<sup>1,2</sup>,  
Т.И. Мещерякова<sup>1</sup>, А.А. Абрамов<sup>1</sup>, Е.Н. Лукаш<sup>1</sup>, А.Г. Притыко<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>— ГБУЗ «НПЦ специализированной медицинской помощи детям имени В.Ф. Войно-Ясенецкого ДЗМ», Москва, Россия

<sup>2</sup>— ГБОУ ВПО Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова МЗ РФ, Москва, Россия

## ГЕНЕТИЧЕСКАЯ ПРЕДРАСПОЛОЖЕННОСТЬ К РАЗВИТИЮ АТЕРОСКЛЕРОЗА

T.V. Kozhanova\*<sup>1,2</sup>, E.V. Neudakhin<sup>1,2</sup>, S.S. Zhilina<sup>1,2</sup>,  
T.I. Mescheryakova<sup>1</sup>, A.A. Abramov<sup>1</sup>, E.N. Lukash<sup>1</sup>, A.G. Prityko<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>— St. Luka Scientific and Practical Center of Specialized Medical Care for Children, Department of Health, Moscow, Russia

<sup>2</sup>— Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

## THE GENETIC SUSCEPTIBILITY TO ATHEROSCLEROSIS

### Резюме

Атеросклероз представляет собой комплексное мультифакторное заболевание средних и крупных артерий, в котором задействованы множественные генетические и экологические факторы. Атеросклероз — главная причина смертности и инвалидности в развитых странах, в то время как в развивающихся странах заболеваемость данной патологией растет быстро. Достижения в области лабораторной генетики показали, что генетические нарушения значительно влияют на восприимчивость к атеросклеротическим поражениям сосудов. В последние годы выявлено большое количество генов-кандидатов, генетических полиморфизмов и локусов восприимчивости, связанных с атеросклерозом, и их число быстро растет. В последние годы неизбежно возрастает существенный интерес к идентификации дополнительных факторов генетического риска для атеросклероза. В последние годы было проведено большое количество генетических исследований с целью доказательства генетического воздействия на атеросклеротический процесс. Быстрый прогресс в секвенировании генома человека и молекулярно-генетические методы помогли в определении локусов восприимчивости и связанных с ними генов-кандидатов с атеросклерозом и сопутствующими заболеваниями. Ассоциация большого количества генов восприимчивости с атеросклерозом отражает огромную комплексность заболевания. Множественные факторы, включая эндотелиальную дисфункцию, дефекты в липидном метаболизме, воспаление и иммунные ответы, окислительный стресс, клеточная пролиферация, ремоделирование тканей и гемостатические дефекты участвуют в патогенезе атеросклероза. В этом обзоре мы фокусируем внимание и обсуждаем некоторые из основных генов-кандидатов и генетических полиморфизмов, связанных с атеросклеротическими повреждениями у человека.

**Ключевые слова:** атеросклероз, ген, полиморфизм, генетическое исследование

**Для цитирования:** Кожанова Т.В., Неудахин Е.В., Жилина С.С., Мещерякова Т.И., Абрамов А.А., Лукаш Е.Н., Притыко А.Г. ГЕНЕТИЧЕСКАЯ ПРЕДРАСПОЛОЖЕННОСТЬ К РАЗВИТИЮ АТЕРОСКЛЕРОЗА. Архивъ внутренней медицины. 2018; 8(6): 407-417. DOI: 10.20514/2226-6704-2018-8-6-407-417

### Abstract

Atherosclerosis is a complex multifocal arterial disease involving interactions of multiple genetic and environmental factors. Atherosclerosis is the main cause of death and disability in developed countries, while in developing countries the incidence of this pathology is growing rapidly. Advances in techniques of molecular genetics have revealed that genetic polymorphisms significantly influence susceptibility to atherosclerotic vascular diseases. A large number of candidate genes, genetic polymorphisms and susceptibility loci associated with atherosclerotic diseases have been identified in recent years and their number is rapidly increasing. In recent years, there is significant interest in identifying additional factors of genetic risk for atherosclerosis. In recent years, a large number of genetic studies have been carried out to prove the genetic effect on the atherosclerotic process. Rapid progress in the sequencing of the human genome and molecular genetic methods have helped in the definition of susceptibility loci and associated candidate genes with atherosclerosis and concomitant diseases. The association of a large number of susceptibility genes with

\*Контакты/Contacts. E-mail: vkozhanov@bk.ru

atherosclerosis reflects the enormous complexity of the disease. Multiple factors, including endothelial dysfunction, lipid metabolism defects, inflammation and immune responses, oxidative stress, cell proliferation, tissue remodeling and hemostatic defects are involved in the pathogenesis of atherosclerosis. In this review we focus and discuss on some of the major candidate genes and genetic polymorphisms associated with human atherosclerotic vascular diseases.

**Key words:** *atherosclerosis, gene, polymorphisms, genetic testing*

**For citation:** Kozhanova T.V., Neudakhin E.V., Zhilina S.S., Mescheryakova T.I., Abramov A.A., Lukash E.N., Prityko A.G. THE GENETIC SUSCEPTIBILITY TO ATHEROSCLEROSIS. The Russian Archives of Internal Medicine. 2018; 8(6): 407-417. [In Russian]. DOI: 10.20514/2226-6704-2018-8-6-407-417

DOI: 10.20514/2226-6704-2018-8-6-407-417

АВС — аденозинтрифосфат-связывающие транспортеры, apoB — аполипопротеин В, apoE — аполипопротеин Е, СРБ — С-реактивный белок, eNOS — эндотелиальная NO-синтаза, MMP — матричные металлопротеиназы, NO — оксид азота, АГ — артериальная гипертензия, ИМ — инфаркт миокарда, ЛПВП — липопротеины высокой плотности, ЛПНП — липопротеины низкой плотности, ЛПОНП — липопротеины с очень низкой плотностью, НАДН — никотинамидадениндинуклеотид, НАДФН — никотинамидадениндинуклеотид-фосфат, СГХ — семейная гиперхолестеринемия, СКГ — семейная комбинированная гиперлипидемия, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, ТГ — триглицериды, ХС — холестерин

## Введение

Атеросклероз представляет собой комплексное мультифакторное заболевание средних и крупных артерий, в котором задействованы множественные генетические и экологические факторы. Атеросклероз — главная причина смертности и инвалидности в развитых странах, в то время как в развивающихся странах заболеваемость данной патологией растет быстро [4, 2]. Атеросклероз может вызвать стеноз или окклюзию артерий и является основной патологией при заболевании коронарной артерии, периферических артерий и сонной артерии. Аналогично, атеросклероз в брыжеечной и почечной артериях может приводить к ишемии в брыжейке и почках, соответственно. Кроме того, атеросклероз может также приводить к аневризмам в артериях.

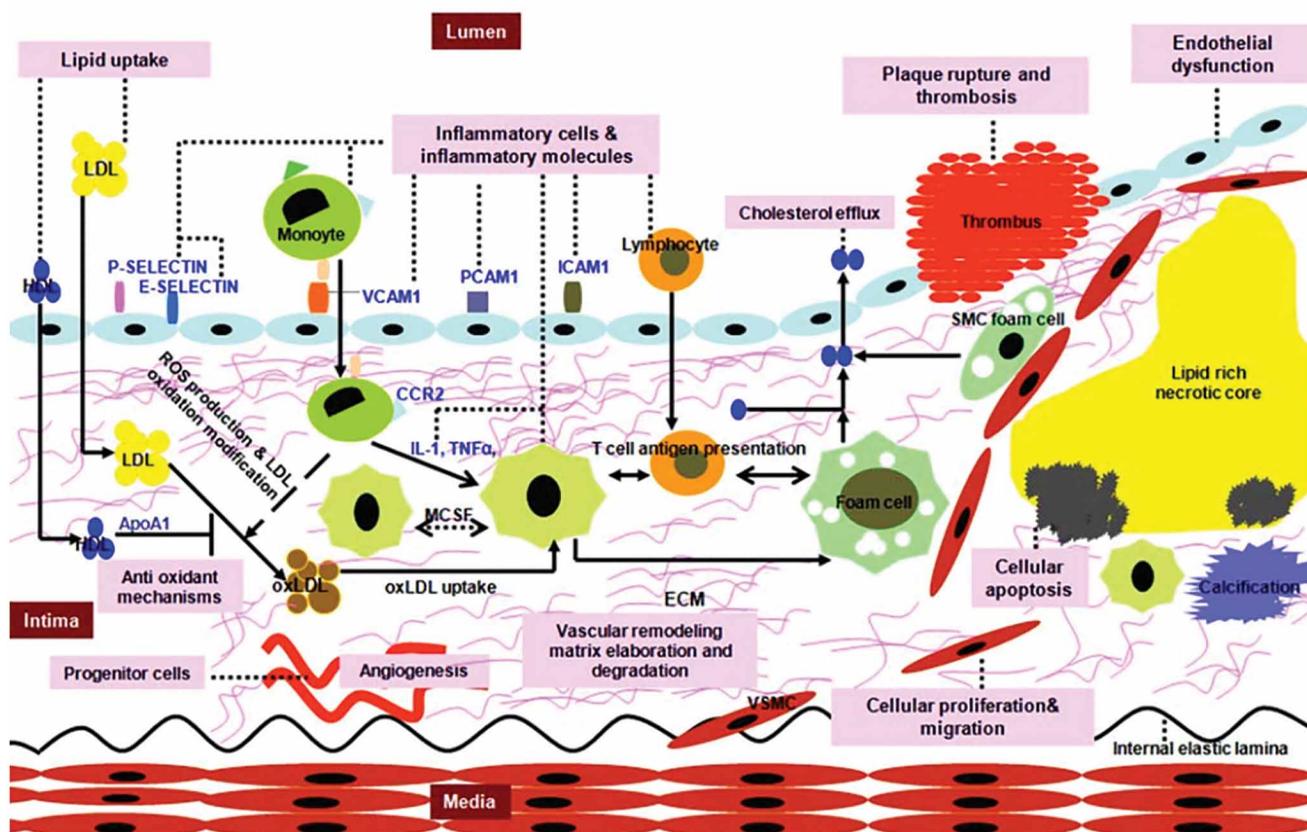
Принимая во внимание тот факт, что клинические проявления сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), таких как инфаркт миокарда (ИМ), инсульт и заболевания периферических сосудов, проявляются в среднем возрасте, процесс атерогенеза может начаться и в раннем детстве. Результаты многочисленных эпидемиологических исследований свидетельствуют, что основные конституциональные факторы риска ССЗ, такие как атерогенные дислипидемии, артериальная гипертензия (АГ), избыточная масса тела, сахарный диабет, отягощенный наследственный анамнез существуют или формируются в детском возрасте и имеют генетическую основу [2]. Внешние, или средовые, факторы риска ССЗ, такие как курение, гиподинамия, стрессовые ситуации, начинают действовать также с детского возраста, и тесно связаны с конституциональными факторами, при чем роль их не менее важна, нежели роль конституциональных факторов [3].

Эндотелиальная дисфункция, воспаление, нарушенный метаболизм липопротеина и гомоцистеина, а также дисфункциональная коагуляция и фибринолиз (рис. 1), как известно, играют важную роль в развитии атеросклеротических поражений

(рис. 1) [4]. Связь между генами и атеросклерозом является комплексной с наследственным компонентом сердечно-сосудистых заболеваний в большинстве популяций варьируя от 40 до 60%, и на большинство сердечно-сосудистых нарушений влияют взаимодействия между множественными генами и факторами окружающей среды [5].

Достижения в области лабораторной генетики показали, что генетические нарушения значительно влияют на восприимчивость к атеросклеротическим поражениям сосудов. В последние годы выявлено большое количество генов-кандидатов, генетических полиморфизмов и локусов восприимчивости, связанных с атеросклерозом, и их число быстро растет, что, в свою очередь, приводит к существенному росту интереса к идентификации дополнительных факторов генетического риска для атеросклероза, и инициации проведения большого количества генетических исследований с целью доказательства генетического воздействия на атеросклеротический процесс [6].

Наследственные нарушения липидного обмена являются главенствующими и значительно способствуют развитию атеросклероза, являясь патологической основой ССЗ [7]. Хотя субклинический атеросклероз можно обнаружить в очень раннем возрасте, связанные с ССЗ события, такие как сердечный приступ и инсульт, редки у детей и подростков. Опубликованные исследования убедительно показали, что: (1) процесс атерогенеза начинается в детском возрасте; (2) факторы риска, включая повышенные уровни холестерина, в детском возрасте, сохраняются у взрослых и связаны с умеренным и высоким риском развития ССЗ; и (3) у лиц с генетической дислипидемией, факторы риска ускоряют развитие ССЗ. Формирование такой уязвимой по риску развития атеросклеротических повреждений сосудов группы детей создаст возможность предотвратить развитие преждевременных состояний, связанных с ССЗ путем эффективного управления генетическими и приобретенными факторами риска [8].



**Рисунок 1.** Ключевые молекулярные и клеточные механизмы, участвующие в атерогенезе [9]  
**Figure 1.** Key molecular and cellular mechanisms involved in atherogenesis [9]

В этом обзоре рассматриваются основные гены восприимчивости и генетические полиморфизмы, связанные с атеросклеротическими сосудистыми расстройствами.

## Гены, ассоциированные с метаболизмом липидов

Группу риска угрожаемых по развитию атеросклероза составляют дети, у которых имеет место повышение уровня холестерина (ХС), липопротеинов низкой плотности (ЛПНП), его апопротеина В, а также сочетанное повышение уровня триглицеридов (ТГ) и снижение уровня липопротеинов высокой плотности (ЛПВП).

Показатели уровня липопротеинов в крови и заболевания, связанные с расстройствами липидного обмена, тесно связаны с началом и прогрессированием атеросклероза.

Среди различных наследственно обусловленных генетических причин атеросклероза выделяют моногенные формы наследственных гиперлипидемий (семейные гиперлипидемии, OMIM #143890) [10], для которых характерно раннее развития ССЗ. При моногенных формах нарушения обмена липидов была установлена корреляционная связь между по-

лиморфизмами в нескольких группах генов, участвующих в метаболизме липидов и атеросклерозе [11].

## Метаболизм ЛПНП

Высокий уровень ЛПНП связан с повышенным риском развития атеросклероза и, следовательно, гены, которые влияют на метаболизм липопротеинов и уровень ЛПНП, вовлечены в патогенез атеросклероза [12].

Семейство генов рецептора липопротеинов низкой плотности (*LDLR*) состоит из гена *LDLR*, гена рецептора липопротеинов с очень низкой плотностью (ЛПОНП — *VLDLR*); белка, связанного с рецептором липопротеинов (*LRP*), *LRP4b*, мегалин/*LRP2*, множественного эпидермального фактора роста, содержащий белок 7 (*MEGF7*)/*LRP4*, *LRP5*, *LRP6* и аполипопротеина E-рецептор 2 (*apoER2*)/*LRP8* [13].

Семейная гиперхолестеринемия (СГХ) является аутосомно-доминантным заболеванием, характеризующимся отсутствием или нарушенной функцией гена ЛПНП — *LDLR*. СГХ поражает около 1 из 500 человек во всем мире. Мутации в гене *LDLR* приводят к нарушению метаболизма ЛПНП, что

приводит к высоким уровням ЛПНП и повышенной предрасположенности к развитию атеросклероза. Описаны более тысячи вариантов в гене *LDLR* у пациентов с СГХ, и эти мутации локализованы во всех функциональных регионах белка ЛПНП [13]. Аутомно-рецессивный тип гиперхолестеринемии описан у небольшого числа семей с тяжелой гиперхолестеринемией [14]. Мутации в гене *LDLRAP1*, также известный как *ARH*, были идентифицированы у таких пациентов [14]. *LDLRAP1* является белком адаптером, который взаимодействует с рецептором липопротеинов и участвует в его эндоцитозе. Распространенность заболевания коронарных артерий относительно ниже у пациентов с аутомно-рецессивной СГХ по сравнению с аутомно-доминантной формой [15].

**LRP** представляет собой многофункциональный рецептор, который участвует в нескольких биологических процессах, связанных с развитием атеросклероза (Schulz et al., 2003). Полиморфизмы в гене *LRP*, в частности, С200Т, вероятно, связаны с риском преждевременного развития ИБС [16].

**Аполипопротеин В (apoB)** является ключевым гликопротеином в метаболизме липопротеинов. Ген *apoB* характеризуется множественными полиморфными сайтами. Миссенс-мутации в LDL-рецептор-связывающем домене гена *apoB* приводят к формированию семейного лиганд-дефектного apoB-100, характеризующийся гиперхолестеринемией и ранним развитием ИБС. Другие мутации в гене *apoB* ген вызывают семейную гипобетапопротеинемию, характеризующуюся гипохолестеринемией и резистентностью к атеросклерозу [17]. Три полиморфизма в гене *apoB*, включая два из-за наличия/отсутствия участка рестрикции для рестриционных ферментов (*XbaI* и *EcoRI*) и один полиморфизм вставка/делеция (*SpIns/Del*) размером 9-бр, которые приводят к появлению или делеции трех аминокислот в сигнальном пептиде апопротеина, часто ассоциируются с ИБС и/или инфарктом миокарда (ИМ). Мета-анализ опубликованных исследований предположил, что аллель А *EcoRI* полиморфизма, D-аллель *SpIns/Del* полиморфизма и гомозиготный ТТ-генотип полиморфизма *XbaI* в гене *apoB* связаны с повышенным риском ИБС/ИМ [18].

**Аполипопротеин Е (apoE)** является основным компонентом ЛПОНП. ApoE4 аллель связана с повышенным уровнем ХС, ЛПНП и повышенным риском коронарного атеросклероза. Аллели apoE2 и apoE4 у мужчин ассоциированы со значительным повышенным риском ИБС (Lahoz et al. 2001). Гетерозиготные носители аллелей apoE2/E3 имеют более низкий уровень ЛПНП и более низкий риск атеросклероза [19]. На основании эпидемиологических данных по распространенности полиморфизмов гена *apoE* и СС3 сделан вывод, что они являются плохими прогностическими маркерами при проведении скрининга на клинически выраженный атеросклероз [20].

Мутации в гене, который кодирует пропротеин конвертазу субтилизин/кексин тип 9 (**PCSK9**), связаны с редкой тяжелой формой аутомно-доминантной СГХ. Ген *PCSK9* кодирует регуляцию конвертазы, которая экспрессируется в печени и участвует в обмене ХС. Полиморфизм Е670G в гене *PCSK9* был идентифицирован как важная детерминанта уровня ЛПНП в плазме и связан с тяжестью коронарного атеросклероза (Chen et al. 2005) и риском развития инсульта [21].

Холестерин 7 $\alpha$ -гидроксилаза катализирует начальную стадию катаболизма холестерина и синтеза желчных кислот. Делеция в гене **CYP7A1**, который кодирует фермент холестерин 7 $\alpha$ -гидроксилазу, вызывает редкую форму гиперлипидемии у гомозиготных и гетерозиготных лиц. Генотип СС полиморфизма А278С в гене *CYP7A1* увеличивает прогрессирование атеросклероза [22].

Семейная комбинированная гиперлипидемия (СКГ) является заболеванием, характеризующимся повышенными уровнями ТГ и ХС, и ранним развитием ИБС. Данная патология поражает около 2% населения, и около 20% пациентов с ИМ среднего возраста имеют СКГ. СКГ связана с геном, кодирующим транскрипционный фактор (*USF1*), который, как известно, регулирует несколько генов метаболизма глюкозы и липидов [23]. Аллельные варианты гена *USF1* как было недавно обнаружено, ассоциированы с коронарным атеросклерозом.

## Метаболизм ЛПВП

Установлена обратная связь между ЛПВП и атеросклерозом, но не все лица с низким уровнем ЛПВП обязательно подвержены риску преждевременной ИБС. **Лецитин-холестерин-ацилтрансфераза (LCAT)** является ключевым ферментом в обратном транспорте холестерина и метаболизме ЛПВП. Мутации в гене *LCAT* при семейной недостаточности LCAT связаны с низким уровнем ЛПВП. Полиморфизм Р143L в экзоне 4 гена *LCAT* связан со сниженным уровнем ЛПВП и повышенным риском дислипидемии и ИБС [24].

**Аполипопротеин А-I (apoA-I)** является ключевым компонентом ЛПВП и антиатерогенные свойства ЛПВП происходят главным образом от apoA-I. Полиморфизм G75GA в гене гена *apoA-I* связан с коронарным атеросклерозом [25].

**Семейство аденозинтрифосфат-связывающих (ABC) транспортеров** представляют собой семейство, которые включают 48 генов. Около 50 мутаций и ряд полиморфизмов были идентифицированы в гене *ABCA1* [26]. *ABCA1* играет важную роль в метаболизме ЛПВП. Мутации в гене *ABCA1* вызывают заболевание Танжера (Tangier disease, OMIM# 205400), которое характеризуется отсутствием ЛПВП и преждевременным атеросклерозом [10]. Полиморфизмы G3456C, C477T

и C565T в гене *ABCA1* связаны с риском развития коронарного атеросклероза. Мутации в генах, кодирующих транспортеры *ABCG8* и *ABCG5*, вызывают редкое аутосомно-рецессивное заболевание — ситостеролемию [27]. Пациенты с ситостеролемией часто имеют гиперхолестеринемию, ксантомы и преждевременный атеросклероз [26].

**Параоксоназа** обладает антиоксидантными свойствами и способностью гидролизовать окисленные липиды в ЛПНП. Семейство параоксоназы (PON) состоит из трех членов *PON1*, *PON2* и *PON3*. *PON1* и *PON3* являются ЛПВП-ассоциированными белками, экспрессирующиеся в основном в печени и способствующие антиатерогенным эффектам ЛПВП [28]. В отличие от *PON1*, экспрессия *PON3* не регулируется окисленными липидами. *PON2*, хотя и не связан с ЛПВП, повсеместно экспрессируется и проявляет свою антиоксидантную функцию на клеточном уровне. Полиморфизмы M55L и Q192R в гене *PON1*, как было показано, ассоциированы с ИБС и повышенным риском атеросклероза сонных артерий. Полиморфизмы C107T и Q192R в гене *PON1* были связаны с риском инсульта [28].

**Печеночная липаза** катализирует гидролиз липопротеиновых триацилглицеринов и фосфолипидов. Она участвует с поверхностными протеогликанами, как лиганд в активации поглощения липопротеинов печенью, включая богатые триглицеридами липопротеиновые остатки, частицы ЛПНП и ЛПВП. Хотя роль печеночной липазы в катаболизме липопротеина хорошо установлена, ее роль в качестве анти- или проатерогенного фактора все еще спорная. Вероятно, анти- или проатерогенная роль опосредуется при одновременном присутствии других аномальных липидов. Четыре полиморфизма G250A, C514T, T710C и A763G в промоторной области гена печеночной липазы (*LIPC*) были описаны и связаны с повышенным уровнем ЛПВП и риском ИБС [29].

## Метаболизм триглицеридов

Сывороточный уровень триглицеридов является важным независимым фактором риска развития атеросклероза. **Липопротеиновая липаза (LPL)** является ключевым ферментом для катаболизма богатых триглицеридом липопротеиновых частиц, используя apoC-II в качестве кофактора. Сниженная активности LPL приводит к повышенным уровням триглицеридов. Более 60 мутаций гена *LPL* было идентифицировано. Варианты D9N и N291S в гене *LPL* ассоциированы с повышенным риском коронарного атеросклероза [30].

Генетические факторы риска ССЗ, не связанные с липидным обменом, привлекают внимание в качестве маркеров предрасположенности к атеросклерозу.

## Гены, ассоциированные с эндотелиальной функцией

Эндотелиальная дисфункция играет ключевую роль в развитии и прогрессировании атеросклероза. Сниженная биодоступность оксида азота (NO), полученного из эндотелиальной **NO-синтазы (eNOS)**, приводит к ухудшению эндотелиальной релаксации артерий. NO также ингибирует агрегацию тромбоцитов, адгезию лейкоцитов к эндотелию и рост сосудистых гладкомышечных клеток. eNOS кодируется геном *NOS3*, который локализован в участке хромосомы 7q35/q36. Полиморфизмы в гене *NOS3* связаны с атеросклерозом. Полиморфизм G894T и T786C в промоторной области гена *NOS3* ассоциированы с ИМ [31].

**Супероксиддисмутаза марганца (MnSOD)** представляет собой антиоксидантный фермент. Дефицит MnSOD увеличивает эндотелиальную дисфункцию. Полиморфизм A16V гена *MnSOD* связан с риском атеросклероза сонной артерии и ИБС [32]. Рецептор-2 (KDR) фактора роста эндотелия сосудов (VEGF) является основным рецептором, передающим VEGF сигналы в эндотелиальных клетках. Полиморфизмы T604C в области промотора гена *KDR*, G4192A и A1719T связаны с повышенным риском развития ИБС [33].

## Гены, ассоциированные с окислительным стрессом

**Реактивные формы кислорода (ROS)** также включаются в развитие атеросклероза. Система никотинамидадениндинуклеотид (НАДН)/никотинамидадениндинуклеотидфосфат (НАДФН) оксидаза, которая является ключевым источником супероксидных анионов в кровеносных сосудах, влияет на перекисное окисление липидов и атеросклероз [34]. Ген **СУВА** кодирует p22<sup>phox</sup>, компонент НАДФН-оксидазы. Полиморфизм C242T гена *SUBA* ассоциирован со сниженной оксидазной активностью НАДФН, сниженной продукцией ROS и повышенным риском раннего ИБС [35].

**Миелопероксидаза (MPO)** представляет собой фермент, который в основном продуцируется активированными нейтрофилами и моноцитами. MPO генерирует несколько ROS и является активным медиатором атерогенеза. Полиморфизм G463A в промоторной области гена *MPO* регулирует экспрессию MPO. Аллели A/A и A/G связаны со сниженным риском коронарного атеросклероза [36].

**Внеклеточная супероксиддисмутаза (EC-SOD)** представляет собой антиоксидантный фермент, обнаруженный в высоких концентрациях в кровеносных сосудах. Как было показано, в датской популяции полиморфизм R213G гена *EC-SOD* связан с повышенным риском ИБС [36].

**Глутатионпероксидаза 1 (GPX1)** участвует в ограничении клеточного повреждения, вызванного окислением, и его дефицит приводит к эндотелиальной дисфункции. Снижение активности GPX-1 связано с повышенным риском атеросклероза. Полиморфизмы гена *GPX* ассоциированы с повышенным риском атеросклероза [37].

**Глутатион-S-трансфераз (GST)** является ферментом, который играет ключевую роль в клеточных антиоксидантных механизмах защиты. В недавнем исследовании, авторами было предположено, чтобы варианты в гене *GST* могут изменять восприимчивость к атеросклерозу [38].

**Несвязанный белок 2 (UCP2)** регулирует продукцию ROS в макрофагах. Полиморфизм G866A в гене *UCP2* связан с атеросклерозом сонной артерии и риском ИБС коронарного заболевания [39].

**Гем оксиназа (HO)** является ферментом, ограничивающим скорость в деградации гема. Ген *HO-1* картирован на хромосоме 22q12. Короткие (GT)<sub>n</sub> повторы в гене *HO-1* увеличивают активность транскрипции в ответ на окислительный стресс и снижают риск развития ИБС, в то время как длинные (GT)<sub>n</sub> повторы в промоторном регионе гена *HO-1* увеличивают риск развития ИБС [40].

## Гены, ассоциированные с воспалением

Атеросклероз считается хроническим воспалительным заболеванием, и воспалительные процессы имеют решающее значение для развития атеросклеротических бляшек. Взаимодействие между клеточными и молекулярными иммунными/воспалительными компонентами происходит на разных стадиях атеросклероза. Связь между иммунными/воспалительными генами и атеросклерозом является сложной, но недавние генетические исследования дали значительное представление о роли иммунных/воспалительных молекул в патогенезе атеросклероза [9].

Локальное и системное воспаление является ключевой особенностью атерогенеза и повышенный уровень воспалительных биомаркеров, таких как С-реактивный белок (СРБ) и фибриноген, связаны с повышенным риском ССЗ. СРБ является острым фазовым маркером и имеет прогностическую ценность при атеросклеротических заболеваниях. Полиморфизмы в гене *CRP*, которые ассоциированы с выраженным увеличением уровня СРБ, могут быть предикторами повышенного риска ИБС [41].

Концентрации фибриногена в плазме рассматриваются как независимый предиктор ИМ. В дополнение к его роли неспецифического маркера воспаления, фибриноген может также играть непосредственную роль в атерогенезе и тромбогенезе, действуя как мостиковая молекула для многих ти-

пов клеточной адгезии, критичных для атерогенеза [42]. Полиморфизмы гена фибриногена значимо ассоциированы с уровнями фибриногена у пациентов после ИМ, с риском ИМ, независимо от концентрации в плазме фибриногена [42].

Интерлейкины представляют собой большую группу цитокинов с широким диапазоном воспалительных и иммунных функций. Генетические вариации внутри кластера генов *IL-1* были подчеркнуты в патогенезе и прогрессировании атеросклеротических заболеваний. Варианты гена, кодирующего антагонист рецептора *IL-1 (IL-1Ra)* способствуют восприимчивости к развитию атеросклероза сонной артерии и ИМ [43]. Полиморфизмы гена *IL-6* связаны с атеросклерозом периферических артерий и сонных артерий. *IL-18* представляет собой провоспалительный цитокин и повышенная концентрация *IL-18* увеличивает риск ИБС. Варианты в гене *IL-18* влияют на концентрацию *IL-18* и, следовательно, могут участвовать в развитии атеросклероза. *IL-10* обладает противовоспалительным эффектом, а также установлена связь полиморфизмов A4259G, G1082A, C592A и G2849A в гене *IL-10* с атеросклерозом коронарных и цереброваскулярных артерий [43].

Провоспалительный цитокин TNF- $\alpha$  влияет на эндотелиальную функцию, коагуляцию, инсулинорезистентность и липидный обмен. Лимфотоксин- $\alpha$  (LTA, также известный как TNF- $\beta$ ) является цитокином с множеством функций в регуляции иммунной системы и в воспалительных реакциях. Роль полиморфизмов генов *TNF- $\alpha$* , *TNF- $\beta$*  и *TNF*-рецептора при атеросклеротических заболеваниях спорная [43].

Толлаик рецепторы (TLR) являются иммунными рецепторами, которые распознают различие между различными патогенами и активируют врожденный иммунный ответ. TLR также могут быть активированы молекулами, полученными хозяином. Было предположено, что TLR могут быть ключевой связью между развитием кардиоваскулярного заболевания и иммунной системой. Экспрессия *TLR* регулируется в эндотелиальных клетках и макрофагах атеросклеротических повреждений. Полиморфизм A299G в гене *TLR* связан со сниженным риском атеросклероза сонной артерии, острого коронарного синдрома и ИМ [44].

## Гены, ассоциированные с сосудистым моделированием

При атеросклерозе происходят изменения в структуре и составе внеклеточного матрикса. Матричные металлопротеиназы (ММП) и трансформирующий фактор роста (TGF) $\beta$ 1 являются решающими детерминантами сосудистого ремоделирования и вовлекаются в патогенез атеросклероза. TGF- $\beta$ 1, который участвуют в различных процессах, включая ремоде-

лирование тканей, ангиогенезе, иммунном ответе и воспалении, был широко изучен в его роли при атеросклерозе. Полиморфизмы в гене *TGF-β1* описаны как факторы риска генетической восприимчивости к ИМ, ишемическому инсульту и атеросклерозу сонных артерий [45].

Проведено несколько исследований по изучению взаимосвязи между полиморфизмами в различных генах MMP и атеросклерозом. Общий полиморфизм в промоторном регионе гена стромелизин-1 (*MMP-3*), в котором один аллель имеет участок из шести аденозинов (6A) и другой пять аденозинов (5A) был описан. Генотип 6A/6A значимо ассоциирован с большей прогрессией коронарного атеросклероза и атеросклероза сонной артерии. Было также высказано предположение, что аллель 5A, который имеет высокую активность, может предрасполагать к разрыву бляшки и ИМ [46]. Полиморфизм 1G/2G в гене *MMP-1* может влиять на риск ИБС и генотип *MMP-1* 2G/2G в сочетании с генотипом 6A/6A стромелизина-1 значимо увеличивают риск атеросклероза сонной артерии. Полиморфизм C1562T гена *MMP9* также связан с риском ИБС. Полиморфизмы A181G и C153T в гене *MMP-7* и полиморфизм A82G в гене *MMP-12* влияют на размер просвета коронарной артерии. Таким образом, полиморфизмы в генах *MMP-1*, *MMP-3*, *MMP-7*, *MMP-9* и *MMP-12* являются возможными факторами риска развития раннего атеросклероза [46].

## Гены, ассоциированные с артериальным тромбозом

Формирование тромба при атеросклеротических поражениях вызывает острые сердечно-сосудистые состояния, такие как острый коронарный синдром и синдром острой окклюзии периферических артерий. Воспалительные процессы и внеклеточные протеазы играют важную роль в разрыве бляшек, привлекают тромбогенные элементы крови в субэндотелиальный слой артерии и приводят к образованию тромбов [9]. Взаимодействие между клеточным и молекулярным компонентами путей коагуляции и фибринолиза является существенным для образования тромбов. Многочисленные исследования установили связь полиморфизмов в генах, кодирующих различные факторы коагуляции, факторы фибринолиза и рецепторы поверхности тромбоцитов с атеросклерозом [47]. Полиморфизм G1691A гена фактора V и G20210A гена протромбина ассоциированы с риском ИБС [47].

Тромбомодулин является эндотелиальным гликопротеином, который снижает активность тромбина. Полиморфизм G33A в гене тромбомодулина снижает активность промотора и значимо ассоциируется с ИМ, ИБС и атеросклерозом сонных артерий [47]. Генетические варианты в генах гемостаза,

вероятно, имеют умеренное влияние на риск атеросклероза, но могут модулировать равновесие между коагуляцией и фибринолизом, тем самым влияя на уязвимость к закупорке тромбом в атеросклеротических артериях.

## Другие гены, модулирующие восприимчивость к атеросклерозу

Активированный рецептор пролифератора пероксисом (**PPAR**) $\gamma$  — это член в семействе ядерных рецепторов, который помогает в регулировании метаболизма жирных кислот и дифференциации адипоцитов. PPAR $\gamma$  играет критическую роль в патогенезе резистентности к инсулину при сахарном диабете 2-го типа и метаболическом синдроме. Недавно была описана роль PPAR $\gamma$  в воспалении и атеросклерозе [48]. Полиморфизм P12A в гене PPAR $\gamma$  обычно ассоциируется с атеросклеротическими повреждениями. Было установлено защитная роль аллеля -12A при атеросклерозе сонной артерии и ИМ [48]. PPAR $\alpha$  регулирует гены, участвующие в метаболизме липопротеинов, воспалении и, по-видимому, также играет роль в патогенезе атеросклероза. Полиморфизм L162V в гене PPAR $\alpha$  может иметь защитную роль против развития атеросклероза и ИБС у пациентов с сахарным диабетом 2 типа [48].

**Тромбоспондины** состоят из пяти внеклеточных многофункциональных матричных гликопротеинов. Они играют важную роль в клеточной адгезии, коагуляции и ангиогенезе и служат лигандами для CD36 и интегринов. В исследовании, проведенном преимущественно в кавказских популяциях, полиморфизм A387P в гене тромбоспондина-4 и полиморфизм N700S в гене тромбоспондина-1 были связаны с ранним ИМ и ИБС, тогда как замена T > G в 3' нетранслируемой области тромбоспондина-2 имела защитное действие против ИМ [49].

Повышенные уровни гомоцистеина в плазме являются фактором риска для атеросклероза. Повышение уровня гомоцистеина натошак на каждые 5 мкмоль/л увеличивает риск развития ИБС в 1,6-1,8 раз. **Метилтетрагидрофолатредуктаза (MTHFR)** является ключевым ферментом в метаболизме гомоцистеина и полиморфизм в гене *MTHFR* возможный генетический фактор риска атеросклероза. Ассоциации полиморфизма C677T в гене *MTHFR* и атеросклерозом были всесторонне исследованы. Метаанализ показал, что все три генотипа C677T были связаны с различной степенью риска развития атеросклероза. Szamosi et al, 2004 выявили гипергомоцистинемию у 32 детей и подростков среди 15 обследованных в возрасте 4-18 лет, родители которых имели признаки атеросклероза до 45 летнего возраста (частота составила — 30,5%, в группе контроля —

5,4%); причем повышение уровня гомоцистеина обнаружено почти у всех гомозиготных носителей мутации C677T [50].

**Фосфодиэстераза 4D (PDE4D)** избирательно деградирует второй мессенджер цАМФ, который играет центральную роль в сигнале трансдукции и регуляции физиологических реакций. Полиморфизмы в гене *PDE4D* предрасполагают к развитию каротидного и кардиоэмболического ишемического инсульта независимо от обычных факторов риска. Ассоциация между полиморфизмами гена *PDE4D* и кардиоэмболическим ишемическим инсультом наблюдалась в некоторых исследованиях [51]. Полиморфизмы гена *PDE4D*, предположительно, влияют на риск ишемического инсульта, но ассоциация с атеросклерозом остается спорной.

## Недавние открытия в молекулярной генетике атеросклероза

Несколько геномных исследований показали, что локус на хромосоме 9p21 значимо ассоциирован с риском ИБС и ИМ. Гены ингибитора циклин-зависимой киназы *CDKN2A* (кодирует белок INK4 p16INK4a) и *CDKN2B* (кодирует белок p15INK4b), ген *PSRC1* (кодирующий богатый пролином белок) на хромосоме 1p13.3, ген ингибирования активности меланомы 3 (*MIA3*) на хромосоме 1q41, ген *SMAD3* на хромосоме 15q22,33, ген метилентетрагидрофолатдегидрогеназы-подобного белка (*MTHFDIL*) на хромосоме 6q25.1 и ген *CXCL12* на хромосоме 10q11.21 новые гены, полиморфизмы в которых могут способствовать риску развития раннего атеросклероза, связаны с развитием ИБС и ИМ. Данные открытия строго подразумевают роль регуляции клеточного цикла в патогенезе атеросклероза [52].

В недавнем исследовании авторы показали, что новый локус вблизи генов *PSRC1* и *CELSR2* на хромосоме 1, вероятно, повышает риск коронарного атеросклероза посредством влияния на уровни ЛПНП в плазме [53]. Недавний метаанализ трех геномов идентифицировал несколько полиморфизмов, связанных с увеличенной концентрацией ЛПНП, которые присутствовали с повышенной частотой в случаях ИБС [54]. Эти результаты предполагают, что полиморфизмы в новых генах, участвуют в регуляции метаболизма ЛПНП и патогенезе атеросклероза.

Ген *CXCL12*, который связан с ИБС, играет определенную роль в мобилизации, дифференцировки сосудистых клеток-предшественников в ответ на сосудистое повреждение. Более того, полиморфизмы в гене *GATA2* ассоциированы с коронарным атеросклерозом [55]. Фактор транскрипции *GATA2* необходим для развития и дифференцировки гемопоэтических стволовых клеток и клеток-предше-

ственников. Эти наблюдения показывают, что гены и транскрипционные факторы, которые регулируют гемопоэтические стволовые клетки и клетки-предшественники играют роль в атеросклерозе/патогенезе ИБС. Ген *GATA2* экспрессируется как в эндотелиальных клетках, так и в сосудистых гладкомышечных клетках и, как известно, регулирует несколько других эндотелий-специфичных генов, которые связаны с ИБС [55]. Полиморфизмы в гене *KALRN*, расположенном рядом с геном *GATA2* на хромосоме 3, также были связаны с ИБС.

Ген большой антисмысловой некодирующей РНК (*ANRIL*) был идентифицирован как первичный кандидатный ген восприимчивости к ИБС на хромосоме 9p21. Биологические функции *ANRIL* в значительной степени неизвестны, но он экспрессируется в тканях и типах клеток, которые вовлекаются при атеросклерозе [56]. Варианты в 2 генах: *VAMP8*, который участвует в дегрануляции тромбоцитов, и *HNRPU1A*, который кодирует рибонуклеарный белок, связаны с ранним развитием ИМ [57]. Аллель -719R гена члена семейства кинезина 6 (*KIF6*) был связан с повышенным риском ИБС/ИМ. Кинезины — большое семейство белков, участвующих во внутриклеточном транспорте [58]. Идентификация новых генов, их точные функции и генетические полиморфизмы улучшит наше понимание молекулярных механизмов атеросклероза.

## Перспективные направления дальнейших исследований

Развитие генетики атеросклероза основывается на комбинированных подходах. Наличие мощных молекулярно-генетических методов исследования, вероятно, будет способствовать идентификации новых генов и генетических полиморфизмов, связанных с атеросклерозом, и усилит наше понимание о патофизиологии атеросклеротических сосудистых заболеваний. Матрицы нового поколения с высокой плотностью для генотипирования обеспечивают улучшенное разрешение для геномной оценки общих полиморфизмов, связанных с атеросклерозом.

Изучение профиля экспрессии генов методом микрочипов было изначально использовано для изучения транскрипционных изменений в атеросклеротических тканях человека и животных. ДНК-микрочипы нового поколения позволяют проводить одновременный анализ тысяч транскриптов в одном анализе. Интерпретация результатов этих высокопроизводительных технологий часто трудна и требуют тщательного анализа. Однако эти исследования могут предоставить массу информации, а иногда и неожиданные результаты. Микрочипы также могут быть использованы для изучения эффектов лечения на молекулярных уровнях. Исследования экспрессии генов, вероятно, будут

играть важную роль в проектировании будущих диагностических, прогностических и терапевтических стратегий атеросклеротических сосудистых заболеваний. В последние годы также наблюдается растущий интерес к исследованиям системной биологии, которые фокусируются не на молекулярных компонентах, а на взаимодействиях внутри генных сетей. Используя компьютеризированные алгоритмы, можно идентифицировать генные сети развития атеросклероза. Вполне вероятно, что в долгосрочной перспективе системные биологические подходы будут все чаще использоваться для исследования молекулярных механизмов, лежащих в основе сложных и гетерогенных фенотипов атеросклероза человека.

Также растет роль генетических вариантов в модуляции терапевтических ответов на лекарства, которые, вероятно, приведут к открытию новых подходов для индивидуального лечения пациентов, страдающих от атеросклеротических сосудистых заболеваний. Однако роль генетического тестирования при прогнозировании атеросклероза является спорной. Генетические скрининговые тесты для некоторых моногенных заболеваний, таких как СГХ, были успешно использованы для выявления предсимптомных признаков и были признаны рентабельными. Генетическое тестирование для скрининга моногенных атеросклеротических расстройств, вероятно, станет более популярным в ближайшие годы. При немногочисленном атеросклерозе эффект любого варианта отдельного гена на клинический исход атеросклероза относительно скромный. Но использование панели соответствующих генетических тестов в сочетании с факторами риска для комплексного немногочисленного атеросклероза может существенно улучшить способность прогнозировать риск развития атеросклероза.

## Выводы

Быстрый прогресс в секвенировании генома человека и молекулярно-генетические методы помогли в определении локусов восприимчивости и связанных с ними генов-кандидатов с атеросклерозом и сопутствующими заболеваниями. Ассоциация большого количества генов восприимчивости с атеросклерозом отражает огромную комплексность заболевания. Множественные факторы, включая эндотелиальную дисфункцию, дефекты в липидном метаболизме, воспаление и иммунные ответы, окислительный стресс, клеточная пролиферация, ремоделирование тканей и гемостатические дефекты участвуют в патогенезе атеросклероза. Наличие других генетических и экологических факторов, такие как диабет, гипертония, курение, диета, физические упражнения и стресс еще более усложняют сценарий.

Отсутствие стойких результатов из разных исследований и групп населения имеют тенденцию создавать двусмысленность в отношении роли генетических вариантов в патогенезе атеросклероза. Вероятная причина заключается в том, что многие из отдельных генетических вариантов имеют лишь умеренное влияние на риск атеросклеротических расстройств, но их эффекты усиливаются в синергизме с другими генетическими и экологическими факторами. Кроме того, вариации среди групп населения, включая различия в возрасте, поле, этнической принадлежности и размере выборки, а также различия в клинических исходах могут значительно влиять на результаты исследований.

## Конфликт интересов/Conflict of interests

Авторы заявляют, что данная работа, её тема, предмет и содержание не затрагивают конкурирующих интересов/The authors state that this work, its theme, subject and content do not affect competing interests

## Список литературы/References:

1. Laukkanen J., Ylä-Herttuala S. Genes involved in atherosclerosis. *Exp Nephrol.* 2002; 10:150–163.
2. Lusis A.J., Mar R., Pajukanta P. Genetics of atherosclerosis. *Annu Rev Genomics Hum Genet.* 2004; 5: 189–218.
3. Larionova V.I. Clinical and genetic analysis of predisposition to the development of atherosclerosis in children and adolescents ... . *disser. Ph.D. St. Petersburg.* 2005. — 315s.
4. Rader D.J., Daugherty A. Translating molecular discoveries into new therapies for atherosclerosis. *Nature.* 2008; 451: 904–913.
5. Tuomisto T.T., Binder B.R., Ylä-Herttuala S. Genetics, genomics and proteomics in atherosclerosis research. *Ann Med.* 2005; 37: 323–332.
6. Arnett D.K., Baird A.E., Barkley R.A., Basson C.T., Boerwinkle E., Ganesh S.K., Herrington D.M., Hong Y., Jaquish C., McDermott D.A., O'Donnell C.J., American Heart Association Council on Epidemiology and Prevention; American Heart Association Stroke Council; Functional Genomics and Translational Biology Interdisciplinary Working Group. Relevance of genetics and genomics for prevention and treatment of cardiovascular disease: a scientiWc statement from the American Heart Association Council on Epidemiology and Prevention, the Stroke Council, and the Functional Genomics and Translational Biology Interdisciplinary Working Group. *Circulation.* 2007; 115: 2878–2901.
7. Rosamond W., Flegal K., Friday G. Heart disease and stroke statistics — 2007 update: a report from the American heart association statistics committee and stroke statistics subcommittee. *Circulation.* 2007;115(5): e69–171.
8. Don P. Wilson, Alejandro de la Torre, Ariel Brautbar & Luke Hamilton. Screening for genetic mutations in children and adolescents with dyslipidemia: importance of early identification and implications of missed diagnoses *Expert Opinion on Orphan Drugs.* 2016;4:1-13.
9. Himadri R., Shalini B., Seppo Y. Molecular genetics of atherosclerosis *Hum Genet.* 2009;125:467–491.
10. Database OMIM — <https://www.omim.org/> — date of the application 22.02.2018.

11. Brautbar A, Leary E, Rasmussen K, et al. Genetics of familial hypercholesterolemia. *Curr Atheroscler Rep.* 2015;17(4): 491, 015–0491-z.
12. Nam B.H., Kannel W.B., D'Agostino R.B. Search for an optimal atherogenic lipid risk profile: from the Framingham Study. *Am. J. Cardiol.* 2006; 97: 372–375.
13. Leigh S.E., Foster A.H., Whittall R.A., Hubbard C.S., Humphries S.E. Update and analysis of the university college London low density lipoprotein receptor familial hypercholesterolemia database. *Ann Hum Genet.* 2008; 72: 485–498.
14. Soutar A.K., Naoumova R.P., Traub L.M. Genetics, clinical phenotype, and molecular cell biology of autosomal recessive hypercholesterolemia. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2003; 23: 1963–1970.
15. Pisciotta L., Priore Oliva C., Pes G.M., Di Scala L., Bellocchio A., Fresa R., Cantafora A., Arca M., Calandra S., Bertolini S. Autosomal recessive hypercholesterolemia (ARH) and homozygous familial hypercholesterolemia (FH): a phenotypic comparison. *Atherosclerosis.* 2006; 188: 398–405.
16. Pocathikorn A., Granath B., Thiry E., Van Leuven F., Taylor R., Mamotte C. In Xence of exonic polymorphisms in the gene for LDL receptor-related protein (LRP) on risk of coronary artery disease. *Atherosclerosis.* 2003; 168: 115–121.
17. WhitWeld A.J., Barrett P.H., van Bockxmeer F.M., Burnett J.R. Lipid disorders and mutations in the APOB gene. *Clin Chem.* 2004; 50: 1725– 1732.
18. Chiodini B.D., Barlera S., Franzosi M.G., Beceiro V.L., Intronà M., Tognoni G. APOB gene polymorphisms and coronary artery disease: a meta-analysis. *Atherosclerosis.* 2003; s 167:355–366.
19. Grönroos P., Raitakari O.T., Kähönen M., Hutri-Kähönen N., Marniemi J., Viikari J., Lehtimäki T. In Xence of apolipoprotein E polymorphism on serum lipid and lipoprotein changes: a 21-year follow-up study from childhood to adulthood. The Cardiovascular Risk in Young Finns Study. *Clin Chem Lab Med.* 2007; 45: 592–598.
20. Eichner J.E., Dunn S.T., Perveen G., Thompson D.M., Stewart K.E., Stroehla B.C. Apolipoprotein E polymorphism and cardiovascular disease: a HuGE review. *Am J Epidemiol.* 2002; 155: 487–495.
21. Abboud S., Karhunen P.J., Lütjohann D., Goebeler S., Luoto T., Friedrichs S., Lehtimäki T., Pandolfo M., Laaksonen R. Proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 (PCSK9) gene is a risk factor of large-vessel atherosclerosis stroke. *PLoS ONE.* 2007; 2: e1043.
22. Hofman M.K., Princen H.M., Zwinderman A.H., Jukema J.W. Genetic variation in the rate-limiting enzyme in cholesterol catabolism (cholesterol 7 $\alpha$ -hydroxylase) in Xences the progression of atherosclerosis and risk of new clinical events. *Clin Sci (Lond).* 2005; 108:539–545.
23. Pajukanta P., Lilja H.E., Sinsheimer J.S., Cantor R.M., Lusi A.J., Gentile M., Duan X.J., Soro-Paavonen A., Naukkarinen J., Saarela J., Laakso M., Ehnholm C., Taskinen M.R., Peltonen L. Familial combined hyperlipidemia is associated with upstream transcription factor 1 (USF1). *Nat Genet.* 2004; 36:3 71–376.
24. Zhang K., Zhang S., Zheng K., Hou Y., Liao L., He Y., Zhang L., Nebert D.W., Shi J., Su Z., Xiao C. Novel P143L polymorphism of the LCAT gene is associated with dyslipidemia in Chinese patients who have coronary atherosclerotic heart disease. *Biochem Biophys Res Commun.* 2004; 318: 4–10.
25. Chhabra S., Narang R., Lakshmy R., Das N. APOA1-75 G to A substitution associated with severe forms of CAD, lower levels of HDL and apoA-I among Northern Indians. *Dis Markers.* 2005; 21:169– 174.
26. Singaraja R.R., Brunham L.R., Visscher H., Kastelein J.J., Hayden M. EZux and atherosclerosis: the clinical and biochemical impact of variations in the ABCA1 gene. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2003; 23:1322–1332.
27. Berge K.E., Tian H., Graf G.A., Yu L., Grishin N.V., Schultz J., Kwiterovich P., Shan B., Barnes R., Hobbs H.H. Accumulation of dietary cholesterol in sitosterolemia caused by mutations in adjacent ABC transporters. *Science.* 2000; 290: 1771–1775.
28. Ranade K., Kirchgessner T.G., Iakoubova O.A., Devlin J.J., DelMonte T., Vishnupad P., Hui L., Tsuchihashi Z., Sacks F.M., Sabatine M.S., Braunwald E., White T.J., Shaw P.M., Dracopoli N.C. Evaluation of the paraoxonases as candidate genes for stroke: Gln192Arg polymorphism in the paraoxonase 1 gene is associated with increased risk of stroke. *Stroke.* 2005; 36: 2346–2350.
29. Andersen R.V., Witttrup H.H., Tybjaerg-Hansen A., SteVensen R., Schnohr P., Nordestgaard B.G. Hepatic lipase mutations, elevated high-density lipoprotein cholesterol, and increased risk of ischemic heart disease: the Copenhagen City Heart Study. *J Am Coll Cardiol.* 2003; 41: 1972–1982.
30. Hu Y., Liu W., Huang R., Zhang X.A. A systematic review and meta-analysis of the relationship between lipoprotein lipase Asn291Ser variant and diseases. *J Lipid Res.* 2006; 47: 1908–1914.
31. Paradossi U., CioWni E., Clerico A., Botto N., Biagini A., Colombo M.G. Endothelial function and carotid intima-media thickness in young healthy subjects among endothelial nitric oxide synthase Glu298!Asp and T-786!C polymorphisms. *Stroke.* 2004; 35: 1305–1309.
32. Ujimoto H., Taguchi J., Imai Y., Ayabe S., Hashimoto H., Kobayashi H., Ogasawara K., Aizawa T., Yamakado M., Nagai R., Ohno M. Manganese superoxide dismutase polymorphism aVects the oxidized low-density lipoprotein-induced apoptosis of macrophages and coronary artery disease. *Eur Heart J.* 2008; 29:1267–1274.
33. Wang Y., Zheng Y., Zhang W., Yu H., Lou K., Zhang Y., Qin Q., Zhao B., Yang Y., Hui R. Polymorphisms of KDR gene are associated with coronary heart disease. *J Am Coll Cardiol.* 2007; 50: 760–767.
34. Soccio M., Toniato E., Evangelista V., Carluccio M., De Caterina R. Oxidative stress and cardiovascular risk: the role of vascular NAD(P)H oxidase and its genetic variants. *Eur J Clin Invest.* 2005; 35: 305–314.
35. Nasti S., Spallarossa P., Altieri P., Garibaldi S., Fabbi P., Polito L., Bacino L., Brunelli M., Brunelli C., Barsotti A., Ghigliotti G. C242T polymorphism in CYBA gene (p22phox) and risk of coronary artery disease in a population of Caucasian Italians. *Dis Markers.* 2006; 22:167–173.
36. Juul K., Tybjaerg-Hansen A., Marklund S., Heegaard N.H., SteVensen R., Sillesen H., Jensen G., Nordestgaard B.G. Genetically reduced antioxidative protection and increased ischemic heart disease risk: the Copenhagen City Heart Study. *Circulation.* 2004; 109: 59–65.
37. Tang N.P., Wang L.S., Yang L., Gu H.J., Sun Q.M., Cong R.H., Zhou B., Zhu H.J., Wang B. Genetic variant in glutathione peroxidase 1 gene is associated with an increased risk of coronary artery disease in a Chinese population. *Clin Chim Acta.* 2008; 395: 89–93.

38. Stephens J.W., Bain S.C., Humphries S.E. Gene–environment interaction and oxidative stress in cardiovascular disease. *Atherosclerosis*. 2008; 200: 229–238.
39. OberkoXer H., Iglseder B., Klein K., Unger J., Haltmayer M., Krempler F., Paulweber B., Patsch W. Associations of the UCP2 gene locus with asymptomatic carotid atherosclerosis in middle-aged women. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2005; 25: 604–610.
40. Chen Y.H., Lin S.J., Lin M.W., Tsai H.L., Kuo S.S., Chen J.W., Charng M.J., Wu T.C., Chen L.C., Ding Y.A., Pan W.H., Jou Y.S., Chau L.Y. Microsatellite polymorphism in promoter of heme oxygenase-1 gene is associated with susceptibility to coronary artery disease in type 2 diabetic patients. *Hum Genet*. 2002; 111: 1–8.
41. Hingorani A.D., Shah T., Casas J.P., Humphries S.E., Talmud P.J. C-reactive protein and coronary heart disease: predictive test or therapeutic target? *Clin Chem*. 2009; 55: 239–255.
42. Mannila M.N., Eriksson P., Leander K., Wiman B., de Faire U., Hamsten A., Silveira A. The association between Wbrinogen haplotypes and myocardial infarction in men is partly mediated through pleiotropic effects on the serum IL-6 concentration. *J Intern Med*. 2007; 261: 138–147.
43. Oda K., Tanaka N., Arai T., Araki J., Song Y., Zhang L., Kuchiba A., Hosoi T., Shirasawa T., Muramatsu M., Sawabe M. Polymorphisms in pro- and anti-inflammatory cytokine genes and susceptibility to atherosclerosis: a pathological study of 1,503 consecutive autopsy cases. *Hum Mol Genet*. 2007; 16: 592–599.
44. Balistreri C.R., Candore G., Colonna-Romano G., Lio D., Caruso M., HoVmann E., Franceschi C., Caruso C. Role of Toll-like receptor 4 in acute myocardial infarction and longevity. *JAMA*. 2004; 292: 2339–2340.
45. Crivello A., Giacalone A., Scola L., Forte G.I., Nuzzo D., Giacconi R., Cipriano C., Candore G., Mocchegiani E., Colonna-Romano G., Lio D., Caruso C. Frequency of polymorphisms of signal peptide of TGF-beta1 and  $\gamma$ 1082G/A SNP at the promoter region of IL-10 gene in patients with carotid stenosis. *Ann N Y Acad Sci*. 2006; 1067: 288–293.
46. Abilleira S., Bevan S., Markus H.S. The role of genetic variants of matrix metalloproteinases in coronary and carotid atherosclerosis. *J Med Genet*. 2006; 43: 897–901.
47. Voetsch B., Loscalzo J. Genetics of thrombophilia: impact on atherogenesis. *Curr Opin Lipidol*. 2004; 15: 129–143.
48. Heikkinen S., Auwerx J., Argmann C.A. PPARgamma in human and mouse physiology. *Biochim Biophys Acta*. 2007; 1771: 999–1013.
49. Boekholdt S.M., Trip M.D., Peters R.J., Engelen M., Boer J.M., Feskens E.J., Zwinderman A.H., Kastelein J.J., Reitsma P.H. Thrombospondin-2 polymorphism is associated with a reduced risk of premature myocardial infarction. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2002; 22: e24–e27.
50. Szamosi T.I., Roth E., Szamosi T.Jr., Tomsits E., Tordai A., Szabo T. Hyperhomocysteinemia, enzyme polymorphism and thiobarbituric Acid reactive system in children with high coronary risk family history. *J Am Coll Nutr*. 2004; 23(5): 386–90.
51. Woo D., Kaushal R., Kissela B., Sekar P., Wolujewicz M., Pal P., Alwell K., Haverbusch M., Ewing I., Miller R., Kleindorfer D., Flaherty M., Chakraborty R., Deka R., Broderick J. Association of Phosphodiesterase 4D with ischemic stroke: a population-based casecontrol study. *Stroke*. 2006; 37: 371–376.
52. Samani N.J., Erdmann J., Hall A.S., Hengstenberg C., Mangino M., Mayer B., Dixon R.J., Meitinger T., Braund P., Wichmann H.E., Barrett J.H., König I.R., Stevens S.E., Szymczak S., Tregouet D.A., Iles M.M., Pahlke F., Pollard H., Lieb W., Cambien F., Fischer M., Ouwehand W., Blankenberg S., Balmforth A.J., Baessler A., Ball S.G., Strom T.M., Braenne I., Gieger C., Deloukas P., Tobin M.D., Ziegler A., Thompson J.R., Schunkert H., WTCCC, the Cardiogenics Consortium. Genomewide association analysis of coronary artery disease. *N Engl J Med*. 2007; 357: 443–453.
53. Samani N.J., Braund P.S., Erdmann J., Götz A., Tomaszewski M., LinselNitschke P., Hajat C., Mangino M., Hengstenberg C., Stark K., Ziegler A., CaulWeld M., Burton P.R., Schunkert H., Tobin M.D. The novel genetic variant predisposing to coronary artery disease in the region of the PSRC1 and CELSR2 genes on chromosome 1 associates with serum cholesterol. *J Mol Med*. 2008; 86: 1233–1241.
54. Willer C.J., Sanna S., Jackson A.U., Scuteri A., Bonnycastle L.L., Clarke R., Heath S.C., Timpson N.J., Najjar S.S., Stringham H.M., Strait J., Duren W.L., Maschio A., Busonero F., Mulas A., Albai G., Swift A.J., Morken M.A., Narisu N., Bennett D., Parish S., Shen H., Galan P., Meneton P., Hercberg S., Zelenika D., Chen W.M., Li Y., Scott L.J., Scheet P.A., Sundvall J., Watanabe R.M., Nagaraja R., Ebrahim S., Lawlor D.A., Ben-Shlomo Y., Davey-Smith G., Shuldiner A.R., Collins R., Bergman R.N., Uda M., Tuomilehto J., Cao A., Collins F.S., Lakatta E., Lathrop G.M., Boehnke M., Schlessinger D., Mohlke K.L., Abecasis G.R. Newly identified loci that influence lipid concentrations and risk of coronary artery disease. *Nat Genet*. 2008; 40: 161–169.
55. Connelly J.J., Wang T., Cox J.E., Haynes C., Wang L., Shah S.H., Crosslin D.R., Hale A.B., Nelson S., Crossman D.C., Granger C.B., Haines J.L., Jones C.J., Vance J.M., Goldschmidt-Clermont P.J., Kraus W.E., Hauser E.R., Gregory S.G. GATA2 is associated with familial early-onset coronary artery disease. *PLoS Genet*. 2006; 2: e139.
56. Broadbent H.M., Peden J.F., Lorkowski S., Goel A., Ongen H., Green F., Clarke R., Collins R., Franzosi M.G., Tognoni G., Seedorf U., Rust S., Eriksson P., Hamsten A., Farrall M., Watkins H., PROCARDIS consortium. Susceptibility to coronary artery disease and diabetes is encoded by distinct, tightly linked SNPs in the ANRIL locus on chromosome 9p. *Hum Mol Genet*. 2008; 17: 806–814.
57. ShiVman D., Rowland C.M., Louie J.Z., Luke M.M., Bare L.A., Bolonick J.I., Young B.A., Catanese J.J., Stiggins C.F., Pullinger C.R., Topol E.J., Malloy M.J., Kane J.P., Ellis S.G., Devlin J.J. Gene variants of VAMP8 and HNRPUL1 are associated with early-onset myocardial infarction. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2006; 26: 1613–1618.
58. Iakoubova O.A., Tong C.H., Rowland C.M., Kirchgessner T.G., Young B.A., Arellano A.R., ShiVman D., Sabatine M.S., Campos H., Packard C.J., PfeVer M.A., White T.J., Braunwald E., Shepherd J., Devlin J.J., Sacks F.M. Association of the Trp719Arg polymorphism in kinesin-like protein 6 with myocardial infarction and coronary heart disease in 2 prospective trials: the CARE and WOSCOPS trials. *J Am Coll Cardiol*. 2008; 51: 435–44.

A

Статья получена/Article received 06.09.2018 г.  
 Принята к публикации/Adopted for publication  
 30.09.2018 г.

**И.Т. Муркамилов<sup>\*1,2</sup>, И.С. Сабиров<sup>2</sup>, Ж.А. Муркамилова<sup>3</sup>,  
В.В. Фомин<sup>4</sup>, А.И. Сабирова<sup>2</sup>, К.А. Айтбаев<sup>5</sup>, Б.Ж. Иманов<sup>6</sup>,  
Н.А. Реджапова<sup>7</sup>, Ф.А. Юсупов<sup>7</sup>**

<sup>1</sup> — Кыргызская государственная медицинская академия имени И.К. Ахунбаева, Бишкек, Кыргызстан

<sup>2</sup> — Кыргызско-Российский Славянский университет имени первого Президента России Б.Н. Ельцина, Бишкек, Кыргызстан

<sup>3</sup> — Центр семейной медицины № 7, Бишкек, Кыргызстан

<sup>4</sup> — ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет), Москва, Россия

<sup>5</sup> — Научно-исследовательский институт молекулярной биологии и медицины, Бишкек, Кыргызстан

<sup>6</sup> — Национальный Центр кардиологии и терапии имени академика Мирсаида Миррахимова, Бишкек, Кыргызстан

<sup>7</sup> — Ошский государственный университет, Ош, Кыргызстан

## СТРАТИФИКАЦИЯ НЕФРОЦЕРЕБРАЛЬНОГО И СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОГО РИСКА ПРИ ХРОНИЧЕСКИХ ГЛОМЕРУЛОНЕФРИТАХ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

**I.T. Murkamilov<sup>\*1,2</sup>, I.S. Sabirov<sup>2</sup>, Zh.A. Murkamilova<sup>3</sup> V.V. Fomin<sup>4</sup>,  
A.I. Sabirova<sup>2</sup>, K.A. Aitbaev<sup>5</sup>, B.Zh. Imanov<sup>6</sup>, N.A. Redzhapova<sup>7</sup>, F.A. Yusupov<sup>7</sup>**

<sup>1</sup> — Kyrgyz State Medical Academy named after I.K. Akhunbaev, Bishkek, Kyrgyzstan

<sup>2</sup> — Kyrgyz Russian Slavic University named after the First President of Russia B.N. Yeltsin, Bishkek, Kyrgyzstan

<sup>3</sup> — Family Medicine Center № 7, Bishkek, Kyrgyzstan

<sup>4</sup> — SAEI HE First Moscow State Medical University named after I.M. Sechenov, Moscow, Russia

<sup>5</sup> — Scientific and research Institute of molecular biology and medicine, Bishkek, Kyrgyzstan

<sup>6</sup> — National Cardiology and Therapy Center named after academician Mirsaid Mirrahimov, Bishkek, Kyrgyzstan

<sup>7</sup> — Osh State University, Osh, Kyrgyzstan

## STRATIFICATION OF NEPHROCEREBRAL AND CARDIOVASCULAR RISK IN CHRONIC GLOMERULONEPHRITIS (LITERATURE REVIEW)

### Резюме

В статье проведен анализ данных литературы, касающихся вопросов возникновения и прогрессирования цереброваскулярных и кардиальных заболеваний при ренальной дисфункции. Сердечно-сосудистые заболевания и хроническая болезнь почек имеют общие «традиционные» факторы риска, при этом рост численности популяции больных с почечными нарушениями в настоящее время происходит, в основном, за счет вторичного повреждения почек в рамках таких социально значимых заболеваний как ожирение, артериальной гипертензии, атеросклероза, сахарного диабета 2-го типа, ишемической болезни сердца и хронической сердечной недостаточности. Представленные данные научных исследований свидетельствуют о прямой корреляционной взаимосвязи снижения ренальной функции с увеличением риска кардио- и цереброваскулярных заболеваний и смерти независимо от других факторов риска. Ожирение и связанные с ним биологические субстраты являются самостоятельными факторами риска стойкого ухудшения функции почек; увеличение индекса массы тела вызывает прямое повреждение почек, вследствие нарушенного синтеза жировой тканью различных цитокинов с нефротоксическим действием, а также опосредованное — за счет индукции развития сахарного диабета 2-го типа и артериальной гипертензии, являющихся наиболее частыми факторами риска хронической болезни почек и сердечно-сосудистых заболеваний. Представлены данные исследований о роли эндотелиальной дисфункции в нарушении ренальной функции, что способствует формированию атеросклероза, а нарастание выраженности атеросклеротического процесса

\*Контакты/Contacts. E-mail: murkamilov.i@mail.ru

содействует увеличению тяжести почечной недостаточности. Также представлены литературные данные о значении частоты сердечных сокращений. Прирост частоты сердечных сокращений может приводить к атеросклеротическому уплотнению артерий, которое ассоциируется с возрастанием скорости распространения пульсовой волны с нарушением механизмов ауторегуляции кровотока в головном мозге и почках.

**Ключевые слова:** хроническая болезнь почек, скорость клубочковой фильтрации, факторы риска, сердечно-сосудистый риск, цереброваскулярные заболевания

**Для цитирования:** Муркамилов И.Т., Сабиров И.С., Муркамилова Ж.А., Фомин В.В., Сабирова А.И., Айтбаев К.А., Иманов Б.Ж., Реджапова Н.А., Юсупов Ф.А. СТРАТИФИКАЦИЯ НЕФРО-ЦЕРЕБРАЛЬНОГО И СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОГО РИСКА ПРИ ХРОНИЧЕСКИХ ГЛОМЕРУЛО-НЕФРИТАХ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ). Архивъ внутренней медицины. 2018; 8(6): 418-423. DOI: 10.20514/2226-6704-2018-8-6-418-423

## Abstract

This article analyzes the literature data concerning the origin and progression of cerebrovascular and cardiac diseases in renal dysfunction. Cardiovascular diseases and chronic kidney disease have common "traditional" risk factors, while the population growth in patients with renal impairment is currently mainly due to secondary renal damage in socially important diseases such as obesity, hypertension, atherosclerosis, type 2 diabetes, ischemic heart disease and chronic heart failure. The presented data of scientific researches testify to the direct correlation between the decrease of the renal function and the increased risk of cardio- and cerebrovascular diseases and death, irrespective of other risk factors. Obesity and associated biological substrates are independent risk factors for persistent impairment of kidney function and an increase in the body mass index causes direct damage to the kidneys, due to the disrupted synthesis of fat cytokines by various cytokines with nephrotoxic action, and also mediated — by inducing the development of diabetes mellitus 2 type and arterial hypertension, which are the most frequent risk factors for chronic kidney disease and cardiovascular diseases. The presented data on the role of endothelial dysfunction in impaired renal function, which contributes to the formation of atherosclerosis, and the increase in the severity of the atherosclerotic process contributes to an increase in the severity of renal failure. Literature data on the value of the heart rate are also presented. The increase in the heart rate can lead to atherosclerotic densification of the arteries, which is associated with an increase in the rate of spread of the pulse wave with a violation of the mechanisms of autoregulation of the blood flow in the brain and kidneys.

**Key words:** chronic kidney disease, glomerular filtration rate, risk factors, cardiovascular risk, cerebro-vascular diseases

**For citation:** Murkamilov I.T., Sabirov I.S., Murkamilova Zh.A. Fomin V.V., Sabirova A.I., Aitbaev K.A., Imanov B.Zh., Redzhapova N.A., Yusupov F.A. STRATIFICATION OF NEPHRO-CEREBRAL AND CARDIOVASCULAR RISK IN CHRONIC GLOMERULONEPHRITIS (LITERATURE REVIEW). The Russian Archives of Internal Medicine. 2018; 8(6): 418-423. [In Russian]. DOI: 10.20514/2226-6704-2018-8-6-418-423

DOI: 10.20514/2226-6704-2018-8-6-418-423

АГ — артериальная гипертензия, АСБ — атеросклеротической бляшки, ГЛЖ — гипертрофия левого желудочка, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ИМ — инфаркт миокарда, ИМТ — индекс массы тела, ЛП — левое предсердие, МИ — мозговой инсульт, МРТ — магнитно-резонансная томография, СД — сахарный диабет, СКФ — скорость клубочковой фильтрации, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, ССО — сердечно-сосудистые осложнения, ТКИМ — толщина комплекса интима-медиа, ФВ ЛЖ — фракция выброса левого желудочка, ФП — фибрилляция предсердий, ФР — факторы риска, ХБП — хроническая болезнь почек, ХГН — хронический гломерулонефрит, ХМ ЭКГ — холтеровское мониторирование электрокардиограммы, ХС — холестерин, ЦВЗ — цереброваскулярные заболевания, ЧСС — частота сердечных сокращений

Вопросы возникновения и прогрессирования цереброваскулярных и кардиальных заболеваний при ренальной дисфункции становятся актуальными в связи с широким распространением хронической болезни почек (ХБП), в частности хронического гломерулонефрита (ХГН). Исследованиями последних лет установлено, что даже небольшое снижение ренальной функции ассоциировано с увеличением риска кардио- и цереброваскулярных заболеваний (ЦВЗ) и смерти независимо от других факторов риска (ФР) [1, 2]. Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) и ХБП имеют общие «традиционные» ФР, при этом рост численности популяции больных с почечными нарушениями в настоящее время происходит, в основном, за счет вторичного повреждения почек в рамках социально значимых заболеваний: ожирение [3, 4], артериальной гипертензии (АГ) [5, 6], атеросклероз [7, 8], сахарный диабет (СД) 2-го типа [9, 10], ишемическая болезнь сердца (ИБС) [11, 12] и хроническая сердечная недостаточность [13, 14]. Распространенность ССЗ в популяции пациентов с ренальной дисфункцией на 64% выше, чем у лиц с сохранной функцией почек [15]. Продемонстрирована независимая обратная связь

между скоростью клубочковой фильтрации (СКФ)  $<60$  мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> и увеличением риска смерти, сердечно-сосудистыми осложнениями (ССО), госпитализацией. Общая распространенность ХБП среди лиц ожирением составляет 3,94% (3,62% среди мужчин и 4,25% среди женщин), при этом выявляется тенденция к повышению этого показателя с возрастом [16]. Одновременно исследователи подтвердили, что среди участников с АГ, СД, инфарктом миокарда (ИМ) и мозгового инсульта (МИ) в анамнезе определяется более высокий риск развития ренальной дисфункции, причем независимо от половой принадлежности. Ожирение и связанные с ним биологические субстраты являются самостоятельными ФР стойкого ухудшения функции почек: прирост показателя индекса массы тела (ИМТ) на 10% приводит к увеличению вероятности спада СКФ в 1,27 раза [17]. В последние годы частота развития гломерулопатии, ассоциированной с ожирением, практически выросла в 10 раз [18]. Так, M.C. Foster et al. (2011) показали наличие ассоциации альбуминурии среди мужчин с увеличением количества висцеральной жировой ткани, измеренной с помощью компьютерной томографии [19]. Большинство исследователей

сходятся во мнении, что увеличение ИМТ вызывает прямое повреждение почек, вследствие нарушенного синтеза жировой тканью различных цитокинов с нефротоксическим действием, а также опосредованное — за счет индукции развития СД 2-го типа и АГ, являющихся наиболее частыми ФР ХБП и ССЗ [18, 20]. Потенциальные механизмы поражения кардиоренальной системы при ожирении также реализуются через воздействие адипокинов, прежде всего лептина на миокард, сосудистую стенку и почечную ткань, с развитием генерализованной эндотелиальной дисфункции [21, 22].

Из-за низкого сопротивления сосудов артериального русла головного мозга и почек эти органы при АГ эти органы подвергаются гемодинамическому стрессу из-за более углубленного проникновения ускоренной пульсовой волны. Поэтому АГ способствует значительному ускорению развития и прогрессированию атеросклеротического поражения магистральных артерий головного мозга и почек [23, 24]. В свою очередь напряженная гемодинамическая ситуация в условиях повышения АД приводит к тому, что формирование атеросклеротической бляшки (АСБ) может осложниться как ее дестабилизацией вследствие нарушения целостности покрывки и появления изъязвлений поверхности с пристеночным тромбообразованием, так и развитием кровоизлияния в бляшку с увеличением ее объема и закупоркой просвета сосуда, питающего мозг и почки [25]. Дестабилизированная АСБ может стать причиной развития кардиоцеребральных событий и прогрессирования ХБП по ишемическому типу, особенно у пожилых лиц [26, 27].

Увеличение ИМТ может часто сопровождаться повышением АД, сопряженным с активацией симпатического тонуса, вызванным развитием инсулинорезистентности и атерогенной дислипидемии [28]. Безусловно, эти изменения приводят к прогрессированию ренальной дисфункции и ССЗ. Наличие гипертензивных очагов в белом веществе и скрытых церебральных инфарктов сопровождается повышением риска МИ, когнитивных нарушений и деменции [29, 30–32]. При магнитно-резонансной томографии (МРТ) выполненной пациентам с АГ, но без явных ССЗ, было показано, что скрытые цереброваскулярные очаги встречаются даже чаще (44%), чем субклиническое поражение сердца (21%) и почек (26%), и нередко обнаруживаются в отсутствии признаков поражения других органов [33]. Кроме того, характерные для АГ бессимптомные малые глубинные инфаркты мозга, лейкоареоз, атрофические изменения в виде расширения субарахноидальных пространств, желудочковой системы головного мозга также служат морфологическим субстратом сосудистых когнитивных нарушений.

Роль АГ в прогнозе развития цереброваскулярных и кардиальных осложнений у пациентов с ХБП трудно переоценить. Своевременная и адекватная коррекция АГ достоверно отодвигает наступление диализ-

потребной стадии ренальной дисфункции. По данным отдельных исследователей на 1-2 стадиях ХБП частота АГ составляет до 40%, то есть близка к частоте АГ в общей популяции [34, 35]. Развивающиеся при АГ диастолическая дисфункция и/или гипертрофия левого желудочка (ГЛЖ) вызывают перегрузку и расширение левого предсердия (ЛП), растяжение зоны устьев легочных вен, что является морфологической предпосылкой для возникновения аритмий сердца, в частности, фибрилляции предсердий (ФП) [36, 37]. Высокая групповая эктопическая электрическая активность миокарда служит предиктором ФП с одной стороны, развитием нарушений геометрии ЛЖ — с другой [37, 38]. По данным P. Kirchhof et al. (2016) при ХБП, начиная с 1 и 2-й стадий заболевания, риск развития ФП составляет 2,5%, а при СКФ  $\leq 60$  мл/мин вероятность возникновения ФП увеличивается до 68% [38]. В другой работе, J.P. Piccini et al. (2013) было установлено, что дальнейший спад СКФ ( $\leq 58$  мл/мин) на 5 мл/мин сопровождается ростом развития МИ на 9% [39]. Установлено, что увеличение риска МИ при ФП находится в обратной зависимости от скорости снижения СКФ [40], прогрессированием болезни, развитием диализпотребной стадии ХБП при наличии ФП [41] и увеличением риска развития ИМ [42]. Важно отметить, что своевременная рациональная антигипертензивная терапия снижает относительный риск повторного МИ на 19%, а коронарных осложнений — на 20–25% [43, 44]. УЗИ-исследование сонных артерий с измерением толщины комплекса интима-медиа (ТКИМ) и оценкой наличия бляшек позволяет прогнозировать как цереброваскулярные заболевания (ЦВЗ), так и ИБС, независимо от традиционных сердечно-сосудистых ФР [45, 46].

Дисфункция эндотелия присутствует уже на ранних стадиях ХБП [47]. Нарушения ренальной функции по мере прогрессирования ХБП и эндотелиальной дисфункции способствуют формированию атеросклероза, а нарастание выраженности атеросклеротического процесса содействует увеличению тяжести почечной недостаточности. При этом активация процессов воспаления и эндотелиальная дисфункция происходят параллельно со снижением СКФ, дополнительным лабораторным проявлением которых может служить увеличение СРБ в плазме крови. Более высокие уровни СРБ связаны с ускоренными темпами потери ренальной функции с одной стороны, прогрессированием дисфункции эндотелия — с другой [48]. Активация процессов воспаления происходит параллельно с усилением механизмов апоптоза на фоне ХБП [49]. При нормальной ТКИМ нередко выявляется АСБ в сонных артериях [50, 51]. Появление АСБ и увеличение ТКИМ были получены в работе О.В. Пьянкиной и соавт., среди лиц ХБП на преддиализной стадии заболевания [52]. К тому же прижизненное исследование структуры АСБ выявило повышенную ранимость последней при почечной дисфункции [53].

Частота сердечных сокращений (ЧСС) является специфическим маркером продолжительности жизни, отражающим состояние метаболизма в организме [54]. Замедление ЧСС улучшает баланс между обеспечением и потребностью миокарда в кислороде у лиц с ИБС и достоверно снижает риск развития кардиоваскулярных осложнений и смерти. Увеличение ЧСС является одним из предикторов развития АГ и гемодинамического стресса для почки [55]. Во Фремингемском исследовании общая смертность и летальность от ССЗ у лиц с АГ возрастала почти вдвое при увеличении ЧСС на каждые 40 уд/мин, независимо от дополнительных ФР [56]. Вместе с тем, увеличения ЧСС в покое может служить маркером дисбаланса автономной нервной системы, т.е. подавлением вагусной или возрастанием симпатической активности [57]. Высокая ЧСС повышает риск повреждения АСБ за счет гидродинамических нарушений, что лежит в основе развития острых сердечно-сосудистых и нефроцеребральных событий [58]. Механизм антиатеросклеротического действия низкой ЧСС возможно объясняется позитивным влиянием на артериальную ригидность. Напротив, прирост ЧСС может приводить к атеросклеротическому уплотнению артерий, которое ассоциируется возрастанием скорости распространения пульсовой волны. Безусловно, из-за неоднородной эластичности, наличия множественных разветвлений артерий и низкого сопротивления сосудов нарушается ауторегуляция кровотока в головном мозге и почках.

Отрицательное влияние повышения уровня ЧСС реализуется несколькими механизмами, включающими в себя увеличение потребления кислорода миокардом, уменьшение коронарного кровотока в период диастолы, повышение порога возникновения фибрилляции, стимуляция атерогенеза и разрывов АСБ, возможно, редукция почечного кровотока (особенно у пожилых). Напротив, снижение уровня ЧСС при ишемии миокарда уменьшает его потребность в кислороде, пролонгирует период диастолы, увеличивает кровоснабжение поврежденных участков миокарда (в частности, субэндокарда), предотвращает разрывы АСБ, оказывает благоприятное действие на ишемизированный миокард и поддерживает сократительную функцию сердца, тем самым препятствует спаду СКФ. По данным Corie et al. [59], ЧСС, оцениваемая при холтеровском мониторинге электрокардиограммы (ХМ ЭКГ), имеет прогностическое значение даже более высокое, чем ФВ ЛЖ, которая обычно используется как прогностический индекс. В исследовании K.H. Vona et al. (1992) изучалась взаимосвязь между ЧСС и содержанием холестерина (ХС) и его фракций в плазме крови более чем у 19 тыс. женщин и мужчин в молодом и среднем возрасте [60]. Было обнаружено, что ЧСС коррелирует с тяжестью коронарного атеросклероза у лиц, перенесших ИМ в молодом возрасте [61]. Возрастание ЧСС в покое на 5 уд/мин соответствовало в этом

исследовании прогрессированию поражения от 0,21 до 0,27 баллов [62]. Таким образом, подытоживая данные литературного анализа, отметим, что при почечной дисфункции необходимо всестороннее клинико-инструментальное обследование с целью выявления потенциальных ФР нефроцеребральных и сердечно-сосудистых нарушений для профилактики серьезных кардиоваскулярных и почечных осложнений.

## Заключение

Сложная интегративная взаимосвязь ФР нефроцеребральных и сердечно-сосудистых нарушений при почечной дисфункции дает нам основание для дальнейших научных изысканий, имеющих несомненное значение для повышения эффективности превентивных мероприятий и улучшения прогноза заболевания и жизни у данной категории больных.

## Конфликт интересов/Conflict of interests

Авторы заявляют, что данная работа, её тема, предмет и содержание не затрагивают конкурирующих интересов/The authors state that this work, its theme, subject and content do not affect competing interests

## Список литературы/References:

1. Моисеев В.С., Мухин Н.А., Смирнов А.В. и др. Сердечно-сосудистый риск и хроническая болезнь почек: стратегии кардио-нефропротекции. Российский кардиологический журнал. 2014; 8: 7-37. DOI:10.15829/1560-4071-2014-8-7-37. Moiseev V.S., Mukhin N.A., Smirnov A.V. Cardiovascular risk and chronic kidney disease: cardio-nephroprotection strategies. Journal of Cardiology. 2014; 8: 7-37. DOI:10.15829/1560-4071-2014-8-7-37 [In Russian].
2. Mark P.B. Strategies to manage cardiovascular risk in chronic kidney disease. Nephrology Dialysis Transplantation. 2017; 33(1): 23-25. DOI:https://doi.org/10.1093/ndt/gfx329.
3. Stenvinkel P., Zoccali C., Ikiizer T.A. Obesity in CKD-what should nephrologists know? Journal of the American Society of Nephrology. 2013; 24(11): 1727-1736. DOI:10.1681/ASN.2013040330.
4. Bouquegneau A., Vidal-Petiot E., Moranne O. et al. Creatinine-based equations for the adjustment of drug dosage in an obese population. British journal of clinical pharmacology. 2016; 81(2): 349-361. DOI:https://doi.org/10.1111/bcp.12817.
5. Levey A.S., Rocco M.V., Anderson S. et al. K/DOQI clinical practice guidelines on hypertension and antihypertensive agents in chronic kidney disease. American Journal of Kidney Diseases. 2004; 43: 5. Suppl.1.
6. Чазова И.Е., Недогода С.В., Жернакова Ю.В. и др. Рекомендации по ведению больных артериальной гипертензией с метаболическими нарушениями. Кардиологический вестник. 2014; 9(1): 3-57. Chazova I.E., Nedogoda S.V., Zhernakova Iu.V. et al. Guidelines for management of patients with arterial hypertension and metabolic disorders. Cardiological bulletin. 2014; 9(1): 3-57. [In Russian].
7. Lamprea-Montealegre J.A., Astor B.C., McClelland R.L. et al. CKD, plasma lipids, and common carotid intima-media thickness: results from the multi-ethnic study of atherosclerosis. Clinical Journal of the American Society of Nephrology. 2012; CJN. 02090212. DOI:10.2215/CJN.02090212.

8. Волков М.М., Дегтерева О.А., Смирнов А.В. и др. Атеросклероз как основной фактор кальциноза клапанного аппарата сердца в додиализном периоде хронической болезни почек. *Нефрология*. 2007; 11(4):47-54.  
Volkov M.M., Degtereva O.A., Smirnov A.V. et al. Atherosclerosis as the main factor of calcinosis of the heart valve apparatus in the predialysis period of chronic kidney disease. *Nephrology*. 2007; 11(4): 47-54. [In Russian].
9. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом. Под редакцией И.И. Дедова, М.В. Шестаковой, А.Ю. Майорова. 8-й выпуск. М. 2017. ФГБУ «НМИЦ эндокринологии Минздрава России» [Электронный ресурс]. Дата обращения: 28.08.2018].  
Algorithms of specialized medical care for patients with diabetes mellitus. Edited by I.I. Dedov, M.V. Shestakova, A.Yu. Mayorov. 8th edition. M. 2017. FSBI «NMIC Endocrinology of the Ministry of Health of Russia» [Electronic resource. date of the application: 28.08.2018]. 20:1S:1-112. DOI: 10.14341/DM20171S8. [In Russian].
10. Whaley-Connell A.A., Sowers J.R., McCullough P.A. et al. KEEP Investigators. Diabetes mellitus and CKD awareness: the kidney early evaluation program (KEEP) and national health and nutrition examination survey (NHANES). *American Journal of Kidney Diseases*. 2009; 53(4): S11-S21. DOI: <https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2009.01.004>.
11. Sarnak M.J., Levey A.S., Schoolwerth A.C. et al. Kidney disease as a risk factor for development of cardiovascular disease: a statement from the American Heart Association Councils on Kidney in Cardiovascular Disease, High Blood Pressure Research, Clinical Cardiology, and Epidemiology and Prevention. *Circulation*. 2003; 108: 17: 2154-2169. DOI:<https://doi.org/10.1161/01.CIR.0000095676.90936.80>.
12. Levin A. The clinical epidemiology of cardiovascular diseases in chronic kidney disease: clinical epidemiology of cardiovascular disease in chronic kidney disease prior to dialysis. *Seminars in dialysis*. Oxford, UK: Blackwell Science Inc. 2003; 16(2): 101-105. DOI:<https://doi.org/10.1046/j.1525-139X.2003.16025.x>.
13. Серов В.А., Шутов А.М., Мензоров М.В. и др. Эпидемиология хронической болезни почек у больных с хронической сердечной недостаточностью. *Нефрология*. 2010; 14(1): 50-55.  
Serov V.A., Shutov A.M., Menzorov M.V. et al. Epidemiology of chronic kidney disease patients with chronic heart failure. *Nephrology*. 2010; 14(1): 50-55. [In Russian].
14. Crowley M.J., Diamantidis C.J., McDuffie J.R. et al. Clinical outcomes of metformin use in populations with chronic kidney disease, congestive heart failure, or chronic liver disease: a systematic review. *Annals of internal medicine*. 2017; 166(3): 191-200. DOI:10.7326/M16-1901.
15. Go A.S., Chertow G.M., Fan D. et al. Chronic kidney disease and the risks of death, cardiovascular events, and hospitalization. *New England Journal of Medicine*. 2004; 351(13): 1296-1305. DOI:10.1056/NEJMoa041031.
16. Dong Y., Wang Z., Chen Z. et al. Comparison of visceral, body fat indices and anthropometric measures in relation to chronic kidney disease among Chinese adults from a large-scale cross-sectional study. *BMC nephrology*. 2018; 19(1): 40. DOI:<https://doi.org/10.1186/s12882-018-0837-1>.
17. Despres J.P. Abdominal obesity: the most prevalent cause of the metabolic syndrome and related cardiometabolic risk. *Eur Heart J*. 2006; 8(suppl.B): 4-12. DOI:<https://doi.org/10.1093/eurheartj/sul002>.
18. Kambham N., Markowitz G.S., Valeri A.M. et al. Obesity-related glomerulopathy: an emerging epidemic. *Kidney Int*. 2001; 59(4): 1498-1509. DOI:<https://doi.org/10.1046/j.1523-1755.2001.0590041498.x>.
19. Foster M.C., Hwang S.J., Massaro J.M. et al. Association of subcutaneous and visceral adiposity with albuminuria: the Framingham Heart Study. *Obesity (Silver Spring)*. 2011; 19(6): 1284-1289. DOI:<https://doi.org/10.1038/oby.2010.308>.
20. Kovesdy C.P., Furth S., Zoccali C. World Kidney Day Steering Committee. Obesity and kidney disease: hidden consequences of the epidemic. *Journal of Endocrinology, Metabolism and Diabetes of South Africa*. 2017; 22(1): 5-11. DOI:<https://doi.org/10.1080/16089677.2017.1299975>.
21. Malyszko J. Mechanism of endothelial dysfunction in chronic kidney disease. *Clinica chimica acta*. 2010; 411(19-20): 1412-1420. DOI:<https://doi.org/10.1016/j.cca.2010.06.019>.
22. Briffa J.F., McAinch A.J., Poronnik P., & Hryciw D.H. Adipokines as a link between obesity and chronic kidney disease. *American Journal of Physiology-Renal Physiology*. 2013; 305: 12: F1629-F1636. DOI:<https://doi.org/10.1152/ajprenal.00263.2013>.
23. Диагностика и лечение артериальной гипертензии. Российские рекомендации (четвертый пересмотр). Системные гипертензии. 2010; 3: 5-26.  
Diagnostics and treatment of arterial hypertension. Russian recommendations (the fourth revision). *Systemic hypertension*. 2010; 3: 5-26. [In Russian].
24. Mathew R.O., Bangalore S., Lavelle M.P. et al. Diagnosis and management of atherosclerotic cardiovascular disease in chronic kidney disease: a review. *Kidney international*. 2017; 91(4): 797-807. DOI:<https://doi.org/10.1016/j.kint.2016.09.049>.
25. Yu F.P., Zhao Y.C., Gu B. et al. Chronic Kidney Disease and Carotid Atherosclerosis in Patients with Acute Stroke. *The neurologist*. 2015; 20(2): 23-26. DOI:10.1097/NRL.0000000000000044.
26. Фомин В.В., Моисеев С.В., Швецов М.Ю. и др. Артериальная гипертензия при ишемической болезни почек: клинические особенности и течение. *Тер. архив*. 2005; 77(6): 27-32.  
Fomin V.V., Moiseev S.V., Shvetsov M.Yu. et al. Arterial hypertension in clinical assessment of ischemic renal disease. *Ther. archive*. 2005; 77(6): 27-32. [In Russian].
27. Фомин В.В. Ишемическая болезнь почек: клиничко-патогенетическое особенности, диагностика, лечение. *Клиническая медицина*. 2008; 86(4):8-14.  
Fomin V.V. Ischemic kidney disease: clinical and pathogenetic features, diagnostics, treatment. *Clinical medicine*. 2008; 86(4): 8-14. [In Russian].
28. Siew E.D., Izkizler T.A. Insulin resistance and protein energy metabolism in patients with advanced chronic kidney disease. *Seminars in dialysis*. Oxford, UK: Blackwell Publishing Ltd. 2010; 23(4): 378-382. DOI:<https://doi.org/10.1111/j.1525-139X.2010.00763.x>.
29. Longstreth W.T.Jr., Manolio T.A., Arnold A. et al. Clinical correlates of white matter findings on cranial magnetic resonance imaging of 3301 elderly people. *The Cardiovascular Health Study*. *Stroke*. 1996; 27(8): 1274-1282. DOI: 10.1161/01.STR.27.8.1274.
30. Vermeer S.E., Longstreth W.T.Jr., Koudstaal P.J. Silent brain infarcts: a systematic review. *Lancet Neurology*. 2007; 6(7): 611-619. DOI:[https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(07\)70170-9](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(07)70170-9).
31. Wong T.Y., Klein R., Sharrett A.R. et al. Cerebral white matter lesions, retinopathy and incident clinical stroke. *JAMA*. 2002; 288(1): 67-74. DOI:10.1001/jama.288.1.67.
32. Buyck J.F., Dufouil C., Mazoyer B. et al. Cerebral white matter lesions are associated with the risk of stroke but not with other vascular events: the 3-City Dijon Study. *Stroke*. 2009; 40(7): 2327-2331. DOI: 10.1161/STROKEAHA.109.548222.
33. Kearney-Schwartz A., Rossignol P., Bracard S. et al. Vascular structure and function is correlated to cognitive performance and white matter hyperintensities in older hypertensive patients with subjective memory complaints. *Stroke*. 2009; 40(4): 1229-1236. DOI: 10.1161/STROKEAHA.108.532853.
34. Rao M.V., Qiu Y., Wang C., Bakris G. Hypertension and CKD: Kidney Early Evaluation Program (KEEP) and National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES), 1999-2004. *Am. J. Kidney Dis*. 2008; 51(4): S30-S37. DOI:<https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2007.12.012>.

35. Rimoldi S.F., Scherrer U., Messerli F.H. Secondary arterial hypertension: when, who, and how to screen? *Eur. Heart J.* 2013; 35(19): 1245-1254. DOI:https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehf534.
36. Franczyk B., Gluba-Brzózka A., Banach M., & Rysz J. The Problem of Atrial Fibrillation in Patients with Chronic Kidney Disease. *Current vascular pharmacology.* 2016; 14(3): 260-265.
37. Naser N., Dilic M., Durak A. et al. The Impact of Risk Factors and Comorbidities on The Incidence of Atrial Fibrillation. *Materia socio-medica.* 2017; 29(4): 231-236. DOI:10.5455/msm.2017.29.231-236.
38. Kirchhof P., Benussi S., Kotecha D. et al. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. *European Heart Journal.* 2016; 37: 2893-2962. DOI:https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehw210.
39. Piccini J.P., Stevens S.R., Chang Y. et al. Renal dysfunction as a predictor of stroke and systemic embolism in patients with nonvalvular atrial fibrillation. *Circulation.* 2013; 127(2): 224-232. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.112.107128.
40. Wu G., Cheng M., Huang H. et al. A variant of IL6R is associated with the recurrence of atrial fibrillation after catheter ablation in a Chinese Han population. *PloS one.* 2014; 9: 6: e99623. DOI:https://doi.org/10.1371/journal.pone.0099623.
41. Bansal N., Xie D., Tao K. et al. Atrial Fibrillation and Risk of ESRD in Adults with CKD. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology.* 2016; CJN. 10921015. DOI:10.2215/CJN.10921015.
42. Olesen J.B., Lip G.Y., Kamper A.L. et al. Stroke and bleeding in atrial fibrillation with chronic kidney disease. *New England Journal of Medicine.* 2012; 367(7): 625-635. DOI: 10.1056/NEJMoa1105594.
43. The European Stroke Organization (ESO) Executive Committee; ESO Writing Committee. Guidelines for management of ischaemic stroke and transient ischaemic attacks. 2008. *Cerebrovasc Dis.* 2008; 25(5): 457-507. DOI: 10.1159/000131083.
44. Rashid R., Leonardi-Bee J., Bath Ph. Blood pressure reduction and secondary prevention of stroke and other vascular events. A systematic review. *Stroke.* 2003; 34(11): 2741-2748. DOI: http://dx.doi.org/10.1161/01.STR.0000092488.
45. Nambi V., Chambless L., Folsom A.R. et al. Carotid intima-media thickness and presence or absence of plaque improves prediction of coronary heart disease risk: the ARIC (Atherosclerosis Risk in Communities) study. *J Am Coll Cardiol.* 2010; 55(15): 1600-1607. DOI: 10.1016/j.jacc.2009.11.075.
46. Zanchetti A., Bond M.G., Hennig M. et al. Calcium antagonist lacidipine slows down progression of asymptomatic carotid atherosclerosis: principal results of the European Lacidipine Study on Atherosclerosis (ELSA), a randomized, double-blind, long-term trial. *Circulation.* 2002; 106(19): 2422-2427.
47. Perticone F., Ceravolo R., Pujia A. et al. Prognostic significance of endothelial dysfunction in hypertensive patients. *Circulation.* 2001; 104(2): 191-196.
48. Tonelli M., Sacks F., Pfeffer M. et al. Biomarkers of inflammation and progression of chronic kidney disease. *Kidney Int.* 2005; 68(1): 237-245. DOI:https://doi.org/10.1111/j.1523-1755.2005.00398.x.
49. Dounousi E., Kolioussi E. Mononuclear leukocyte apoptosis and inflammatory markers in patients with chronic kidney disease. *Am J Nephrol.* 2012; 36(6): 531-536. DOI:https://doi.org/10.1159/000345352.
50. Муркамилов И.Т., Айтбаев К.А., Фомин В.В., Юсупов Ф.А. Субклиническое ремоделирование каротидных артерий при хроническом гломерулонефрите. *Архивъ внутренней медицины.* 2017; 7(4): 300-305. DOI: https://doi.org/10.20514/2226-6704-2017-7-4-300-305.  
Murkamilov I.T., Aitbaev K.A., Fomin V.V., Yusupov F.A. Subclinical lesion of carotid arteries in chronic glomerulonephritis. *The Russian Archives of Internal Medicine.* 2017; 7(4): 300-305. DOI: https://doi.org/10.20514/2226-6704-2017-7-4-300-305. [In Russian].
51. Муркамилов И.Т., Сабиров И.С., Фомин В.В. и др. Оценка нефроцеребрального риска с использованием цистатина С у больных хронической болезнью почек. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.* 2018; 118(9): 10-16. DOI: https://doi.org/10.17116/jnevro201811809110.  
Murkamilov I.T., Sabirov I.S., Fomin V.V., Murkamilova Zh.A., Aytbaev K.A., Rayimzhanov Z.R. Evaluation of nephrocerebral risk using cystatin C in patients with chronic kidney disease. *Zhurnal neurologii i psikiatrii imeni SS Korsakova.* 2018; 118(9): 10-16. DOI:https://doi.org/10.17116/jnevro201811809110. [In Russian].
52. Пьянкина О.В., Татаринцев П.Б., Рагозин О.Н. Влияние уремических факторов на процессы ремоделирования периферических сосудов у больных хронической болезнью почек. *Современные проблемы науки и образования.* 2013; 1: URL: http://www.science-education.ru/107-8509. Электронный ресурс. Дата обращения: 28.08.2018  
Pyankina O.V., Tatarintsev P.B., Ragozin O.N. Influence of uremic factors in the processes of remodeling of peripheral vessels in patients with chronic kidney disease. *Modern problems of science and education.* 2013; 1: URL: https://science-education.ru/en/article/view?id=8509. Electronic resource. Date of the application: 28.08.2018. [In Russian].
53. Pelisek J., Hahntow I.N., Eckstein H.H. Impact of chronic kidney disease on carotid plaque vulnerability. *J Vasc Surg.* 2011; 54(6): 1643-1649. DOI:https://doi.org/10.1016/j.jvs.2011.05.049
54. Levine H.J. Rest heart rate and life expectancy. *Journal of the American College of Cardiology.* 1997; 30(4): 1104-1106.
55. Levy R.L., White P.D., Stroud W.D., Hillman C.C. Transient tachycardia: prognostic significance alone and in association with transient hypertension. *JAMA.* 1945; 129(9): 585-588. DOI:10.1001/jama.1945.02860430001001.
56. Gillman M., Kannel W., Belanger A., D'Agostino R. Influence of heart rate on mortality among persons with hypertension: The Framingham study *Am Heart J.* 1993; 125(4): 1148-1154. DOI: https://doi.org/10.1016/0002-8703(93)90128-V.
57. Schwartz R.J. The neural control of heart rate and risk stratification after myocardial infarction. *Eur Heart J.* 1999; 1 (Suppl H): H33-H43.
58. Fuser V., Badimon L., Badimon J.J., Chesebro J.H. The pathogenesis of coronary artery disease and the acute coronary syndromes (I). *N Engl J Med.* 1992; 326(4): 242-250. DOI: 10.1056/NEJM199201233260406.
59. Copie X., Hnatkova K., Staunton A. et al. Predictive Power of Increased Heart Rate Versus Depressed Left Ventricular Ejection Fraction and Heart Rate Variability for Risk Stratification After Myocardial Infarction. *J Am Coll Cardiol.* 1996; 27: 270-276. DOI: 10.1016/0735-1097(95)00454-8.
60. Bona K.H., Arnesen E. Association between heart rate and atherogenic blood lipid fractions in a population. *The Tromso Study.* *Circulation.* 1992; 86: 394-405. PMID:1638708.
61. Perski A., Hamsten A., Lindvall K., Theorell T. Heart rate correlates with severity of coronary atherosclerosis in young postinfarction patients. *Am Heart J.* 1988; 116(5): 1369-1373. DOI:https://doi.org/10.1016/0002-8703(88)90469-3.
62. Perski A., Olsson G., Landou C. et al. Minimum heart rate and coronary atherosclerosis: independent relations to global severity and rate of progression of angiographic lesion in men with myocardial infarction at a young age. *Am Heart J.* 1992; 123(3): 609-616. DOI:https://doi.org/10.1016/0002-8703(92)90497-J.

A

Статья получена/Article received 28.08.2018 г.  
Принята к публикации/Adopted for publication  
04.11.2018 г.

**М.М. Шаповалова\*, А.В. Будневский, А.Я. Кравченко,  
Е.С. Дробышева, Е.С. Овсянников**

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Воронежский государственный медицинский университет им. Н.Н. Бурденко» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра факультетской терапии, Воронеж, Россия

## **ПАТОГЕНЕЗ, СОВРЕМЕННЫЕ АСПЕКТЫ ПРОФИЛАКТИКИ И ТЕРАПИИ АНТИБИОТИК-АССОЦИИРОВАННОЙ ДИАРЕИ**

**M.M. Shapovalova\*, A.V. Budnevsky, A.Ya. Kravchenko,  
E.S. Drobysheva, E.S. Ovsyannikov**

The Voronezh State Medical University named after N.N. Burdenko, the chair of faculty therapy, Voronezh, Russia

## **PATHOGENESIS, ACTUAL ASPECTS OF PREVENTION AND TREATMENT OF THE ANTIBIOTIC-ASSOCIATED DIARRHOEA**

### **Резюме**

В статье представлен обзор современной российской и зарубежной литературы, посвященной проблеме патогенеза, лечения и профилактики антибиотик-ассоциированной диареи. Антибиотик-ассоциированная диарея представляет собой один из наиболее актуальных аспектов современной фармакотерапии в связи с частым назначением антибактериальных препаратов. Под антибиотик-ассоциированной диареей (согласно ВОЗ) понимают наличие трех или более эпизодов неоформленного стула в течение двух или более последовательных дней, которые возникли во время или после окончания антибиотикотерапии. Риск развития этого расстройства наиболее высок при использовании аминопенициллинов, а также их комбинаций с клавулановой кислотой, цефалоспоринов, клиндамицина. Несмотря на наличие общего этиологического фактора — приема антибактериальных средств, непосредственные причины и механизмы развития антибиотик-ассоциированной диареи у пациентов могут быть различны. В статье рассматриваются основные вопросы этиологии и патогенеза этой патологии, названы факторы риска развития антибиотик-ассоциированной диареи, позволяющие прогнозировать это осложнение у определенных категорий пациентов. Подробно освещаются факторы вирулентности *Clostridium difficile*, *Klebsiella oxytoca*, *Candida* spp. и связанные с их воздействием клинические проявления. Описаны клинические варианты течения заболевания: 1) псевдомембранозный колит; 2) сегментарный геморрагический колит; 3) «mild illness». Представлены современные литературные данные о возможностях профилактики, а также эффективных методах лечения антибиотик-ассоциированной диареи. Для лечения и профилактики всех клинических форм ААД большинство авторов предлагают применение препаратов, восполняющих дефицит нормальной микрофлоры кишечника — пробиотиков и пребиотиков. Вопрос о пользе параллельной терапии пробиотиками во время курса антибиотиков для профилактики антибиотик-ассоциированной диареи в определенной мере остается дискуссионным, изучается эффективность и безопасность применения различных пробиотических культур с этой целью. Информация, представленная в настоящем обзоре, призвана нацелить врачей на рациональное использование антибактериальных средств, а также на раннюю диагностику наиболее частого их побочного эффекта — антибиотик-ассоциированной диареи.

**Ключевые слова:** антибиотик-ассоциированная диарея, псевдомембранозный колит, сегментарный геморрагический колит, кандидоз кишечника, пробиотики

**Для цитирования:** Шаповалова М.М., Будневский А.В., Кравченко А.Я., Дробышева Е.С., Овсянников Е.С. ПАТОГЕНЕЗ, СОВРЕМЕННЫЕ АСПЕКТЫ ПРОФИЛАКТИКИ И ТЕРАПИИ АНТИБИОТИК-АССОЦИИРОВАННОЙ ДИАРЕИ. Архивъ внутренней медицины. 2018; 8(6): 424-429. DOI: 10.20514/2226-6704-2018-8-6-424-429

### **Abstract**

The article provides an overview of current Russian and foreign literature devoted to the problem of pathogenesis, and of the treatment and prevention of antibiotic-associated diarrhea. Antibiotic-associated diarrhea is one of the most relevant aspects of modern drug therapy in due to the frequent prescription of antibacterial agents. Antibiotic-associated diarrhea (according to WHO) is defined as the presence of three or more

\*Контакты/Contacts. E-mail: rishka79@mail.ru

episodes of an unformed stool for two or more consecutive days that occurred during or after the end of antibiotic therapy. The risk of developing this disorder is highest when using aminopenicillins, as well as their combinations with clavulanic acid, cephalosporins, clindamycin. Despite the presence of a common etiologic factor — the intake of antibacterial agents, the immediate causes and mechanisms of antibiotic-associated diarrhea development in patients may be different. The article describes the main issues of the etiology and pathogenesis of this pathology, the risk factors for the development of antibiotic-associated diarrhea are named, that allows to predict this complication in certain categories of patients. The virulence factors of *Clostridium difficile*, *Klebsiella oxytoca*, *Candida* spp. and the clinical manifestations associated with their effects are highlighted. The clinical variants of this disease are described: 1) pseudomembranous colitis; 2) segmental hemorrhagic colitis; 3) "mild illness". Contemporary literature data on the possibilities of prevention, as well as effective methods of treatment of antibiotic-associated diarrhea, are presented. For the treatment and prevention of all clinical forms of antibiotic-associated diarrhea, most authors suggest the use of drugs that make up the deficiency of normal intestinal microbiota — probiotics and prebiotics. The problem of the benefits of adjuvant therapy with probiotics during the course of antibiotics for the prevention of antibiotic-associated diarrhea remains controversial, the effectiveness and safety of the use of various probiotic cultures for this purpose is being studied. The information presented in this review is intended to target physicians to the rational use of antibacterial agents, and to early diagnosis of their most frequent side effect, antibiotic-associated diarrhea.

**Key words:** antibiotic-associated diarrhea, pseudomembranous colitis, segmental hemorrhagic colitis, intestinal candidiasis, probiotics

**For citation:** Shapovalova M.M., Budnevsky A.V., Kravchenko A.Ya., Drobysheva E.S., Ovsyannikov E.S. PATHOGENESIS, ACTUAL ASPECTS OF PREVENTION AND TREATMENT OF THE ANTIBIOTIC-ASSOCIATED DIARRHOEA. The Russian Archives of Internal Medicine. 2018; 8(6): 424-429. [In Russian]. DOI: 10.20514/2226-6704-2018-8-6-424-429

DOI: 10.20514/2226-6704-2018-8-6-424-429

ААД — антибиотик-ассоциированная диарея

История существования и применения антибиотиков как фармакологических препаратов насчитывает всего одно неполное столетие — со времени открытия в 1928 году Александром Флемингом пенициллина, но современную медицину уже невозможно представить без этой группы лекарственных средств. Врачи практически всех лечебных специальностей в своей ежедневной практике сталкиваются с заболеваниями и состояниями, требующими назначения антибиотикотерапии. Однако, помимо несомненной пользы для человечества в плане борьбы с инфекционными агентами, антибиотики принесли в медицинскую науку и новые проблемы и задачи, а именно разнообразные патологии, связанные с нарушением качественного и количественного состава симбионтной микрофлоры человека. Одной из самых распространенных таких проблем является антибиотик-ассоциированная диарея.

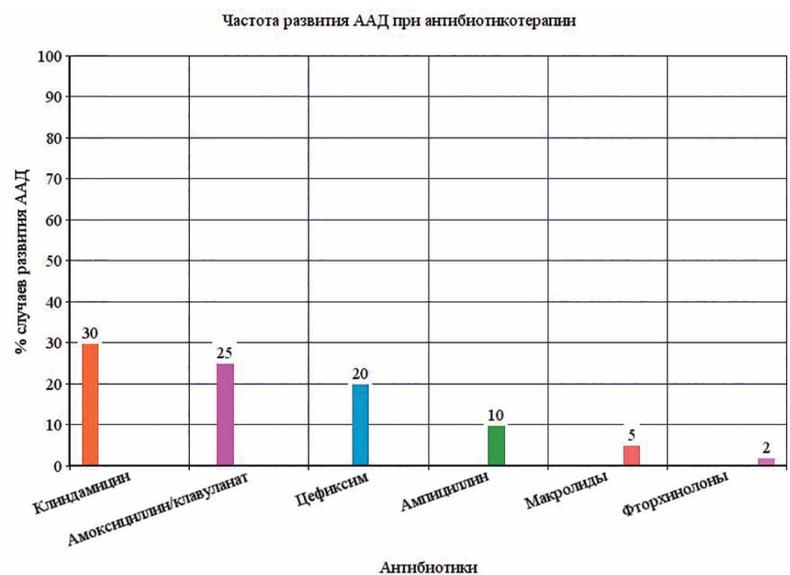
Антибиотик-ассоциированная диарея (ААД) возникает у 5–30% пациентов, ранняя — непосредственно в период антибиотикотерапии, отсроченная — в течение двух месяцев после ее окончания.

Под антибиотик-ассоциированной диареей (согласно ВОЗ) понимают наличие трех или более эпизодов неоформленного стула в течение двух или более последовательных дней, которые возникли во время или после окончания антибиотикотерапии.

Практически все антибиотики могут вызвать диарею, однако риск наиболее высок при использовании

аминопенициллинов, а также их комбинаций с клавулановой кислотой, цефалоспоринов, клиндамицина [1, 2, 3]. Согласно литературным данным, установлена следующая частота возникновения ААД при применении антибактериальных препаратов: клиндамицин — 20–30%, амоксициллин/клавуланат — 10–25%, цефиксим — 15–20%, ампициллин — 5–10%, макролиды — 5%, фторхинолоны — 2% [4] (Рис. 1).

Эксперты Российской гастроэнтерологической ассоциации в рекомендациях по диагностике и лечению *Clostridium difficile*-ассоциированной болезни



**Рисунок 1.** Частота развития ААД при терапии различными антибиотиками

**Figure 1.** The frequency of the development of AAD in the treatment of various antibiotics

(2016 г.) [5] выделяют основные факторы риска развития этой инфекции, к которым относят факт антибиотикотерапии, а также нахождение на лечении в стационаре, и доказанные факторы риска: возраст старше 65 лет, наличие конкурирующего заболевания, недавнее хирургическое вмешательство на пищеварительном тракте, энтеральное питание, снижение кислотопродукции в желудке, в том числе, в результате антисекреторной терапии, иммуносупрессивная терапия. Изучению факторов риска развития ААД, и в особенности ААД, вызванной инфекцией *Clostridium difficile*, посвящено значительное количество исследований, описанных в зарубежной литературе [6-9, 10]. Согласно результатам мета-анализов данных многочисленных работ, доказано значение также следующих факторов: одновременное назначение нескольких антибиотиков, предшествующая терапия фторхинолонами [8], прием нестероидных противовоспалительных препаратов, продолжительные госпитализации. В качестве возможных факторов риска развития инфекции *Clostridium difficile* названы дефицит витамина D [9], высокий уровень фекального интерлейкина-8 [10]. Авторами отмечается необходимость дальнейших исследований по данному направлению, так как чем больше значимых факторов развития инфекции *Clostridium difficile* будет определено, тем успешнее может стать ее профилактика.

Несмотря на наличие общего этиологического фактора — приема антибактериальных средств, непосредственные причины и механизмы развития ААД у пациентов могут быть различны. В литературе можно встретить разные варианты классификаций ААД, основанных на этиологии и патогенезе ААД. Наибольшее применение получило деление ААД на диарею, обусловленную инфекцией *Clostridium difficile*, и идиопатическую форму [11]. Идиопатическая ААД, в свою очередь, подразделяется на инфекционный и неинфекционный вариант. Инфекционная идиопатическая ААД — диарея, развившаяся в результате избыточного роста условно патогенной флоры кишечника из-за подавления нормальной микрофлоры. Наиболее часто этиологическим фактором этого варианта ААД является *Clostridium difficile* (16–20% случаев), а также *Clostridium perfringens*, *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella oxytoca*, *Candida spp.* [2, 3]. Неинфекционная идиопатическая ААД может быть обусловлена химическим эффектом собственно антибиотика и/или являющаяся следствием его побочного действия на стенку кишечника: например, макролиды обладают свойством стимулировать мотилиновые рецепторы пищеварительного тракта и ускоряют желудочную эвакуацию и кишечный транзит [12]; клавулановая кислота усиливает моторику тонкого кишечника; цефлоспориновые антибиотики стимулируют постсинаптические рецепторы гамма-аминомасляной кислоты в мезентериальных нервных сплетениях и, таким образом, стимулируют кишечную перистальтику. Также не-

инфекционная ААД может иметь осмотический или секреторный характер и развиваться вследствие нарушения метаболизма желчных кислот и расщепления углеводов облигатной анаэробной микрофлорой кишечника [12]. Кроме того, осмотическое давление в просвете кишечной трубки может повышаться вследствие неполного расщепления и всасывания самих антибиотиков (цефиксим). Усиление и ускорение процессов деконъюгации и дегидроксилирования желчных кислот нарушает всасывание жиров, следствием чего является стеаторея [13]. С другой стороны, подавление лактобактерий способствует повышению содержания неметаболизированных желчных кислот, которые провоцируют секрецию воды и ионов хлора в просвет толстого кишечника, что обуславливает секреторный компонент диареи.

Развитие наиболее тяжелого вида ААД — псевдомембранозного колита — вызывает избыточный рост и колонизация толстого кишечника *Clostridium difficile* — спорообразующей грамотрицательной бактерией. *Clostridium difficile* является облигатным анаэробом, ее споры обнаруживаются в большом количестве в почве и воде. Известно, что до 6% здоровых лиц имеют в составе своей кишечной микрофлоры эту бактерию в очень малом количестве. Благодаря тому, что *Clostridium difficile* устойчива к действию большинства антибиотиков, во время антибиотикотерапии в условиях подавления облигатной флоры кишечника она получает возможность избыточно размножиться. Считается, что *Clostridium difficile* является причиной ААД в 10 — 25% случаев [3].

*Clostridium difficile* не имеет способности к инвазии. Патологические процессы в слизистой оболочке толстого кишечника при псевдомембранозном колите развиваются под действием экзотоксинов этой бактерии — энтеротоксина А и энтеротоксина В. Энтеротоксин А имеет прямое цитотоксическое действие на клетки эпителия толстой кишки, связываясь с рецепторами на апикальной поверхности эпителиоцитов и снижая плотность соединения клеток друг с другом, что приводит к усиленной секреции жидкости в просвет кишки и к проникновению энтеротоксина В внутрь стенки кишечника. Энтеротоксин В повышает проницаемость сосудов и стимулирует выброс провоспалительных цитокинов. Наряду с цитотоксическим и цитопатическим эффектами он также способствует развитию выраженной общей интоксикации и, в некоторых случаях, энцефалопатии [14].

Один из продуктов жизнедеятельности *Clostridium difficile* р-крезол ингибирует фермент бета-дофамин-гидроксилазу, в результате чего нарушается образование норадреналина из дофамина. Таким образом, в организме человека возникает дисбаланс нейромедиаторов, что объясняет явления энцефалопатии у больных с псевдомембранозным колитом. В тяжелых случаях возможен значительный дефицит

норадреналина и связанные с ним явления нейрогенной ортостатической гипотензии [15].

Клинические проявления ААД варьируют от легкой самопроизвольно купирующейся диареи до фульминантного течения псевдомембранозного колита. Выделяют три варианта ААД в зависимости от этиологического агента, симптоматики и особенностей поражения слизистой оболочки кишечника [17]: 1) псевдомембранозный колит; 2) сегментарный геморрагический колит; 3) «mild illness» — умеренное недомогание.

Псевдомембранозный колит — ААД, этиологическим агентом которой является *Clostridium difficile* — характеризуется водянистым стулом с возможными примесями крови и слизи, с частотой дефекаций от 5 до 30, наличием лихорадки, лейкоцитоза. При тяжелом течении псевдомембранозного колита развиваются водно-электролитные нарушения, сердечно-сосудистые нарушения, возможны осложнения — токсический мегаколон, инфекционно-токсический шок, перфорация кишечника.

Сегментарный геморрагический колит — вариант ААД, этиологическим агентом которого считается *Klebsiella oxytoca* — грамотрицательная факультативно-аэробная бактерия, представитель условно патогенной микрофлоры человека. Известно, что существует токсигенный штамм *Klebsiella oxytoca*, способный активно размножаться в кишечнике при подавлении нормальной микрофлоры и вырабатывает токсин, обладающий прямым цитотоксическим действием на эпителиоциты кишечника. В результате развивается геморрагическое воспаление, что проявляется диареей с примесью крови [16].

«Mild illness» — умеренное недомогание — наиболее легкая форма ААД, включающая любые симптомы со стороны кишечника, возникающие в связи с антибиотикотерапией, не относящиеся ни к одному из вышеописанных вариантов ААД. Таким образом, под это определение попадает «кишечный дисбиоз», возникающий при применении антибиотиков, в том числе связанный с избыточным ростом в кишечнике грибов *Candida* [17]. Колонизация как толстого, так и тонкого кишечника *Candida spp.* становится возможной вследствие подавления нормальной кишечной микрофлоры антибиотиками широкого спектра действия с анаэробной активностью и/или антибиотиками, создающими высокую концентрацию в стенке пищеварительного тракта, такими как цефалоспорины третьего и четвертого поколений. Также имеет значение наличие факторов риска, таких как гипохлоридрия или ахлоридрия, сниженная перистальтика, предшествующее повреждение слизистой оболочки в результате какой-либо хронической патологии, дефицита нутриентов, химиотерапии или лучевой терапии.

Факторы патогенности *Candida spp.*: способность к адгезии практически на всех тканях человека; микогенная сенсibilизация организма больного за счет действия продуцируемых *Candida* алкогольдегидро-

геназы и кислого Р2-протеина; способность к синтезу аспартилпротеиназы и фосфолипазы, а также гемолизина, наличие разнообразных эндотоксинов, повреждающих ткани человека; способность к быстрой адаптивной фенотипической изменчивости; иммуномодуляторные эффекты, снижающие эффективность антимикотической резистентности человека; способность к подавлению нормальной флоры человека.

Рост грибов *Candida* в пищеварительном тракте человека может иметь три формы:

- 1) бессимптомное миконительство;
- 2) неинвазивный энтероколит — просветочная микопатия — воспаление слизистой оболочки, не проникающее за пределы собственной пластинки слизистой; протекает без трансформации грибка в нитчатую форму; патогенез этой формы кандидоза кишечника связан с развитием и углублением дисбиоза кишечника, с интоксикацией продуктами аномальной ферментации питательных веществ и метаболитами грибов, развитием вторичного иммунодефицита и микогенной аллергии;
- 3) инвазивное повреждение кишечной стенки — обусловлено проникновением нитчатой формы грибка в слизистую оболочку. Чаще всего эти формы кандидоза кишечника представляют собой стадии патологического процесса [17].

Лечение ААД зависит от конкретного этиологического агента. Общими мероприятиями являются отмена антибиотика, послужившего причиной ААД, коррекция водно-солевых нарушений, синдрома мальабсорбции, коррекция иммунодефицита. Применение антидиарейных средств, уменьшающих перистальтику, абсолютно недопустимо, так как это увеличивает время контакта бактериальных или грибковых токсинов с кишечной стенкой.

Для лечения псевдомембранозного колита, вызванного *Clostridium difficile*, применяют терапию ванкомицином и/или метронидазолом. Важным условием является пероральное назначение ванкомицина и метронидазола, внутривенное введение этих препаратов намного менее эффективно, так как при таком способе введения не создается достаточная их концентрация в кишечной стенке [4, 20]. Сегментарный геморрагический колит, вызванный *Klebsiella oxytoca*, обычно не требует назначения антибиотиков, однако в некоторых тяжелых случаях возможно использование фторхинолонов или метронидазола [16].

При лечении кандидоза кишечника при выборе антифунгальных средств большое значение имеет правильная оценка формы кандидоза — инвазивная или неинвазивная.

Неинвазивный кандидоз (просветочная микопатия) не требует назначения резорбируемых антимикотических препаратов, достаточно использовать мало-резорбируемые полиеновые препараты: нистатин, натамицин. При инвазивном кандидозе обязательно

назначение резорбируемых азольных антимикотиков в средних терапевтических дозировках [17].

Для лечения и профилактики всех клинических форм ААД большинство авторов предлагают применение препаратов, восполняющих дефицит нормальной микробиоты кишечника — пробиотиков и пребиотиков [19, 21, 22]. Вопрос о пользе параллельной терапии пробиотиками во время курса антибактериальных препаратов для профилактики ААД в определенной мере остается дискуссионным, изучается эффективность и безопасность применения различных пробиотических культур с этой целью. Считается, что пробиотики восстанавливают резистентность слизистой оболочки кишечника к колонизации патогенными и условно патогенными бактериями, которая снижается вследствие подавления нормальной кишечной микробиоты, повышают местный иммунитет. Также для предупреждения развития диареи немаловажен вклад пребиотических штаммов в процесс кишечного пищеварения, который на фоне антибиотикотерапии также становится неполноценным из-за изменения состава кишечной микрофлоры. Следует учитывать, что эффективность различных пробиотиков для лечения и предупреждения ААД неодинакова и зависит от устойчивости культуры к действию желудочного сока и желчи, способности колонизировать слизистую толстого кишечника и чувствительности к антибиотикам [22].

Эксперты Всемирной гастроэнтерологической ассоциации согласны с тем, что к настоящему времени накоплены убедительные свидетельства эффективности терапии пробиотиками в целях профилактики развития инфекции *Clostridium difficile*, однако они согласны и с мнением Управления по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США (FDA) о том, что требуется больше данных, основанных на рандомизированных плацебо-контролируемых слепых исследованиях, чтобы можно было назвать конкретные пробиотические препараты с доказанной эффективностью [23]. С другой стороны, в зарубежной литературе в последние годы появляется все больше обзоров литературы, посвященных этому вопросу, а также мета-анализов данных исследований эффективности и безопасности применения пробиотиков для профилактики инфекции *Clostridium difficile*, призванных помочь практическому врачу сформировать мнение по этой проблеме [24, 25, 26, 27]. Приведенные в этих работах данные убедительно показывают положительный результат раннего и рационального назначения пробиотиков на фоне антибиотикотерапии для предупреждения развития ААД.

Систематический обзор и регрессивный мета-анализ, проведенные учеными Корнеллского университета (Нью-Йорк), включают данные 19 опубликованных исследований с общим количеством пациентов 6 261. Было показано, что частота встречаемости манифестной инфекции *Clostridium difficile* у паци-

ентов в когорте получающих пробиотики на фоне антибиотикотерапии составила 1,6% по сравнению с 3,9% в контрольной когорте, и эта разница является статистически значимой ( $P < 0,001$ ). Мета-анализ показал, что эффективность пробиотической терапии для профилактики ААД была тем выше, чем быстрее она была начата после первой дозы антибиотика. Не было выявлено увеличения частоты любых побочных эффектов при комбинировании терапии антибиотиками и пробиотиками. Авторы работы заключили, что раннее назначение пробиотиков снижает риск развития инфекции *Clostridium difficile* более чем на 50% у стационарных больных, получающих антибиотики [27].

С помощью других мета-анализов также было выявлено, что наиболее высокую профилактическую эффективность имеют поликомпонентные пробиотики, включающие до 16 различных штаммов, а также монокомпонентные *Saccharomyces boulardii* и *Lactobacillus rhamnosus* GG [28].

Для лечения тяжелых и имеющих рецидивирующее течение форм псевдомембранозного колита, трудно поддающихся терапии ванкомицином и/или метронидазолом, некоторые авторы предлагают использовать метод трансплантации фекальной микробиоты. В западной литературе в последние годы опубликован ряд исследований, сообщающих об успешном использовании этого метода, в том числе у пациентов с иммунодефицитом [29, 30, 31, 32].

Несмотря на постепенно накапливающийся опыт успешной борьбы с ААД, многие авторы признают, что наилучший способ профилактики этого состояния — это тщательно взвешенный подход к антибиотикотерапии в каждом конкретном случае.

Опираясь на изложенные литературные данные, можно заключить, что антибиотик-ассоциированная диарея является одной из важных проблем современной медицины, привлекающей внимание ученых и врачей мира. Требуют дальнейшего изучения факторы риска и патогенетические механизмы развития этой патологии, а также возможности пробиотической терапии в плане предупреждения возникновения ААД.

### Конфликт интересов/Conflict of interests

Авторы заявляют, что данная работа, её тема, предмет и содержание не затрагивают конкурирующих интересов/The authors state that this work, its theme, subject and content do not affect competing interests.

### Список литературы / References:

1. Wistrom J., Norrby S.R., Myhre E.B., Eriksson S., Grandström G., Lagergren L. et al. Frequency of antibiotic-associated diarrhoea in 2462 antibiotic-treated hospitalized patients: a prospective study. *J Antimicrob Chemother.* 2001; 47: 4350.
2. Barbut F., Meynard J.L., Guiguet M., Avesani V., Bochet M.V., Meyohas M.C. et al. *Clostridium difficile*-associated diarrhea in HIV-infected patients: epidemiology and risk factors. *J Acq Immun Def Synd.* 1997; 16: 17681.

3. McFarland L.V., Surawicz C.M., Stamm W.E. Risk factors for *Clostridium difficile* carriage and *C. difficile*-associated diarrhea in a cohort of hospitalized patients. *J Infect Dis.* 1990; 162: 6788-4.
4. Bartlett J.G. Antibiotic-associated diarrhea. *N. Engl. J. Med.* 2002; 346(5): 334-339.
5. Ивашкин В.Т., Ющук Н.Д., Маев И.В., Лапина Т.Л., Полуэктов Е.А., Шифрин О.С., Тертычный А.С., Трухманов А.С., Шептулин А.А., Баранская Е.К., Ляшенко О.С., Ивашкин К.В. Рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению *Clostridium difficile*-ассоциированной болезни. *Рос. журн. гастроэнтерол. гепатол. колопроктол.* 2016; 26(5): 56 — 65.
6. Bignardi G.E. Risk factors for *Clostridium difficile* infection. *J Hosp Infect.* 1998; 40: 115.
7. Garey K.W., Sethi S., Yadav Y., DuPont H.L. Meta-analysis to assess risk factors for recurrent *Clostridium difficile* infection. *J Hosp Infect.* 2008; 70: 298–304. doi: 10.1016/j.jhin.2008.08.012.
8. Deshpande A., Pasupuleti V., Thota P., Pant C., Rolston D.D., Hernandez A.V., Donskey C.J., Fraser T.G. Risk factors for recurrent *Clostridium difficile* infection: a systematic review and meta-analysis. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2015 Apr; 36(4): 452-60. doi: 10.1017/ice.2014.88. Epub 2015 Jan 28.
9. Furuya-Kanamori L., Wangdi K., Yakob L., McKenzie S.J., Doi S.A., Clark J. et al. 25-Hydroxyvitamin D concentrations and *Clostridium difficile* infection: a meta-analysis. *JPN J Parenter Enteral Nutr.* 2015; 23: 0148607115623457.
10. Abou Chakra C.N., Pepin J., Sirard S., Valiquette L. Risk factors for recurrence, complications and mortality in *Clostridium difficile* infection: a systematic review. *PLoS One.* 2014; 9: e98400. doi: 10.1371/journal.pone.0098400.
11. Корнеева О.Н., Ивашкин В.Т. Антибиотикоассоциированный колит: патоморфология, клиника, лечение. *Рос. журн. гастроэнтерол. гепатол. колопроктол.* 2007; 3: 65 — 70.
12. Hogenauer C., Hammer H.F., Krejs G.J., Reisinger E.C. Mechanisms and management of antibiotic-associated diarrhea. *Clin. Infect. Dis.* 1998; 27: 702-710.
13. Dobbins W.O., Herrero B.A., Mansbach C.M. Morphologic alterations associated with neomycin induced malabsorption. *Am. J. Med. Sci.* — 1968. — Suppl. 225. — P. 63-77.
14. Denève C., Janoir C., Poilane I., Fantinato C., Collignon A. New trends in *Clostridium difficile* virulence and pathogenesis. *Int J Antimicrob Agents.* 2009 Mar; 33; Suppl 1: S24-8. doi: 10.1016/S0924-8579(09)70012-3.
15. Gonzalez A., Stombaugh J., Lozupone C., Turnbaugh P.J., Gordon J.I., Knight R. The mind-body-microbial continuum. *Dialogues Clin Neurosci.* 2011; 13(1): 55-62.
16. Hogenauer C., Langner C., Krause R., Gerstgrasser N., Krejs G.J., Hinterleitner T.A. Antibiotic-associated segmental hemorrhagic colitis: clinical features, and influence of *Klebsiella oxytoca* in its pathogenesis. Abstracts of 12 UEGW, Gut. 2004; 53 (Suppl VI): A135.
17. Шевяков М.А. Антибиотик-ассоциированная диарея и кандидоз кишечника: возможности лечения и профилактики. *Антибиотики и химиотерапия.* 2004; 49(10): 26-29.
18. McFarland L.V., 2010 Probiotics and Diarrhea. *Ann. Nutr. Metab.* 2010; 57 (suppl. 1): 10-11.
19. Koning C., Jonkers D., Stobberingh E., Stockbrugger R. The effect of a multispecies probiotic on the intestinal flora and bowel habits in healthy volunteers treated with amoxicillin. Abstracts of 12 UEGW, Gut. 2004; 53 (Suppl VI) A207.
20. Saade E., Deshpande A., Kundrapu S. et al. Appropriateness of empiric therapy in patients with suspected *Clostridium difficile* infection. *Current medical research and opinion.* 2013 Aug; 29(8): 985–988.
21. Pancheva-Dimitrova R.Z., Georgieva-Shakola M., Tzaneva V. Probiotics and antibiotic-associated diarrhea in children. Abstracts of 12 UEGW, Gut. — 2004; 53 (Suppl VI), A137.
22. Butler C.C., Duncan D., Hood K. Does taking probiotics routinely with antibiotics prevent antibiotic associated diarrhoea? *BMJ.* 2012; 344: e682.
23. Spinler Jennifer K., Ross Caná L., Savidge Tor C. Probiotics as adjunctive therapy for preventing *Clostridium difficile* infection — What are we waiting for? *Anaerobe.* 2016 Oct; 41: 51–57.
24. Ollech J.E., Shen N.T., Crawford C.V., Ringel Y. Use of probiotics in prevention and treatment of patients with *Clostridium difficile* infection. *Best Pract Res Clin Gastroenterol.* 2016 Feb; 30(1): 111-8.
25. Mills J.P., Rao K., Young V.B. Probiotics for prevention of *Clostridium difficile* infection. *Curr Opin Gastroenterol.* 2018 Jan; 34(1): 3-10.
26. Evans C.T., Johnson S. Prevention of *Clostridium difficile* Infection with Probiotics. *Clin Infect Dis.* 2015 May 15; 60 Suppl 2: S122-8.
27. Shen N.T., Maw A., Tmanova L.L., Pino A., Ancy K., Crawford C.V., Simon M.S., Evans A.T. Timely Use of Probiotics in Hospitalized Adults Prevents *Clostridium Difficile* Infection: A Systematic Review With Meta-Regression Analysis. *Gastroenterology.* 2017 Jun; 152(8): 1889-1900.e9.
28. McFarland L.V. Deciphering meta-analytic results: a mini-review of probiotics for the prevention of paediatric antibiotic-associated diarrhoea and *Clostridium difficile* infections. *Benef Microbes.* 2015; 6(2): 189-94.
29. Konturek P.C., Koziel J., Dieterich W., Haziri D., Wirtz S., Glowczyk I., Konturek K., Neurath M.F., Zopf Y. Successful therapy of *Clostridium difficile* infection with fecal microbiota transplantation. *J Physiol Pharmacol.* 2016 Dec; 67(6): 859-866.
30. Webb B.J., Brunner A., Ford C.D., Gazdik M.A., Petersen F.B., Hoda D. Fecal microbiota transplantation for recurrent *Clostridium difficile* infection in hematopoietic stem cell transplant recipients. *Transpl Infect Dis.* 2016 Aug; 18(4): 628-33.
31. Kelly C.R., de Leon L., Jasutkar N. Fecal microbiota transplantation for relapsing *Clostridium difficile* infection in 26 patients: methodology and results. *J Clin Gastroenterol.* 2012 Feb; 46(2): 145-9.
32. Juszczak K., Grudlewska K., Mikucka A., Gospodarek E. Fecal microbiota transplantation — methods of treatment of recurrent *Clostridium difficile* infections and other diseases. *Postepy Hig Med Dosw (Online).* 2017 Mar 27; 71(0): 220-226.

A

Статья получена/Article received 04.10.2018 г.  
 Принята к публикации/Adopted for publication  
 14.11.2018 г.

Н.Н. Зверева<sup>1</sup>, В.А. Кадышев<sup>2,3</sup>, Р.Ф. Сайфуллин<sup>1,4</sup>,  
С.В. Сметанина<sup>4</sup>, М.А. Сайфуллин\*<sup>1,4,5</sup>

<sup>1</sup> — ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения РФ, Москва, Россия

<sup>2</sup> — ГБУ «Станция скорой и неотложной медицинской помощи им. А.С. Пучкова» Департамента здравоохранения города Москвы, Москва, Россия

<sup>3</sup> — ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Министерства здравоохранения РФ, Москва, Россия

<sup>4</sup> — ГБУЗ «Инфекционная клиническая больница № 1» Департамента здравоохранения города Москвы, Москва, Россия

<sup>5</sup> — ФГБУ «Национальный исследовательский центр эпидемиологии и микробиологии им. Н. Ф. Гамалеи» Министерства здравоохранения РФ, Москва, Россия

## ЛИХОРАДКА ДЕНГЕ В ПРАКТИКЕ ВРАЧА СКОРОЙ МЕДИЦИНСКОЙ ПОМОЩИ

N.N. Zvereva<sup>1</sup>, V.A. Kadyshev<sup>2,3</sup>, R.F. Sayfullin<sup>1,4</sup>,  
S.V. Smetanina<sup>4</sup>, M.A. Sayfullin\*<sup>1,4,5</sup>

<sup>1</sup> — Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow

<sup>2</sup> — First aid station named after A.S. Puchkov, Moscow

<sup>3</sup> — A.I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry Moscow

<sup>4</sup> — Infectious clinical hospital № 1, Moscow

<sup>5</sup> — N.F. Gamaleya Scientific Research Institute of Epidemiology and Microbiology, Moscow

## DENGE FEVER IN EMERGENCY MEDICAL PRACTICE

### Резюме

В связи с участвовавшими выездами граждан России в страны тропического пояса возросло количество случаев завоза эндемичных инфекционных заболеваний, и, в первую очередь, лихорадки денге. Лихорадка денге — острое вирусное трансмиссивное заболевание, сопровождающееся лихорадкой, интоксикацией с возможным развитием геморрагического синдрома и шока, при котором выживаемость зависит от своевременно начатой интенсивной терапии. Наибольшая заболеваемость лихорадкой денге в Москве связана с выездами в тропические страны в период новогодних праздников, вследствие чего их завоз совпадает по времени с сезонным подъемом заболеваемости гриппом и ОРВИ. Однако в большинстве случаев медицинский работник скорой помощи (за исключением случаев вызова бригады скорой помощи в медицинскую организацию в рабочее время лаборатории) не имеет возможности провести и оценить минимальные гематологические показатели. Поэтому, при постановке диагноза, определении фазы заболевания и ее тяжести, медицинский работник СМП может опираться только на эпидемиологические и клинические данные. В этой связи группой авторов предложен алгоритм ранней диагностики и терапии больных с подозрением на лихорадку денге на догоспитальном этапе с учетом клинических симптомов и стандартного турникет-теста.

**Ключевые слова:** лихорадка денге, скорая медицинская помощь, турникет-тест, шоковый синдром денге, классификация

**Для цитирования:** Зверева Н.Н., Кадышев В.А., Сайфуллин Р.Ф., Сметанина С.В., Сайфуллин М.А. ЛИХОРАДКА ДЕНГЕ В ПРАКТИКЕ ВРАЧА СКОРОЙ МЕДИЦИНСКОЙ ПОМОЩИ. Архивъ внутренней медицины. 2018; 8(6): 430-437. DOI: 10.20514/2226-6704-2018-8-6-430-437

### Abstract

Due to the increasing number of Russian citizen's visits to the countries of the tropical countries, the number of cases of imported endemic infectious diseases, mostly dengue fever (DF), also had increased. Dengue fever is an acute viral vector-borne disease, accompanied by fever and intoxication, with the possible development of hemorrhagic syndrome and shock, in which survival depends from the time of initiation of intensive therapy. The greatest incidence of DF in Moscow is associated with travelling to tropical countries during the Christmas holidays, which coincides with the seasonal rise in the incidence of influenza and other ARTI's. However, ambulance medical workers in most cases (except for the cases of calling the ambulance team to the medical organization during the working hours of the laboratory) are not able to carry out and assess even the minimum of

\*Контакты/Contacts. E-mail: dr\_sayfullin@mail.ru

hematological parameters. Therefore, when diagnosing and determining the phase of the disease and its severity, the ambulance medical worker can rely only on epidemiological and clinical data. In this regard, a group of authors proposed an algorithm for early diagnosis and treatment of patients with suspected dengue fever at the prehospital stage, taking into account clinical symptoms and standardized tourniquet test.

**Key words:** dengue fever, emergency medical services, dengue shock syndrome, dengue case definition, standard tourniquet-test

**For citation:** Zvereva N.N., Kadyshev V.A., Sayfullin R.F., Smetanina S.V., Sayfullin M.A. DENGUE FEVER IN EMERGENCY MEDICAL PRACTICE. The Russian Archives of Internal Medicine. 2018; 8(6): 430-437. [In Russian]. DOI: 10.20514/2226-6704-2018-8-6-430-437

DOI: 10.20514/2226-6704-2018-8-6-430-437

ВОЗ — Всемирная организации здравоохранения, ГЛД — геморрагическая лихорадка денге, КЛД — классическая лихорадка денге, ЛД — лихорадка денге, ОИТ — отделение интенсивной терапии

Лихорадка является одной из самых частых причин обращения за неотложной медицинской помощью. Она служит также самым распространенным поводом вызова врача скорой медицинской помощи — до 30%, а врача-педиатра на дом 8 из 10 вызовов [1]. Количество вызовов скорой и неотложной медицинской помощи в связи с повышением температуры имеет выраженную сезонность с максимумом в марте (до 600 вызовов ежедневно) и минимумом в июне (до 150).

Лихорадка денге (ЛД) — острая зооантропонозная вирусная болезнь с трансмиссивным механизмом передачи, характеризующаяся лихорадкой, выраженными миалгиями и артралгиями, экзантемой, лимфаденопатией, лейкопенией [2]. По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), в настоящее время в зоне распространения ЛД проживает более 2,5 миллиардов человек, в связи с чем ЛД является второй по распространенности трансмиссивной инфекцией в мире после малярии.

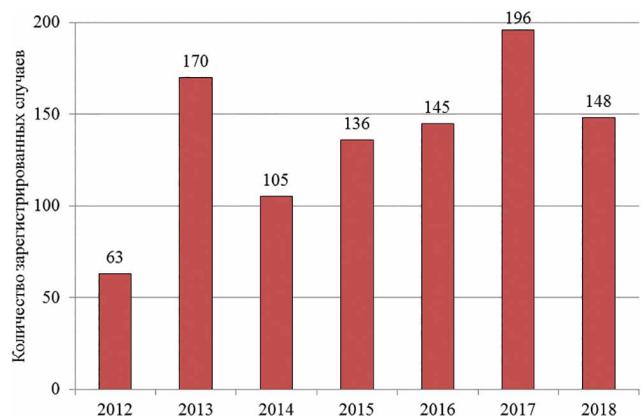
Возбудителем ЛД является вирус денге, относящийся к семейству *Flaviviridae*, имеющий 4 генотипа, иммунный ответ типоспецифический, пожизненный, что допускает повторное заболевание при инфицировании гетерологическим генотипом вируса. При этом в мире считается, что повторное инфицирование может приводить к развитию более тяжелых форм заболевания, что обусловлено феноменом антитело-зависимого усиления инфекции (*Antibody-dependent Enhancement*) [3, 4].

Распространение ЛД тесно связано с ареалом переносчиков — комаров рода *Aedes*, и в первую очередь *Ae. aegypti*. Заболевание распространено на обоих полушариях по всему тропическому и частично субтропическому поясу, ограничиваясь зимней изотермой 10 °С, препятствующей размножению комаров [4]. Периодически регистрируются случаи местной передачи в странах южной Европы, связанные с альтернативным, более устойчивым к холоду переносчиком *Ae. albopictus*. На территории Краснодарского края существуют устойчивые популяции *Ae. aegypti*, что может предопределять местную передачу в пределах Российской Федерации.

На основании санитарных правил ЛД входит в перечень заболеваний, требующих проведения мероприятий по санитарной охране территории города Москвы. [1, 2, 5, 6]. Официальная регистрация ЛД в Рос-

сийской Федерации начата в 2012 году, за это время зарегистрировано более 800 случаев заболевания [7], при этом после спада, связанного с экономическим кризисом в 2013-2014 гг., в последние годы число заболеваний ЛД неуклонно продолжает расти (рисунок 1). Увеличение количества случаев ЛД непременно приводит к появлению тяжелых форм заболевания. Так, в 2013 году был описан случай геморрагической ЛД с тяжелым поражением печени на фоне болезни Вильсона-Коновалова [8], в 2018 году описан случай острого инфаркта миокарда на фоне тяжелой ЛД [9], а в 2014 году на территории России был зарегистрирован первый случай летального исхода при шоковом синдроме денге, у женщины, впервые посетившей эндемичный регион [10]. В настоящее время в качестве единого классификатора на территории России принята Международная классификация болезней X пересмотра (МКБ-10) [11]. В данной классификации лихорадка денге имеет два шифра: A90 — лихорадка денге или же «классическая» лихорадка денге (КЛД) и A91 — геморрагическая лихорадка, вызванная вирусом денге (ГЛД) [12].

По данным 10-летнего наблюдения, проведенного на базе ГБУЗ «Инфекционная клиническая больница № 1» Департамента здравоохранения г. Москвы,



**Рисунок 1.** Количество зарегистрированных случаев лихорадки денге в Российской Федерации за 2012-июнь 2018 г. (по данным Роспотребнадзора)

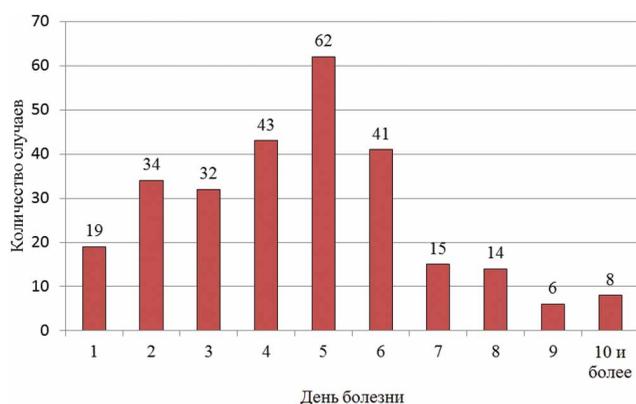
**Figure 1.** Incidence of dengue fever cases in Russian Federation from 2012 until June 2018 (according the data of The Federal Service for Supervision of Consumer Rights Protection and Human Well-Being, *Rospotrebnadzor*)

более 90% случаев ЛД завозятся из стран азиатского региона, при этом более 50% — из Таиланда. При анализе направительных диагнозов у больных ЛД, госпитализированных за 2009-2018 гг., наиболее часто пациенты направлялись с диагнозом «лихорадка неясной этиологии» (таблица 1). Среди госпитализированных 31% больных госпитализировались в первые 3 суток заболевания, 58% с 4 по 7 сутки, и 11% на второй неделе заболевания (рисунок 2), что было связано как с поздним обращением за медицинской помощью, так и неверной трактовкой лихорадочного состояния врачами первичного звена, что в свою очередь, приводило к несвоевременному лабораторному обследованию и необоснованному назначению терапии. Среди опрошенных пациентов 17,8% получали антибактериальную терапию, ни в одном случае амбулаторно не было проведено обследование на малярию, обязательное у лихорадящих больных, прибывших из эндемичных регионов.

**Таблица 1.** Направительные диагнозы больных лихорадкой денге (n=257)

**Table 1.** Entrance diagnoses of patients with dengue fever (n=257)

Направительный диагноз	Количество случаев	%
Лихорадка неясной этиологии	168	65,4%
Лихорадка денге	40	15,6%
ОРВИ	36	14,0%
Грипп	8	3,1%
Краснуха	2	0,8%
Менингит	1	0,4%
Паратонзиллярный абсцесс	1	0,4%
Гепатит А	1	0,4%



**Рисунок 2.** Сроки госпитализации пациентов с лихорадкой денге (по данным ИКБ № 1, Москва)  
**Figure 2.** Days from disease onset to admittance (according to data of Infectious clinical hospital № 1, Moscow)

## Классификация и диагностика лихорадки денге

В настоящее время в мире используются две классификации ЛД. Классификация ВОЗ от 1997 г. предусматривает разделение лихорадки денге на классическую и геморрагическую (таблица 2), с дифференцировкой ГЛД на 4 степени тяжести, из которых 3 и 4 были отнесены к шоковому синдрому. [13].

Опыт показал, что на практике данная градация не всегда соответствовала тяжести течения заболевания, и в 2009 году экспертами ВОЗ была предложена новая интерпретация (таблица 3), включающая следующие категории: вероятная лихорадка денге, лихорадка денге с угрожающими симптомами (dengue with emergency signs) и тяжелая лихорадка денге (severe dengue) [4].

При оценке пациентов, госпитализированных в отделение интенсивной терапии (ОИТ), выявлено, что классификация 2009 года имеет преимущество в том, что они включают определение дисфункции любой системы как критерий тяжелой лихорадки денге, тогда как классификация ВОЗ 1997 года учитывает только нарушение гемодинамики как критерий для геморрагической лихорадки III и IV степени [14, 15]. Однако, по мнению бразильских исследователей, большей чувствительностью по сравнению с обеими классификациями ВОЗ выживаемости пациентов при поступлении в ОИТ имела шкала APACHE II [15]. Кроме того, в исследовании 2018 года было показано, что смертность больных ЛД, находившихся в ОИТ, коррелировала с низкой оценкой по шкале комы Глазго, количеством тромбоцитов и выраженностью полиорганной недостаточности [16].

Стоит отметить, что все три классификации предусматривают оценку лабораторных показателей (гематокрит, количество тромбоцитов, электролитный состав), что возможно сделать только при вызове бригады скорой медицинской помощи в медицинское учреждение в часы работы лаборатории. В этой связи медицинский работник при оценке тяжести заболевания и выборе тактики терапии и медицинской эвакуации может опираться только на клинические симптомы.

По всеобщему мнению ведущих инфекционистов, в связи с выраженным клиническим полиморфизмом заключительный диагноз лихорадки денге должен быть подтвержден специфическими методами лабораторной диагностики [3]. В этой связи возникает спорный вопрос о возможности постановки диагноза «лихорадка денге» на догоспитальном этапе. Классификация ВОЗ позволяет установить диагноз «вероятная лихорадка денге» (см. таблицу 2) [4]. Аналогичная рекомендация по диагностике представлена и в клинических рекомендациях «Лихорадка денге у взрослых» Национального общества инфекционистов [3]. Подобная диагностическая тактика утверждена Роспотребнадзором для ряда

**Таблица 2.** Критерии дифференциации тяжести лихорадки денге (ВОЗ, 1997)  
**Table 2.** Grading the Severity of Dengue Infection (WHO, 1997)

Форма	Степень тяжести	Клинические симптомы	Лабораторные критерии
КЛД		Лихорадка и 2 или более симптомов: головная боль, ретроорбитальная боль, миалгия, артралгия	Лейкопения (не всегда). Может быть тромбоцитопения. Отсутствие признаков потери плазмы
ГЛД	I	Те же признаки + положительный турникет-тест	
ГЛД	II	Те же признаки и возникновение спонтанных кровотечений	Те же показатели + тромбоцитопения менее 100 тыс./мкл
ГЛД	III	Те же признаки с нарушениями гемодинамики	Гематокрит $\geq 20\%$ от нормы
ГЛД	IV	Глубокий шок с неопределяемым пульсом и артериальным давлением	

**Таблица 3.** Классификация клинических форм лихорадки денге (ВОЗ, 2009)  
**Table 3.** Suggested dengue case classification and levels of severity (WHO, 2009)

Вероятная лихорадка денге	Лихорадка денге с угрожающими симптомами	Тяжелая лихорадка денге
Проживание или поездка в эндемичный район, лихорадка, а также два и более из следующих симптомов: - тошнота, рвота - экзантема - ретроорбитальная боль - положительный турникет-тест - лейкопения - любой угрожающий симптом	Боль в животе Повторная рвота Признаки скопления жидкости (отеки, асцит и т.п.) Кровоточивость слизистых Вялость или беспокойство Гепатомегалия $>2$ см Повышение гематокрита Быстрое снижение количества тромбоцитов	Признаки плазмопотери: (шок, накопление жидкости в полостях, респираторный дистресс-синдром) Острые кровотечения Полиорганная недостаточность Повышение АСТ или АЛТ $\geq 4000$ Нарушение сознания

инфекционных заболеваний [17, 18]. Таким образом, при наличии лихорадочного заболевания, развившегося после посещения стран Южной и Юго-Восточной Азии в сочетании с двумя и более симптомами из перечисленных: тошнота, рвота, экзантема, боль в глазах, положительный турникет-тест, боль в животе, кровоточивость слизистых, вялость или беспокойство, гепатомегалия более 2 см от края реберной дуги, дают основание диагностировать подозрение на лихорадку денге сотрудником скорой медицинской помощи.

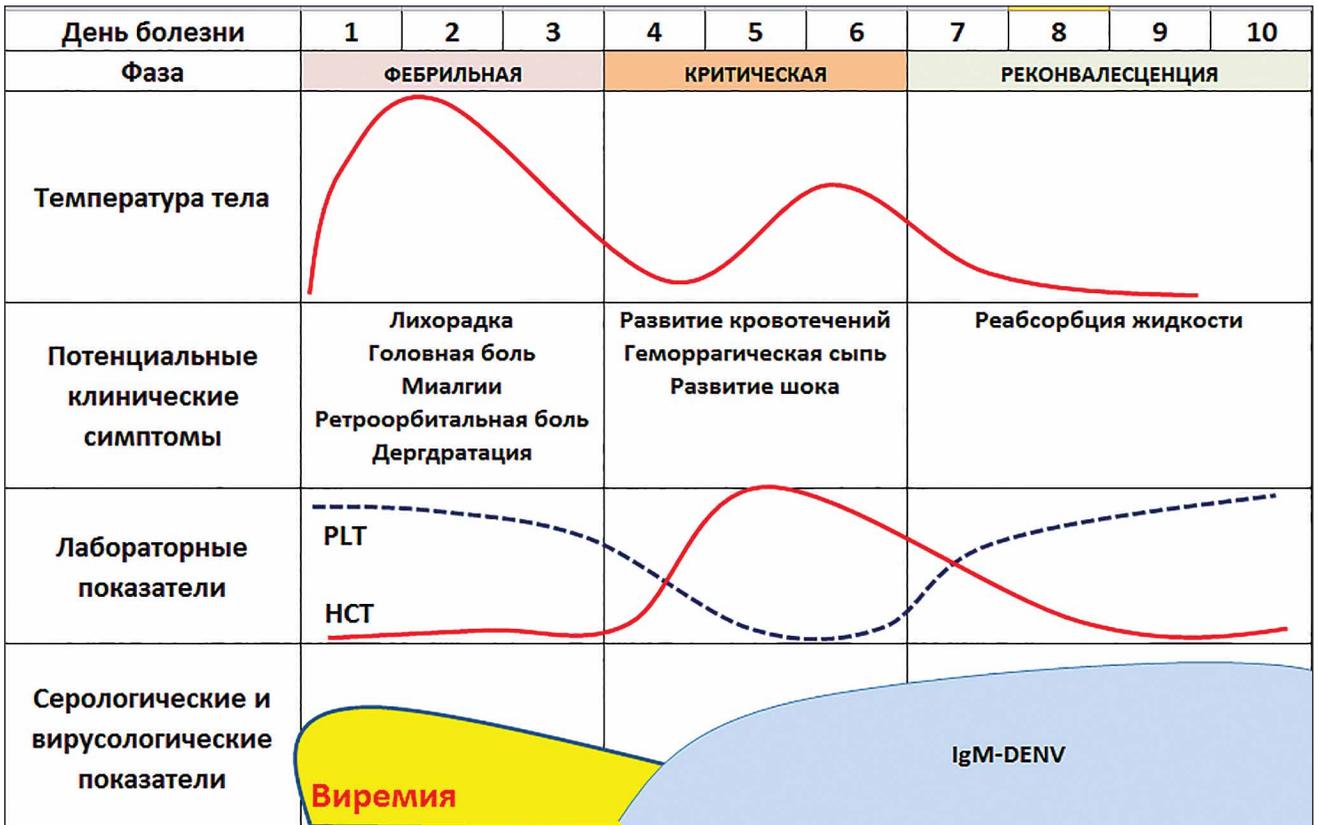
## Лечебная тактика в различные сроки заболевания

При осмотре пациента с повышением температуры, особенно необходимо обратить внимание на сбор эпидемиологического анамнеза. При сборе анамнестических данных уточняют факт нахождения больного на эндемичной территории (территория риска) во время сезонного подъема заболеваемости (время риска) в пределах инкубационного периода болезни, на наличие контакта с больным, страдающим аналогичным заболеванием, или контакта с заразным материалом, на имевшиеся укусы больного комарами, вшами, блохами, клещами (факторы риска), а также на другие возможные риски инфицирования, в том числе отношение больного к контингентам риска

[19]. При этом, как показали наши наблюдения, тяжелые формы ЛД могут развиваться и при первичном инфицировании, в связи с чем отсутствие данных о ранее перенесенной ЛД не позволяет исключить развитие геморрагического или шокового синдрома.

В настоящее время в течении ЛД принято выделять три фазы заболевания: фебрильная (febril phase), критическая (critical phase) и восстановление, или реконвалесценция (recovery phase). Разделение заболевания на стадии определяется не только клиническими симптомами, характерными для каждой из них, но и напрямую отражает патогенетическую цепочку, и позволяет выбрать необходимую лечебную тактику исходя из сроков заболевания (рисунок 3).

Фебрильная фаза длится до 3-4 дней от момента внезапного начала заболевания и сопровождается высокой лихорадкой с ознобом, головной болью, болью в глазах, миалгиями различной интенсивности. При объективном исследовании у больного можно выявить умеренную гиперемию кожи, хотя на фоне загара, полученного в эндемичном регионе, цвет кожи бывает оценить затруднительно. Достаточно часто у больных встречается гиперемия слизистой ротоглотки, что может приводить к ошибочному диагнозу ОРВИ. Но отсутствие болей в горле, ринита, кашля и, в первую очередь, эпидемиологический анамнез не дают основания диагностировать респираторную инфекцию. Стоит отметить, что в первые 3 суток



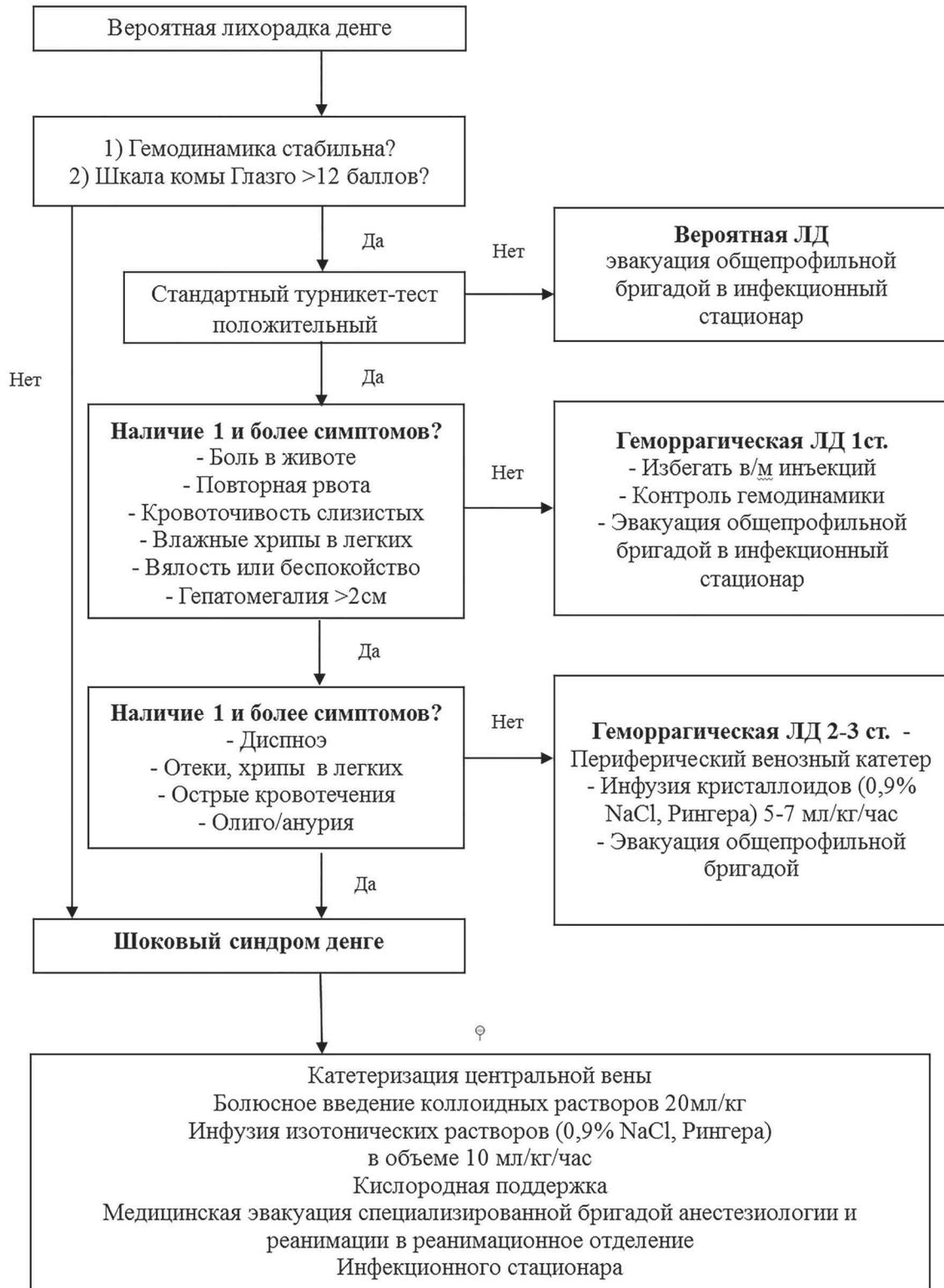
**Рисунок 3.** Течение лихорадки денге (схематичное изображение)  
**Figure 3.** Dengue fever phases (scheme)



**Рисунок 4.** Алгоритм диагностики лихорадки денге  
**Figure 4.** Dengue fever diagnosing algorithm

у больных лихорадкой денге осложнения не развиваются, и в этой связи рекомендованы оральная гидратация, прием парацетамола (препараты, содержащие ацетилсалициловую кислоту исключаются) и контроль показателей тромбоцитов и гематокрита. Кроме того, на основании СанПиН 3.2.3215-14 всем

больным с повышением температуры тела, прибывшим из тропических регионов, необходимо провести обследование на малярию [20]. В этой связи при невозможности обследования в амбулаторных условиях, показана госпитализация в инфекционный стационар.



**Рисунок 5.** Алгоритм терапии и медицинской эвакуации пациента с вероятной лихорадкой денге  
**Figure 5.** Algorithm of therapy and medical evacuation of a patient with probable dengue fever

Критическая фаза (4-7 день болезни) обусловлена повреждением сосудистой стенки капилляров с развитием синдрома эндотелиальной дисфункции, общего для всех геморрагических лихорадок. В эти сроки могут развиваться геморрагический синдром и/или утечка плазмы из кровеносного русла в интерстициальное пространство (plasma leakage). Характерные жалобы: появление зуда или парестезии кистей и стоп, петехиальной сыпи (наиболее часто на голенях), головокружение, сухость во рту, снижение диуреза, появление не свойственной ранее кровоточивости слизистых, преждевременные и/или более обильные менструальные выделения. Оценка геморрагического синдрома проводится как на основании жалоб пациента (наличие носовых кровотечений, кровоточивость десен, кровянистые выделения из половых путей, не свойственные для пациента). Даже при отсутствии таковых жалоб, пациенту на 4-7 сутки заболевания обязательно проведение стандартного турникет-теста, при положительном результате которого необходимо диагностировать геморрагическую лихорадку денге. При стабильной гемодинамике и отсутствии признаков внутренних кровотечений госпитализация пациента осуществляется в боксированное отделение инфекционного стационара.

При развитии лихорадки денге с угрожающими симптомами показано введение изотонических солевых растворов (0,9% натрия хлорид, растворы Рингера, Хартмана) в количестве 5-7 мл/кг в час в течение 1-2 часов, а затем 3-5 мл/кг в течение 2-4 часов, после чего объем инфузии уменьшается до 2-3 мл/кг в час. При отсутствии улучшения и нарастании гематокрита скорость инфузии увеличивают до 10 мл/кг в час. Проблема применения кристаллоидных растворов связана с быстрым перераспределением части введенного объема из кровеносного русла в межтканевую жидкость. Существующий опыт терапевтического использования коллоидных растворов указывает на целесообразность их введения при развитии гемодинамических нарушений, связанных с эндотелиальной дисфункцией [21]. При развитии артериальной гипотензии и шокового синдрома ВОЗ рекомендует болюсное введение коллоидных растворов в объеме 20 мл/кг, с последующим введением кристаллоидов со скоростью 10 мл/кг в час [4].

Фаза восстановления (вторая неделя заболевания) сопровождается стабилизацией температуры тела, артериального давления, резорбцией жидкости из тканей в кровеносное русло. В течение 1-2 месяцев переболевшие могут предъявлять жалобы на слабость, потливость, выпадение волос, снижение трудоспособности. Данные симптомы не являются специфичными для ЛД, но присущи для всех вирусных лихорадок, сопровождающихся повреждением эндотелия. В данной стадии заболевания госпитализация не требуется, показано амбулаторное наблюдение с контролем гематологических показателей и серологическим обследованием на комариные лихорадки с учетом региона пребывания

## Стандартный турникет-тест

Порядок проведения стандартного турникет-теста (для его проведения необходимо иметь механический тонометр и секундомер, линейку или лист бумаги с вырезанным кругом диаметром 3см)

1. Измерить артериальное давление;
2. Создать компрессию плеча манжетой тонометра на уровне пульсового давления в течение 5 минут;
3. Спустить воздух и снять манжету;
4. Оценить количество появившихся петехиальных элементов на предплечье. Произвести подсчет в области максимального количества элементов.

При наличии 20 и более элементов на 1 квадратный дюйм турникет-тест считается положительным.

Таким образом, диагностику, а также тактику оказания первой помощи и медицинской эвакуации можно представить в виде следующего алгоритма (рисунки 4, 5):

## Конфликт интересов/Conflict of interests

Авторы заявляют, что данная работа, её тема, предмет и содержание не затрагивают конкурирующих интересов/The authors state that this work, its theme, subject and content do not affect competing interests

## Список литературы/References:

1. Скорая медицинская помощь. Клинические рекомендации под ред. С.Ф. Багненко. М.: ГЭОТАР-Медиа. 2015; 872 с. ISBN 978-5-9704-3447-5  
Emergency medical care. Clinical recommendations ed. S.F. Bagnenko. M.: GEOTAR-Media. 2015; 872p. ISBN 978-5-9704-3447-5. [In Russian].
2. Инфекционные (паразитарные) болезни, требующие проведения мероприятий по санитарной охране территории города Москвы: эпидемиология, клиника, диагностика и тактика оказания скорой медицинской помощи. Учебно-методические рекомендации № 14 Департамента здравоохранения г. Москвы, под общей редакцией д.м.н., профессора Н.Ф. Плавунова. Москва. 2018; 90 с.  
Infectious (parasitic) diseases that require measures for sanitary protection of the territory of the city of Moscow: epidemiology, clinic, diagnosis and tactics of emergency medical services. Educational and Methodological Recommendations No. 14 of the Moscow Department of Health, edited by the M.D., N.F. Plavunov. Moscow. 2018; 90p. [In Russian].
3. Клинические рекомендации Лихорадка денге у взрослых. Некоммерческое партнерство «Национальное научное общество инфекционистов». 2014. Электронный ресурс (Дата обращения 17.10.2018): [http://nnoi.ru/uploads/files/protokoly/Lih\\_Denge\\_adult.pdf](http://nnoi.ru/uploads/files/protokoly/Lih_Denge_adult.pdf)  
Clinical guidelines Dengue fever in adults. Non-Profit Partnership «National Scientific Society of Infectiologists». 2014. Electronic resource (date of the application 17.10.2018): [http://nnoi.ru/uploads/files/protokoly/Lih\\_Denge\\_adult.pdf](http://nnoi.ru/uploads/files/protokoly/Lih_Denge_adult.pdf) [In Russian].
4. Dengue: guidelines for diagnosis, treatment, prevention and control — New edition. — Geneva: WHO — 2009. — 160p. — ISBN 978-9-241547-87-1

5. Приказ Департамента здравоохранения г. Москвы от 19 сентября 2017 г. N 675 «Об обеспечении мероприятий по предупреждению заноса и распространения инфекционных (паразитарных) болезней, требующих проведения мероприятий по санитарной охране территории города Москвы»  
Order of the Department of Health of Moscow dated September 19, 2017 N 675 «On ensuring measures to prevent the introduction and spread of infectious (parasitic) diseases that require measures for sanitary protection of the territory of the city of Moscow». [In Russian].
6. Санитарные правила СП 3.4.2318-08 «Санитарная охрана территории Российской Федерации»  
Sanitary rules SP 3.4.2318-08 «Sanitary protection of the territory of the Russian Federation». [In Russian].
7. Роспотребнадзор. О ситуации с лихорадкой денге в мире. Электронный ресурс (Дата обращения 17.10.2018): [http://rospotrebнадзор.ru/about/info/news/news\\_details.php?ELEMENT\\_ID=10432&sphrase\\_id=1490042](http://rospotrebнадзор.ru/about/info/news/news_details.php?ELEMENT_ID=10432&sphrase_id=1490042)  
Rosspotrebнадзор. About the situation with dengue fever in the world. Electronic resource (date of the application 17.10.2018): [http://rospotrebнадзор.ru/about/info/news/news\\_details.php?ELEMENT\\_ID=10432&sphrase\\_id=1490042](http://rospotrebнадзор.ru/about/info/news/news_details.php?ELEMENT_ID=10432&sphrase_id=1490042) Link received 10/17/2018 [In Russian].
8. Сайфуллин М.А., Кадышев В.А., Ларичев В.Ф., Андрейцева О.И., Бойцов П.В., Бутенко А.М., Малышев Н.А. Случай тяжелой лихорадки денге на фоне болезни Вильсона-Коновалова. Эпидемиология и инфекционные болезни. 2012; 5: 50-53.  
Sayfullin M.A., Kadyshov V.A., Larichev V.F., Andreytseva O.I., Boytsov P.V., Butenko A.M., Malyshev N.A. A case of severe dengue fever with Wilson disease. *Epidemiology and infectious diseases*. 2012; 5: 50-53. [In Russian].
9. Бурмагина И.А., Сластилин В.Ю., Агафонов В.М., Поздеева М.А., Вепрева Л.В. Острый инфаркт миокарда при тяжелой форме лихорадки денге. Современные проблемы науки и образования. 2018; 2: 60.  
Burmagina I.A., Slastilin V.Y., Agafonov V.M., Pozdeeva M.A., Vepreva L.V. Acute myocardial infarction with severe dengue fever. *Modern problems of science and education*. 2018; 2: 60. [In Russian].
10. Сайфуллин М.А., Келли Е.И., Базарова М.В., Ларичев В.Ф., Карань Л.С., Акиншина Ю.А., Бутенко А.М. Случай лихорадки денге с летальным исходом. Эпидемиология и инфекционные болезни. 2015; 2: 49-51.  
Sayfullin M.A., Kelly E.I., Bazarova M.V., Larichev V.F., Karan L.S., Akinshina Yu.A., Butenko A.M. Dengue fever fatal case. *Epidemiology and Infectious Diseases*. 2015; 2: 49-51. [In Russian].
11. Приказ Министерства здравоохранения РФ от 27 мая 1997 года № 170 «О переходе органов и учреждений здравоохранения Российской Федерации на Международную статистическую классификацию болезней и проблем, связанных со здоровьем X пересмотра» Электронный ресурс (Дата обращения 17.10.2018): [http://www.consultant.ru/document/cons\\_doc\\_LAW\\_115103/2ff7a8c72de3994f30496a0ccbb1ddafdadff518/](http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_115103/2ff7a8c72de3994f30496a0ccbb1ddafdadff518/)  
Order of the Ministry of Health of the Russian Federation of May 27, 1997 № 170 «On the Transition of the Healthcare Authorities and Institutions of the Russian Federation to the International Statistical Classification of Diseases and Problems Related to Health X Revision» Electronic resource (date of the application 17.10.2018): [http://www.consultant.ru/document/cons\\_doc\\_LAW\\_115103/2ff7a8c72de3994f30496a0ccbb1ddafdadff518/](http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_115103/2ff7a8c72de3994f30496a0ccbb1ddafdadff518/) [In Russian].
12. МКБ-10 (Международная статистическая классификация болезней). М.: Московский центр ВОЗ. 2003; 924 с.  
ICD-10 (International Statistical Classification of Diseases). Moscow: WHO Moscow Center. 2003; 924 p. [In Russian].
13. Dengue haemorrhagic fever: diagnosis, treatment, prevention and control, 2nd ed. Geneva: World Health Organization. 1997; 92 p. ISBN 92 4 154500 3.
14. Pang J., Thein T.L., Leo Y.S., Lye D.C. (2014). Early clinical and laboratory risk factors of intensive care unit requirement during 2004–2008 dengue epidemics in Singapore: a matched case-control study. *BMC Infect Dis* 14:649. pmid:25475217
15. Amâncio F.F., Heringer T.P., de Oliveira C. da CHB, et al. Clinical Profiles and Factors Associated with Death in Adults with Dengue Admitted to Intensive Care Units, Minas Gerais, Brazil. *Jin X, ed. PLoS ONE*. 2015;10(6): e0129046. doi:10.1371/journal.pone.0129046.
16. Chen, Chin-Ming et al. "The Outcomes of Patients with Severe Dengue Admitted to Intensive Care Units." Ed. Oliver Schildgen. *Medicine* 95.31 (2016): e4376. PMC. Web. 23 June 2018
17. Профилактика энтеровирусной (неполио) инфекции. Санитарные правила СП 3.1.2950-11 Постановление Главного Государственного Санитарного врача от 27 июля 2011 г. № 106.  
Prevention of enteroviral (non-folio) infection. Sanitary rules of the joint venture 3.1.2950-11 Resolution of the State Sanitary Chief of July 27, 2011 № 106. [In Russian].
18. Профилактика кори, краснухи, эпидемического паротита Санитарно-эпидемиологические правила СП 3.1.2952-11 Постановление Главного Государственного Санитарного врача от 24 ноября 2011 г. № 108.  
Prevention of measles, rubella, mumps Sanitary-epidemiological rules SP 3.1.2952-11 Resolution of the State Sanitary Chief of November 24, 2011 № 108. [In Russian].
19. Методические указания МУ 3.4.3008—12 Порядок эпидемиологической и лабораторной диагностики особо опасных, «новых» и «возвращающихся» инфекционных болезней: Методические указания. М.: Федеральный центр гигиены и эпидемиологии Роспотребнадзора. 2012; 48 с.  
Methodical instructions MU 3.4.3008—12 The order of epidemiological and laboratory diagnostics of especially dangerous, "new" and "returning" infectious diseases: Methodical instructions. M.: Federal Center for Hygiene and Epidemiology of Rosspotrebнадzor. 2012; 48 p. [In Russian].
20. Санитарно-эпидемиологические правила и нормативы СанПиН 3.2.3215-14 «Профилактика паразитарных болезней на территории Российской Федерации» (с изменениями на 29 декабря 2015 года).  
Sanitary-epidemiological rules and regulations of SanPiN 3.2.3215-14 "Prevention of parasitic diseases in the territory of the Russian Federation" (as amended on December 29, 2015). [In Russian].
21. Dung N.M., Day N.P., Tam D.T. et al. Fluid replacement in dengue shock syndrome: a randomized, double-blind comparison of four intravenous-fluid regimens. *Clin Infect Dis*. 1999; 4: 787-94.

A

Статья получена/Article received 30.10.2018 г.  
Принята к публикации/Adopted for publication  
26.11.2018 г.

Е.С. Бобылева<sup>1\*</sup>, А.Ю. Горбунов<sup>1</sup>, О.И. Стародубцева<sup>2</sup>, Я.М. Вахрушев<sup>1</sup>

<sup>1</sup> — Ижевская государственная медицинская академия, Ижевск, Россия

<sup>2</sup> — Первая Республиканская клиническая больница, Ижевск, Россия

## МЕДИКО-СТАТИСТИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЗАБОЛЕВАЕМОСТИ ПНЕВМОНИЕЙ В УДМУРТСКОЙ РЕСПУБЛИКЕ

E.S. Bobyleva<sup>1\*</sup>, A.Yu. Gorbunov<sup>1</sup>, O.I. Starodubtseva<sup>2</sup>, Ya.M. Vakhrushev<sup>1</sup>

<sup>1</sup> — Izhevsk State Medical Academy, Izhevsk, Russia

<sup>2</sup> — BUZ UR «1 RCB MH UR», Izhevsk, Russia

## THE MEDIC-STATISTICAL CHARACTERISTIC INCIDENCE OF PNEUMONIA IN THE UDMURT REPUBLIC

### Резюме

Внебольничная пневмония (ВП) является актуальной проблемой современной медицины вследствие ее высокой распространенности, тяжести течения, возрастающей устойчивости микрофлоры к антибактериальной терапии, большого количества осложнений и высокой летальности. Удмуртская Республика является одним из лидеров среди регионов России по заболеваемости болезнями органов дыхания, в том числе ВП. Поэтому необходимо провести анализ и прогноз заболеваемости ВП для дальнейшего улучшения качества оказываемой помощи.

**Цель исследования.** Анализ уровня заболеваемости и смертности от болезней органов дыхания в Удмуртской Республике за 2009-2016 гг.

**Материалы и методы.** Проведено ретроспективное и проспективное клинико-эпидемиологическое исследование распространенности и первичной заболеваемости болезнями органов дыхания среди взрослого населения Удмуртской Республики, проживающего в 4 городах (Ижевск, Сарапул, Глазов, Воткинск) и 25 сельских районах за 8-летний период (2009-2016 гг.). Анализ проведен на основе данных государственной статистической учетно-отчетной документации Бюджетного учреждения здравоохранения Удмуртской Республики «Республиканский медицинский информационно-аналитический центр Министерства здравоохранения Удмуртской Республики».

**Результаты исследования.** Распространенность болезней органов дыхания в Удмуртской Республике составила 49 871,39±1,33 на 100 тыс. населения. Средний темп роста составил 2,3%, а средний темп прироста составил — 0,25%. По сравнению с данными за аналогичный период в РФ, средний темп роста составил 1,7%, а средний темп прироста — 5,48%, что свидетельствует о некотором снижении заболеваемости. При анализе структуры заболеваемости болезнями органов дыхания населения Удмуртской Республики установлено, что она на протяжении всего периода наблюдения существенно не изменилась. При этом ежегодно лидирующие места занимают пневмония и хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ). Оценивая уровень первичной заболеваемости болезнями органов дыхания, отмечается, что по УР средний темп роста составляет 105,42%, средний темп прироста 5,42%, в сравнении с РФ средний темп роста 87,07%, а средний темп прироста — 12,93%.

**Заключение.** Таким образом, в УР, как и в целом по РФ отмечается стабильно высокий уровень заболеваемости пневмонией. При этом отмечается тенденция к увеличению заболеваемости и смертности от данной патологии. Это обстоятельство требует дальнейшего изучения проблемы пневмонии, в том числе совершенствования методов лечебной коррекции.

**Ключевые слова:** болезни органов дыхания, внебольничная пневмония, Удмуртская Республика, медико-статистическая характеристика заболеваемости

**Для цитирования:** Бобылева Е.С., Горбунов А.Ю., Стародубцева О.И., Вахрушев Я.М. МЕДИКО-СТАТИСТИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЗАБОЛЕВАЕМОСТИ ПНЕВМОНИЕЙ В УДМУРТСКОЙ РЕСПУБЛИКЕ. Архив внутренней медицины. 2018; 8(6): 438-443. DOI: 10.20514/2226-6704-2018-8-6-438-443

### Abstract

The Community-acquired Pneumonia (CAP) is an urgent problem of modern medicine owing to its high prevalence, gravity of a current, the increasing resistance of a microflora to antibacterial therapy, a large number of complications and a high lethality. Udmurt republic is one of leaders among the regions of Russian Federation on morbidity by diseases of the respiratory system, include CAP. It is therefore necessary to take analysis and prognosis incidence for the future improving quality administer. Research objective. The analysis of incidence and mortality from diseases of respiratory organs in the Udmurt Republic for 2009-2016. Materials and methods. The retrospective and prospection clinical-epidemiological research of prevalence

\*Контакты/Contacts. E-mail: lena.bobyleva2017@yandex.ru

and primary incidence of diseases of respiratory organs among the adult population of the Udmurt Republic living in 4 cities is conducted (Izhevsk, Sarapul, Glazov, Votkinsk) and 25 rural areas for the 8-summer period (2009-2016). The analysis is carried out on the basis of data of the state statistical registration and reporting documentation of Budgetary institution of health care of the Udmurt Republic «Republican medical information and analysis center of the Ministry of Health of the Udmurt Republic». Results of a research. The prevalence of diseases of respiratory organs in the Udmurt Republic was  $49871,39 \pm 1,33$  on 100 thousand population. The average growth rate was 2,3%, and the average rate of a gain was — 0,25%. In comparison with data for the same period to the Russian Federation, average growth rate the average rate of a gain — 5,48% was 1,7%, and that demonstrates some decrease in incidence. In the analysis of structure of incidence of diseases of respiratory organs of the population of the Udmurt Republic it is established that she throughout the entire period of observation significantly hasn't changed. At the same time annually, leading places are taken by pneumonia and the chronic obstructive pulmonary disease (COPD). Estimating the level of primary incidence of diseases of respiratory organs, it is noted that on UR the average growth rate is 105,42%, the average rate of a gain of 5,42%, in comparison across the Russian Federation average growth rate of 87,07%, and the average rate of a gain — 12,93%. Conclusion. Thus, to UR, as well as in general across the Russian Federation steadily high incidence of pneumonia is noted. At the same time the tendency to increase in incidence and this pathology mortality is noted. This circumstance demands further studying of a problem of pneumonia, including improvement of methods of medical correction.

**Key words:** *respiratory system, the Community-acquired Pneumonia (CAP), Udmurt Republic, the medic-statistical characteristic incidence*

**For citation:** Bobyleva E.S., Gorbunov A.Yu., Starodubtseva O.I., Vakhrushev Ya.M. THE MEDIC-STATISTICAL CHARACTERISTIC INCIDENCE OF PNEUMONIA IN THE UDMURT REPUBLIC. The Russian Archives of Internal Medicine. 2018; 8(6): 438-443. [In Russian]. DOI: 10.20514/2226-6704-2018-8-6-438-443

DOI: 10.20514/2226-6704-2018-8-6-438-443

ВП — внебольничная пневмония, УР — Удмуртская Республика, ХОБЛ — хроническая обструктивная болезнь легких

Болезни органов дыхания занимают одну из лидирующих позиций в структуре общей заболеваемости и смертности во всем мире [1, 4, 5, 11]. Среди них внебольничная пневмония (ВП) является актуальной проблемой современной пульмонологии. Несмотря на то, что достигнут большой прогресс в понимании этиологии, патогенеза и терапии данной патологии, происходит увеличение числа больных по всему миру, а, следовательно, и летальности [4, 6]. Так, в Европе за последние годы среднегодовая заболеваемость внебольничной пневмонией среди взрослых составила 1,07 — 1,2 на 1000 жителей в год, а в старших возрастных группах — 14 на 1000 человеко-лет [10]. Показатели первичной заболеваемости по СНГ в целом свидетельствуют о значительном росте заболеваемости болезнями органов дыхания [8]. В 2015 году первичная заболеваемость болезнями органов дыхания в России возросла на 1,3 %, составив 338 случаев на 1000 человек [7]. Таким образом, уровень заболеваемости и смертности от ВП остается на стабильно высоком уровне, тем самым давая предпосылки для разработки и методов совершенствования лечения данной патологии.

## Цель исследования

Анализ уровня заболеваемости и смертности от болезней органов дыхания в Удмуртской Республике за 2009-2016 гг.

## Материалы и методы

Проведено ретроспективное и проспективное клинико-эпидемиологическое исследование распространенности и первичной заболеваемости болезнями органов дыхания среди взрослого населения Удмуртской

Республики (УР), проживающего в 4 городах (Ижевск, Сарапул, Глазов, Воткинск) и 25 сельских районах за 8-летний период (2009-2016гг.). Анализ проведен на основе данных государственной статистической учетно-отчетной документации Бюджетного учреждения здравоохранения Удмуртской Республики «Республиканский медицинский информационно-аналитический центр Министерства здравоохранения Удмуртской Республики» (БУЗ УР «РМИАЦ МЗ УР»). Для сбора информации была разработана специальная эпидемиологическая карта на бумажном носителе. Источником информации служили медицинская карта стационарного больного (форма 003/у), журнал учета больных и отказов в госпитализации (форма 001/у). При этом учитывались следующие нозологические формы пневмоний в соответствии МКБ-10: J12.0-Вирусная пневмония, J18.0-Бронхопневмония неуточненная, J18.1-Долевая пневмония неуточненная, J18.2-Гипостатическая пневмония неуточненная, J18.8-Другая пневмония, возбудитель неуточнен, J18.9-Пневмония неуточненная.

После сбора фактического материала проводился расчет заболеваемости и распространенности болезней органов дыхания, в том числе пневмониями. Показатели заболеваемости рассчитывались на 100 тыс. населения в год.

Расчет показателя заболеваемости проводился по формуле:

$$Y = n \times 105 / N, \text{ где}$$

$Y$  — показатель заболеваемости или распространенности (на 100 тыс. населения соответствующего возраста) за год;

$n$  — число выявленных случаев заболевания за год;

$N$  — среднегодовая численность населения исследуемой возрастной группы.

Для выявления закономерностей распространения болезней органов дыхания на современном этапе,

выявления факторов риска проводился прогноз заболеваемости на ближайшие пять лет с использованием метода экспоненциального сглаживания, осуществляемый по формуле:

$$U_{t+1} = \alpha \cdot y_t + (1 - \alpha) \cdot U_t,$$

где  $U_{t+1}$  — уровень заболеваемости в прогнозируемом периоде;

$\alpha$  — параметр сглаживания;

$y_t$  — уровень заболеваемости, предшествующий прогнозируемому показателю;

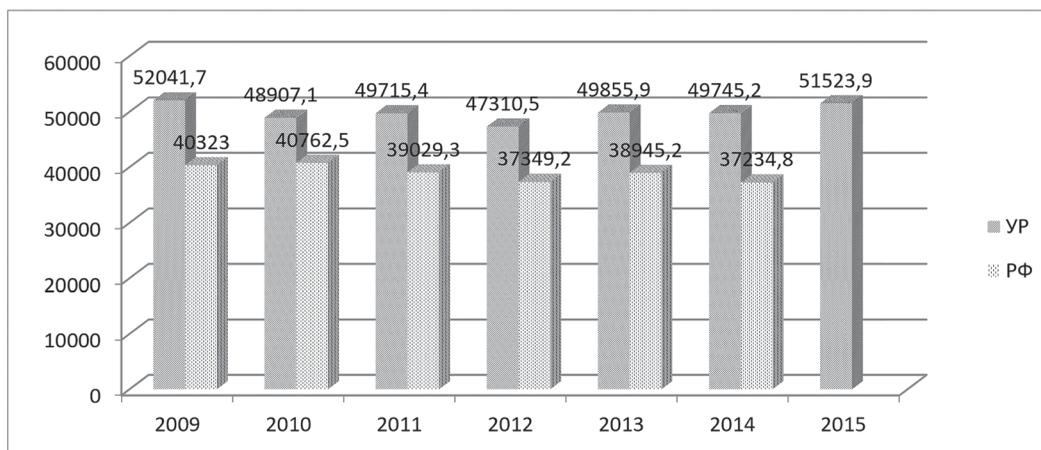
$U_t$  — уровень заболеваемости, рассчитанный как экспоненциально взвешенный средний (для периода, предшествующего прогнозируемому).

Статистический анализ выполнялся согласно методикам, применяемым в медико-биологической статистике [2, 3]. Результаты исследования представлены в международных единицах СИ и подвергнуты статистической обработке с использованием программных пакетов STATISTICA 6.0 и BioStat 2008.

## Результаты исследования

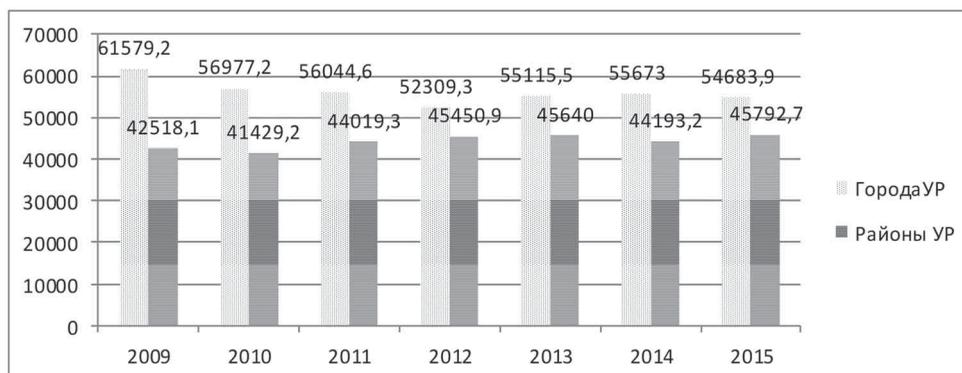
Распространенность болезней органов дыхания в Удмуртской Республике составила 49 871,39±1,33 на 100 тыс. населения. При этом данные показатели имели тенденцию к уменьшению роста с 2009 по 2014 г. и увеличились с 2015 г., по сравнению с 2009 на 1,01%. Средний темп роста составил 2,3%, а средний темп прироста составил — 0,25%. По сравнению с данными за аналогичный период в РФ, средний темп роста составил 1,7%, а средний темп прироста — 5,48%, что свидетельствует о некотором снижении заболеваемости (рис. 1).

Сравнительный анализ общей заболеваемости болезнями органов дыхания между городами и районами УР, показал, что уровень заболеваемости городского населения был достоверно выше ( $p > 0,05$ ), по сравнению с аналогичным показателем в сельских районах, что может быть связано с более высокой контагиозностью внутри данной группы (рис. 2).



**Рисунок 1.** Динамика уровня общей заболеваемости болезнями органов дыхания по УР и РФ за 2009-2015 гг. (на 100 тыс. населения)

**Figure 1.** Dynamics of level of the general incidence of diseases of bodies breath on UR and the Russian Federation for 2009-2015 (on 100 thousand population)



**Рисунок 2.** Динамика уровня общей заболеваемости болезнями органов дыхания городского и сельского населения УР за 2009-2015 гг. (на 100 тыс. населения)

**Figure 2.** Dynamics of level of the general incidence of diseases of respiratory organs of urban and country people UR for 2009-2015 (on 100 thousand population)

При анализе структуры заболеваемости болезнями органов дыхания населения Удмуртской Республики установлено, что она на протяжении всего периода наблюдения существенно не изменилась. При этом ежегодно лидирующие места занимают пневмония и хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ). Так, в 2015 г. первое место в структуре заболеваемости органов дыхания занимали пневмонии-47,43%, хронический бронхит 17,73%, ХОБЛ, 15,2% (рис. 3).

Среди пациентов с диагнозом ВП средней степени тяжести при рентгенологическом исследовании органов грудной клетки выявлялся преимущественно бисегментарный характер поражения легочной ткани у 45,3%, сегментарный характер поражения отмечался у 28,2%, а полисегментарный — у 26,5%. У пациентов с тяжелой ВП полисегментарный характер поражения выявлялся в 100%.

Все больные получали антибактериальную терапию лечения ВП, преимущественно цефалоспорины в сочетании с респираторными фторхинолонами или макролидами. Больные, находящиеся в палатах интенсивной терапии или отделениях АРО, получали преимущественно карбапенемы, дезинтоксикационную терапию.

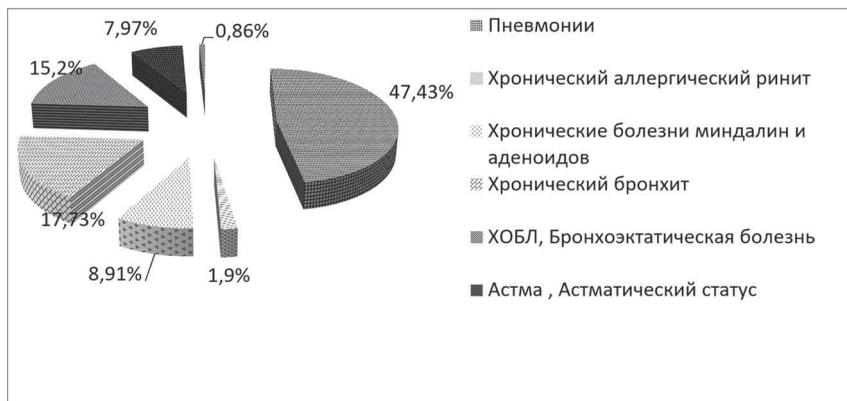
По данным литературы выявление возбудителей при ВП возможно лишь в 30-50% [9].

Тем не менее, исследуя возбудителей методом ИФА, было выявлено, что в УР в 30 % случаев ВП у пациентов, находящихся в не реанимационных отделениях, возбудителем пневмонии являлся *Str. pneumoniae*, 11-28% приходится на атипичную флору — *Chlamydia pneumoniae*, *Legionella pneumophila*, *Mycoplasma pneumoniae*, а в 2,9% у пациентов (с диагнозом ВП тяжелой степени тяжести) выявлялся возбудитель *Staphylococcus aureus*.

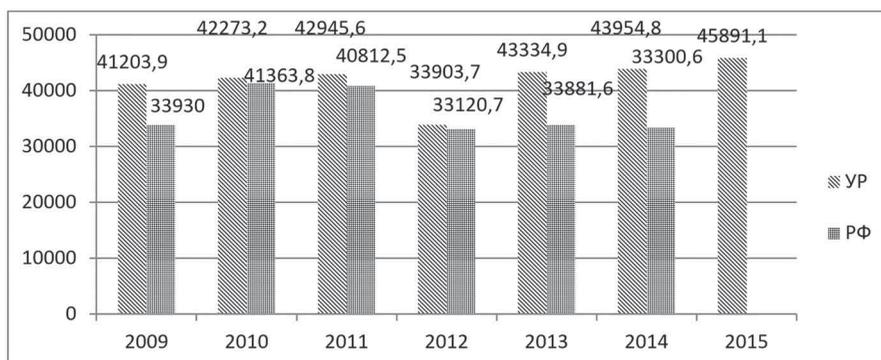
При этом, по нашему мнению, эффективное выявление возбудителей при ВП в УР требует дальнейшего совершенствования.

К критериям здоровья населения также относят показатели первичной заболеваемости органов дыхания (рис. 4). За анализируемый период отмечено, что в УР выявлялся стабильно высокий уровень первичной заболеваемости, по сравнению с РФ, по сравнению с федеральными показателями (рис. 4).

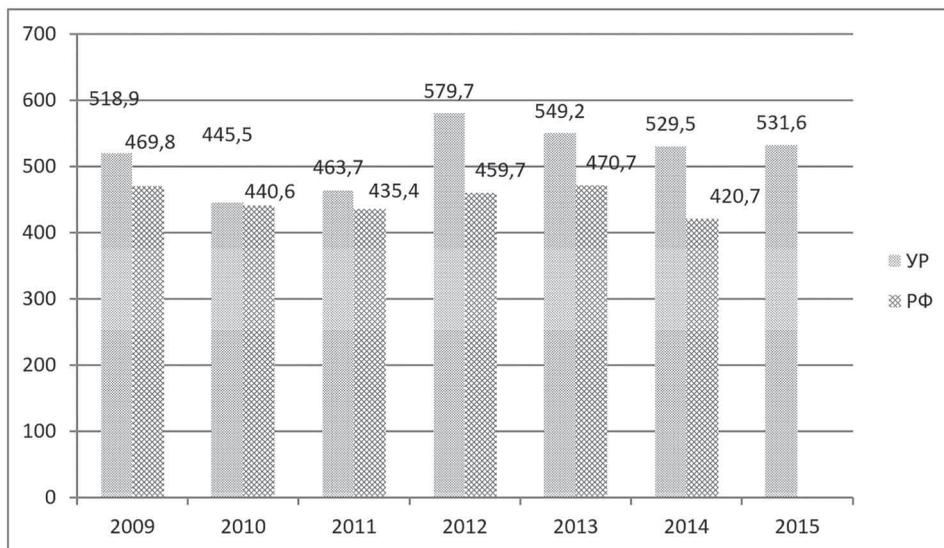
Оценивая уровень первичной заболеваемости болезнями органов дыхания, отмечается, что по УР средний темп роста составляет 105,42%, средний темп прироста 5,42%, в сравнении по РФ средний темп роста 87,07%, а средний темп прироста — 12,93%.



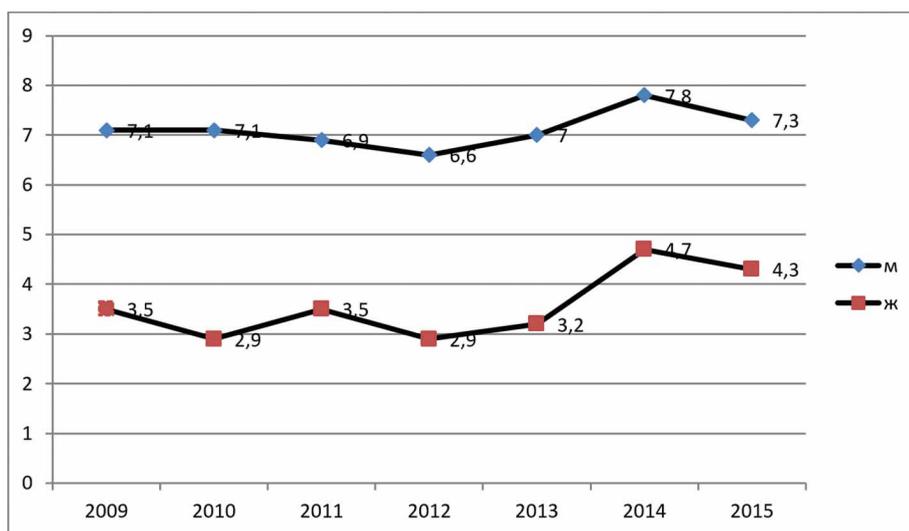
**Рисунок 3.** Структура болезней органов дыхания в УР за 2015 г.  
**Figure 3.** Structure of diseases of respiratory organs to UR for 2015.



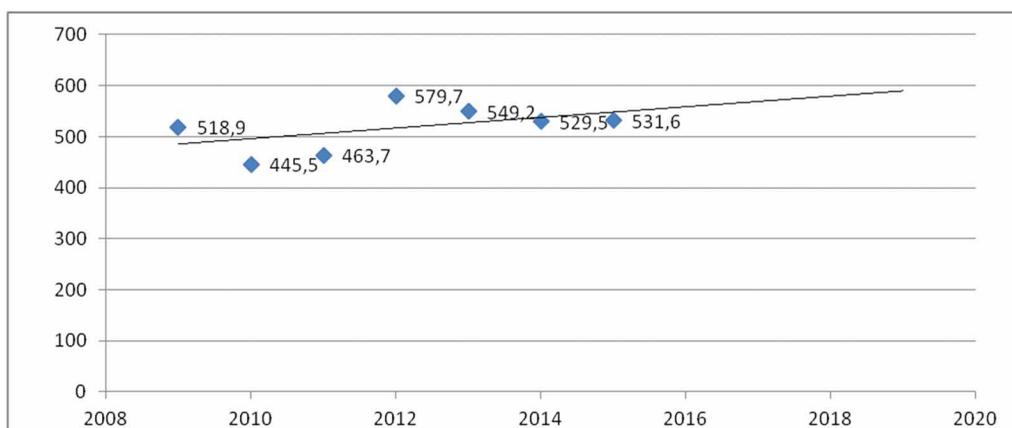
**Рисунок 4.** Динамика уровня первичной заболеваемости болезнями органов дыхания по УР и РФ за 2009-2015 гг. (на 100 тыс. населения)  
**Figure 4.** Dynamics of level of primary incidence of diseases of respiratory organs on UR and the Russian Federation for 2009-2015 (on 100 thousand population)



**Рисунок 5.** Динамика уровня заболеваемости пневмониями в УР и РФ за 2009 по 2015 гг.  
**Figure 5.** Dynamics of incidence of pneumonia to UR and the Russian Federation for 2009 for 2015.



**Рисунок 6.** Динамика структуры смертности от заболеваний органов дыхания в УР с 2009-2015 гг. (%)  
**Figure 6.** Dynamics of structure of mortality from diseases of respiratory organs to UR since 2009-2015 (%)



**Рисунок 7.** Прогноз уровня заболеваемости пневмониями на 2019 г.  
**Figure 7.** The forecast of incidence of pneumonia for 2019

Данные по общей заболеваемости пневмониями в УР: средний темп роста составил 102,41%, средний темп прироста 2,41%.

В исследовании выявлены значительные различия по уровню общей заболеваемости пневмониями в среднем за анализируемый период, что позволило разделить районы УР на 3 группы.

В 1 группу вошли районы, в которых средний уровень общей заболеваемости был выше аналогичного показателя по УР в 1,5-2,0 раза. К их числу отнесены — Граховский, Вавожский, Ярский, Юкаменский, Кезский, Базинский районы (2527±217,8).

Во 2 группу вошли районы, в которых средний уровень общей заболеваемости пневмониями соответствовал таковому по УР: Якшур-Бодьинский, Глазовский, Можгинский (1559,5±249,6).

В 3 группе показатели общей заболеваемости пневмонией были ниже данных по УР в 1,2-1,4 раза. К их числу были отнесены Алнашский, Воткинский, Дебесский, Завьяловский, Камбарский, Шарканский, Каракулинский, Кизнерский, Киясовский, Малопургинский, Сарапульский, Сюзьинский, Селгинский, Увинский (1139,7±130,4).

Проведенное картирование позволило в дальнейшем планировать проведение лечебно-диагностических и профилактических мероприятий дифференцированно, в зависимости от уровня заболеваемости.

Рассматривая динамику уровня заболеваемости пневмониями, прослеживается, что уровень заболеваемости в УР достоверно ( $p \leq 0,05$ ) выше по сравнению с РФ (рис. 5).

При проведении анализа уровня смертности по пневмониям, отмечается стабильно высокий уровень смертности мужчин по сравнению с женщинами (рис. 6).

При проведении прогноза уровня заболеваемости в УР до 2019 г., нами предсказан дальнейший рост заболеваемости пневмонией, что отражает необходимость в дальнейшей разработке методов профилактики и лечения данной патологии (рис. 7).

## Заключение

Таким образом, в УР, как и в целом по РФ, отмечается стабильно высокий уровень заболеваемости пневмонией. При этом отмечается тенденция к увеличению заболеваемости и смертности от этой патологии. Это обстоятельство требует дальнейшего изучения проблемы пневмонии, в том числе совершенствования методов лечебной коррекции.

## Конфликт интересов/Conflict of interests

Авторы заявляют, что данная работа, её тема, предмет и содержание не затрагивают конкурирующих интересов/The authors state that this work, its theme, subject and content do not affect competing interests

## Список литературы/References:

1. Березняков И.Г. Внебольничные пневмонии. Болезни и антибиотики. 2009; 2: 38-42  
Berezyakov I.G. Community-acquired pneumonia. Diseases and antibiotics. 2009; 2: 38-42 [in Russian].
2. Гланц С. Медико-биологическая статистика: пер. с англ. Москва: Практика. 1998; 459 с.  
Glants S. Medicobiological statistics: the lane with English. Moscow: Practice. 1998; 459 p. [in Russian].
3. Зайцев В.М., Лифляндский В.Г., Маринкин В.И. Прикладная медицинская статистика Санкт-Петербург: ООО «Издательство ФОЛИАНТ». 2003; 432 с.  
Zaytsev V.M., Lifyandsky V.G., Marinkin V.I. Applied medical statistics. St. Petersburg: LLC Publishing House VOLUME. 2003; 432 p. [in Russian].
4. Синопальников А.И., Козлов Р.С. Внебольничные инфекции дыхательных путей: руководство для врачей. СПб. 2009; 352 с.  
Sinopalnikov A.I., Kozlov R.S. Extra hospital infections of airways: the management for Doctors. Spb. 2009; 352 p. [in Russian].
5. Чучалин А.Г., Синопальников А.И. Внебольничная пневмония у взрослых: практические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике. Клиническая микробиология, антимикробная терапия, химиотерапия. 2010; 3: 12-15.  
Chuchalin A.G., Sinopalnikov A.I. Community-acquired pneumonia at adults: practical recommendations about diagnostics, treatment and Prevention. Clinical microbiology, antimicrobial therapy, chemotherapy. 2010; 3: 12-15 [in Russian].
6. Чучалин А.Г., Синопальников А.И. Внебольничная пневмония у взрослых: практические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике. Клиническая микробиология, антимикробная терапия, химиотерапия. 2013; 3: 27-29.  
Chuchalin A.G., Sinopalnikov A.I. Community-acquired pneumonia at adults: practical recommendations about diagnostics, treatment and Prevention. Clinical microbiology, antimicrobial therapy, chemotherapy. 2013; 3: 27-29 [in Russian].
7. Чучалин А.Г. Пневмония: актуальная проблема медицины XXI века. Пульмонология. 2015; 2: 133-142.  
Chuchalin A.G. Pneumonia: current problem of medicine of the 21st century. Pulmonology. 2015; 2: 133-142 [in Russian].
8. Щербакова Е.А. Демографическая ситуация в странах СНГ. Демоскоп. 2014; 676-677: 37  
Scherbakova E.A. A demographic situation in CIS countries. Demoscope. 2014; 676-677: 3 [in Russian].
9. Bartlett J.G., Dowell S.F., Mandell L.A. et al. Guidelines from the Infectious Diseases Society of America. Practice guidelines for the management of community-acquired pneumonia in adults. Clin. Infect. Dis. 2000; 347-382.
10. Torres N.P. et al. A high-throughput yeast assay identifies synergistic drug combinations. Assay Drug Dev Technol. 2004; 11(5): 299-307.
11. Gibson F.S., Hayashi C., Gudino C.V. Pathogen-induced inflammation at sites distant from oral infection: bacterial persistence and induction of cell-specific innate immune inflammatory pathway. Mol. Oral. Microbiology. 2004; 25(5): 305-316.

Ⓐ

Статья получена/Article received 18.09.2018 г.  
Принята к публикации/Adopted for publication  
10.10.2018 г.

Груздева А.А.\*<sup>1</sup>, Харитоновна Е.А.<sup>1</sup>, Мотылева Е.А.<sup>1</sup>,  
Ильин М.В.<sup>2</sup>, Мушников Д.Л.<sup>3</sup>

<sup>1</sup> — ОГБУЗ Окружная больница Костромского округа № 1, Кострома, Россия

<sup>2</sup> — ФГБОУ ВО «Ярославский государственный медицинский университет» Минздрава России, Ярославль, Россия

<sup>3</sup> — ФГБОУ ВО «Ивановский государственный медицинский университет» Минздрава России, Иваново, Россия

## РЕЗУЛЬТАТЫ ИНТЕГРАЛЬНОЙ ОЦЕНКИ ПОТЕНЦИАЛА ОБРАЗА ЖИЗНИ БОЛЬНЫХ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ С РАЗНЫМ УРОВНЕМ РЕЗУЛЬТАТИВНОСТИ ЛЕЧЕНИЯ

Gruzdeva A.A.\*<sup>1</sup>, Kharitonova E.A.<sup>1</sup>, Motyleva E.A.<sup>1</sup>, Ilyin M.V.<sup>2</sup>, Mushnikov D.L.<sup>3</sup>

<sup>1</sup> — Regional State Budgetary Institution of Health District hospital of the Kostroma district № 1, Kostroma, Russia

<sup>2</sup> — Federal State Educational Institution of higher education «Yaroslavl State Medical University» of the Ministry of Health of Russia, Yaroslavl, Russia

<sup>3</sup> — Federal State Educational Institution of higher education «Ivanovo State Medical University» of the Ministry of Health of Russia, Ivanovo, Russia

## RESULTS OF THE INTEGRATED ASSESSMENT OF THE POTENTIAL OF LIFESTYLE OF PATIENTS WITH ARTERIAL HYPERTENSION WITH DIFFERENT LEVEL OF TREATMENT PERFORMANCE

### Резюме

**Введение.** Артериальная гипертензия является одной из самых серьезных проблем современного здравоохранения. В рамках квалиметрического подхода проводится и количественная оценка «потенциала образа жизни». Вместе с тем, исследовательских работ, рассматривающих взаимосвязь результативности медицинской помощи кардиологического профиля и полноту реализации потенциала образа жизни пациентов, крайне недостаточно. **Цель исследования:** изучение потенциала образа жизни пациентов с гипертонической болезнью и его роли в обеспечении результативности лечения. **Материалы и методы.** Исследование проводилось на базе медицинских организаций Костромской области. Методы исследования: экспертный, социологический, аналитический, статистический. Анализировались данные по 400 пациентам кардиологического профиля: данные мониторинга параметров образа жизни пациентов с использованием оригинальной автоматизированной программы «Управление факторами результативности медицинской помощи кардиологического профиля», данные экспертной оценки врачом образа жизни пациента и социологического опроса пациентов по анкете, включающей 8 вопросов закрытого типа. **Результаты и их обсуждение.** Установлено, что у больных артериальной гипертензией имеет место снижение потенциала образа жизни по всем его компонентам, в том числе, низкая медицинская активность, низкая медицинская информированность, недостаточный уровень рекреационной активности, пренебрежение принципами рационального питания, распространенность вредных привычек. Имеются достоверные различия в потенциале образа жизни пациентов с низким и высоким уровнем успешности лечения, доказывающее значимость модификации образа жизни пациентов, его оздоровления в практике врачей первичного звена здравоохранения. **Выводы и предложения.** Рекомендуется проведение мониторинга потенциала образа жизни больных артериальной гипертензией в условиях участковых поликлиник.

**Ключевые слова:** артериальная гипертензия, образ жизни, результативность лечения

**Для цитирования:** Груздева А.А., Харитоновна Е.А., Мотылева Е.А., Ильин М.В., Мушников Д.Л. РЕЗУЛЬТАТЫ ИНТЕГРАЛЬНОЙ ОЦЕНКИ ПОТЕНЦИАЛА ОБРАЗА ЖИЗНИ БОЛЬНЫХ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ С РАЗНЫМ УРОВНЕМ РЕЗУЛЬТАТИВНОСТИ ЛЕЧЕНИЯ. Архив внутренней медицины. 2018; 8(6): 444-450. DOI: 10.20514/2226-6704-2018-8-6-444-450

\*Контакты/Contacts. E-mail: gruzdeva-anna@mail.ru

## Abstract

**Introduction.** Arterial hypertension is one of the most serious problems of the contemporary health care. Within the qualimetric approach and quantification of "lifestyle" capacity. However, research papers dealing with the relationship impact medical care cardiac profile and complete realization of the potential of the lifestyles of patients, it is not enough. The purpose of the research is to explore the potential lifestyle hypertensive patients and its role in ensuring the effectiveness of the treatment. **Materials and methods.** The study was conducted on the basis of the medical organizations of the Kostroma region. Research methods: expert, sociological, analytical, statistical. Analysed data on 400 patients a cardiac profile: lifestyle parameters monitoring data of patients using the original automated management factors impact medical care Cardiac profile, data expert evaluation of physician lifestyles of the patient and the patient questionnaire survey, consisting of 8 questions. **Results and discussion.** Found that in patients with arterial hypertension has reduced the capacity of lifestyle for all its components, including the low level of medical activity, low level of medical awareness, inadequate recreational activity disregard for the principles of a balanced diet, the prevalence of bad habits. There are significant differences in the potential lifestyle of patients with low and high levels of treatment success, proving the importance of lifestyle modification patients, his healing in the practice of primary care physicians health. **Conclusions and proposals.** It is recommended that the monitoring capacity of the lifestyles of patients with arterial hypertension in the context of district clinics.

**Key words:** *essential hypertension, lifestyle, effectiveness of treatment*

**For citation:** Gruzdeva A.A., Kharitonov E.A., Motyleva E.A., Ilyin M.V., Mushnikov D.L. RESULTS OF INTEGRATED ASSESSMENT OF THE POTENTIAL OF LIFESTYLE OF PATIENTS WITH ARTERIAL HYPERTENSION WITH DIFFERENT LEVEL OF TREATMENT PERFORMANCE. The Russian Archives of Internal Medicine. 2018; 8(6): 444-450. [In Russian]. DOI: 10.20514/2226-6704-2018-8-6-444-450

DOI: 10.20514/2226-6704-2018-8-6-444-450

## Введение

Артериальная гипертензия является одной из серьезных проблем современного здравоохранения в связи с высокой распространенностью заболевания и развитием его осложнений [1]. Согласно оценкам экспертов повышенные цифры артериального давления регистрируются у каждого четвертого взрослого человека в экономически развитых странах [2, 9, 10, 11]. В России прямые и косвенные финансовые потери от лечения осложнений артериальной гипертензии составляют 30 млрд. руб. в год и постоянно увеличиваются [3].

В известной модели факторной обусловленности общественного здоровья академика Ю.П. Лисицына 50% принадлежит образу жизни человека [4]. Исследования подтверждают этот тезис и относительно больных артериальной гипертензией [5]. Однако количество исследований, изучающих образ жизни пациентов с артериальной гипертензией, в настоящее время недостаточно.

Использование потенциала здравоохранения без активного участия пациента, изменения его поведения в сторону здоровьесбережения не позволяет обеспечить желаемый результат в лечении заболевания [6]. В здравоохранении в последнее время для характеристики пациентов все чаще стали использовать квалиметрический подход, который предусматривает количественную оценку их качественных характеристик (качество жизни и др.). В рамках этого подхода проводится и количественная оценка потенциала образа жизни, под которым понимается количественная оценка соответствия фактической активности пациента оптимальному ее уровню, соответствующему задачам сохранения, укрепления, восстановления здоровья и отказа от вредных привычек [7]. Использование количественной оценки потенциала образа жизни пациентов

позволяет сохранять и обрабатывать информацию в электронном виде, проводить сравнительный анализ, выделять приоритетные параметры снижения, требующие целевой коррекции и оздоровления [7]. Вместе с тем исследовательских работ, рассматривающих взаимосвязь результативности медицинской помощи кардиологического профиля и полноту реализации потенциала образа жизни пациентов, крайне недостаточно. В связи с вышеизложенным, проведено медико-социальное исследование с целью изучения потенциала образа жизни пациентов с гипертонической болезнью и его роли в обеспечении результативности лечения.

## Материалы и методы

Исследование проводилось на базе медицинских организаций Костромской области. Методы исследования: экспертный, социологический, аналитический, статистический. Анализировались данные по 400 пациентам кардиологического профиля: данные об образе жизни и данные о результативности лечения пациентов. Информационной базой для сбора материала стали данные социального мониторинга параметров образа жизни пациентов с использованием оригинальной автоматизированной программы «Управление факторами результативности медицинской помощи кардиологического профиля» [8], внедренной в медицинских организациях Костромской области и включающей данные экспертной оценки врачом образа жизни пациента, а также данные социологического опроса этих пациентов по анкете «Медико-социальная характеристика пациентов кардиологического профиля», включающих блок паспортных данных о пациенте (возраст, пол, социальный статус) и блок из 8 вопросов закрытого типа по образу жизни. Характеристика образа жизни

ни (активности) давалась по следующим основным параметрам:

I. Уровень физической активности:

1. низкая (спортом не занимаетесь, утреннюю зарядку не делаете, двигательная активность менее 2 часов в день)
2. Ближе к низкой, не оптимальная (спортом не занимаетесь, делаете утреннюю зарядку, двигательная активность 2-5 часов в день)
3. высокая (занимаетесь спортом, делаете утреннюю зарядку, двигательная активность более 5 часов в день)

II. Уровень гигиенической активности:

1. низкая (не соблюдаете правила личной гигиены, не чистите зубы, нерегулярно принимаете душ, не проводите закаливание организма)
2. Ближе к низкой, не оптимальная (проводите все вышеуказанные мероприятия, но не в полном объеме),
3. высокая (проводите все указанные мероприятия в полном объеме)

III. Уровень рекреационной активности:

1. низкая (сон менее 6 часов, отдых преимущественно пассивный (у телевизора, лежа, сидя), отсутствие прогулок, нет устоявшейся системы смены труда и отдыха, нет положительных эмоций, не посещаете культурные и спортивные мероприятия)
2. Ближе к низкой, не оптимальная (сон 6-7 часов, отдых пассивно-активный, редкие прогулки, нет устоявшейся системы смены труда и отдыха, редкие положительные эмоции, редко посещаете культурные и спортивные мероприятия)
3. высокая (проводите все указанные мероприятия в полном объеме)

IV. Уровень хозяйственно-бытовой активности:

1. низкий (не проводите уборку помещений, не проветриваете помещения, не следите за температурным режимом и уровнем влажности в вашем жилище)
2. Ближе к низкой, не оптимальная (проводите вышеуказанные мероприятия, но не регулярно)
3. высокий (проводите вышеуказанные мероприятия в полном объеме)

V. Уровень медицинской активности:

1. низкий (не обращаетесь своевременно за медицинской помощью, не выполняете назначения врача, не соблюдаете режим, способствующий сохранению здоровья, не интересуетесь информацией о сохранении здоровья)
2. Ближе к низкой, не оптимальная (выполняете вышеуказанные мероприятия, но не в полном объеме)
3. высокий (выполняете вышеуказанные мероприятия, в полном объеме)

VI. Вредные привычки:

1. переедание (1. постоянно, 2. редко)
2. совмещение приема пищи и чтения (1. постоянно, 2. редко)

3. добавление соли в пищу (1. постоянно, 2. редко)
4. добавление пряностей в пищу (1. постоянно, 2. редко)
5. повышенное употребление сладостей (1. постоянно, 2. редко)
6. курение (1. постоянно, 2. редко)
7. прием алкоголя (1. постоянно, 2. редко)

Каждый параметр оценивался врачом с учетом опроса пациентов по трехбалльной системе (3 балла соответствовало оптимальному уровню, 2 балла — промежуточному, 1 балл — низкому уровню параметра). На основе методики «интегральной оценки образа жизни пациентов (ИООЖП)» (Мушников Д.А., 2017, [7]) автоматизированная программа рассчитывала индекс реализации потенциала образа жизни, т.е. соответствия характеристик образа жизни пациентов оптимальному их уровню по формуле:

$$I_{\text{пог}} = (\Sigma P_f / \Sigma P_{\text{max}}) \times 100\%$$

Уровень оценки потенциала образа жизни в диапазоне 95-100% оценивался как «высокий», в диапазоне 75-94% как «ниже оптимального», в диапазоне 1-74% как «низкий». Дополнительно в анкете были отражены следующие вопросы: по рекреационной активности (соблюдению режима сна и отдыха, продолжительность рабочего дня, продолжительность сна, продолжительность пребывания на свежем воздухе), характеристика статуса питания (сбалансированность питания, склонность к перееданию, частота приема пищи, злоупотребление продуктами, нежелательными при артериальной гипертензии, частота потребления фруктов и овощей, уровень индекса массы тела), характеристика физической активности (частота, объем, посещение бассейна), отношение к вредным привычкам (наличие вредных привычек, объем и тип курения и употребления алкогольной продукции), уровень медицинской активности пациентов (выполнение назначений врача, своевременность обращения к врачу с профилактической целью, своевременность обращения в случае обострения заболевания, своевременность явки на диспансерный осмотр, полнота выполнения рекомендации врача, причины невыполнения назначений, самоконтроль артериального давления, отказ от самолечения, доверие к лечащему врачу, причины обращений к врачу и отказов обращения, причины отказов от показанной госпитализации в стационар, наличие дома тонометра дома и навык его использования), информационная активность (чтение литературы, газеты и журналы медицинской тематики, использование как источник информации рекламных проспектов и стендов).

Результативность оказания медицинской помощи пациентам с артериальной гипертензией II-III стадии оценивалась экспертным путем по следующим критериям: низкая эффективность вторичной и третичной профилактики (частые вызовы скорой медицинской помощи более 8 раз в год и наличие ослож-

нений); высокая эффективность вторичной и третичной профилактики (с частотой вызовов скорой медицинской помощи от 4-8 раз в год и отсутствие осложнений). Проведен сравнительный анализ данных оценки потенциала образа жизни у пациентов с низкой (первая группа — 155 пациентов) и высокой (вторая группа — 245 пациентов) результативностью помощи.

Для статистической обработки данных (средних и относительных величин, их ошибок, достоверности их разности по критерию Стьюдента) использовали программу «Statistica 10.0» (StatSoft, Inc). Критическое значение уровня статистической значимости принимали равным 5%.

## Результаты и обсуждение

Состав групп распределился следующим образом: 69% пациентов в первой группе (155 человек) — женщины, 31% — мужчины, во второй (245 человек) — 65,7% и 34,3% соответственно. Средний возраст пациентов составил в первой группе 58,7±0,3 года, против 52,3±0,1 года во второй группе. Среди пациентов первой группы преобладали лица старше 60 лет (87,25%), тогда как во второй группе их доля была достоверно ниже (61,2%) ( $p < 0,05$ ). При распределении по уровню образования было установлено, что большая часть респондентов (45,0%) первой группы имеет высшее образование, 34,5% — среднее специальное образование, 18,0% — среднее

образование, неполное среднее и начальное — 2,5%, во второй группе это распределение выглядело следующим образом: 23,3%, 56,3%, 20,0%, 0,4%. Как видно из представленных данных, в первой группе доля лиц с высшим образованием (45,0% против 23,3%) и низким уровнем образования (2,5% против 0,4%) достоверно выше, чем во второй.

Среди опрошенных рабочие составляли 21,3% (I группа) против 45,3% (II группа), служащие — 9,0% и 3,2%, руководители — 7,1% и 4,5%, предприниматели — 2,6% и 1,6%, учителя — 9,7% и 2,5%, медицинские работники — 1,9% и 0,00%, пенсионеры — 18,7% и 17,6% инвалиды — 29,7% и 25,3% соответственно ( $p < 0,05$ ).

У всех без исключения респондентов кроме артериальной гипертонии имеются другие хронические заболевания, и они осведомлены об этом. Частота сопутствующей патологии в первой группе составляла 234,5 на 100 пациентов, против 121,5 на 100 пациентов во второй ( $p < 0,05$ ). Причем в первой группе достоверно выше была частота такой патологии как хронические заболевания почек, сахарный диабет, заболевания щитовидной железы, остеохондроз.

По итогам интегральной оценки потенциала образа жизни пациентов кардиологического профиля с артериальной гипертонией установлено, что в целом индекс реализации потенциала составил 72,5%, в том числе в первой группе — 60,5%, во второй — 79,5%, что свидетельствует о наличии отклонения этого параметра от оптимальной величины (100%) соответственно на 27,5%, 39,5% и 20,5% ( $p < 0,05$ ) (таблица 1).

**Таблица 1.** Сводные данные оценки потенциала образа жизни пациентов с артериальной гипертонией (в %)   
 **Table 1 - Summary of life potential assessment of patients with arterial hypertension (%)**

Компоненты потенциала образа жизни/ Lifestyle potential components	Уровень реализации/ Level of implementation			Ранг полноты реализации потенциала/ Rank of full potential
	I группа (низкая результативность помощи)/ The first group (low effectiveness of assistance)	II группа (высокая результативность помощи)/ The second group (high performance help)	В обеих группах/ In both groups	
Физическая активность/ Physical activity	70,5±1,5	79,5±1,8*	74,5±1,6	4
Гигиеническая активность/ Hygienic activity	89,0±1,4	94,5±1,6*	92,5±1,5	1
Рекреационная активность/ Recreational activity	68,5±1,7	75,5±1,5*	73,2±1,3	5
Хозяйственно-бытовая активность/ Economic and household activity	86,5±1,5	93,5±1,8*	88,5±1,6	2
Медицинская активность/ Medical activity	64,5±1,4	72,0±1,9*	68,5±1,6	6
Вредные привычки/ Bad habits	70,5±1,6	79,5±1,5*	75,0±1,7	3
В целом реализация потенциала/ Realizing the potential as a whole	60,5±1,4	79,5±1,5*	72,5±1,6	
Резерв реализации потенциала/ Capacity Realization Reserve	39,5±1,4	20,5±1,5*	27,5±1,6	

**Примечание:** \*имеется достоверная разность показателей ( $p < 0,05$ )  
**Note:** \* there is a significant difference in performance ( $p < 0,05$ )

Как видно из таблицы 1, первое ранговое место по уровню реализации потенциала образа жизни принадлежит компоненту «Гигиеническая активность» (в первой группе индекс  $I_{\text{пог}}$  составил —  $89,0 \pm 1,4\%$ , во второй —  $94,5 \pm 1,6\%$ , в целом —  $92,5 \pm 1,5\%$ ) ( $p < 0,05$ ), второе ранговое место «Хозяйственно-бытовая активность» (в первой группе индекс  $I_{\text{пог}}$  составил  $86,5 \pm 1,5\%$ , во второй —  $93,5 \pm 1,8\%$ , в целом  $88,5 \pm 1,6\%$ ) ( $p < 0,05$ ), третье ранговое место — «Вредные привычки» (в первой группе индекс  $I_{\text{пог}}$  составил  $70,5 \pm 1,6\%$ , во второй —  $79,5 \pm 1,5\%$ , в целом —  $75,0 \pm 1,7\%$ ) ( $p < 0,05$ ), четвертое ранговое место — «Физическая активность» (в первой группе индекс  $I_{\text{пог}}$  составил —  $70,5 \pm 1,5\%$ , во второй —  $79,5 \pm 1,8\%$ , в третьей —  $74,5 \pm 1,6\%$ ) ( $p < 0,05$ ), пятое ранговое место — «Рекреационная активность» (в первой группе индекс  $I_{\text{пог}}$  составил —  $68,5 \pm 1,7\%$ , во второй —  $75,5 \pm 1,5\%$ , в целом  $73,2 \pm 1,3\%$ ) ( $p < 0,05$ ), шестое ранговое место — «Медицинская активность» (в первой группе индекс  $I_{\text{пог}}$  составил —  $64,5 \pm 1,4\%$ , во второй группе —  $72,0 \pm 1,9\%$ , в целом —  $68,5 \pm 1,6\%$ ) ( $p < 0,05$ ). Таким образом, приоритетными компонентами улучшения образа жизни пациентов с гипертонической болезнью являются: медицинская активность (резерв улучшения  $31,5\%$ ), рекреационная активность (резерв улучшения  $26,8\%$ ) и физическая активность пациентов (резерв улучшения  $25,5\%$ ), что необходимо учитывать при формировании программ «Школа пациентов с артериальной гипертонией».

Рассмотрим результаты социологического опроса пациента по отдельным компонентам образа жизни более подробно.

Рекреационная активность является одной из важных составляющих здорового образа жизни и условием активного долголетия. Однако как показал опрос, значительная часть пациентов не получает достаточного полноценного отдыха. Так, уделяют внимание соблюдению режима сна и отдыха  $17,3\%$  респондентов первой и  $34,7\%$  второй группы ( $p < 0,05$ ). Продолжительность рабочего дня у  $53,3\%$  респондентов первой группы составляла 8 часов, у  $11,0\%$  — 12 часов, у  $2,8\%$  — 24 часа (суточные дежурства), против  $78,9\%$ ,  $14,5\%$ ,  $6,6\%$  во второй группе ( $p < 0,05$ ) соответственно. Отмечают регулярную усталость на работе  $35,5\%$  опрошенных первой группы и  $12,5\%$  — второй группы ( $p < 0,05$ ). Продолжительность сна у  $86\%$  респондентов первой группы составляет 8 часов в сутки, у  $12,0\%$  — 9-12 часов, у  $2,0\%$  — менее 8 часов, против  $83,4\%$ ,  $16,0\%$ ,  $0,6\%$  во второй ( $p < 0,05$ ), соответственно. Ежедневное пребывание на свежем воздухе характерно только для  $19,75\%$  респондентов первой группы и  $29,8\%$  второй группы ( $p < 0,05$ ).

Полноценное, рациональное питание является одним из элементов терапии артериальной гипертонии. Однако как показал опрос, значительная часть пациентов не придерживается принципов рационального питания. Так, сбалансировано и регулярно питаются лишь  $24,75\%$  опрошенных первой

группы, нерегулярное и несбалансированное питание характерно для  $57,75\%$ , из них переизбыток отмечают  $22,25\%$ ,  $17,5\%$  затруднились ответить; во второй группе это распределение выглядело следующим образом:  $55,4\%$ ,  $34,5\%$ ,  $10,1\%$  ( $p < 0,05$ ). Большинство респондентов первой группы питаются 3 раза в день ( $59,5\%$ ), 4 и более раз в день питаются  $27,25\%$ , 1-2 раза в день —  $13,25\%$ , во второй — соответственно:  $67,8\%$ ,  $30,2\%$ ,  $2\%$  ( $p < 0,05$ ). Отмечено, что злоупотребление продуктами, нежелательными при артериальной гипертонии (жирная пища, соленая, острая, с повышенным содержанием углеводов) характерно для  $57,25\%$  респондентов первой группы и  $23,1\%$  второй группы ( $p < 0,05$ ). Фрукты и овощи в ежедневном рационе имеют  $53,5\%$  опрошенных первой группы, употребляют их более 2-х раз в неделю —  $20,25\%$  респондента, у  $23,50\%$  фрукты и овощи в рационе питания встречаются только 2 раза в неделю, менее 2-х раз в неделю — у  $2,75\%$ ; против во второй группе, соответственно:  $69,5\%$ ,  $24,5\%$ ,  $6\%$ ,  $3\%$  ( $p < 0,05$ ). При расчете индекса Кетле (индекс массы тела) по формуле: вес/рост ( $\text{кг}/\text{м}^2$ ) нормальный вес имели всего  $14,8\%$  пациентов первой группы, избыточный вес —  $56,0\%$  больных, 1 степень ожирения имеют  $26,8\%$ , 2 степень ожирения —  $2,5\%$  больных; во второй группе, соответственно:  $53,2\%$ ,  $34,5\%$ ,  $18,3\%$ ,  $4\%$  ( $p < 0,05$ ).

Укреплению здоровья уделяют внимание (занимаются физической культурой, посещают бассейн) всего  $13,3\%$  респондентов первой и  $34,5\%$  второй группы ( $p < 0,05$ ).

Отношение к вредным привычкам отражают следующие результаты опроса: около трети больных артериальной гипертонией первой группы курят ( $29\%$ ), не курят  $65,5\%$ , из них курили раньше  $5,5\%$ , но бросили; во второй группе, соответственно:  $17,6\%$ ,  $69,4\%$ ,  $13\%$  ( $p < 0,05$ ). Более 1 пачки сигарет в день в первой группе выкуривают  $9,2\%$  пациентов, во второй  $1,4\%$ . Злоупотребление алкоголем характерно для  $52\%$  мужчин и  $1,7\%$  женщин в первой группе, во второй, соответственно —  $21,3\%$ ,  $0,3\%$  ( $p < 0,05$ ). Предпочитают сухое вино  $12,5\%$ , крепленое вино —  $21,5\%$ , водку —  $64,5\%$ , коньяк —  $1,2\%$ , самогон —  $0,3\%$  ( $p < 0,05$ ). Изучен уровень медицинской активности пациентов с артериальной гипертонией. Установлено, что в первой группе практически половина больных  $46,0\%$  выполняет назначения врача четко,  $35,8\%$  — не в полном объеме,  $18,3\%$  — практически не выполняют, против  $89,0\%$ ,  $10,0\%$ ,  $1\%$  во второй группе соответственно ( $p < 0,05$ ). В первой группе к участковому врачу обращаются с профилактической целью только  $13,5\%$  пациентов, при ухудшении самочувствия —  $72,0\%$ , не обращаются вообще —  $5,5\%$ , против  $44,5\%$ ,  $52,3\%$ ,  $3,2\%$  во второй группе соответственно ( $p < 0,05$ ). В случае обострения заболевания из числа пациентов первой группы в поликлинику по месту жительства обращаются  $19,3\%$  больных, в частные клиники —  $2,0\%$ , к знакомым врачам —  $9,7\%$ , к врачам скорой медицинской по-

мощи — 63,3%, другую поликлинику или больницу — 5,7%; во второй группе, соответственно: 44,5%, 3,4%, 10,2%, 35,4%, 6,5% ( $p < 0,05$ ). Среди пациентов первой группы на диспансерный осмотр являются самостоятельно в точно назначенный срок лишь 21,0% больных, являются только после повторного вызова 12,3%, не являются вообще 66,8% респондентов, против 45,6%, 49,0%, 5,4% во второй группе, соответственно ( $p < 0,05$ ). Назначения и рекомендации участкового врача соблюдали и выполняли в полном объеме 52,5% больных первой группы, не в полном объеме — 40,0%, не соблюдали — 7,5%; во второй группе соответственно: 79,8%, 20,0%, 0,2% ( $p < 0,05$ ). Причинами невыполнения назначений и рекомендаций участкового врача у пациентов первой группы явилось отсутствие финансовой возможности в приобретении лекарственных препаратов (9,0%), неэффективность рекомендованного лечения (29,3%), личная безответственность (22,0%), против 17,5%, 24,3%, 10,9% во второй группе, соответственно ( $p < 0,05$ ). Регулярно осуществляют контроль артериального давления 20,0% респондентов первой группы, только при ухудшении самочувствия — 40,5%, не контролируют давление — 29,5%; во второй группе, соответственно: 44,5%, 50,5%, 5% ( $p < 0,05$ ). Самолечением артериальной гипертензии занимались 26,5% больных первой группы, во второй — 10,2%. Основной причиной обращения к врачу является получение листа временной нетрудоспособности (34,5% респондентов). Полностью доверяют своему лечащему врачу как специалисту лишь 15,0% респондентов первой и 34,5% второй группы ( $p < 0,05$ ). Среди причин не обращения в поликлинику пациенты называли недоброжелательное, невнимательное отношение и недобросовестность врача (52,5% больных), большие очереди к терапевту и другим специалистам — 43%, непонимание врачом проблем пациента — 4,5% ( $p < 0,05$ ). Среди пациентов первой группы, в случае необходимости, на стационарное лечение соглашались всегда 7,8% больных, иногда 22,8%, категорически отказываются 20,8%, не хотят лечиться в данном стационаре по месту жительства 48,8%, во второй группе, соответственно — 44,5%, 30,5%, 12,3%, 12,7% ( $p < 0,05$ ). Среди причин отказа от стационарного лечения пациенты отметили: плохое отношение медицинского персонала (64,0%), отсутствие эффекта от проводимого лечения врачами данного стационара (42,5%).

Повышение пациентами своей информированности о заболевании, методах профилактики его обострений, факторах риска является одним из важных аспектов успеха лечения артериальной гипертензии как хронического заболевания, с которым пациенту предстоит справляться всю жизнь. Однако как показал опрос, среди пациентов первой группы медицинскую литературу по артериальной гипертензии читали 26,8% опрошенных, выписывали газеты и журналы медицинской тематики 2,5% респондентов, использовали как источник информации рекламные

проспекты и стенды 21,3% опрошенных, покупали литературу по вопросам лечения и профилактики артериальной гипертензии лишь 3,0% пациентов; во второй группе данное распределение выглядело следующим образом: 45,6%, 3,9%, 34,5%, 7,8% ( $p < 0,05$ ). Эти данные говорят о том, что пациенты второй группы имели достоверно более высокую информационную активность, чем пациенты первой группы. Измерение артериального давления при артериальной гипертензии является основным и доступным для всех методом диагностики заболевания, поэтому этот вопрос изучен среди пациентов групп сравнения. Так установлено, что имеют тонометр дома и сами измеряют артериальное давление 57,0% больных, пользуются аппаратом соседей 0,3% пациентов; вызывают для этой цели скорую помощь 9,2% респондентов; 10,5% вызывают участкового терапевта; ходят для измерения давления в поликлинику 20% больных; во второй группе, соответственно: 76,5%, 0,2%, 3,2%, 8,7%, 11,4% ( $p < 0,05$ ). Из этих данных следует, что в первой группе пациенты в 2 раза чаще, чем во второй группе, запрашивают помощь только для измерения давления со стороны врачей поликлиники и скорой медицинской помощи.

## Выводы

Таким образом, у больных артериальной гипертензией имеет место снижение потенциала образа жизни по всем его компонентам, в том числе низкая медицинская активность, низкая медицинская информированность, недостаточный уровень рекреационной активности, пренебрежение принципами рационального питания, распространенность вредных привычек.

Имеются достоверные различия в потенциале образа жизни пациентов с низким и высоким уровнем успешности лечения, доказывающее значимость модификации образа жизни пациентов, его оздоровления в практике врачей первичного звена здравоохранения.

Рекомендуется проведение мониторинга потенциала образа жизни больных артериальной гипертензией в условиях участковых поликлиник с определением приоритетных медико-социальных проблем пациентов, возможности и резервов оздоровления образа жизни. Руководителям медицинских организаций первичного звена здравоохранения необходимо уделить внимание доступности и качеству проведения мероприятий по формированию медицинскими работниками основ здорового образа жизни больных артериальной гипертензией.

## Конфликт интересов/Conflict of interests

Авторы заявляют, что данная работа, её тема, предмет и содержание не затрагивают конкурирующих интересов/The authors state that this work, its theme, subject and content do not affect competing interests

## Список литературы/References:

1. Аарва П., Калинина А.М., Костович Л., и др. Профилактические программы. Руководство по планированию, реализации и оценке. Проект Тасис «Система профилактических мер и здоровье населения России». М., 2000; 145.  
Aarva P., Kalinina A.M., Kostovic L., et al. Prevention programmes. A guide to planning, implementation and evaluation. TACIS project «system of preventive measures and public health. М., 2000; 145. [In Russian].
2. Агранович Н.В. Медицинская профилактика как один из методов сохранения и укрепления здоровья населения. Бюллетень Национального НИИ общественного здоровья. 2006; 2: 53-55.  
Agranovich N.V. Medical prophylactics as a method of preserving and strengthening the health of the population. Bulletin of the national research institute of public health. 2006; 2:53-55. [In Russian].
3. Антонова О.В. Факторы риска развития артериальной гипертензии у лиц молодого возраста. Научные труды VIII международного конгресса «Здоровье и образование в XXI веке; концепции болезней цивилизации», 14-17 ноября 2007 года, РУДН, М.; 112-113.  
Antonova O.V. Risk factors of hypertension in young age. Scientific proceedings of the VIII International Congress «Health and education in the twenty-first century; the concept of civilization diseases», 14-17 November 2007 year, RUDN, М.; 112-113. [In Russian].
4. Бокерия Л.А., Ступак И.Н., Самородская И.В. Социальный портрет больных сердечно — сосудистыми заболеваниями по результатам клинико-эпидемиологического исследования. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2008; 4: 16-20.  
Bokeria L.A., Stupakov I.N., Samorodskaja I.V., et al. Social portrait of patients with cardiovascular disease, according to the results of clinical and epidemiological studies. Cardiovascular therapy and prophylaxis. 2008; 4:16-20. [In Russian].
5. Вебер В.Р., Копина М.Н., Рубанова М.П., и др. Распространенность основных факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний в Новгородской области. Роль медицинской науки и здравоохранения в реализации демографической политики государства: Сборник материалов Всероссийской научно-практической конференции и трудов Новгородского научного центра Северо-Западного отделения РАМН.М.: Медицина. 2007; 6: 72-77.  
Weber V.R., Kopina, Rubanova M.P., et al. The prevalence of major risk factors of cardiovascular diseases in the Novgorod region. The role of medical science and health in implementing demographic policy States: compendium of the all-Russian scientific-practical Conference and works of Novgorod scientific center of the Northwest Branch of the Russian Academy of medical sciences: Medicine. 2007; 6: 72-77. [In Russian].
6. Глушкова Л.И. К вопросу формирования здорового образа жизни. Здравоохранение Российской Федерации. 2008; 1: 33-34.  
Glushkov L.I. To the formation of a healthy lifestyle. Health Care of The Russian Federation. 2008; 1:33-34. [In Russian].
7. Мушников Д.Л. Технологии модификации образа жизни больных артериальной гипертензией. Журнал научных статей Здоровье и образование в XXI веке. 2017; 12: 113-117.  
Mushnikov D.L. Lifestyle modification Technology patients with arterial hypertension. The magazine scientific articles health and education in the twenty-first century. 2017; 12:113-117. [In Russian].
8. Программа для ЭВМ: «Управление факторами результативности медицинской помощи кардиологического профиля» (Свидетельство ФСИС РФ о регистрации № 2018612060 от 09.02.2018 г.) Авторы: Груздева А.А., Харитонов Е.А., Мотылева Е.А., и др. Computer program: «Impact factors management medical care cardiac profile» (Certificate of registration №. FSIS 2018612060 from 09.02.2018 g.). Authors: Gryzdeva A.A., Kharitonov E.A., Motyleva E.A., etc. [In Russian].
9. Aly Z., Abbas K., Kazim S.F. et al. Awareness of stroke risk factors, signs and treatment in a Pakistani population. J Pak Med Assoc. 2009; 59(7): 495–9.
10. Current and Future Treatment of Hypertension in the SPRINT Era. Phillips R.A. — Methodist Debakey Cardiovasc J. 2015 Oct-Dec;11(4):206-13.
11. European Stroke Organisation (ESO) Executive Committee; ESO Writing Committee. Guidelines for management of ischaemic stroke and transient ischaemic attack 2008. Cerebrovasc Dis 2008; 25(5):457–507.

A

Статья получена/Article received 08.08.2018 г.  
Принята к публикации/Adopted for publication  
21.09.2018 г.



**С.С. Бондарь<sup>1</sup>, И.В. Терехов<sup>1</sup>, В.К. Парфенюк<sup>2</sup>,  
Н.В. Бондарь<sup>3</sup>, В.С. Никифоров<sup>\*4</sup>**

<sup>1</sup> — ФГБОУ ВО «Тульский государственный университет», Тула, Россия

<sup>2</sup> — ФГБОУ ВО «Саратовский государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского» Минздрава России, Саратов, Россия

<sup>3</sup> — ФГБОУ ВО «Орловский государственный университет им. И.С. Тургенева», Орел, Россия

<sup>4</sup> — ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

## ВЗАИМОСВЯЗЬ ТИОЛОВОГО СТАТУСА И КОМПОНЕНТОВ СИГНАЛЬНЫХ ПУТЕЙ, РЕГУЛИРУЮЩИХ ВОСПАЛЕНИЕ У РЕКОНВАЛЕСЦЕНТОВ ВНЕБОЛЬНИЧНОЙ ПНЕВМОНИИ

**S.S. Bondar<sup>1</sup>, I.V. Terekhov<sup>1</sup>, V.K. Parfenyuk<sup>2</sup>, N.V. Bondar<sup>3</sup>, V.S. Nikiforov<sup>\*4</sup>**

<sup>1</sup> — Tula State University, Tula, Russia

<sup>2</sup> — Saratov State Medical University, Saratov, Russia

<sup>3</sup> — Orel State University, Orel, Russia

<sup>4</sup> — North-Western State Medical University n. a. I.I. Mechnikov, Saint-Petersburg, Russia

## THE RELATIONSHIP OF THIOL STATUS, AND COMPONENTS OF SIGNALING PATHWAYS THAT REGULATE INFLAMMATION IN CONVALESCENTS WITH COMMUNITY-ACQUIRED PNEUMONIA

### Резюме

В исследовании обсуждается взаимосвязь концентрации тиолов в межклеточной жидкости с уровнем мононуклеарных клетках периферической крови (МНК) у реконвалесцентов внебольничной пневмонии (ВП) компонентов митоген-активируемого (МАРК), стресс-активируемого (SAPK) и JAK/STAT-сигнальных путей, ядерного фактора транскрипции NF-κB. Методом иммуоферментного анализа в МНК определяли содержание и уровень фосфорилирования протеинкиназы JAK2, сигнальных трансдукторов и активаторов транскрипции STAT3, STAT5A, STAT6, ингибитора ядерного фактора транскрипции NF-κB (IκBα), стресс-активируемых протеинкиназ JNK, ERK, уровень субъединицы p50 ядерного фактора транскрипции NF-κB. Результаты проведенного исследования свидетельствует о том, что стадия реконвалесценции ВП характеризуется дефицитом антиоксидантной защиты, проявляющейся снижением концентрации в супернатанте тиоловых соединений на фоне чего отмечается снижение уровня фосфорилирования протеинкиназы JAK2, факторов STAT3, STAT5, STAT6, JNK, что так же ассоциировано с повышением уровня фосфорилирования протеинкиназы ERK. Проведенный анализ показал, что тиоловый статус характеризуется положительной взаимосвязью с активностью STAT5A, JNK, p50. При этом уровень тиолов и ERK, а также STAT3 отличался отрицательным характером взаимосвязи. Таким образом, повышение уровня тиолов способствует повышению активности транскрипционного фактора STAT5A и снижению — STAT3 с соответствующим изменением клеточной реактивности в отношении специфических цитокинов, а также специфическим влиянием на дифференцировку отдельных популяций иммунокомпетентных клеток.

**Ключевые слова:** тиоловый статус, STAT5A, пневмония, NF-κB

**Для цитирования:** Бондарь С.С., Терехов И.В., Парфенюк В.К., Бондарь Н.В., Никифоров В.С. ВЗАИМОСВЯЗЬ ТИОЛОВОГО СТАТУСА И КОМПОНЕНТОВ СИГНАЛЬНЫХ ПУТЕЙ, РЕГУЛИРУЮЩИХ ВОСПАЛЕНИЕ У РЕКОНВАЛЕСЦЕНТОВ ВНЕБОЛЬНИЧНОЙ ПНЕВМОНИИ. Архивъ внутренней медицины. 2018; 8(6): 451-457. DOI: 10.20514/2226-6704-2018-8-6-451-457

\*Контакты/Contacts. E-mail: viktor.nikiforov@szgmu.ru

**Abstract**

The study discusses the relationship of thiol concentrations in intercellular fluid with the level of peripheral blood mononuclear cells (MNCs) in convalescents with community-acquired pneumonia (CAP) components MAPK/SAPK and JAK/STAT-signaling pathways, nuclear transcription factor NF- $\kappa$ B. The content and level of phosphorylation of JAK2 protein kinase, signal transducers and transcription activators STAT3, STAT5A, STAT6, NF- $\kappa$ B nuclear transcription factor inhibitor (I $\kappa$ Ba), stress-activated protein kinases JNK, ERK, the level of the p50 subunit of nuclear transcription factor NF- $\kappa$ B were determined by enzyme immunoassay in MNC. The results of the study indicate that the stage of reconvalescence of CAP is characterized by a lack of antioxidant protection, manifested by a decrease in the concentration of thiol compounds in the supernatant against which there is a decrease in the level of phosphorylation of protein kinase JAK2, factors STAT3, STAT5, STAT6, JNK, which is also associated with an increase in the level of phosphorylation of protein kinase ERK. The analysis showed that the thiol status is characterized by a positive relationship with the activity of STAT5A, JNK, p50. The level of thiols and ERK, as well as STAT3, was characterized by a negative relationship. Thus, the increase in the level of thiols contributes to the increase in the activity of the transcription factor STAT5A and decrease-STAT3 with a corresponding change in cell reactivity with respect to specific cytokines, as well as a specific effect on the differentiation of individual populations of immunocompetent cells.

**Key words:** *thiols, STAT5A, pneumonia, NF- $\kappa$ B*

**For citation:** Bondar S.S., Terekhov I.V., Parfenyuk V.K., Bondar N.V., Nikiforov V.S. THE RELATIONSHIP OF THIOL STATUS, AND COMPONENTS OF SIGNALING PATHWAYS THAT REGULATE INFLAMMATION IN CONVALESCENTS WITH COMMUNITY-ACQUIRED PNEUMONIA. The Russian Archives of Internal Medicine. 2018; 8(6): 451-457. [In Russian]. DOI: 10.20514/2226-6704-2018-8-6-451-457

DOI: 10.20514/2226-6704-2018-8-6-451-457

ERK — протеинкиназа экстраклеточного роста, I $\kappa$ Ba — ингибитор ядерного фактора транскрипции  $\kappa$ B, NF- $\kappa$ B — ядерный фактор транскрипции  $\kappa$ B, JAK — янус-киназы, JNK — c-jun-N-терминальная протеинкиназа, MAPK — митоген-активируемые протеинкиназы, p50 — субъединица p50 ядерного фактора транскрипции  $\kappa$ B, SAPK — стресс-активируемые протеинкиназы, STAT — сигнальные трансдукторы и активаторы транскрипции, АОЗ — антиоксидантная защита, ВП — внебольничная пневмония, ИКК — иммунокомпетентные клетки, МНК — мононуклеарные клетки, ПОЛ — перекисное окисление липидов, ТС — тиоловые соединения

Хорошо известно, что состояние антиоксидантной защиты (АОЗ) определяет активность процессов саногенеза при различных патологических состояниях. При этом дефицит антиоксидантов либо снижение активности ферментов АОЗ приводит к усилению перекисного окисления липидов (ПОЛ), что сопровождается нарушением структуры и функции мембран, нарушению ферментативной активности молекул, активацией процессов апоптоза, сохранению провоспалительной активации иммунокомпетентных клеток [1]. Вместе с тем, ПОЛ играет важную физиологическую роль, регулируя процессы биосинтеза простагландинов, лейкотриенов, тромбоксана, что определяет важность для нормального течения процессов саногенеза поддержания состояния ПОЛ/АОЗ на оптимальном для организма уровне, избегая значительного дефицита антиоксидантов [2, 3].

Баланс АОЗ/ПОЛ поддерживается за счет функционирования специфических ферментов, катализирующих расщепление активных форм кислорода, в числе которых супероксиддисмутаза, каталаза, тиоредоксинредуктаза и др. При этом, дефицит антиоксидантов, в том числе тиоловых соединений (ТС) ассоциирован с повышенной заболеваемостью вирусными инфекциями, в том числе, вызываемых рино-синцитиальным вирусом и метапневмовирусом. На этом фоне подавление АОЗ сопровождается избыточной провоспалительной активацией иммунокомпетентных клеток, снижением эффективности фагоцитоза, повышенной продукцией цитокинов и затяжным разрешением патологического процесса, что ассоциировано с развитием у таких больных разнообразных осложнений [4]. Также показано, что многие внутриклеточные молекулярные регуляторы,

такие как протеинкиназы, входящие в состав внутриклеточных сигнальных путей, являются редокс-чувствительными молекулами, реагирующими на дефицит антиоксидантов активацией и стимуляцией метаболических процессов, приводящих к апоптозу, либо дифференцировке иммунокомпетентных клеток, в частности, поляризации макрофагов, дифференцировке Т-хелперов и т.п. [2]. Кроме этого, активация внутриклеточных сигнальных путей в частности MAPK/SAPK и JAK/STAT в ответ на стимуляцию клеток бактериальными компонентами и цитокинами приводит к истощению пула антиоксидантов за счет их повышенного расходования при формировании системной воспалительной реакции протекающей на фоне усиления продукции активных форм кислорода [2, 3]. В свою очередь реконвалесценция острого инфекционно-воспалительного процесса зачастую сопровождается дисрегуляцией внутриклеточных сигнальных механизмов, так же протекает на фоне дефицита АОЗ, определяющегося снижением продукции антиоксидантов [4-6].

При этом дефицит антиоксидантов способствует прогрессированию таких хронических неинфекционных заболеваний, как ишемическая болезнь сердца, атеросклероз, сахарный диабет, способствуя также преждевременному старению организма и угнетению репаративных процессов в тканях [1, 3]. Вместе с тем, несмотря на важность данного вопроса, взаимосвязь внутриклеточных молекулярных регуляторов, определяющих клеточную реактивность в отношении внешних сигналов и состояние ПОЛ/АОЗ на завершающей стадии воспалительного процесса исследовано недостаточно полно. В связи с вышеуказанными положениями, целью настоящего исследования явилось изучение взаимосвязи

компонентов MAPK/SAPK и JAK/STAT-сигнальных путей с концентрацией в клеточных супернатантах тиоловых соединений у реконвалесцентов внебольничной пневмонии (ВП).

## Материалы и методы

Материалом для исследования служила венозная кровь, взятая в утренние часы (с 7:00 до 7:30) из локтевой вены. В основную (опытную) группу входили 30 пациентов мужского пола (средний возраст —  $26 \pm 5,2$  г.) с бактериальной ВП легкого течения (60–65 баллов по шкале PORT) на 15–17 сут. заболевания (непосредственно перед выпиской из клиники). Контрольную группу составили 15 практически здоровых доноров крови, мужчин, в возрасте 20–37 лет (средний возраст —  $27 \pm 6$  лет).

Диагноз пневмонии верифицирован в соответствии с национальными клиническими рекомендациями (2013). Критериями включения пациентов в исследование являлись: рентгенологическая верификация инфильтративных изменений в легких, односторонний сегментарный характер инфильтративных изменений, бактериологическая верификация грамположительных микроорганизмов, являющихся типичными возбудителями пневмонии (*S.pneumoniae*, *S.aureus*), а так же *M.pneumoniae*, неосложненное течение заболевания, положительный эффект проводимой терапии (уменьшение объема инфильтративных изменений не менее чем на 2/3 от исходного уровня к моменту выписки из стационара). Все пациенты получали парентеральную антибиотикотерапию цефалоспоридами III поколения (цефотаксим), в среднесуточной дозе 2 г, либо кларитромицином в среднесуточной дозе 1 г, нестероидные противовоспалительные препараты, физиотерапевтическое лечение.

Проведение клинического исследования было одобрено Ученым советом и Локальным этическим комитетом медицинского института ФГБОУ ВО «Тулский государственный университет» (Протокол № 2 от 01.09.2014 г.). Все пациенты и доноры подписывали информированное согласие.

В работе использовали наборы для культивирования и митогенной стимуляции клеток цельной крови «Цитокин-Стимул-Бест» (ЗАО «Вектор Бест», Новосибирск). 1 мл цельной крови в стерильных условиях вносили во флакон, содержащий 4 мл поддерживающей среды DMEM, гепарин (2,5 ЕД/мл), гентамицин (100 мкг/мл) и L-глутамин (0,6 мг/мл). Все образцы крови помещали в термостат (37°C) и инкубировали в течение 24 ч. После инкубации из флаконов с образцами крови забирали 1 мл супернатанта для определения с методом иммуноферментного анализа (ИФА) концентрации тиоловых соединений.

Для получения фракции МНК 4 мл клеточной суспензии наслаивали на раствор фиколл-верографина ( $\rho=1,077$ , МедБиоСпектр, Россия) с последующим

центрифугированием при 5000 об/мин. в течение 30 мин. Выделенные МНК дважды отмывали в фосфатно-солевом буфере и 1 мл клеточной суспензии, содержащей  $5 \times 10^6$  клеток, лизировали, используя раствор следующего состава (Sigma-Aldrich, США): 10 mM Tris, pH 7,4; 100 mM NaCl, 1 mM EDTA, 1 mM EGTA, 1 mM NaF, 20 mM  $\text{Na}_4\text{P}_2\text{O}_7$ , 2 mM  $\text{Na}_3\text{VO}_4$ , 1% Triton X-100, 10% глицерола, 0,1% SDS, 0,5% дексозилата, 1 mM PMSF (матричный 0,3 M раствор в DMSO). В лизирующий раствор добавляли (ex tempore) 1% коктейля ингибитора протеаз (Sigma-Aldrich, США), выдерживали на льду (при  $t=+4-5^\circ\text{C}$ ) в течение 15 мин., аликвотировали и замораживали при  $-76^\circ\text{C}$ .

В полученных лизатах методом ИФА оценивали содержание (в условных единицах на нг белка — ед/нг) дважды фосфорилированной по тирозину в положении 1007/1008 рецепторной протеинкиназы JAK2, фосфорилированной по тирозину в положении 705 формы сигнального трансдуктора и активатора транскрипции STAT3, фосфорилированной в положении 694 формы STAT5A, фосфорилированной в положении 641 формы STAT6. Так же определяли уровень фосфорилирования по тирозину в положении 202/204 протеинкиназы ERK (изоформы 1 и 2), а также уровень фосфорилирования по триптофану и тирозину в положении 183 и тирозину в положении 185 протеинкиназы JNK (изоформы 1 и 2). Кроме того, определяли концентрацию субъединицы p50 ядерного фактора транскрипции NF- $\kappa$ B.

При проведении исследований использовались наборы Cusabio biotech (Китай), Panomix, США, Cloud-Clone, США, IBL, Германия, Bender Medsystems, Австрия. Иммуноферментный анализ проводился на анализаторе Personal LAB (Adaltis Italia S.p.A., Италия) в соответствии с протоколом, рекомендованным производителем наборов реагентов.

Подсчет клеток и анализ их жизнеспособности выполняли на счетчике клеток TC20 (Bio-Rad, США). Жизнеспособность выделенных МНК превышала 90%.

Статистическую обработку осуществляли с применением программы Statistica 7.0. Результаты исследования представлены в виде: среднее значение ( $\bar{x}$ ), медиана выборки (Me); 25 и 75 процентиля (25%, 75%). Статистическую значимость ( $p$ ) межгрупповых различий оценивали с помощью U-критерия Манна-Уитни. Взаимосвязи между исследуемыми факторами оценивали методом линейного регрессионного анализа с пошаговым включением переменных в математическую модель.

## Результаты и обсуждение

Результаты исследования представлены в табл. 1. Проведенный анализ показал, что у реконвалесцентов ВП на фоне дефицита тиоловых соединений имеет место снижение уровня фосфорилирования

**Таблица 1.** Уровень исследованных показателей в группах  
**Table 1.** The level of the studied parameters in groups

Факторы/ Factors	Контрольная группа/ Control group				Основная группа/ Core group			
	<i>x</i>	25%	Me	75%	<i>x</i>	25%	Me	75%
JAК2, ед/нг	0,82	0,71	0,82	0,94	0,6	0,42	0,59	0,73
STAT3, ед/нг	0,99	0,82	0,99	1,17	0,91	0,67	1,0	1,11
STAT5A, ед/нг	0,81	0,78	0,81	0,84	0,65	0,56	0,66	0,72
STAT6, ед/нг	2,29	2,29	2,30	2,3	1,82	1,34	1,68	2,02
JNK, ед/нг	1,03	1,03	1,03	1,03	0,9	0,67	0,83	1,13
ERK, ед/нг	3,17	3,08	3,17	3,26	3,32	2,67	3,25	3,6
p50, нг/мл	1,38	1,36	1,39	1,41	1,35	1,11	1,34	1,56
ТС, мкмоль/мл	2,46	2,17	2,46	2,75	2,12	1,65	2,21	2,66

протеинкиназы JAК2 и JNK, а также STAT-факторов. Указанные изменения ассоциировались с повышением активности в МНК протеинкиназы ERK. Статистическая значимость выявленных различий представлена в табл. 2.

**Таблица 2.** Статистическая значимость выявленных различий факторов

**Table 2.** Statistical significance of the identified differences

Факторы/ Factors	Величина межгрупповых различий/ The magnitude of intergroup differences	Уровень значимости различий/ The level of significance of differences (p)
JAК2	-26,8	0,007
STAT3	-8,1	0,007
STAT5	-19,8	0,007
STAT6	-20,5	0,00001
JNK1/2	-12,6	0,00001
ERK1/2	4,7	0,007
p50	-2,2	0,35
ТС	-13,8	0,007

**Таблица 3.** Результаты линейного регрессионного анализа

**Table 3.** Results of linear regression analysis

Фактор/ Factor	$\beta$	$m_{\beta}$	B	$m_B$	t	p
STAT3	-0,41	0,2	-0,95	0,45	-2,1	0,046
STAT5	0,7	0,23	2,26	0,73	3,09	0,005
JNK1/2	0,67	0,22	0,76	0,25	3,01	0,006
ERK1/2	-0,57	0,27	-0,88	0,41	-2,11	0,045
p50	0,64	0,22	1,03	0,36	2,9	0,008

**Примечание:** B — регрессионный коэффициент;  $\beta$  — стандартизированный регрессионный коэффициент;  $m_{\beta}$  — стандартная ошибка оценки регрессионного коэффициента;  $m_B$  — стандартная ошибка оценки стандартизированного регрессионного коэффициента; t — значение T-критерия для включенного в модель фактора; p — уровень значимости T-критерия

**Note:** B — regression coefficient;  $\beta$  — standardized regression coefficient;  $m_{\beta}$  — Standard error of regression coefficient estimation;  $m_B$  — Standard error of estimating the standardized regression coefficient; t — The value of t-test for factor included in the model; p — Level of significance of the T-test.

Анализ статистической значимости выявленных межгрупповых различий, свидетельствует о том, что фаза реконвалесценции сопровождается нормализацией содержания в МНК содержания терминальных протеинкиназ MAPK/SAPK-сигнального пути, в частности ERK и JNK. Вместе с тем, на этом фоне имеет место повышение активности протеинкиназы ERK, а также снижение активности JNK, что отражается в соответствующем изменении статуса их фосфорилирования.

Исследование характера взаимосвязи между компонентами сигнальных путей и концентрацией тиоловых соединений, проведено методом линейного регрессионного анализа с пошаговым включением переменных в регрессионную модель, результаты которого представлены в табл. 3.

Результаты регрессионного анализа свидетельствуют о том, что коэффициент корреляции регрессионного уравнения (R), отражающий силу связи концентрации тиолов с комбинацией факторов, включенных в модель, составил 0,98, коэффициент детерминации, определяющий долю изменчивости концентрации тиоловых соединений, объясняемую полученной математической моделью (R<sup>2</sup>) составил 0,96 (скорректированный коэффициент детерминации — 0,94), указывая на высокую степень влияния исследуемых показателей на ТС.

Модель характеризуется статистической значимостью, на что указывает значение F-критерия (F = 266,5; p < 0,0000) и низкой корреляцией остатков (коэффициент Дарбина-Уотсона = 1,7; коэффициент линейной корреляции остатков = 0,15). Стандартная абсолютная ошибка оценки модели составляет 0,54 ед, что составляет 25,5% от среднего значения оцененной концентрации тиолов.

При этом в рассматриваемой модели наиболее значимое положительное влияние на состояние тиолового статуса оказывает состояние фактора STAT5A, содержание в клетке протеинкиназы JNK и компонента p50 ядерного фактора транскрипции NF- $\kappa$ B, тогда как отрицательное влияние на концентрацию тиоловых соединений оказывают концентрация фактора ERK и уровень фосфорилирования STAT3.

Таблица 4. Результаты оценки частных корреляций  
 Table 4. The results of the evaluation of private correlations

Фактор/ Factor	Частная корреляция/ Private correlation (r)	Полу- частная корреляция/ Semi-private correlation (r)	Коэффициент детерминации/ Coefficient of determination (R <sup>2</sup> )
STAT3	-0,31	-0,04	0,96
SATA5A	0,39	0,07	0,98
JNK1/2	0,37	0,09	0,95
ERK1/2	-0,09	-0,02	0,96
ρ50	0,38	0,06	0,96

Результаты статистического анализа свидетельствуют о том, что выявленная нами зависимость концентрации тиолов от уровня и активности компонентов исследованных сигнальных путей может иметь следующий вид:

$$TC = 2,26 \times STAT5A + 0,76 \times JNK + 1,03 \times \rho50 - 0,88 \times ERK - 0,95 \times STAT3$$

В табл. 4 представлены значения частной и получастной корреляций компонентов, отражающих характер взаимосвязи каждого конкретного компонента сигнальных путей, включенного в модель и концентрации тиоловых соединений, в условиях исключения влияния остальных факторов.

Анализ частных корреляций свидетельствует о том, что исследуемые факторы, в целом, отличаются умеренным характером связи с концентрацией тиолов, при этом взаимосвязь содержания тиоловых соединений и ERK является слабой. Вместе с тем, высокий коэффициент детерминации определяет соответствующий уровень достоверности выявленных корреляций, отражающих опосредованный характер имеющихся взаимосвязей.

## Обсуждение результатов исследования

Постклиническая фаза ВП протекает на фоне снижения фосфорилирования компонентов JAK/STAT-сигнального пути, а также протеинкиназы JNK, при повышении активности протеинкиназы ERK сопровождающимся снижением концентрации тиоловых соединений. Указанное обстоятельство отражает дисрегуляторные изменения и дефицит АОЗ у обследованных больных [5, 6]. Результаты проведенного статистического анализа позволили оценить характер взаимосвязей исследованных регуляторных компонентов и тиолового статуса, отражающего состояние АОЗ в межклеточной среде клеток цельной крови. При этом выявлена значимая ассоциация концентраций тиолов в межклеточной среде с со-

держанием в МНК факторов STAT5A и ρ50, а также протеинкиназы JNK и ERK. Учитывая умеренный характер взаимосвязей тиолового статуса и исследованных компонентов сигнальных путей и их стохастическую природу, очевидно, что механизм выявленной взаимосвязи заключается в опосредованном влиянии тиолов на статус редокс-чувствительных компонентов регуляторов молекулярных механизмов, в том числе, таких фосфатаз, как РТР1В, РР2СА, МСР-1, непосредственно регулирующих активности MAPK/SAPK- и JAK/STAT-сигнальных путей [2, 7]. Описанная математическая модель, связывающая уровень тиолов и состояние сигнальных молекулярных механизмов клеточной реактивности, может также рассматриваться в качестве прогностической. При этом можно полагать, что повышение уровня тиолов в крови будет сопровождаться повышением активности транскрипционного фактора STAT5A, что, в свою очередь, дает основания предполагать повышение чувствительности клеток к таким цитокинам, как ИЛ-2, ИЛ-3, а также эритропоэтину и тромбопоэтину, стимулирующим гемопоэз [8, 9]. Вместе с тем снижение активности STAT3 сопровождающееся ограничением чувствительности клеток к провоспалительным цитокинам, в том числе ИЛ-6 и ИЛ-5, а также торможением дифференцировки Т-хелперов-17, позволяет предполагать формирование провоспалительных эффектов от повышения концентрации тиолов в крови. Кроме того, стимуляция содержания в клетке протеинкиназы JNK у реконвалесцентов под влиянием тиолов может способствовать стимуляции репарации двухцепочечных разрывов ДНК за счет фосфорилирования сиртуина [10]. В свою очередь повышение уровня STAT5A определяет активацию механизмов саногенеза, определяющих восстановление нормального уровня АОЗ [11, 12]. Учитывая полученные результаты можно полагать, что динамика уровня тиоловых соединений в организме может рассматриваться в качестве одной из целей терапии инфекций нижних отделов респираторного тракта, а также иммунореабилитации таких пациентов, характеризующихся сохранением провоспалительной активации иммунокомпетентных клеток (ИКК) в фазу реконвалесценции ВП, отражающих незавершенность патологического процесса к моменту клинического выздоровления [13]. В этих условиях стимуляция накопления в межклеточной жидкости восстановленных тиоловых соединений, повышая антиоксидантный статус будет способствовать ускорению восстановления патологических отклонений, вызванных инфекционно-воспалительным процессом, в том числе, нормализации реактивности ИКК [14]. Результаты проведенного исследования свидетельствуют о том, что стимуляция ИКК компонентами патогенов, а также цитокинами с активацией внутриклеточных молекулярных путей передачи рецепторной информации играет важную роль в поддержании баланса ПОЛ/АОЗ и необходима для под-

держания уровня антиоксидантов в межклеточной среде. При этом избыточное подавление изученных в настоящем исследовании ключевых компонентов сигнальных путей способно негативно отражаться на АОЗ, в частности, приводить к снижению уровня ТС у пациентов, перенесших ВП. В этой связи представляется целесообразным при оказании медицинской помощи таким больным избегать чрезмерного подавления иммунного ответа, в том числе за счет ограничения назначения без абсолютных к тому показаний гормонов коры надпочечников и необоснованно длительного использования антибактериальных препаратов. С учетом выявленной зависимости влияния тиоловых соединений на активацию терминальных компонентов сигнальных путей, с целью поддержания оптимальной активации биохимических процессов в ИКК, следует полагать целесообразным назначение таким больным вместе с основной терапией также водорастворимых антиоксидантов, в частности, таурина, цистеина либо тиоктовой кислоты [1, 3, 14].

## Выводы

1. У реконвалесцентов ВП на фоне дефицита тиоловых соединений имеет место статистически значимое снижение уровня фосфорилирования протеинкиназы JAK2 на 26,8%, факторов STAT3 на 8,1%, STAT5 на 19,8%, STAT6 на 20,5%, JNK на 12,6%, на фоне незначимого повышения уровня фосфорилирования протеинкиназы ERK на 4,7%. Указанные изменения свидетельствуют о тесном характере взаимосвязи активности рассмотренных сигнальных путей с состоянием ПОЛ/АОЗ.
2. Регрессионный анализ показал, что тиоловый статус характеризуется положительной взаимосвязью с активностью в МНК фактора STAT5A, содержанием в клетке протеинкиназы JNK, компонента p50 ядерного фактора транскрипции NF-κB, и отрицательной — с содержанием фактора ERK и уровнем фосфорилирования STAT3. Математическая модель, связывающая уровень тиолов с состоянием молекулярных механизмов реактивности ИКК, позволяет судить о потенциальных эффектах применения антиоксидантов, а также о возможных патофизиологических проявлениях дефицита АОЗ в фазу реконвалесценции ВП, что способно облегчить прогнозирование эффективности иммунореабилитации таких пациентов.
3. Учитывая характер выявленных взаимосвязей можно сформулировать гипотезу о том, что повышение уровня тиолов способствует повышению активности транскрипционного фактора STAT5A и снижению — STAT3 с повышением чувствительности клеток к ИЛ-2, ИЛ-3, эритропоэтину и тромбопоэтину с ограничением чувствительности ИКК к провоспалительным цитокинам, в том числе ИЛ-6 и ИЛ-5, а также торможению дифференци-

ровки Т-хелперов-17. В этой связи использование водорастворимых антиоксидантов у реконвалесцентов ВП может способствовать коррекции состояния внутриклеточных механизмов сигнальной трансдукции и ускорению восстановления после перенесенной ВП.

## Конфликт интересов/Conflict of interests

Авторы заявляют, что данная работа, её тема, предмет и содержание не затрагивают конкурирующих интересов/The authors state that this work, its theme, subject and content do not affect competing interests

## Список литературы/References:

1. Шахристова Е.В., Степовая Е.А., Иванов В.В., Носарева О.Л., Рязанцева Н.В., Новицкий В.В. Окислительная модификация белков и система глутатиона в адипоцитах при сахарном диабете. Бюллетень сибирской медицины. 2014; 13(3): 84-90. Shahristova E.V., Stepovaya E.A., Ivanov V.V., Nosareva O.L., Ryazanceva N.V., Novickij V.V. Oxidative modification of proteins and glutathione system in adipocytes with diabetes mellitus. Bulletin of Siberian medicine. 2014; 13(3): 84-90. [In Russian]
2. Степовая Е.А., Жаворонок Т.В., Петина Г.В., Рязанцева Н.В., Иванов В.В., Тетенов Ф.Ф., Агеева Т.С., Новицкий В.В. Участие тиолдисульфидной системы в регуляции окислительной модификации белков в нейтрофилах при окислительном стрессе. Сибирский научный медицинский журнал. 2010; 30(5): 64-69. Stepovaya E.A., ZHavoronok T.V., Petina G.V., Ryazanceva N.V., Ivanov V.V., Tetenev F.F., Ageeva T.S., Novickij V.V. The participation of the thiol-disulfide system in the regulation of the oxidative modification of proteins in neutrophils under oxidative stress. Siberian Scientific Medical Journal. 2010; 30(5): 64-69. [In Russian]
3. Калинина Е.В., Чернов Н.Н., Саприн А.Н. Участие тио-, перокси- и глутаредоксинов в клеточных редокс-зависимых процессах. Успехи биологической химии. 2008; (48): 319-358. Kalinina E.V., Chernov N.N., Saprin A.N. Participation of thio-, peroxy- and glutaredoxins in redox-dependent cellular processes. Advances in biological chemistry. 2008; (48): 319-358. [In Russian]
4. Komaravelli N., Tian B., Ivanciuc T., Mautemps N., Brasier A.R., Garofalo R.P., Casola A. Respiratory syncytial virus infection down-regulates antioxidant enzyme expression by triggering deacetylation-proteasomal degradation of Nrf2. Free Radic Biol Med. 2015; 88 (Pt B): 391-403. doi: 10.1016/j.freeradbiomed.2015.05.043.
5. Громов М.С., Терехов И.В. Характеристика системного воспалительного ответа у больных внебольничной пневмонией в динамике при помощи активной СВЧ-радиометрии. Казанский медицинский журнал. 2010; 91(5): 611-614. Gromov M.S., Terekhov I.V. Characterization of the systemic inflammatory response in patients with community-acquired pneumonia over time using active microwave radiometry. Kazan Medical Journal. 2010; 91(5): 611-614. [In Russian]
6. Терехов И.В., Бондарь С.С., Хадарцев А.А. Лабораторное определение внутриклеточных факторов противовирусной защиты при внебольничной пневмонии в оценке эффектов низкоинтенсивного СВЧ-излучения. Клиническая лабораторная диагностика. 2016; 61 (6): 380-384. Terekhov I.V., Bondar' S.S., Hadarcev A.A. Laboratory determination of intracellular factors of antiviral protection in community-acquired pneumonia in assessing the effects of low-intensity microwave

- radiation. *Clinical laboratory diagnosis*. 2016; 61 (6): 380-384. [In Russian]
7. Parsons Z.D., Gates K.S. Thiol-dependent recovery of catalytic activity from oxidized protein tyrosine phosphatases. *Biochemistry*. 2013; 52(37): 6412-23. doi: 10.1021/bi400451m.
  8. Linher-Melville K., Singh G. The complex roles of STAT3 and STAT5 in maintaining redox balance: Lessons from STAT-mediated xCT expression in cancer cells. *Molecular and Cellular Endocrinology*. 2017; 451: 40-52. doi: 10.1016/j.mce.2017.02.014.
  9. Bourgeois J., Gouilleux-Gruart V., Gouilleux F. Oxidative metabolism in cancer: A STAT affair? *JAK-STAT*. 2013; 2(4): e25764. doi:10.4161/jkst.25764.
  10. Van Meter M., Simon M., Tomblin G., May A., Morello T.D., Hubbard B.P., Bredbenner K., Park R., Sinclair D.A., Bohr V.A., Gorbunova V., Seluanov A. JNK Phosphorylates SIRT6 to Stimulate DNA Double-Strand Break Repair in Response to Oxidative Stress by Recruiting PARP1 to DNA Breaks. *Cell Rep*. 2016; 16(10): 2641-2650. doi: 10.1016/j.celrep.2016.08.006.
  11. Солодухин К.А., Никифоров В.С., Громов М.С., Парфенюк В.К., Бондарь С.С., Терехов И.В. Влияние низкоинтенсивного СВЧ-облучения на внутриклеточные процессы в мононуклеарах при пневмонии. *Медицинская иммунология*. 2012; 14(6): 541-544. Soloduhin K.A., Nikiforov V.S., Gromov M.S., Parfenyuk V.K., Bondar' S.S., Terekhov I.V. The effect of low-intensity microwave irradiation on intracellular processes in mononuclear cells in pneumonia. *Medical Immunology*. 2012; 14(6): 541-544. [In Russian]
  12. Cholez E., Debuyscher V., Bourgeois J., Boudot C., Leprince J., Tron F., Brassart B., Regnier A., Bissac E., Pecnard E., Gouilleux F., Lassoued K., Gouilleux-Gruart V. Evidence for a protective role of the STAT5 transcription factor against oxidative stress in human leukemic pre-B cells. *Leukemia*. 2012; 26(11): 2390-2397. doi: 10.1038/leu.2012.112.
  13. Терехов И.В., Никифоров В.С., Бондарь С.С., Бондарь Н.В., Воеводин А.А. Изменение содержания компонентов IL/TOLL-сигнального пути и NF-κB в мононуклеарных клетках цельной крови под влиянием низкоинтенсивного электромагнитного излучения частотой 1 ГГц. *Гены и клетки*. 2017; 12(2): 90-96. Terekhov I.V., Nikiforov V.S., Bondar' S.S., Bondar' N.V., Voevodin A.A. The change in the content of the components of the IL/TOLL signaling pathway and NF-κB in mononuclear cells of whole blood under the influence of low-intensity electromagnetic radiation at a frequency of 1 GHz. *Genes and cells*. 2017; 12(2): 90-96. [In Russian]
  14. Hosakote Y.M., Komaravelli N., Mautemps N., Liu T., Garofalo R.P., Casola A. Antioxidant mimetics modulate oxidative stress and cellular signaling in airway epithelial cells infected with respiratory syncytial virus. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*. 2012; 303(11): L991-1000. doi: 10.1152/ajplung.00192.2012.

Ⓐ

Статья получена/Article received 31.08.2018 г.  
 Принята к публикации/Adopted for publication  
 04.10.2018 г.

## 2.5. Критерии диагноза ВП

Диагноз ВП является **определенным** при наличии у больного рентгенологически подтвержденной очаговой инфильтрации легочной ткани и, по крайней мере, двух клинических признаков из числа следующих:

- а) остро возникшая лихорадка в начале заболевания ( $t > 38,0^{\circ}\text{C}$ );
- б) кашель с мокротой;
- в) физические признаки (фокус крепитации/мелкопузырчатых бронхиальное дыхание, укорочение перкуторного звука);
- г) лейкоцитоз  $> 10 \times 10^9/\text{л}$  и/или палочкоядерный сдвиг ( $> 10\%$ ).

При этом необходимо учитывать и вероятность терапевтической альтернативы — известных синдромосходных заболеваний/патологических состояний.

Отсутствие или недоступность рентгенологического подтверждения очаговой инфильтрации в легких делает диагноз ВП **неточным/неопределенным**. При этом диагноз заболевания основывается на учете данных эпидемиологического анамнеза, жалоб и соответствующих локальных признаков.

Если при обследовании пациента с лихорадкой, жалобами на кашель, одышку, отделение мокроты и/или боли в грудной клетке, связанные с дыханием рентгенологическое исследование органов грудной полости оказывается недоступным и отсутствует соответствующая локальная симптоматика (укорочение перкуторного пораженным участком легкого, локально выслушиваемое бронхиальное дыхание, фокус звучных мелкопузырчатых хрипов/крепитации, усиление бронхофонии и голосового дрожания), то предположение о ВП становится **маловероятным**.

**Внебольничная пневмония. Клинические рекомендации 2018 г.**  
 Российское респираторное общество. Межрегиональная ассоциация  
 по клинической микробиологии и антимикробной химиотерапии  
[https://docviewer.yandex.ru/view/  
 http://www.antibiotic.ru/files/pdf/2018/vp2018-project.pdf](https://docviewer.yandex.ru/view/http://www.antibiotic.ru/files/pdf/2018/vp2018-project.pdf)

Я.М. Вахрушев<sup>1</sup>, Н.А. Хохлачева\*<sup>1</sup>, М.В. Мосеева<sup>2</sup>,  
Н.Н. Глазырина<sup>1</sup>, А.В. Быстрова<sup>1</sup>

<sup>1</sup> — ФГБОУ ВО Ижевская государственная медицинская академия Минздрава России, кафедра пропедевтики внутренних болезней с курсом сестринского дела, Ижевск, Россия

<sup>2</sup> — ФГБОУ ВО Ижевская государственная медицинская академия Минздрава России, кафедра стоматологии детского возраста, ортодонтии, профилактики стоматологических заболеваний, Ижевск, Россия

## ЗНАЧЕНИЕ МОРФОМЕТРИЧЕСКОГО ИССЛЕДОВАНИЯ ЖЕЛЧИ В РАННЕЙ ДИАГНОСТИКЕ ЖЕЛЧНОГО КАМНЕОБРАЗОВАНИЯ

Ya.M. Vakhrushev<sup>1</sup>, N.A. Khokhlacheva\*<sup>1</sup>, M.V. Moseeva<sup>2</sup>,  
N.N. Glazyrina<sup>1</sup>, A.V. Bystrova<sup>1</sup>

<sup>1</sup> — Izhevsk State Medical Academy, Department of Internal Medicine Propaedeutics, Izhevsk, Russia

<sup>2</sup> — Izhevsk State Medical Academy, Department of pediatric dentistry, orthodontics, prevention of dental diseases, Izhevsk, Russia

## THE IMPORTANCE OF THE MORPHOMETRIC RESEARCH OF BILE IN EARLY DIAGNOSTICS OF BILIOUS STONE FORMATION

### Резюме

**Цель.** Изучить изменения морфологической картины желчи в зависимости от возраста пациентов и возможности использования получаемой при этом информации в ранней диагностике желчного камнеобразования. **Материал и методы.** Обследованы 396 пациентов с I стадией желчнокаменной болезни 1 группу составили 125 пациентов зрелого возраста (30-44 лет), 2 группу — 164 пациента среднего возраста (45-59 лет), 3 группу — 107 пациентов пожилого возраста (60-74 лет). Обследуемые группы пациентов были уравновешены по полу. В верификации диагноза, помимо общеклинических данных, использованы результаты эхографического исследования желчного пузыря. Проведено многофракционное дуоденальное зондирование с последующим макроскопическим, микроскопическим, морфометрическим, биохимическим и физическим исследованием желчи. Для изучения морфологической картины, особенностей микроструктуры пузырной желчи проводилась оценка кристаллограмм. **Результаты.** При эхографическом исследовании желчного пузыря у всех пациентов определялись признаки билиарного сладжа. О дестабилизации желчи свидетельствует повышение в ней холестерина, снижение желчных кислот, холато-холестеринового коэффициента, увеличение ее вязкости и поверхностного натяжения. При морфометрическом исследовании пузырной желчи пациентов с ранней стадией желчнокаменной болезни отмечается уменьшение угла наклона жидкокристаллических линий, а также — появление оптически активных включений, таких как разветвленные дендриты с пластинчатыми ветвями, спутанно-волокнистые агрегаты, щитообразные агрегаты и коротко разветвленные дендриты. При увеличении склонности желчи к камнеобразованию возрастает оптическая активность микрокристаллов, определяются пластинчатые друзы и разветвленные платообразные агрегаты. **Заключение.** Кристаллооптический способ исследования желчи является высокочувствительным, но в то же время простым в исполнении методом и может быть широко использован в ранней диагностике желчнокаменной болезни. Степень нарушения микроструктуры желчи нарастает с увеличением возраста пациентов.

**Ключевые слова:** ранняя диагностика желчнокаменной болезни, литогенная желчь, морфометрия желчи

**Для цитирования:** Вахрушев Я.М., Хохлачева Н.А., Мосеева М.В., Глазырина Н.Н., Быстрова А.В. ЗНАЧЕНИЕ МОРФОМЕТРИЧЕСКОГО ИССЛЕДОВАНИЯ ЖЕЛЧИ В РАННЕЙ ДИАГНОСТИКЕ ЖЕЛЧНОГО КАМНЕОБРАЗОВАНИЯ. Архив внутренней медицины. 2018; 8(6): 458-463. DOI: 10.20514/2226-6704-2018-8-6-458-463

**Abstract**

**The aim.** To study the changes in the morphological picture of bile depending on the age of the patients and the possibility of using the information obtained in this way in the early diagnosis of gall stone formation. **Material and methods.** The study included 396 patients with stage I cholelithiasis, group 1 consisted of 125 patients of mature age (30-44 years), group 2 — 164 patients of middle age (45-59 years), group 3 — 107 elderly patients (60-74 years). The examined groups of patients were balanced by sex. In the verification of the diagnosis, in addition to general clinical data, results of echographic examination of the gallbladder were used. Multifractional duodenal sounding with the subsequent macroscopic, microscopic, morphometric, biochemical and physical investigation of bile is carried out. To study the morphological picture, features of the microstructure of gallbladder bile, the assessment of crystallograms was carried out. **Results.** When echographic examination of the gallbladder in all patients was determined signs of biliary sludge. The destabilization of bile is evidenced by an increase in cholesterol, a decrease in bile acids, a cholesterol ratio, an increase in its viscosity and surface tension. A morphometric study of the cystic bile of patients with early gallstone disease showed a decrease in the angle of inclination of liquid crystal lines, as well as the appearance of optically active inclusions, such as branched dendrites with lamellar branches, entangled fiber aggregates, shield-like aggregates and short branched dendrites. With an increase in the tendency of bile to stone formation, the optical activity of microcrystals increases, lamellar druses and branched plateau-like aggregates are determined. **Conclusion** The crystal-optic method of studying bile is highly sensitive, but at the same time simple in its execution and can be widely used in the early diagnosis of cholelithiasis. The degree of violation of the microstructure of bile increases with increasing age of patients.

**Key words:** *early diagnosis of gallstone disease, lithogenic bile, bile morphometry*

**For citation:** Vakhruшев Ya.M., Khokhlacheva N.A., Moseeva M.V., Glazyrina N.N., Bystrova A.V. THE IMPORTANCE OF THE MORPHOMETRIC RESEARCH OF BILE IN EARLY DIAGNOSTICS OF BILIOUS STONE FORMATION. The Russian Archives of Internal Medicine. 2018; 8(6): 458-463. [In Russian]. DOI: 10.20514/2226-6704-2018-8-6-458-463

DOI: 10.20514/2226-6704-2018-8-6-458-463

$V_{3ж}$  — вязкость желчи, ЖКБ — желчнокаменная болезнь,  $ЖК_{ж}$  — желчные кислоты желчи, ЖП — желчный пузырь, ЖКЛ — жидкокристаллические линии,  $ПН_{ж}$  — поверхностное натяжение желчи,  $ХС_{ж}$  — холестерин желчи,  $ХХК_{ж}$  — холатохолестериновый коэффициент

**Введение**

Рост заболеваемости с охватом наиболее работоспособной части населения, выраженное негативное влияние на социальную активность и качество жизни позволяет отнести желчнокаменную болезнь (ЖКБ) к разряду социально значимых и, безусловно, делает ее одной из актуальных проблем клинической гастроэнтерологии [1, 2, 3]. Большие трудности в ранней клинической диагностике и своевременном использовании профилактических мероприятий вызваны неспецифичностью клинических проявлений и скрытым течением ЖКБ.

В последние годы все большую распространенность приобретает изучение фазового состава различных биосред организма, основывающееся на представлении об участии жидких кристаллов в патогенезе ряда заболеваний [4, 5]. По немногочисленным литературным данным, некоторые биологические жидкости, в частности, желчь, при определенных условиях способны кристаллизоваться с образованием узоров. Изменение морфологии последних существенно зависит от характера патологического процесса, что позволяет использовать их для диагностических целей [6, 7, 8, 9].

**Цель исследования**

Изучение изменений морфологической картины желчи в зависимости от возраста пациентов и возможности использования получаемой при этом информации в ранней диагностике желчного камнеобразования.

**Материал и методы**

Обследовано 396 пациентов с I стадией ЖКБ (классификация ЦНИИГ, 2001), развившейся на фоне гепатобилиарной патологии (функциональные нарушения желчевыводящих путей, хронический некалькулезный холецистит, стеатогепатоз и стеатогепатит). Согласно классификации ВОЗ (2012), 1 группу составили 125 пациентов зрелого возраста (30-44 лет), 2 группу — 164 пациента среднего возраста (45-59 лет), 3 группу — 107 пациентов пожилого возраста (60-74 лет). Обследование больных проводилось на основе информированного добровольного согласия больного согласно приказу № 390н Минздравсоцразвития РФ от 23 апреля 2012 г. (зарегистрирован Минюстом РФ 5 мая 2012 г. под № 24082), с соблюдением этических принципов.

Объем исследования был обоснован статистически по частоте выборки с применением формулы

$$n = t^2 pq / \Delta^2,$$

где  $n$  — число наблюдений в выборочном исследовании,  $p$  — частота изучаемого явления,  $q$  — разность, между условным числом, на которое рассчитывается частота изучаемого явления и величиной этого показателя,  $t$  — доверительный коэффициент,  $\Delta$  — максимальная ошибка.

Формирование групп осуществлялось методом случайной и типологической выборки среди больных, находившихся на стационарном лечении в терапевтическом и гастроэнтерологическом отделениях ГКБ № 8 г. Ижевска.

В верификации диагноза, наряду с анамнестическими и общеклиническими данными, учитывались результаты эхографического исследования желчного пузыря. Всем больным проводилось многофракционное дуоденальное зондирование с последующим макроскопическим, микроскопическим, морфометрическим, биохимическим и физическим исследованием желчи.

Для выявления признаков дестабилизации желчи в порциях «В» и «С» желчи определялась суммарная концентрация желчных кислот — ЖК<sub>ж</sub>, холестерина — ХС<sub>ж</sub> [10], проведено вычисление холатохолестеринового коэффициента (ХХК<sub>ж</sub>), являющегося индексом литогенности желчи. Исследование поверхностного натяжения желчи (ПН<sub>ж</sub>) и вязкости желчи (ВЗ<sub>ж</sub>) проводилось по методике, разработанной Т.Л. Рединовой для слюны [11] и адаптированной нами для желчи.

Для изучения морфологической картины пузырной желчи использовался метод клиновидной дегидратации. Желчь порции «В» в объеме 3 мкл наносилась в виде капли на поверхность обезжиренного шлифованного кварцевого стекла, высушивалась в эксикаторе с влагопоглотителем, помещенным в суховоздушный шкаф при температуре 35С° на протяжении 2-2,5 часов. Формирование структур происходило за счет испарения с краев препарата и в первую очередь появлялось в периферийных областях. Просмотр препаратов (кристаллограмм) производился методом простой поляризации в проходящем свете при помощи микроскопа «Leica» DM 2500 (объектив х 3,5) с цифровой камерой Leica DFC 420 и программного обеспечения Leica applications. Ос-

новные морфокинетические изменения в препарате начинаются в первые часы и происходят к концу первых суток [12], поэтому препарат исследовали через 3 часа и через 24 часа после его приготовления. При помощи программы «ImageJ» (Free Ware) определяли особенности микроструктуры желчи, изображения вводили в компьютер, анализировали и обрабатывали их с помощью оригинальной компьютерной программы ВИДЕО-тест.

Результаты лабораторно-инструментальных исследований больных сравнивались с данными контрольной группы, которую составили 50 практически здоровых лиц в возрасте от 20 до 50 лет, не имевшие жалоб со стороны желудочно-кишечного тракта.

Полученные данные анализировали с помощью программы статистической обработки SPSS. Данные представлены в виде средних величин (М) с определением их ошибок ( $\pm m$ ). Достоверность оценивали по критерию Стьюдента при нормальном распределении выборки.

## Результаты и обсуждение

У всех пациентов при эхографическом исследовании желчного пузыря обнаружены признаки билиарного сладжа (микролитиаз, замазкообразная желчь), при микроскопии желчи в 72,6% выявлены кристаллы холестерина и билирубината кальция, что является свидетельством I (предкаменной) стадии ЖКБ. Заслуживают внимания полученные результаты биохимического исследования желчи наблюдаемых пациентов (табл.). В 100% выявлены признаки

**Таблица.** Показатели физико-химического исследования желчи пациентов  
**Table.** Indicators of physico-chemical studies of patients bile

Показатель/ Parameter	Контроль/ control (n=50)	1 группа/ 1 group (n=125)	2 группа/ 2 group (n=164)	3 группа/ 3 group (n=107)
ХС <sub>ж</sub> (ммоль/л)/ Cholesterol (mmol/l):				
Порция В/Portion В	7,56 $\pm$ 0,07	27,76 $\pm$ 2,14*	29,96 $\pm$ 2,45*	19,96 $\pm$ 2,15*
Порция С/Portion С	3,63 $\pm$ 0,06	14,99 $\pm$ 2,16*	14,87 $\pm$ 1,33*	8,41 $\pm$ 1,54*
ЖК <sub>ж</sub> (ммоль/л)/ Bile acids (mmol/l):				
Порция В/Portion В	54,33 $\pm$ 0,14	49,35 $\pm$ 2,17*	48,93 $\pm$ 2,67*	26,02 $\pm$ 1,34*
Порция С/Portion С	20,76 $\pm$ 0,20	18,04 $\pm$ 2,23	17,37 $\pm$ 2,31	10,43 $\pm$ 2,01*
ХХК <sub>ж</sub> (ед)/ Cholate-cholesterol ratio (unit):				
Порция В/Portion В	7,15 $\pm$ 0,07	2,77 $\pm$ 0,04*	1,63 $\pm$ 0,07*	1,3 $\pm$ 0,07*
Порция С/Portion С	6,14 $\pm$ 0,10	1,45 $\pm$ 0,04*	1,16 $\pm$ 0,07*	1,2 $\pm$ 0,07*
ВЗ <sub>ж</sub> (ед)/ Bile viscosity (unit):				
Порция В/Portion В	2,74 $\pm$ 0,20	3,78 $\pm$ 0,29*	4,15 $\pm$ 0,3*	4,41 $\pm$ 0,56*
Порция С/Portion С	2,52 $\pm$ 0,02	3,22 $\pm$ 0,03*	3,81 $\pm$ 0,19*	4,23 $\pm$ 0,8*
ПН <sub>ж</sub> (мкН/м)/ Bile surface tension:				
Порция В/Portion В	22,31 $\pm$ 0,15	22,95 $\pm$ 2,15	24,16 $\pm$ 2,03	28,34 $\pm$ 1,16*
Порция С/Portion С	22,05 $\pm$ 0,14	24,99 $\pm$ 1,19*	25,96 $\pm$ 1,19*	28,04 $\pm$ 2,41*

**Примечание/Note:** n- число наблюдений; \* — P<0,05 достоверность по сравнению с контролем/n — the number of observations; \* — P<0,05 reliability compared to control

дестабилизации порций «В» и «С» желчи. Снижение концентрации  $ЖК_{ж}$ , являющихся стабилизаторами коллоидного состояния желчи, в последующем приводит к тому, что  $ХС_{ж}$  выпадает в осадок, желчь становится пересыщенной, склонной к камнеобразованию, доказательством чего служит значимое уменьшение холатохолестеринового коэффициента ( $ХХК_{ж}$ ), являющегося индексом литогенности желчи. Очевидно, что с возрастом изменения всех вышеперечисленных показателей прогрессируют, а это значит, что возрастает и риск желчного камнеобразования.

Определенный интерес вызывает и то, что в зрелом возрасте (1 группа) литогенные свойства желчи главным образом связаны с повышенным уровнем холестерина, в пожилом возрасте (3 группа) — со сниженным уровнем желчнокислотного пула, в среднем возрасте (2 группа) — эти изменения примерно уравновешены. Наши результаты согласуются с данными литературных источников свидетельствующими, что при склонности к холелитиазу у молодых существенно замедляется метаболизм экзогенного холестерина, у пожилых — снижается активность 7-альфа-гидроксилазы, участвующей в синтезе желчных кислот из холестерина [12, 13].

При исследовании физических свойств желчи, в обеих порциях установлено повышение уровня  $ВЗ_{ж}$ ,  $ПН_{ж}$ , что согласуется с немногочисленными литературными данными [15, 16, 17]. Сгущение желчи и повышение ее вязкости снижает растворимость в ней различных компонентов, в том числе способствует осаждению кристаллов холестерина, агрегации и нуклеации желчи. Литогенность желчи, определяемая ее физическими характеристиками, возрастает в более старших возрастных группах.

Известно, что процесс литогенеза происходит в три стадии: насыщение, кристаллизация и рост [13, 15, 18]. Определяющей является стадия перенасыщения желчи холестерином, наступающая при невозможности солюбилизации везикулами всего холестерина. Перенасыщенная везикула очень неустойчива, она агрегирует, образуя жидкие кристаллы (липосомы). После этого происходит нуклеация кристаллов холестерина с осаждением кристаллов моногидрата холестерина (твердых кристаллов), являющиеся центром кристаллизации [8, 19], ключевым звеном и основой формирования желчных камней [20].

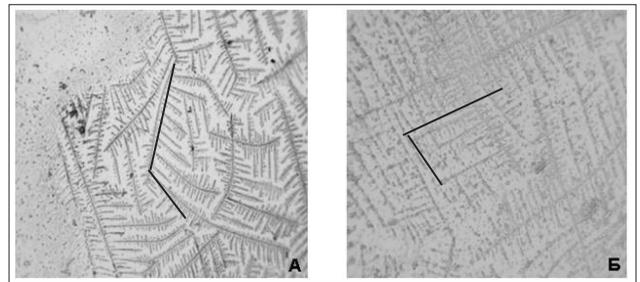
Кристаллография желчи — метод исследования, основанный на способности ряда кристаллообразующих веществ формировать различные структуры. Форма кристалла — это естественная система индикации химического состава биожидкости [4].

У лиц контрольной группы при морфометрическом исследовании микроструктуры пузырьной желчи обнаружено наличие широко разветвленных кристаллов, которые анализировались по признаку жидкокристаллических линий (ЖКЛ) (рис. 1А). Угол наклона ЖКЛ составлял  $98,97 \pm 2,92^\circ$ .

Морфологическая картина желчи пациентов I стадией ЖКБ находилась в зависимости от возраста. Для 1 группы больных (рис. 1Б) также характерно наличие широко разветвленных кристаллов, но наблюдается уменьшение угла наклона ЖКЛ до  $46,16 \pm 3,67^\circ$  ( $p$  по отношению к контролю  $<0,01$ ) и нечеткость структуры.

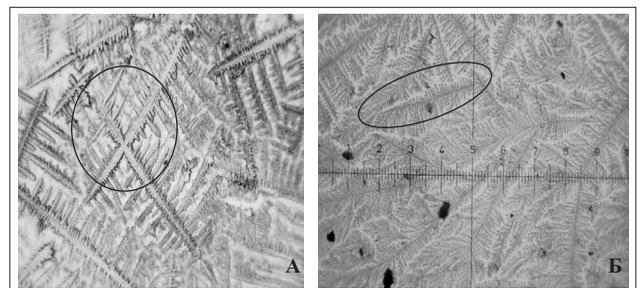
Помимо этого, в начальной стадии ЖКБ появляются оптически активные включения, реагирующие на поляризованный свет. Для меньшей степени дестабилизации коллоидной структуры желчи (1 группа) характерно появление кристаллов, обладающих низкой оптической активностью (рис. 2: А, Б), так называемых кристаллов моногидрата холестерина. Наиболее типичными являлись разветвленные дендриты с пластинчатыми ветвями (у 49 пациентов — 39,2%) и спутанно-волоконистые агрегаты (у 62 пациентов — 49,6%).

Наращение биохимических признаков нестабильности желчи (2 группа) приводило к формированию кристаллов, обладающих высокой оптической активностью (рис. 3: А, Б), так называемых крупных сферолитов. Выделялись такие характерные структуры как щитообразные агрегаты (у 52 пациентов — 31,7%)



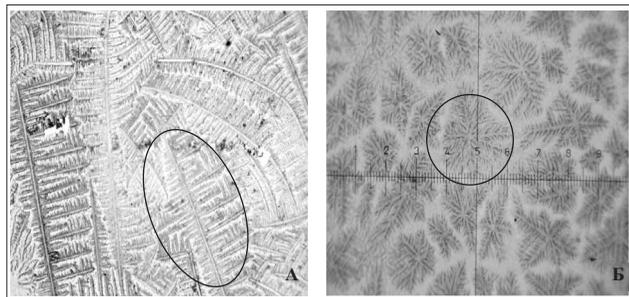
**Рис. 1.** Кристаллограммы желчи: А — желчь здоровых лиц; Б — желчь пациентов 1 группы.

**Fig. 1.** Crystallograms of bile: A — bile of healthy individuals; B — bile of patients of the 1st group.



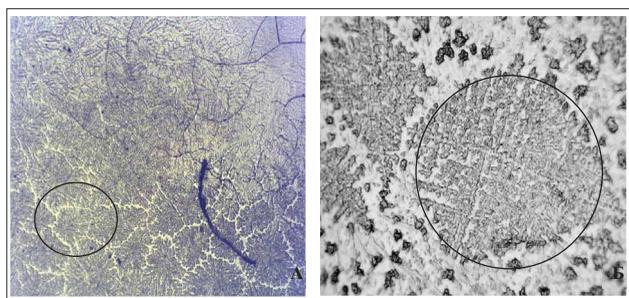
**Рис. 2.** Кристаллограммы желчи пациентов 1 группы: А — разветвленные дендриты с пластинчатыми ветвями; Б — спутанно-волоконистые агрегаты.

**Fig. 2.** Crystallogram bile of patients of the 1st group: A — branched dendrites with lamellar branches; B — matted fibrous aggregates.



**Рис. 3.** Кристаллограммы желчи пациентов 2 группы: А – щитообразные агрегаты; Б – коротко разветвленные дендриты.

**Fig. 3.** Crystallogram bile of patients 2 groups: А – thyroid aggregates; В – short branched dendrites



**Рис. 4.** Кристаллограммы желчи пациентов 3 группы: А – пластинчатые друзы, Б – разветвленные платообразные агрегаты.

**Fig. 4.** Crystallogram bile of patients 3 groups: А – lamellar druses, В – branched plate-like aggregates.

и коротко разветвленные дендриты (у 96 пациентов — 58,5%).

Морфологическая картина желчи пациентов 3 группы характеризуется наличием микрокристаллов (рис.4: А, Б): примерно с одинаковой частотой встречались пластинчатые друзы и разветвленные платообразные агрегаты (у 42 пациентов — 39,2% и 51 пациента — 47,6% соответственно) (рис. 4).

Проведенные нами кристаллооптические исследования свидетельствуют о том, что найденные кристаллооптические морфотипы имеют селективную морфологию в соответствии с возрастом и со степенью литогенности желчи. При увеличении литогенности желчи возрастает оптическая активность кристаллов [21, 22], склонность ее преципитировать холестерин с образованием жидкокристаллических структур [6, 7, 8].

Таким образом, поляризационная микроскопия, отражающая пространственные надмолекулярные структуры биосекрета [4], выявляет более глубокие изменения в структуре желчи, в отличие от биохимического метода, определяющего только количественное содержание основных компонентов желчи.

## Заключение

1. Кристаллооптический способ исследования желчи является высокочувствительным, но в то же время простым в исполнении методом и может быть широко использован в ранней диагностике ЖКБ.
2. Разветвленные дендриты с пластинчатыми ветвями и коротко разветвленные дендриты в желчи являются переходными формами (промикролитами) и предшествуют образованию микролитов — микрокристаллов в виде пластинчатых друз и разветвленных платообразных агрегатов.
3. Степень нарушения микроструктуры желчи нарастает с увеличением возраста пациентов.

## Конфликт интересов/Conflict of interests

Авторы заявляют, что данная работа, её тема, предмет и содержание не затрагивают конкурирующих интересов/The authors state that this work, its theme, subject and content do not affect competing interests

## Список литературы / References:

1. Вахрушев Я.М., Хохлачева Н.А. Желчнокаменная болезнь: эпидемиология, факторы риска, особенности клинического течения, профилактика. Архивъ внутренней медицины. 2016; 3: 30-35. DOI: 10.20514/2226-6704-2016-6-3-30-35  
Vakhrushev Ya.M., Khokhlacheva N.A. Gallstone disease: epidemiology, risk factors, clinical features, prevention. Archive of internal medicine. 2016; 3: 30-35. DOI: 10.20514 / 2226-6704-2016-6-3-30-35. [In Russian].
2. Хохлачева Н.А., Сучкова Е.В., Вахрушев Я.М. Пути повышения эффективности диспансеризации больных ранней стадией желчнокаменной болезни. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2013; 6: 15-20.  
Khokhlacheva N.A., Suchkova E.V., Vakhrushev Ya.M. Ways to improve the efficiency of clinical examination of patients with early stage gallstone disease. Experimental and clinical gastroenterology. 2013; 6: 15-20. [In Russian].
3. Шкляев А.Е., Малахова И.Г. Летальные исходы от патологии органов пищеварения в ЛПУ удмуртской республики: анализ за 2005-2010 годы. Здоровье, демография, экология финно-угорских народов. 2012; 1: 33-36.  
Shklyayev A.E., Malakhova I.G. Lethal outcomes from the pathology of the digestive organs in the hospitals of the Udmurt Republic: analysis for 2005-2010. Health, demography, ecology of the Finno-Ugric peoples. 2012; 1: 33-36. [In Russian].
4. БузOVERЯ М.Э., Щербак Ю.П., Шишпор И.В. и др. Микроструктурный анализ биологических жидкостей. Журнал технической физики. 2012 (Т. 82); 7: 123-128.  
Buzerova ME, Scherbak Yu.P., Shishpor I.V. and others. Microstructural analysis of biological fluids. Journal of Technical Physics. 2012 (T. 82); 7: 123-128. [In Russian].
5. Савина Л.В., Павлищук С.А., Болотова Е.В. и др. Кристаллооптические маркеры гиперактивности системы медиаторов. Кубанский научный медицинский вестник. 2006; 1-2: 92-95.

- Savina L.V., Pavlischuk S.A., Bolotova E.V. and others. Crystalloscopic markers of a system of mediator's hyperactivity. *Kuban Scientific Medical Herald*. 2006; 1-2: 92-95. [In Russian].
6. Потехина Ю.П., Зубеев П.С., Страхов А.В. и др. Кристаллографический анализ биологических жидкостей при желчнокаменной болезни. *Международный медицинский журнал. Клиника. Диагностика. Лечение*. 2000 (Т. 6); 5: 469. Potekhina Yu.P., Zubeev P.S., Strakhov A.V. and others. Crystallographic analysis of biological fluids in cholelithiasis. *International Medical Journal. Clinic. Diagnostics. Treatment*. 2000 (Т. 6); 5: 469. [In Russian].
7. Потехина Ю.П. Морфологическое исследование желчи в диагностике заболеваний желчевыводящих путей. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2003; 3 92-98. Potekhina Yu.P. Morphological study of bile in the diagnosis of diseases of the biliary tract. *Experimental and clinical gastroenterology*. 2003; 3 92-98. [In Russian].
8. Груздев М.П. Значение кристаллооптических свойств биосред в диагностике и оценке эффективности лечения заболеваний гепатопанкреатической зоны. Автореф. дисс. ... д-ра мед. наук. Челябинск. 2000: 29 с. Gruzdev M.P. The value of crystal optical properties of biomedica in the diagnosis and evaluation of the effectiveness of treatment of diseases of the hepatopancreatic zone. *Author. diss. ... Dr. med sciences. Chelyabinsk*. 2000: 29p. [In Russian].
9. Вахрушев Я.М., Хохлачева Н.А. Возможности использования кристаллооптических свойств желчи в ранней диагностике желчнокаменной болезни. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2011; 4: 26-30. Vakhrushev Ya.M., Khokhlacheva N.A. The possibility of using the crystal-optical properties of bile in the early diagnosis of gallstone disease. *Experimental and clinical gastroenterology*. 2011; 4: 26-30. [In Russian].
10. Мирошниченко В.П., Громашевская Л.П., Касаткина М.Г. Определение содержания желчных кислот и холестерина в желчи. *Лабораторное дело*. 1978; 3: 149-153. Miroshnichenko V.P., Gromashevskaya L.P., Kasatkina M.G. Determination of bile acids and cholesterol in bile. *Laboratory work*. 1978; 3: 149-153. [In Russian].
11. Рединова Т.Л. Кариес зубов. Ижевск, 2011: 96 с. Redinova T.L. *Dental caries*. Izhevsk, 2011: 96 p. [In Russian].
12. Потехина Ю.П., Зубеев П.С., Страхов А.В. Кристаллография и вискозиметрия при желчнокаменной болезни. *Клиническая лабораторная диагностика*. 2001; 3: 33-35. Potekhina Yu.P., Zubeev P.S., Strakhov A.V. Crystallography and viscometry of cholelithiasis. *Clinical laboratory diagnostics*. 2001; 3: 33-35. [In Russian].
13. Ильченко А.А. Желчные кислоты в норме и при патологии. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2010; 4: 3-12. Ilchenko A.A. Bile acids in health and disease. *Experimental and clinical gastroenterology*. 2010; 4: 3-12. [In Russian].
14. Хохлачева Н.А., Сергеева Н.Н., Вахрушев Я.М. Возрастные и гендерные особенности развития желчнокаменной болезни. *Архивъ внутренней медицины*. 2016; 1(27): 34-39. DOI: 10.20514/2226-6704-2016-6-1-34-39. Khokhlacheva N.A., Sergeeva N.N., Vakhrushev Ya.M. Age and gender features of the development of gallstone disease. *Archive of internal medicine*. 2016; 1 (27): 34-39. DOI: 10.20514 / 2226-6704-2016-6-1-34-39. [In Russian].
15. Иванченкова Р.А. Хронические заболевания желчевыводящих путей. Москва: Атмосфера, 2006: 415с. Ivanchenkova R.A. *Chronic diseases of the biliary tract*. Moscow: Atmosphere, 2006: 415p. [In Russian].
16. Парфенов В.Г., Кузнецов В.В. Особенности физико-химических свойств желчи при ЖКБ. *Гастробуллетень*. 2001; 2-3 (материалы (тезисы докладов) 3-го Российского научного форума «Санкт-Петербург — Гастро-2001»): 64. Parfenov V.G., Kuznetsov V.V. Features of the physico-chemical properties of bile of gallstone disease. *Gastro Bulletin*. 2001; 2-3 (materials (abstracts) of the 3rd Russian Scientific Forum «St. Petersburg — Gastro 2001»): 64. [In Russian].
17. Вахрушев Я.М., Хохлачева Н.А. Факторы, способствующие образованию желчных камней и их взаимодействие. *Терапевтический архив*. 2010; 1: 8-11. Vakhrushev Ya.M., Khokhlacheva N.A. Factors contributing to the formation of gallstones and their interaction. *Therapeutic archive*. 2010; 1: 8-11. [In Russian].
18. Вахрушев Я.М., Хохлачева Н.А., Горбунов А.Ю. Желчнокаменная болезнь (эпидемиология, ранняя диагностика, диспансеризация). Ижевск: Типография УДГУ, 2014; 132 с. Vakhrushev Ya.M., Khokhlacheva N.A., Gorbunov A.Yu. *Gallstone disease (epidemiology, early diagnosis, clinical examination)*. Izhevsk: UDGU Typography, 2014; 132 p. [In Russian].
19. Carey M.C., Cohen D.E. Biliary transport of cholesterol in vesicles, micelles and liquid crystals. *Bile Acids and the Liver*: MTP Press, 2007: 287-300.
20. Савина Л.В., Кокуева О.В., Голованова Е.С. и др. Кристаллооптические структуры желчи при хроническом бескаменном холецистите. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2002; 5: 59-62. Savina L.V., Kokueva O.V., Golovanova E.S. and others. Crystal-optical structures of bile in chronic beskamenny cholecystitis. *Experimental and clinical gastroenterology*. 2002; 5: 59-62. [In Russian].
21. Хохлачева Н.А., Сучкова Е.В. и др. Морфометрическое исследование желчи и возможное его использование в ранней диагностике желчнокаменной болезни. *Материалы 41-й Научной сессии ЦНИИГ «Расширяя границы»*. Москва, 5-6 марта 2015: Г31-32. Khokhlacheva N.A., Suchkova E.V. Morphometric study of bile and its possible use in the early diagnosis of cholelithiasis. *Materials of the 41st Scientific Session of the CNIIG "Expanding Borders"*. Moscow, March 5-6, 2015: Г31-32. [In Russian].

А

Статья получена/Article received 31.08.2018 г.  
Принята к публикации/Adopted for publication  
24.10.2018 г.

С.М. Цвингер\*, А.В. Говорин, Е.Н. Романова,  
О.О. Портянникова

ФГБОУ ВО «Читинская государственная медицинская академия» Минздрава России,  
кафедра поликлинической терапии, Чита, Россия

## ФАКТОРЫ РИСКА ПОРАЖЕНИЯ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ СИСТЕМЫ У БОЛЬНЫХ ПЕРВИЧНЫМ ОСТЕОАРТРОЗОМ С ВЫЯВЛЕННЫМ АТЕРОСКЛЕРОЗОМ КОРОНАРНЫХ АРТЕРИЙ

S.M. Tsvinger\*, A.V. Govorin, O.O. Portyannikova, E.N. Romanova

Chita State Medical Academy, department of polyclinic therapy with course of medical rehabilitation, Chita, Russia

## RISK FACTORS OF DAMAGE OF THE CARDIOVASCULAR SYSTEM IN PATIENTS WITH PRIMARY OSTEOARTHRITIS WITH IDENTIFIED CORONARY ATHEROSCLEROSIS

### Резюме

**Целью** исследования явилась оценка факторов риска поражения сердечно-сосудистой системы у больных первичным остеоартрозом с выявленным атеросклерозом коронарных артерий. **Материалы и методы.** В исследование включено 52 пациента с первичным остеоартрозом (37 женщин, 15 мужчин), возраст — 41 [34; 52] года. Всем пациентам было выполнено плановое контрастное исследование коронарного русла на аппарате ALLURAXperFD20 Philips, верифицированы гемодинамически не значимые (до 50%) атеросклеротические стенозы сосудов сердца. У пациентов определялся рост, вес, окружность талии с расчетом индекса массы тела по способу Кеттле. С помощью анкетирования осуществлялась оценка наличия факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний, таких, как курение, отягощенный семейный анамнез по сердечно-сосудистым заболеваниям, гиподинамия. Проводилось суточное мониторирование артериального давления аппаратом «Кардиотехника — 07-АД-3», клинические и биохимические анализы крови, рассчитывался суммарный коронарный риск. **Результаты.** У каждого пациента встречались от 1 до 6 факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний, медиана [25-й; 75-й перцентили] составила 3[2; 5]. В группе женщин значительно чаще, чем у мужчин встречались гиподинамия, артериальная гипертензия и отягощенный по сердечно-сосудистым заболеваниям семейный анамнез ( $p=0,002$ ). Мужчины с большей частотой демонстрировали наличие вредных привычек (курение), высокие уровни триглицеридов и липопротеинов низкой плотности ( $p=0,0001$ ). При проведении корреляционного анализа выявлено, что частота встречаемости артериальной гипертензии, гиподинамии и дислипидемии была связана с длительностью остеоартроза, интенсивностью боли по визуальной аналоговой шкале и количеством пораженных суставов. **Заключение.** Наличие генерализованного субклинического воспаления у пациентов с ОА наряду с классическими факторами риска сердечно-сосудистых заболеваний, вероятно опосредует раннее развитие атеросклероза у данной категории больных.

**Ключевые слова:** остеоартроз, атеросклероз, воспаление, факторы риска, сердечно-сосудистые заболевания

**Для цитирования:** Цвингер С.М., Говорин А.В., Романова Е.Н., Портянникова О.О. ФАКТОРЫ РИСКА ПОРАЖЕНИЯ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ СИСТЕМЫ У БОЛЬНЫХ ПЕРВИЧНЫМ ОСТЕОАРТРОЗОМ С ВЫЯВЛЕННЫМ АТЕРОСКЛЕРОЗОМ КОРОНАРНЫХ АРТЕРИЙ. Архивъ внутренней медицины. 2018; 8(6): 464-468. DOI: 10.20514/2226-6704-2018-8-6-464-468

### Abstract

The aim of the research is to assess risk factors of damage of the cardiovascular system in patients with primary osteoarthritis with identified coronary atherosclerosis. **Materials and methods.** 52 patients at the mean age 41 [34; 52] were involved in the study. Therewere 37 womenand 15 menamongthem. Planned contrast study of the coronary arteries (on the apparatus ALLURAXperFD20 Philips) were performed to all patients. As a result, hemodynamically insignificant (less than 50%) atherosclerotic stenosis of the heart vessels was verified in this group. In all patients were

\*Контакты/Contacts. E-mail: tsvinger\_s\_m@mail.ru

determined such indicators as: height, weight, waist circumference with the calculation of body mass index by Kettle's method. The questionnaire was used to assess the presence of risk factors for development of cardiovascular diseases, such as: smoking, family history of cardiovascular diseases, hypodynamia. In addition, all patients had daily monitoring of arterial pressure by the device «Kardiotekhnika– 07-AP-3», clinical and biochemical blood tests and the total cardiovascular risk was calculated. **Results.** Each patient had from 1 to 6 risk factors of cardiovascular diseases, the median was [25-th; 75-th percentiles] 3 [2; 5]. In the group of women family history of cardiovascular diseases, hypodynamia and hypertension met more often than in the group of men ( $p=0,002$ ). Men with higher frequency demonstrated the presence of bad habits (smoking), high levels of triglycerides and low-density lipoproteins ( $p=0.0001$ ). The correlation analysis revealed that the incidence of hypertension, hypodynamia and dyslipidemia was associated with the duration of osteoarthritis, the intensity of pain according to visual analog scale and the number of affected joints. **Conclusion.** The presence of generalized subclinical inflammation in patients with osteoarthritis together with the classic risk factors of development of cardiovascular diseases, probably mediates the early beginning of atherosclerosis in this category of patients.

**Key words:** *osteoarthritis, atherosclerosis, inflammation, risk factors, cardiovascular diseases*

**For citation:** Tsvinger S.M., Govorin A.V., Portyannikova O.O., Romanova E.N. RISK FACTORS OF DAMAGE OF THE CARDIOVASCULAR SYSTEM IN PATIENTS WITH PRIMARY OSTEOARTHRITIS WITH IDENTIFIED CORONARY ATHEROSCLEROSIS. The Russian Archives of Internal Medicine. 2018; 8(6): 464-468. [In Russian]. DOI: 10.20514/2226-6704-2018-8-6-464-468

DOI: 10.20514/2226-6704-2018-8-6-464-468

АГ — артериальная гипертензия, АД — артериальное давление, ВАШ — визуальная аналоговая шкала, ИМТ — индекс массы тела, НПВП — нестероидные противовоспалительные препараты, ОА — остеоартроз, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, ФР — факторы риска

По данным Федерального ревматологического центра, заболеваемость остеоартрозом (ОА) составляет 11,4 человек на 1000 населения старше 18 лет, прирост заболеваемости составляет 20% ежегодно. Частое сочетание ОА с сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ) является одной из актуальных проблем современной медицины, так как уровень смертности от сосудистых катастроф у этой категории больных значительно выше, чем в общей популяции [6, 7, 13, 15, 18]. При этом наблюдается значительное омоложение контингента, страдающего как ОА, так и атеросклерозом [4, 23].

**Цель исследования:** оценить факторы риска поражения сердечно-сосудистой системы у больных первичным остеоартрозом с выявленным атеросклерозом коронарных артерий.

## Материалы и методы

Работа выполнена на базе ГУЗ Краевая клиническая больница, ФГБОУ ВО «Читинская государственная медицинская академия». В исследование включено 52 пациента с первичным остеоартрозом (37 женщин, 15 мужчин). Медиана [25-й; 75-й перцентили] возраста составила 41 [34; 52] года. Длительность ОА в исследуемой группе — 7 [5; 8] лет, диагноз был выставлен на основании классификационных критериев ACR с учетом рентгенологических критериев Келлгрена и Лоуренса. Всем пациентам было выполнено плановое контрастное исследование коронарного русла на аппарате ALLURAXperFD20 Philips 2012 в период с сентября 2017 по июнь 2018 года, верифицированы гемодинамически не значимые (до 50%) атеросклеротические стенозы сосудов сердца. Лица, включенные в исследование, дали согласие на проведение манипуляций. Этический комитет одобрил протокол исследования.

У пациентов определялся рост, вес, окружность талии с расчетом индекса массы тела (ИМТ) по способу Кеттле. Ожирение диагностировалось при значении индекса 30 и более. С помощью анкетирования осуществлялась оценка наличия факторов риска (ФР) поражения сердечно-сосудистой системы, таких как курение, отягощенный семейный анамнез по ССЗ, гиподинамия. В анкету также были включены вопросы, касающиеся интенсивности болевого синдрома по визуальной аналоговой шкале (ВАШ) потребности в обезболивании, частоты приема нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП). У женщин дополнительно уточнялась сохранность репродуктивной функции. Проводилось суточное мониторирование артериального давления (АД) аппаратом «Кардиотехника — 07-АД-3», клинические и биохимические анализы крови, рассчитывался суммарный коронарный риск.

Данные обработаны с помощью пакета программ Statistica 10.0 (StatSoft, США), использовались непараметрические методы. Сравнение двух независимых групп проводилось с использованием критерия Манна-Уитни; для корреляционного анализа применялся способ Спирмена. Сравнение частот качественных признаков в несвязанных группах осуществлялось при помощи критерия  $\chi^2$ . Значимость различий определялась при  $p < 0,05$ .

## Результаты

У пациентов обследуемой группы наиболее часто определялся полиостеоартроз с преимущественным поражением коленных, тазобедренных, плечевых и мелких суставов кистей и стоп, рентгенологически 2-3 стадии. Клинико-лабораторная характеристика больных ОА представлена в таблице 1. Практически у всех респондентов (92%) ОА дебютировал артралгиями механического характера, 8% от-

**Таблица 1.** Клинико-лабораторная характеристика больных остеоартрозом  
**Table 1.** Clinico-laboratory characteristics of patients with osteoarthritis

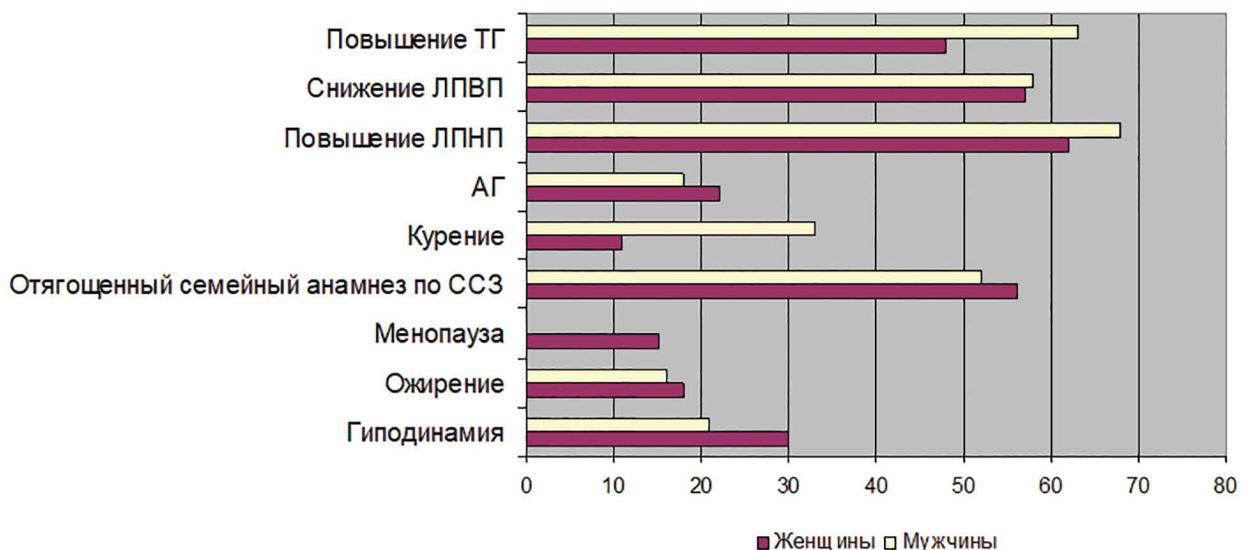
Показатели	Медиана [25-й; 75-й перцентили]
Длительность ОА	7 [5; 8]
Количество пораженных суставов	5 [3; 12]
Возраст дебюта ОА	34 [30; 42]
Рентгенологическая стадия	2 [2; 3]
Интенсивность боли по ВАШ, мм (за 3 месяца)	60 [40; 90]
Потребность в НПВП (количество таблеток в неделю за предшествовавшие 3 месяца)	3 [1; 7]
Среднесуточные показатели АД	
Систолическое АД (мм рт.ст.)	135±5
Диастолическое АД (мм рт.ст.)	75±12
СРБ, мг/л $p=0,002$	0,5 [0,2; 4]
СОЭ, мм/час	12 [6; 22]

мечали ощущение тугоподвижности в суставах после длительного положения покоя в раннем периоде болезни. По показателю длительности заболевания и возрасту дебюта ОА гендерных различий не определялось, в общей группе медианы составили 7 лет и 34 года соответственно. Регулярное курсовое лечение базисными препаратами длительного действия (глюкозамина сульфат, хондроитина гидрохлорид) получали 10% пациентов, оставшиеся 90% не соблюдали предписанный режим приема или полностью игнорировали врачебные назначения. Следует отметить, что хондропротекторы были назначены в 100% случаев. Потребность в обезболивании (приеме группы НПВП) 3-4 раза в неделю за последние 3 месяца испытывали 64% пациентов. Наиболее часто использовались представители группы селективных НПВП — Ацеклофенак, Найз, Мовалис. Более

половины опрошенных оценивали интенсивность артралгий как сильную, медиана индекса боли по ВАШ составила 60 мм. Все респонденты с артериальной гипертензией получали антигипертензивную терапию: однокомпонентную — 36 человек (70%) и двухкомпонентную — 16 человек (30%), преимущественно антагонистами рецепторов к ангиотензину II и тиазидными диуретиками. Лечение дислипидемии до проведения коронароангиографии получали лишь 12% нуждающихся, в подавляющем большинстве случаев (94%) был назначен аторвастатин.

Результаты оценки частоты ФР ССЗ представлены на рисунке 1.

У каждого пациента встречались от 1 до 6 ФР ССЗ, медиана [25-й; 75-й перцентили] составила 3[2; 5]. В группе женщин значительно чаще чем у мужчин



**Рисунок 1.** Частота ФР ССЗ у больных с остеоартрозом

**Figure 1.** Frequency of risk factors for cardiovascular disease in patients with osteoarthritis

**Таблица 2.** Показатели корреляционного анализа ФР ССЗ с клиническими характеристиками остеоартроза  
**Table 2.** Indicators of correlation analysis of cardiovascular risk factors with clinical characteristics of osteoarthritis

	Длительность ОА	Количество пораженных суставов	Интенсивность боли по ВАШ	Кратность приема НПВС
Артериальная гипертензия	r=0,63*	r=0,72	r=0,85*	r=0,74*
Гиподинамия	r=0,62*	r=0,61*	r=0,82*	-
Дислипидемия	r=0,71*	r=0,58*	r=0,66*	r=0,56*

Примечание/Note: \*—  $p < 0,05$

встречались гиподинамия, артериальная гипертензия (АГ) и отягощенный по ССЗ семейный анамнез ( $p=0,002$ ), у 6 пациенток (15%) отмечалась менопауза, наступившая в результате хирургического вмешательства. Мужчины с большей частотой демонстрировали наличие вредных привычек (курение), высокие уровни триглицеридов и липопротеинов низкой плотности ( $p=0,0004$ ). Показатели липопротеинов высокой плотности и ИМТ в сравниваемых группах не отличались. Наличие верифицированного атеросклероза коронарных артерий позволяет отнести всех включенных в исследование лиц к группе очень высокого суммарного сердечно-сосудистого риска независимо от остальных факторов.

При проведении корреляционного анализа выявлено, что частота встречаемости АГ, гиподинамии и дислипидемии была связана с длительностью ОА, интенсивностью боли по ВАШ и количеством пораженных суставов (таблица 2). Также АГ и высокий уровень триглицеридов встречались тем чаще, чем большее количество раз респондент употреблял НПВП.

## Обсуждение

Согласно стандартным калькуляторам основными факторами, определяющими высокий сердечно-сосудистый риск, являются возраст и степень артериальной гипертензии. В нашем исследовании представлены лица молодого возраста с медикаментозно достигнутыми целевыми уровнями артериального давления, при этом все они имеют атеросклеротическое поражение коронарных артерий и относятся к группе очень высокого суммарного сердечно-сосудистого риска.

Роль иммуновоспалительного процесса в развитии и прогрессировании атеросклероза показана на примере ряда ревматических заболеваний, таких как ревматоидный артрит, анкилозирующий спондилоартрит, системная красная волчанка [7, 9, 12, 22]. В патогенезе ОА персистирующее воспаление также играет ключевую роль, и обуславливает прогрессирование деструкции хряща с развитием вторичного хондрита, синовита, остеоита и периартрита [2, 8, 11, 19]. Деструктивные цитокины разворачивают и регулируют каскад патофизиологических реакций, что приводит к изменению функциональной

активности хондроцитов [11, 17, 24]. Гиперплазия и мононуклеарная инфильтрация синовии при ОА неотличима от таковой при ревматоидном артрите [16, 18, 23]. Наряду с воспалением, накоплением классических ФР ССЗ свой вклад в атерогенез при ОА вносят и побочные эффекты лекарственной терапии. Для лечения боли и воспаления при ОА практически всем пациентам назначаются ингибиторы провоспалительной циклооксигеназы [4, 10, 20, 21]. Известно, что повышение риска развития инфаркта миокарда и внезапной коронарной смерти является одним из наиболее распространенных сердечно-сосудистых осложнений, связанных с приемом НПВП [3, 5, 14, 25].

## Выводы

Таким образом, наличие генерализованного субклинического воспаления у пациентов с ОА наряду с классическими ФР ССЗ, вероятно, опосредует раннее развитие атеросклероза у данной категории больных. Кроме того, лица, страдающие ОА с той или иной частотой, используют НПВП, что также негативным образом сказывается на состоянии сосудистой стенки. Необходимо продолжать и углублять исследования роли воспаления при первичном ОА в развитии и прогрессировании атеросклероза. Целесообразно разработать специализированные модели оценки риска поражения сердечно-сосудистой системы для пациентов с первичным ОА.

## Конфликт интересов/Conflict of interests

Авторы заявляют, что данная работа, её тема, предмет и содержание не затрагивают конкурирующих интересов/The authors state that this work, its theme, subject and content do not affect competing interests

## Список литературы/References:

- Алексеева Л.И. Факторы риска при остеоартрозе. Научно-практическая ревматология. 2000; 2: 37.  
Alekseeva L.I. Osteoarthritis risk factors. Scientific and practical rheumatology. 2000; 2: 37. [in Russian].
- Бадюкин В.В. Значение воспаления в развитии и течении остеоартроза. Consilium medicum. 2009; 11(9): 91-95.  
Badokin V.V. The signification of inflammation in development and progress of osteoarthritis. Consilium medicum. 2009; 11(9): 91-95. [in Russian].

3. Бадокин В.В. Нестероидные противовоспалительные препараты в практике врача поликлиники: клиническая фармакология кетопрофена. *Consilium medicum*. 2007; 5(4): 108-113.  
Badokin V.V. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs in practice of physician of out-patient department: clinical pharmacotherapy of ketoprofen. *Consilium medicum*. 2007; 5(4): 108-113. [in Russian].
4. Воронкова Н.Б., Хрусталева О.А. Влияние артериальной гипертензии и абдоминального ожирения на течение и клинические проявления деформирующего остеоартроза коленных суставов. Интернет-ресурс: <http://www.cardsite.ru> (дата обращения 04.09.2018г.)  
Voronkova N.B., Khrustaleva O.A. Influence of arterial hypertension and obesity on current and clinic of osteoarthritis of knee's joints. Internet resource: <http://www.cardsite.ru> (date of the application 04.09.2018) [in Russian].
5. Карпов Ю.А., Куликова Т.Ю. Нестероидные противовоспалительные препараты: вопросы сердечно-сосудистой безопасности. Актуальные вопросы болезней сердца и сосудов. 2010; 4: 60-65.  
Karpov Yu.A., Kulikova T.Yu. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs: issues of cardiovascular safety. *Topical issues of diseases of the heart and blood vessels*. 2010; 4: 60-65. [in Russian].
6. Мендель О.И., Наумов А.В., Алексеева Л.И. и др. Остеоартроз и сердечно-сосудистые заболевания. Общие факторы риска и клинико-патогенетические взаимосвязи. Оптимизация терапии. *Профилактическая медицина*. 2010; 3: 35-41.  
Mendel' O.I., Naumov A.V., Alekseeva L.I. Osteoarthritis and cardiovascular diseases. Overall risk factors and clinical and pathogenetic relationships. Therapy optimization. *Preventive medicine*. 2010; 3: 35-41. [in Russian].
7. Насонов Е.Л., Попкова Т.В. Противовоспалительная терапия атеросклероза — вклад и уроки ревматологии. *Научно-практическая ревматология*. 2017; 55(5): 465-473. <https://doi.org/10.14412/1995-4484-2017-465-473>  
Nasonov E.L., Popkova T.V. Anti-inflammatory therapy of atherosclerosis — the contribution and lessons of rheumatology. *Scientific and practical rheumatology*. 2017; 55 (5): 465-473. [in Russian].
8. Наумов А.В., Шамуилова М.М., Коцелапова Э.Ю. Остеоартроз в современной клинической практике: анализ факторов и рекомендации. *Терапевт*. 2009; 11: 4-15.  
Naumov A.V., Shamuilova M.M., Kocelapova E.Yu. Osteoarthritis in modern clinical practice: analysis of factors and recommendations. *Therapist*. 2009; 11: 4-15. [in Russian].
9. Попкова Т.В., Новикова Д.С., Насонов Е.Л. Сердечно-сосудистые заболевания при ревматоидном артрите: новые данные. *Научно-практическая ревматология*. 2016; 54(2): 122-128.  
Popkova T.V., Novikova D.S., Nasonov E.L. Cardiovascular diseases in rheumatoid arthritis: new data. *Scientific and practical rheumatology*. 2016; 54 (2): 122-128. [in Russian].
10. Российские клинические рекомендации. Ревматология (под ред. Е.Л. Насонова). М.: ГЭОТАР — Медиа. 2017; 464 с.  
Russian clinical guidelines. *Rheumatology* (edited by Nasonov E.L.). М.: GEOTAR — Media. 2017; 464 p. [in Russian].
11. Стародубцева И.А. Влияние комплексной терапии на маркеры воспаления больных вторичным остеоартрозом. *Архивъ внутренней медицины*. 2015; (6): 42-49.  
Starodubtseva I.A. Effect of complex therapy on markers of inflammation in patients with secondary osteoarthritis. *The Russian Archives of Internal Medicine*. 2015; (6): 42-49. [in Russian].
12. Удачкина Е.В., Новикова Д.С., Попкова Т.В. и др. Роль интерлейкина 6 в развитии атеросклероза при ревматоидном артрите. *Современная ревматология*. 2013; 7(3): 25-32. <https://doi.org/10.14412/1996-7012-2013-7>  
Udachkina E.V., Novikova D.S., Popkova T.V. et al. The role of interleukin 6 in the development of atherosclerosis in rheumatoid arthritis. *Modern rheumatology*. 2013; 7 (3): 25-32. <https://doi.org/10.14412/1996-7012-2013-7>. [in Russian].
13. Цвингер С.М., Говорин А.В., Портянникова О.О. и др. Патогенетические взаимосвязи остеоартроза и атеросклероза. *ЭНИ Забайкальский медицинский вестник*. 2017; (4): 164-173. <http://zabmedvestnik.ru>  
Tsvinger S.M., Govorin A.V., Portyannikova O.O. Pathogenic connections between osteoarthritis and atherosclerosis. *EHNI Transbaikalian medical messenger*. 2017; (4): 164-173. <http://zabmedvestnik.ru>. [in Russian].
14. Чичасова Н.В. Проблема боли при остеоартрозе. *Лечащий врач*. 2007; 2: 45-49.  
Chichasova N.V. Problem of pain in osteoarthritis. *The attending physician*. 2007; 2: 45-49. [in Russian].
15. Ambramson S.B. Osteoarthritis and nitric oxide. *Osteoarthritis and Cartilage*. 2008; 16 Suppl 2: S15-20. doi: 10.1016/S1063-4584(08)60008-4.
16. Benito M.J., Veale D.J., FitzGerald O. Synovial tissue inflammation in early and late osteoarthritis. *Ann. Rheum. Dis*. 2005; 64: 1263-1267.
17. Bijlsma J.W., Berenbaum F., P.Lafeber F. Osteoarthritis: an update with relevance for clinical practice. *Lancet*. 2011; 377: 2115–2126.
18. Conaghan P.G., Vanharanta H., Dieppe P.A. Is progressive osteoarthritis an atheromatous vascular disease? *Ann.Rheum. Dis*. 2005; 64: 1539–1541.
19. Fan Z., Ban B., Yang H. Freshly isolated osteoarthritic chondrocytes are catabolically more active than normal chondrocytes, but less-responsive to catabolic stimulation with IL-1 $\beta$ . *Arthr. Rheum*. 2005; 52: 1.
20. Kean W.F., Kean R., Buchanan W.W. Osteoarthritis: symptoms. Signs and source of pain. *Inflammopharmacology*. 2004; 1: 3-31.
21. Kerin A., Patwari P., Kuettner K. Molecular basis of osteoarthritis: biomechanical aspects. *Cell Mol Life Sci*. 2002; 59: 27–35.
22. Kidd B.L., Urban L.A. Mechanisms of inflammatory pain. *Br. J.Anaesth*. 2001; 87: 3-11.
23. Lawrence R.C., Felson D.T., Helmick C.G. Estimates of the prevalence of arthritis and other rheumatic conditions in the United States. Part II. *Arthritis Rheum*. 2007; 58: 26-35.
24. Mitchell P.G., Magna H.A., Reeves L.M. Cloning, expression, and type II collagenolytic activity of matrix metalloproteinase-13 from human osteoarthritic cartilage. *Clin Invest*. 1996; 97: 761-768.
25. Schaeferbeke T., Heloire F., Deray G. How to watch over a patient treated with NSAID in relation to the cardiovascular and renal risk. *Press Med*. 2006; 35(99): 41-46.

A

Статья получена/Article received 05.09.2018 г.  
Принята к публикации/Adopted for publication  
09.10.2018 г.

Г.Г. Багирова\*<sup>1</sup>, Е.В. Лыгина<sup>1</sup>, С.С. Якушин<sup>1</sup>, М.И. Козьминская<sup>2</sup>

<sup>1</sup> — ФГБОУ ВО РязГМУ Минздрава России, Рязань, Россия

<sup>2</sup> — ГБУ РО ОККД, Рязань, Россия

## ЭФФЕКТИВНОСТЬ ВЕДЕНИЯ БОЛЬНЫХ РЕВМАТОИДНЫМ АРТРИТОМ ПРИ ПОМОЩИ ИНТЕРНЕТ-ПОРТАЛА САМОКОНТРОЛЯ АКТИВНОСТИ ЗАБОЛЕВАНИЯ

G.G. Bagirova<sup>1</sup>, E.V. Lygina<sup>1</sup>, S.S. Yakushin<sup>1</sup>, M.I. Kozminskaya<sup>2</sup>

<sup>1</sup> — Ryazan State Medical University, Ryazan, Russia

<sup>2</sup> — State Ryazan Regional Cardiological Clinic, Ryazan, Russia

## THE ASSESSMENT OF EFFICACY AND OF SAFETY USING SELF-MONITORING OF DISEASE ACTIVITY VIA INTERNET PORTAL IN THE MANAGEMENT OF PATIENTS WITH RHEUMATOID ARTHRITIS

### Резюме

**Цель:** максимально быстро выявить обострение ревматоидного артрита и своевременно усилить проводимую терапию, для ускорения достижения ремиссии или низкой активности заболевания. **Материалы и методы:** в исследование включены 30 женщин с диагнозом ревматоидный артрит, средний возраст 57 лет (32;78). Предварительно больных обучают по методике «Структурированная программа обучения больных РА самостоятельному мониторингу активности заболевания». Пациент ежемесячно проводит самооценку активности заболевания и передает информацию своему лечащему врачу дистанционным образом. При этом врач максимально быстро получает информацию о состоянии здоровья пациента. При ухудшении течения заболевания и при отсутствии какой либо динамики, по мнению пациента, он приглашается в центр, где данная информация верифицируется врачом. Если, по мнению пациента, наблюдается улучшение состояния, то он не приходит на визит к врачу, а продолжает проводимую терапию. **Полученные результаты:** за 6 месяцев наблюдения 30 человек прошли обследование и получили рекомендации по лечению. Отмечается положительная динамика течения заболевания: среднее значение индекса активности заболевания DAS 28 на момент включения и после 6 месяцев наблюдения составляет 3,99 (2,46; 5,78) и 2,175 (0,79;4,31) (Т-критерий Вилкоксона = 5). 3,3% пациентов на момент включения в исследование имели 1 степень активности (1 из 30), 16,7% (5 из 30) — 3 степень активности, 80% (24 из 30) — 2 степень активности. На 6 визите: 26,7% пациентов (8 из 30) достигли 1 степени активности, 73,3% пациентов (22 из 30) достигли ремиссии (DAS28<2,6). **Выводы.** Ведение больных посредством Интернет-портала самоконтроля активности ревматоидного артрита позволяет максимально быстро выявить обострение заболевания и своевременно усилить проводимую терапию, что приводит к ускоренному достижению ремиссии или низкой активности заболевания.

**Ключевые слова:** Интернет-портал, ревматоидный артрит, самооценка активности заболевания

**Для цитирования:** Багирова Г.Г., Лыгина Е.В., Якушин С.С., Козьминская М.И. ЭФФЕКТИВНОСТЬ ВЕДЕНИЯ БОЛЬНЫХ РЕВМАТОИДНЫМ АРТРИТОМ ПРИ ПОМОЩИ ИНТЕРНЕТ-ПОРТАЛА САМОКОНТРОЛЯ АКТИВНОСТИ ЗАБОЛЕВАНИЯ. Архивъ внутренней медицины. 2018; 8(6): 469-474. DOI: 10.20514/2226-6704-2018-8-6-469-474

### Abstract

**Objectives:** Maximally quickly identify the exacerbation of the disease and timely strengthen the therapy, for more rapid achievement of remission or low disease activity. **Methods:** The authors created an interactive web portal for self-monitoring of RA activity. The patient management model using this method is that a patient conducts a monthly self-evaluation of the disease activity and transmits this information to his treating doctor in a remote manner via the web portal. In case of worsening and in the absence of any dynamics, according to the patient, he was invited to the center, where this information was verified by a doctor. If, in the patient's opinion, there was an improvement, he did not come to clinic,

\*Контакты/Contacts. E-mail: doctor.bagirova@yandex.ru

but continued therapy. Currently, 30 women with RA, age 57 (38; 71), who completed the 6-month treatment period, are included in the study. 20 women included in the control group, average age 60.5(40; 77). **Results:** During 6 months, there was a positive dynamic of the course of the disease, the activity of the RA by DAS 28 decreased. Initially, 5 patients (16.7%) had high DAS activity, 24 — moderate (80%), 1— low (3.3%). After 6 months of treatment 8 patients (26.7%) had low activity, 22 (73.3%) achieved remission. The mean value of the DAS 28 index at the time of inclusion was 3.99 (2.46; 5.78) and after 6 months of management 2.175 (0.79; 4.31), a statistically significant decrease (Wilcoxon T-test = 5). The DAS 28 index at the time of control group was 4,1 (2.46; 5.78) and after 6 months of management 3,9 (0.79; 4.31), a statistically significant decrease (Wilcoxon T-test = 5). Analysis of clinical and laboratory parameters did not reveal statistically significant deviations. **Conclusions:** The 6-month period of patient management via the Internet portal for self-monitoring of rheumatoid arthritis activity proved the possibility of achieving remission and low disease activity in all patients.

**Key words:** *Internet portal, rheumatoid arthritis, self-monitoring of disease activity*

**For citation:** Bagirova G.G., Lygina E.V., Yakushin S.S., Kozminskaya M.I. THE ASSESSMENT OF EFFICACY AND OF SAFETY USING SELF-MONITORING OF DISEASE ACTIVITY VIA INTERNET PORTAL IN THE MANAGEMENT OF PATIENTS WITH RHEUMATOID ARTHRITIS. The Russian Archives of Internal Medicine. 2018; 8(6): 469-474. [In Russian]. DOI: 10.20514/2226-6704-2018-8-6-469-474

DOI: 10.20514/2226-6704-2018-8-6-469-474

РА — ревматоидный артрит

## Введение

Ревматоидный артрит (РА) — аутоиммунное ревматическое заболевание неизвестной этиологии, характеризующееся хроническим эрозивным артритом (синовитом) и системным поражением внутренних органов [1]. РА по заболеваемости занимает ведущее положение среди воспалительных заболеваний опорно-двигательного аппарата. В мире более 20 млн. страдает РА [2]. На 2013 г в РФ количество больных РА составило 286 005 человек [3]. РА очень часто приводит как к временной, так и стойкой утрате трудоспособности пациентов. Так, проведенное в 2010 году российское эпидемиологическое исследование RAISER показало, что среди 1500 пациентов РА у 68% больных имелись ограничения трудоспособности, а 2/3 из них оказались полностью нетрудоспособны. В 83,4% случаев причинами утраты трудоспособности послужили рецидивирующее течение РА и недостаточная эффективность лечения. Средний возраст больных РА, которые имели ограничение трудоспособности, составил 47,5±12,3 лет, полная утрата трудоспособности отмечалась в возрасте 54,6±12,0 года. Причем 22,7% больных РА обращались за социальным пособием в связи с наличием материальных проблем [4].

Несколько позже Зинчук И.Ю., Амирджанова В.Н. показали чуть меньшие, но, тем не менее, достаточно значительные показатели стойкой потери трудоспособности, установленные у 17,9% больных РА в РФ. Общее количество пациентов с III группой инвалидности, работающих со II группой и больных, которые вынуждены были сменить работу в связи с РА, составило 18,1 % [5].

На современном этапе достижение основной цели лечения РА является теоретически возможным, так как имеется достаточный арсенал базисных противовоспалительных препаратов, назначение которых позиционируется на ранних сроках заболева-

ния [24]. Поменялась и концепция мониторинга, она стала более жесткой. Так, показатели активности необходимо определять ревматологом ежемесячно при высокой/умеренной степени активности РА, при стабильной активности каждые 3-6 месяцев. Контроль активности заболевания в рутинной практике производится с применением стандартизованных международных индексов активности заболевания [6, 8, 23].

Однако в реальной практике только у 5–6% больных РА удается достичь ремиссии [7]. Имеется ряд причин, как со стороны пациента (затруднение визитов в больницу из-за ограничения двигательной активности, низкая комплаентность, невысокая эффективность лекарственных препаратов из-за патогенетических особенностей течения заболевания, непереносимость лекарственных препаратов), так и со стороны врачей (недостаточно укомплектованный штат врачей ревматологов) [9, 10].

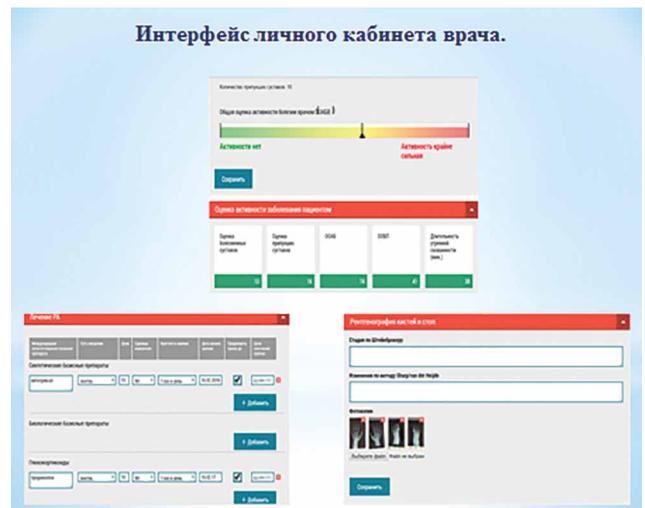
Во всем мире достаточно активно практикуется самооценка состояния здоровья при таких заболеваниях, как хроническая сердечная недостаточность, гипертоническая болезнь, сахарный диабет.

Существуют различные методики самооценки активности РА [12-22]. Нами в 2014 году была создана структурированная программа обучения больных РА самостоятельному мониторингу активности заболевания, которая позволяет пациентам производить самооценку болезненных и припухших суставов. Исследование по оценке эффективности данной программы показало, что 68% больных могут правильно оценивать припухшие суставы, а 60% пациентов болезненные суставы [11].

В 2015 году нами был создан Интернет-портал самоконтроля активности ревматоидного артрита. Структура Интернет-портала включает три раздела: 1) фото- и видеоматериалы с информацией о РА 2) обучающие фото- и видеоматериалы по методике самооценки активности РА 3) личный кабинет для пациента и врача. Этот электронный



**Рисунок 1а.** Интерфейс личного кабинета врача. Электронная карта пациента  
**Figure 1a.** The interface of the personal doctor's office. Electronic medical card of patient



**Рисунок 1б.** Интерфейс личного кабинета врача. Динамика лечения и активности заболевания  
**Figure 1b.** The interface of the personal doctor's office. Dynamics of treatment and disease activity

ресурс предполагает персонализированный подход к больному. В личном кабинете врача представлена электронная медицинская карта пациента (рис. 1а), содержащая клинико-демографические и лабораторно-инструментальные данные; информацию по лечению; данные опросников, которые заполняет как пациент, так и врач (рис. 1б). Многие параметры представлены также графически, отражена их динамика. Предварительно больных обучают по методике «Структурированная программа обучения больных РА самостоятельному мониторингу активности заболевания». Пациент проводит самооценку активности заболевания ежемесячно. Пациент в своем личном кабинете вносит в схему результаты по самооценке болезненных и припухших суставов, оценивает различные параметры по ВАШ, заполняет опросники HAQ, EQ-5D.

Полученные от пациента данные дистанционно через Интернет-портал передаются лечащему врачу. Врач максимально быстро получает информацию о состоянии здоровья пациента в обработанном виде на свою электронную почту. При ухудшении течения заболевания и при отсутствии какой-либо динамики, по мнению пациента, он приглашается в центр, где полученная информация верифицируется врачом и, при необходимости, производится коррекция терапии. Если, по мнению пациента, наблюдается улучшение состояния, то он не приходит на визит к врачу, а продолжает проводимую терапию (рис. 2).

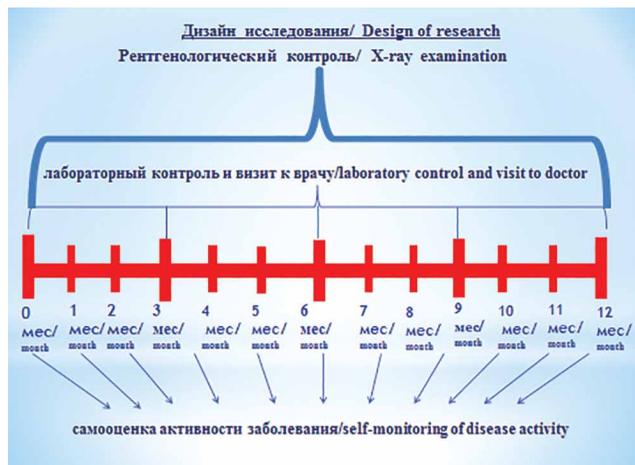
Подобный предложенному нами Интернет-портал был разработан французским обществом ревматологов (SFR) в 2013 г. Этот Интернет-портал является анонимным и предполагает активный диалог пациент-врач посредством электронных техноло-

гий, но без использования персонализированного подхода, длительного динамического наблюдения. Однако научных доказательств эффективности работы портала в доступной литературе не имеется (Sanoia. [www.sanoia.com/e-sante/Polyarthrite-Rhumatoide.php](http://www.sanoia.com/e-sante/Polyarthrite-Rhumatoide.php)).

Исходя из вышеизложенного, **целью нашего исследования** явилась оценка эффективности ведения больных ревматоидным артритом при помощи Интернет-портала самоконтроля активности ревматоидного артрита.



**Рисунок 2.** Алгоритм действий врача при ухудшении состояния пациента  
**Figure 2.** Algorithm of the doctor's actions when the patient's condition worsens



**Рисунок 3. Дизайн исследования**  
**Figure 3. Design of research**

**Дизайн исследования:** при проведении исследования предполагалась ежемесячная самооценка пациентом активности РА и внеплановая самооценка при ухудшении течения РА. Обязательная очная встреча с доктором в клинике и лабораторный контроль осуществлялись 1 раз в 3 месяца, а также при ухудшении состояния здоровья, по мнению пациента. Два раза в год всем пациентам проводилась рентгенография кистей и стоп (рис. 3).

### Материалы и методы

В исследование включены 30 женщин с диагнозом РА, средний возраст 57 лет (32;78). Контрольную группу составили 20 больных РА, сопоставимые по возрасту, полу, степени активности заболевания с основной группой, проходившие лечение в реальной клинической практике.

### Полученные результаты

В течение 6 месяцев все 30 больных исследуемой группы прошли обследование и получили рекомендации по лечению. В исследуемой группе наблюдается статистически значимое снижение среднего значения индекса DAS 28 через 6 месяцев наблюдения (табл. 1).

К 6 месяцу наблюдения все пациенты достигли ремиссии и низкой степени активности (табл. 2).

В контрольной группе не отмечалась положительная динамика течения заболевания (табл. 3).

В среднем пациенты контрольной группы посещали доктора 3,89 раз (1;11) раз в год, в то время как больные из исследуемой группы — минимум 12 раз. Благодаря дистанционному мониторингу удалось выявить ухудшение состояния здоровья пациентов/обострения у 36,7% (11 из 30) пациентов исследуемой группы.

**Таблица 1. Среднее значение индекса DAS 28 исследуемой и контрольной групп**  
**Table 1. The value of the DAS 28 index of study group and control group**

	<b>DAS 28 на момент включения/ At the time of inclusion</b>	<b>DAS 28 после 6 месяцев наблюдения/ After 6 months</b>
Исследуемая группа/ Study group	3,99 (2,46; 5,78)	2,175 (0,79; 4,31)
Контрольная группа/ Control group	4,1 (3,3; 4,9)	3,9 (2,39; 4,8)

**Примечание:** \*достоверный Т-критерий Вилкоксона = 5 ( $p < 0,05$ ) при сравнении DAS28 исследуемой группы; \*\* Т-критерий Вилкоксона = 8 при сравнении DAS28 контрольной и исследуемой группы  
**Note:** \* reliable Wilcoxon T-test = 5 ( $p < 0.05$ ) when comparing DAS28 of the study group; \*\* Wilcoxon T-test = 8 when comparing DAS28 control group; \*\*\* reliable Mana Whitney T-test = 57 ( $p < 0.05$ ) when comparing DAS28 of the control and study groups

**Таблица 2. Распределение пациентов исследуемой группы по степеням активности РА**  
**Table 2. The degrees of activity of the RA study group**

	<b>Количество пациентов на момент включения/ Number of patients at the time of inclusion</b>	<b>Количество пациентов после 6 месяцев наблюдения/ Number of patients after 6 months</b>
Ремиссия/Remission		73,3% (22 из 30)
1 степень активности/ 1 degree of activity	3,3% (1 из 30)	26,7% (8 из 30)
2 степень активности/ 2 degree of activity	80% (24 из 30)	0
3 степень активности/ 3 degree of activity	16,7% (5 из 30)	0

**Таблица 3. Распределение пациентов контрольной группы по степеням активности РА**  
**Table 3. The degrees of activity of the RA control group**

	<b>Количество пациентов на момент включения/ Number of patients at the time of inclusion</b>	<b>Количество пациентов после 6 месяцев наблюдения/ Number of patients after 6 months</b>
Ремиссия/ Remission		0
1 степень активности/ 1 degree of activity	5 % (1 из 20)	10 % (2 из 20)
2 степень активности/ 2 degree of activity	90 % (18 из 20)	90 % (18 из 20)
3 степень активности/ 3 degree of activity	5 % (1 из 20)	0

**Таблица 4.** Средние дозы метотрексата в контрольной и исследуемой группах  
**Table 4.** The average doses of methotrexate in study and control groups

	На момент включения/ At the time of inclusion	После 6 месяцев наблюдения/ After 6 months
Средняя доза метотрексата в исследуемой группе, мг/ The average dose of methotrexate in study group, mg	12,9 (10; 30)	14,6 (10; 25)
Средняя доза метотрексата в контрольной группе, мг/ The average dose of methotrexate in control group, mg	10,8 (0; 20)	13,5 (0; 20)

Исходно пациенты исследуемой группы получали лечение: метотрексат 16 (53,3%) больных, метотрексат + глюкокортикостероиды 11 (36,7%), сульфасалазин 1 (3,3%), сульфасалазин + метотрексат 1 (3,3%), сульфасалазин + метотрексат + глюкокортикостероиды 1 (3,3%). К 6 месяцу средняя доза метотрексата была увеличена на 2,5 мг у 2 (18,2%) пациентов, на 5 мг — 7 (63,6%) больным и на 10 мг 2 (18,2%) пациентам.

Большая часть пациентов контрольной группы получала в качестве базисной терапии метотрексат, лишь в 47% случаев проводилась коррекция терапии, но недостаточно эффективная — ни один из пациентов не достиг ремиссии. 10,5% (2 из 20) пациентов не получали препараты базисной линии, их терапия проводилась нестероидными противовоспалительными средствами (табл. 4).

## Обсуждение

Пациенты исследуемой группы достигли ремиссии/уменьшения степени активности РА быстрее пациентов контрольной группы, так как находились под тщательным наблюдением врача посредством Интернет-портала и чаще контактировали с доктором в соответствии с методикой работы.

В 33,3% случаев достижение ремиссии в исследуемой группе удалось добиться уже к 3 месяцу исследования, 10% больных достигли ремиссии к 4-5 месяцу, и еще 16,7% — к 6 месяцу исследования. У 13,3% пациентов опытной группы, участвовавших в исследовании, удалось добиться снижения степени активности только к 6 месяцу наблюдения. На 1 визите доза метотрексата в исследуемой группе была увеличена в 14,2% случаев (2 из 14), на 3 визите — в 42,9% случаев (6 из 14), на 6 визите — в 42,9% случаев (6 из 14). К сожалению, у 6% пациентов (2 из 30) возникли нежелательные реакции на прием метотрексата (повышение печеночных ферментов) в связи с чем возникла необходимость уменьшить его дозировку. В контрольной группе ни один пациент за 6 месяцев наблюдения и лечения в реальной клинической практике не достиг ремиссии. Произошло незначительное снижение индек-

са DAS28: 4,1 и 3,9 на момент включения и через 6 месяцев соответственно.

## Выводы

1. Ведение больных с помощью Интернет-портала самоконтроля активности ревматоидного артрита позволяет достичь основной цели лечения: ремиссии в 73,3% случаев и низкой активности РА — в 26,7% в короткие сроки (от 3 до 6 месяцев) у большинства больных.

2. Усиленный самоконтроль активности заболевания со стороны пациента и дистанционный мониторинг со стороны врача позволили максимально быстро выявить обострение РА у 36,7% больных и провести коррекцию терапии.

## Конфликт интересов/Conflict of interests

Авторы заявляют, что данная работа, её тема, предмет и содержание не затрагивают конкурирующих интересов/The authors state that this work, its theme, subject and content do not affect competing interests

## Список литературы/References:

1. Клинические рекомендации по диагностике и лечению ревматоидного артрита. Москва. 2013; 18 с. Clinical recommendations for the diagnosis and treatment of rheumatoid arthritis. Moscow. 2013; 18 p. [In Russian].
2. World Health Organization, The Global Burden of Disease, 2004 Update. Accessed 13 March 2012. Available from: <http://www.who.int/health>, date of the application 06.09.2018.
3. Балабанова Р.М., Эрдес Ш.Ф. Распространенность ревматических заболеваний в России в 2012–2013 гг. Научно-практическая ревматология. 2015; 53(2):120–124. Balabanova R.M., Jerdes Sh.F. The prevalence of rheumatic diseases in Russia in 2012–2013. Rheumatology Science and Practice. 2015; 53(2):120–124. [In Russian].
4. Фоломеева О.М., Насонов Е.Л., Андрианова И.А. и др. Ревматоидный артрит в ревматологической практике России: тяжесть заболевания в российской популяции больных. Одномоментное (поперечное) эпидемиологическое исследование (RAISER). Научно-практическая ревматология. 2010; (1): 50–60.

- Folomeeva O.M., Nasonov E.L., Andrianova I.A. et al. Rheumatoid arthritis in rheumatological care of Russia: the severity of the disease in a Russian patient population: a cross-sectional epidemiological study (RAISER). *Rheumatology Science and Practice*. 2010; (1): 50–60. [In Russian] DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/1995-4484-2010-1406>.
5. Зинчук И.Ю., Амирджанова В.Н. Социальное бремя ревматоидного артрита. *Научно-практическая ревматология*. 2014; 52(3): 331–335. Zinchuk I.Ju., Amirdzhanova V.N. The social burden of rheumatoid arthritis. *Rheumatology Science and Practice*. 2014; 52(3): 331–335. [In Russian].
  6. Smolen S., Josef, Breedveld C. Ferdinand et al. Treating rheumatoid arthritis to target: 2014 update of the recommendations of an international task force. *Ann Rheum Dis* doi:10.1136/annrheumdis-2015-207524
  7. Verstappen S.M., Bijlsma J.W., Verkleij H. et al. Utrecht Rheumatoid Arthritis Cohort Study Group. Overview of work disability in rheumatoid Arthritis patients as observed in cross-sectional and longitudinal surveys. *Arthritis Rheum*. 2004;51(3):488–97. DOI: <http://dx.doi.org/10.1002/art.20419>.
  8. Prevoo M.L., van't Hof M.A., Kuper H.H. et al. Modified disease activity scores that include twenty-eight-joint counts. Development and validation in a prospective longitudinal study of patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 1995;38(1):44–8. DOI: <http://dx.doi.org/10.1002/art.1780380107>
  9. Smolen J.S., Breedveld F.C., Schiff M.H. et al. A simplified disease activity index for rheumatoid arthritis for use in clinical practice. *Rheumatology (Oxford)*. 2003; 42(2):244–57. DOI: <http://dx.doi.org/10.1093/rheumatology/keg072>
  10. Aletaha D., Smolen J. The Simplified Disease Activity Index (SDAI) and the Clinical Disease Activity Index (CDAI): a review of their usefulness and validity in rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol*. 2005; 23(5 Suppl 39):S100–8.
  11. Лыгина Е.В., Пронькина Е.В., Якушин С.С. Структурированная программа обучения больных ревматоидным артритом самостоятельному мониторингу активности заболевания. *Научно-практическая ревматология*. 2014; 52(1): 37-43. Lygina E.V., Pron'kina E.V., Jakushin S.S. Structured program of teaching patients with rheumatoid arthritis independent monitoring of disease activity. *Rheumatology Science and Practice*. 2014; 52(1): 37-43. [In Russian] DOI:10.14412/1995-4484-2014-37-43
  12. Mason J.H., Anderson J.J., Meenan R.F. et al. The Rapid Assessment of Disease Activity in Rheumatology (RADAR) questionnaire: validity and sensitivity to change of a patient self-report measure of joint count and clinical status. *Arthritis Rheum*. 1992; 35: 156-162.
  13. Stucki G., Liang M., Stucki S. et al. A self-administered rheumatoid arthritis disease activity index (RADAI) for epidemiologic research. Psychometric properties and correlation with parameters of disease activity. *Arthritis Rheum*. 1995; 38(6):795-8.
  14. Calvo F.A., Calvo A., Berrocal A. et al. Self-administered joint counts in rheumatoid arthritis: comparison with standard joint counts. *J Rheumatol*. 1999; 26(3):536-9.
  15. Choy E.H., Khoshaba B., Cooper D. et al. Development and validation of a patient-based disease activity score in rheumatoid arthritis that can be used in clinical trials and routine practice. *Arthritis and Rheumatism*. 2008; 59(2):192-9. doi: 10.1002/art.23342.
  16. Олюнин Ю.А. Оценка активности заболевания при ревматоидном артрите: рекомендации и практика. *Современная ревматология*. 2014 ;(2): 4-9. Oljunin Ju.A. Assessment of disease activity in rheumatoid arthritis: recommendations and practice. *Modern rheumatology*. 2014; (2):4-9. [In Russian]
  17. Levy G., Cheetham C., Cheatwood A. et al. Validation of patient-reported joint counts in rheumatoid arthritis and the role of training. *J Rheumatol*. 2007; 34: 1261–5.
  18. Barton J.L., Criswell L.A., Kaiser R. et al. Systematic Review and Metaanalysis of Patient Self-Report versus Trained Assessor Joint Counts in Rheumatoid Arthritis. *J Rheumatol*. 2009; 36 (12): 2635-41 doi: 10.3899/jrheum.090569.
  19. Cheung P.P., Ruysen-Witrand A., Gossec L. et al. Reliability of patient self-evaluation of swollen and tender joints in rheumatoid arthritis: A comparison study with ultrasonography, physician, and nurse assessments. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2010; 62(8):1112-9. doi: 10.1002/acr.20178
  20. Janta I., Naredo E., Martínez-Estupiñán L. et al. Patient self-assessment and physician's assessment of rheumatoid arthritis activity: which is more realistic in remission status? A comparison with ultrasonography. *Rheumatology (Oxford)*. 2013; 52(12):2243-50. doi: 10.1093/rheumatology/ket297.
  21. Dougados M., Soubrier M., Perrodeau E. Impact of a nurse-led programme on comorbidity management and impact of a patient self-assessment of disease activity on the management of rheumatoid arthritis: results of a prospective, multicentre, randomised, controlled trial (COMEDRA). *Ann Rheum Dis*. 2015; 74 (9):1725-33. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-204733
  22. Амирджанова В.Н, Фоломеева О.М, Эрдес Ш. Валидация индекса функциональной активности пациента ревматоидным артритом (PAS). *Научно-практическая ревматология*. 2007; 45(4): 89-96. Amirdzhanova V.N, Folomeeva O.M, Jerdes Sh. Validation of the index of functional activity of the patient with rheumatoid arthritis (PAS). *Rheumatology Science and Practice*. 2007; 45(4): 89-96. DOI:10.14412/1995-4484-2007-89-96 [In Russian]
  23. Жукова Н.В. Объем и характер лабораторных исследований у госпитализированных по поводу ревматоидного артрита. *Российский медико-биологический вестник им. Академика И.П. Павлова*. 2011; 19(1): 54-58. Zhukova N.V. Volume and character of laboratory researches at hospitalization concerning reumatological arthritis. I.P. Pavlov Russian Medical Biological Herald. 2011; 19(1): 54-58. [In Russian]. <http://dx.doi.org/10.17816/PAVLOVJ2011154-58>
  24. Зотова Л.А., Петров В.С. Нестероидные противовоспалительные препараты в современной клинической практике: фокус на безопасность. *Наука молодых*. 2015; 1: 25-30. Zotova L.A., Petrov V.S. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs in modern clinical practice: focus on safety. *Eruditio juvenium*. 2015; 1: 25-30. [In Russian].



Статья получена/Article received 06.09.2018 г.  
Принята к публикации/Adopted for publication  
24.10.2018 г.

Н.С. Гаврилина\*<sup>1,2</sup>, Л.Ю. Ильченко<sup>2</sup>, И.Г. Федоров<sup>1,2</sup>,  
И.Г. Никитин<sup>2,3</sup>

<sup>1</sup> — ГБУЗ «ГКБ им. В.М. Буянова» ДЗ г. Москвы, Москва, Россия

<sup>2</sup> — Кафедра госпитальной терапии № 2 ФГБОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» МЗ РФ, Москва, Россия

<sup>3</sup> — ФГАУ «Лечебно-реабилитационный центр» Минздрава РФ, Москва, Россия

## СОЧЕТАНИЕ ОЖИРЕНИЯ И ТРОФОЛОГИЧЕСКОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ У ПАЦИЕНТА С ХРОНИЧЕСКИМ АЛКОГОЛЬНЫМ ПАНКРЕАТИТОМ (КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ)

N.S. Gavrulina\*<sup>1,2</sup>, L.Yu. Ilchenko<sup>2</sup>, I.G. Fedorov<sup>1,2</sup>, I.G. Nikitin<sup>1,3</sup>

<sup>1</sup>State Clinical hospital named after V.M. Buyanov., Moscow,

<sup>2</sup>2<sup>nd</sup> Department of hospital therapy, N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow

<sup>3</sup>Federal State Autonomous Institution «Centre of Medical Rehabilitation» Ministry of Healthcare of the Russian Federation

## COMBINATION OF OBESITY AND MALNUTRITION AT A PATIENT WITH CHRONIC ALCOHOLIC PANCREATITIS (CASE REPORT)

### Резюме

В статье представлен случай сочетания у больного хроническим панкреатитом двух противоположных состояний — ожирения и трофологической недостаточности. Пациент госпитализирован в клинику с обострением хронического панкреатита на фоне злоупотребления алкоголем. При обследовании выявлена экзокринная недостаточность поджелудочной железы и трофологическая недостаточность легкой степени. Пациенту назначена ферментозаместительная терапия и дополнительное сипинговое питание с положительным эффектом. Через 10 недель лечения экзокринная недостаточность поджелудочной железы регрессировала, однако трофологическая недостаточность сохранялась, что требовало более длительного курса лечения. В статье отражена актуальность проблемы, основные трудности диагностики. Для оценки трофологического статуса пациентам рекомендуется оценивать антропометрические показатели, индекс массы тела, содержание лимфоцитов, общего белка, альбумина. Использование лишь индекса массы тела приводит к неверной оценке трофологического статуса у пациентов с хроническим панкреатитом.

**Ключевые слова:** хронический панкреатит, ожирение, трофологическая недостаточность, ИМТ, лимфоциты, альбумин

**Для цитирования:** Гаврилина Н.С., Ильченко Л.Ю., Федоров И.Г., Никитин И.Г. СОЧЕТАНИЕ ОЖИРЕНИЯ И ТРОФОЛОГИЧЕСКОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ У ПАЦИЕНТА С ХРОНИЧЕСКИМ АЛКОГОЛЬНЫМ ПАНКРЕАТИТОМ (КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ). Архивъ внутренней медицины. 2018; 8(6): 475-479. DOI: 10.20514/2226-6704-2018-8-6-475-479

### Abstract

The article contains a clinical description of the case of combination of such two opposite states as obesity and malnutrition in a patient with chronic pancreatitis. The patient was hospitalized with exacerbation of chronic pancreatitis and alcohol abuse. The examination revealed exocrine pancreatic insufficiency and mild malnutrition. The patient was prescribed enzyme replacement therapy and additional oral sip feeding with a positive effect. After 10 weeks of exocrine pancreatic insufficiency were stopped, but malnutrition remained and required a longer course of treatment. The relevance of this problem, the main difficulties of diagnosis were presented in the article. All patients need to measure anthropometric parameters, BMI, lymphocytes, total protein, albumin. Using only BMI leads to hypodiagnosis of malnutrition in patients with chronic pancreatitis.

**Key words:** chronic pancreatitis, obesity, malnutrition, BMI, lymphocytes, albumin

**For citation:** Gavrilina N.S., Ilchenko L.Yu., Fedorov I.G., Nikitin I.G. COMBINATION OF OBESITY AND MALNUTRITION AT A PATIENT WITH CHRONIC ALCOHOLIC PANCREATITIS (CASE REPORT). The Russian Archives of Internal Medicine. 2018; 8(6): 475-479. [In Russian]. DOI: 10.20514/2226-6704-2018-8-6-475-479

DOI: 10.20514/2226-6704-2018-8-6-475-479

ВОЗ — Всемирная организация здравоохранения, ЖКБ — желчекаменная болезнь, ИМТ — индекс массы тела, КЖСТ — толщина кожно-жировой складки над трицепсом, КТ — компьютерная томография, ОП — острый панкреатит, ОкП — окружность плеча, ОМП — окружность мышц плеча, ПЖ — поджелудочная железа, ТН — трофологическая недостаточность, ХП — хронический панкреатит, ЭН — экзокринная недостаточность

В настоящее время большое внимание уделяется проблеме ожирения среди населения. Количество лиц, страдающих ожирением, неуклонно растет ежегодно как в России, так и за рубежом. По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), в 2016 г. избыточный вес зафиксирован у 1,9 млрд. человек старше 18 лет, из них свыше 650 млн. страдали ожирением. С 1975 г. по 2016 г. число людей, страдающих ожирением, во всем мире выросло втрое. Высокая распространенность избыточной массы тела и ожирения характерна не только для стран с высоким уровнем дохода, но и в странах с низким и средним уровнем дохода, особенно в городах [1]. По данным исследования ЭССЕ-РФ, в российской популяции в возрасте 35–64 лет ожирением страдают 26%–41% мужчин и 24%–52% женщин, у лиц старшего возраста ожирение встречалось в 2 раза чаще [2].

Проблему нарушения пищевого поведения можно представить двумя крайними состояниями: ожирением и трофологической недостаточностью (ТН). Исходя из вышеизложенной статистики, проблема ТН кажется незначительной. Однако с 2014 г. к этой проблеме привлечено внимание экспертов ВОЗ. По данным ВОЗ, в 2014 г. в мире примерно 462 млн. человек среди взрослого населения страдали от пониженной массы тела [3].

В 2018 г. были опубликованы результаты исследования, проведенного в Китае: 737 взрослым пациентам измеряли индекс массы тела (ИМТ); из них: у 83 (11%) определялась ТН и у 118 (16%) — ожирение [4]. Из представленного анализа следует, что количество пациентов с ТН незначительно различается в сравнении с распространенностью ожирения среди амбулаторных пациентов.

Показано, что ожирение и ТН является факторами риска острого панкреатита (ОП) и хронического панкреатита (ХП) [5, 6, 7].

Вместе с тем, ТН чаще встречается у пациентов с ХП и имеет многофакторный характер (ограничение количества принимаемой пищи, мальабсорбция, наличие сахарного диабета и хронический алкоголизм) [8].

Степень тяжести ТН коррелирует с двумя основными факторами: с истощением питательных веществ (алкоголизм и боль) и мальабсорбцией, обуславливающей изменение питательного статуса и увеличение метаболической активности из-за воспалительного компонента ХП в зависимости от тяжести

заболевания. Пациенты с пищевым риском имеют повышенное число осложнений и плохой прогноз, но конкретных исследований на эту проблему у пациентов с ХП, не проводилось [9].

Основная причина потери веса связана с нарушением переваривания жиров [9, 10, 11]. Обострение ХП сопровождается реакцией гиперметаболизма (суммарный метаболический ответ организма на генерализованную воспалительную реакцию) [12], в результате которого наблюдается протеолиз скелетной мускулатуры, снижение уровня аминокислот на 40% от нормальных значений и потери общего объема мышечной массы на 15%, т.е. к саркопении [13].

В настоящее время не существует общепризнанных критериев диагностики ТН. Наиболее распространенными в рутинной практике остается антропометрический метод, основанный на измерении роста, веса пациента, расчетный метод, включающий определение ИМТ и других формул (содержание жира в организме), окружностный метод (определение окружности плеча на уровне средней трети), калиперометрический метод (определение толщины складки кожи над трицепсом).

Из лабораторных методов диагностики ТН, наиболее часто в клинической практике используется подсчет числа лимфоцитов и определение уровня альбумина.

В России в клинической практике наиболее широко используется классификация ТН по степени тяжести, предложенная В.М. Луфтом и А.Л. Костюченко (Таблица 1) [14].

Для использования этой классификации необходимо произвести расчеты следующих формул:

1.  $ИМТ = \text{вес} / (\text{рост})^2$
2.  $Окружность\ мышц\ плеча\ (ОМП) = Окружность\ плеча\ (ОкП) - (0,314 \times \text{Толщина\ кожно-жировой\ складки\ над\ трицепсом}\ (КЖСТ))$

Кроме того, наибольшее внимание уделяется лабораторным методам — биоимпедансметрии, компьютерной томографии (КТ), двухэнергетической рентгенологической абсорбиометрии, магнитно-резонансной томографии.

Таким образом, верификация ТН затруднена у пациентов с ХП в связи с отсутствием единых диагностических рекомендаций. Ниже представлен клинический случай комбинации ТН и ожирения у больного хроническим панкреатитом.

**Таблица 1.** Критерии диагностики трофологического статуса (адаптировано по В.М. Луфт [14]).  
**Table 1.** Criteria for diagnosis of malnutrition (adapted according to V.M. Luft) [14].

Критерий/ Criteria	Нормальные значения/ Reference Ranges	Недостаточность питания/ Malnutrition		
		Легкая/Mild	Средняя/ Moderate	Тяжелая/ Severe
<b>Баллы/ Point</b>	3	2	1	0
<b>ИМТ, кг/м<sup>2</sup></b> <b>ВМТ, kg/m<sup>2</sup>:</b>				
- 18 — 25 лет (years)	23 — 48,5	18,5 — 17	16,9 — 15	<15
- > 25 лет (years)	26 — 19	19 — 17,5	17,5 — 15,5	<15,5
<b>ОП, см</b> <b>Mid-arm circumference, cm:</b>				
- женщины / women	29 — 26	26 — 23	23 — 20	<20
- мужчины / men	28 — 25	25 — 22,5	22,5 — 19,5	<19,5
<b>КЖСТ, мм:</b> <b>Triceps skinfold thickness, mm</b>				
- мужчины / men	10,5 — 9,5	9,5 — 8,4	8,4 — 7,4	<7,4
- женщины / women	14,5 — 13	13 — 11,6	11,6 — 10,1	<10,1
<b>ОМП, см:</b> <b>Mid-arm muscle circumference, cm</b>				
- мужчины / men	25,7-23	23-20,4	20,4-17,5	<17,5
- женщины / women	23-21	21-18,5	18,5-16,5	<16,5
<b>Общий белок, г/л</b> <b>Total protein, g/L</b>	≤ 65	64,9-55	54,9-45	≤ 44
<b>Альбумин, г/л</b> <b>Albumin, g/L</b>	>35	34,9 — 30	29,9 — 25	≤ 24
<b>Лимфоциты, 10<sup>3</sup>/мкл</b> <b>Lymphocytes, 10<sup>3</sup>/uL</b>	>1,8	1,8-1,5	1,4-0,9	< 0,9
<b>Сумма баллов</b> <b>Total points</b>	21	20-15	14-9	< 9

## Описание случая

Пациент П., 28 лет, госпитализирован в стационар с жалобами на тупые боли в верхних отделах живота, опоясывающего характера, возникающие после приема пищи и алкогольсодержащих напитков, тошноту, слабость.

Со слов больного, болен в течение последних 5 лет. Злоупотребляет алкоголем 5 лет, предпочитает пиво в количестве 6 000 мл 1-2 раза в неделю.

Курит 10 лет, более 20 сигарет в день, индекс курения — 10 пачка/лет. Работает слесарем, имеет среднее профессиональное образование. Холост, проживает с родителями в квартире.

При осмотре: ИМТ — 33 кг/м<sup>2</sup> (ожирение I ст.). ОП — 29 см, ТСКТ — 12 мм, ОМП — 25,2 см. Состояние средней степени тяжести. Отеков нет. По органам дыхания и сердечно-сосудистой системы — без патологических изменений.

При пальпации живота определяется болезненность в эпигастрии, правом подреберье. Положительный симптом Менделя. Размеры печени по Курлову: 9×8×7 см. Нижний полюс селезенки не пальпируется.

Дизурических явлений нет. Симптом поколачивания отрицательный с обеих сторон.

При клинико-лабораторном обследовании в общем анализе крови из патологических признаков — лимфопения ( $1,7 \times 10^3$ /мкл). В общем анализе мочи — без патологии.

В биохимическом анализе крови выявлена лишь амилаземия (266 ммоль/л, N — 25-220 Ед/л), липаземия (101 Ед/л, N — 13-45 Ед/л), общий белок — 64 г/л (N — 65-85 г/л), альбумин — 34 г/л (N — 33,3-57,1 г/л).

Диастазурия (амилаза мочи — 1230 Ед/л (N — 0-1000 Ед/л)).

При копрологическом исследовании — стул кашицеобразный, креаторея, нейтральный жир, соли жирных кислот, амилорея, при бактериологическом посеве — избыточный рост *Proteus mirabilis*.

Фекальная эластаза — 1 — 125 мкг/г (N — 200-500 мкг/г).

Водородный дыхательный тест — 15 ppm (N — 0-10 ppm).

Ультразвуковое исследование брюшной полости: диффузные изменения печени и поджелудочной железы.

ЭГДС — поверхностный гастродуоденит.

На основании жалоб пациента, данных физикального осмотра, лабораторно-инструментального обследования пациенту выставлен диагноз: хрони-

ческий токсико-метаболический панкреатит, стадия С2 по Buchler, обострение. ТН легкой степени (18 баллов). Синдром избыточного бактериального роста в тонкой кишке. Ожирение I ст.

Пациент получал комбинированную терапию (креон 30000 ЕД, эншур 2), ингибиторы протонной помпы. На фоне терапии болевой синдром был купирован на 6-е сутки, диспепсические явления — в первые сутки.

К моменту окончания стационарного этапа лечения в контрольных анализах амилаза и липаза соответствовали референсным значениям. Через 10 недель терапии отмечена нормализация фекальной эластазы-1. Кроме того регрессировала ЭН ПЖ, однако сохранялась ТН легкой степени, что указывало на необходимость более длительного курса комбинированной терапии.

## Обсуждение

В настоящее время на смену старым понятиям «маразм» и «квашиоркор» пришли новые определения, такие как «саркопения», «пресаркопения» «саркопеническое ожирение», «остеосаркопения». На наш взгляд, введение этих клинических терминов во врачебную практику более целесообразно, так как позволят подробно охарактеризовать ТС с учетом жирового и мышечного состава и определением мышечной функции.

В зависимости от этиологического фактора выделяют первичную (связана со старением организма) и вторичную саркопению [15].

Вторичная саркопения может быть обусловлена низкой физической активностью, нарушением питания и хроническими заболеваниями. Данные о распространенности саркопении разнятся: у пациентов с онкологическими заболеваниями саркопения наблюдается у 15–50%, у больных с печеночной недостаточностью — у 30–45%, и у больных в критическом состоянии — у 60–70% [16, 17].

Саркопения нередко сочетается с другими изменениями состава тела — сниженной костной массой (саркоостеопороз или остеосаркопения), повышенной жировой массой (саркопеническое ожирение), или комбинацией этих изменений (остеосаркопеническое ожирение).

По данным N. Kawao, костно-мышечное взаимодействие регулируется биологически активными веществами, синтезируемых костной и мышечной тканью. [18]. Таким веществом является миостатин, выработка которого усиливается при иммобилизации, инфекциях, травме и др. [19]. Миостатин подавляет рост и дифференцировку мышечной ткани, обладает антиостеогенным действием.

Кроме того, каждая атака ХП сопровождается реакцией гиперметаболизма (суммарный метаболический ответ организма на генерализованную воспалительную реакцию) [12], приводящий к протео-

лизу скелетной мускулатуры и к снижению уровня аминокислот на 40% от нормальных значений. В результате происходит снижение общего объема мышечной массы на 15% [13], что является причиной саркопении у больных с ХП.

Саркопеническое и остеосаркопеническое ожирение — наиболее неблагоприятные сложные метаболические нарушения, развитие которых коррелирует с высоким уровнем коморбидности, кардиоваскулярного риска и смертности [20].

Саркопения и ожирение обладают взаимоусугубляющим действием: саркопения приводит к снижению физической активности и, как следствие, к увеличению жировой массы, тогда как развитие ожирения сопровождается повышением продукции провоспалительных цитокинов, нарушением регуляции секреции лептина и адипонектина, снижением чувствительности мышц к инсулину, что еще больше усугубляет саркопению.

В настоящее время отсутствует какая-либо статистика наличия комбинации ожирения и ТН у больных с ХП. В нашем исследовании у 15 (10%) из 148 пациентов отмечено сочетание ожирения и ТН. Были проанализированы как российские, так и зарубежные медицинские ресурсы (Pubmed, eLibrary, Энциклопедия). Однако публикации, посвященные этой проблеме, малочисленные.

В работе Москалевой А.Б. ретроспективно были проанализированы 344 амбулаторные карты пациентов с ожирением, из них у 232 пациентов была выявлена ТН различной степени [21].

В исследовании В.К. Лядова В.К. и соавт. оценивали скелетно-мышечный индекс  $L_2$  по КТ 22 пациентам с хроническим кальцифицирующим и/или псевдотуморозным панкреатитом (16 мужчин и 6 женщин в возрасте от 29 до 63 лет). Саркопения была выявлена у 15 (68%) больных: у 13 мужчин и у 2 женщин. У одного пациента масса тела была сниженной (ИМТ — 15,9 кг/м<sup>2</sup>), у 5 больных — избыточной (ИМТ — 25,0–29,9 кг/м<sup>2</sup>). Лишь у одного пациента из 5 больных с повышенной массой тела выявлена саркопения. [22].

У нашего пациента ТН прежде всего обусловлена ЭН ПЖ, однако немаловажную роль оказывает и малоподвижный образ жизни, несбалансированное питание и пристрастие к алкоголю (6 литров пива 2-3 раз в неделю). Назначение ферментозаместительной терапии позволило в быстрые сроки нормализовать функцию ПЖ. Пациента П. следует отнести к группе риска по развитию саркопении и еще более грозного состояния — саркопенического ожирения.

Подобные пациенты требуют индивидуального подхода в диагностике и лечении таких состояний, необходимо создание алгоритмов их ведения. Должны быть пересмотрены антропометрические критерии, так как их использование малоинформативно. Использование лишь ИМТ является спорным в связи с отсутствием истинного стандарта диагностики

ТН, а также отсутствует оценка снижения объема мышечной ткани [23]. Кроме того, у пациента ТН может быть и с нормальным и даже с повышенным ИМТ [24, 25].

Необходима оптимизация и внедрение в реальную клиническую практику биохимических и инструментальных методов оценки ТН.

### Конфликт интересов/Conflict of interests

Авторы заявляют, что данная работа, её тема, предмет и содержание не затрагивают конкурирующих интересов/The authors state that this work, its theme, subject and content do not affect competing interests.

### Список литературы / References:

- URL: <http://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight> (дата обращения: 03.10.2018).  
URL: <http://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight> (date of the application: 03.10.2018) [In Russian].
- Баланова Ю.А., Концевая А.В., Шальнова С.А.  
Распространенность поведенческих факторов риска сердечнососудистых заболеваний в российской популяции по результатам исследования ЭССЕ-РФ. Профилактическая медицина. 2014; 5: 42-52.  
Balanova Ju.A., Kontsevaia A.V., Shal'nova S.A. et al. Prevalence of behavioral risk factors for cardiovascular disease in the Russian population: Results of the ESSE-RF epidemiological study. Profilacticheskaya Meditsina. 2014; 5: 42-52 [In Russian].
- URL: <http://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/malnutrition>. (дата обращения: 03.10.2018).  
URL: <http://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/malnutrition> (date of the application: 03.10.2018) [In Russian].
- Jin Y., Li X. Analysis of Current Status on a New Public Health Nutrition Service Pattern in China: A Nutrition Outpatient Clinic-Based Study. *BioMed Research International*. 2018; 9: 1-6.
- Lowenfels A.B., Maisonneuve P., Sullivan T. The changing character of acute pancreatitis: epidemiology, etiology, and prognosis. *Curr. Gastroenterol. Rep.* 2009; 11(2): 97-103.
- Ma M.H., Bai H.X., Park A.J. et al. Risk factors associated with biliary pancreatitis in children. *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* 2012; 54(5): 651-656.
- Frossard J.L., Lescuyer P., Pastor C.M. Experimental evidence of obesity as a risk factor for severe acute pancreatitis. *World J. Gastroenterol.* 2009; 15(42): 5260-5265.
- Кучерявый Ю.А., Москалева А.Б., Свиридова А.В.  
Нутритивный статус как фактор риска осложнений хронического панкреатита и развития панкреатической недостаточности. *Эксперим. клин. гастроэнтерол.* 2012; 7: 10-16.  
Kucheryavyy Yu.A., Moskaleva A.B., Sviridova A.V. Nutritional status as a risk factor for complications of chronic pancreatitis and development of pancreatic insufficiency. *Experimental and Clinical Gastroenterol. J.* 2012; 7: 10-16 [In Russian].
- Duggan S., O'Sullivan M., Feehan S., et al. Nutrition treatment of deficiency and malnutrition in chronic pancreatitis: a review. *Nutr. Clin.Pract.* 2010; 25: 362-370.
- Sikkens E.C., Cahen D.L., van Eijck C., et al. Patients with exocrine insufficiency due to chronic pancreatitis are undertreated: a Dutch national survey. *Pancreatology.* 2012; 12: 71-73.
- Affronti J. Chronic pancreatitis and exocrine insufficiency. *Prim. Care.* 2011; 38: 515-537.
- Kucheryavyy Yu.A., Andreev D.N. Nutritional status in patients with chronic pancreatitis. *J. Nutr. Ther.* 2014; 3: 122-132.
- Skipworth J.R., Raptis D.A., Wijesuriya S. et al. The use of nasojejunal nutrition in patients with chronic pancreatitis. *J. O P.* 2011; 12 (6): 574-580.
- Луфт В.М., Костюченко А.Л. Клиническое питание в интенсивной медицине. Практическое руководство. Санкт-Петербург. 2002; 173 с.  
Luft V.M., Kostyuchenko A.L. Clinical nutrition in intensive medicine. A practical guide. St. Petersburg. 2002; 173 p. [In Russian].
- Cruz-Jentoft A.J., Baeyens J.P., Bauer J.M. et al. Sarcopenia: European consensus on definition and diagnosis: report of the European Working Group on Sarcopenia in Older People. *Age Ageing.* 2010; 39 (4): 412-423.
- Peterson S. J, Braunschweig C.A. Prevalence of Sarcopenia and Associated Outcomes in the Clinical Setting. *Nutr. Clin. Pract.* 2016; 31(1): 40-48
- Kizilarlanoglu M.C., Kuyumcu M.E., Yesil Y, Halil M. Sarcopenia in critically ill patients. *J. Anesth.* 2016; 30(5): 884-890.
- Kawao N., Kaji H. Interactions between muscle tissues and bone metabolism. *J. Cell Biochem.* 2015; 116(5): 687-695.
- Kaji H. Effects of myokines on bone. *Bonekey Rep.* 2016; 5: 826.
- Choi K.M. Sarcopenia and sarcopenic obesity. *Korean J. Intern. Med.* 2016; 31(6): 1054-1060.
- Москалева А.Б. Оценка нутритивного статуса при хроническом панкреатите: автореф. дис. ... канд. мед. наук 14.01.04, 14.01.28. Москва. 2012; 25 с.  
Moskaleva A.B. Assessment of nutritional status in chronic pancreatitis: author. dis. ... Candidate of Med. Sciences 1.14.04, 1.14.28. Moscow. 2012; 25 p. [In Russian].
- Лядов В.К., Буланова Е.А., Синицын В.Е. Возможности КТ при выявлении саркопении у больных с опухолевыми и воспалительными заболеваниями поджелудочной железы. *Диагностическая и интервенционная радиология.* 2012; 6(1): 13-18.  
Lyadov V.K., Bulanov E.A., Sinityn V.E. Possibilities of CT in sarcopenia detection in patients with chronic diseases and cancer of pancreas. *Journal Diagnostic and interventional radiology.* 2012; 6(1): 13-18 [In Russian].
- Rasmussen H.H., Irtun D., Olesen S.S., et al. Nutrition in chronic pancreatitis. *World J. Gastroenterol.* 2013; 19: 7267-7275.
- Sierzega M., Niekowal B., Kulig G., Popiela T. Nutritional status affects the rate of pancreatic fistula after distal pancreatectomy: a multivariate analysis of 132 patients. *J. Am. Coll. Surg.* 2007; 205: 52-59.
- Маев И.В., Казюлин А.Н., Баранская Е.К., и соавт.  
Нарушения питания как причинный фактор развития и усугубления панкреатита. *Фарматека.* 2011; 12: 38-45.  
Mayev I.V., Kazulin A.N., Baranskaya Ye.K. et al. Nutritional disorders as a causative factor of development and the aggravation of pancreatitis. *Pharmateca.* 2011; 12: 38-45 [In Russian].

Ⓐ

Статья получена/Article received 02.11.2018 г.  
Принята к публикации/Adopted for publication  
15.11.2018 г.

**Н.Т. Ватутин<sup>1,2</sup>, Е.С. Гасендич\*<sup>1</sup>, Е.И. Иофе<sup>2</sup>**

<sup>1</sup>— ГОУ ВПО «Донецкий национальный медицинский университет им. М. Горького», Донецк, Украина

<sup>2</sup>— ГУ «Институт неотложной и восстановительной хирургии им. В.К. Гусака», Донецк, Украина

**СЛУЧАЙ ПРИОБРЕТЕННОЙ КОАГУЛОПАТИИ****M.T. Vatutin<sup>1,2</sup>, E.S. Gasendich\*<sup>1</sup>, E.I. Iofe<sup>2</sup>**

<sup>1</sup>— State Educational Organization of Higher Professional Education «M. Gorky Donetsk National Medical University», Donetsk, Ukraine

<sup>2</sup>— State Institution «V.K. Gusak Institute of Urgent and Recovery Surgery», Donetsk, Ukraine

**CASE OF ACQUIRED COAGULOPATHY****Резюме**

В последние годы количество пациентов, получающих антикоагулянтную терапию во всем мире стремительно растет. Это обусловлено быстро расширяющейся сферой их применения: увеличивающимся количеством больных с неклапанным заболеваниями сердца, в том числе фибрилляцией предсердий, риском тромбозомболических событий, увеличением количества оперативных вмешательств, особенно в кардиохирургии (при лечении клапанных заболеваний сердца, пороков сердца, инфекционных эндокардитов, постановке кардиостимуляторов, проведении электрической кардиоверсии), использование антикоагулянтов при лечении других органов и систем (в неврологии, ангиохирургии, акушерстве). Несмотря на наличие большого количества антикоагулянтов в арсенале современного врача, одним из наиболее изученных и часто назначаемых является варфарин. Варфарин — антикоагулянт непрямого действия группы кумаринов, конкурентный антагонист витамина К. Однако наряду с высокой доступностью и эффективностью его применения, он обладает большим количеством возможных противопоказаний и особенностей приема, таких как: множество межлекарственных и других взаимодействий, необходимость тщательного контроля дозирования и схемы приема препарата, жесткий контроль международного нормализованного отношения на протяжении всего времени терапии. С осторожностью этот препарат необходимо использовать у пациентов, злоупотребляющих алкоголем и имеющих нарушения когнитивных функций. В этой группе больных, помимо личной информированности пациентов, необходимо проводить разъяснительные беседы с родственниками/ухаживающим персоналом о всех возможных побочных эффектах и мерах их профилактики. Несоблюдение мер предосторожности при терапии варфарином может привести к тяжелым, а в редких случаях — даже летальным последствиям, одним из которых является варфарининдуцированная коагулопатия. В клиническом наблюдении представлен случай развития тяжелой приобретенной (варфарининдуцированной) коагулопатии у пациентки с когнитивной дисфункцией.

**Ключевые слова:** варфарин, приобретенные коагулопатии, когнитивные нарушения

**Для цитирования:** Ватутин Н.Т., Гасендич Е.С., Иофе Е.И. СЛУЧАЙ ПРИОБРЕТЕННОЙ КОАГУЛОПАТИИ. Архив внутренней медицины. 2018; 8(6): 480-482. DOI: 10.20514/2226-6704-2018-8-6-480-482

**Abstract**

In recent years, the number of patients receiving anticoagulant therapy worldwide is growing rapidly. This is due to the rapidly expanding scope of their application: an increasing number of patients with non-valvular heart disease, including atrial fibrillation, the risk of thromboembolic events, an increase in the number of surgical interventions, especially in cardiac surgery (in the treatment of valvular heart disease, cardiac anomalies, infective endocarditis, staging of heart pacemakers, conducting electric cardioversion), the use of anticoagulants in the treatment of other organs and systems (in neurology, angioplasty, obstetrics and gynecology). Despite the presence of a large number of anticoagulants in the arsenal of the modern physician, one of the most studied and often prescribed is warfarin. Warfarin is an anticoagulant of the indirect action of the coumarin group, a competitive antagonist of vitamin K. However, along with high availability and efficiency of its use, it has a large number of possible contraindications and features of the reception, such as: many drug-drug and other interactions, the need for careful control of the dosage and the regimen of the drug, strict control of the international normalized ratio throughout therapy. With caution, this drug should be used in patients who abuse alcohol and have cognitive impairment. In this group of patients, in addition to personal awareness of patients, it is necessary to conduct explanatory conversations with relatives / caregivers about all possible side effects and measures for their prevention. Non-observance of precautionary measures at therapy by warfarin can lead to heavy, and in rare instances even lethal consequences, one of which is warfarin-induced coagulopathy. This clinical case presents a case of the development of severe acquired (warfarin-induced) coagulopathy in a patient with cognitive dysfunction.

**Key words:** warfarin, acquired coagulopathy, cognitive impairment

**For citation:** Vatutin M.T., Gasendich E.S., Iofe E.I. CASE OF ACQUIRED COAGULOPATHY. The Russian Archives of Internal Medicine. 2018; 8(6): 480-482. [In Russian]. DOI: 10.20514/2226-6704-2018-8-6-480-482

DOI: 10.20514/2226-6704-2018-8-6-480-482

МНО — международное нормализованное отношение, ОРИТ — отделение реанимации и интенсивной терапии, ФП — фибрилляция предсердий

\*Контакты/Contacts. E-mail: katy\_gasendich@mail.ru

Приобретенные коагулопатии — один из наиболее часто встречаемых синдромов критических состояний. По данным литературы, клинические признаки коагулопатии (кровотечения) наблюдаются у 16%, а лабораторные — у 66% пациентов отделений реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) [5]. Одной из причин развития приобретенной коагулопатии является передозировка антикоагулянтов, в частности варфарина.

Варфарин относится к непрямым антикоагулянтам — веществам, угнетающим свертывающее звено гемостаза. Их прием препятствует формированию тромбов и останавливает рост уже сформированных. Это свойство непрямым коагулянтам нашло активное применение в кардиологии, неврологии и хирургии [2].

Механизм действия варфарина состоит в нарушении метаболизма витамина К, который служит кофактором синтеза II, VII, IX и X факторов свертывания крови [4]. Особенностью приема варфарина является обязательный регулярный лабораторный контроль МНО (Международное нормализованное отношение) на всем протяжении терапии. МНО — это лабораторный тест, отражающий состояние свертывающей системы крови, который рекомендован ВОЗ. Оптимальное значение МНО на фоне приема варфарина определяется индивидуально для конкретной клинической ситуации и обычно находится в диапазоне 2–3 [1].

Отравления варфарином редко бывают умышленными, обычно это результат случайной его передозировки. Следует помнить, что на эффект варфарина влияет множество факторов — продукты питания, напитки, приём сопутствующих препаратов. Поэтому во время его приёма не следует резко менять пищевой рацион, а при смене сопутствующей лекарственной терапии — тщательно изучать её влияние на его эффективность. Клинические проявления передозировки варфарином — появление гематом, гематурии, крови в стуле, меноррагии — неспецифичны. Самые тяжелые осложнения — внутричерепные кровоизлияния, которые развиваются у 2% больных.

Индекс риска кровотечений у больных, принимающих варфарин, учитывает четыре независимых фактора: возраст 65 лет и старше; перенесенный ранее инсульт; желудочно-кишечное кровотечение в анамнезе; недавний инфаркт миокарда и гематокрит ниже 30% [6]. Пожилые пациенты, принимающие этот антикоагулянт, должны находиться под тщательным наблюдением, поскольку имеют высокий риск развития побочных эффектов. Об этом говорит и наше наблюдение.

Пациентка М., 77 лет, была доставлена бригадой скорой помощи в санпропускник клиники 15.03.2018 г. с жалобами на выраженную одышку, слабость, сердцебиение, кашель и кровохарканье в течении двух недель.

В юности часто болела ангинами, перенесла тонзилэктомию. Во время двух беременностей и родов подозревался порок сердца, но не обследовалась. В 2009 г. перенесла ишемический инсульт, тогда же была выявлена фибрилляция предсердий (ФП) и сочетанный митральный порок. В 2010 г. была оперирована — протезирование митрального клапана (двухстворчатый механический протез) с последующим назначением варфарина. МНО поддерживала на уровне 2–3, контролировала регулярно.

В 2017 г., после перенесенной транзиторной ишемической атаки, у неё резко ухудшилась память. МНО контролировала редко, дозу варфарина регулировала самостоятельно от 2,5 до 5 мг/сут. (МНО от 13.03.18 г. — 15,58).

Данные объективного осмотра: состояние тяжелое, заторможена, на вопросы отвечает с трудом, путает события и даты. Кожные покровы бледные, на коже туловища, рук и ног — множественные геморрагические высыпания: петехии, экхимозы. Наиболее крупные (Рисунок 1) — слева на животе с переходом на поясницу (до 20 см в диаметре), внутренней части левого бедра (до 15 см) и левого предплечья (до 8 см). На языке — гематома до 1,5 см в диаметре багрового цвета, возвышающаяся над поверхностью.

В легких дыхание везикулярное, ослабленное, 30 мин-1, в нижних отделах с двух сторон — мелкопузырчатые хрипы, в межлопаточной области — сухие хрипы. Деятельность сердца аритмичная, мелодия механического протеза, пульс 120 мин-1, дефицит до 40 мин-1, АД 140/80 мм рт.ст. Живот мягкий, болезненный в правом подреберье. Нижний край печени (перкуторно) — на уровне пупка. Отечность стоп, голеней. Больная госпитализирована в ОРИТ клиники.

Данные обследований: в анализе крови — анемия (Эр — 2.08 Т/л, Нв — 76 Г/л, Нт 21%), лейкоцитоз (15.9 Г/л), тромбоцитоз (748 Г/л), МНО — 12,4.



**Рисунок 1.** Обширная гематома в левом подреберье с переходом на поясницу

**Figure 1.** Extensive hematoma in the left hypochondrium with transition to the lower back

Диагностирована варфарининдуцированная коагулопатия. Терапия включала отмену варфарина, трансфузии свежемороженой плазмы, эритроцитарной массы, приём препаратов Викасол, Феррум Лек, борьбу с дыхательной (кислород) и сердечной (фуросемид, бисопролол, лизиноприл, дигоксин) недостаточностью. Ежедневный контроль МНО.

На фоне проводимой терапии, состояние больной улучшилось, кровохарканье и гематурия исчезли, уменьшились застойные явления в большом и малом кругах кровообращения, достигнута нормосистолия. В анализе крови от 20.03.2018 г.: Эр — 3,0 Т/л, Нб — 96 г/л, Нт — 30%, МНО — 1,92. Пациентка была переведена в отделение реабилитации, где под контролем МНО (в пределах 2-3) был возобновлён приём варфарина — вначале в дозе 2,5 мг, а затем 5 мг/сут.

В отделении больная осмотрена неврологом, выставлен диагноз: «Многоочаговое поражение головного мозга вследствие повторных кардиогенных эмболий с немymi лакунарными инфарктами, умеренными когнитивными расстройствами». На 12-е сутки пребывания в клинике, при уровне МНО 2,6, пациентка была выписана на амбулаторное лечение.

Перед выпиской была проведена беседа с её родственниками о важности соблюдения подобранной дозы варфарина, регулярного контроля МНО, приёма сопутствующих препаратов (бисопролола, дигоксина, лизиноприла, феррум лека) и регулярного наблюдения участковым персоналом.

Таким образом, мы наблюдали пожилую пациентку, у которой на фоне передозировки варфарином развился тяжёлый гипокоагуляционный синдром. Обязательным условием терапии варфарином является строгое соблюдение больным приема назначенной дозы препарата при регулярном контроле МНО [7]. При некорректном режиме дозирования или нарушении схемы приема может развиваться передозировка, чреватая тяжелыми, в том числе угрожающими жизни осложнениями, как случилось у нашей пациентки.

Кроме того, лечение пациентов пожилого возраста следует проводить с особыми предосторожностями, поскольку синтез факторов свертывания и печеночный метаболизм у них снижается, вследствие чего может наступить чрезмерный эффект от действия варфарина [3]. Кроме того, по мере старения человека нарастает и риск появления у него когнитивных нарушений, который особенно высок у лиц с ФП. Эта аритмия может привести к спаду познавательных способностей или даже к деменции различными механизмами, чаще всего — в результате инсульта. Помимо клинических инсультов, «немые» инсульты, часто наблюдающиеся при ФП, также могут приводить к развитию когнитивных нарушений [8]. Это подтверждается и в данном случае, по результатам

осмотра невролога у нашей пациентки выявлено «Многоочаговое поражение головного мозга вследствие повторных кардиогенных эмболий с немymi лакунарными инфарктами, умеренными когнитивными расстройствами».

Учитывая все вышеперечисленные факторы, терапия варфарином должна строго контролироваться лично пациентом, а при невозможности (алкоголизм, когнитивные расстройства, деменция) — родственниками либо соответствующим медицинским персоналом.

### Конфликт интересов/Conflict of interests

Авторы заявляют, что данная работа, её тема, предмет и содержание не затрагивают конкурирующих интересов/The authors state that this work, its theme, subject and content do not affect competing interests

### Список литературы/References:

1. Дземешкевич С.Л., Панченко Е.П. Антикоагулянтная терапия у пациентов с клапанными пороками сердца. Русский медицинский журнал. 2001; 10: 427.  
Dzemeshevich S.L., Panchenko Ye.P. Anticoagulant therapy in patients with valvular heart disease. Russian medical journal. 2001; 10: 427. [In Russian].
2. Кропачева Е.С., Панченко Е.П. Практические аспекты терапии варфарином. Медицина неотложных состояний. 2007; 1(8): 37-42.  
Kropacheva Ye.S., Panchenko Ye.P. Practical aspects of warfarin therapy. Medicine of emergency. 2007; 1(8): 37-42. [In Russian].
3. Кудряшова Б.А. Лечение оральными антикоагулянтами. Рекомендации Всероссийской ассоциации по изучению тромбозов, геморрагий и патологии сосудов имени А. Шмидта. М.: РКИ, Соверо пресс. 2004; 40 с.  
Kudryashova B.A. Treatment with oral anticoagulants. Recommendations of the All-Russian Association for the Study of Thrombosis, Hemorrhages and Vascular Pathology named after A. Schmidt. M.: RKI, Sovero press. 2004; 40 p. [In Russian].
4. Метелица В.И. Справочник по клинической фармакологии сердечно-сосудистых лекарственных средств. 2-е изд. М.: БИНОМ. СПб.: Невский Диалект. 2002; 926 с.  
Metelitsa V.I. Handbook of Clinical Pharmacology of Cardiovascular Drugs. 2nd ed. M.: BINOM. SPb.: Nevsky Dialect. 2002; 926 p. [In Russian].
5. Chakraverty R., Davidson S., Peggs K. et al. The incidence and cause of coagulopathies in an intensive care population. Br. J. Haematol. 1996; 93: 460-463.
6. Deloughery T.G. Hemorrhagic and Thrombotic Disorders in the Intensive Care Setting. In: Kitchens C.S., ed. Consultative Hemostasis and Thrombosis. W.B.: Saunders Company. 2004: 493-514.
7. Hylek E.M., Chang Y.C., Skates S.J. et al. Prospective study of the outcomes of ambulatory patients with excessive warfarin anticoagulation. Arch. Intern. Med. 2000; 160: 1612-1617.
8. Dagnes N., Chao T.F., Fenelon G. et al. Arrhythmias and cognitive function. Eur Heart J. 2018; 39(26): 2446-2447.

Ⓐ

Статья получена/Article received 31.08.2018 г.  
Принята к публикации/Adopted for publication  
24.10.2018 г.



