

Серии научно-практических рецензируемых журналов



Медицинский алфавит

№ 30 / 2022



CARDIOLOGY
EMERGENCY
medicine

MEDICAL ALPHABET
Russian Professional Medical Journal

Кардиология (4) Неотложная медицина



Научный сайт журнала
www.med-alfavit.com

Медицинский портал
издательства
www.medalfavit.ru

Издательство медицинской
литературы

ООО «Альфамед»
+7 (495) 616-48-00

medalfavit@mail.ru
Россия, 129515, Москва, а/я 94

Учредитель и главный редактор
издательства

Татьяна Владимировна Синица

Адрес редакции

Москва, ул. Академика
Королева, 13, стр. 1, оф. 720 Б

Главный редактор журнала
Сергей Сергеевич Петриков
д.м.н., проф., член-корр. РАН

Руководитель проекта
«Кардиология. Неотложная
медицина»

Татьяна Евгеньевна Чикмарева
medalfavit@bk.ru

Технический редактор
Александр Сергеевич Савельев

Руководитель отдела
продвижения, распространения
и выставочной деятельности
Борис Борисович Будович
medalfavit_pr@mail.ru

Журнал включен в перечень ВАК.
Публикуемые материалы могут
не отражать точку зрения редакции.
Исключительные (имущественные)
права с момента получения
материалов принадлежат редакции
журнала «Медицинский алфавит».
Любое воспроизведение материалов
и иллюстраций допускается
с письменного разрешения издателя
и указанием ссылки на журнал.
Редакция не несет ответственности
за содержание рекламных
материалов. К публикации
принимаются статьи, подготовленные
в соответствии с правилами редакции.
За точность сведений
об авторах, правильность цитат
и библиографических данных
ответственность несут авторы.
В научной электронной библиотеке
elibrary.ru доступны полные тексты
статей. Каждой статье присвоен
идентификатор цифрового
объекта DOI.

Журнал зарегистрирован
Министерством РФ по делам
печати, теле-, радиовещания
и средств массовых коммуникаций.
Свидетельство о регистрации
средства массовой информации
ПИ № 77–11514 от 04.01.2002.

Подписка: на портале
www.medalfavit.ru, e-mail: podpiska.ta@mail.ru, «Почта России»,
«Урал-Пресс» индекс 014517.

Периодичность: 35 выпусков в год.

Подписано в печать 16.12.2022.

Формат А4. Цена договорная.

© Медицинский алфавит, 2022

Содержание

- 7 Критерии сравнительной оценки эффективности лечения повторного инфаркта миокарда с подъемом сегмента ST
Г. А. Газарян, М. Н. Жижина, Я. В. Копытко, Л. Г. Тюрина, Г. А. Нефедова, Г. Г. Газарян, И. В. Захаров, К. А. Попугаев
- 12 Роль полиморфизма гена *AGTR1* в прогрессировании и развитии осложненной фибрилляции предсердий в сочетании с гипертонической болезнью
Л. Д. Хидирова, З. М. Осмиева
- 19 Анализ факторов риска развития фибрилляции предсердий при эндокринопатиях
М. В. Наумова, А. Р. Бабаева, С. И. Давыдов
- 24 Анализ приверженности амбулаторных кардиологов и пациентов программам реабилитации после коронарного шунтирования
Т. Н. Зверева, А. В. Бабичук, А. А. Потапенко, С. А. Помешкина, Ю. А. Аргунова
- 27 Коррекция гипоальбуминемии после кардиохирургических вмешательств у детей: какой уровень необходимо поддерживать?
В. В. Базылев, К. Т. Щеглова, Е. А. Швецова, А. И. Магилевец, М. П. Чупров
- 34 Роль микробиоценоза кишечника в патогенезе острого инфаркта миокарда
А. Ю. Букаевская, А. Т. Яковлев, Л. П. Кнышова
- 37 Влияние минигастрошунтирования по поводу морбидного ожирения на показатели углеводного обмена
М. И. Неймарк, А. А. Пантюшин, С. В. Жилин
- 41 Раннее начало вено-венозной гемодиализации в рамках терапии тяжелой сочетанной травмы (клиническое наблюдение)
П. А. Лончинский, Р. А. Черпаков, М. А. Логинов, В. С. Суряхин, А. В. Саликов
- 47 Полифармация как риск межлекарственного взаимодействия и возможная причина осложнений фармакотерапии в многопрофильном педиатрическом стационаре
С. С. Постников, М. Н. Костылева, А. Б. Строк, А. Н. Грацианская, Н. В. Теплова, А. Е. Ермилин
- 52 Подписка

Журнал «Медицинский алфавит» включен в перечень научных рецензируемых изданий, рекомендуемых Высшей аттестационной комиссией Минобрнауки России для опубликования основных научных результатов диссертаций на соискание ученых степеней кандидата и доктора наук (II квартал) по специальностям:

- 14.01.06 Психиатрия (медицинские науки);
- 14.03.09 Клиническая иммунология, аллергология (медицинские науки);
- 14.01.13 Лучевая диагностика, лучевая терапия (медицинские науки);
- 14.01.28 Гастроэнтерология (медицинские науки);
- 3.1.4 Акушерство и гинекология (медицинские науки);
- 3.1.6 Онкология, лучевая терапия (медицинские науки);
- 3.1.7 Стоматология (медицинские науки);
- 3.1.9 Хирургия (медицинские науки);
- 3.1.18 Внутренние болезни (медицинские науки);
- 3.1.20 Кардиология (медицинские науки);
- 3.1.23 Дерматовенерология (медицинские науки);
- 3.1.24 Неврология (медицинские науки);
- 3.1.27 Ревматология (медицинские науки);
- 3.1.29 Пульмонология (медицинские науки);
- 3.2.1 Гигиена (медицинские науки);
- 3.2.2 Эпидемиология (медицинские науки);

- 3.3.8 Клиническая лабораторная диагностика (медицинские науки);
- 3.1.2 Челюстно-лицевая хирургия (медицинские науки);
- 3.1.17 Психиатрия и наркология (медицинские науки);
- 3.1.19 Эндокринология (медицинские науки);
- 3.1.21 Педиатрия (медицинские науки);
- 3.1.22 Инфекционные болезни (медицинские науки);
- 3.1.25 Лучевая диагностика (медицинские науки);
- 3.1.30 Гастроэнтерология и диетология (медицинские науки);
- 3.1.33 Восстановительная медицина, спортивная медицина, лечебная физкультура, курортология и физиотерапия (медицинские науки).

В связи с продвижением контента журнала в международном научном сообществе и расширением его индексирования в наукометрических базах данных Scopus, Research4Life, WorldCat, Crossref и т.п., просим оформлять ссылки для цитирования строго по образцу.

Образец для цитирования: Остроумова О. Д., Аляутдинова И. А., Остроумова Т. М., Ебзеева Е. Ю., Павлева Е. Е. Выбор оптимальной стратегии церебропротекции у полиморбидного пациента, перенесшего инсульт. Медицинский алфавит. 2020 (2): 15–19. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2020-2-15-19>

Journal's Website

www.med-alphabet.com

Publishing House's Website

www.medalfavit.ru

Founder and Editor-in-Chief

Tatyana Siniitska

Alfmed Publishing

+7 (495) 616-4800

medalfavit@mail.ru

Box 94, Moscow, 129515, Russia

Editorial Office

Office 720, Bldg. 1, 13

Academician Korolev Str.,

Moscow, Russia

Editor-in-Chief

Sergey Petrikov

Corr. Member of RAS, Doctor

of Medical Sciences (habil.), Professor

'Cardiology. Emergency Medicine'

Project Manager

Tatyana Chikmarova

medalfavit@bk.ru

Technical Editor

Alexander Savelyev

Promotion and Distribution

Boris Budovich

medalfavit_pr@mail.ru

The Medical Alphabet is included into the list of scientific peer-reviewed periodicals recommended by the Higher Attestation Commission of the Ministry of Education and Science of Russia for publishing scientific results of dissertations for the degree of Candidate and Doctor of Sciences. Authors' materials do not necessarily reflect the opinion of the Editorial Office.

All exclusive (property) rights on materials printed belong to the Editorial Office from the time of their receipt. Any reproduction of materials is allowed with a reference to the Medical Alphabet after a written permission of the publisher. The Editorial Office is not responsible for the content of ads.

Only articles prepared in accordance with the Editorial Office's rules are accepted for publication. Authors are responsible for the accuracy of information, the correctness of citations and bibliographic data.

The full texts of our articles are available at elibrary.ru. DOI is assigned to each article.

Registered at the Federal Service for Supervision of Mass Media, Telecommunications, and Protection of Cultural Heritage. Registration ПИ № 77-11514 of 04.01.2002.

Frequency of publication: 35 issues per year.

Subscription: podpiska.ma@mail.ru
Free price.

Signed for press: 16 Decemder, 2022.
© 2022 Medical Alphabet

Contents

- 7 **Criteria for comparatively evaluating efficacy of treatment for recurrent ST segment elevation myocardial infarction**
G. A. Gazarian, M. N. Zhizhina, Ya. V. Kopytko, L. G. Tyurina., G. A. Nefedova, G. G. Gazarian, I. V. Zakharov, K. A. Popugaev
- 12 **Role of *AGTR1* gene polymorphism in progression and development of complications of atrial fibrillation in combination with hypertension disease**
L. D. Khidirova, Z. M. Osmieva
- 19 **Analysis of risk factors of atrial fibrillation in endocrinopathies**
M. V. Naumova, A. R. Babaeva, S. I. Davydov
- 24 **Analysis of compliance of ambulatory cardiologists and patients to rehabilitation programs after coronary artery bypass grafting**
T. N. Zvereva, A. V. Babichuk, A. A. Potapenko, S. A. Pomeschkina, Yu. A. Argunova
- 28 **Correction of hypoalbuminemia after cardiac surgery in children: What level needs to be maintained?**
V. V. Bazylev, K. T. Shcheglova, E. A. Shvetsova, A. I. Magilevets, M. P. Chuprov
- 34 **Role of intestinal microbiocenosis in pathogenesis of acute myocardial infarction**
A. Yu. Bukaevskaya, A. T. Yakovlev, L. P. Knyshova
- 37 **Effect of mini-gastric bypass surgery for morbid obesity on indicators of carbohydrate metabolism**
M. I. Neymark, A. A. Pantyushin, S. V. Zhilin
- 41 **Early onset of veno-venous hemodiafiltration in treatment of severe combined trauma (clinical observation)**
P. A. Lonchinsky, R. A. Cherpakov, M. A. Loginov, V. S. Suryakhin, A. V. Salikov
- 47 **Polypharmacy as risk factor of interdrug interactions and possible cause of pharmacotherapy complications in multidisciplinary pediatric hospital**
S. S. Postnikov, M. N. Kostyleva, A. B. Strok, A. N. Gratzianskaya, N. V. Teplova, A. E. Ermilin
- 52 **Subscription**

The Medical Alphabet is included into the list of scientific peer-reviewed periodicals recommended by the Higher Attestation Commission of the Ministry of Education and Science of Russia for publishing scientific results of dissertations for the degree of PhD and Doctor of Sciences (II q) in the following specialties:

- 14.01.06 Psychiatry (Medical sciences);
- 14.03.09 Clinical Immunology, Allergology (Medical sciences);
- 14.01.13 Radiation Diagnostics, Radiation Therapy (Medical sciences);
- 14.01.28 Gastroenterology (Medical sciences);
- 3.1.4 Obstetrics and Gynecology (Medical sciences);
- 3.1.6 Oncology, radiation therapy (Medical sciences);
- 3.1.7 Dentistry (Medical sciences);
- 3.1.9 Surgery (Medical sciences);
- 3.1.18 Internal medicine (Medical sciences);
- 3.1.20 Cardiology (Medical sciences);
- 3.1.23 Dermatovenereology (Medical sciences);
- 3.1.24 Neurology (Medical sciences);
- 3.1.27 Rheumatology (Medical sciences);
- 3.1.29 Pulmonology (Medical sciences);
- 3.2.1 Hygiene (Medical sciences);
- 3.2.2 Epidemiology (Medical sciences);

- 3.3.8 Clinical Laboratory Diagnostics (Medical sciences);
- 3.1.2 Oral and Maxillofacial Surgery (Medical sciences);
- 3.1.17 Psychiatry and Narcology (Medical sciences);
- 3.1.19 Endocrinology (Medical sciences);
- 3.1.21 Pediatrics (Medical sciences);
- 3.1.22 Infectious Diseases (Medical sciences);
- 3.1.25 Radiation Diagnostics (Medical sciences);
- 3.1.30 Gastroenterology and Dietology (Medical sciences);
- 3.1.33 Rehabilitation Medicine, Sports Medicine, Exercise Therapy, Balneology and Physiotherapy (Medical sciences);

Due to promotion of the journal's content in the international scientific community and indexing it in scientific databases i.e., Scopus, Research4Life, WorldCat, Crossref, etc., we ask authors to provide links for citations according to the sample.

Citation sample: Ostroumova O.D., Alyautdinova I.A., Ostroumova T.M., Ebzeeva E. Yu., Pavleeva E.E. Choosing the optimal strategy for cerebroprotection in a polymorbid stroke patient. Medical alphabet. 2020 (2): 15–19. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2020-2-15-19>

Главный редактор журнала

Петриков Сергей Сергеевич, д.м.н., проф., член-корр. РАН,
директор ГБУЗ «НИИ скорой помощи им. Н.В. Склифосовского ДЗМ» (Москва)

Редакционный совет журнала

Акимкин Василий Геннадьевич («Эпидемиология, инфекционные болезни, гигиена»), д.м.н., проф., акад. РАН, директор ФБУН «ЦНИИ эпидемиологии» Роспотребнадзора (Москва)

Артамонова Елена Владимировна («Диагностика и онкотерапия»), д.м.н., проф., НИИ клинической онкологии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава РФ (Москва)

Бабаева Аида Руфатовна («Ревматология в общей врачебной практике»), д.м.н., проф., кафедра факультетской терапии ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздрава РФ (Волгоград)

Балан Вера Ефимовна («Современная гинекология»), д.м.н., проф., вице-президент Российской ассоциации по менопаузе, ГБУЗ МО «Московский областной НИИ акушерства и гинекологии» (Москва)

Барбараш Ольга Леонидовна («Коморбидные состояния»), д.м.н., проф., ФГБНУ «НИИ комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний» (г. Кемерово)

Берестень Наталья Федоровна («Современная функциональная диагностика»), д.м.н., проф., кафедра клинической физиологии и функциональной диагностики Академического образовательного центра фундаментальной и трансляционной медицины ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава РФ (Москва)

Голубев Валерий Леонидович («Неврология и психиатрия»), д.м.н., проф., кафедра нервных болезней ФППОВ ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава РФ (Москва)

Евдокимов Евгений Александрович («Неотложная медицина»), д.м.н., проф., заслуженный врач РФ, зав. кафедрой анестезиологии и неотложной медицины ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России (Москва)

Круглова Лариса Сергеевна («Дерматология»), д.м.н., проф., ФГБУ ДПО «Центральная государственная медицинская академия» Управления делами Президента РФ (Москва)

Кузнецова Ирина Всеволодовна («Современная гинекология»), д.м.н., проф., кафедра акушерства и гинекологии № 1 лечебного факультета ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава РФ (Москва)

Кулаков Анатолий Алексеевич («Стоматология»), д.м.н., проф., акад. РАН, отделение клинической и экспериментальной имплантологии ФГБУ НМИЦ «ЦНИИ стоматологии и челюстно-лицевой хирургии» Минздрава РФ (Москва)

Минушкин Олег Николаевич («Практическая гастроэнтерология»), д.м.н., проф., зав. кафедрой терапии и гастроэнтерологии ФГБУ ДПО «Центральная государственная медицинская академия» Управления делами Президента России (Москва)

Орлова Наталья Васильевна («Современная поликлиника»), д.м.н., проф., кафедра поликлинической терапии лечебного факультета ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава РФ (Москва)

Остроумова Ольга Дмитриевна, д.м.н., проф., зав. кафедрой терапии и полиморбидной патологии ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава РФ (Москва)

Падюков Леонид Николаевич, проф. отделения ревматологии медицинского отдела Каролинского института (г. Стокгольм, Швеция)

Сандриков Валерий Александрович, акад. РАН, ФГБНУ «Российский научный центр хирургии им. акад. Б.В. Петровского» (Москва)

Щербо Сергей Николаевич («Современная лаборатория»), д.м.н., проф., ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов» (Москва)

Редакционная коллегия серий «Кардиология», «Неотложная медицина»

Серия «Неотложная медицина»

Главный редактор серии **Евдокимов Е. А.**, д.м.н., проф.
Зам. главного редактора **Бутров А. В.**, д.м.н., проф. (Москва)
Научный редактор **Проценко Д. Н.**, к.м.н. (Москва)

Агаджанян В. В., д.м.н., проф., акад. РАЕН (г. Ленинск-Кузнецкий)

Братищев И. В., врач (Москва)

Васильков В. Г., д.м.н., проф. (г. Пенза)

Ветшева М. С., д.м.н., проф. (Москва)

Власенко А. В., д.м.н., проф. (Москва)

Грицан А. И., д.м.н., проф. (г. Красноярск)

Гуляев А. А., д.м.н., проф. (Москва)

Древаль О. Н., д.м.н., проф. (Москва)

Карпун Н. А., д.м.н., доцент (Москва)

Крюков А. И., д.м.н., проф. (Москва)

Козлов И. А., д.м.н., проф. (Москва)

Кондратьев А. Н., д.м.н., проф. (Санкт-Петербург)

Пасечник И. Н., д.м.н., проф. (Москва)

Плавунов Н. Ф., д.м.н., проф. (Москва)

Радужкевич В. Л., д.м.н., проф. (г. Воронеж)

Рошаль Л. М., д.м.н., проф. (Москва)

Руденко М. В., к.м.н. (Москва)

Свиридов С. В., д.м.н., проф. (Москва)

Царенко С. В., д.м.н., проф. (Москва)

Серия «Кардиология»

Аверин Е. Е., д.м.н., член-корр. РАЕ (Москва)

Бубнова М. Г., д.м.н., проф. (Москва)

Верткин А. Л., д.м.н., проф. (Москва)

Воробьева Н. М., д.м.н. (Москва)

Гиляревский С. Р., д.м.н., проф. (Москва)

Жернакова Ю. В., д.м.н. (Москва)

Ломакин Н. В., д.м.н., проф. (Москва)

Макаров Л. М., д.м.н., проф. (Москва)

Михин В. П., д.м.н., проф. (г. Курск)

Остроумова О. Д., д.м.н., проф. (Москва)

Стрюк Р. И., д.м.н., проф. (Москва)

Теплова Н. В., д.м.н., доцент (Москва)

Цыганкова О. В., д.м.н., проф. (г. Новосибирск)

Чесникова А. И., д.м.н., проф. (г. Ростов-на-Дону)

Editor-in-Chief

Petrikov S.S., doctor of medical sciences (habil.), professor,
director of Research Institute of Emergency Care n.a. N.V. Sklifosovsky (Moscow, Russia)

Editorial Board

Akimkin V.G. (*Epidemiology, Infectious diseases, Hygiene*),
DMSci (habil.), professor, RASci acad., Central Research
Institute of Epidemiology (Moscow, Russia)

Artamonova E.V. (*Diagnostics and Oncotherapy*),
DMSci (habil.), professor, National Medical Research
Centre of Oncology n.a. N.N. Blokhin (Moscow, Russia)

Babaeva A.R. (*Rheumatology*), DMSci (habil.), professor,
Volgograd State Medical University (Volgograd, Russia)

Balan V.E. (*Modern Gynecology*), DMSci (habil.),
professor, Vice President of the Russian Menopause
Association, Moscow Regional Research Institute for
Obstetrics and Gynecology (Moscow, Russia)

Barbarash O.L. (*Comorbid Conditions*), DMSci (habil.),
professor, Research Institute for Complex Problems of
Cardiovascular Diseases (Kemerovo, Russia)

Beresten N.F. (*Modern Functional Diagnostics*),
DMSci (habil.), professor, Russian Medical Academy
for Continuing Professional Education (Moscow, Russia)

Golubev V.L. (*Neurology and Psychiatry*), DMSci (habil.),
professor, First Moscow State Medical University n.a.
I.M. Sechenov (Moscow, Russia)

Evdokimov E.A. (*Emergency Medicine*), DMSci (habil.),
professor, Russian Medical Academy for Continuing
Professional Education (Moscow, Russia)

Kruglova I.S. (*Dermatology*), DMSci (habil.), professor,
Central State Medical Academy of the Administrative
Department of the President of Russia (Moscow, Russia)

Kuznetsova I.V. (*Modern Gynecology*), DMSci (habil.),
professor, First Moscow State Medical University
n.a. I.M. Sechenov (Moscow, Russia)

Kulakov A.A. (*Dentistry*), DMSci (habil.), professor, RASci
corr. member, Central Research Institute of Dental and
Maxillofacial Surgery (Moscow, Russia)

Minushkin O.N. (*Practical Gastroenterology*),
DMSci (habil.), professor, Central State Medical Academy
of the Administrative Department of the President of
Russia (Moscow, Russia)

Orlova N.V. (*Modern Polyclinic*), DMSci (habil.), professor,
Russian National Research Medical University n.a.
N.I. Pirogov (Moscow, Russia)

Ostroumova O.D., DMSci (habil.), professor, Russian
Medical Academy for Continuing Professional Education
(Moscow, Russia)

Padyukov L.N., professor, Karolinska Institute (Stockholm,
Sweden)

Sandrikov V.A., RASci acad., Russian Scientific Centre
for Surgery n.a. acad. B.V. Petrovsky (Moscow, Russia)

Scherbo S.N. (*Modern Laboratory*), DMSci (habil.),
professor, Peoples' Friendship University of Russia (Moscow,
Russia)

Editorial Board 'Cardiology', 'Emergency Medicine' series

Emergency Medicine

Editor-in-Chief **Evdokimov E.A.**, DMSci (habil.), professor
Deputy editor **Butrov A.V.**, DMSci (habil.), professor
Science editor **Protsenko D.N.**, MD, PhD, asst. professor

Aghajanian V.V., DMSci (habil.), professor, RANS corr. member

Bratishchev I.V., DMSci (habil.), professor

Vasil'kov V.G., DMSci (habil.), professor

Vetshayeva M.S., DMSci (habil.), professor

Vlasenko A.V., DMSci (habil.), professor

Gritsan A.I., DMSci (habil.), professor

Gulyaev A.A., DMSci (habil.), professor

Dreval O.N., DMSci (habil.), professor

Karpun N.A. DM Sci (habil.), associate professor,

Kryukov A.I., DMSci (habil.), professor

Kozlov I.A., DMSci (habil.), professor

Kondratyev A.N., DMSci (habil.), professor

Pasechnik I.N., DMSci (habil.), professor

Plavunov N.F., DMSci (habil.)

Radushkevich V.L., DMSci (habil.), professor

Roshal L.M., DMSci (habil.), professor

Rudenko M.V., MD, PhD

Sviridov S.V., DMSci (habil.), professor

Tzarenko S.V., DMSci (habil.), professor

Cardiology

Averin E.E., DMSci (habil.), professor

Bubnova M.G., DMSci (habil.), professor

Vyorkin A.L., DMSci (habil.), professor

Vorobieva N.M., MD, PhD

Gilyarevsky S.R., DMSci (habil.), professor

Zhernakova Yu.V., DMSci (habil.)

Lomakin N.V., DMSci (habil.), professor

Makarov L.M., DMSci (habil.), professor

Mikhin V.P., DMSci (habil.), professor

Ostroumova O.D., DMSci (habil.), professor

Stryuk R.I., DMSci (habil.), professor

Teplova N.V., DMSci (habil.), associate professor

Tsygankova O.V., DMSci (habil.), professor

Chesnikova A.I., DMSci (habil.), professor

Критерии сравнительной оценки эффективности лечения повторного инфаркта миокарда с подъемом сегмента ST

Г. А. Газарян, М. Н. Жижина, Я. В. Копытко, Л. Г. Тюрина, Г. А. Нефедова, Г. Г. Газарян, И. В. Захаров, К. А. Попугаев

ГБУЗ г. Москвы «Научно-исследовательский институт скорой помощи имени Н. В. Склифосовского Департамента здравоохранения Москвы»

РЕЗЮМЕ

Одним из убедительных критериев эффективности лечения инфаркта миокарда с подъемом сегмента ST (ИМнСТ) считается госпитальная летальность. Среди предикторов риска смерти (РС) наиболее весомым является возраст старше 75 лет. Целью данной работы явилась сравнительная оценка эффективности лечения больных с повторным ИМнСТ с учетом госпитальной летальности в сопоставлении с исходным РС и (или) возрастом старше 75 лет в разные периоды с 2008 по 2017 год. Обследовано 743 пациента с повторным ИМнСТ, госпитализированных в институт с 2008 по 2017 год. Первую группу составили 312 больных, госпитализированных с 2008 по 2011 год, из них 51 – лица старше 75 лет, ЧКВ в первые 12 и 12–72 часа выполнены в 71 и 51 случаях; вторую группу – 157 больных с 2012 по 2014 год, 40 из них старше 75 лет, ранние и отсроченные ЧКВ – 57 и 32, и третью группу – 263 пациента с 2015 по 2017 год, старше 75 лет – 128, ранние и отсроченные ЧКВ – 82 и 80 соответственно. Исходный РС определяли по шкале TIMI. За 10 лет количество первичных ЧКВ возросло с 39% в первом периоде до 62% в третьем, у больных старше 75 лет – с 3 до 32%. Применение отсроченных ЧКВ позволило удвоить общее их количество. При этом, хотя частота ангиографического успеха оставалась без изменений, снижения госпитальной летальности не последовало. Объяснение этому кроется в увеличении соотношения госпитализированных старше 75 лет и более высоких показателях летальности по сравнению с лицами младше 75 лет. Так, в старшей возрастной группе исходный РС составил 7,5 балла или 25,0% по TIMI, летальность – 18,3%, с учетом применения ЧКВ и в их отсутствии – 11,6 и 25,2%; среди больных младше 75 лет эти показатели оказались в 2 раза ниже: исходный РС – 5 баллов, или 12,5%, летальность: 9,6, 6,5 и 12,5% соответственно. В этой связи при увеличении количества госпитализированных старше 75 лет большее число выполненных ЧКВ, ассоциируемое с повышением эффективности лечения, может не сопровождаться снижением госпитальной летальности. При одних и тех же показателях эффективность лечения выше среди больных с более высоким РС. Сокращение летальности, пропорциональное исходному РС в разных возрастных группах, свидетельствует о результатах вмешательств схожих по своей эффективности. Приведенные данные свидетельствуют, что госпитальная летальность с учетом исходного РС и (или) возраста старше 75 лет позволяет более объективно оценить эффективность лечения ИМнСТ, наметить пути ее повышения посредством использования ЧКВ при поздней госпитализации по аналогии с ранними процедурами, применяемыми без возрастных ограничений.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: повторный инфаркт миокарда, чрескожные коронарные вмешательства, реперфузионная терапия, возраст старше 75 лет.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Criteria for comparatively evaluating efficacy of treatment for recurrent ST segment elevation myocardial infarction

G. A. Gazarian, M. N. Zhizhina, Ya. V. Kopytko, L. G. Tyurina., G. A. Nefedova, G. G. Gazarian, I. V. Zakharov, K. A. Popugaev

Research Institute for Emergency Medicine n.a. N. V. Sklifosovsky, Moscow, Russia

SUMMARY

Hospital mortality rate is considered one of the convincing criteria to assess the efficacy of the treatment for ST-elevation myocardial infarction (STEMI). Among the predictors of the mortality risk (MR), the age over 75 years is the most significant one. The aim of the study was to comparatively assess the treatment efficacy in patients with recurrent STEMI considering the hospital mortality with regard to the baseline MR and/or the age over 75 years in different timeframes in the period from 2008 to 2017. We studied 743 patients with recurrent STEMI admitted at our Institute clinic in the period from 2008 to 2017. The first group consisted of 312 patients hospitalized from 2008 to 2011; 51 of them were over 75 years old. PCI was performed in 71 and 51 cases in the first 12 and 12–72 hours, respectively. The second group included 157 patients who were admitted in the period from 2012 to 2014; 40 of them were over 75 years old, early and delayed PCIs were performed in 57 and 32 patients, respectively. And the third group consisted of 263 patients admitted from 2015 to 2017, among whom 128 patients were over 75 years old; early and delayed PCIs were performed to 82 and 80 patients, respectively. Baseline MR was determined by TIMI. Over 10 years, the number of primary PCIs had increased from 39% in the first period to 62% in the third one, and from 3% to 32% in patients older than 75 years old. The use of delayed PCI had doubled their total number. Meanwhile, although the angiographic success rate remained unchanged, there was no decrease in hospital mortality. The explanation for this lies in the increased proportion of the hospitalized patients over 75 years of age and higher mortality rates compared to those younger 75 years of age. So, in the older age group, the baseline MR was scored 7.5 or made 25% by TIMI, the mortality was 18.3%, making 11.6% and 25.2% when the PCI performance and non-performance were taken into account. These figures were 2 times lower among patients younger 75 years of age: initial MR was scored 5 making 12.5% by TIMI; mortality was 9.6, 6.5 and 12.5% for PCI and non-PCI cases, respectively. In this regard, with an increase in the number of hospitalized patients over 75 years of age, a higher number of PCIs performed, which was considered as associated with an increased treatment efficacy, may have not been accompanied by a decrease in hospital mortality. With similar evaluated parameters, the treatment efficacy turns to be higher among the patients with higher MR. The mortality reduction proportional to the baseline MR in different age groups indicates the results of interventions that are similar in their efficacy. These data indicate that the hospital mortality assessment with taking into account the baseline MR and/or age over 75 years, makes it possible to assess the efficacy of treatment for STEMI more objectively, to outline the ways for increasing its efficacy by using PCI in late admission, similar to that in early procedures used without age restrictions.

KEYWORDS: recurrent myocardial infarction, percutaneous coronary interventions, reperfusion therapy, age over 75 years.

CONFLICT OF INTEREST. The authors declare no conflict of interest.

С внедрением в практику механической реперфузии эффективность лечения больных инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST (ИМпST) значительно повысилась [1, 2]. Одним из убедительных критериев ее оценки считается госпитальная летальность. Восстановление инфаркт-связанной артерии (ИСА) является основным компонентом лечения, однако обязательное его применение ограничивается первыми 12 часами, значительная же часть больных, чаще старших возрастных групп, госпитализируется в более поздние сроки. В отсутствие реперфузионной терапии (РТ) смертность соответствует оцениваемому по шкале TIMI, исходному риску, варьирующему в широких пределах [3–5]. Наиболее весомым предиктором риска смерти (РС) является возраст старше 75 лет. Он значительно чаще сочетается с сопутствующей патологией, осложненным течением ИМ и другими факторами, в еще большей мере повышающими РС [3]. Хотя высокий РС определяет приоритетность больных к РТ, первичные чрескожные коронарные вмешательства (ЧКВ) у лиц старше 75 лет ранее выполнялись редко, результаты были менее предпочтительны, чем в других возрастных группах [6, 7]. Они стали применяться чаще после введения федеральных стандартов, не предусматривающих возрастных ограничений, однако в сроки позднее первых 12 часов первичные ЧКВ и в настоящее время используются реже, чем среди лиц младше 75 лет. Вместе с тем соотношение госпитализированных старшей возрастной группы может значительно меняться во времени и существенно отличаться в разных клиниках [8, 9]. Так, в НИИ СП имени Н. В. Склифосовского за последние годы количество поступивших старше 75 лет с повторным ИМпST увеличилось в несколько раз. В этой связи практическую

Таблица 1

Частота предикторов РС по TIMI у больных повторным ИМпST, госпитализированных в разные периоды с 2008 по 2017 год (n = 743)

Показатели	1-й период (2008–2011), n = 313	2-й период (2011–2014), n = 167	3-й период (2015–2017), n = 263	p
Возраст 65–75 лет, n (%)	86–27%	33–20%	42–16%	0,0030 0,3790
Возраст > 75 лет, n (%)	51–16%	40–24%	128–49%	0,0001 0,0600
АГ/САД/ИБС, n (%)	313–100%	167–100%	263–100%	
Подъем сегмента ST в V _{2–6} , n (%)	180–58%	95–57%	158–60%	0,7560
ОСН (по Killip) II–IV ст., n (%)	183–58%	104–62%	181–69%	0,0400 0,0130
САД < 100 мм рт. ст., n (%)	26–8%	18–11%	50–19%	0,0001 0,0320
ЧСС > 100 уд./мин, n (%)	55–18%	58–23%	93–35%	0,0001
Вес < 67 кг, n (%)	25–8%	19–11%	30–11%	0,3090
Без РТ в первые 12 ч, n (%)	191–60%	78–46%	101–38%	0,0001 0,1090

Примечание: достоверность различий по сравнению с первым и вторым периодом; p < 0,05.

значимость приобретает анализ результативности первичных ЧКВ с учетом госпитализированных старше 75 лет, влияния этого фактора на летальность при различных стратегиях лечения, в том числе при поздней госпитализации. В рандомизированных исследованиях этой проблеме уделяется недостаточное внимание, в частности преимущественно включаются пациенты с низким РС, в то время как в рутинной практике среди госпитализированных в поздние сроки преобладают больные высокого РС, часто лица старше 75 лет.

Целью данной работы явилась сравнительная оценка эффективности лечения больных с повторным ИМпST с учетом госпитальной летальности в сопоставлении с исходным РС и (или) возрастом старше 75 лет в разные периоды с 2008 по 2017 год.

Материалы и методы

Обследовано 743 пациента с повторным ИМпST, госпитализированных в отделение неотложной кардиологии НИИ СП имени Н. В. Склифосовского с 2008 по 2017 год. Критериями не включения были проведенная тромболитическая терапия и фракция выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ), по данным Эхо-КГ, превышающая 45 %. Возраст пациентов: 35–95 лет. Диагноз повторного ИМпST ставился на основании анамнеза, ЭКГ-изменений, гиперферментемии и нарушений сократимости ЛЖ. Экстренная коронарография выполнена 568 больным, из них у 253 – при поздней госпитализации. ЧКВ в первые 12 часов и через 12–72 часа применены у 210 и 163 соответственно. Первую группу составили 312 больных, госпитализированных с 2008 по 2011 год, из которых 51 составили лица старше 75 лет, ранние и отсроченные ЧКВ выполнены в 71 и 51 случае соответственно; вторую группу – 157 больных с 2012 по 2014 год, 40 из них старше 75 лет, ранние и отсроченные ЧКВ – 57 и 32 соответственно, и третью группу – 263 пациента, госпитализированных с 2015 по 2017 год, старше 75 лет – 128, ранние и отсроченные ЧКВ – 82 и 80 соответственно. Ангиографический успех оценивали по финальному кровотоку TIMI 3 в ИСА. Исходный РС определяли количественно по шкале TIMI [3]. Общую и локальную сократимость ЛЖ оценивали методом эхокардиографии. По данным аутопсии у 30 умерших с ЧКВ и 60 без РТ, определяли состояние основных коронарных артерий, площадь свежего инфаркта и рубцовых изменений, непосредственную причину смерти.

Результаты и обсуждение

В первом периоде с 2008 по 2011 год наиболее весомый предиктор РС – возраст старше 75 лет имел место у 51 (16 %) из 313 больных (табл. 1). Перенесенный ранее ИМ сочетался с артериальной гипертензией (АГ), нередко сахарным диабетом (СД). У 180 (58 %) больных имел место подъем сегмента ST в грудных отведениях, свидетельствующий о свежем инфаркте передней локализации; у остальных ЭКГ-изменения ассоциировались с поражением миокарда в нижне-перегородочной зоне

и ранее перенесенного переднего. У 183 (58 %) больных проявления острой сердечной недостаточности (ОСН) сочетались с тахикардией в 53 (18 %) случаях и уровнем систолического АД менее 100 мм рт. ст. – в 26 (8 %). РС составил в среднем 5,3 балла, или 13 %, по TIMI. Половину больных составили лица с исходно высоким РС.

По данным коронарографии, выполненной у 211 (68 %) больных, в качестве ИСА передняя межжелудочковая ветвь (ПМЖВ), правая коронарная артерия (ПКА), огибающая ветвь (ОВ) были определены в 105 (50 %), 78 (37 %) и 28 (13 %) наблюдениях соответственно. Частота окклюзий и субокклюзий в ИСА достигала 90 %: в первые 12 часов превалировала окклюзия, через 12–72 часа соотношение окклюзий и субокклюзий выравнивалось. Трех-, двух- и однососудистое поражение КА было выявлено в 85, 12 и 3 % наблюдений соответственно.

Первичные ЧКВ, в том числе отсроченные, применены у 122 (39 %) больных, из них в возрасте старше 75 лет только у 9 (3 %). У пациентов с клинически наиболее значимой ПМЖВ они выполнялись значительно реже, чем с инфаркт-связанной ПКА и ОВ – в 41, 70 и 61 % случаев соответственно. Соотношение больных с восстановленной ПМЖВ, ПКА и ОВ составило 43 (35 %), 62 (51 %) и 17 (14 %). Вмешательства при поздней госпитализации составили 42 % от общего их количества. У подавляющего большинства больных нарушения локальной сократимости определялись в бассейнах разных КА, одной из которых являлась ПМЖВ. Исходная ФВ ЛЖ в среднем составил 40 %.

Ангиографический успех после ранних ЧКВ констатирован у 87 % больных, с учетом возраста старше и младше 75 лет: 79 и 91 % соответственно. ЭКГ-признаки реперфузии определялись реже. Успешное применение первичных ЧКВ предотвращало прогрессирование дисфункции ЛЖ. В период стационарного лечения умерло 8 больных, у половины из них применению ЧКВ предшествовала нестабильность гемодинамики. Финальный кровоток в ИСА в шести наблюдениях соответствовал TIMI 1, в двух – TIMI 2. У всех умерших имело место трехсосудистое поражение КА. Летальность составила 6,6 %, с учетом возраста старше и младше 75 лет – 11,1 и 6,2 %, с учетом ранних и отсроченных вмешательств – 7,0 и 5,9 % соответственно (табл. 2, 3). В 5 из 8 наблюдений, в том числе у больных без гипотонии перед процедурой, летальные исходы имели место в первые сутки после вмешательств. Непосредственной причиной смерти являлся нарастающий отек легких.

У больных без ЧКВ дисфункция ЛЖ прогрессировала. Среди выживших ФВ ЛЖ составила в среднем 37 %. В период стационарного лечения умерло 27 больных, госпитализированных преимущественно позднее первых 12 часов. Летальность составила 14,1 %, с учетом возраста старше и младше 75 лет – 19,0 и 12,8 %. У шести смерть наступила в течение 30–60 минут от поступления, еще у девяти – в первые сутки. У остальных 12 – в последующие дни лечения. Наиболее частыми причинами смерти являлись кардиогенный шок и нарастающий отек легких. Госпитальная летальность среди 311 больных,

пролеченных в первом периоде, составила в среднем 11,2 %, с учетом возраста старше и младше 75 лет – 17,6 и 9,9 % соответственно.

Во втором периоде с 2012 по 2014 год старческий возраст имел место у 40 из 167 больных, соотношение его по сравнению с первым периодом возросло с 16 до 24 %. (табл. 1). Различия в частоте остальных предикторов выявлено не было. РС в среднем составил 5,7 балла, или 15 % по шкале TIMI. По данным коронарографии, выполненной у 128 больных, различий в соотношениях инфаркт-связанной ПМЖВ, ПКА и ОВ, степени поражения ИСА и коронарного русла, по сравнению с первой группой, выявлено не было. Отсутствовали различия

Таблица 2
Количество выполненных ЧКВ и летальность у больных с повторным ИМпСТ с учетом применения и без РТ за периоды с 2008 по 2017 год (n = 743)

Показатели	1-й период (2008–2011), n = 313	2-й период (2011–2014), n = 167	3-й период (2015–2017), n = 263	p
Исходный РС, баллы (%)	5,3–12,0%	5,6–15,0%	7,0–22,0%	
Количество ЧКВ, n (%)	122,0–39,0%	89,0–53,0%	162,0–62,0%	0,0001
Количество ЧКВ среди лиц > 75 лет, n (%)	9,0–3,0%	19,0–11,0%	84,0–32,0%	0,0001
Летальность у больных с ЧКВ, n (%)	8,0–6,6%	8,0–9,0%	14,0–8,6%	0,7590
Летальность у больных без ЧКВ, n (%)	27,0–14,1%	15,0–19,2%	18,0–17,8%	0,5160
Летальность общая, n (%)	35,0–11,2%	23,0–13,8%	32,0–12,2%	0,7090

Примечание: достоверность различий по сравнению с первым и вторым периодом; p < 0,05.

Таблица 3
Летальность у больных повторным ИМпСТ с учетом возраста более и менее 75 лет за периоды с 2008 по 2017 год (n = 743)

Показатели	1-й период (2008–2011), n = 313	2-й период (2011–2014), n = 167	3-й период (2015–2017), n = 263	Все (2008–2017), n = 743
Летальность у больных < 75 лет с ЧКВ, n (%)	7,0–6,2%	5,0–7,1%	5,0–6,4%	17,0–6,5%
Летальность у больных > 75 лет с ЧКВ, n (%)	1,0–11,1%	3,0–15,8%	9,0–10,7%	13,0–11,6%
Летальность у больных < 75 лет без ЧКВ, n (%)	19,0–12,8%	9,0–15,8%	5,0–8,8%	33,0–12,5%
Летальность у больных > 75 лет без ЧКВ, n (%)	8,0–19,0%	6,0–28,6%	13,0–29,5% p = 0,047	27–25,2% p = 0,019
Летальность у больных < 75 лет, n (%)	26,0–10,0%	14,0–11,0%	10,0–7,4%	50,0–9,6%
Летальность у больных > 75 лет, n (%)	9,0–17,6%	9,0–22,5%	22–17,1% p = 0,050	40–18,3% p = 0,005

Примечание: достоверность различий с учетом возраста старше и младше 75 лет; p < 0,05.

и в сократительной функции ЛЖ. Первичные ЧКВ выполнялись чаще, чем в первом периоде, количество их возросло с 39 до 53 %, чаще они применялись и у больных старше 75 лет – в 11 и 3 % случаев соответственно. Соотношение ранних и отсроченных ЧКВ составило 64 и 36 %. Как и в первом периоде ЧКВ на ИСА, ПМЖВ составила треть, ПКА – половину от общего числа вмешательств. Различия отсутствовали и в достижении ангиографического успеха. В период стационарного лечения умерло 8 больных. Летальность после ЧКВ составила 9 %, с учетом возраста старше и младше 75 лет – 15,8 и 7,1 %, с учетом ранних и отсроченных вмешательств – 10,5 и 6,3 % соответственно. Финальный кровоток ИСА в шести наблюдениях соответствовал TIMI 1, в двух – TIMI 2. Как и в первом периоде, в половине наблюдений применению ЧКВ предшествовала нестабильность гемодинамики. Половина летальных исходов пришлась на первые сутки. В отсутствии РТ в период стационарного лечения умерло 15 больных, летальность составила 19,2 %, с учетом возраста старше и младше 75 лет – 28,6 и 15,8 % соответственно (табл. 2, 3). Как и в первом периоде, у всех умерших исходное состояние было крайне тяжелым. Наиболее частой причиной смерти являлись кардиогенный шок и нарастающий отек легких. Госпитальная летальность среди 167 больных, пролеченных во втором периоде, составила в среднем 13,8 %, с учетом возраста старше и младше 75 лет – 22,5 и 11,0 % соответственно.

В третьем периоде, с 2015 по 2017 год, были выявлены существенные различия. Соотношение больных старше 75 лет возросло в 3 раза, оно составило 49 % (табл. 1). Чаще выявлялись и более выраженные проявления ОН, исходный РС возрос до 7 баллов, или 22 % по шкале TIMI. Подавляющее большинство больных оказалось с исходно высоким риском, зачастую достигающего верхнего своего уровня. Значительно повысилось и количество выполненных ЧКВ, оно достигло 62 %, а среди лиц старше 75 лет – 32 %. Соотношение ранних и экстренно отсроченных ЧКВ оказалось идентичным. В период стационарного лечения умерло 14 больных. Летальность составила 8,6 %, с учетом возраста старше и младше 75 лет – 10,7 и 6,4 %, с учетом ранних и отсроченных ЧКВ – 13,4 и 3,8 % соответственно (табл. 2, 3). Финальный кровоток в восьми случаях соответствовал TIMI 1, в четырех и двух – TIMI 2 и 3 соответственно. Применению ЧКВ более чем в половине наблюдений предшествовали выраженные проявления ОН с нестабильностью гемодинамики. Половина летальных исходов, в том числе среди больных со стабильной гемодинамикой до процедуры, имела место в первые часы после вмешательства. Непосредственной причиной смерти являлся нарастающий отек легких. В отсутствии РТ в первые и последующие дни стационарного лечения умерло 18 больных, летальность составила 17,8 %. С учетом возраста старше и младше 75 лет – 29,5 и 8,8 %. Как и в первых двух периодах, больше половины летальных исходов (8 из 14) имели место в первые несколько часов после госпитализации. Непосредственной причиной смерти

являлись КШ и выраженный отек легких. Госпитальная летальность среди 263 больных в третьем периоде составила 12,2 %, с учетом возраста старше и младше 75 лет – 17,1 и 7,4 % соответственно.

По данным аутопсии у 41 (67 %) из 60 умерших без применения ЧКВ свежий инфаркт был передней локализации, площадь достигала 75 %, в среднем – 45 %; рубцовые изменения – в противоположной зоне, значительно уступающие в размерах, в среднем – 17 %. У остальных 19 (33 %) умерших свежий инфаркт был нижним, площадь достигала 65 %, в среднем – 38 %; рубцовые изменения в переднеперегородочной зоне – в среднем 26 %. У всех 60 умерших имело место трехсосудистое поражение КА с протяженными стенозами от 75 до 90 %. Непосредственной причиной смерти являлся нарастающий отек или кардиогенный шок. Почти половину всех умерших составили лица старше 75 лет – 27 (45 %) наблюдений. Среди умерших с применением первичных ЧКВ, как и у умерших в их отсутствии, свежий передний ИМ имел место в 2 раза чаще, чем нижний, с площадью значительно большей, нежели рубцовые изменения в бассейне еще одной артерии; у всех умерших подтвердилось трехсосудистое поражение КА, в 23 случаях ИСА была проходима, в семи – определялся свежий тромб, обтурирующий просвет артерии: в 6 (30 %) случаях – в ПМЖВ, в 1 (10 %) – в ПКА. Как и в отсутствии вмешательств, почти половину всех умерших составили лица старше 75 лет – 13 (43 %) наблюдений. Таким образом, основную роль в танатогенезе при повторном ИМпST играет обширная площадь свежего инфаркта, которая в сочетании с рубцовыми изменениями в противоположной зоне обуславливает прогрессирование левожелудочковой недостаточности в виде нарастающего отека легких и кардиогенного шока. При применении первичных ЧКВ интрапроцедурные осложнения, чаще присутствующие при множественном поражении КА у лиц старше 75 лет, не позволяют предотвратить их развитие. Тем не менее исходный РС у этой категории больных значительно выше риска осложнений, возникающих в ходе вмешательств.

За 10 лет расширенного использования первичных ЧКВ количество их увеличилось с 39 % в первом периоде до 62 % – в третьем. Значительно повысилось число процедур у больных старше 75 лет, оно возросло с 3 до 32 %. Применение первичных ЧКВ при госпитализации позднее первых 12 часов позволило удвоить общее их количество. При этом, хотя частота ангиографического успеха оставалась без изменений, снижения госпитальной летальности не последовало. Объяснение этому кроется в увеличении соотношения госпитализированных старше 75 лет и более высоких показателях летальности по сравнению с лицами младше 75 лет. Так, в старшей возрастной группе при исходном РС 7,5 балла, или 25 % по TIMI, летальность составила 18,3 %, с учетом применения ЧКВ и в их отсутствии – 11,6 и 25,2 %; среди больных младше 75 лет эти показатели оказались в 2 раза ниже: исходный РС – 5 баллов, или 12,5 %, летальность – 9,6, 6,5 и 12,5 % соответственно. В этой связи при увеличении количества госпитализированных старше

75 лет большее число выполненных ЧКВ, ассоциируемое с повышением эффективности лечения, может не сопровождаться снижением госпитальной летальности. При одних и тех же показателях эффективность лечения выше среди больных с более высоким РС. Сокращение летальности, пропорциональное исходному РС в разных возрастных группах, свидетельствует о результатах вмешательств, схожих по своей эффективности.

Из представленных данных следует, что при сравнительной оценке госпитальной летальности у больных с ИМпСТ целесообразно учитывать исходный РС и (или) наиболее весомый его предиктор – возраст старше 75 лет. В отсутствие механической реперфузии летальность в этой возрастной группе в 2 раза выше, чем у больных младше 75 лет. Это соотношение сохраняется и при применении ЧКВ, в том числе у госпитализированных позднее 12 часов. Высокая летальность среди лиц старше 75 лет в отсутствие основного компонента лечения ассоциируется с обширной площадью инфаркта, обуславливающей прогрессирование левожелудочковой недостаточности, развитие нарастающего отека легких и кардиогенного шока; при применении первичных ЧКВ – с неразрешенными осложнениями, возникающими в ходе вмешательств в условиях тяжелого многососудистого поражения КА, чаще присутствующего у этой категории больных. Увеличение госпитализированных старше 75 лет влечет за собой повышение летальности, проявляющееся в большей мере в отсутствие механической реперфузии. Госпитальная летальность с учетом исходного РС и (или) возраста старше 75 лет позволяет более объективно оценить эффективность лечения ИМпСТ, наметить пути ее повышения посредством использования ЧКВ при поздней госпитализации по аналогии с ранними процедурами, применяемыми без возрастных ограничений.

Список литературы / References

1. Ibanez B., James S., Agewall S., Antunes M. J., Bucciarelli-Ducci C., Bueno H., Caforio A. L., Crea F., Goudevenos J. A., Sigur Halvorsen. ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation: The Task Force for the management of acute myocardial

infarction in patients presenting with ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC) European Heart Journal, 39 (2), 2018, P. 119–177 <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehx393>

2. Российское кардиологическое общество, Ассоциация сердечно-сосудистых хирургов России. Острый инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST электрокардиограммы. Клинические рекомендации 2020. Российский кардиологический журнал. 2020; 25 (11): 4103. DOI: 10.15829/1560-4071-2020-4103.
3. Russian Society of Cardiology, Association of Cardiovascular Surgeons of Russia. Acute myocardial infarction with elevation of the ST segment of the electrocardiogram. Clinical Guidelines 2020. Russian Journal of Cardiology. 2020; 25 (11): 4103. DOI: 10.15829/1560-4071-2020-4103.
4. Morrow D. A., Antman E. M., Charlesworth A., Cairns R., Murphy S. A., Lemos J. A., Giugliano R. P., McCabe C. H., Braunwald E. TIMI risk score for ST-elevation myocardial infarction: A convenient, bedside, clinical score for risk assessment at presentation: An intravenous nPA for treatment of infarcting myocardium early II trial substudy. Circulation. 2000 Oct 24; 102 (17): 2031–7. DOI: 10.1161/01.cir.102.17.2031.
5. Газарян Г. А., Тюрин А. Г., Неведова Г. А., Газарян Г. Г., Захаров И. В., Честухин В. В., Ермолов А. С. Оптимизация тактики лечения инфаркта миокарда сегмента ST в грудных отведениях. Российский медицинский журнал. 2021 (4). Gazaryan G. A., Tyurin A. G., Nefedova G. A., Gazaryan G. G., Zakharov I. V., Cheslukhin V. V., Ermolov A. S. Optimization of tactics for the treatment of myocardial infarction of the ST segment in the chest leads. Russian Medical Journal. 2021 (4).
6. Хубутля М. Ш., Газарян Г. А., Захаров И. В. Оптимизация тактики лечения инфаркта миокарда сегмента ST в грудных отведениях. М.: ГЭОТАР Медиа, 2010. 168 с. Khubutla M. Sh., Gazaryan G. A., Zakharov I. V. Optimization of tactics for the treatment of myocardial infarction of the ST segment in the chest leads. M.: GEOTAR Media, 2010. 168 p.
7. Эрлих А. Д., Грацианский Н. А. и участники регистра РЕКОРД. Регистр РЕКОРД. Лечение больных с острыми коронарными синдромами в стационарах, имеющих и не имеющих возможности выполнения инвазивных коронарных процедур. Кардиология. 2010; 7: 8–14. Erlikh A. D., Gratsiansky N. A. and members of the RECORD register. Register RECORD. Treatment of patients with acute coronary syndromes in hospitals with and without the ability to perform invasive coronary procedures. Cardiology. 2010; 7: 8–14.
8. Александр К. Р., Роу М. Т., Чен А. Y. et al. Evolution of care for older adults with AMI. J Am Coll Cardiol. 2005; 46: 1479–97.
9. Гиляров М. Ю., Желтоухова М. О., Константинова Е. В., Муksiнова М. Д., Муродова Л. Ш. К. Особенности лечения острого коронарного синдрома у пожилых: опыт Городской клинической больницы № 1 имени Н. И. Пирогова. Рациональная фармакотерапия в кардиологии 2017, 13 (2), 164–170. DOI: <http://dx.doi.org/10.20996/1819-6446-2017-13-2-164-170>
10. Гиляров М. Ю., Желтоухова М. О., Константинова Е. В., Муksiнова М. Д., Муродова Л. Ш. K. Features of the treatment of acute coronary syndrome in the elderly: the experience of the City Clinical Hospital No. 1 n.a. N.I. Pirogov. Rational pharmacotherapy in cardiology 2017, 13 (2), 164–170. DOI: <http://dx.doi.org/10.20996/1819-6446-2017-13-2-164-170>
11. Ткачева О. Н., Котовская Ю. В., Феоктистова К. В., Остапенко В. С., Осадчий И. А., Хохлаунов С. М., Рункина Н. К., Дупляков Д. В. Острый коронарный синдром в старческом возрасте: статус проблемы и нерешенные вопросы. Кардиоваскулярная терапия и профилактика, 2017; 16 (3): 62–67 <http://dx.doi.org/10.15829/1728-8800-2017-3-62-67>
12. Tkacheva O. N., Kotovskaya Yu. V., Feoktistova K. V., Ostapenko V. S., Osadchii I. A., Khokhlov S. M., Runikina N. K., Duplyakov D. V. Acute coronary syndrome in old age: the status of the problem and unresolved issues. Cardiovascular therapy and prevention, 2017; 16 (3): 62–67 <http://dx.doi.org/10.15829/1728-8800-2017-3-62-67>

Статья поступила / Received 28.11.22

Получена после рецензирования / Revised 30.11.22

Принята к публикации / Accepted 02.11.22

Сведения об авторах

Газарян Георгий Арташесович, д.м.н., проф., зав. отделением неотложной кардиологии с методами неинвазивной функциональной диагностики. E-mail: gerdji@inbox.ru. ORCID: 0000-0001-5090-6212

Жижина Мария Николаевна, врач-кардиолог отделения реанимации для кардиологических больных. E-mail: mariash1290@gmail.com. ORCID: 0000-0001-5119-064X

Копытко Яна Валерьевна, врач-кардиолог кардиологического отделения, в том числе для больных инфарктом миокарда. E-mail: ioanna8002@mail.ru

Тюрин Аля Георгиевна, врач отделения ультразвуковой диагностики. E-mail: gigns@mail.ru. ORCID: 0000-0001-9941-8885

Неведова Галина Александровна, к.м.н., с.н.с., врач-патологоанатом отделения патологической анатомии. E-mail: NefedovaGA@sklif.mos.ru

Газарян Георгий Георгиевич, к.м.н., м.н.с. отделения неотложной кардиологии с методами неинвазивной функциональной диагностики. E-mail: gerdji@inbox.ru. ORCID: 0000-0002-8431-7333

Захаров Игорь Валерьевич, к.м.н., врач рентгенэндоваскулярных методов диагностики и лечения. ORCID: 0000-0002-3946-6153

Попугаев Константин Александрович, д.м.н., профессор РАН, зам. директора, руководитель регионального сосудистого центра. E-mail: PopugaevKA@sklif.mos.ru. ORCID: 0000-0003-1945-323X

ГБУЗ г. Москвы «Научно-исследовательский институт скорой помощи имени Н. В. Склифосовского Департамента здравоохранения Москвы»

Автор для переписки: Газарян Георгий Георгиевич. E-mail: gerdji@inbox.ru

About authors

Gazaryan Georgiy A., DM Sci (habil.), professor, head of the Dept of Emergency Cardiology with Methods of Non-invasive Functional Diagnostics.

E-mail: gerdji@inbox.ru. ORCID: 0000-0001-5090-6212

Zhizhina Maria N., cardiologist of the Intensive Care Unit for Cardiological Patients. E-mail: mariash1290@gmail.com. ORCID: 0000-0001-5119-064X

Yana V. Kopytko, cardiologist of the Cardiology Dept, Including for Patients with Myocardial Infarction. E-mail: ioanna8002@mail.ru

Tyurina Lyalya G., physician of the Dept of Ultrasound Diagnostics. E-mail: gigns@mail.ru. ORCID: 0000-0001-9941-8885

Nefedova Galina A., PhD Med, senior researcher, pathologist, Dept of Pathological Anatomy. E-mail: NefedovaGA@sklif.mos.ru

Georgiy G. Gazaryan, PhD Med, junior researcher of the Dept of Emergency Cardiology with Methods of Non-invasive Functional Diagnostics. E-mail: gerdji@inbox.ru. ORCID: 0000-0002-8431-7333

Zakharov Igor V., PhD Med, physician of X-ray Endovascular Methods of Diagnostics and Treatment. ORCID: 0000-0002-3946-6153

Popugaev Konstantin A., DM Sci (habil.), professor of the Russian Academy of Sciences, deputy director, head of the Regional Vascular Center. E-mail: PopugaevKA@sklif.mos.ru. ORCID: 0000-0003-1945-323X

Research Institute for Emergency Medicine n.a. N. V. Sklifosovsky, Moscow, Russia

Corresponding author: Gazaryan Georgiy G. E-mail: gerdji@inbox.ru

Для цитирования: Газарян Г. А., Жижина М. Н., Копытко Я. В., Тюрин А. Г., Неведова Г. А., Газарян Г. Г., Захаров И. В., Попугаев К. А. Критерии сравнительной оценки эффективности лечения повторного инфаркта миокарда с подъемом сегмента ST. Медицинский алфавит. 2022; (30): 7–11. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2022-30-7-11>.

For citation: Gazaryan G. A., Zhizhina M. N., Kopytko Ya. V., Tyurina L. G., Nefedova G. A., Gazaryan G. G., Zakharov I. V., Popugaev K. A. Criteria for comparatively evaluating efficacy of treatment for recurrent ST segment elevation myocardial infarction. Medical alphabet. 2022; (30): 7–11. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2022-30-7-11>.

Роль полиморфизма гена *AGTR1* в прогрессировании и развитии осложнений фибрилляции предсердий в сочетании с гипертонической болезнью

А.Д. Хидирова¹, З.М. Осмиева²

¹ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Новосибирск

²ФГБОУ ВО «Воронежский государственный медицинский университет имени Н.Н. Бурденко» Минздрава России, г. Воронеж

РЕЗЮМЕ

Цель. Изучить роль полиморфизма rs5186 гена *AGTR1* в прогрессировании и развитии осложнений фибрилляции предсердий в сочетании с гипертонической болезнью.

Методы. В проспективное когортное исследование включены 86 пациентов с пароксизмальной и персистирующей формой ФП и ГБ II стадии, АГ I–II степени, с Эхо-КГ признаками ГЛЖ, без значимой сопутствующей патологии, без ИБС. Все пациенты наблюдались в течение 12 месяцев для оценки развития осложнений, таких как рецидив ФП, кардиоэмболия, госпитализация и хроническая сердечная недостаточность (ХСН). Средний возраст исследуемых пациентов составил $53,3 \pm 7,1$ года.

Результаты. За период наблюдения из 86 пациентов у 16 человек развился рецидив ФП. Случаи кардиоэмболии были зафиксированы у 17 человек. Из 86 наблюдаемых пациентов 43 человека были повторно госпитализированы. При оценке ассоциации полиморфизма rs5186 гена *AGTR1* с риском повторной госпитализации в течение года установлено, что статистически значимо увеличивает риск госпитализации генотип СТ полиморфизма rs5186 гена *AGTR1* (OR = 2,28; $p = 0,004$) и генотип СС (OR = 0,44; $p = 0,005$). ХСН была зарегистрирована у 26 (30,2%) пациентов из 86 наблюдаемых. Таким образом, изучение роли полиморфизма rs5186 гена *AGTR1* в прогрессировании и развитии осложнений фибрилляции предсердий в сочетании с гипертонической болезнью, по данным настоящего исследования, не дает возможности определить значимый предиктор прогрессирования ФП, однако выявлен предиктор риска госпитализации АСТР1/СТ (2,28 [1,30; 4,05], $p < 0,004$; 2,45 [1,33; 4,61], $p < 0,004$; 2,61 [1,44; 4,81], $p < 0,002$) во всех моделях логической регрессии статистически значимо.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: фибрилляция предсердий, гипертоническая болезнь, полиморфизм, rs5186, A1166C, ген, *AGTR1*, хроническая сердечная недостаточность, кардиоэмболия, госпитализация.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ. Авторы статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

Источник финансирования. Не указан.

Role of *AGTR1* gene polymorphism in progression and development of complications of atrial fibrillation in combination with hypertension disease

L. D. Khidirova¹, Z. M. Osmieva²

¹Novosibirsk State Medical University, Novosibirsk, Russia

²Voronezh State Medical University n.a. N.N. Burdenko, Voronezh, Russia

SUMMARY

Aim. To study the role of the rs5186 polymorphism of the *AGTR1* gene in the progression and development of complications of atrial fibrillation in combination with hypertension.

Methods. A prospective cohort study included 86 patients with paroxysmal and persistent AF and stage II hypertension, grade I–II hypertension, with Echocardiography signs of LVH, without significant comorbidity, without coronary artery disease. All patients were followed up for 12 months to assess the development of complications such as AF recurrence, cardioembolism, hospitalization and chronic heart failure (CHF). The mean age of the studied patients was 53.3 ± 7.1 years.

Results. During the observation period, out of 86 patients, 16 people developed a recurrence of AF. Cases of cardioembolism were recorded in 17 people. Of the 86 observed patients, 43 were rehospitalized. When evaluating the association of the rs5186 polymorphism of the *AGTR1* gene with the risk of readmission within a year, it was found that the CT genotype of the rs5186 polymorphism of the *AGTR1* gene (RR = 2.28; $p = 0.004$) and the CC genotype (RR = 0.44; $p = 0.005$) significantly increase the risk of hospitalization. CHF was registered in 26 (30.2%) patients out of 86 observed. Thus, the study of the role of the rs5186 polymorphism of the *AGTR1* gene in the progression and development of complications of atrial fibrillation in combination with hypertension, according to the present study, does not make it possible to determine a significant predictor of AF progression, however, a predictor of the risk of hospitalization АСТР1/СТ was identified (2.28 [1.30; 4.05], $p < 0.004$; 2.45 [1.33; 4.61], $p < 0.004$; 2.61 [1.44; 4.81], $p < 0.002$) in all models of the logical regression is statistically significant.

KEYWORDS: atrial fibrillation, hypertension, polymorphism, rs5186, A1166C, gene, *AGTR1*, chronic heart failure, cardioembolism, hospitalization.

CONFLICT OF INTEREST. The authors declare no conflict of interest.

Funding. The source of funding is not declared.

Фибрилляция предсердий (ФП) отнесена мировым медицинским сообществом к числу трех сердечно-сосудистых «эпидемий XXI века» наряду с хронической сердечной недостаточностью (ХСН) и сахарным диабетом

[1] Согласно результатам Фремингемского исследования, ФП встречается у 0,5% населения в возрасте 50–59 лет и у 8,8% – в возрасте 80–89 лет. В последние годы распространенность ФП неуклонно увеличивается [2, 3], при

этом истинная причина роста частоты ФП не может быть объяснена лишь увеличением продолжительности жизни людей, более частым поражением клапанов сердца или ростом распространенности инфаркта миокарда.

Несмотря на то что фибрилляция предсердий наиболее часто встречается у лиц с различными проявлениями ишемической болезни сердца, все чаще она диагностируется и у больных артериальной гипертонией, не страдающих ишемической болезнью сердца [4, 5]. При АГ наблюдается широкий спектр наджелудочковых и желудочковых нарушений ритма сердца начиная от экстрасистол и заканчивая ФП, желудочковой тахикардией или внезапной аритмогенной смертью [6]. Увеличивающееся внимание к этой стороне осложнений АГ определяется ее значением не только для формирования уровня смертности, но и влиянием на качество жизни [7]. Около 300 экспертов подписали консенсусный документ, где говорится о том, что фибрилляцию предсердий следует рассматривать как проявление гипертонической болезни [8]. Наибольшее число публикаций о генезе фибрилляции предсердий приходится на последнее десятилетие XX века. Возрастает значимость биомаркеров, способных отражать патофизиологические процессы, такие как воспаление с исходом в фиброз и ремоделирование миокарда [8]. К таким биомаркерам относится, в частности, галектин-3, роль которого при фибрилляции предсердий активно изучается в настоящее время. Было показано, что галектин-3 – отличная мишень для лечения фиброза. В эксперименте с искусственно вызванным фиброзом печени включение в пищевой рацион животных специфического ингибитора галектина-3 позволило не только приостановить развитие фиброза миокарда, но и вызвать его регресс [9]. Изучение молекулярно-генетических механизмов ФП проводится в основном в двух направлениях: выявление генов, мутации в которых приводят к возникновению аритмии (наследование таких аритмий осуществляется по классическому менделевскому типу) и изучение полиморфизма различных генов, так называемых генов подверженности, или генов-кандидатов [10]. Скрининг генов подверженности, изучение их полиморфизма – важнейшее направление современной генетики. Цель этих исследований – идентифицировать не только триггерные факторы, ответственные за возникновение острых форм ФП, но и факторы, ответственные за ее хронизацию [11]. В большинстве случаев возникновению ФП способствуют определенные сочетания полиморфизмов различных генов. Очень актуально изучение генов РААС, так как роль этой системы в патогенезе ФП изучается в настоящее время особенно интенсивно. Генетические факторы при развитии АГ могут играть одну из ведущих ролей по инициации заболевания, поэтому значимое внимание в современной доказательной медицине отводится молекулярно-генетическим методам анализа с идентификацией полиморфных участков. Из генов-кандидатов, обуславливающих АГ, научный интерес отводится генам, вовлеченным в регуляцию АД: ген ангиотензиногена (*AGT*), полиморфизмы T207M и M268T, ген рецептора ангиотензиногена *AGTR1*, полиморфизм A1666C (L. Xiaoyang, D. Singh, 2014). Выявлена важная роль генов *AGT* и *AGTR1* в возникновении сосудистой дисфункции [12]. Еще одним перспективным направлением генетических исследований является изучение полиморфизма генов, кодирующих компоненты калиевых каналов, представляющих

собой наиболее сложный класс потенциал-активируемых каналов как с функциональной, так и структурной точки зрения. Функции этих каналов включают регуляцию выделения нейротрансмиттеров, регуляцию ЧСС, секрецию инсулина, возбудимость нейронов, транспорт эпителиальных электролитов, сокращение гладких мышц и регуляцию клеточного объема [13]. Ген *AGTR1* расположен на длинном плече 3-й хромосомы (q24), кодирует белок-рецептор к ангиотензину II 1-го типа. Генетический маркер A1666C в виде замены аденина (A) на цитозин (C) в позиции 1666 находится в регуляторной области гена *AGTR1*. В результате этой замены изменяется регуляция экспрессии гена.

Ранняя диагностика факторов прогрессирования ФП, назначение дополнительной терапии для вторичной профилактики аритмии и выбор правильной стратегии ее лечения могут замедлить прогрессирование аритмии, что позволит улучшить не только клинический статус пациентов, но и их прогноз. Изложенные выше позиции определили цель и задачи настоящего исследования.

Цель работы: изучить роль полиморфизма rs5186 гена *AGTR1* в прогрессировании и развитии осложнений фибрилляции предсердий в сочетании с гипертонической болезнью.

Методы

В проспективное когортное исследование включены 86 пациентов с пароксизмальной и персистирующей формами ФП (клинические рекомендации «Диагностика и лечение фибрилляции предсердий», Москва, 2020) и ГБ II стадии, АГ I–II степени (клинические рекомендации РМОАГ по диагностике и лечению АГ, Москва, 2021) с эхокардиографическими (Эхо-КГ) признаками ГЛЖ, без значимой сопутствующей патологии, без ИБС. Все пациенты наблюдались в течение 12 месяцев для оценки развития осложнений, таких как прогрессирование ФП (рецидив), кардиоэмболия (КЭ), госпитализация и хроническая сердечная недостаточность (ХСН). Средний возраст исследуемых пациентов составил $53,3 \pm 7,1$ года. В работе оценивались клинические, антропометрические и лабораторные показатели, результаты инструментальной диагностики ЭКГ; ХМ ЭКГ, СМЭКГ – системы суточного мониторирования Schiller (Schiller, Швейцария), Эхо-КГ – протокол трансторакальной Эхо-КГ выполнен в соответствии с рекомендациями Американской ассоциации эхокардиографии (ASE) в М- и 2D-режимах на аппарате Vivid 7 (General Electric, США). Уровень галектина-3 был определен в сыворотке крови методом иммуноферментного анализа с помощью набора Human Galectin-3 ELISA kit; eBioscience (Bender MedSystems, Австрия), минимальная концентрация определения – 0,12 нг/мл. Определение концентрации NT-proBNP с использованием набора реагентов «NTproBNP-ИФА-Бест». Исследование липидного обмена включало в себя определение ОХ (общий холестерин), ХС ЛПВП (липопротеид высокой плотности) и ТГ (триглицериды). Для определения общего холестерина, триглицеридов использовались наборы «Новохол» и «Триглицериды-Ново» соответственно («Вектор-Бест», Россия). Для определения холестерина ЛПВП использовались наборы «ЛВП-Холестерин-Ново». ХС ЛПНП (липопротеид низкой плотности) рассчитывался по формуле Фривальда. Определение мочевой кислоты проводилось с использованием

Таблица 1

Модели логистической регрессии повторной ФП в группе «ФП + АГ» (16 случаев, n = 86)

Предиктор	ОШ [95% ДИ]	p	ОШ [95% ДИ]	p	ОШ [95% ДИ]	p
Однофакторные модели			Полная многофакторная модель		Оптимальная многофакторная модель	
ЛП	3,04 [1,64; 5,98]	0,001*	5,59 [2,36; 14,52]	< 0,001*	6,17 [2,67; 15,76]	< 0,001*
ХСН ФК	1,52 [1,11; 2,11]	0,010*	1,53 [1,03; 2,35]	0,042*	1,51 [1,04; 2,25]	0,037*
Возраст	0,96 [0,93; 0,99]	0,022*				
ИММЛЖ	0,98 [0,97; 1,00]	0,024*	0,99 [0,97; 1,00]	0,130	0,99 [0,97; 1,00]	0,114
Стадия ХСН	1,53 [1,04; 2,30]	0,037*				
СРБ	0,83 [0,68; 1,00]	0,056	0,79 [0,62; 1,00]	0,055	0,79 [0,62; 0,99]	0,044*
Глюкоза	1,29 [1,01; 1,72]	0,064	1,42 [1,03; 2,05]	0,049*	1,41 [1,04; 2,02]	0,041*
Галектин	1,00 [1,00; 1,01]	0,080	1,002 [1,00; 1,01]	0,097	1,003 [1,00; 1,01]	0,103
ЛПНП	0,78 [0,58; 1,04]	0,088	0,89 [0,62; 1,26]	0,498		
Креатинин	1,01 [1,00; 1,03]	0,133	1,01 [0,99; 1,03]	0,407		
ОХ	0,84 [0,67; 1,06]	0,141				
ФВ	1,02 [0,99; 1,07]	0,228	1,06 [1,01; 1,12]	0,016*	1,06 [1,01; 1,12]	0,015*
Мочевина	1,11 [0,94; 1,32]	0,243				
САД	0,99 [0,98; 1,01]	0,271	0,99 [0,97; 1,00]	0,135	0,98 [0,97; 1,00]	0,085
ЧСС	0,98 [0,95; 1,02]	0,297	0,99 [0,95; 1,03]	0,568		
ЛПВП	0,76 [0,40; 1,34]	0,345				
Калий	1,36 [0,68; 2,72]	0,381				
Пол	1,25 [0,69; 2,31]	0,469				
КДР	1,15 [0,68; 1,94]	0,602				
NT-proBNP	1,00 [1,00; 1,00]	0,605				
ДАД	1,00 [0,97; 1,02]	0,745				
Мочевая кислота	1,00 [1,00; 1,00]	0,765				
ТГ	0,98 [0,78; 1,23]	0,830				
СКФ	1,00 [0,99; 1,01]	0,969				
Фибриноген	1,00 [0,85; 1,18]	0,991				
АСТ1/СС	1,44 [0,81; 2,58]	0,215	0,6 [0,01; 29,56]			
АСТ1/СТ	0,71 [0,40; 1,27]	0,247	0,48 [0,01; 23,39]			
АСТ1/ПТ	0,55 [0,02; 14,06]	0,675				
Девинанс пустой модели без предикторов			261,07 на 200 df			
Девинанс полной модели			195,42 на 184 df		197,38 на 190 df	
Информационный критерий AIC			229,42		219,38	

Примечание: символом * обозначены статистически значимые предикторы, символ ∞ обозначает числа, большие 1000 000.

Таблица 2

Модели логистической регрессии кардиоэмболии в группе «ФП + АГ» (17 случаев, n = 86)

Предиктор	ОШ [95% ДИ]	p	ОШ [95% ДИ]	p	ОШ [95% ДИ]	p
Однофакторные модели			Полная многофакторная модель		Оптимальная многофакторная модель	
САД	1,01 [1,00; 1,03]	0,105	1,01 [1,00; 1,03]	0,179	1,01 [1,00; 1,03]	0,101
ДАД	0,98 [0,95; 1,00]	0,108	0,97 [0,94; 1,01]	0,124		
Стадия ХСН	1,31 [0,92; 1,90]	0,141	1,45 [0,97; 2,18]	0,073	1,47 [1,01; 2,17]	0,049*
Мочевая кислота	1,00 [1,00; 1,00]	0,193	0,999 [0,997; 1,000]	0,415		
ХСН ФК	1,21 [0,90; 1,63]	0,213				
Фибриноген	0,91 [0,77; 1,07]	0,239	0,92 [0,77; 1,10]	0,358		
Галектин-3	0,998 [0,996; 1,000]	0,252	0,998 [0,996; 1,000]	0,249		
СКФ	0,99 [0,99; 1,00]	0,253	0,997 [0,990; 1,010]	0,629		
СРБ	1,11 [0,93; 1,33]	0,260	1,19 [0,98; 1,46]	0,078	1,17 [0,97; 1,43]	0,104
Мочевина	1,09 [0,94; 1,29]	0,262	1,07 [0,89; 1,30]	0,475		
Калий	1,44 [0,74; 2,95]	0,292	1,40 [0,62; 3,28]	0,426		
Креатинин	0,99 [0,98; 1,01]	0,302				
Возраст	1,02 [0,98; 1,05]	0,339				

ИММЛЖ	1,01 [0,99; 1,02]	0,386				
Пол	0,79 [0,45; 1,40]	0,425				
ЧСС	1,01 [0,98; 1,04]	0,474				
ЛП	0,83 [0,49; 1,39]	0,486				
Глюкоза	1,07 [0,88; 1,33]	0,494				
NT-proBNP	1,00 [1,00; 1,00]	0,507				
ЛПВП	1,19 [0,69; 2,29]	0,541				
ТГ	0,94 [0,76; 1,17]	0,594				
КАР	1,12 [0,68; 1,85]	0,646				
ФВ	1,00 [0,97; 1,04]	0,830				
Общий х	0,98 [0,79; 1,22]	0,881				
ЛПНП	1,00 [0,76; 1,32]	0,999				
ACTR1/CT	1,39 [0,72; 2,69]	0,323	1,87 [0,91; 3,89]	0,089	1,75 [0,88; 3,54]	0,113
ACTR1/CC	0,76 [0,39; 1,46]	0,406				
ACTR1/TT	0 [0; +∞]	0,989				
Девянс пустой модели без предикторов			277,18 на 199 df			
Девянс полной модели			251,98 на 187 df		260,62 на 195 df	
Информационный критерий AIC			277,98		270,62	

Примечание: символом * обозначены статистически значимые предикторы, символ ∞ обозначает числа, большие 1 000 000.

набора «Мочевая кислота – Ново» («Вектор-Бест», Россия). СРБ (С-реактивный белок) определяли методом ИФА с помощью тест-системы ELISA (Biomerica, США). Выделение ДНК из лейкоцитов крови проводилась методом фенол-хлороформной экстракции (К. Смит, 1990). Тестирование полиморфизма rs5186 гена *AGTR1* выполнялось с помощью ПЦР в режиме реального времени («Синтол», Москва).

Статистический анализ

Многофакторной логистической регрессией выявлялись значимые предикторы осложнений. Оптимальные модели многофакторных регрессий строились методами прямого и обратного шага. В многофакторной модели оценивались показатели ремоделирования – ХСН (стадия и ФК по NYHA), данные Эхо-КГ – ЛП, КДО, ИММЛЖ, ФВ и биохимические маркеры ремоделирования галектин-3 и NT-proBNP; также оценивались показатели гемодинамики: ЧСС, САД и ДАД; липидный спектр; сахар крови; маркеры воспаления – СРБ, мочевая кислота и показатели морбидности – креатинин, мочевины, СКФ, фибриноген. Проверка статистических гипотез проводилась при критическом уровне значимости $p = 0,05$, то есть различие считалось статистически значимым, если $p < 0,05$. Нижняя граница доказательной мощности бралась равной 80 %.

Результаты

За период наблюдения из 86 пациентов у 16 человек развился рецидив ФП. Значимого вклада полиморфизма rs5186 гена *AGTR1* в развитие рецидива ФП в изучаемой группе больных с ФП и АГ не выявлено (табл. 1).

Также проводилась оценка риска развития кардиоэмболии (КЭ) в течение 12 месяцев наблюдения. Случаи кардиоэмболии были зафиксированы у 17 человек. Ассоциации полиморфизма rs5186 гена *AGTR1* с кардиоэмболией не обнаружено (табл. 2).

Из 86 наблюдаемых пациентов 43 человека были повторно госпитализированы. При оценке ассоциации

полиморфизма rs5186 гена *AGTR1* с риском повторной госпитализации в течение года установлено, что статистически значимо увеличивает риск госпитализации генотип СТ полиморфизма rs5186 гена *AGTR1* (ОР = 2,28; $p = 0,004$) и генотип СС (ОР = 0,44; $p = 0,005$) (табл. 3).

Кроме того, в настоящем исследовании проводилась оценка вклада полиморфизма в развитие ХСН у больных с ФП и АГ. Это осложнение было зарегистрировано у 26 (30,2 %) пациентов из 86 наблюдаемых. Ассоциация не обнаружена (табл. 4).

Таким образом, изучение роли полиморфизма rs5186 гена *AGTR1* в прогрессировании и развитии осложнений фибрилляции предсердий в сочетании с гипертонической болезнью, по данным настоящего исследования, не дает возможность определить значимый предиктор прогрессирования ФП, однако выявлен предиктор риска госпитализации – ACTR1/CT (2,28 [1,30; 4,05], $p < 0,004$; 2,45 [1,33; 4,61], $p < 0,004$; 2,61 [1,44; 4,81], $p < 0,002$) во всех моделях логической регрессии статистически значимо.

Обсуждение

Если говорить о механизмах аритмогенеза, то они имеют некоторые закономерности развития и взаимосвязаны с основной патологией сердца [14]. Несмотря на большое количество проведенных исследований в этой области, патогенез появления и прогрессирования ФП до конца не изучен [15]. Изменение функциональной активности нервной и эндокринной систем приводит к вовлечению в процесс адаптации системы иммунитета, которая, по современным представлениям, является третьей регулирующей системой, способной активно влиять на нейрогуморальную сферу. Необходимо отметить, что при явном отсутствии указанных патологических состояний даже небольшое повышение концентрации СРБ может отражать субклинический воспалительный процесс в сосудистой стенке [16]. В настоящее время общепризнанно, что с течением времени ФП имеет тенденцию к прогрессированию

Таблица 3

Модели логистической регрессии повторной госпитализации в группе «ФП + АГ» (43 случая, n = 86)

Предиктор	ОШ [95% ДИ]	p	ОШ [95% ДИ]	p	ОШ [95% ДИ]	p
Однофакторные модели			Полная многофакторная модель		Оптимальная многофакторная модель	
САД	1,01 [1,00; 1,03]	0,105	1,01 [1,00; 1,03]	0,179	1,01 [1,00; 1,03]	0,101
ДАД	0,98 [0,95; 1,00]	0,108	0,97 [0,94; 1,01]	0,124		
Стадия ХСН	1,31 [0,92; 1,90]	0,141	1,45 [0,97; 2,18]	0,073	1,47 [1,01; 2,17]	0,049*
Мочевая кислота	1,00 [1,00; 1,00]	0,193	0,999 [0,997; 1,000]	0,415		
ХСН ФК	1,21 [0,90; 1,63]	0,213				
Фибриноген	0,91 [0,77; 1,07]	0,239	0,92 [0,77; 1,10]	0,358		
Галектин-3	0,998 [0,996; 1,000]	0,252	0,998 [0,996; 1,000]	0,249		
СКФ	0,99 [0,99; 1,00]	0,253	0,997 [0,990; 1,010]	0,629		
СРБ	1,11 [0,93; 1,33]	0,260	1,19 [0,98; 1,46]	0,078	1,17 [0,97; 1,43]	0,104
Мочевина	1,09 [0,94; 1,29]	0,262	1,07 [0,89; 1,30]	0,475		
Калий	1,44 [0,74; 2,95]	0,292	1,40 [0,62; 3,28]	0,426		
Креатинин	0,99 [0,98; 1,01]	0,302				
Возраст	1,02 [0,98; 1,05]	0,339				
ИММЛЖ	1,01 [0,99; 1,02]	0,386				
Пол	0,79 [0,45; 1,4]	0,425				
ЧСС	1,01 [0,98; 1,04]	0,474				
ЛП	0,83 [0,49; 1,39]	0,486				
Глюкоза	1,07 [0,88; 1,33]	0,494				
NT-proBNP	1,00 [1,00; 1,00]	0,507				
ЛПВП	1,19 [0,69; 2,29]	0,541				
ТГ	0,94 [0,76; 1,17]	0,594				
КДР	1,12 [0,68; 1,85]	0,646				
ФВ	1,00 [0,97; 1,04]	0,830				
ОХ	0,98 [0,79; 1,22]	0,881				
ЛПНП	1,00 [0,76; 1,32]	0,999				
АСТ/АЛТ	2,28 [1,30; 4,05]	0,004*	2,45 [1,33; 4,61]	0,004*	2,61 [1,44; 4,81]	0,002*
АСТ/АЛТ	0,44 [0,25; 0,77]	0,005*				
АСТ/АЛТ	0,96 [0,04; 24,52]	0,978				
Деванс пустой модели без предикторов			277,18 на 199 df			
Деванс полной модели			251,98 на 187 df		260,62 на 195 df	
Информационный критерий AIC			277,98		270,62	

Примечание: символом * обозначены статистически значимые предикторы, символ ∞ обозначает числа, большие 1000 000.

от коротких и редких эпизодов аритмии до появления устойчивой постоянной формы ФП [17]. Пароксизмальная ФП сохраняется в течение нескольких десятилетий только у небольшой части пациентов. По оценкам ряда исследований, частота перехода из персистирующей в постоянную форму ФП составляет от 20 до 30% в течение 1–3 лет наблюдений [18–20]. Число эпизодов аритмии может варьировать в широких пределах на протяжении месяцев или даже лет и взаимосвязана с тяжестью основного заболевания, однако предикторы прогрессирования аритмии при различных нозологиях не определены.

Молекулярная диагностика позволяет выявить группы лиц на доклиническом уровне, имеющие генетический субстрат для развития ФП, функциональные полиморфизмы генов кандидатов в развитии ФП. На сегодняшний день актуальность исследования в значительной степени обусловлена необходимостью раннего выявления прогрессирования и развития осложнений ФП у больных артериальной гипертензией, разработки принципов диспансеризации и своевременного лечения. Возникновению

ФП в большинстве случаев способствуют определенные сочетания полиморфизмов различных генов [21]. Особенно актуальным является изучение генов РААС, так как роль этой системы в патогенезе ФП изучается в настоящее время особенно интенсивно. Представленные исследования имеют большой практический интерес, поскольку выявлен ассоциативный эффект ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента и антагонистов рецепторов ангиотензина II в профилактике ФП [22, 23]. Определение полиморфизма генов РААС позволит заблаговременно обнаруживать группы лиц повышенного риска возникновения ФП для осуществления первичной и вторичной профилактики. Данные современных исследований показывают, что активация РААС играет важную роль в развитии и сохранении ФП [24]. Лекарственные препараты из класса блокаторов РААС способны не только снизить риск развития впервые выявленной ФП у пациентов как с АГ, так и без нее, но также и предотвратить рецидив ФП [25, 26]. Существуют экспериментальные исследования, которые показали, что блокаторы РААС предотвращают

Таблица 4

Модели логистической регрессии ХСН в группе «ФП + АГ» (26 случай, n = 86)

Предиктор	ОШ [95% ДИ]	p	ОШ [95% ДИ]	p	ОШ [95% ДИ]	p
Однофакторные модели			Полная многофакторная модель		Оптимальная многофакторная модель	
ЛП (левое предсердие)	4,53 [1,14; 22,73]	0,048*	3,23 [0,77; 17,38]	0,137	3,84 [0,94; 19,40]	0,079
Мочевая кислота	1,00 [0,99; 1,00]	0,097	1,00 [0,99; 1,00]	0,125	0,996 [0,990; 1,000]	0,049*
КДР (конечно-диастолический размер)	2,76 [0,87; 10,17]	0,103	3,28 [0,80; 17,25]	0,120	3,16 [0,84; 14,30]	0,106
ЧСС	1,06 [0,99; 1,14]	0,104	1,04 [0,96; 1,14]	0,285	1,08 [1,00; 1,16]	0,043*
САД	1,03 [1,00; 1,08]	0,106	1,03 [0,99; 1,08]	0,210		
NT-proBNP	1,01 [1,00; 1,02]	0,150	1,01 [1,00; 1,02]	0,245		
ТГ	0,75 [0,51; 1,15]	0,153	0,83 [0,52; 1,30]	0,405		
ФВ	0,93 [0,84; 1,02]	0,171	0,96 [0,85; 1,06]	0,451		
ЛПНП	0,76 [0,45; 1,37]	0,332				
ЛПВП	2,59 [0,58; 22,94]	0,368				
СРБ	0,84 [0,54; 1,25]	0,397				
Калий	0,50 [0,08; 2,25]	0,430	0,66 [0,06; 5,67]	0,728		
Мочевина	0,91 [0,70; 1,29]	0,555				
ОХ	1,16 [0,71; 1,98]	0,573				
Галектин-3	1,00 [1,00; 1,01]	0,653	1,001 [1,000; 1,010]	0,727		
Креатинин	0,99 [0,96; 1,03]	0,694				
Возраст	0,99 [0,92; 1,06]	0,781				
ИММЛЖ	1,00 [0,98; 1,04]	0,800				
Глюкоза	1,06 [0,73; 1,92]	0,803				
СКФ	1,00 [0,98; 1,02]	0,804				
Фибриноген	1,04 [0,73; 1,48]	0,817				
ДАД	1,00 [0,94; 1,06]	0,961				
Пол	1,01 [0,29; 3,98]	0,985				
ACR1/CT	0,28 [0,06; 1,01]	0,068	0,36 [0,06; 1,54]	0,191	0,31 [0,06; 1,24]	0,118
ACR1/CC	3,40 [0,95; 15,87]	0,077				
Девинанс пустой модели без предикторов			85,42 на 201 df			
Девинанс полной модели			63,41 на 189 df		68,41 на 195 df	
Информационный критерий AIC			87,41		80,41	

Примечание: символом * обозначены статистически значимые предикторы, символ ∞ обозначает числа, большие 1000 000.

ремоделирование не только левого желудочка, но и левого предсердия, что указывает в том числе на патогенез первичной ФП [27].

В настоящем исследовании оценивались на многофакторной модели показатели ремоделирования. Таким образом, развитие ХСН в оптимальной модели достоверно влияет на прогрессирование фибрилляции предсердий, госпитализацию и развитие кардиоэмболии; увеличение левого предсердия и уменьшение ФВ увеличивает риск прогрессирования ФП, маркеры ремоделирования галектин-3 и NTproBNP хоть и были повышены, но не дали статистически достоверного влияния на прогрессирование и развитие осложнений ФП. Возможно, выборка больных недостаточная (табл. 1, 2, 3, 4).

Что касается гемодинамических показателей, ЧСС, САД и ДАД, во всех представленных вариантах модели отмечается зависимость прогрессирования и развития осложнений, однако в оптимальной модели только ЧСС достоверно увеличивает риск развития ХСН и САД увеличивает прогрессирование ФП. Что касается липидного спектра, здесь статистическая значимость не достигнута.

Увеличение глюкозы крови повышает риск повторной госпитализации. А повышение СРБ достоверно влияет и на прогрессирование ФП, и на частоту госпитализации (табл. 1, 3). Надо отметить, что в данном исследовании генотипирование не выявило статистически значимых предикторов прогрессирования ФП у больных АГ. Однако генотип СТ гена *AGTR1* (2,28 [1,30; 4,05]; $p = 0,004$) и генотип СС гена *AGTR1* (0,44 [0,25; 0,77]; $p = 0,005$) достоверно влияют на частоту госпитализации больных с фибрилляцией предсердий и артериальной гипертензией.

Заключение

Скрининг генов подверженности, изучение их полиморфизма становится в настоящее время важным направлением в исследовании ФП. Пациенты, имеющие определенный генетический вариант или полиморфизм генов, могут быть более склонны к развитию ФП и, как следствие, осложнениям. Лучшее понимание молекулярных и электрофизиологических механизмов, которые лежат в основе развития ФП, будет способствовать появлению новых подходов в диагностике, лечении

и профилактике заболевания. Проведение ранней диагностики факторов прогрессирования ФП, в том числе и генетических, выбор правильной стратегии ее профилактики и лечения могут замедлить прогрессию аритмии, что позволит улучшить не только клинический статус пациентов, но и их прогноз.

Список литературы / References

1. Шляхто Е. В., Ежов А. В., Козилова Н. А., Зенин С. А., Кореннова О. Ю., Новикова Т. Н., Протасов К. В., Сумин М. Н., Чумакова Г. А., Лип Г., Huisman M. V., Rothman K. J. Клинический портрет пациента с фибрилляцией предсердий в российской федерации. данные глобального регистра gloria af. Российский кардиологический журнал. 2017; (9): 21–27. <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2017-9-138-142>
2. Shlyakhto E. V., Ezhov A. V., Koziova N. A., Korennova O. Yu., Zenin S. A., Novikova T. N., Protasov K. V., Sumin M. N., Chumakova G. A., Lip G., Huisman M. V., Rothman K. J. Clinical portrait of a patient with atrial fibrillation in the Russian Federation. Global register data gloria af. Russian Journal of Cardiology. 2017; (9): 21–27.
3. Марцевич С. Ю., Навасардяна А. Р., Кутишенко Н. П., Дроздова Л. Ю., Захарова А. В., Киселева Н. В. Опыт изучения фибрилляции предсердий на базе регистра профиль. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2014; 13 (2): 35–39
4. Martsevich S. Yu., Navasardyan A. R., Kufishenko N. P., Drozdova L. Yu., Zakharova A. V., Kiseleva N. V. Studying atrial fibrillation on the basis of the 'profile' registry. Cardiovascular Therapy and Prevention. 2014; 13 (2): 35–39. (In Russ.) <https://doi.org/10.15829/1728-8800-2014-2-35-39>
5. Wolf P. A., Abbott R. D., Kannel W. B. Atrial fibrillation as an independent risk factor for stroke: the Framingham Study. Stroke. 2011; 22: 983–988. <https://doi.org/10.1161/01.str.22.8.983>
6. Lloyd-Jones D. M., Wang T. J., Leip E. P., et al. Lifetime risk for development of atrial fibrillation: the Framingham Heart Study. Circulation 2004; 110 (9): 1042–6.
7. Никулина С. Ю., Шульман В. А., Кузнецова О. О. и др. Клинико-генетические особенности фибрилляции предсердий. Рациональная фармакотерапия в кардиологии 2008, 4 (2): 13 (8). <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2016-10-28-31>
8. Niculina S. Yu., Sulman V. A., Kuznetsova O. O., et al. Clinical and genetic features of atrial fibrillation. Rational Pharmacotherapy in Cardiology 2008; 4 (2): 13–8 (Russian).
9. Kirchhof P., Benussi S., Diakopoulou K. et al. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. European heart journal. 2016; 50: e1–e88.
10. Шульман В. А., Никулина С. Ю., Аксютин Н. В., Поплавская Е. Е., Назаров Б. В., Максимов В. Н. Первое российское исследование ассоциации полиморфизма rs2200733 хромосомы 4q25 с развитием изолированной фибрилляции предсердий. Российский кардиологический журнал. 2016; (10): 28–31.
11. Shulman V. A., Nikulina S. Yu., Aksyutina N. V., Poplavskaya E. E., Nazarov B. V., Maksimov V. N. First Russia-based study of polymorphism rs2200733 chromosome 4q25 association with development of the lone atrial fibrillation. Russian Journal of Cardiology. 2016; (10): 28–31. (In Russ.) <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2016-10-28-31>
12. Gregory Y. H., Lip, Antonio Cocco, Thomas Kahan, Giuseppe Boriani, et al. Hypertension and Cardiac Arrhythmias: Executive Summary of a Consensus Document from the European Heart Rhythm Association (EHRA) and ESC Council on Hypertension, endorsed by the Heart Rhythm Society (HRS), Asia-Pacific Heart Rhythm Society (APHRS) European Heart Journal – Cardiovascular Pharmacotherapy, 2017, Oxford University Press (OUP) <https://doi.org/10.1093/ehjcvp/pxv019>
13. Ионин В. А., Листопад О. В., Нифонтов С. Е., Василюева Е. Ю., Соболева А. В., Беляева О. Д., Баранова Е. И. Галектин 3 у пациентов с метаболическим синдромом и фибрилляцией предсердий. Артериальная гипертензия 2014; 5: 101–108. <https://doi.org/10.18705/1607-419X-2014-20-5-462-469>
14. Ionin V. A., Listopad O. V., Nifontov S. E., Vasiljeva E. U., Soboleva A. V., Belyaeva O. D., Baranova E. I. Galectin 3 in patients with metabolic syndrome and atrial fibrillation. Arterial Hypertension J. 2014; 5: 101–108 (Russian).
15. Gudbjartsson D. F., Arnar D. O., Helgadóttir A., et al. Variants conferring risk of atrial fibrillation on chromosome 4q25. nature 2007; 448 (7151): 353–7. DOI: 10.1038/nature06007.
16. Ferrán A., Alegret J. M., Subirana I., et al. Association between rs2200733 and rs7193343 genetic variants and atrial fibrillation in a Spanish population, and meta-analysis of previous studies. Rev Esp Cardiol (Engl. Ed) 2014; 67 (10): 822–9. <https://doi.org/10.1016/j.rec.2013.12.019>
17. A. V. Kuskaeva, S. Yu. Nikulina, A. A. Chernova, N. V. Aksyutina. Ration Pharmacother Cardiol 2016; 12 (3) <http://dx.doi.org/10.20996/1819-6446-2016-12-3-331-336>
18. Page S. P., Siddiqui M. S. Catheter ablation for atrial fibrillation on uninterrupted warfarin: can it be done without echo guidance? J Cardiovasc Electrophysiol 2011; 22 (3): 265–70. <https://doi.org/10.1111/j.1540-8167.2010.01910.x>
19. Kirchhof P., Bax J., Blomstrom-Lundquist C., et al. Early and comprehensive management of atrial fibrillation: executive summary of the proceedings from the 2nd AFNET-EHRA consensus conference 'Research perspectives in AF'. Eur Heart J 2009; 30: p. 2969–2977c.
20. Хидирова Л. Д., Яхонтов Д. А. Оценка прогрессирования фибрилляции предсердий у лиц среднего возраста при гипертонической болезни в сочетании с коморбидными экстракардиальными заболеваниями. Медицинский алфавит. 2019; 2 (30): 23–27
21. Khidirova L. D., Yakhontov D. A. Assessment of progression of atrial fibrillation in middle-aged individuals with hypertension in combination with comorbid extracardiac diseases. Medical Alphabet. 2019; 2 (30): 23–27. (In Russ.) [https://doi.org/10.33667/2078-5631-2019-2-30\(405\)-23-27..](https://doi.org/10.33667/2078-5631-2019-2-30(405)-23-27..)
22. Хидирова Л. Д., Яхонтов Д. А., Зенин С. А., Мамедов М. Н. Особенности прогрессирования фибрилляции предсердий у больных артериальной гипертензией и экстракардиальной коморбидной патологией. Рациональная фармакотерапия в кардиологии. 2019; 15 (3): 368–373.
23. Khidirova L. D., Yakhontov D. A., Zenin S. A., Mamedov M. N. Features of Atrial Fibrillation in Patients with Arterial Hypertension and Extracardiac Disorders. Rational Pharmacotherapy in Cardiology. 2019; 15 (3): 368–373. (In Russ.) <https://doi.org/10.20996/1819-6446-2019-15-3-368-373>
24. Хидирова Л. Д., Яхонтов Д. А., Куропий Т. С., Зенин С. А. Фибрилляция предсердий в сочетании с артериальной гипертензией и парадокс ожирения. Евразийский кардиологический журнал. 2019; 25; 1: 4–8.
25. Khidirova L. D., Yakhontov D. A., Kurapii T. S., Zenin S. A. Atrial fibrillation in combination with arterial hypertension and obesity paradox. Eurasian Heart Journal. 2019; 25; 1: 10–13 (In Russ.).
26. George M. G. Paul Coverdell National Acute Stroke Registry Surveillance – four states, 2005–2007. M. G. George, X. Tong, H. McGruder, P. Yoon, W. Rosamond, A. Winquist, J. Hinchey, H. K. Wall, D. K. Pandey. MMWR. Surveill. Summ. 2009; 58 (7): 1–23 p. PMID: 19893482.
27. Kirchhof P. Impact of the type of centre on management of AF patients: surprising evidence for differences in antithrombotic therapy decisions. P. Kirchhof, M. Nabauer, A. Gerth, T. Limbourg, T. Lewalter, A. Goette, K. Wegscheider, A. Treszl, T. Meinert, M. Oeff, U. Ravens, G. Breithardt, G. Steinbeck, Thromb. Haemost. 2011; 105 (6): 1010–23 p. <https://doi.org/10.1160/TH11-02-0070>
28. Piccini J. P. Outcomes registry for better informed treatment of atrial fibrillation: rationale and design of ORBIT-AF. J. P. Piccini, E. S. Fraulo, J. E. Ansell, G. C. Fonarow, B. J. Gersh, A. S. Go, E. M. Hylek, P. R. Kowey, K. W. Mahaffey, L. E. Thomas, M. H. Kong, R. D. Lopes, R. M. Mills, E. D. Peterson. Am. Heart J. 2011; 162 (4): 606–612. e1c. <https://doi.org/10.1016/j.ahj.2011.07.001>
29. Ehrlich J. R., Hohnloser S. H., Nattel S. Role of angiotensin system and effects of its inhibition in atrial fibrillation: clinical and experimental evidence. Eur Heart J 2006; 27 (5): 512–8. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehi668>
30. Itravani S., Dudley S. C. The renin-angiotensin-aldosterone system (RAAS) and cardiac arrhythmias. Heart Rhythm 2008; 5 (6): 12–7. <https://doi.org/10.1016/j.hrthm.2008.02.025>
31. Novo G., Guffilla D., Fazio G. et al. The role of the renin-angiotensin system in atrial fibrillation and the therapeutic effects of ACE-inhibitors and ARBS. Br J Clin Pharmacol 2008; 66 (3): 345–51. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2125.2008.03234.x>
32. Ehrlich J. R., Hohnloser S. H., Nattel S. Role of angiotensin system and effects of its inhibition in atrial fibrillation: clinical and experimental evidence. Eur Heart J 2006; 27 (5): 512–8. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehi668>
33. Belluzzi F., Semesli L., Preti P. et al. Prevention of recurrent lone atrial fibrillation by the angiotensin II converting enzyme inhibitor ramipril in normotensive patients. J Am Coll Cardiol 2009; 53 (1): 24–9. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2008.08.071>
34. Tayebjee M. H., Creta A., Moder S. et al. Impact of angiotensin-converting enzyme-inhibitors and angiotensin receptor blockers on long-term outcome of catheter ablation for atrial fibrillation. Europace 2010; 12 (11): 1537–42. <https://doi.org/10.1093/europace/euq284>
35. Klemm H. U., Heitler T., Rupprecht U. et al. Impact of angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin II receptor blockers on the long-term outcome after pulmonary vein isolation for paroxysmal atrial fibrillation. Cardiology 2010; 117 (1): 14–20. <https://doi.org/10.1159/000318016>

Статья поступила / Received 13.08.22

Получена после рецензирования / Revised 23.08.22

Принята к публикации / Accepted 06.10.22

Сведения об авторах

Хидирова Людмила Даудовна, д.м.н., проф. кафедры фармакологии, клинической фармакологии и доказательной медицины¹. E-mail: h_judmila73@mail.ru. ORCID: 0000-0002-1250-8798

Осмиева Зурита Магомедовна, студентка VI курса². E-mail: z.m.osmieva@mail.ru. ORCID: 0000-0002-4735-3861

¹ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Новосибирск

²ФГБОУ ВО «Воронежский государственный медицинский университет имени Н. Н. Бурденко» Минздрава России, г. Воронеж

Автор для переписки: Хидирова Людмила Даудовна. E-mail: h_judmila73@mail.ru

About authors

Khidirova Lyudmila D., DM Sci (habil.), professor at Dept of Pharmacology, Clinical Pharmacology and Evidence-Based Medicine¹. E-mail: h_judmila73@mail.ru. ORCID: 0000-0002-1250-8798

Osmieva Zurita M., 6th year student². E-mail: z.m.osmieva@mail.ru. ORCID: 0000-0002-4735-3861

¹Novosibirsk State Medical University, Novosibirsk, Russia

²Voronezh State Medical University n.a. N. N. Burdenko, Voronezh, Russia

Corresponding author: Khidirova Lyudmila D. E-mail: h_judmila73@mail.ru

Для цитирования: Хидирова Л. Д., Осмиева З. М. Роль полиморфизма гена AGTR1 в прогрессировании и развитии осложненной фибрилляции предсердий в сочетании с гипертонической болезнью. Медицинский алфавит. 2022; (30): 12–18. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2022-30-12-18>.

For citation: Khidirova L. D., Osmieva Z. M. Role of AGTR1 gene polymorphism in progression and development of complications of atrial fibrillation in combination with hypertension disease. Medical alphabet. 2022; (30): 12–18. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2022-30-12-18>.



Анализ факторов риска развития фибрилляции предсердий при эндокринопатиях

М. В. Наумова¹, А. Р. Бабаева², С. И. Давыдов²

¹ГБУЗ «Волгоградский областной клинический кардиологический центр», Волгоград

²ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздрава России, Волгоград

РЕЗЮМЕ

Фибрилляция предсердий (ФП) – одна из самых распространенных форм нарушения сердечного ритма среди населения, особенно у лиц среднего и пожилого возраста. На сегодняшний день накоплено достаточно данных, чтобы говорить о различии механизмов возникновения ФП в зависимости от гормонального статуса индивидуума, что требует персонализированного подхода к оценке факторов риска ФП. Целью настоящей статьи явился анализ современного состояния вопроса о роли эндокринопатий в патогенезе ФП. Авторами приведены современные клинические данные, свидетельствующие о влиянии эндокринной патологии на риск развития ФП и ее исходы. Показано, что сахарный диабет, ожирение и связанный с ним метаболический синдром, дисфункция щитовидной железы, гипогонадизм и другие нарушения в половой сфере у женщин ассоциированы с повышенным риском возникновения ФП, а также высоким риском неблагоприятных кардиоваскулярных событий на фоне ФП. Наряду с этим показаны вклад традиционных факторов сердечно-сосудистого риска и значение их модификации для снижения заболеваемости ФП. Представленный анализ говорит о важности учета эндокринной патологии для профилактики ФП, своевременной диагностики и рациональной терапии этого нарушения ритма.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: фибрилляция предсердий, эндокринопатии, сахарный диабет, гипертиреоз, гипотиреоз, поликистоз яичников.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Analysis of risk factors of atrial fibrillation in endocrinopathies

M. V. Naumova¹, A. R. Babaeva², S. I. Davydov²

¹Volgograd Regional Clinical Cardiology Centre, Volgograd, Russia

²Volgograd State Medical University, Volgograd, Russia

SUMMARY

Atrial fibrillation (AF) is one of the most common forms of cardiac arrhythmia among the population, especially in middle-aged and elderly people. Recently enough data has been accumulated to indicate the difference in the mechanisms of AF occurrence depending on the individual hormonal status, which requires a personalized approach to assessing AF risk factors. The purpose of this article is to analyze the current state of the issue regarding the role of endocrinopathies in the pathogenesis of AF. The authors have presented modern clinical data indicating the influence of endocrine pathology on the risk of AF and its outcomes. It has been shown that diabetes mellitus, obesity and related metabolic syndrome, thyroid dysfunction, sex hormones abnormalities in women are associated with an increased risk of AF, as well as with a high risk of adverse cardiovascular events in the setting of AF. Along with this, the contribution of traditional factors of cardiovascular risk and the importance of their modification to reduce the incidence of AF is shown. The presented analysis shows the importance of taking into account endocrine pathology for the prevention of AF, timely diagnosis and rational therapy of this arrhythmia.

KEYWORDS: atrial fibrillation, endocrinopathies, diabetes mellitus, hyperthyroidism, hypothyroidism, polycystic ovary.

CONFLICT OF INTEREST. The authors declare no conflict of interest.

Введение

Фибрилляция предсердий (ФП) – распространенная патология, часто сопутствующая другим кардиоваскулярным заболеваниям и метаболическим нарушениям. Распространенность ФП в среднем составляет 0,5–1,0% общей популяции, частота ее регистрации увеличивается с возрастом до 10–22%. ФП может быть причиной многих сердечно-сосудистых катастроф, в том числе фатальных – инсульта и внезапной сердечной смерти [1].

Классификация и встречаемость ФП

Что касается классификации ФП, то в МКБ-10 данная патология отнесена к разделу I48 и включает коды от I48.0 до I48.9 и подразделяется на пять типов ФП, с учетом течения и длительности аритмии: диагностированная впервые, пароксизмальная, персистирующая, длительно персистирующая, постоянная. Установлено, что частота

встречаемости ФП существенно возрастает в пожилой популяции [3–5]; кроме того, распространенность ФП выше у пациентов, имеющих ассоциированные состояния. Важным фактором, с которым может быть ассоциирована ФП, является эндокринная патология.

Гендерные различия при ФП

Давно известно, что существуют значительные гендерные различия в показателях заболеваемости, клинической картине, исходе терапии ФП [6].

Исследования гендерных различий течения ФП показали, что у женщин с длительно существующей ФП чаще развивается фиброз предсердий по сравнению с женщинами без ФП, что не наблюдается у мужчин. Эти гендерные различия были обусловлены дифференциальной экспрессией генов и белков, вызывающих фиброзное ремоделирование

миокарда [7]. На проводимость кальциевых каналов сердечной мышцы и течение ФП влияют половые гормоны. Н. F. Tse и соавт. установили, что эстрогены обладают протективным действием в отношении ФП, что объясняет возрастающую манифестацию ФП у женщин в постменопаузе [8]. Дальнейшее изучение половых различий в механизмах фиброза предсердий и электрофизиологии сердца представляет собой важный аспект патогенеза ФП.

В конце прошлого века научное сообщество заговорило о существовании сердечно-сосудистого континуума. Это патологическая цепочка, звеньями которой являются стойкое повышение артериального давления, сахарный диабет 2-го типа (СД 2), метаболический синдром (ожирение), дислипидемия, фибрилляций предсердий [9]. Все перечисленные заболевания и состояния, включая ФП, называют эпидемией XXI века [10]. В диагностике ФП и выявлении факторов риска важную роль играют своевременное прохождение медицинских осмотров и доступность квалифицированной медицинской помощи. В связи с этим чрезвычайно важно рассматривать факторы риска ФП и проводить их профилактику в контексте гендерных особенностей.

Сахарный диабет

ФП часто встречается у больных СД 2 типа [11–13]. У пациентов с данной эндокринопатией вероятность возникновения ФП намного выше, чем у лиц без СД 2. С другой стороны, больные с ФП имеют повышенный риск развития нарушения толерантности к глюкозе, а на фоне ФП и СД кардиоваскулярные события, в том числе инсульты, протекают тяжелее; в свою очередь, СД 2 типа, характеризующийся универсальной ангиопатией, обуславливает развитие патологии сердца и сосудов. При сочетании аритмии и СД значительно повышается риск развития нарушений системы гемостаза – как в сторону тромбозов, так и в сторону кровотечений.

Е. Л. Онучина и соавт. исследовали гендерные особенности развития ФП у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа. Было показано, что пациенты обоих полов с ФП, в сравнении с больными без аритмии, имели не только худшие антропометрические параметры, но и худшие метаболические показатели, при этом у женщин развитие ФП наблюдалось в более позднем возрасте, кроме того, в выборке доминировали женщины с СД 2 типа [14].

Таким образом, с учетом значительного отягчающего влияния ФП на течение СД 2 типа, наличие этой аритмии является поводом к более детальному обследованию и более агрессивному лечению пациентов, страдающих данной эндокринопатией.

Избыточный вес и метаболический синдром

Как известно, избыточный вес и ожирение имеют непосредственную связь со структурно-функциональными изменениями со стороны сердечно-сосудистой системы. Такие состояния, как повышенное артериальное давление, ремоделирование сердца, гемодинамические и вегетативные изменения, становятся основными патогенетическими факторами аритмий. Возникает специфический комплекс

нарушений «сердечный фенотип», который в итоге приводит к развитию ФП [16]. Проблема избыточного веса особенно актуальна для женщин, а также расстройства пищевого поведения влияют на гормональный баланс организма человека и сопряжены с риском осложнений со стороны сердечно-сосудистой системы.

До недавних пор на взаимосвязь таких клинических состояний, как ФП и метаболический синдром (МС), уделялось недостаточно внимания. Первые работы, посвященные анализу ассоциации ФП и МС, иными словами, ретроспективные исследования были проведены в конце XX века [17]. Авторами был проведен анализ историй болезни пациентов с ФП и АГ, страдающих ожирением, в том числе абдоминальным, в результате которого было установлено, что именно МС является предиктором рецидива ФП [18, 19].

В исследовании Gami и соавт. установлена значимая по статистической силе связь между таким проявлением ожирения, как обструктивное апноэ во сне, и ФП [15]. В другой крупной работе по этой проблеме, проведенной Watanabe и соавт. [20], установлена значимая связь основных компонентов МС с риском развития ФП. Все это может указывать на схожие механизмы патогенеза этих двух состояний.

Ball *et al.* провели долгосрочное исследование на выборке из 24799 человек, по итогам которого были выявлены половые различия в риске развития ФП, причем ассоциации были сильнее у мужчин, чем у женщин, как для ИМТ, измеряемого по отдельности, так и для изменения ИМТ с течением времени. Более низкий ИМТ был связан со снижением риска рецидива ФП как у мужчин, так и женщин. Изменение ИМТ с течением времени у пациентов с пароксизмальной / персистирующей ФП было достоверно связано с риском рецидива ФП только у мужчин [21].

Влияние эндогенных (генетических, метаболических) и экзогенных факторов (элементы внешней среды) на риск развития ФП в настоящее время рассматривается с позиции системного воспаления, играющего важную роль в атерогенезе и сердечно-сосудистом ремоделировании. Доказан вклад указанных факторов в нарушение липидного обмена и дислипидемию, в повышение артериального давления и формирование структурных изменений ткани предсердий, что ведет к возникновению ФП у лиц с МС.

Существует еще одна гипотеза связи между ФП и МС, выдвинутая Мое и соавт. [22]. Она основана на выявлении множественных волн re-entry при электрофизиологическом исследовании. Согласно данной идее, поддерживать наличие аритмии способны дочерние волны: мелкие волны беспорядочно повторно входят в миокард и «отражают» фибриллирующее проведение импульса, что ведет к нарушению координированного возбуждения предсердий.

В исследовании Ostgren и соавт. [23] в качестве связующего фактора между ФП и МС рассматривается инсулинорезистентность, поскольку она в совокупности с такими факторами, как усиленный окислительный стресс, ведет к гипертрофии левого желудочка, в том числе к нарушению его функций [23].

Несмотря на большое количество исследований связи метаболического синдрома с ФП, статистически значимых различий у мужчин и женщин с данной патологией не выявлено.

Модифицируемые факторы риска развития ФП

Все компоненты МС, а также употребление алкогольных и энергетических напитков, табакокурение, наличие гиподинамии, обструктивного ночного апноэ, могут быть отнесены к модифицируемым факторам риска развития ФП [16, 22, 24, 25].

Например, риск развития ФП примерно на 2,5–3,0% можно снизить у больных МС и сахарным диабетом путем достижения целевых значений содержания глюкозы крови, в том числе уровня гликозилированного гемоглобина [26, 27].

При достижении целевых значений артериального давления (менее 130/85 мм рт. ст.) возможно снизить риск развития у больных МС ФП примерно на 20% [16, 22, 28]. Возможность приведения в норму уровня липидов крови, например при использовании статинов, позволяет снизить риск развития ФП у больных МС в среднем на 5% [29].

Ежедневные физические нагрузки умеренной или высокой интенсивности в течение часа-полутора [16] помогают снизить риск развития ФП у больных МС в среднем на 9–12% [22, 24, 25].

Снижение риска развития ФП обуславливается отказом больными МС от вредных привычек, в том числе табакокурения, в среднем до 10% [26, 30]. При этом отказ пациентов полностью от употребления алкоголя, кофе и энергетических напитков не уменьшает риска развития ФП [31].

Заболевания щитовидной железы как фактор риска ФП

Гипертиреоз

В исследовании, проведенном Krahm *et al.*, было показано, что менее 1% случаев ФП развиваются на фоне острого гипертиреоидного состояния [32, 33], при том что гипертиреоз является редкой причиной ФП. Избыток тиреоидных гормонов негативно воздействует на сердечную мышцу. При гипертиреозе снижается толерантность организма к физической нагрузке и т.д.

ФП, как угрожающее здоровью и жизни осложнение тиреотоксикоза, в наибольшей степени опасна для лиц пожилого возраста [4, 5]. Обычно ФП дебютирует как пароксизмальная форма, но при постоянно повышенном уровне тиреоидных гормонов создаются условия для ее длительного персистирования.

Латентная форма гипертиреоза служит независимым фактором риска в отношении развития ФП. Особенно это выражено при наличии у пациента коморбидности по кардиоваскулярной патологии – ИБС, гипертонической болезни, пороков сердца.

Известно, что женщины в 10 раз чаще страдают тиреотоксикозом, но при его развитии ФП чаще выявляется у мужчин (2,86%), чем у женщин (1,36%), что указывает на значительные гендерные различия патогенеза обоих заболеваний [34].

Гипотиреоз

Как показывают реальная клиническая практика и данные ряда исследований, имеет место ассоциация между гипотиреозом и ФП. В определенной мере это связано с тем, что при гипотиреозе присутствуют различные факторы риска ФП. Как и в случае с гиперкортицизмом, гипотиреоз преимущественно встречается у женщин и, как следствие, чаще является сопутствующим заболеванием у женщин с ФП, при этом статистически значимой связи между гипотиреозом и пароксизмальной ФП в проспективной когорте установлено не было [35].

Гиперкортицизм

Гиперкортицизм является значимым фактором риска развития сердечно-сосудистой патологии в целом и ФП, в частности. В 80% причиной развития данного отклонения является повышенная продукция адренокортикотропного гормона (АКТГ). Обусловленная избытком АКТГ гиперпродукция гормона коры надпочечников кортизола либо первичная форма гиперкортицизма связана с широким спектром кардиотропных эффектов – положительным инотропным, хронотропным, дромотропным и батмотропным действием. В итоге повышается частота сердечных сокращений, улучшается проведение волн возбуждения по миокарду, сердечная мышца становится более возбудимой. С другой стороны, снижается общее периферическое сопротивление. Патологические изменения, обусловленные гормональным дисбалансом и затрагивающие кардиоваскулярные структуры, выражаются в формировании кардиомиопатии и, как ее следствие, в аритмиях (в том числе ФП и экстрасистолиях), в повышении артериального давления и симптоматике сердечной недостаточности [11].

Влияние женских половых гормонов на риск ФП

Возможный вклад половых гормонов в электрофизиологические свойства изучался в нескольких исследованиях. Прогестерон был связан с сокращением потенциала действия и интервала QT во время лютеиновой фазы менструального цикла, однако его роль в патогенезе ФП у женщин остается неясной. Особый интерес представляет роль эстрогенов в модулировании электрофизиологических характеристик миокарда у женщин [36].

В одном из исследований у женщин с пароксизмальной наджелудочковой тахикардией были отмечены более высокая частота и большая продолжительность эпизодов аритмии во время лютеиновой фазы по сравнению с фолликулярной фазой менструального цикла. В этом же исследовании была обнаружена обратная корреляция между концентрацией эстрогенов в сыворотке крови с одной стороны и количеством, а также продолжительностью эпизодов наджелудочковой тахикардии, с другой стороны. У женщин в постменопаузе острое введение эстрадиола продлевает время внутрипредсердной и атриовентрикулярной узловой проводимости и эффективный рефрактерный период правого предсердия [37].

В связи с этим возникает вопрос: играют ли эстрогены прямую роль в снижении частоты возникновения ФП у женщин по сравнению с мужчинами, поскольку

у большинства женщин ФП развивается в пожилом возрасте, часто после менопаузы. Этот вопрос тесно связан с концепцией протективной роли эстрогенов в аспекте сердечно-сосудистой патологии у женщин. Аргументом в пользу данной концепции можно считать тот факт, что заместительная гормональная терапия у женщин в постменопаузе не связана с риском развития ФП.

Поликистоз яичников

Синдром поликистозных яичников (СПКЯ) – распространенное эндокринологическое заболевание, которое поражает женщин детородного возраста и характеризуется гиперандрогенизмом, овulatoryной дисфункцией и поликистозом яичников. Несколько исследований показали, что СПКЯ ассоциирован с эндотелиальной дисфункцией, ухудшением диастолической функции левого желудочка, а также повышением артериального давления и частоты сердечных сокращений. Одним из основных признаков СПКЯ является повышение уровня тестостерона, что также связано с повышенным риском ФП и ишемического инсульта у женщин [39].

Недавний метаанализ показал, что у пациентов с СПКЯ имеет место двукратный риск ИБС и инсульта по сравнению с женщинами без СПКЯ. Эпидемиологические исследования демонстрируют, что ФП является причиной около 20 % всех ишемических инсультов. ФП ассоциирована с пятикратным риском инсульта, а инсульты, связанные с ФП, чаще приводят к инвалидности, рецидивам и летальному исходу [38, 40].

Влияние овариэктомии и гистерэктомии на риск развития ФП

В настоящее время общепризнанной является точка зрения о негативном влиянии овариэктомии на риск развития сердечно-сосудистой патологии у женщин детородного возраста. По усредненным данным, в случае овариэктомии у женщин риск развития ишемических поражений сердца и мозга, а также других сердечно-сосудистых заболеваний повышается примерно в 2 раза [41, 42]. Наряду с овариэктомией важную роль в развитии сердечно-сосудистой патологии у женщин играет гистерэктомия.

Авторы обнаружили, что у женщин, перенесших гистерэктомию с сохранением яичников, вероятность развития гиперлипидемии, гипертонии, ожирения, сердечной аритмии и ИБС в будущем возрастает.

Заключение

В настоящее время ФП остается одной из наиболее актуальных проблем медицины и здравоохранения в связи с высокой распространенностью этой формы нарушения ритма, ее медицинскими и социальными последствиями. Важным направлением изучения этой проблемы является уточнение этиопатогенеза ФП с позиции детального анализа факторов риска, в том числе эндокринопатий, при данной патологии. Приведенные выше данные свидетельствуют о том, что целый ряд эндокринных заболеваний повышают риск развития ФП. Вместе с тем конкретные механизмы участия тех или иных нарушений метаболизма

и гормонального дисбаланса в патогенезе ФП остаются предметом дальнейших исследований. Тем не менее результаты клинических наблюдений, эпидемиологических и проспективных исследований позволяют рассматривать эндокринную патологию как значимый фактор риска развития ФП. Более того, эндокринопатии повышают риск неблагоприятных кардиоваскулярных событий у лиц с ФП. В числе такой коморбидности лидирующие позиции занимают СД 2 типа, метаболический синдром и ожирение. Наряду с этим нарушения функции щитовидной железы, как весьма распространенная патология в общей популяции, также могут играть роль в развитии аритмий, в том числе ФП. Особый интерес представляет влияние дисбаланса половых гормонов на манифестацию ФП, и в этом аспекте большое внимание уделяется гипогонадизму, синдрому поликистозных яичников, состояниям после удаления яичников и (или) матки у женщин.

Обсуждаемая ассоциация нарушений ритма и эндокринной патологии представляет серьезный практический интерес, так как ставит конкретные задачи по своевременной и правильной диагностике эндокринной коморбидности, по рациональной терапии конкретного заболевания с достижением целей лечения. С другой стороны, имеющаяся эндокринная патология влияет не только на течение и исходы ФП, но и на выбор оптимальных подходов к лечению и профилактике ФП и связанных с ней сердечно-сосудистых заболеваний.

Список литературы / References

1. Kornej J., Börschel C.S., Benjamin E.J., & Schnabel R.B. Epidemiology of atrial fibrillation in the 21st century: Novel methods and new insights. *Circulation research*. – 2020. No. 127 (1). P. 4–20.
2. Голухова Е.З., Булаева Н.И. Фибрилляция предсердий 2014: по материалам обновленных рекомендаций АНА/ACC/HRS. *Креативная кардиология*. № 3. С. 5–13.
3. Golukhova E.Z., Bulaeva N.I. Atrial fibrillation 2014: Based on updated AHA/ACC/HRS guidelines. *Creative Cardiology*. 2014. No. 3. P. 5–13. (In Russ.; abstr. in Engl.)
4. Arnett D.K., Blumenthal R.S., Albert M.A., Buroker A.B., Goldberger Z.D., Hahn E.J., ... Ziaeian B. 2019 ACC/AHA guideline on the primary prevention of cardiovascular disease: executive summary: A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *Journal of the American College of Cardiology*. 2019. No. 74 (10). P. 1376–1414.
5. Nabauer M., Gerth A., Limbourg T., Schneider S., Oeff M., Kirchhof P., ... Steinbeck G. The Registry of the German Competence Network on Atrial Fibrillation: Patient characteristics and initial management. *Europace*. 2009. No. 11 (4). P. 423–434.
6. Nieuwlaat R., Capucci A., Camm A.J., Olsson S.B., Andersen D., Davies D.W., ... Crijns H.J. Atrial fibrillation management: A prospective survey in ESC member countries: the Euro Heart Survey on Atrial Fibrillation. *European Heart Journal*. 2005. No. 26 (22). P. 2422–2434.
7. Kavousi M. Differences in epidemiology and risk factors for atrial fibrillation between women and men. *Frontiers in Cardiovascular Medicine*. 2020. No. 7. P. 3.
8. Westerman S., Wenger N. Gender differences in atrial fibrillation: A review of epidemiology, management, and outcomes. *Current Cardiology Reviews*. 2004. No. 15 (2). P. 136–144.
9. TSE H.F., Oral H., Pelosi F., Knight B.P., Strickberger S.A., Morady F. Effect of gender on atrial electrophysiologic changes induced by rapid atrial pacing and elevation of atrial pressure. *Journal of Cardiovascular Electrophysiology*. 2001. No. 12 (9). P. 986–989.
10. Mesquita E.T., Demarchi A.V., dos Santos B.D., de Azevedo M.P.E., Badran P.M., de Almeida R.G.P. Cardiovascular Continuum 25 years – The evolution of an etiopathophysiology model. *Int. J. Cardiovasc. Sci*. 2016. No. 29 (1). P. 56–64.
11. Kirchhof P., Bax J., Blomstrom-Lundquist C., Calkins H., Camm A.J., Cappato R., ... Breithardt G. Early and comprehensive management of atrial fibrillation: Executive summary of the proceedings from the 2nd AFNET-EHRA consensus conference 'research perspectives in AF'. *European Heart Journal*. 2009. No. 30 (24). P. 2969–2980.
12. Meng X., Xu X. What Is the Ideal Blood Pressure Treatment Target for Primary Prevention and Management of Atrial Fibrillation? *Frontiers in Cardiovascular Medicine*. 2020. No. 7. P. 280.
13. Reddy V., Taha W., Kundumadam S., Khan M. Atrial fibrillation and hyperthyroidism: a literature review. *Indian Heart Journal*. 2017. No. 69 (4). C. 545–550.
14. Östgren C.J., Merlo J., Rastam L., Lindblad U., Skaraborg. Hypertension and Diabetes Project. Atrial fibrillation and its association with type 2 diabetes and hypertension in a Swedish community. *Diabetes, Obesity and Metabolism*. 2004. No. 6 (5). 367–374.

14. Онучина Е.Л., Соловьев О.В., Онучин С.Г., Мочалова О.В., Поздняк А.О. Гендерные особенности развития фибрилляции предсердий у пациентов с сахарным диабетом 2 типа. *Практическая медицина*. 2012. № 9 (65). С. 92–96. Onuchina E.L., Solovyov O.V., Onuchin S.G., Mochalova O.V., Pozdnyak A.O. Gender features of the development of atrial fibrillation in patients with type 2 diabetes mellitus. *Practical Medicine*. 2012. No. 9 (65). P. 92–96. (In Russ.; abstr. in Engl.)
15. Обрезан А.Г., Филиппов А.Е., Обрезан А.А. Коморбидный пациент с фибрилляцией предсердий и сахарным диабетом: выбор оптимального режима антикоагулянтной терапии. *Российский кардиологический журнал*. 2021. № 26 (5). С. 4508. Obrezan A.G., Filippov A.E., Obrezan A.A. Comorbid patient with atrial fibrillation and diabetes mellitus: Selection of the optimal anticoagulant regimen. *Russian Journal of Cardiology*. 2021. No. 26 (5). P. 4508. (In Russ.; abstr. in Engl.)
16. Акрамова Э.Г. Характеристика нарушений ритма сердца у больных хронической обструктивной болезнью легких. *Клиническая медицина*. 2013. № 91 (2). С. 52–56. Akramova E.G. Characteristics of cardiac arrhythmias in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Clinical Medicine*. 2013. No. 91 (2). P. 52–56. (In Russ.; abstr. in Engl.)
17. Psaty B.M., Manolio T.A., Kuller L.H., Kronmal R.A., Cushman M., Fried L.P. ... Rautaharju P.M. Incidence of and risk factors for atrial fibrillation in older adults. *Circulation*. 1997. No. 96 (7). P. 2455–2461.
18. Cai L., Yin Y., Ling Z., Su L., Liu Z., Wu J. ... Zrenner B. Predictors of late recurrence of atrial fibrillation after catheter ablation. *International Journal of Cardiology*. 2013. No. 164 (1). P. 82–87.
19. Selmer C., Hansen M.L., Olesen J.B., Mérie C., Lindhardsen J., Olsen A.M. S. ... Gislason G.H. New-onset atrial fibrillation is a predictor of subsequent hyperthyroidism: A nationwide cohort study. *PLoS one*. 2013. No. 8 (2). P. e57893.
20. Watanabe H., Tanabe N., Watanabe T., Darbar D., Roden D.M., Sasaki S., Aizawa Y. Metabolic syndrome and risk of development of atrial fibrillation: The Niigata preventive medicine study. *Circulation*. 2008. No. 117 (10). P. 1255–1260.
21. Ball J., Løchen M.L., Wilsgaard T., Schirmer H., Hopstock L.A., Mørsefth B. ... Sharashova E. Sex differences in the impact of body mass index on the risk of future atrial fibrillation: Insights from the longitudinal population-based Tromsø study. *Journal of the American Heart Association*. 2018. No. 7 (9). P. e008414.
22. Александров А.А., Ядрихинская М.Н., Кухаренко С.С. Мерцательная аритмия: новый лик сахарного диабета в XXI веке. *Сахарный диабет*. 2011. № 1. P. 53–60. Aleksandrov A.A., Yadrinkhinskaya M.N., Kukharensko S.S. Atrial fibrillation: A new face of diabetes in the 21st century. *Diabetes mellitus*. 2011. No. 1. P. 53–60. (In Russ.; abstr. in Engl.)
23. Родионова Е.С., Миронова Н.А., Апарина О.П., Рогова М.М., Зыков К.А., Голицын С.П. Роль аутоиммунных реакций в развитии нарушений ритма и проводимости сердца. *Терапевтический архив*. 2012. № 84 (4). С. 74–78. Rodionova E.S., Mironova N.A., Aparina O.P., Rogova M.M., Zykov K.A., Golitsyn S.P. The role of autoimmune reactions in the development of rhythm disturbances and conduction of the heart. *Therapeutic archive*. 2012. No. 84 (4). P. 74–78. (In Russ.; abstr. in Engl.)
24. Апарина О.П., Чихирева Л.Н., Миронова Н.А., Миронова Е.С., Бакалов С.А. Роль изменений структуры и функции предсердий в развитии и прогрессировании фибрилляции предсердий. *Терапевтический архив*. 2014. № 86 (1). С. 71–77. Aparina O.P., Chikhireva L.N., Mironova N.A., Mironova E.S., Bakalov S.A. The role of changes in the structure and function of the atria in the development and progression of atrial fibrillation. *Therapeutic archive*. 2014. No. 86 (1). P. 71–77. (In Russ.; abstr. in Engl.)
25. Бокерия О.Л., Волковская И.В. Фибрилляция предсердий при субклинической форме гипертиреоза (патогенез, клиника, лечение, прогноз). *Анналы аритмологии*. 2013. № 10 (4). С. 201–207. Bokeria O.L., Volkovskaya I.V. Atrial fibrillation in subclinical form of hyperthyroidism (pathogenesis, clinic, treatment, prognosis). *Annals of Arrhythmology*. 2013. No. 10 (4). P. 201–207. (In Russ.; abstr. in Engl.)
26. Изможерова Н.В., Андреев А.Н., Гаврилова Е.И., Попов А.А., Фоминых М.И., Козулина Е.В., Сафьяник Е.А. Частота нарушений сердечного ритма у женщин в постменопаузе. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2011. № 10 (3). С. 58–65. Izmozherova N.V., Andreev A.N., Gavrilova E.I., Popov A.A., Fominykh M.I., Kozulina E.V., Safyanik E.A. Frequency cardiac arrhythmias in postmenopausal women. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2011. No. 10 (3). P. 58–65.
27. Кононов С.К., Соловьев О.В., Онучина Е.Л., Мочалова О.В., Соловьева Н.В., Павлов Е.Г., Жижов П.Э. Эффективность использования Милдроната в терапии фибрилляции предсердий у пациентов с метаболическим синдромом. *Современные технологии в медицине*. 2011. № 3. С. 54–62. Kononov S.K., Solovyov O.V., Onuchina E.L., Mochalova O.V., Solovieva N.V., Pavlov E.G., Zhizhov P.E. Efficiency use of Mildronate in the treatment of atrial fibrillation in patients with metabolic syndrome. *Modern technologies in medicine*. 2011. No. 3. P. 54–62. (In Russ.; abstr. in Engl.)
28. Zheng Y., Xie Z., Li J., Chen C., Cai W., Dong Y. ... Liu C. Meta-analysis of metabolic syndrome and its individual components with risk of atrial fibrillation in different populations. *BMC cardiovascular disorders*. 2021. No. 21 (1). P. 1–9.
29. Chan P.H., Hai J., Yeung C.Y., Lip G.Y., Lam K.S.L., Tse H.F., Siu C.W. Benefit of Anticoagulation Therapy in Hyperthyroidism-Related Atrial Fibrillation. *Clinical Cardiology*. 2015. No. 38 (8). P. 476–482.
30. Мясников Р.П., Щербактова Н.В., Куликова О.В., Мешков А.Н., Харлап М.С., Киселева А.В. ... Бойцов С.А. Мутация гена DES в семье пробанда с миофибриллярной миопатией и развитием некомпактной кардиомиопатии, приведшей к трансплантации сердца. *Российский кардиологический журнал*. 2017. № 10 (150). С. 9–16. Myasnikov R.P., Shcherbakova N.V., Kulikova O.V., Meshkov A.N., Harlap M.S., Kiseleva A.V. ... Boytsov S.A. Mutation of the DES gene in a proband family with myofibrillar myopathy and the development of non-compact cardiomyopathy leading to heart transplantation. *Russian Journal of Cardiology*. 2017. No. 10 (150). P. 9–16. (In Russ.; abstr. in Engl.)
31. Онучина Е.Л., Соловьев О.В., Клепиковская О.Н., Онучин С.Г. Особенности ведения пациентов с сахарным диабетом 2 типа и фибрилляцией предсердий. *Инновационные технологии в эндокринологии*. 2017. С. 172–172. Onuchina E.L., Solovyov O.V., Klepikovskaya O.N., Onuchin S.G. Features of managing patients with type 2 diabetes mellitus and atrial fibrillation. *Innovative technologies in endocrinology*. 2017. P. 172–172.
32. Camm A.J., Lip GY, De Caterina R., Savelleva I., Alar D., Hohnloser S.H. 2012 Focused Update of the ESC Guidelines for Management of Atrial Fibrillation: An Update of the 2010 ESC Guidelines for the Management of Atrial Fibrillation. Development with the Special Contribution of the European Heart Rhythm Association. *Europ. Heart J*. 2012. No. 33. P. 2719–2747.
33. Mikhaylov E.N., Orshanskaya V.S., Lebedev A.D., Szili-Torok, T.A.M.A.S., Lebedev D.S. Catheter Ablation of Paroxysmal Atrial Fibrillation in Patients with Previous Amiodarone-Induced Hyperthyroidism: A Case-Control Study. *Journal of Cardiovascular Electrophysiology*. 2013. No. 24 (8). P. 888–893.
34. Shimizu T., Koide S., Noh J.Y., Sugino K., Ito K., Nakazawa H. Hyperthyroidism and the management of atrial fibrillation. *Thyroid*. 2002. No. 12 (6). P. 489–493.
35. Kim E.J., Lyass A., Wang N., Massaro J.M., Fox C.S., Benjamin E.J., Magnani J.W. Relation of hypothyroidism and incident atrial fibrillation (from the Framingham Heart Study). *American Heart Journal*. 2014. No. 167 (1). P. 123–126.
36. Ko D., Rahman F., Schnabel R.B., Yin X., Benjamin E.J., Christophersen I.E. Atrial fibrillation in women: Epidemiology, pathophysiology, presentation, and prognosis. *Nature Reviews Cardiology*. 2016. No. 13 (6). C. 321–332.
37. Rosano G.M., Leonardo F., Dicanidia C., Sheiban I., Pagnotta P., Pappone C., Chierchia S.L. Acute electrophysiologic effect of estradiol 17β in menopausal women. *American Journal of Cardiology*. 2000. No. 86 (12). P. 1385–1387.
38. Erdogan E., Akkaya M., Turfan M., Batmaz G., Bacaksiz A., Tasal A. ... Tasan E. Polycystic ovary syndrome is associated with P-wave prolongation and increased P-wave dispersion. *Gynecological Endocrinology*. 2013. No. 29 (9). P. 830–833.
39. Oliver-Williams C., Vassard D., Pinborg A., Schmidt L. Polycystic ovary syndrome as a novel risk factor for atrial fibrillation: Results from a national Danish registry cohort study. *European journal of preventive cardiology*. 2021. No. 28 (12). P. e20–e22.
40. Shiber J.R., Fontane E., Adewale A. Stroke registry: Hemorrhagic vs ischemic strokes. *The American journal of emergency medicine*. 2010. No. 28 (3). P. 331–333.
41. Honigberg M.C., Zekavat S.M., Aragom K., Finnegan P., Klarin D., Bhatt D.L. ... Natarajan P. Association of premature natural and surgical menopause with incident cardiovascular disease. *Jama*. 2019. No. 322 (24). P. 2411–2421.
42. Максимова М.Ю., Айрапетова А.С. Гендерные особенности отдельных факторов риска развития нарушений мозгового кровообращения. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2019. № 119 (12–2). С. 58–64. Maksimova M. Yu., Airapetova A. S. Gender characteristics of individual risk factors for the development of cerebrovascular accidents. *Journal of Neurology and Psychiatry n.a. S.S. Korsakov*. 2019. No. 119 (12–2). P. 58–64. (In Russ.; abstr. in Engl.)

Статья поступила / Received 15.09.22

Получена после рецензирования / Revised 23.09.22

Принята в печать / Accepted 21.11.22

Сведения об авторах

Наумова Мила Владимировна, врач-кардиолог¹. E-mail: mila.naumova.1990@list.ru

Аида Руфатовна Бабаева, д.м.н., проф., зав. кафедрой факультетской терапии². E-mail: arbabaeva@volgmed.ru. ORCID: 0000-0002-7588-8089

Сергей Иванович Давыдов, к.м.н., ассистент кафедры факультетской терапии². E-mail: arbabaeva@volgmed.ru

¹ГБУЗ «Волгоградский областной клинический кардиологический центр», Волгоград

²ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздрава России, Волгоград

Автор для переписки: Наумова Мила Владимировна. E-mail: mila.naumova.1990@list.ru

About authors

Naumova Mila V., cardiologist¹. E-mail: mila.naumova.1990@list.ru

Babaeva Aida R., DM Sci (habil.), professor, head of Dept of Faculty Therapy². E-mail: arbabaeva@volgmed.ru. ORCID: 0000-0002-7588-8089

Davydov Sergey I., PhD Med, assistant at Dept of Faculty Therapy². E-mail: arbabaeva@volgmed.ru

¹Volgograd Regional Clinical Cardiology Centre, Volgograd, Russia

²Volgograd State Medical University, Volgograd, Russia

Corresponding author: Naumova Mila V., E-mail: mila.naumova.1990@list.ru

Для цитирования: Наумова М.В., Бабаева А.Р., Давыдов С.И. Анализ факторов риска развития фибрилляции предсердий при эндокринопатиях. *Медицинский алфавит*. 2022; (30): 19–23. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2022-30-19-23>.

For citation: Naumova M.V., Babaeva A.R., Davydov S.I. Analysis of risk factors of atrial fibrillation in endocrinopathies. *Medical alphabet*. 2022; (30): 19–23. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2022-30-19-23>.



Анализ приверженности амбулаторных кардиологов и пациентов программам реабилитации после коронарного шунтирования

Т. Н. Зверева^{1,2}, А. В. Бабичук², А. А. Потапенко¹, С. А. Помешкина¹, Ю. А. Аргунова¹

¹ФГБНУ «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», г. Кемерово

²ГБОУ ВО «Кемеровский государственный медицинский университет», г. Кемерово

РЕЗЮМЕ

Важность и эффективность реабилитационных программ после оперативных вмешательств на сердце неоспоримы, доказаны и широко известны. Одновременно с этим проблема низкой приверженности пациентов на амбулаторном этапе столь же актуальна и широко известна. В настоящем исследовании проведен анализ мнений 84 врачей-кардиологов амбулаторного звена относительно эффективности и безопасности программ кардиореабилитации, а также оценена 5-летняя динамика отношения врачей к этой проблеме. Кроме того, проведен анализ приверженности 329 пациентов, перенесших коронарное шунтирование, к рекомендованным программам реабилитации на амбулаторном этапе. Полученные данные были суммированы в дальнейшие перспективы развития кардиореабилитации амбулаторно-поликлинического звена.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: реабилитация, коронарное шунтирование, физические тренировки, кардиореабилитация.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Analysis of compliance of ambulatory cardiologists and patients to rehabilitation programs after coronary artery bypass grafting

T. N. Zvereva^{1,2}, A. V. Babichuk², A. A. Potapenko¹, S. A. Pomeschkina¹, Yu. A. Argunova¹

¹Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Disease, Kemerovo, Russia

²Kemerovo State Medical University, Kemerovo, Russia

SUMMARY

The importance and effectiveness of rehabilitation programs after cardiac surgery is undeniable, proven and widely known. At the same time, the patients' compliance at the outpatient stage is the same relevant and well-known. In our research we analyzed the opinion of 84th cardiologists of the outpatient stage regarding the effectiveness and safety of cardiac rehabilitation programs and assessed the five-year dynamics of the changes in the their attitude to this problem. Convinced of a positive shift in the cardiologists' perception of cardiac rehabilitation programs after coronary artery bypass grafting, we analyzed the compliance of 329 patients undergone coronary artery bypass grafting to the recommended rehabilitation programs at the outpatient stage. The obtained data were summarized to the further prospects of cardiac rehabilitation development in the outpatient clinic.

KEYWORDS: rehabilitation, coronary artery bypass grafting, physical trainings, cardiac rehabilitation.

CONFLICT OF INTEREST. The authors declare no conflict of interest.

Кардиореабилитация согласно определению Всемирной Организации здравоохранения (ВОЗ) – комплекс мероприятий, обеспечивающих наилучшее физическое и психическое состояние, позволяющий пациентам с хроническими или перенесенными острыми сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ) благодаря собственным усилиям сохранить или восстановить свое место в обществе (социальный статус) и вести активный образ жизни [1]. В прогрессивных странах направление кардиореабилитации постоянно развивается, ежегодно позволяя снижать показатели заболеваемости и смертности от ССЗ [2, 3].

Выделяют три этапа реабилитации, два из которых являются стационарными, один, заключительный, – амбулаторно-поликлиническим [4]. И если стационарные этапы проходят под непосредственным контролем врачей-реабилитологов, то амбулаторно-поликлинический этап ложится на плечи участковых врачей – терапевтов и кардиологов поликлиник,

наблюдающих пациентов после выписки из стационара. Наибольшее количество проблем с реализацией полноценной программы реабилитации связано именно с амбулаторно-поликлиническим этапом, что объясняется отсутствием приверженности как пациентов, так и врачей к выполнению полноценной программы. Итогом этого являются низкие показатели качества жизни пациентов в послеоперационном периоде, высокий процент инвалидизации, что отражает неэффективность выполненной высокотехнологичной помощи. Стоит признать, что как бы виртуозно и своевременно не была бы сделана операция, без полноценных реабилитационных мероприятий польза от нее минимальна. При этом существуют убедительные доказательства того, что реабилитационные мероприятия после перенесенного коронарного вмешательства или острого коронарного синдрома имеют высокий потенциал не только улучшения качества, но и продолжительности жизни пациента [5].

Вопросы	Ответы варианта А	Ответы варианта Б	Ответы варианта В	Ответы варианта Г
У какого специалиста наблюдаетесь после выписки	Кардиолог	Терапевт	Фельдшер	Не наблюдаюсь
Как часто бываете на приеме у кардиолога	Раз в месяц	Раз в 2 месяца	Раз в 3 месяца	Раз в 6 месяцев
Была ли рекомендована программа реабилитации после выписки из стационара	Да, реабилитация в санатории	Да, ходил на тренировки в КОККА	Да, занимался при помощи мобильного приложения	Нет, рекомендовали ходьбу, зарядку
Продолжаете ли реабилитацию на данный момент	Да	Нет		

Рисунок. Анкета пациентов для оценки эффективности амбулаторного этапа реабилитации.

В кардиохирургической клинике ФГБНУ «НИИ комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний» (г. Кемерово) уже более 10 лет назад была разработана и внедрена эффективная программа реабилитации, начинающаяся в первые сутки после выполненного коронарного шунтирования (КШ) и продолжающаяся в течение месяца в специализированном кардиореабилитационном центре. Эффекты такой программы были ранее нами описаны и обсуждены [6]. Однако эффекты стационарных этапов реабилитации были недостаточны для обеспечения повышения качества жизни пациентов в амбулаторных условиях и восстановления их трудоспособности [7]. Анализ отношения врачей к необходимости участия пациентов в программах реабилитации после КШ продемонстрировал их низкую вовлеченность. Так, в 2015 году было проведено исследование, позволяющее оценить уровень знаний кардиологов вопросов кардиореабилитации после операций на сердце. Низкая преемственность в подходах ведения пациентов после КШ между стационарными и амбулаторными врачами оказалась обусловлена низким уровнем знаний врачом амбулаторного звена вопросов кардиореабилитации. Например, большая часть врачей не направляли пациентов на консультацию к врачу ЛФК, ссылаясь на наличие противопоказаний, отнеся к ним стабильные формы ишемической болезни сердца (ИБС) и компенсированную сердечную недостаточность [8]. По результатам анализа был сформирован и внедрен план образовательных мероприятий для врачей-кардиологов. В течение 5 лет вопросы кардиореабилитации неоднократно обсуждались на циклах последипломного образования, конференциях и семинарах. Были выпущены монографии и методические рекомендации, посвященные этим важным вопросам [9].

Цель исследования: оценить эффективность образовательных мероприятий, направленных на повышение грамотности врачей-кардиологов амбулаторно-поликлинического звена вопросам кардиореабилитации, а также вовлеченность пациентов, перенесших КШ в кардиореабилитационные программы после выписки из кардиохирургического и реабилитационного отделений.

Материал и методы

Первый фрагмент исследования посвящен оценке эффективности образовательных мероприятий, проводимых

в течение 5 лет сотрудниками НИИ комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний, направленных на повышение осведомленности врачей амбулаторно-поликлинического звена о программах кардиореабилитации. Анкетированию подвергли 40 кардиологов амбулаторного звена различных лечебных учреждений Кемеровской области в 2020 году. Сравнение проводилось с результатами анкетирования 44 врачей-кардиологов в 2015 году. Были использованы аналогичные анкеты (см. рис.) [10].

Вторым этапом были анкетированы пациенты, подвергшиеся КШ в 2020 году. Через 6 месяцев после операции посредством телефонных звонков с использованием анкеты, разработанной НИИ комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний, интервьюированы 329 пациентов (257 мужчин), средний возраст – 63 года. Анкета включала пять вопросов, позволяющих оценить частоту и кратность выполнения пациентами рекомендаций по кардиореабилитации, а также возможные причины отсутствия таких назначений (см. рис.).

Полученные данные обработаны с использованием пакета программ Statistica 12.0. Применены методы описательной статистики – χ^2 .

Результаты

Опрос врачей показал значительное уменьшение общего стажа их работы. Так, доля врачей со стажем до 5 лет в 2015 году составила 18% общего числа опрошенных, а в 2020 – 75% ($p < 0,001$). Это, безусловно, связано с притоком молодых специалистов в амбулаторно-поликлиническое звено. Осведомленность молодых врачей о вопросах кардиореабилитации кардинально изменилась. Так, 100% опрошенных в 2020 году рекомендуют всевозможные виды физической реабилитации (велотренировки, дозированную ходьбу, лечебную гимнастику), в то время как в 2015 году более половины (54%) врачей ограничивались рекомендацией лишь дозированной ходьбы.

В необходимости пожизненного продолжения программ кардиореабилитации уверены 100% врачей, опрошенных в 2020 году, против 27% ($p < 0,001$), опрошенных в 2015-м. Большинство (54%) в тот период времени считали достаточным годичный период реабилитации. Кроме того, в 2020 году все опрошенные врачи направляют своих пациентов к врачу лечебной физкультуры, в то время как в 2015-м это делали только 73% ($p = 0,002$).

Основанием для непроведения кардиореабилитационных мероприятий для всех анкетированных врачей в 2020 году явился лишь «отказ самого пациента», в то время как в 2015-м большинство (81 %) врачей назвали в качестве главного ограничения наличие противопоказаний к реабилитации на момент осмотра. За последние 5 лет изменилось отношение врачей и к необходимости проведения нагрузочных тестов после КШ: 37,5 % врачей в 2020 году считают возможным выполнение велоэргометрии (ВЭМ) в течение 14–16 суток после КШ, в 2015 году никто из врачей не отважился на такое назначение. Противопоказанием к проведению ВЭМ в 2015 году врачи считали желудочковую экстрасистолию III градации по Lown (63 % врачей) и снижение фракции выброса левого желудочка менее 40 % (36 % врачей). В 2020 году единственным ограничением к ВЭМ врачи назвали острый коронарный синдром (100 % врачей). Стоит отметить увеличение доверия кардиологов к проведению дозированных физических тренировок в амбулаторных условиях: 100 % врачей в 2020 году считают их безопасными, в 2015-м такое мнение высказали 63 % ($p < 0,001$). Таким образом, результаты 5-летней работы по формированию у врачей-кардиологов доверия к кардиореабилитационным мероприятиям оказались эффективны. Пришедшие в профессию молодые врачи уверенно владеют знаниями в отношении ведения пациентов после КШ.

Следующий этап исследования предполагал анкетирование 329 пациентов, подвергшихся КШ в 2020 году. Выяснено, что 89 % пациентов врачами амбулаторного звена были рекомендованы различные виды физической реабилитации: дозированная ходьба, лечебная гимнастика, велотренировки. Но лишь 13 % пациентов на момент опроса ими занимались (преимущественно дозированной ходьбой). Основная причина столь низкого охвата реабилитационными программами на амбулаторном этапе связана с отсутствием в ЛПУ региона амбулаторных кардиологов. Так, большая часть (57 %) пациентов ответили, что после выписки из стационара после выполнения КШ наблюдаются у терапевтов в ЛПУ по месту жительства, 23 % – у фельдшеров и лишь 20 % – у кардиологов. Кроме того, еще одной причиной неприверженности пациентов программам кардиореабилитации явилось нежелание пациентов в их участии. Большая часть (58 %) пациентов прекратили участие в программе, аргументируя это наличием работы, нехваткой свободного времени и достаточностью бытовых нагрузок в повседневной жизни. Отвечая на вопрос о возможных вариантах контролируемых дистанционных программ реабилитации, лишь 5 % пациентов утвердительно ответили о своей осведомленности.

Стоит также отметить, что специализированная реабилитационная помощь терапевтического профиля в наибольшей степени пострадала в результате ограничений, обусловленных новой коронавирусной инфекцией [11, 12]. Хотя и до пандемии стационары и реабилитационные центры кардиологического профиля были ограничены и чаще всего находились при

крупных кардиологических центрах в больших городах, лишая тем самым специализированной кардиореабилитационной помощи большую часть населения, столь нуждающуюся в ней [13].

Выводы

Результаты проведенных опросов показали, что кардиологи амбулаторного звена за последние 5 лет стали более осведомлены о пользе программ кардиореабилитации. Однако недостаточная укомплектованность кардиологами амбулаторного звена ЛПУ не дает возможность проведения эффективных программ реабилитации у пациентов после выполнения кардиохирургических вмешательств. Кроме того, пациенты имеют низкую информированность о разнообразии существующих реабилитационных программ, что формирует низкую приверженность в долгосрочной перспективе.

Таким образом, следующий шаг внедрения кардиореабилитации на амбулаторно-поликлиническом этапе, помимо повышения укомплектованности амбулаторного звена врачами-кардиологами, видится в разработке дистанционных программ при активном использовании современных средств связи и передачи информации, а также медицинских девайсов, стремительно входящих в повседневную жизнь [14].

Список литературы / References

1. Бокерия Л.А., Аронов Д.М. Российские клинические рекомендации. Коронарное шунтирование больных ИБС: реабилитация и вторичная профилактика. *CardioComatica*. 2016; 7 (3–4): 5–71.
Bokeriya L. A., Aronov D. M. Russian clinical guidelines coronary artery bypass grafting in patients with ischemic heart disease: rehabilitation and secondary prevention. *Cardiosomatics*. 2016; 7 (3–4): 5–71 (in Russian).
2. Lear S. A., Hu W., Rangarajan S., et al. The effect of physical activity on mortality and cardiovascular disease in 130000 people from 17 high-income, middle-income, and low-income countries: The pure study. *Lancet*. 2017; 390 (10113): 2643–54. DOI: 10.1016/S0140-6736(17)31634-3.
3. Реабилитация и вторичная профилактика у больных, перенесших острый инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST. Российские клинические рекомендации. Москва, 2014. 95 с. https://scardio.ru/content/Guidelines/Project_reabillit_190514.pdf
Rehabilitation and secondary prevention in patients with acute myocardial infarction with ST segment elevation. Russian Clinical Guidelines. Moscow, 2014. 95 p. https://scardio.ru/content/Guidelines/Project_reabillit_190514.pdf
4. Аргунова Ю.А., Помешкина С.А., Иноземцева А.А. и др. Клиническая эффективность преадресации у пациентов, подвергшихся коронарному шунтированию. Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. 2018; 7 (4S): 15–23. DOI 10.17802/2306-1278-2018-7-4S-15-23.
Argunova Yu. A., Pomeschkina S. A., Inozemtseva A. A., et al. Clinical efficiency of prehabilitation program in patients undergoing coronary artery bypass grafting. *Complex Issues of Cardiovascular Diseases*. 2018; 7 (4S): 15–23 (in Russian).
5. Помешкина С.А., Кондрикова Н.В., Крупяно Е.В. и др. Анализ подходов к оценке стойкой утраты трудоспособности у пациентов, подвергшихся коронарному шунтированию. *Кардиология*. 2013; 53 (7): 62–66.
Pomeschkina S. A., Kondrikova N. V., Krupyanko E. V., et al. Analysis of approaches to assessment of persistent loss of capacity to work in patients who had undergone coronary bypass surgery. *Cardiology*. 2013; 53 (7): 62–66 (in Russian).
6. Помешкина С.А., Боровик И.В., Завырылина И.Н. и др. Как влияет приверженность пациентов к рекомендованной терапии на прогноз послеоперационного периода после коронарного шунтирования. *Кардиология*. 2015; 55 (5): 48–53. DOI: 10.18565/cardio.2015.5.48-53.
Pomeschkina S. A., Borovik I. V., Zavyrylina I. N., et al. Adherence to therapy as a factor determining prognosis of coronary artery bypass grafting. *Cardiology*. 2015; 55 (5): 48–53 (in Russian).
7. Барбараш О.Л., Помешкина С.А. Нужна ли реабилитация пациенту после коронарного шунтирования? *Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия*. 2015; 8 (1): 26–29. DOI 10.17116/kardio20158126-29.
Barbarash O. L., Pomeschkina S. A. Is rehabilitation necessary after coronary artery bypass grafting? *Cardiology and Cardiovascular Surgery*. 2015; 8 (1): 26–29 (in Russian).
8. Помешкина С.А., Аргунова Ю.Н., Кондрикова Н.А. и др. Уровень знаний кардиологов о кардиореабилитации после коронарного шунтирования. *Врач*. 2015; 10: 48–52.
Pomeschkina S., Argunova Yu., Kondrikova N., et al. The level of cardiologists' knowledge of cardiac rehabilitation after coronary bypass surgery. *Vrach*. 2015; 10: 48–52. (in Russian).

9. Бубнова М.Г., Персиянова-Дуброва А.А., Лямина Н.П. и др. Реабилитация после новой коронавирусной инфекции (COVID-19): принципы и подходы. *CardioСоматика*. 2020. 11 (4): 6–14. DOI: 10.26442/22217185.2020.4.200570.
Bubnova M.G., Persiyanova-Dubrova A.A., Lyamina N.P., et al. Rehabilitation after new coronavirus infection (COVID-19): principles and approaches. *Cardiosomatics*. 2020; 11 (4): 6–14 (in Russian).
10. Ruan Q., Yang K., Wang W., et al. Clinical predictors of mortality due to COVID-19 based on an analysis of data of 150 patients from Wuhan, China. *Intensive Care Med*. 2020; 46 (5): 846–848. DOI: 10.1007/s00134-020-05991-x.
11. Бубнова М.Г., Аронов Д.М. Методические рекомендации. Обеспечение физической активности граждан, имеющих ограничения в состоянии здоровья. *CardioСоматика*. 2016; 7 (1): 5–50.
Bubnova M.G., Aronov D.M. Methodic recommendations maintaining physical activity of those with limitations in health. *Cardiosomatics*. 2016; 7 (1): 5–50 (in Russian).
12. Лямина Н.П., Котельникова Е.В. Компьютерные технологии в организации реабилитационных мероприятий в первичном звене здравоохранения у больных ишемической болезнью сердца. *Здравоохранение Российской Федерации*. 2010; 5: 32–35.
Lyamina N.P., Kotelnikova E.V. Computer technologies in the organization of rehabilitation measures in primary health care for patients with coronary heart disease. *Health care of the Russian Federation*. 2010; 5: 32–35. (in Russian).

Статья поступила / Received 15.05.22
Получена после рецензирования / Revised 07.06.22
Принята в печать / Accepted 26.10.22

Сведения об авторах

Зверева Татьяна Николаевна, к.м.н., н.с. лаборатории реабилитации отдела клинической кардиологии¹, доцент кафедры кардиологии и сердечно-сосудистой хирургии². E-mail: zvereva25@mail.ru. ORCID: 0000-0002-2233-2095
Бабичук Анастасия Вадимовна, аспирант кафедры кардиологии и сердечно-сосудистой хирургии². E-mail: nbabichuk@yandex.ru. ORCID: 0000-0001-5695-4901
Потапенко Анастасия Алексеевна, аспирант кафедры кардиологии и сердечно-сосудистой хирургии². E-mail: nasta60893@yandex.ru. ORCID: 0000-0003-1135-7673
Помешкина Светлана Александровна, д.м.н., зав. лабораторией реабилитации отдела клинической кардиологии¹. E-mail: swetlana.sap2@mail.ru. ORCID: 0000-0003-3333-216X
Аргунова Юлия Александровна, к.м.н., н.с. лаборатории реабилитации отдела клинической кардиологии¹. E-mail: argunova-u@mail.ru. ORCID: 0000-0002-8079-5397

¹ФГБУ «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», г. Кемерово
²ГБОУ ВО «Кемеровский государственный медицинский университет», г. Кемерово

Автор для переписки: Зверева Татьяна Николаевна. E-mail: zvereva25@mail.ru

About authors

Zvereva Tatiana N., PhD Med, researcher at Rehabilitation Research Laboratory of Dept of Clinical Cardiology¹, associate professor of Dept of Cardiology and Cardiovascular Surgery². E-mail: zvereva25@mail.ru. ORCID: 0000-0002-2233-2095
Babichuk Anastasia V., graduate student of Dept of Cardiology and Cardiovascular Surgery². E-mail: nbabichuk@yandex.ru. ORCID: 0000-0001-5695-4901
Potapenko Anastasia A., graduate student of Dept of Cardiology and Cardiovascular Surgery². E-mail: nasta60893@yandex.ru. ORCID: 0000-0003-1135-7673
Pomeshkina Svetlana A., DM Sci (habil.), head of Rehabilitation Research Laboratory of Dept of Clinical Cardiology¹. E-mail: swetlana.sap2@mail.ru. ORCID: 0000-0003-3333-216X
Argunova Yulia A., PhD Med, researcher at Rehabilitation Research Laboratory of Dept of Clinical Cardiology¹. E-mail: argunova-u@mail.ru. ORCID: 0000-0002-8079-5397

¹Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Disease, Kemerovo, Russia
²Kemerovo State Medical University, Kemerovo, Russia

Corresponding author: Zvereva Tatiana N. E-mail: zvereva25@mail.ru

Для цитирования: Зверева Т.Н., Бабичук А.В., Потапенко А.А., Помешкина С.А., Аргунова Ю.А. Анализ приверженности амбулаторных кардиологов и пациентов программам реабилитации после коронарного шунтирования. *Медицинский алфавит*. 2022; (30): 24–27. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2022-30-24-27>.

For citation: Zvereva T.N., Babichuk A.V., Potapenko A.A., Pomeshkina S.A., Argunova Yu.A. Analysis of compliance of ambulatory cardiologists and patients to rehabilitation programs after coronary artery bypass grafting. *Medical alphabet*. 2022; (30): 24–27. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2022-30-24-27>.

DOI: 10.33667/2078-5631-2022-30-27-33

Коррекция гипоальбуминемии после кардиохирургических вмешательств у детей: какой уровень необходимо поддерживать?

В.В. Базылев, К.Т. Щеглова, Е.А. Швецова, А.И. Магилевец, М.П. Чупров

ФГБУ «Федеральный центр сердечно-сосудистой хирургии» Минздрава России, г. Пенза

РЕЗЮМЕ

Гипотеза исследования. Поддержание целевого уровня альбумина менее 25 г/л в послеоперационном периоде у детей до 1 года не влияет на результаты лечения.

Материалы и методы. В проспективное рандомизированное исследование вошли 70 пациентов после открытых кардиохирургических вмешательств с января 2020 по июнь 2021 года. Сформированы две группы по 35 человек. Пациентам основной группы трансфузию альбумина осуществляли при его уровне ниже 25 г/л, контрольной – менее 25 г/л. Медиана возраста на момент операции составила 1,0 месяца у пациентов обеих групп ($p = 0,860$), медиана веса – 3,6 кг (3,0; 5,2) и 3,8 кг (3,1; 5,0) у пациентов основной и контрольной групп соответственно ($p = 0,900$).

Результаты. На дооперационном этапе, а также по интраоперационным показателям, отражающим сложность операции (оценка по шкале Aristotle, время искусственного кровообращения и пережатия аорты, отсроченное ушивание грудной клетки), группы не отличались. На 3-и и 4-е сутки послеоперационного периода уровень альбумина у пациентов основной группы был статистически значимо ниже ($p = 0,027$ и $p = 0,034$). Трансфузию альбумина в ОРИТ чаще осуществляли у пациентов контрольной группы ($p = 0,031$). Значимых различий (время применения инотропов, проведения искусственной вентиляции легких, пребывания в отделении реанимации, летальности) нами выявлено не было.

Выводы. Статистически значимых различий по уровню летальности между группами с различными целевыми уровнями альбумина выявлено не было. Также не обнаружены различия, способные оказать влияние на исход заболевания. Делать выводы о течении послеоперационного периода у детей с уровнем альбумина 25 г/л и ниже на основании нашего исследования невозможно, поскольку таковой уровень альбумина зарегистрирован не был.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: трансфузия альбумина, гипоальбуминемия, дети, кардиохирургические операции.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ. Авторы заявляют об отсутствии явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Correction of hypoalbuminemia after cardiac surgery in children: What level needs to be maintained?

V. V. Bazylev, K. T. Shcheglova, E. A. Shvetsova, A. I. Magilevets, M. P. Chuprov

Federal Centre for Cardiovascular Surgery, Penza, Russia

SUMMARY

Research hypothesis. Maintenance of the target albumin level of less than 25 g/l in the postoperative period in children under 1 year of age does not affect the results of treatment.

Materials and methods. A prospective randomized study included 70 patients after open cardiac surgery from January 2020 to June 2021. Two groups of 35 people were formed. Patients of the main group were transfused with albumin at its level below 25 g/l, the control group – less than 25 g/l. The median age at the time of surgery was 1.0 month in patients of both groups ($p = 0.860$), the median weight was 3.6 kg (3.0; 5.2) and 3.8 kg (3.1; 5.0) in patients of the main and control groups, respectively ($p = 0.900$).

Results. At the preoperative stage, as well as in intraoperative parameters reflecting the complexity of the operation (Aristotle score, time of cardiopulmonary bypass and aortic clamping, delayed chest closure), the groups did not differ. On the 3rd and 4th days of the postoperative period, the level of albumin in patients of the main group was significantly lower ($p = 0.027$ and $p = 0.034$). Albumin transfusion in the ICU was more often performed in patients of the control group ($p = 0.031$). We did not find significant differences (time of inotropes use, artificial lung ventilation, stay in the intensive care unit, lethality).

Conclusions. There were no significant differences in mortality between groups with different target levels of albumin. Also, no differences were found that could affect the outcome of the disease. Based on our study, it is impossible to draw conclusions about the course of the postoperative period in children with an albumin level of 25 g/l and below, since such an albumin level was not registered.

KEYWORDS: albumin transfusion, hypoalbuminemia, children, cardiac surgery.

CONFLICT OF INTEREST. The authors declare no explicit or potential conflict of interest related to the publication of this article.

Введение

Одним из основных белков плазмы, поддерживающих ее онкотическое давление и регулирующих объем крови, является альбумин [1, 2]. Кроме того, альбумин связывает молекулы некоторых веществ – лекарств, гормонов, билирубина, железа, свободных жирных кислот [3]. Концентрация альбумина в сыворотке крови зависит от многих факторов – питания, функции печени и почек, жидкостного баланса, наличия воспалительного процесса [3–5]. Альбумин называют отрицательным белком острой фазы, поскольку его концентрация снижается при развитии сепсиса или в остром периоде травмы, а с гипоальбуминемией связывают неблагоприятные исходы у пациентов в отделениях интенсивной терапии [5].

Трансфузия раствора альбумина применяется уже более 75 лет, и в течение всего этого времени интерес к данному препарату сохраняется [6]. В ряде работ были доказаны положительные эффекты применения альбумина – снижение объемов вводимой внутривенно жидкости и меньший положительный гидробаланс, уменьшение продолжительности применения инотропов и вазопрессоров [7, 8]. Тем не менее опубликованы исследования, не выявившие различий в 28-дневной летальности при сравнении альбумина с солевыми растворами [9].

Помимо противоречий относительно влияния трансфузии альбумина на исход заболевания, остаются неясными как целевой уровень сывороточного альбумина в крови у реанимационных пациентов, так и сама по себе необходимость коррекции гипоальбуминемии путем трансфузии раствора альбумина [10, 11].

Гипотеза исследования: поддержание целевого уровня альбумина менее 25 г/л в послеоперационном периоде у детей до 1 года не влияет на результаты лечения.

Материалы и методы

Дизайн исследования

Наша работа является проспективным рандомизированным исследованием, в которое вошли 70 пациентов в возрасте от 0 до 1 года после открытых кардиохирургических вмешательств с января 2020 по июнь 2021 года.

Критерии включения: возраст пациента до 1 года, открытое кардиохирургическое вмешательство, предполагаемый срок пребывания в отделении реанимации после операции более 72 часов, информированное согласие родителей или законных представителей на проведение исследования. Критерии исключения: отказ родителей или законных представителей на проведение исследования, нарушение протокола исследования.

Проведена рандомизация методом случайных чисел, из общего числа пациентов были сформированы две группы по 35 человек. Пациентам первой группы (основной) в послеоперационном периоде трансфузию альбумина осуществляли при уровне эндогенного альбумина ниже 25 г/л, второй (контрольной) – ниже 30 г/л.

Выбор границ для переливания альбумина основан на данных опубликованных ранее исследований, согласно которым пороговым значением для оценки эффективности как трансфузии экзогенного альбумина, так и влияния гипоальбуминемии на течение послеоперационного периода считается концентрация 30 г/л [2, 3, 5]. При этом также известны работы о низкой эффективности трансфузии экзогенного альбумина [6, 4]. Эмпирически мы попытались определить границу ниже общеизвестной, приняв ее за 25 г/л.

Медиана возраста на момент операции составила 1,0 месяца у пациентов обеих групп ($p = 0,900$), медиана веса – 3,6 кг (3,0; 5,2) и 3,8 кг (3,1; 5,0) для основной и контрольной групп соответственно ($p = 0,860$).

Исследование было одобрено этическим комитетом ФГБУ «Федеральный центр сердечно-сосудистой хирургии» Минздрава России (г. Пенза) и проводилось в соответствии с правилами GCP (Good Clinical Practice), протокол № 48 от 16.01.2020.

Первичной точкой исследования принята летальность, вторичными точками – длительность искусственной вентиляции легких, продолжительность кардиотонической поддержки, длительность пребывания в ОРИТ.

Операции выполняли как с искусственным кровообращением (ИК), так и без него. Структура ВПС у включенных в исследование пациентов представлена на *рисунке 1*.

Проанализированы анатомические, демографические, клинико-лабораторные и инструментальные показатели у пациентов на дооперационном этапе и в раннем послеоперационном периоде. Из исследования исключены пациенты, находившиеся в отделении реанимации менее 72 часов, и пациенты, потребовавшие перевода в другой стационар на следующий этап долечивания в связи со сложностью сбора данных. Сравнительная характеристика пациентов двух групп на дооперационном этапе представлена в *таблице 1*.

Методы исследования

Методы исследования включали анамнестические данные, клинические критерии (длительность ИВЛ и инотропной поддержки, время пребывания пациента в отделении реанимации и интенсивной терапии [ОРИТ], суточный и интраоперационный гидробаланс), данные лабораторной диагностики (концентрация альбумина в сыворотке крови, уровень С-реактивного белка [СРБ]).

ИК и защиту миокарда проводили в соответствии с внутренними протоколами «Федеральный центр сердечно-сосудистой хирургии» Минздрава России (г. Пенза). Оценивали длительность ИК, ишемии миокарда. Сложность хирургической коррекции определяли по шкале Аристотеля. Регистрацию клинико-лабораторных показателей проводили



Рисунок 1. Структура врожденных пороков сердца у включенных в исследование пациентов (%). Примечание: ВПС – врожденные пороки сердца, АЛА – атрезия легочной артерии, АВК – атриовентрикулярный канал, ТМС – транспозиция магистральных сосудов.

при поступлении пациента из операционной в ОРИТ и далее через каждые сутки до пятых включительно.

Применение альбумина интраоперационно не было ограничено рамками нашего исследования (альбумин мог быть применен как в составе прайма для заполнения контура ИК, так и в качестве болуса жидкости) и производилось вне зависимости от включения пациента в ту или иную группу исследования.

В ОРИТ трансфузию альбумина как для коррекции гипоальбуминемии, так и в качестве жидкостной нагрузки пациенты получали в зависимости от включения в группу исследования: пациентам основной группы при уровне альбумина менее 25 г/л, контрольной – менее 30 г/л. Назначение альбумина оставалось на усмотрение анестезиолога-реаниматолога.

Гидробаланс вычисляли ежесуточно как разницу между потреблением жидкости (внутривенно и перорально) и ее потерями (диурез, дренажи, рвота и желудочное отделяемое).

Таблица 1
Сравнительная характеристика пациентов двух групп на дооперационном этапе

Показатель	1-я группа (n = 35)		2-я группа (n = 35)		p	ОШ	95% ДИ
	n (%)	Me (P25–P75)	n (%)	Me (P25–P75)			
Пол, мужской	18 (51,4)	–	24 (68,6)	–	0,14	1,33	0,90–1,97
Новорожденные	21 (60,0)	–	19 (54,3)	–	0,63	1,10	0,74–1,68
Вес, кг	–	3,6 (3,0; 5,2)	–	3,8 (3,1; 5,0)	0,90	–	–
Возраст, месяцев	–	1,0 (0,1; 4,0)	–	1,0 (0,1; 3,0)	0,86	–	–
Инфузия вазопростана	7 (20,0)	–	10 (28,6)	–	0,42	0,69	0,31–1,63
Септальные дефекты	11 (31,4)	–	13 (37,1)	–	0,61	0,85	0,44–1,60
АЛА	6 (17,1)	–	4 (11,4)	–	0,49	1,51	0,46–4,86
Патология дуги аорты	8 (22,9)	–	5 (14,4)	–	0,23	1,77	0,67–4,56
АВК	1 (2,9)	–	3 (8,6)	–	0,31	0,33	0,04–3,05
ТМС	2 (5,7)	–	2 (5,7)	–	1,00	1,00	0,15–6,70
ЕЖС	1 (2,9)	–	2 (5,7)	–	1,00	1,00	0,15–6,70
Прочие ВПС	6 (17,1)	–	6 (17,1)	–	0,55	0,75	0,29–1,94

Примечание: АЛА – атрезия легочной артерии, АВК – атриовентрикулярный канал, ТМС – транспозиция магистральных сосудов, ЕЖС – единственный желудочек сердца, ВПС – врожденные пороки сердца, ОШ – отношение шансов, ДИ – доверительный интервал.

Таблица 2

Сравнительная характеристика пациентов двух групп по интраоперационным показателям

Показатель	1-я группа (n = 35)		2-я группа (n = 35)		p	ОШ	95% ДИ
	n (%)	Me (P25–P75)	n (%)	Me (P25–P75)			
Aristotle score (comprehensive)	–	12,0 (10,5; 14,0)	–	11,3 (9,0; 14,0)	0,41	–	–
ИК, мин	–	75,0 (53,0; 121,0)	–	93,0 (53,0; 119,0)	0,39	–	–
Ишемия миокарда, мин	–	46,0 (25,0; 77,0)	–	52,0 (27,0; 82,0)	0,56	–	–
Несведенная грудина	28 (80,0)	–	24 (68,6)	–	0,27	1,17	0,88–1,54
Альбумин до операции, г/л	–	38,0 (32,0; 44,0)	–	37,0 (33,0; 41,0)	0,67	–	–
Баланс интраоперационно	–	130,0 (70,0; 243,0)	–	200,0 (102,0; 296,0)	0,17	–	–
Трансфузия альбумина интраоперационно	22 (62,9)	–	23 (65,7)	–	0,88	0,77	0,58–1,03

Определение концентрации альбумина проводили методом зеленого бромкрезола на автоматическом биохимическом анализаторе Biolyzer 600.

Нормы уровня альбумина у детей в возрасте до 1 года принимались за следующие значения: новорожденные – 23–46 г/л, 1 месяц – 20–38 г/л, 2 месяца – 26–45 г/л, 6 месяцев – 29–49 г/л, 12 месяцев – 28–51 г/л [12].

Статистический анализ

Для определения объема выборки была применена формула

$$n = [A + B]^2 \times 2 \times SD^2 / DIFF^2, \text{ где}$$

n – размер выборки для каждой группы (общий размер выборки в два раза больше);

SD – стандартное отклонения для основной переменной исхода, в нашем случае – 5,4 (на основании результатов предыдущих исследований) [7, 14];

$DIFF$ – клинически важный эффект, в нашем случае – 5,0;

A – для уровня значимости 5% – 1,96;

B – для уровня мощности 90% – 1,28.

Таким образом, для выявления различий в целевом уровне альбумина в 5 г/л между группами на 5%-ном уровне значимости с 90%-ной мощностью, принимая стандартное отклонение равным 5,4, потребуется по 25 человек в основную группу и группы контроля. Это число было увеличено до 35 в каждой группе (общее количество наблюдений 70) для того, чтобы компенсировать потери при наблюдении, составляющие обычно около трети обследуемых.

Все клинические данные были взяты из электронной истории болезни («Медиалог 7.10 B0119»), общая база данных составлена в программе Microsoft Excel. Статистическую обработку полученных результатов осуществляли с помощью программы IBM SPSS Statistics 21.0.

Выполнена проверка всех количественных переменных на тип распределения с помощью критерия Колмогорова – Смирнова, графически – с помощью квантильных диаграмм, а также показателей асимметрии и эксцесса. Количественные показатели имели ненормальное распределение, представлены как медиана и квартили (25; 75); для сравнения применен межгрупповой непараметрический критерий Манна – Уитни.

Качественные показатели сравнивались с помощью межгруппового критерия хи-квадрат Пирсона и представлены как численность группы (n) и доля от группы (%).

Для оценки влияния гипоальбуминемии (менее 30 г/л) применен многофакторный логистический регрессионный анализ с вычислением отношения шансов (ОШ) и 95%-ных доверительных интервалов (ДИ).

Критический уровень значимости (p) принят за $\leq 0,05$.

Результаты исследования

На дооперационном этапе статистически значимых отличий между пациентами основной и контрольной групп по возрасту и массе тела, по структуре врожденных пороков сердца, в том числе количеству дуктус-зависимых, требующих инфузии простагландинов, выявлено не было. Исходный уровень альбумина, определяемый до операции, также статистически значимо не отличался у пациентов обеих групп ($p = 0,67$).

Сравнительная характеристика пациентов основной и контрольной групп по интраоперационным показателям представлена в *таблице 2*.

Интраоперационные показатели, отражающие сложность оперативного вмешательства: оценка по шкале Aristotle ($p = 0,41$), время ИК ($p = 0,39$) и пережатия аорты ($p = 0,56$), необходимость отсроченного ушивания грудной клетки ($p = 0,27$) статистически значимо не отличались между группами (*табл. 3*).

В послеоперационном периоде пациенты обеих групп не имели различий по уровню альбумина как сразу после операции ($p = 0,450$), так и в течение первых и вторых суток после нее ($p = 0,150$ и $p = 0,190$ соответственно). На 3-и и 4-е сутки послеоперационного периода уровень альбумина у пациентов основной группы был статистически значимо ниже ($p = 0,027$ и $p = 0,034$ соответственно), а на 5-е сутки не отличался между группами ($p = 0,320$) (*рис. 2*). Трансфузию альбумина в операционной применяли в 62,9% случаев в основной группе и в 65,7% случаев в группе контроля ($p = 0,880$); в ОРИТ переливание альбумина чаще осуществляли в контрольной группе (85,7% пациентов в группе контроля против 51,5% пациентов основной группы; $p = 0,031$).

На 3-и и 4-е сутки после операции пациенты основной группы имели больший положительный гидробаланс ($p = 0,041$ и $p = 0,029$). Однако следует отметить, что

Таблица 3

Сравнительная характеристика клинико-лабораторных показателей послеоперационного периода у пациентов по группам

Показатель	1-я группа (n = 35)		2-я группа (n = 35)		p	ОШ	95% ДИ
	n (%)	Me (P25–P75)	n (%)	Me (P25–P75)			
Длительность ИВЛ, ч	–	190,0 (115,0; 378,0)	–	141,0 (109,0; 312,0)	0,510	–	–
Длительность ИП, ч	–	70,0 (42,0; 130,0)	–	65,0 (34,0; 183,0)	0,860	–	–
Время пребывания в ОРИТ, ч	–	116,0 (48,0; 243,0)	–	85,0 (46,0; 99,0)	0,740	–	–
Реоперация	2 (5,7)	–	2 (5,7)	–	1,000	1,00	0,15–6,71
Смерть	1 (2,9)	–	2 (5,7)	–	0,550	0,50	0,05–5,26
Трансфузия альбумина в ОРИТ	18 (51,4)	–	30 (85,7)	–	0,031*	0,76	0,59–0,97
Альбумин п/о	–	40,5 (36,0; 42,0)	–	43,0 (37,0; 45,0)	0,450	–	–
Альбумин, 1 сут, г/л	–	34,0 (30,0; 40,0)	–	36,0 (30,0; 40,0)	0,150	–	–
Альбумин, 2 сут, г/л	–	34,5 (31,0; 38,5)	–	37,0 (31,0; 39,0)	0,190	–	–
Альбумин, 3 сут, г/л	–	31,0 (27,0; 37,0)	–	37,0 (32,0; 42,0)	0,027*	–	–
Альбумин, 4 сут, г/л	–	30,5 (26,0; 36,5)	–	36,0 (31,5; 40,0)	0,034*	–	–
Альбумин, 5 сут, г/л	–	36,5 (31,0; 39,0)	–	38,3 (34,0; 42,0)	0,320	–	–
Баланс, 1 сут, мл	–	24,0 (–36,1; 157,0)	–	1,0 (–53,0; 86,0)	0,520	–	–
Баланс, 2 сут, мл	–	–82,5 (–138,0; 0,0)	–	–79,0 (–133,0; 9,0)	0,540	–	–
Баланс, 3 сут, мл	–	12,1 (–18,5; 78,9)	–	–46,8 (–162,0; 0,0)	0,041*	–	–
Баланс, 4 сут, мл	–	37,4 (–42,0; 112,1)	–	–23,0 (–70,0; 24,0)	0,029*	–	–
Баланс, 5 сут, мл	–	0,0 (–59,0; 40,0)	–	19,0 (–21,0; 99,0)	0,460	–	–

Примечание: количественные данные представлены как медиана (Me) и квартили (P25–P75); * – достигнутый уровень значимости (p) менее 0,05; ИВЛ – искусственная вентиляция легких, ИП – инотропная поддержка, ОРИТ – отделение реанимации и интенсивной терапии, п/о – после операции.

гидробаланс у пациентов основной группы хотя и имел положительные значения, но не выходил за пределы понятия нормоволемии: значение Me на 3-и сутки у пациентов основной группы (12,1 мл), контрольной (–46,8 мл); значение Me на 4-е сутки (37,4 мл) и (–23 мл) для пациентов основной и контрольной групп соответственно.

Более значимых различий, способных влиять на исход заболевания (длительность применения инотропов, время ИВЛ, продолжительность пребывания в стационаре и в ОРИТ, летальности), нами выявлено не было. Сравнительная характеристика клинико-лабораторных показателей послеоперационного периода у пациентов двух групп представлена в *таблице 3*.

По результатам многофакторного регрессионного анализа мы не выявили статистически значимого влияния гипоальбуминемии (менее 30 г/л) на исходы заболевания – продолжительность ИВЛ и инотропной поддержки, время пребывания в ОРИТ и летальность. Результаты многофакторного регрессионного анализа представлены в *таблице 4*.

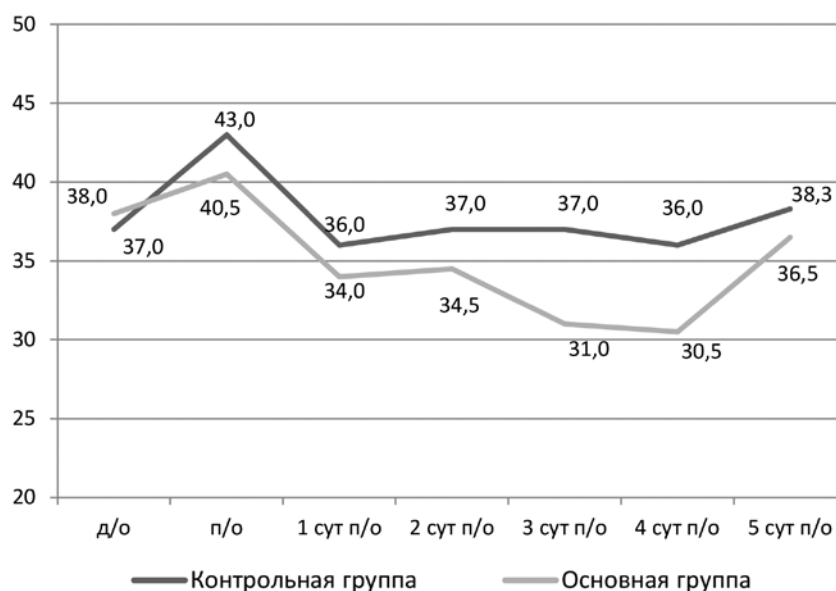


Рисунок 2. Динамика изменения уровня альбумина у пациентов двух групп в раннем послеоперационном периоде.

Таблица 4

Влияние гипоальбуминемии (менее 30 г/л) на исходы заболевания по результатам многофакторного регрессионного анализа

Показатель	p	ОШ	ОШ (95% ДИ)
Длительность ИВЛ	0,54	1,94	1,17–3,12
Длительность инотропной поддержки	0,13	1,01	1,00–1,99
Время пребывания в ОРИТ	0,70	0,93	0,91–1,01
Смерть	0,78	1,14	0,18–6,57

Обсуждение

В нашем исследовании мы выявили различия между группами лишь по уровню альбумина на 3-и и 4-е послеоперационные сутки, а также по отдельным клиническим показателям (суточный гидробаланс), не влияющим на результаты лечения. Статистически значимого влияния гипоальбуминемии на исход заболевания подтвердить не удалось.

Синтез альбумина происходит только в клетках печени в количестве 10–16 г в сутки у взрослого человека [10]. Концентрация альбумина в сыворотке определяется не только его синтезом, но и распределением в организме [11]. До 60 % общего альбумина локализуется во внесосудистом пространстве, и в случае снижения его синтеза печенью (при недоедании) концентрация альбумина в сыворотке поддерживается за счет мобилизации внесосудистого пула [5, 13]. Однако при некоторых состояниях, сопровождающихся повышенной проницаемостью сосудов (воспалительный ответ, метаболический стресс), снижение концентрации сывороточного альбумина происходит в том числе за счет его депонирования в тканях [1, 8, 14].

Связь гипоальбуминемии с неблагоприятными исходами у пациентов в ОРИТ была подтверждена во многих исследованиях [2–5, 7, 8]. У новорожденных доказано влияние гипоальбуминемии на развитие респираторного дистресс-синдрома, некротического энтероколита, инфекционных осложнений, летального исхода [2]. В работе Н. Р. Leite *et al.*, сравнив 30 детей высокого кардиохирургического риска с контрольной группой из 20 здоровых детей без нарушений нутритивного статуса, подтвердили связь предоперационной гипоальбуминемии (альбумин ниже 30 г/л) с послеоперационными инфекциями ($p = 0,003$) и смертностью ($p = 0,014$) [5]. В исследовании В. М. Henry, включавшем 203 пациентов первого года жизни (из которых 126 – новорожденные) послеоперационная гипоальбуминемия наблюдалась у 12 % новорожденных и 20 % детей до года. По результатам многофакторного логистического анализа авторам не удалось выявить связь предоперационной гипоальбуминемии с развитием послеоперационных осложнений, но более низкий уровень сывороточного альбумина в первые 24 часа после операции был связан с увеличением времени ИВЛ (ОШ = 1,35; 95 % ДИ: 1,12–1,64) [15]. В нашем исследовании мы не обнаружили статистически значимого влияния послеоперационной гипоальбуминемии на исходы заболевания (продолжительность ИВЛ, применения инотропов; время нахождения в ОРИТ и летальность). Большая продолжительность ИВЛ у пациентов с гипоальбуминемией, вероятно, связана с меньшим онкотическим давлением плазмы на фоне снижения содержания основного белка, поддерживающего это давление, и гипергидратацией легочной ткани. Так, в нашей работе на 3-и и 4-е сутки после операции, когда концентрация альбумина была статистически значимо ниже, пациенты основной группы имели больший положительный гидробаланс ($p = 0,041$ и $p = 0,029$), что может быть обусловлено снижением онкотического давления плазмы.

В работе Р. М. Кароог *et al.* оценивалось влияние искусственного кровообращения на уровень альбумина у пациентов с цианотическими врожденными пороками сердца, а также связь гипоальбуминемии с результатами лечения. Гипоальбуминемия коррелировала с продолжительностью ИК ($r^2 = 0,632$), длительностью пребывания в условиях ОРИТ ($r^2 = 0,744$) и частотой олигурии ($r^2 = 0,880$) [11].

Трансфузия экзогенного альбумина широко используется в ОРИТ по всему миру, однако концепция назначения данного препарата неоднократно претерпевала изменения: от рутинной коррекции гипоальбуминемии до полного отказа от альбумина в пользу кристаллоидов [7, 15]. Несомненно, концентрация сывороточного альбумина является маркером тяжести заболевания, однако эффективность и безопасность трансфузии экзогенного альбумина для коррекции гипоальбуминемии вызывают сомнения [4, 16, 17]. Многоцентровое рандомизированное исследование ALBIOS, включавшее 1818 пациентов с сепсисом, не выявило снижения летальности при применении альбумина в сравнении с кристаллоидами, хотя положительные гемодинамические эффекты (меньшая продолжительность инотропной или вазопрессорной поддержки) в группе альбумина были отмечены ($p = 0,007$) [16].

Время полураспада экзогенного альбумина *in vivo* – всего около 12 часов, в отличие от эндогенного – до 20 суток, поэтому трансфузия альбумина корректирует гипоальбуминемия лишь на непродолжительное время [10]. Кроме того, при некоторых состояниях (сепсис, шок) ввиду увеличения проницаемости сосудистой стенки альбумин из сосудистого русла перемещается в ткани и ожидаемого увеличения уровня сывороточного альбумина не происходит [16]. Целесообразность коррекции гипоальбуминемии лишь для достижения его нормальных значений в крови остается спорным вопросом, как и уровень альбумина, к которому необходимо стремиться, а неправильные показания к коррекции гипоальбуминемии могут привести к перегрузке жидкостью [4].

По полученным нами результатам, пациенты обеих групп имели одинаковый и максимально высокий за время наблюдения уровень альбумина в первые 2 суток после операции, что обусловлено частым применением альбумина интраоперационно (в 62,9 % случаев у пациентов основной группы и в 65,7 % случаев – в группе контроля; $p = 0,88$), однако ввиду непродолжительного периода полураспада экзогенного альбумина уже к 3-м послеоперационным суткам концентрация альбумина у пациентов двух групп снизилась.

Все обнаруженные нами исследования, посвященные альбумину, сводятся либо к оценке применения экзогенного альбумина при различных патологиях, либо сравнению эффектов применения альбумина и инфузионных растворов иной химической структуры (солевые растворы, желатины, не применяемые в настоящее время гидроксипропилькрахмалы), либо к оценке влияния гипоальбуминемии на течение и исход заболевания в целом.

Ограничение исследования

В нашем исследовании не наблюдалось низкого уровня альбумина (менее 25 г/л), поэтому выводы о течении послеоперационного периода между группами пациентов делать неправомерно. Тем не менее, основываясь на полученных результатах, можно утверждать, что низкий уровень альбумина не имеет причинно-следственной связи с плохими исходами, а является прежде всего маркером тяжести заболевания. Для оценки влияния уровня альбумина на течение послеоперационного периода необходим подбор пациентов с низким целевым уровнем альбумина, что потребует проведения дальнейших исследований.

Выводы

1. Статистически значимых различий по уровню летальности между группами пациентов с различными целевыми уровнями альбумина не обнаружено.
2. Различий по течению послеоперационного периода (способных оказать влияние на исход заболевания) между группами пациентов с различными целевыми уровнями альбумина не выявлено.
3. Делать выводы о течении послеоперационного периода у детей с уровнем альбумина 25 г/л и ниже на основании нашего исследования невозможно, так как такого уровня достичь не удалось.

Список литературы / References

1. Руководство по анестезиологии и реаниматологии. Под редакцией Полушина Ю.С. СПб. 2004. 919 с. (289–310).
2. Guide to anaesthesiology and resuscitation. Ed. by Polushin Yu.S. SPb. 2004. 919 p. (289–310).
3. Shalish W., Olivier F., Aly H., Sant'Anna G. Uses and misuses of albumin during resuscitation and in the neonatal intensive care unit. *Semin Fetal Neonatal Med.* 2017. Vol. 22, No. 5. P. 328–335. <https://doi.org/10.1016/j.siny.2017.07.009>
4. Davari P.N., Tabib A., Ghadrian M., Givtaji N. Correlation of Post-Operative Hypoalbuminemia with Outcome of Pediatric Cardiac Surgery. *Journal of Tehran University Heart Center.* 2009. No. 4. P. 234–239.
5. Leite H.P., Fisberg M., de Carvalho W.B., de Camargo Carvalho A.C. Serum albumin and clinical outcome in pediatric cardiac surgery. *Nutrition.* 2005. Vol. 21, No. 5. P. 553–8. <https://doi.org/10.1016/j.nut.2004.08.026>
6. Brian L. Erstad. Serum Albumin Levels: Who Needs Them? *The Annals of pharmacotherapy.* 2020. Vol. 55, No. 6. P. 798–804. <https://doi.org/10.1177/1060028020959348>
7. Кулабухов В.В., Конкин А.А., Утев М.Д. Раствор альбумина в современной концепции инфузионной терапии – история продолжается? *Вестник анестезиологии и реаниматологии.* 2019; Т. 16 № 4. С. 56–64. <https://doi.org/10.21292/2078-5658-2019-16-4-56-64>
8. Kulabukhov V. V., Konkina A. A., Utev M. D. Albumine solution and modern concepts of infusion therapy: does the story continue? *Messenger of Anesthesiology and Resuscitation.* 2019, Vol. 16, No. 4. P. 56–64 (In Russ.). <https://doi.org/10.21292/2078-5658-2019-16-4-56-64>
9. Wiggmore G. J., Anstey J. R., St John A., Greaney J. et al. 20% Human Albumin Solution Fluid Bolus Administration Therapy in Patients After Cardiac Surgery (the HAS FLAIR Study). *J Cardiothorac Vasc Anesth.* 2019. Vol. 33, No. 11. P. 2920–2927. <https://doi.org/10.1053/j.jvca.2019.03.049>
10. Dingankar A. R., Cave D. A., Anand V., Sivarajan V. B. et al. Albumin 5% Versus Crystalloids for Fluid Resuscitation in Children After Cardiac Surgery. *Pediatric Crit Care Med.* 2018. Vol. 19, No. 9. P. 846–853. <https://doi.org/10.1097/PCC.0000000000001657>
11. Maitland K., Kiguli S., Opoka R. O. et al. FEAST Trial Group: Mortality after fluid bolus in African children with severe infection. *N Engl J Med* 2011. No. 364. P. 2483–249.
12. Holmes P., Garrod T. Guideline for the Use of Human Albumin Solution (HAS). London, 2015. P. 22.
13. Kapoor P. M., Narula J., Chowdhury U. K., Kiran U., Taneja S. Serum albumin perturbations in cyanotics after cardiac surgery: Patterns and predictions. *Ann Card Anaesth.* 2016. No. 19. P. 300–305.
14. Нормы в педиатрии: Справочник. Вялов С.С. 7-е изд. М.: МЕДпресс-информ, 2015. 192 с.
15. Norms in Pediatrics: A Handbook. Vyvalov S. S. 7th ed. M.: MEDpress-inform, 2015. 192 p.
16. Лейдерман И.Н., Грицан А.И., Заболотских И.Б., Крылов К.Ю., Лебединский К.М., Мазурок В.А. и др. Метаболический контроль и нутритивная поддержка у пациентов на длительной искусственной вентиляции легких (ИВЛ). Клинические рекомендации. *Анестезиология и реаниматология.* 2019. № 4. С. 5–19. <https://doi.org/10.17116/anaesthesiology20190415>
17. Leyderman I. N., Gritsan A. I., Zabolotskikh I. B. et al. Metabolic monitoring and nutritional support in prolonged mechanically ventilated (MV) patients. *Clinical guidelines. Russian Journal of Anaesthesiology and Reanimatology.* 2019; 4: 5–19 (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/anaesthesiology20190415>
18. Васильев Д.А., Базылев В.В., Евтушкин И.А. Динамика провоспалительных цитокинов и С-реактивного белка после протезирования клапана сердца у больных с неосложненным течением раннего послеоперационного периода. *Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия.* 2013. Т. 6, № 3. С. 59–63.
19. Vasil'ev D. A., Bazylev V. V., Evtushkin I. A. Dynamics of proinflammatory cytokines and C-reactive protein after heart valve replacement in patients with uncomplicated early postoperative period. *Cardiology and Cardiovascular Surgery.* 2013; 6 (3): 59–63 (in Russ.).
20. Henry B. M., Borasino S., Ortmann L., Figueroa M. et al. Perioperative serum albumin and its influence on clinical outcomes in neonates and infants undergoing cardiac surgery with cardiopulmonary bypass: a multi-centre retrospective study. *Cardiol Young.* 2019 Jun; 29 (6): 761–767. <https://doi.org/10.1017/S1047951119000738>
21. Charpentier J., Mira J. P. EARSS Study Group. Efficacy and tolerance of hyperoncotic albumin administration in septic shock patients: the EARSS study. *Intensive Care Med.* 2011. No. 37. P. 115–438.
22. Singer P., Blaser A. R., Berger M. M. et al. ESPEN guideline on clinical nutrition in the intensive care unit. *Clin Nutr.* 2019. № 38. P. 48–79. <https://doi.org/10.1016/j.clnu.2018.08.037>

Статья поступила / Received 13.05.22

Получена после рецензирования / Revised 30.05.22

Принята в печать / Accepted 26.10.22

Сведения об авторах

Базылев Владлен Владленович, д.м.н., проф., гл. врач.
E-mail: cardio-penza@yandex.ru. ORCID: 0000-0001-6089-9722

Шеглова Клара Тамирановна, врач – анестезиолог-реаниматолог отделения анестезиологии-реанимации № 2. E-mail: klara-tamir@yandex.ru.
ORCID: 0000-0001-8468-4806

Швецова Елена Анатольевна, врач – анестезиолог-реаниматолог отделения анестезиологии-реанимации № 2. E-mail: elenaasch@rambler.ru.
ORCID: 0000-0002-1126-0022

Магилевец Антон Игоревич, зав. отделением анестезиологии и реанимации № 2. E-mail: citadel1943@inbox.ru. ORCID: 0000-0003-0586-5671

Чупров Максим Петрович, к.м.н., врач – анестезиолог-реаниматолог отделения анестезиологии-реанимации № 2. E-mail: maks13chup@bk.ru.
ORCID: 0000-0002-4908-8010

ФГБУ «Федеральный центр сердечно-сосудистой хирургии» Минздрава России, г. Пенза

Автор для переписки: Шеглова Клара Тамирановна.
E-mail: klara-tamir@yandex.ru

About authors

Bazylev Vladlen V., DM Sci (habil.), professor, chief physician.
E-mail: cardio-penza@yandex.ru. ORCID: 0000-0001-6089-9722

Shcheglova Klara T., anesthesiologist-resuscitator at Dept of Anesthesiology and Resuscitation No. 2. E-mail: klara-tamir@yandex.ru.
ORCID: 0000-0001-8468-4806

Shvetsova Elena A., anesthesiologist-resuscitator at Dept of Anesthesiology and Resuscitation No. 2. E-mail: elenaasch@rambler.ru.
ORCID: 0000-0002-1126-0022

Magilevets Anton I., head of Dept of Anesthesiology and Intensive Care No. 2. E-mail: citadel1943@inbox.ru. ORCID: 0000-0003-0586-5671

Chuprov Maksim P., PhD Med, anesthesiologist-resuscitator at Dept of Anesthesiology and Resuscitation No. 2. E-mail: maks13chup@bk.ru.
ORCID: 0000-0002-4908-8010

Federal Centre for Cardiovascular Surgery, Penza, Russia

Corresponding author: Shcheglova Klara T. E-mail: klara-tamir@yandex.ru

Для цитирования: Базылев В.В., Шеглова К.Т., Швецова Е.А., Магилевец А.И., Чупров М.П. Коррекция гипоальбуминемии после кардиохирургических вмешательств у детей: какой уровень необходимо поддерживать? *Медицинский алфавит.* 2022; (30): 27–33. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2022-30-27-33>.

For citation: Bazylev V. V., Shcheglova K. T., Shvetsova E. A., Magilevets A. I., Chuprov M. P. Correction of hypoalbuminemia after cardiac surgery in children: What level needs to be maintained? *Medical alphabet.* 2022; (30): 27–33. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2022-30-27-33>.

Роль микробиоценоза кишечника в патогенезе острого инфаркта миокарда

А. Ю. Букаевская¹, А. Т. Яковлев², Л. П. Кнышова³

¹ГБУЗ «Волгоградский областной клинический кардиологический центр», Волгоград

²ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздрава России, Волгоград

³ФБУЗ «Центр гигиены и эпидемиологии в Волгоградской области», Волгоград

РЕЗЮМЕ

Цель. Изучение изменения качественного и количественного составов микробиома желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) как одного из основных факторов, влияющих на состояние общего и местного иммунитета у пациентов с острым инфарктом миокарда (ОИМ).

Методы. Согласно рекомендациям Европейского общества кардиологов 2019 года установлен кардиологический статус обследуемых. На основе методики Московского НИИ эпидемиологии и микробиологии имени Г. Н. Габричевского определены качественный и количественный составы кишечной микробиоты с последующей оценкой степени микробиологических нарушений по отраслевому стандарту «Протокол ведения больных. Дисбактериоз кишечника».

Результаты и выводы. В ходе бактериологического исследования выявлено сокращение основных представителей нормобиоты – *Bifidobacterium*, *Eubacterium*, *Lactobacterium*, *Enterococcus* spp., образующих «метаболическое ядро» микробиоценоза кишечника. Полученные результаты являются частью клинико-лабораторного исследования изменений микробиоты организма при заболеваниях системы кровообращения и могут служить основой для разработки рекомендаций по эффективному лечению и профилактике сердечно-сосудистой патологии с учетом состояния микробиоценоза кишечника.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: микробиоценоз кишечника, микробиота, дисбиоз кишечника, иммунный статус, атеросклероз, сердечно-сосудистые заболевания, острый инфаркт миокарда.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов по представленной статье.

Role of intestinal microbiocenosis in pathogenesis of acute myocardial infarction

A. Yu. Bukaevskaya¹, A. T. Yakovlev², L. P. Knyshova³

¹Volgograd Regional Clinical Cardiology Centre, Volgograd, Russia

²Volgograd State Medical University, Volgograd, Russia

³Centre for Hygiene and Epidemiology in the Volgograd Region, Volgograd, Russia

SUMMARY

Objective. To study changes in the qualitative and quantitative composition of the microbiome of the gastrointestinal tract as one of the main factors affecting the state of general and local immunity in patients with acute myocardial infarction.

Methods. According to the recommendations of the European Society of Cardiology 2019, the cardiological status of the subjects was established. Based on the methodology proposed by the Moscow Research Institute of Epidemiology and Microbiology n.a. G. N. Gabrichevsky, the qualitative and quantitative composition of the intestinal microbiota was determined, followed by an assessment of the degree of microbiological disorders according to the industry standard 'Protocol of patient management. Intestinal dysbiosis'.

Results and conclusions. A bacteriological study revealed a reduction in the main representatives of the normobiota: *Bifidobacterium*, *Eubacterium*, *Lactobacterium*, *Enterococcus* spp., forming the 'metabolic core' of intestinal microbiocenosis. The results obtained are part of a clinical and laboratory study of changes in the microbiota of the body in diseases of the circulatory system and can serve as a basis for developing recommendations for effective treatment and prevention of cardiovascular pathology, taking into account the state of intestinal microbiocenosis.

KEYWORDS: intestinal microbiocenosis, microbiota, intestinal dysbiosis, immune status, atherosclerosis, cardiovascular diseases, acute myocardial infarction.

CONFLICT OF INTEREST. The authors declare no conflict of interest on the presented article.

Введение

Распространенность заболеваний сердечно-сосудистой системы в мире находится в пределах 80 %. При анализе медико-демографических показателей состояния здоровья населения России смертность от болезней системы кровообращения (БСК) стабильно находится на первом месте на протяжении многих лет [1].

В настоящее время, несмотря на использование целого комплекса лекарственных средств для лечения и профилактики, эти показатели продолжают неуклонно расти [2]. Так, по последним данным Росстата, на территории РФ за первые 10 месяцев 2019 года смертность, связанная с БСК, составила 46,8 % от общего количества [3]. Причиной смертности от сердечно-сосудистой патологии в 53,0 % случаев является

атеросклероз и, как следствие, выраженное сужение просвета коронарных артерий за счет атеросклеротической бляшки, которое ведет к ишемической болезни сердца (ИБС).

Непрерывный поиск новых биомаркеров, связанных с ССЗ, развитие новых высокотехнологичных методов лабораторной диагностики позволяют повысить качество диагностики и лечения пациентов данной категории [4]. Одним из примеров стал мультимаркерный подход для прогнозирования ИБС, который позволил выявить как новые маркеры, так и возможности для изучения потенциальной мишени для лечения атеросклероза микробиома кишечника.

Состояние микробиологического равновесия является одним из индикаторов состояния иммунной системы организма, в которой кишечник играет одно из главных мест, так как

в нем производится до 70% иммуномодулирующих клеток. Кроме того, от состояния микробиоты кишечника зависят усвоение и синтез витаминов, которые также влияют на защитные силы организма. Нормобиота кишечника принимает активное участие в стимуляции и стабилизации целостности стенок эпителия кишечника, в дифференциации лимфатических органов ЖКТ, а также регуляции функций местного и гуморального иммунитета [5, 6]. Особое значение микрофлоры организма человека заключается в поддержании гомеостаза и, как следствие, в развитии различной патологии, в том числе кардиологической, когда наблюдается реализация микробного фактора в условиях отсутствия адекватной защитной реакции иммунной системы организма.

На фоне целого ряда заболеваний ЖКТ наблюдается нарушение моторики кишечника, что способствует росту числа бактерий в тонком кишечнике и усилению их метаболической активности, которая ведет к интенсивному развитию синдрома избыточного бактериального роста (СИБР) [7, 8]. В последнее время взаимосвязь СИБР с развитием и течением ССЗ находится под пристальным вниманием исследователей. Не так давно было доказано, что липополисахарид, являющийся компонентом клеточной стенки бактерий, приводит к системному воспалению за счет подъема в крови уровней TNF, IL-1, IL-6 и других провоспалительных цитокинов [9]. Выраженная эндотоксемия ускоряет развитие атеросклероза и сердечной недостаточности. Атеросклероз, в свою очередь, является предиктором развития полной закупорки хотя бы одной коронарной артерии, тем самым формирования инфаркта миокарда (ИМ). При этом образование атеросклеротических бляшек зависит не только от изменения уровня липидов, но в большей степени связано с увеличением триметиламин-N-оксида, который образуется в результате окисления метаболита бактерий кишечника, триметиламина в печени человека [10].

На сегодняшний день изучение роли микробиома ЖКТ в патогенезе ИМ в большей степени основано на исследованиях, проведенных на животных. Доказано, что фекальная трансплантация позволяет ускорить микробное восстановление, значительно повышая выживаемость экспериментальных животных, что свидетельствует об участии микробиоты кишечника в ранней репарации миокарда [11]. V. Lam *et al.* (2012) были одними из первых, кто обратил внимание на потенциальное влияние микробов на ремоделирование желудочков после ИМ [12].

В России также проводилось клиническое исследование по изучению микробиоценоза кишечника у пациентов с хронической сердечной недостаточностью (ХСН). Для выявления возможной взаимосвязи с особенностями клинического течения ХСН была произведена оценка микробного состава образцов кала с помощью секвенирования 16S РНК [13]. В отношении другой сердечно-сосудистой патологии, в частности ИМ, такие сведения отсутствуют, что свидетельствует о необходимости дальнейшего клинического исследования микробиома с целью использования как на этапах диагностики, так и в лечении пациентов с ИМ.

Цель работы: изучение видового и количественного состава микробиоты кишечника у пациентов с острым инфарктом миокарда.

Материалы и методы

Лабораторная часть исследования выполнена в Волгоградском государственном медицинском университете на кафедре клинической лабораторной диагностики. Обследовано 42 пациента в возрасте от 25 до 43 лет, находившихся на лечении в ГБУЗ «Волгоградский областной клинический кардиологический центр» с диагнозом острого инфаркта миокарда (25 мужчин и 17 женщин). Для обследования были отобраны лица без сопутствующих патологий (гепатит, СПИД, нарушение функции печени и почек, онкологические заболевания, язвенная болезнь в стадии обострения, другие вирусные инфекции и интоксикации).

В контрольную группу входили лица без каких-либо тяжелых хронических заболеваний, отягощенного аллергологического анамнеза, хронических заболеваний ЖКТ.

Для лабораторных и клинических исследований использовали образцы копрокультуры. Согласно рекомендациям Европейского общества кардиологов 2019 года у всех обследуемых был определен кардиологический статус.

Микробиологическое исследование выполнено с использованием питательных сред, представленных в таблице, по методике, предложенной Московским НИИ эпидемиологии и микробиологии имени Г.Н. Габричевского с последующей оценкой по отраслевому стандарту ГОСТ 91500.11.0004–2003 «Протокол ведения больных. Дисбактериоз кишечника» [14, 15].

Статистическая обработка и анализ данных исследования проводились с использованием пакетов прикладных программ Microsoft Excel 2010 и GraphPad Prism 5.0.

Результаты исследования и их обсуждение

При бактериологическом исследовании выявлены достоверные различия в количественном и видовом составе микробиоты кишечника в основной и контрольной группах пациентов. Определено сокращение суммарных показателей бактерий в пристеночном слое кишечника у пациентов в опытной группе. У большинства обследуемых с ОИМ установлено снижение числа показателей основных представителей нормобиоты – *Bifidobacterium*, *Eubacterium*, *Lactobacterium*, *Enterococcus spp.*, образующих «метаболическое ядро» микробиома ЖКТ. Угнетение пула *Lactobacterium spp.* наблюдалось у всех пациентов основной группы.

У пациентов с ОИМ, в сравнении с лицами из контрольной группы, на уровне бактериальных типов было обнаружено повышение *Escherichia* – 10^9 – 10^{10} КОЕ/г;

Таблица
Выделенные микроорганизмы, питательные среды и условия культивирования

Выделенные микроорганизмы	Питательные среды и условия культивирования
<i>E. coli</i>	Среда Эндо, 24 ч, аэробное, +37 °С
<i>Staphylococcus spp.</i>	Среда Чистовича, 48 ч, аэробное, +37 °С
<i>Bifidobacterium spp.</i>	Тиогликолевая среда, 48–72 ч, анаэробное, +37 °С
<i>Lactobacterium spp.</i>	Среда для молочнокислых бактерий (типа MRS-4), 72 ч, анаэробное, +37 °С, CO ₂ -атмосфера
<i>Proteus spp.</i>	Среда Эндо, S-S agar, 24 ч, аэробное, +37 °С
<i>Pseudomonas spp.</i>	Среда Эндо, ЦПХ, 24 ч, аэробное, +37 °С
<i>Citrobacter spp.</i>	Среда Эндо, S-S agar, 24 ч, аэробное, +37 °С
<i>Enterococcus spp.</i>	ЭКА, 24 ч, аэробное, +37 °С

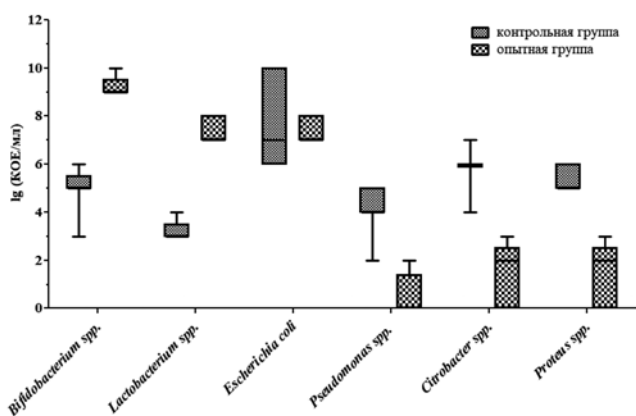


Рисунок. Таксономические изменения состава микробиоты кишечника у лиц с ИБС.

Proteus spp. – 10^5 – 10^6 КОЕ/г; *Citrobacter spp.* – 10^6 – 10^7 КОЕ/г; *Pseudomonas spp.* – 10^4 – 10^5 КОЕ/г при снижении относительного количества *Lactobacterium spp.* (10^3 – 10^4 КОЕ/г по сравнению с нормой 10^7 – 10^8 КОЕ/г), *Bifidobacterium spp.* (10^5 – 10^6 КОЕ/г при норме 10^9 – 10^{10} КОЕ/г) (см. рис.).

Как показывают недавние исследования, проведенные на базе Сеченовского университета, имеется связь между пропорцией в составе микробиоты кишечника, типа *Proteobacteria*, *Firmicutes*, со значениями одного из маркеров воспаления – натрийуретического пептида (NT-proBNP). Прямая корреляционная связь была выявлена между уровнем С-реактивного белка и численностью семейств *Acidaminococcaceae*. Также отмечено влияние кишечной микробиоты на уровень кровяного давления хозяина посредством различных механизмов [13].

Способность некоторых бактерий вырабатывать нейромедиаторы в вегетативной нервной системе свидетельствует о том, что изменения в распространенности этих бактерий могут влиять на сосудистый тонус, способствуя развитию артериальной гипертензии как важного фактора в патогенезе ИМ [16]. Однако исследования подобного рода по *Bifidobacterium spp.*, *Lactobacterium spp.*, *Proteus*, *Citrobacter* и др., отсутствуют.

Результаты проведенного исследования свидетельствуют о влиянии микробиоценоза кишечника на состояние сердечно-сосудистой и иммунной систем, позволяют раскрыть его роль в развитии острого инфаркта миокарда.

Заключение

В ходе выполнения исследования нами отмечены достоверные различия в составе кишечной микробиоты

у пациентов с ОИМ и без него. Проведенное исследование показало, что выраженный дисбиоз кишечника, повышение уровня эндотоксемии оказывают непосредственное влияние как на состояние сердечно-сосудистой системы, так и изменение общего и местного иммунитета.

В настоящее время изучение роли микробиоты организма в патогенезе ССЗ набирает темпы, однако информации еще недостаточно и требуется дальнейшее изучение. Полученные результаты позволяют объяснить механизмы воздействия микробиоты кишечника, дополняя уже известные представления об этиологии и патогенезе сердечно-сосудистой патологии, что позволяет набрать необходимую информацию для разработки рекомендации по эффективному лечению и профилактике сердечно-сосудистой патологии с учетом состояния микробиома ЖКТ.

Список литературы / References

- Benjamin E.J., Virani S.S., Callaway C.W., Chamberlain A.M. et al. Heart disease and stroke statistics 2018 update: A report from the American Heart Association. P. 137. DOI: 10.1161/cir.0000000000000558.
- The L. GBD 2017: A fragile world. Lancet. Lond. Engl. 2018. 392. 1683.
- Информация о социально-экономическом положении России. Федеральная служба государственной статистики. М., 2019. С. 116–117.
- Information on the socio-economic situation in Russia. Federal State Statistics Service. M., 2019. P. 116–117.
- Goff D.C., Lloyd-Jones D.M., Bennett G., Coady S., D'Agostino R.B., Gibbons R. et al. 2013 ACC/AHA Guideline on the Assessment of Cardiovascular Risk: A report of the American College of Cardiology / American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. Circulation. 2014. 129: S49–73. DOI: 10.1161/01.cir.0000437738.63853.7a.
- Шендеров Б.А. Нормальная микрофлора и ее роль в поддержании здоровья человека. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колонопроктологии. 2008. № 1. С. 61–65.
- Shenderov B.A. Normal microflora and its role in maintaining human health. Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Colonoproctology. 2008. No. 1. P. 61–65.
- Тихонова О.Н. Клинико-патогенетическое обоснование микробиоценоз-сберегающей терапии острых кишечных инфекций у детей. О.Н. Тихонова: дис. ... канд. мед. наук: 14.00.09. М., 2008. 138 с.
- Tikhonova O. N. Clinical and pathogenetic substantiation of microbiocenosis-sparing therapy for acute intestinal infections in children. IS HE. Tikhonov: dis. ... cand. PhD Med: 14.00.09. M., 2008. 138 p.
- Yan A.W., Fouts D.E., Brandl J., Störkel P. et al. Enteric dysbiosis associated with a mouse model of alcoholic liver disease. Hepatology. 2011. Vol. 53. No. 1. P. 96–105.
- Кашук Е.А. Влияние регуляции метаболической активности кишечного микробиома с помощью антибиотиков и пробиотиков на показатели сердечно-сосудистого риска у пациентов с ишемической болезнью сердца. Е.А. Кашук: дис. ... канд. мед. наук: 14.01.04. М., 2020. 132 с.
- Kashuk E.A. Effect of regulation of metabolic activity of the gut microbiome by antibiotics and probiotics on measures of cardiovascular risk in patients with coronary artery disease. E.A. Kashuk: dis. ... PhD Med: 14.01.04. M., 2020. 132 p.
- Christopher J. Czura, Mauricioras-Ballina, Kevin J. Tracey. Psychoneuroimmunology (Fourth Edition). Vol. 1. 2007. P. 85–96. DOI: 10.1016/B978-012088576-3/50007-1.
- Koeth R.A., Wang Z., Levison B.S. Intestinal microbiota metabolism of L-carnitine, a nutrient in red meat, promotes atherosclerosis. Nat Med. 2013; 19 (5): 576–85. DOI: 10.1038/nm.3145.
- Tang T.V.H., Chen H.-C., Chen C.-Y. et al. Loss of gut microbiota alters immune system composition and cripples postinfarction cardiac repair. Circulation. 2019. 139. P. 647–659.
- Lam V., Su J., Koprowski S., Hsu A. et al. Intestinal microbiota determine severity of myocardial infarction in rats. FASEB J. 2012. 26. P. 1727–1735.
- Фадеева М.В., Кудрявцева А.В., Краснов Г.С. и др. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2020. Т. 30. № 2. С. 35–44. DOI: 10.22416/1382-4376-2020-30-2-35-44.
- Fadeeva M.V., Kudryavtseva A.V., Krasnov G.S. and others. Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Colonoproctology. 2020. V. 30. No. 2. P. 35–44. DOI: 10.22416/1382-4376-2020-30-2-35-44.
- Яковлев А.Т., Поройский С.В., Кнышова Л.П., Морковин Е.И. Изменения микробиоты кишечника при хронической алкоголизации. А.Т. Яковлев, С.В. Поройский, Л.П. Кнышова, Е.И. Морковин. Самарский научный вестник. 2017. Т. 6. № 3 (20). С. 64–67.
- Yakovlev A.T., Poroskiy S.V., Knyshova L.P., Morokvin E.I. Changes in the intestinal microbiota in chronic alcoholism. A.T. Yakovlev, S.V. Poroskiy, L.P. Knyshova, E.I. Morokvin. Samara Scientific Bulletin. 2017. V. 6. No. 3 (20). P. 64–67.
- Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации № 231 от 2003.06.09. Отраслевой стандарт «Протокол ведения пациентов. Дисбактериоз кишечника» (ОСТ 91500.11.0004-2003). Order of the Ministry of Health of the Russian Federation No. 231 of 2003.06.09. Industry Standard 'Patient Management Protocol. Intestinal dysbiosis' (OST 91500.11.0004-2003).
- Pluznick J.A. A novel SCFA receptor, the microbiota, and blood pressure regulation. Gut Microbes. 2014; 5 (2): 202–7. DOI: 10.4161/gmic.27492.

Статья поступила / Received 15.02.22

Получена после рецензирования / Revised 01.03.22

Принята к публикации / Accepted 01.10.22

Сведения об авторах

Букаевская Александра Юрьевна, врач клинической лабораторной диагностики¹. E-mail: abukaevskaya@mail.ru. ORCID: 0000-0002-7395-9920
Яковлев Анатолий Трофимович, д.м.н., проф., зав. кафедрой клинической лабораторной диагностики². E-mail: yakov1609@yandex.ru. ORCID: 0000-0003-2974-1497
Кнышова Лилия Петровна, к.м.н., врач клинической лабораторной диагностики³. E-mail: knyshova-liliya@inbox.ru. ORCID: 0000-0001-6002-1231

¹ГБУЗ «Волгоградский областной клинический кардиологический центр», Волгоград

²ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет»

Минздрава России, Волгоград

³ФБУЗ «Центр гигиены и эпидемиологии в Волгоградской области», Волгоград

Автор для переписки: Кнышова Лилия Петровна. E-mail: knyshova-liliya@inbox.ru

About authors

Bukaevskaya Aleksandra Yu., doctor of clinical laboratory diagnostics¹. E-mail: abukaevskaya@mail.ru. ORCID: 0000-0002-7395-9920
Yakovlev Anatoliy T., DM Sci (habil.), professor, head of Dept of Clinical Laboratory Diagnostics². E-mail: yakov1609@yandex.ru. ORCID: 0000-0003-2974-1497
Knyshova Liliya P., PhD Med., doctor of clinical laboratory diagnostics³. E-mail: knyshova-liliya@inbox.ru. ORCID: 0000-0001-6002-1231

¹Volgograd Regional Clinical Cardiology Centre, Volgograd, Russia

²Volgograd State Medical University, Volgograd, Russia

³Centre for Hygiene and Epidemiology in the Volgograd Region, Volgograd, Russia

Russia

Corresponding author: Knyshova Liliya P. E-mail: knyshova-liliya@inbox.ru

For citation: Bukaevskaya A. Yu., Yakovlev A. T., Knyshova L. P. Role of intestinal microbiocenosis in pathogenesis of acute myocardial infarction. Medical alphabet. 2022; (30): 34–36. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2022-30-34-36>.



Влияние минигастростомии по поводу морбидного ожирения на показатели углеводного обмена

М. И. Неймарк¹, А. А. Пантюшин^{1,2}, С. В. Жилин²

¹ФГБОУ ВО «Алтайский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Барнаул

²ЧУЗ «Клиническая больница „РЖД-Медицина“ города Барнаула», г. Барнаул

РЕЗЮМЕ

Цель. Анализ отдаленных результатов влияния минигастростомии по поводу морбидного ожирения на состояние углеводного обмена и динамики изменения ИМТ.

Материалы и методы. Было проведено проспективное неконтролируемое рандомизированное исследование на базе ЧУЗ «Клиническая больница „РЖД-Медицина“ города Барнаула», в которое были включены больные в возрасте от 22 до 56 лет со средним индексом массы тела 45,23 кг/м² и имеющие нарушение углеводного обмена: 17 больных с установленным диагнозом СД 2 типа, 20 больных с инсулинорезистентностью. Больным с СД отменялась до операции предшествующая терапия и назначались препараты инсулина короткого действия ситуационно. Была выполнена операция лапароскопического минигастростомии, для которой применялась анестезия с ограниченным использованием опиоидов. Определялись показатели: глюкоза крови натощак в пред- и ранний послеоперационный период, через 6 месяцев и 2 года, гликированный гемоглобин, индекс HOMA-IR, ИМТ до операции и в контрольных измерениях.

Результаты. Продемонстрирована положительная динамика исследуемых показателей у больных с нарушением углеводного обмена уже к моменту выписки из стационара, которая производилась на 5–6-е сутки с момента оперативного вмешательства. У большинства пациентов эта тенденция сохранялась на протяжении 2 лет после операции. Позитивные изменения углеводного обмена происходили на фоне существенного снижения ИМТ.

Заключение. Лапароскопическое минигастростомии является эффективным методом лечения морбидного ожирения с сопутствующим метаболическим синдромом в течение продолжительного времени.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: ожирение, инкретины, ИМТ, глюкоза крови, гликированный гемоглобин, индекс HOMA-IR.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Effect of mini-gastric bypass surgery for morbid obesity on indicators of carbohydrate metabolism

M. I. Neymark¹, A. A. Pantyushin^{1,2}, S. V. Zhilin²

¹Altai State Medical University, Barnaul, Russia

²Clinical Hospital 'Russian Railways – Medicine' of City of Barnaul, Barnaul, Russia

SUMMARY

Objective. To analyze the long-term results of the effect of mini-bypass surgery for morbid obesity on the state of carbohydrate metabolism and the dynamics of changes of BMI.

Materials and methods. A prospective uncontrolled randomized study was conducted on the basis of the Clinical Hospital 'Russian Railways – Medicine' of City of Barnaul (Russia), which included patients aged 22 to 56 years with an average body mass index of 45.23 kg/m² and having a violation of carbohydrate metabolism: 17 patients with an established diagnosis of type 2 diabetes, 20 patients with insulin resistance. Patients with DM were canceled prior to surgery and short-acting insulin preparations were prescribed situationally. Laparoscopic minigastric bypass surgery was performed, for which anesthesia with limited use of opioids was used. Indicators were determined: fasting blood glucose in the pre- and early postoperative period, after 6 months and 2 years, glycated hemoglobin, HOMA-IR index, BMI before surgery and in control measurements.

Results. The positive dynamics of the studied indicators was demonstrated in patients with impaired carbohydrate metabolism by the time of discharge from the hospital, which was performed on 4–5 days from the moment of surgery. In most patients, this trend persisted for 2 years after surgery. Positive changes in carbohydrate metabolism occurred against the background of a significant decrease of BMI.

Conclusions. Laparoscopic mini-bypass surgery is an effective method of treating morbid obesity with concomitant metabolic syndrome for a long time.

KEYWORDS: obesity, incretins, BMI, blood glucose, glycated hemoglobin, HOMA-IR index.

CONFLICT OF INTEREST. The authors declare no conflict of interest.

Ожирение – это одна из самых распространенных причин ухудшения качества жизни и развития коморбидных состояний, к числу которых следует отнести нарушения углеводного обмена. Была установлена прямая зависимость между увеличением распространения ожирения и ростом случаев СД 2 типа. Вероятность возникновения СД возрастает на 20 % при увеличении ИМТ на каждый 1 кг/м². При этом нет риска развития диабета при ИМТ ниже 27,2 кг/м², при ИМТ 27,2–29,4 кг/м² он возрастает до 100%, а уже при ожирении с ИМТ более 29,4 кг/м² достигает 300%. [9] Согласно данным ВОЗ на 2016 год, заболеваемость ожирением составила около 13 % всей взрослой популяции людей. К 2030 году 60 % (3,3 млрд населения мира при сохраняющейся тенденции будут иметь избыточную массу тела или ожирение. В России на 2016 год

избыточный вес был зафиксирован у 62,0 %, а ожирение – у 26,2 % взрослого населения. Согласно International Diabetes Federation, в мире зарегистрировано около 425 млн больных сахарным диабетом, из них в России на декабрь 2016 года – 4,348 млн больных, 8 % из них – больные СД 1 типа [1].

Согласно данным Национального института здоровья США, у больных ожирением, леченных консервативно, около 40 % пациентов сохраняют эффект в течение 5 лет, а при морбидном ожирении результативность лечения составляет всего 5–10 % [2, 9].

Таким образом, в современных условиях ожирение и СД 2 типа – медицинская проблема, которая носит пандемический характер, связана с повышенным риском заболеваемости и смертности и требует новых подходов к лечению. Поэтому

с целью лечения морбидного ожирения выполняют бариатрические операции. Они заключаются в формировании малого желудка, наложении гастроэнтероанастомоза, таким образом выключая из пищеварения части желудочно-кишечного тракта.

Показания к бариатрической хирургии: 1) при ИМТ более 40 кг/м²; 2) при ИМТ 35–40 кг/м² с коморбидным состоянием (СД 2 типа, заболевания сердечно-сосудистой системы, поражение суставов, СОАС); 3) отсутствие эффекта при неоднократном использовании консервативной терапии; 4) также следует рассматривать выполнение бариатрических операций для пациентов с СД 2 типа и индексом массы тела от 30 до 35, если гипергликемия недостаточно контролируется, несмотря на оптимальное медикаментозное лечение диабета 2 типа.

К пациентам старше 60 лет необходимо подходить индивидуально, так как основная цель вмешательства – улучшение качества жизни [1, 7].

Подобного рода операции не только способствуют снижению массы тела, но и благотворно сказываются на течении сахарного диабета, которое обусловлено уменьшением выраженности ожирения и возникновением инкретинового эффекта.

Большое значение среди инкретинов обладает глюкагоноподобный пептид-1 (ГПП-1), секретируемый L-клетками ЖКТ, в значительном количестве располагающимися в дистальном отделе тонкой кишки. Он обеспечивает глюкозозависимую секрецию инсулина и подавление глюкагона, снижает перистальтику желудка и всасывание глюкозы после еды, что способствует более быстрому насыщению и снижению массы тела, устраняет инсулинорезистентность. Совместно с ГПП-1 в подвздошной кишке L-клетками выделяется полипептид YY (PYY), окситомодулин, глюкагоноподобный пептид 2 (ГПП-2). PYY, взаимодействуя с Y2-рецепторами ядер гипоталамуса, уменьшает аппетит, блокируя высвобождение нейропептида Y, уменьшает желудочную и желчную секреции. ГПП-2 препятствует развитию апоптоза и увеличивает пролиферацию клеток слизистой оболочки *in vitro*. ГПП-2 длительно поддерживает массу тела путем увеличения количества L-клеток.

Иное действие при нарушении углеводного обмена оказывает глюкозозависимый инсулиотропный полипептид (ГИП), который секретируется K-клетками двенадцатиперстной и тощей кишки. Стимуляция его секреции происходит при попадании химуса в проксимальный отдел кишки. ГИП стимулирует синтез жирных кислот из глюкозы, способствует отложению жировой ткани за счет активации липопротеинлипазы, депонированию липидов в мышечной и печеночной тканях, тем самым участвуя в развитии ожирения. Примечательно, что PYY так же, как и ГИП, секретируется в проксимальных отделах тонкой кишки [4, 8].

При нарушении углеводного обмена происходит дисбаланс продукции инкретинов, причем секреция ГПП-1 составляет 75–80% от должного на фоне увеличения ГИП [3].

Изучение инкретинового эффекта позволило глубже понять физиологические эффекты разных вариантов бариатрических операций.

Исследования после минигастрошунтирования и гастрощунтирования показали, что уровень дистальных гормонов кишечника был значительно повышен у пациентов в ответ на пищевые длинноцепочечные жирные кислоты по сравнению

с контролем [6]. Перестройка ЖКТ делает проксимальную часть кишечника основным местом утилизации глюкозы, что, следовательно, приводит к улучшению толерантности к глюкозе. Этот эффект опосредован повышением уровня транспортера глюкозы 1, что сопровождается увеличением поглощения глюкозы из крови и активацией гликолиза [8].

Целью нашей работы явился анализ отдаленных результатов влияния минигастрошунтирования по поводу морбидного ожирения на состояние углеводного обмена и динамику индекса массы тела.

Материалы и методы

Было проведено проспективное неконтролируемое рандомизированное исследование, в которое включили 37 больных в возрасте от 22 до 56 лет, страдающих морбидным ожирением и сопутствующим нарушением углеводного обмена. Индекс массы тела при поступлении составлял $45,3 \pm 5,09$ кг/м². В хирургическом отделении многопрофильной больницы ЧУЗ «Клиническая больница „РЖД-Медицина“ города Барнаула» им была проведена операция минигастрошунтирования. У 20 больных имелась инсулинорезистентность, а у 17 больных – СД 2 типа. Все больные СД 2 типа получали противодиабетическую терапию. Из них 14 (82%) получали монотерапию бигуанидами, у 2 (11%) бигуаниды сочетались с препаратами сульфонилмочевины, 1 (7%) больной получал комбинированную терапию бигуанидами с инсулином промежуточного действия. Противодиабетические препараты отменялись за 2 дня до операции, и назначалась инсулинотерапия согласно «Алгоритмам специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом» (2019). Для обеспечения быстрой послеоперационной реабилитации больным во время операции применена сочетанная анестезия с ограниченным использованием опиоидов. До вводной анестезии больным выполнялась катетеризация эпидурального пространства срединным доступом на уровне Th₅₋₇ с помощью набора Perifix 418. Катетер вводился краниально на 3–4 см и закреплялся фиксаторами Perifix. После отрицательной тест-дозы 0,2% раствором ропивакаина начинали его дробное введение по 3–4 мл до достижения общей дозы 10 мл, а затем переводили на постоянную инфузию анестетика 9 ± 1 мл/ч. Индукция анестезии проводилась фентанилом 2,5–3,0 мкг/кг и пропофолом 2,5 мг/кг, поддержание осуществлялось низкотоковой ингаляцией десфлюрана 4–6 об% (0,8–0,9 МАК). Миорелаксация достигалась введением раствора рокурония 0,6 мг/кг на интубацию трахеи и 0,1 мг/кг болюсно при появлении 2–3 ответов при TOF-мониторинге.

Всем пациентам выполнено видеолапароскопическое минигастрошунтирование. В асептических условиях накладывался карбоперитонеум с целью достижения давления в брюшной полости 14 ± 1 мм рт. ст. На 36 Fr желудочном зонде производили резекцию желудка, и с помощью эндоскопического сшивающего аппарата Covidien формировали малый желудок с использованием трех кассет Endo GIA Articulating Reload with Tri-Staple Technology 60 mm Medium/Thick Covidien. На расстоянии 198 (120–250) см от связки Трейца накладывали аппаратный гастроэнтероанастомоз кассетой Endo GIA Articulating Reload with Tri-Staple Technology 60 mm Medium/Thick Covidien, после чего технологическое

отверстие ушивалось нитью V-Loc 3-06 15 cm absorbable. После проверки герметичности анастомоза раствором индигокармина устанавливался дренаж в левое поддиафрагмальное пространство. Продолжительность операции составляла 105 (65; 150) минут, кровопотеря – 79 (50; 150) мл. В послеоперационном периоде активизация больных достигнута через 211 (160; 270) минут после оперативного вмешательства, появление перистальтики – через 345 (300; 415) минут, а отхождение газов отмечалось через 640 (570; 715) минут. Выписка больных осуществлялась на 5-й (5; 6) день.

Определение уровня глюкозы венозной крови (из локтевой вены) натошак проводилось на анализаторе биохимическом Indiko Plus фотометрическим методом в динамике: при поступлении, до употребления углеводного напитка, через 3 часа после употребления раствора глюкозы, через 6 часов после операции и в последующие дни до выписки, а также через 6 месяцев и 2 года. HbA1c определялся на том же анализаторе до операции, через 6 месяцев и через 2 года. ИМТ также определялся до операции, через 6 месяцев, через 2 года. Индекс инсулинорезистентности НОМА-IR рассчитывался по формуле $\text{инсулин натошак (мкЕД/мл)} \times \text{глюкоза натошак (ммоль/л)} / 22,5$ при поступлении, в момент выписки, через 6 месяцев и через 2 года. Инсулинорезистентность определялась у больных при НОМА-индексе 2,7 и более. За 6 часов до операции больные не принимали твердую пищу, а за 3 часа до оперативного вмешательства получали углеводный напиток (5%-ный раствор глюкозы 200 мл). [11] В течение 2 последующих дней после нее диета расширялась до 0-го стола, а затем больные переходили на низкокалорийную диету с исключением легкоусвояемых углеводов.

Статистический анализ

Для статистического анализа использовали пакеты программ StatSoft Statistica 10. Нормальность распределения оценивали при помощи теста Шапиро – Уилка и Колмогорова – Смирнова. При нормальном распределении для оценки достоверности различий между связанными выборками использовался t-критерий Стьюдента для связанных выборок. При ненормальном использовался U-критерий Манна – Уитни. Среднее значение нормально распределенных количественных параметров представлено средним арифметическим (M) со стандартным отклонением (SD), а ненормально распределенных – медианой (Me), нижним и верхним квартилями (LQ, UQ). Уровень статистической значимости p принят равным 0,05.

Результаты и обсуждения

Обследованных больных мы разделили на две группы: 17 больных с СД 2 типа и 20 пациентов с инсулинорезистентностью.

Динамика изменений глюкозы натошак продемонстрирована в таблице 1.

Показатель глюкозы крови натошак у больных СД 2 типа после отмены сахароснижающих препаратов в день операции повысился на 7% по сравнению с исходным уровнем. Через 3 часа после употребления больным углеводного напитка сахар крови повысился на 16%, однако уровень глюкозы крови оставался в допустимых для оперативного вмешательства пределах. Через 6 часов сахар крови поднялся

на 21% от уровня после употребления раствора глюкозы, что потребовало трем больным в этот день назначения инсулина короткого действия. Статистически значимое снижение уровня глюкозы крови наблюдалось к 4-му дню после оперативного вмешательства. 16 пациентов к моменту выписки не получали противодиабетическую терапию, а одному больному она была продолжена. К моменту контрольного измерения в 6 месяцев все больные с СД не получали сахароснижающую терапию, через 2 года после операции 2 больных вернулись к приему бигуанидов, ИМТ у этих больных через 2 года после операции снизился на 8 и 12%.

Гликированный гемоглобин достоверно снизился у больных СД относительно исходного уровня через 6 месяцев на 16% и через 2 года на 20% (табл. 1).

Показатели глюкозы крови натошак у больных с инсулинорезистентностью (таблица 2) глюкозы крови повысились на 7% после употребления углеводного напитка. Уровень глюкозы крови значимо повысился на 8% через 6 часов после операции от уровня предыдущего этапа, что не потребовало медикаментозной коррекции. В последующем гликемия снизилась на 11%, и в дальнейшем статистически значимых ее изменений до выписки не наблюдалось, как и через 6 месяцев и 2 года после операции.

Индекс НОМА IR к моменту выписки уменьшился от исходного на 44%, на 79% – через 6 месяцев, а через 2 года статистически значимых изменений не произошло (табл. 2).

ИМТ статистически достоверно в среднем снизился с $45,30 \pm 5,09$ до $36,25 \pm 6,13$ ($p = 0,0003$) и $31,44 \pm 3,13$ кг/м² ($p = 0,0003$) соответственно через 6 месяцев и 2 года. При этом, как уже указывалось выше, у двух пациентов с сахарным диабетом он снизился всего соответственно на 8 и 12%.

Проведенные нами исследования продемонстрировали позитивное влияние операции минигастрошунтирования

Таблица 1
Динамика изменения глюкозы крови натошак и гликированного гемоглобина у больных СД 2 типа

Контрольные измерения	Глюкоза крови натошак (ммоль/л)	Гликированный гемоглобин (%)
Поступление	$5,85 \pm 0,27$	$6,56 \pm 0,40$
До принятия углеводного напитка	$6,24 \pm 0,28$ $p < 0,0010$	
Через 3 часа после углеводного напитка	$7,25 \pm 0,32$ $p < 0,0010$	
Через 6 часов после операции	$8,74 \pm 0,52$ $p < 0,0010$	
1-сутки	$7,23 \pm 0,58$ $p < 0,0010$	
2-е сутки	$7,00 \pm 0,37$ $p = 0,0800$	
3-е сутки	$6,82 \pm 0,40$ $p = 0,0700$	
4 сутки	$6,32 \pm 0,36$ $p < 0,0010$	
Выписка	$6,20 \pm 0,30$ $p = 0,1500$	
6 месяцев	$5,26 \pm 0,40$ $p_1 = 0,0003$	$5,55 \pm 0,35$ $p_1 = 0,0003$
2 года	$5,14 \pm 0,40$ $p_1 = 0,0003$	$5,24 \pm 0,28$ $p = 0,0900$ $p_1 = 0,0003$

Примечание: p – достоверность различия показателей между этапами исследования, p_1 – разница показателей между до операции и последующими измерениями. Уровень статистической значимости определялся при значении $p < 0,05$.

Таблица 2
Динамика изменения глюкозы крови и индекса НОМА-IR натошак у больных инсулинорезистентностью

Контрольные измерения	Глюкоза крови натошак (ммоль/л)	Индекс НОМА-IR
Поступление	5,67 ± 0,28	10,13 ± 2,26
До принятия углеводного напитка	5,74 ± 0,34 $p = 0,5100$	
Через 3 часа после углеводного напитка	6,13 ± 0,34 $p < 0,0010$	
Через 6 часов после операции	6,61 ± 0,56 $p < 0,0010$	
1-е сутки	5,98 ± 0,53 $p < 0,0010$	
2-е сутки	5,81 ± 0,81 $p = 0,1500$	
3-е сутки	5,70 ± 0,69 $p = 0,1100$	
4-е сутки	5,59 ± 0,38 $p = 0,0800$	
Выписка	5,57 ± 0,57 $p = 0,4900$	5,66 ± 0,82 $p < 0,0010$
6 месяцев	5,26 ± 0,25 $p = 0,0700$	2,17 ± 0,40 $p < 0,0010$ $p_1 < 0,0010$
2 года	5,19 ± 0,22 $p = 0,7400$	2,12 ± 0,38 $p = 0,7200$ $p_1 < 0,0010$

Примечание: p – достоверность различия показателей между этапами исследования, p_1 – разница показателей между до операции и последующими измерениями. Уровень статистической значимости определялся при значении $p < 0,05$.

на показатели углеводного обмена, несмотря на стресс-индуцированную гипергликемию, возникшую после оперативного вмешательства и длившуюся в среднем 2 дня. Использование углеводного напитка хотя и повысило уровень глюкозы крови, однако его уровень оставался в допустимых для оперативного вмешательства пределах и не вызвал осложнений в послеоперационном периоде. При этом отсутствует корреляционная связь между степенью снижения инсулинорезистентности и уровнем гликемии натошак с уменьшением массы тела в раннем послеоперационном периоде. Это обстоятельство свидетельствует в пользу инкретинового механизма коррекции нарушений углеводного обмена при выполнении бариатрических операций. При этом были достигнуты критерии полной ремиссии у большинства больных СД 2 типа: HbA1c ниже 6%, уровень глюкозы плазмы натошак менее 5,6 ммоль/л в течение года после операции в отсутствие фармакотерапии. [5] В то же время у двух пациентов с ожирением и сахарным диабетом, несмотря на кратковременное улучшение их

функциональных параметров, через 2 года после операции пришлось вернуться к назначению бигуанидов, а ИМТ у них снизился незначительно по сравнению с другими больными этой группы. Причина этого обстоятельства одна – несоблюдение соответствующей диеты.

Таким образом, у большинства больных с морбидным ожирением и сопутствующими сахарным диабетом и инсулинорезистентностью операция минигастрошунтирования позволила добиться не только снижения массы тела, но и нормализации углеводного обмена начиная с раннего послеоперационного периода. Однако сохранение этого результата в течение длительного времени достижимо только при неукоснительном соблюдении больным соответствующих правил пищевого поведения. В этой связи возникает вопрос о пролонгированном послеоперационном наблюдении этих пациентов врачами-эндокринологами.

Список литературы / References

- Дедов И.И., Мельниченко Г.А., Шестакова М.В., Трошина Е.А., Мазурина Н.В., Шестакова Е.А., Яшков Ю.И., Неймарк А.Е., Бирюкова Е.В., Бондаренко И.З., Бордан Н.С., Дзгоева Ф.Х., Ершова Е.В., Комшилова К.А., Мкртумян А.М., Петунина Н.А., Романцова Т.И., Старостина Е.Г., Стронгин Л.Г., Суплотова Л.А., Фадеев В.В. Лечение морбидного ожирения у взрослых. Ожирение и метаболизм. 2018. Т. 15. № 1 С. 53–70. <https://doi.org/10.14341/omel2018153-70>
- Dedov I.I., Melnichenko G.A., Shestakova M.V., Troshina E.A., Mazurina N.V., Shestakova E.A., Yashkov Yu.I., Neymark A.E., Biryukova E.V., Bondarenko I.Z., Bordan N.S., Dzgoeva F.H., Ershova E.V., Komshilova K.A., Mkrtyumyan A.M., Petunina N.A., Romantsova T.I., Starostina E.G., Strongin L.G., Suplotova L.A., Fadeev V.V. Treatment of morbid obesity in adults. Obesity and Metabolism. 2018. 15 (1) 53–70. <https://doi.org/10.14341/omel2018153-70>
- Гладышев Д.В., Васильев Е.В., Ильинский Н.С., Салухов В.В., Сардинов Р.Т. Возможности метаболической хирургии в лечении сахарного диабета 2 типа у больных с алиментарным ожирением I степени. Сахарный диабет. 2018. Т. 21. № 1. С. 15–25. <https://doi.org/10.14341/DM9292>
- Gladyshev D.V., Vasil'ev E.V., Ilinskiy N.S., Salukhov V.V., Sardinov R.T. Possibilities of metabolic surgery for the treatment of type 2 diabetes mellitus in patients with grade I alimentary obesity. Diabetes mellitus. 2018; 21 (1): 15–25. <https://doi.org/10.14341/DM9292>
- Цыганкова О.В., Веретук В.В., Аметов А.С. Инкретины сегодня: множественные эффекты и терапевтический потенциал. Сахарный диабет. 2019. Т. 22. № 1. С. 70–78. <https://doi.org/10.14341/DM9841>
- Tsygankova O.V., Veretuk V.V., Ametov A.S. Incretins today: multiple effects and therapeutic potential. Diabetes mellitus. 2019; 22 (1): 70–78. <https://doi.org/10.14341/DM9841>
- Мирух К.К., Васильевский Д.И., Анисимова К.А., Давлетбаева Л.И. Метаболические эффекты бариатрических операций. Педиатр. 2019. Т. 10. № 2. С. 99–109. <https://doi.org/10.17816/PED10299-109>
- Mirchuk K.K., Vasil'evskiy D.I., Anisimova K.A., Davletbaeva L.I. Bariatric surgery metabolic effects. Pediatrician (St. Petersburg). 2019; 10 (2): 99–109. <https://doi.org/10.17816/PED10299-109>
- Трошина Е.А., Ершова Е.В., Мазурина Н.В. Эндокринологические аспекты бариатрической хирургии. Consilium Medicum. 2019; 21 № 4. С. 50–55. <https://doi.org/10.26442/20751753.2019.4.190336>
- Troshina E.A., Ershova E.V., Mazurina N.V. Endocrinological aspects of bariatric surgery. Consilium Medicum. 2019; 21 (4): 50–55. <https://doi.org/10.26442/20751753.2019.4.190336>
- Сушенцева Н.Н., Аполько С.В., Васильев Е.В., Гладышев Д.В., Врублевская С.Н., Салухов В.В., Сарана А.М., Шербак С.Г. Мультивалентное влияние бариатрического вмешательства на биохимический статус организма человека. Ожирение и метаболизм. 2019. Т. 16. № 3. С. 3–10. <https://doi.org/10.14341/omel9754>
- Sushentseva N.N., Apalko S.V., Vasil'ev E.V., Gladyshev D.V., Vrublevskaya S.N., Salukhov V.V., Sarana A.M., Shcherbak S.G. Multiple effects of bariatric surgery on human biochemical status. Obesity and Metabolism. 2019; 16 (3): 3–10. <https://doi.org/10.14341/omel9754>
- Arterburn DE, Telem DA, Kushner RF, Courcoulas AP. Benefits and Risks of Bariatric Surgery in Adults: A Review. JAMA. 2020 Sep 1; 324 (9): 879–887. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.12567>
- Xu G, Song M. Recent advances in the mechanisms underlying the beneficial effects of bariatric and metabolic surgery. Surg Obes Relat Dis. 2021 Jan; 17 (1): 231–238. <https://doi.org/10.1016/j.soard.2020.08.028>
- Abdelal M, le Roux CW, Docherty NG. Morbidity and mortality associated with obesity. Ann Transl Med. 2017 Apr; 5 (7): 161. <https://doi.org/10.21037/atm.2017.03.107>
- Affinati AH, Estandari NH, Oral EA, Kraftson AT. Bariatric Surgery in the Treatment of Type 2 Diabetes. Curr Diab Rep. 2019 Dec 4; 19 (12): 156. <https://doi.org/10.1007/s11892-019-1269-4>
- Ge LN, Wang L, Wang F. Effectiveness and Safety of Preoperative Oral Carbohydrates in Enhanced Recovery after Surgery Protocols for Patients with Diabetes Mellitus: A Systematic Review. Biomed Res Int. 2020 Feb 18; 2020: 5623596. DOI: 10.1155/2020/5623596.

Статья поступила / Received 05.09.22
Получена после рецензирования / Revised 20.09.22
Принята в печать / Accepted 26.10.22

Сведения об авторах

Неймарк Михаил Израилевич, д.м.н., проф., зав. кафедрой анестезиологии, реаниматологии и клинической фармакологии с курсом ДПО¹. E-mail: mineimark@mail.ru. ORCID: 0000-0001-9135-6392
Пантюшин Александр Александрович, к.м.н., ассистент кафедры факультетской хирургии имени профессора И.И. Неймарка с курсом ДПО¹, зав. хирургическим отделением². E-mail: pantusan@mail.ru
Жилин Сергей Владимирович, врач отделения анестезиологии и реанимации². E-mail: sergejzhilin91@bk.ru. ORCID: 0000-0003-1019-3574

¹ФГБОУ ВО «Алтайский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Барнаул

²ЧУЗ «Клиническая больница „РЖД-Медицина“ города Барнаула», г. Барнаул

Автор для переписки: Жилин Сергей Владимирович. E-mail: sergejzhilin91@bk.ru

About authors

Neymark Mikhail I., DM Sci (habil.), professor, head of Dept of Anesthesiology, Resuscitation and Clinical Pharmacology with the course of additional professional education¹. E-mail: mineimark@mail.ru. ORCID: 0000-0001-9135-6392
Pantushin Aleksandr A., PhD Med, assistant at Dept of Faculty Surgery n.a. professor I.I. Neymark with the course of additional professional education¹, head of Surgical Dept². E-mail: pantusan@mail.ru
Zhilin Sergei V., physician at Dept of Anesthesiology and Resuscitation². E-mail: sergejzhilin91@bk.ru. ORCID: 0000-0003-1019-3574

¹Altai State Medical University, Barnaul, Russia

²Clinical Hospital 'Russian Railways – Medicine' of City of Barnaul, Barnaul, Russia

Corresponding author: Zhilin Sergei V. E-mail: sergejzhilin91@bk.ru

For citation: Neymark M.I., Pantushin A.A., Zhilin S.V. Effect of mini-gastric bypass surgery for morbid obesity on indicators of carbohydrate metabolism. Medical alphabet. 2022; (30): 37–40. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2022-30-37-40>.



Раннее начало вено-венозной гемодильтрации в рамках терапии тяжелой сочетанной травмы (клиническое наблюдение)

П. А. Лончинский¹, Р. А. Черпаков^{2,3}, М. А. Логинов¹, В. С. Суряхин^{1,5}, А. В. Саликов^{1,4}

¹ГБУЗ «Городская клиническая больница имени В.М. Буянова Департамента здравоохранения Москвы», Москва

²Научно-исследовательский институт общей реаниматологии имени В.А. Неговского ФГБНУ «Федеральный научно-клинический центр реаниматологии и реабилитологии», Москва

³ГБУЗ «Научно-исследовательский институт скорой помощи имени Н.В. Склифосовского Департамента здравоохранения Москвы», Москва

⁴ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва

⁵ГБУ «Научно-исследовательский институт организации здравоохранения и медицинского менеджмента Департамента здравоохранения Москвы», Москва

РЕЗЮМЕ

Тяжелая сочетанная травма характеризуется высокой летальностью как среди лиц молодого возраста (более 20%), так и среди старшей возрастной группы (порядка 45%). Коррекция метаболических нарушений является наиболее сложной задачей, особенно в первые часы после травмы.

Цель. Продемонстрировать эффективность раннего начала вено-венозной гемодильтрации на примере успешного лечения пациентки с тяжелой сочетанной травмой (ISS = 57 баллов).

Клиническое наблюдение. Пациентка А. 19 лет была доставлена в отделение хирургической реанимации бригадой скорой помощи с направительным диагнозом «тяжелая сочетанная травма» в результате падения с высоты шестого этажа в состоянии алкогольного опьянения. Учитывая невозможность коррекции водно-электролитных и метаболических нарушений консервативными методами, было принято решение о раннем начале экстракорпорального лечения в объеме продленной вено-венозной гемодильтрации с цитратно-кальциевой антикоагуляцией (Ci-Ca CVVHD). Помимо этого, пациентка получала терапию в рамках действующих рекомендаций по лечению тяжелой сочетанной травмы. На фоне проводимого лечения отмечалась отчетливая положительная динамика. Вазопрессорная поддержка была прекращена на 3-и сутки, а на 15-е сутки пациентка была переведена на самостоятельное дыхание. Всего был проведен один сеанс CVVHD общей продолжительностью 62 часа. Время пребывания пациентки в условиях реанимационного отделения составило 29 дней, в профильном отделении – 4 дня с последующей выпиской.

Заключение. Применение метода CVVHD у пациентки с тяжелой сочетанной травмой в раннем периоде без явлений острого повреждения почек способствовало купированию метаболических нарушений со стабилизацией системы гомеостаза. Однако для формирования выводов и расширения показаний к применению экстракорпоральных методов детоксикации у пациентов с тяжелой сочетанной травмой необходимо дальнейшее изучение данного вопроса.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: политравма, метаболический ацидоз, заместительная почечная терапия, интенсивная терапия.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Early onset of veno-venous hemodiafiltration in treatment of severe combined trauma (clinical observation)

P. A. Lonchinsky¹, R. A. Cherpakov^{2,3}, M. A. Loginov¹, V. S. Suryakhin^{1,5}, A. V. Salikov^{1,4}

¹City Clinical Hospital n.a. V. M. Buyanov, Moscow, Russia

²Research Institute for General Reanimatology n.a. V. A. Negovsky of Federal Scientific and Clinical Centre for Resuscitation and Rehabilitology, Moscow, Russia

³Research Institute for Emergency Medicine n.a. N. V. Sklifosovsky, Moscow, Russia

⁴Russian National Research Medical University n.a. N. I. Pirogov, Moscow, Russia

⁵Scientific and Research Institute of Healthcare Organization and Medical Management, Moscow, Russia

SUMMARY

Severe combined trauma is characterized by high mortality both among young people (above 20%) and among the older age group (about 45%). Correction of metabolic disorders is the most difficult task, especially in the first hours after injury.

Objective. To demonstrate the effectiveness of early initiation of veno-venous hemodiafiltration on the example of successful treatment of a patient with severe combined trauma (ISS is 57 points).

Clinical observation. Patient A., 19 years old, was taken to the surgical intensive care unit by an ambulance team with a directional diagnosis of 'severe combined injury' as a result of falling from a height of the 6th floor in a state of alcoholic intoxication. Considering the impossibility of correcting water-electrolyte and metabolic disorders by conservative methods, it was decided to start extracorporeal treatment early in the volume of prolonged veno-venous hemodiafiltration with citrate-calcium anticoagulation (Ci-Ca CVVHD). In addition, the patient received therapy within the framework of the current recommendations for the treatment of severe combined trauma. Against the background of the ongoing treatment, there was a distinct positive trend. Vasopressor support was discontinued on day 3, and on day 15 the patient was transferred to independent breathing. In total, one CVVHD session was conducted, with a total duration of 62 hours. The patient's stay in the intensive care unit was 29 days, in the profile distance – 4 days with subsequent discharge.

Conclusions. The use of the CVVHD method in a patient with severe combined trauma in the early period without the phenomena of acute kidney injury contributed to the relief of metabolic disorders with the stabilization of the homeostasis system. However, in order to form conclusions and expand indications for the use of extracorporeal detoxification methods in patients with severe combined trauma, further study of this issue is necessary.

KEYWORDS: polytrauma, metabolic acidosis, renal replacement therapy, intensive care.

CONFLICT OF INTEREST. The authors declare no conflict of interest.

Список сокращений

cCl – концентрация хлора в крови.
Ci-Ca CVVHD – непрерывный вено-венозный гемодиализ с цитратно-кальциевым антикоагулянтном.
cLac – концентрация лактата в крови.
cNa – концентрация натрия в крови.
ctHb – гемоглобин.
CVVHD – непрерывный вено-венозный гемодиализ.
f – частота дыханий.
Hb – гемоглобин.
ISS – шкала тяжести травмы.
ISTH – оценка риска развития кровотечения согласно рекомендации ISTH.
мбар – миллибар.
MV – минутная вентиляция легких.
pCO₂ – парциальное давление углекислоты в крови.
pH – показатель кислотности крови.
PLT – тромбоциты.

pO₂ – парциальное давление кислорода в крови.
PEEP – ПДКВ – положительное давление конца выдоха.
SBE – дефицит оснований.
SO₂ – сатурация крови.
VC – дыхательный объем.
WBC – лейкоциты.
АД – артериальное давление.
АЛТ – аланинаминотрансфераза.
АСТ – аспартатаминотрансфераза.
АЧТВ – активированное частичное тромбопластиновое время.
BIPAP – режим ИВА: двухфазное положительное давление в дыхательных путях.
ИМТ – индекс массы тела.
КФК – креатинкиназа.
МНО – международное нормализованное отношение.
ПТИ – протромбиновый индекс.
ШКГ – шкала комы Глазго.

Введение

При оценке причин летальности у пострадавших с тяжелой сочетанной травмой на первом месте стоит острая кровопотеря с развитием геморрагического шока [1], на втором – множественные механические повреждения органов и тканей, несовместимые с их нормальным функционированием [2, 3]. Острый респираторный дистресс-синдром [4, 5] и тяжелая церебральная недостаточность на фоне как изолированного, так и сочетанного повреждения головного мозга занимают третье и четвертое место [6]. Остальные случаи летальных исходов, как правило, приходится на развитие вторичных гнойно-септических осложнений [7, 8], нарушений системы гемостаза с формированием тромбозов и иных причин, формирование которых происходит уже после окончания острейшего периода [9–11].

Помимо факторов, непосредственно приводящих к летальному исходу, каждый реаниматолог прекрасно представляет опасность стойкого ацидоза, развивающегося на фоне массивного поражения органов и тканей [12]. К наиболее распространенным методам коррекции данного метаболического нарушения можно отнести введение двух буферных растворов – бикарбоната натрия [13, 14] и триметамбола [15, 16]. Однако каждый из данных препаратов, хоть и частично стабилизирует показатели гомеостаза за счет протезирования буферных систем, обладает достаточно коротким периодом действия [15]. Процессы, приводящие к развитию ацидоза, могут продолжаться довольно долго, в то время как введение буферных растворов строго ограничено как по объемам, так и по срокам [17]. Во многих работах авторы советуют «как можно быстрее стабилизировать состояние пациента», что должно привести к преобладанию механизмов эндогенной компенсации и самостоятельному разрешению метаболических нарушений.

Однако нередко возникают ситуации, когда объем повреждения и коморбидный фон пациента делают невозможным даже приблизительные прогнозы, особенно в первые часы от момента травмы. Как правило, реаниматологу приходится формировать свое мнение в отношении тяжести состояния пациента, имея на руках ограниченный объем данных. К ним можно отнести данные инструментальных исследований, выполнение которых возможно с поправкой на тяжесть состояния, лабораторные показатели и результаты ряда интегративных шкал. Разумеется, в условиях столь ограниченных данных крайне затруднительно сделать вывод о преобладании

тех или иных патогенетических путей формирования нарушений систем гемостаза. В таком случае ранее начало экстракорпоральных методов детоксикации может стать тем универсальным методом лечения, который позволит перейти к целевому подходу по результатам дообследования.

Клиническое наблюдение

Женщина 19 лет с ИМТ = 26 была доставлена бригадой скорой медицинской помощи в отделение хирургической реанимации с диагнозом «тяжелая сочетанная травма». Со слов работников скорой медицинской помощи, травма была получена в результате падения с высоты шестого этажа в состоянии алкогольного опьянения. При осмотре на месте происшествия уровень сознания пациентки по шкале комы Глазго оценен на 6 баллов. С целью обезболивания и седации пациентки введен раствор кетамина 100 мг внутривенно.

На момент поступления состояние было расценено как терминальное. Тяжесть состояния была обусловлена дыхательной недостаточностью тяжелой степени, потребовавшей начала искусственной вентиляции легких на догоспитальном этапе через трахеопищеводную двухпросветную интубационную трубку Combitube, церебральной недостаточностью тяжелой степени с угнетением сознания до уровня умеренной комы (ШКГ 6 баллов), а также тяжелой сердечно-сосудистой недостаточностью, не поддающейся инфузионной терапией.

С целью протезирования витальных функций организма пациентке была выполнена оротрахеальная интубация на фоне введения раствора морфина 10 мг внутривенно с дальнейшим началом искусственной вентиляции легких с параметрами: режим BIPAP: f = 18/мин, VC = 500–550 мл, MV = 9–10 л/мин, P_{insp} = 18 мбар, PEEP = 8 мбар, P_{asb} = 10 мбар, T_{вдоха} = 1,2 с. Также с целью обеспечения внутрисосудистого доступа были выполнены пункция и катетеризация внутренней яремной вены. Учитывая исходный уровень АД 47/21 мм рт. ст. и невозможность коррекции гемодинамических нарушений инфузионной терапией в объеме 2000 мл кристаллоидов, было принято решение о начале вазопрессорной поддержки раствором норэпинефрина в дозе 0,8 мкг/кг в минуту. С целью медикаментозной седации и анальгезии пациентке была начата инфузия пропофола со скоростью 3 мг/кг в час и внутривенное болюсное введение раствора морфина 1 % в объеме 0,1 мг/кг.

Сразу после катетеризации центральной вены было выполнено определение кислотно-основного состава крови экспресс-методом на аппарате Radiometer ABL 800 Basic. По результатам пробы отмечался выраженный ацидоз с прогрессирующей тканевой гипоксией: pH = 7,026, pCO₂ = 53,9 мм рт. ст., pO₂ = 30,0 мм рт. ст., ctHb = 125 г/л, SO₂ = 35,2%, cNa = 143 ммоль/л, cCl = 115 ммоль/л, cLac = 9,3 ммоль/л, SBE = 15,4 ммоль/л.

В общем клиническом анализе крови: Hb = 120 г/л, WBW = 10,70 × 10⁹/л, PLT = 166 × 10⁹/л.

В биохимическом анализе крови: АЛТ = 447,0 ЕД/л, АСТ = 437,0 ЕД/л, повышение КФК = 713,0 ЕД/л, КФК-MB = 485,4 ЕД/л, увеличение креатинина = 91 мкмоль/л, увеличение тропонина = 7,1 мкг/л.

Также отмечалось нарушение – коагулограмма: снижение концентрации фибриногена = 1,64 г/л, АЧТВ = 39,3 с, ПТИ = 55 %, увеличение МНО = 1,41.

После выполнения клинко-инструментальных исследований, предусматриваемых протоколом диагностики пациентов с тяжелой сочетанной травмой, был выставлен диагноз.

Основной: кататравма. Тяжелая сочетанная травма. Тяжелая ЗЧМТ. Оскольчатый перелом лонной, седалищной и подвздошной костей, вертлужной впадины слева со смещением отломков. Разрыв крестцово-подвздошного сочленения слева. Перелом 5–6-го ребер слева, перелом рукоятки грудины.

Осложнение основного: ушиб головного мозга тяжелой степени. Диффузное аксональное повреждение? Внутрижелудочковое кровоизлияние. Ссадины мягких тканей головы. Двусторонний ушиб легких, левосторонний гемопневмоторакс, правосторонний пневмоторакс. Тяжелый ушиб левой доли печени. Повреждение левой почки. Травматический шок III степени.

При расчете интегративных шкал были получены следующие значения:

- APACHE II – 28 (вероятность летального исхода 55 %);
- ISS – 57 баллов;
- TRISS (летальность при закрытой травме 95,91 %);
- RTS – 2,83;
- SOFA – 9 баллов, этанол 1,4 г/л.

Учитывая характер и объем повреждений, в первые часы от момента поступления пациентке были проведены оперативные вмешательства в объеме дренирования обеих плевральных полостей с установкой системы активной аспирации, а также наложение стержневого аппарата наружной фиксации «таз – левое бедро».

За 6 часов нахождения в отделении реанимации на фоне адекватного дренирования плевральных полостей и введения пациентки в протективных режимах ИВЛ мы получили положительную динамику по газовому составу крови, при этом сохранялись тяжелые метаболические нарушения. Также появилась тенденция к снижению диуреза с 0,5 до 0,3 мл/кг в час, что свидетельствовало о прогрессировании почечной недостаточности. Также отмечался рост креатинина.

На фоне развития почечной недостаточности от введения бикарбоната натрия и трометамбола было решено воздержаться. Принимая во внимание сохраняющийся

лактатацидоз (pH = 7,009, cLac = 6,9 ммоль/л, BE = 17,5 ммоль/л), было принято решение о начале сеанса Ci-Ca CVVHD с параметрами скорости кровотока 150 мл/ч, скорости диализирующего раствора 2000 мл/ч, ультрафильтрации 0 мл/ч. Учитывая крайне высокий риск кровотечения и действующие рекомендации по проведению заместительной почечной терапии [23], было принято решение о проведении цитратно-кальцевой антикоагуляции как наиболее безопасного метода.

Для проведения сеанса пациентке была выполнена катетеризация правой бедренной вены катетером фирмы Braun размером 20 G. Для проведения CVVHD использовался аппарат multi Filtratec с фильтром Ultraflux AV 1000 Sc проницаемостью мембраны веществ массы до 30 кДа. Процедура вено-венозного гемодиализа с цитратно-кальцевой антикоагуляцией проводилась в течение 3 суток (62 часа). Динамика состояния пациентки за первые сутки представлена на графиках.

Как видно из предоставленных графиков, у пациентки через 24 часа началась гипертермия. Учитывая краткосрочность пребывания пациентки в стационаре, наличие диффузного аксонального повреждения и САК по данным КТ, гипертермия была центрального генеза [25]. Было принято решение о поддержании нормотермии аппаратом Artic Sun в пределах 37 °С. Это позволило нам отказаться от медикаментозной коррекции гипертермии, тем самым снизить медикаментозную нагрузку на печень. Нормализации температуры тела и полного отказа от коррекции аппаратом Artic Sun нам удалось достичь к 8-м суткам нахождения в отделении интенсивной терапии.



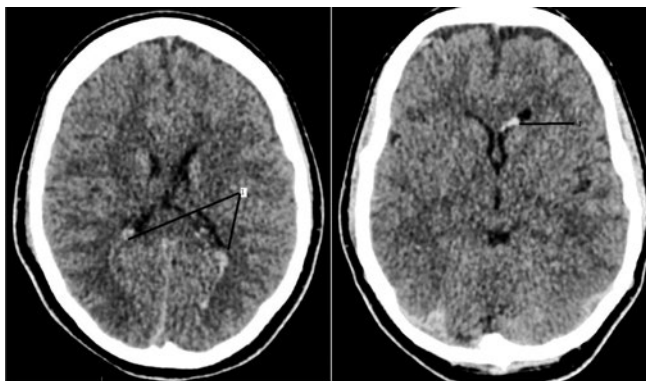
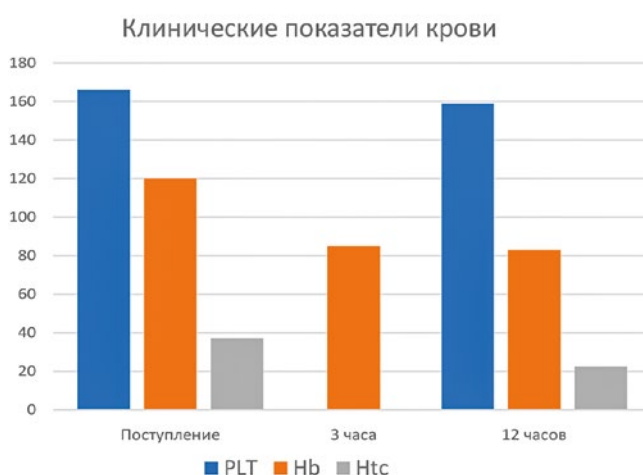
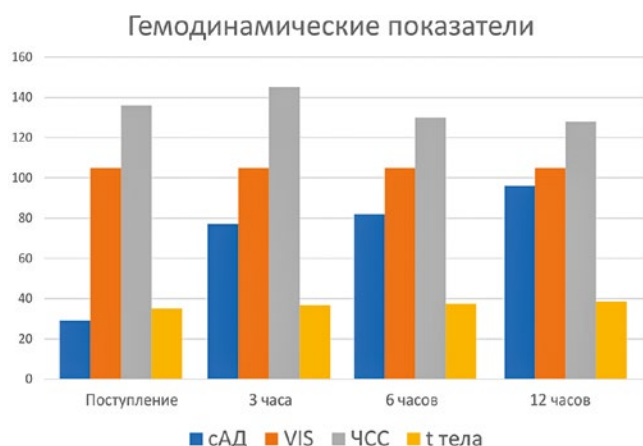


Рисунок 1. КТ головного мозга при поступлении. 1 – очаги кровоизлияния.



Рисунок 2. КТ головного мозга на 3-и сутки. 1 – очаги ушибов головного мозга.

Изменения в клиническом анализе крови, снижение тромбоцитов расценено как проявление ДВС-синдрома. По шкале ISTH – 7 баллов. Коррекция его проводилась согласно клиническим рекомендациям: трансфузия СЗП, криопреципитат, отмытые эритроциты.

По данным анализа газового состава крови, мы видим, что нам удалось прийти к референтным значениям в течение первых суток. В дальнейшем значимых изменений в газовом составе крови мы не отмечали.

Учитывая обильное количество серозно-геморрагической мокроты и понимание длительного пребывания пациентки на ИВЛ, на 2-е сутки пребывания в отделении реанимации было принято решение о наложении ранней пунктирно-дилатационной трахеостомы Portex 8.0. Учитывая показатели коагулограммы и минимальный риск развития кровотечения на фоне проведения цитратно-кальциевого гемодиализа, оперативное вмешательство выполнено без прерывания процедуры гемодиализа.

На фоне проводимой терапии отмечалась умеренная положительная динамика с отказом от вазопрессорной поддержки спустя 4 суток от момента поступления.

На 3-и сутки пребывания в реанимации было принято решение о проведении wake-up – теста. Отключение седации на 24 часа нам показало, что сохраняется кома (по ШКГ – 6 баллов), парез взора верх, двусторонний мидриаз, D = S. Учитывая динамику со стороны метаболических и электролитных нарушений, на 3-и сутки сеанс цитрано-кальциевого гемодиализа был прекращен.

На 5-е сутки отмечается появление сознания, пациентка дезориентирована, агрессивна по отношению к медперсоналу, отвечает на вопросы кивками или жестами, постоянно пытается удалить катетеры, электроды, есть множественные попытки встать с кровати.

На 8-е сутки удалось наладить вербальный контакт с пациенткой через письмо и жесты. Отмечалась ретроградная амнезия, также обращало на себя внимание, что пациентка быстро забывала сказанную ей информацию, несколько раз спрашивала одно и то же за короткое время.

В дальнейшем было принято решение, учитывая состояние пациентки и перенесенную ей травму, о проведении хирургических вмешательств в несколько этапов, что давало время на восстановление. После каждого этапа хирургического лечения – относительно спокойное течение раннего послеоперационного периода.

Со стороны неврологической симптоматики отмечалось улучшение когнитивных способностей пациентки, ориентации в пространстве и времени. С целью профилактики предупреждения вторичных контрактур проводилась ранняя активизация пациентки с привлечением врача ЛФК.

В дальнейшем пациентке выполнена деканюляция трахеостомической трубки без осложнений.

Представлена динамика повреждения головного мозга при поступлении, на 4-е, 12-е и 24-е сутки (рис. 1, 2, 3, 4).

Через 29 дней пациентка переведена в профильное отделение, суммарное время нахождения в котором составило 4 дня. Пациентка была выписана в удовлетворительном состоянии для прохождения восстановительного лечения.

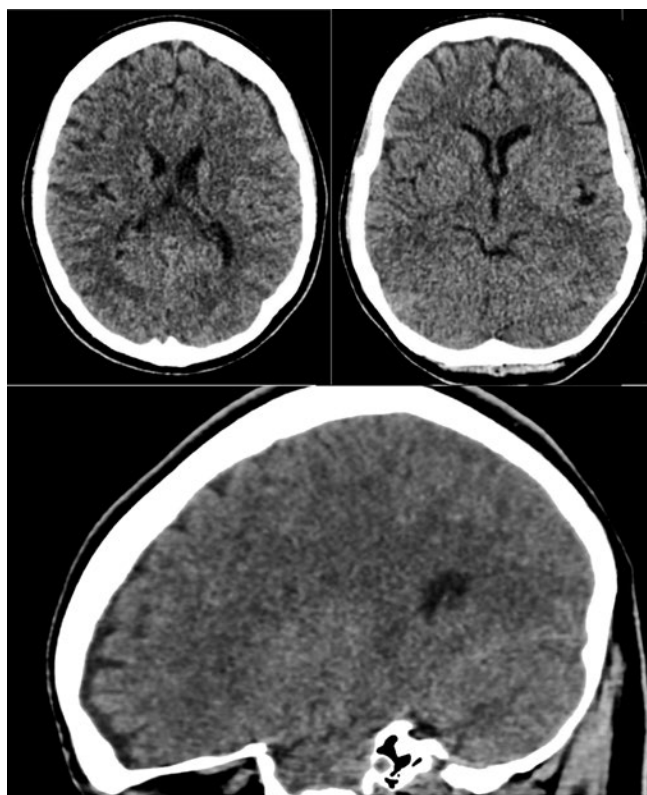


Рисунок 3. КТ головного мозга на 12-е сутки.

Обсуждение

С момента введения в рутинную практику методов экстракорпоральной коррекции нарушений системы гомеостаза продолжают споры о соотношении пользы и рисков данных процедур. Если в отношении почечного повреждения критерии сформированы [18], то при экстраренальных патологиях, сопровождающихся массивным рабдомиолизом с присоединением миоглобинемии, лактацидозом, а также интенсивным воспалением с продуцированием таких провоспалительных факторов, как IL-1, IL-6, IL-17 и фактор некроза опухоли α (TNF- α) [19], решение о раннем назначении экстракорпоральных методов лечения (ЭМЛ) является чаще субъективным и основывается на тактике лечения, принятой в конкретном медицинском учреждении. Однако стоит отдельно отметить, что возможности данного метода лечения с момента ввода в рутинную практику значительно расширились, отчасти за счет появления принципиально новых фильтрационных и сорбционных технологий [20] (рис. 5).

Частичная схожесть воспалительного каскада при тяжелой сочетанной травме и сепсисе [21, 22] позволяет говорить о перспективности применения ЭМЛ у пациентов с обширными повреждениями органов и тканей. По мнению авторов, с точки зрения безопасности, применяемая цитратно-кальцевая антикоагуляция является предпочтительным методом при высоком риске кровотечения (что особенно актуально у пострадавших с тяжелой сочетанной травмой). В клинических рекомендациях по лечению острого повреждения почек 2020 года отмечается, что «рекомендуется у пациентов с высоким риском кровотечения, не получающих

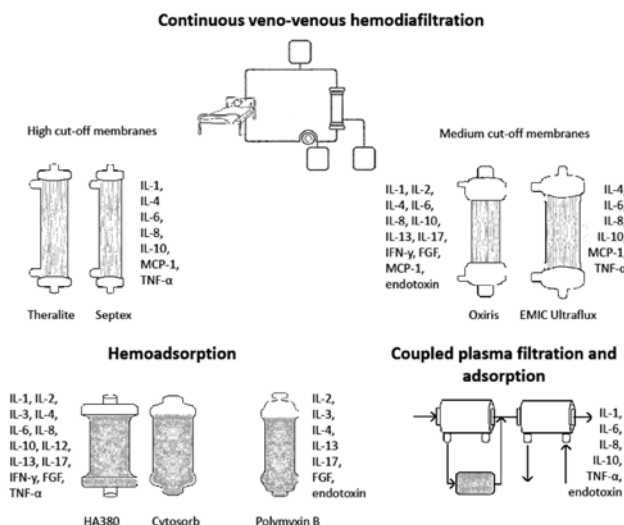


Рисунок 5. Современные данные о клиренсе и адсорбции цитокинов и эндотоксинов с помощью различных методов детоксикации (по данным T. Hellman et al, 2021).

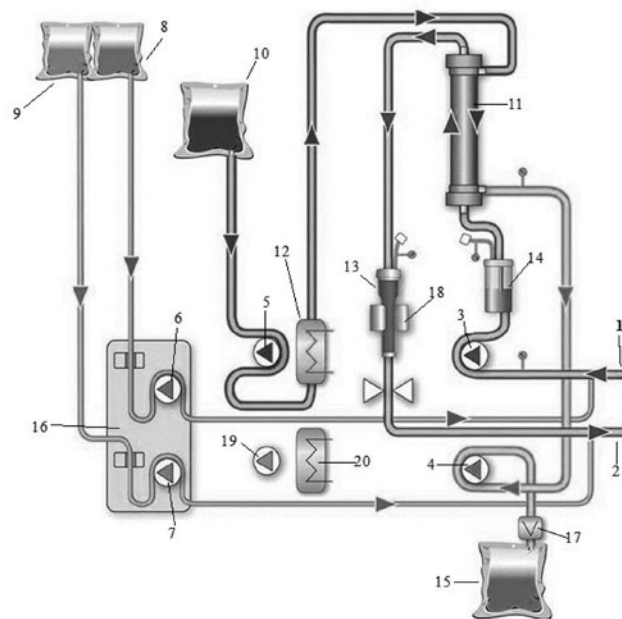


Рисунок 6. Схема низкотоочного гемодиализа с цитратно-кальцевой антикоагуляцией на аппарате multi Filtrate. 1 – линия заборa крови; 2 – линия возврата крови; 3 – насос крови; 4 – насос для фильтрации; 5 – диализный насос; 6 – цитратный насос; 7 – кальцевый насос; 8 – мешок с цитратом; 9 – мешок с кальцием; 10 – раствор для заместительной почечной терапии; 11 – гемофильтр; 12 – нагреватель диализата; 13 – венозная ловушка воздуха; 14 – артериальная ловушка воздуха; 15 – мешок для сбора эфлюента; 16 – модуль для проведения Ci-Ca антикоагуляции; 17 – детектор утечки крови; 18 – детектор воздуха; 19 – насос для замещающего раствора; 20 – нагреватель замещающего раствора.

системную антикоагулянтную терапию, использовать регионарную антикоагуляцию раствором цитрата» [23]. Таким образом, решение о проведении продленного сеанса CVVHD было принято с учетом основных показаний (некорректируемый лактацидоз) и с целью купирования воспалительного каскада. Выбранный метод антикоагуляции является наиболее безопасным при наличии высокого риска кровотечения у пациента, так как процесс антикоагуляции происходит внутри контура и не влияет на гемостаз пациента (рис. 6), что было подтверждено как исследованиями [24], так и действующими методическими рекомендациями [23].

Заключение

Проведение заместительной почечной терапии у пациентов с тяжелой сочетанной травмой без признаков острого почечного повреждения способно разрешить возникающие в первые часы метаболические нарушения. Мировой опыт раннего начала ЭМЛ у пациентов в критических состояниях позволяет считать данное направление крайне перспективным в рамках комплексной терапии пациентов с тяжелой сочетанной травмой. Однако, учитывая вариабельность метода и частую невозможность точной оценки объема и характера повреждений у пациентов с тяжелой сочетанной травмой, каждый конкретный случай нуждается в индивидуальном подходе с всесторонней оценкой предполагаемой пользы и рисков от проведения процедуры.

Список литературы / References

1. Sloan EP, Koenigsberg M, Clark JM, Weir WB, Philbin N. Shock index and prediction of traumatic hemorrhagic shock 28-day mortality: data from the DCLHB resuscitation clinical trials. *West J Emerg Med*. 2014 Nov; 15 (7): 795–802. DOI: 10.5811/westjem.2014.7.21304. Epub 2014 Sep 25. PMID: 25493120; PMCID: PMC4251221.
2. Zeineddin A, Williams M, Nunez H, Nizam W, Olufajo OA, Ortega G, Haider A, Cornwell EE. Gunshot Injuries in American Trauma Centers: Analysis of the Lethality of Multiple Gunshot Wounds. *Am Surg*. 2021 Jan; 87 (1): 39–44. DOI: 10.1177/0003134820949515. Epub 2020 Sep 11. PMID: 32915073.
3. Ermolov AS, Abakumov MM, Sokolov VA, Kartavenko VI, Galankina IE, Garaev DA. Structure of hospital lethality in polytrauma and ways to reduce it. *Surgery (Moscow)*. 2006; (9): 16–20. Russian. PMID: 17047627.
4. Владимирова Е. С., Тарабрин Е. А., Попова И. Е., Меньшикова Е. Д., Бадыев С. А., Кислухина Е. В., Полкова Л. В. Влияние ранней диагностики травматических повреждений на развитие легочных осложнений у пострадавших с сочетанной травмой. *Журнал им. Н. В. Склифосовского «Неотложная медицинская помощь»*. 2021; 10 (4): 702–711. <https://doi.org/10.23934/2223-9022-2021-10-4-702-711>
5. Vladimirova E. S., Tarabrin E. A., Popova I. E., Menshikova E. D., Badygov S. A., Kisluhina E. V., Popkova L. V. Influence of early diagnosis of traumatic injuries on the development of pulmonary complications in patients with concomitant trauma. *Journal n.a. N. V. Sklifosovsky 'Emergency medical care'*. 2021; 10 (4): 702–711. <https://doi.org/10.23934/2223-9022-2021-10-4-702-711>
6. van Wessem KJP, Leenen KJP. Is chest imaging relevant in diagnosing acute respiratory distress syndrome in polytrauma patients? A population-based cohort study. *Eur J Trauma Emerg Surg*. 2020 Dec; 46 (6): 1393–1402. DOI: 10.1007/s00068-019-01204-3. Epub 2019 Aug 10. PMID: 31401658; PMCID: PMC7689641.
7. Шабанов А. К., Картавенко В. И., Петриков С. С., Марутян З. Г., Розумный П. А., Черненко Т. В., Папышев И. П., Талыпов А. Э., Владимирова Е. С., Кузовлев А. Н. Тяжелая сочетанная черепно-мозговая травма: особенности клинического течения и исходы. *Журнал им. Н. В. Склифосовского «Неотложная медицинская помощь»*. 2017; 6 (4): 324–330. <https://doi.org/10.23934/2223-9022-2017-6-4-324-330>
8. Shabanov A. K., Kartavenko V. I., Petrikov S. S., Marutyán Z. G., Rozumny P. A., Chernenkaya T. V., Papyshev I. P., Talypov A. E., Vladimirova E. S., Kuzovlev A. N. Severe concomitant traumatic brain injury: features of the clinical course and outcomes. *Journal n.a. N. V. Sklifosovsky 'Emergency medical care'*. 2017; 6 (4): 324–330. <https://doi.org/10.23934/2223-9022-2017-6-4-324-330>
9. Neunaber C, Zeckey C, Andruszkow H, Frink M, Mommsen P, Krettek C, Hildebrand F. Immunomodulation in polytrauma and polymicrobial sepsis – where do we stand? *Recent Pat Inflamm Allergy Drug Discov*. 2011 Jan; 5 (1): 17–25. DOI: 10.2174/187221311794474892. PMID: 21158733.
10. Ma XY, Tian LX, Liang HP. Early prevention of trauma-related infection/sepsis. *Mil Med Res*. 2016 Nov 8; 3: 33. DOI: 10.1186/s40779-016-0104-3. PMID: 27833759; PMCID: PMC5101695.
11. Mikhail J. The trauma triad of death: hypothermia, acidosis, and coagulopathy. *AACN Clin Issues*. 1999 Feb; 10 (1): 85–94. PMID: 10347389.
12. Glover TE, Sumpter JE, Ercole A, Newcombe VFJ, Lavinio A, Carrothers AD, Menon DK, O'Leary R. Pulmonary embolism following complex trauma: UKMTC observational study. *Emerg Med J*. 2019 Oct; 36 (10): 608–612. DOI: 10.1136/emermed-2018-208372. PMID: 31551302.
13. Moore EE, Moore HB, Kornblith LZ, Neal MD, Hoffman M, Mutch NJ, Schödl H, Hunt BJ, Sauaia A. Trauma-induced coagulopathy. *Nat Rev Dis Primers*. 2021 Apr 29; 7 (1): 30. DOI: 10.1038/s41572-021-00264-3. Erratum in: *Nat Rev Dis Primers*. 2022 Apr 22; 8 (1): 25. PMID: 33927200; PMCID: PMC9107773.
14. Corwin GS, Sexton KW, Beck WC, Taylor JR, Bhavaraju A, Davis B, Kimbrough MK, Jensen JC, Privratsky A, Robertson RD. Characterization of Acidosis in Trauma Patient. *J Emerg Trauma Shock*. 2020 Jul–Sep; 13 (3): 213–218. DOI: 10.4103/JETS.JETS_45_19. Epub 2020 Sep 18. PMID: 33304072; PMCID: PMC7717465.
15. Bourdeaux C, Brown J. Sodium bicarbonate lowers intracranial pressure after traumatic brain injury. *Neurocrit Care*. 2010 Aug; 13 (1): 24–8. DOI: 10.1007/s12028-010-9368-8. PMID: 20422466.
16. Sing RF, Branas CA, Sing RF. Bicarbonate therapy in the treatment of lactic acidosis: Medicine or toxin? *J Am Osteopath Assoc*. 1995 Jan; 95 (1): 52–7. PMID: 7860369.
17. Бутров А. В., Мороз В. А. Роль и место тротетамола в коррекции кислотно-основного состояния крови. *Consilium Medicum*. 2010; 12: 8: 12–15.
18. Butrov A. V., Moroz V. A. The role and place of trometamol in the correction of the acid-base state of the blood. *Consilium Medicum*. 2010; 12: 8: 12–15.
19. Бутров А. В., Мороз В. А., Свиридов С. В. Коррекция декомпенсированного метаболического ацидоза. *Трудный пациент*. 2011; 5: 17–20.
20. Butrov A. V., Moroz V. A., Sviridov S. V. Correction of decompensated metabolic acidosis. *Difficult Patient*. 2011; 5: 17–20.
21. Adeva-Andany MM, Fernández-Fernández C, Mouñío-Bayolo D, Castro-Quintela E, Domínguez-Montero A. Sodium bicarbonate therapy in patients with metabolic acidosis. *ScientificWorldJournal*. 2014; 2014: 627673. DOI: 10.1155/2014/627673. Epub 2014 Oct 21. PMID: 25405229; PMCID: PMC4227445.
22. Хроническая болезнь почек (ХБП). Клинические рекомендации. 2021.
23. Chronic kidney disease (CKD). Clinical guidelines. 2021.
24. Sauaia A, Moore FA, Moore EE. Postinjury Inflammation and Organ Dysfunction. *Crit Care Clin*. 2017 Jan; 33 (1): 167–191. DOI: 10.1016/j.ccc.2016.08.006. PMID: 27894496; PMCID: PMC5129870.
25. Hellman T, Uusalo P, Järvisalo MJ. Renal Replacement Techniques in Septic Shock. *Int J Mol Sci*. 2021 Sep 23; 22 (19): 10238. DOI: 10.3390/ijms221910238. PMID: 34638575; PMCID: PMC8508758.
26. Mas-Celis F, Olea-López J, Parroquin-Maldonado JA. Sepsis in Trauma: A Deadly Complication. *Arch Med Res*. 2021 Nov; 52 (8): 808–816. DOI: 10.1016/j.arcmed.2021.10.007. Epub 2021 Oct 25. PMID: 34706851.
27. Зотова Н. В., Гусев Е. Ю., Зубова Т. Э. Цитокиновый ответ при сепсисе и политравме. *Российский иммунологический журнал*. 2017; 11 (2): 336–337.
28. Zotova N. V., Gusev E. Yu., Zubova T. E. Cytokine response in sepsis and polytrauma. *Russian immunological journal*. 2017; 11 (2): 336–337.
29. Острое повреждение почек (ОПП). Клинические рекомендации. 2020.
30. Acute kidney injury (AKI). Clinical guidelines. 2020.
31. Zarbock A, Küllmar M, Kindgen-Milles D, Wempe C, Gerss J, Brandenburger T, Dimski T, Tyczynski B, Jahn M, Mülling N, Mehrländer M, Rosenberger P, Marx G, Simon TP, Jaschinski U, Deelfen P, Putensen C, Schewe JC, Kluge S, Jarczák D, Slowinski T, Bodenstern M, Meybohm P, Wirtz S, Moerer O, Kortgen A, Simon P, Bagshaw SM, Kellum JA, Meersch M; RICH Investigators and the Sepsis Trial Group. Effect of Regional Citrate Anticoagulation vs Systemic Heparin Anticoagulation During Continuous Kidney Replacement Therapy on Dialysis Filter Life Span and Mortality Among Critically Ill Patients With Acute Kidney Injury: A Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2020 Oct 27; 324 (16): 1629–1639. DOI: 10.1001/jama.2020.18618. PMID: 33095849; PMCID: PMC7585036.
32. Токмаков К. А., Горбачева С. М., Унжаклов В. В., Горбачев В. И. Гипертермия у пациентов с повреждением центральной нервной системы. *Журнал «Политравма»*. № 22017. С. 77–84.
33. Tokmakov K. A., Gorbacheva S. M., Unzhakov V. V., Gorbachev V. I. Hyperthermia in patients with damage to the central nervous system. *Journal 'Polytrauma'*. No. 22017. P. 77–84.

Статья поступила / Received 15.11.22

Получена после рецензирования / Revised 17.11.22

Принята в печать / Accepted 21.11.22

Сведения об авторах

Лончинский Павел Александрович, врач – анестезиолог-реаниматолог отделения анестезиологии и реаниматологии для пациентов хирургического профиля¹. E-mail: kranium_85@mail.ru

Черпаков Ростислав Александрович, н.с. лаборатории органопротекции при критических состояниях², м.н.с. отделения общей реанимации³. E-mail: zealot333@mail.ru

Логинов Максим Андреевич, зав. отделением анестезиологии и реанимации для пациентов хирургического профиля¹. E-mail: mksmilgnv@gmail.com

Сурякин Виктор Станиславович, к.м.н., рук. службы реанимации и интенсивной терапии¹, в.н.с. организационно-методического отдела по анестезиологии и реанимации⁵. E-mail: surjakhin@mail.ru

Саликов Александр Викторович, к.м.н., гл. врач¹, доцент кафедры общей хирургии⁴. E-mail: gkb12@zdrav.mos.ru

¹ГБУЗ «Городская клиническая больница имени В. М. Буянова Департамента здравоохранения Москвы», Москва

²Научно-исследовательский институт общей реаниматологии имени В. А. Неговского ФГБНУ «Федеральный научно-клинический центр реаниматологии и реабилитологии», Москва

³ГБУЗ «Научно-исследовательский институт скорой помощи имени Н. В. Склифосовского Департамента здравоохранения Москвы», Москва

⁴ФГАУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н. И. Пирогова» Минздрава России, Москва

⁵ГБУ «Научно-исследовательский институт организации здравоохранения и медицинского менеджмента Департамента здравоохранения Москвы», Москва

Автор для переписки: Лончинский Павел Александрович. E-mail: kranium_85@mail.ru

Для цитирования: Лончинский П. А., Черпаков Р. А., Логинов М. А., Сурякин В. С., Саликов А. В. Раннее начало вено-венозной гемодиализации в рамках терапии тяжелой сочетанной травмы (клиническое наблюдение). *Медицинский алфавит*. 2022; (30): 41–46. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2022-30-41-46>.

About authors

Lonchinsky Pavel A., anesthesiologist-resuscitator at Dept of Anesthesiology and Resuscitation¹. E-mail: kranium_85@mail.ru

Cherpakov Rostislav A., researcher at Laboratory of Organoprotection in Critical Conditions², junior researcher at Dept of General Resuscitation³. E-mail: zealot333@mail.ru

Loginov Maksim A., head of Dept of Anesthesiology and Resuscitation¹. E-mail: mksmilgnv@gmail.com

Suryakhin Viktor S., PhD Med, head of Resuscitation and Intensive Care Services¹, leading researcher at Organizational and Methodological Dept for Anesthesiology and Resuscitation⁵. E-mail: surjakhin@mail.ru

Salikov Aleksandr V., PhD Med, chief physician¹, associate professor at Dept of General Surgery⁴. E-mail: gkb12@zdrav.mos.ru

¹City Clinical Hospital n.a. V. M. Buyanov, Moscow, Russia

²Research Institute for General Reanimatology n.a. V. A. Negovsky of Federal Scientific and Clinical Centre for Resuscitation and Rehabilitology, Moscow, Russia

³Research Institute for Emergency Medicine n.a. N. V. Sklifosovsky, Moscow, Russia

⁴Russian National Research Medical University n.a. N. I. Pirogov, Moscow, Russia

⁵Scientific and Research Institute of Healthcare Organization and Medical Management, Moscow, Russia

Corresponding author: Lonchinsky Pavel A. E-mail: kranium_85@mail.ru

For citation: Lonchinsky P. A., Cherpakov R. A., Loginov M. A., Suryakhin V. S., Salikov A. V. Early onset of veno-venous hemodialysis in treatment of severe combined trauma (clinical observation). *Medical alphabet*. 2022; (30): 41–46. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2022-30-41-46>.



Полифармация как риск межлекарственного взаимодействия и возможная причина осложнений фармакотерапии в многопрофильном педиатрическом стационаре

С. С. Постников^{1,2}, М. Н. Костылева^{1,2}, А. Б. Строк^{1,3}, А. Н. Грацианская²,
Н. В. Теплова², А. Е. Ермилин^{1,2}

¹ОСП «Российская детская клиническая больница» ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н. И. Пирогова» Минздрава России, Москва

²Кафедра клинической фармакологии лечебного факультета ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н. И. Пирогова» Минздрава России, Москва

³ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов», Москва

РЕЗЮМЕ

Взаимодействие лекарств – важнейшая проблема клинической фармакологии и повседневной клинической практики, поскольку врачи часто сталкиваются с необходимостью назначения комбинации двух и более лекарственных средств (полифармация), особенно при лечении пациентов с несколькими сопутствующими заболеваниями. В некоторых комбинациях лекарственные средства (ЛС), будучи химически активными веществами, могут вступать в межлекарственные взаимодействия (МЛВ) нередко с клинически значимыми неблагоприятными последствиями и (или) снижением эффективности терапии, удорожанием лечения. Под потенциальным взаимодействием лекарств понимается возможность изменения фармакологического эффекта одного или нескольких лекарств при их одновременном или последовательном назначении. В зависимости от конечного результата взаимодействия может быть синергидным (с усилением эффекта) или антагонистическим (ослабление или блокада эффекта).

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: полифармация, взаимодействие лекарств, синергизм, антагонизм, педиатрия, полифармакотерапия, фармакология.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Polypharmacy as risk factor of interdrug interactions and possible cause of pharmacotherapy complications in multidisciplinary pediatric hospital

S. S. Postnikov^{1,2}, M. N. Kostyleva^{1,2}, A. B. Strok^{1,3}, A. N. Gratzianskaya², N. V. Teplova², A. E. Ermilin^{1,2}

¹Russian Children's Clinical Hospital of Russian National Research Medical University n.a. N.I. Pirogov, Moscow, Russia

²Russian National Research Medical University n.a. N.I. Pirogov, Moscow, Russia

³Peoples' Friendship University of Russia, Moscow, Russia

SUMMARY

Drug interactions are a critical problem in clinical pharmacology and daily clinical practice. Physicians often face the need to prescribe a combination of two or more drugs (polypharmacy), especially when treating patients with several comorbidities. In some combinations, drugs, being chemically active substances, can enter into multi-drug interactions often with clinically significant adverse effects and/or reduction of therapy effectiveness, increasing the cost of treatment. Potential multi-drug interaction refers to the possibility of changing the pharmacological effect of one or more drugs when they are prescribed simultaneously or sequentially. Depending on the final result, the interaction may be synergistic (with increasing effect) or antagonistic (weakening or blockage of the effect).

KEYWORDS: polypharmacy, drug interaction, synergism, antagonism, pediatrics, polypharmacotherapy, pharmacology.

CONFLICT OF INTEREST. The authors declare no conflict of interest.

В повседневной клинической практике (взрослой и детской) врачи часто сталкиваются с необходимостью назначения комбинаций лекарственных средств (ЛС), особенно при лечении пациентов с несколькими заболеваниями или при одном заболевании, но с полисистемными проявлениями, например муковисцидоз, при котором в соответствии с клиническими рекомендациями только обязательных препаратов – семь [1]. В некоторых комбинациях лекарственные средства, будучи химически

активными веществами, могут вступать в межлекарственные взаимодействия (МЛВ), нередко с клинически значимыми неблагоприятными реакциями и (или) со снижением эффективности лечения.

О важности проблемы МЛВ говорят следующие данные: каждый год из-за осложнений лекарственной терапии в США погибают от 100 до 200 тысяч пациентов, при этом в трети случаев причиной смерти оказывается взаимодействие ЛС при использовании потенциально опасных их комбинаций [2].

У детей МЛВ могут составлять 20,9%, при этом нежелательные побочные реакции (НПР) возникают в 26,4% случаев, а смертность достигает 16,4% [3].

При всем многообразии названий одновременно назначаемого большого количества ЛС (полифармация, полипрагмазия, политерапия, комбинированная фармакотерапия, сопутствующее лечение) именно полифармацию (греч. *poly* – много и *pharmasu* – лекарство) предлагается считать ключевым словом. Определены и пороговые значения количества ЛС и длительность их применения при полифармации: два и более ЛС для детей и пять и более – для взрослых разных терапевтических классов по одному показанию в течение по крайней мере одного дня [3].

В этой связи некоторые авторы предлагают подразделять полифармацию на малую (одновременное назначение 2–4 ЛС), большую (5–9 ЛС) и чрезмерную (10 и более ЛС) [4].

Причиной одновременного назначения многих ЛС может быть не только полиморбидность как таковая, но и клинические рекомендации, руководства профессиональных медицинских обществ, а также протоколы и стандарты лечения, содержащие в некоторых случаях (например, для лечения хронической сердечной недостаточности) рекомендации по применению комплексной терапии более чем пятью препаратами только по одному показанию. Также высок уровень полифармации при онкологических, неврологических заболеваниях и врожденных аномалиях [5].

Однако стартовое количество ЛС часто увеличивается по мере увеличения сроков госпитализации, повышая риск МЛВ и стоимость лечения. Так, при применении пяти ЛС вероятность взаимодействия приближается к 40% и превышает 80% при применении семи и более препаратов. При этом каждый новый добавленный препарат увеличивает потенциал МЛВ в 0,4 раза [6, 7].

Под потенциальным взаимодействием понимается способность одного ЛС влиять на фармакологическую активность другого с изменением терапевтического эффекта (повышение или понижение) или возникновение нежелательной побочной реакции [8–10].

То или иное потенциальное взаимодействие ЛС может выявиться у одного больного с разной степенью выраженности и не проявиться у другого, оставаясь теоретическим или неустановленным [11].

Реализация МЛВ зависит от многих обстоятельств: количества назначаемых в ходе лечения ЛС, длительности приема комбинаций ЛС, генетических особенностей пациента (быстрые или медленные метаболизаторы) и даже от состояния ЦНС. Показано, например, что деменция ослабляет возможность реализации МЛВ [7, 12].

Таблица 1
Клиническая значимость МЛВ*

Класс	Описание
A	Взаимодействие незначительное и не имеет клинической значимости
B	Клинический результат взаимодействия неясен и (или) может варьироваться
C	Клинически значимое взаимодействие, с которым можно справиться, например, коррекцией дозы
D	Клинически значимое взаимодействие, избегать комбинации

Примечание: * – F. Sjoqvist. A new classification system for drug interactions. Eur J Clin Pharmacol, 52 (suppl.): 327a. 1997.

Основными вариантами терапевтического взаимодействия ЛС являются: синергизм – однонаправленное действие ЛС, обеспечивающее более сильный фармакологический эффект, чем действие каждого ЛС в отдельности, и антагонизм – взаимодействие ЛС, приводящее к ослаблению или полной блокаде части или всех фармакологических эффектов одного препарата другим [10].

По механизму взаимодействия ЛС выделяют фармацевтическое, фармакокинетическое (ФК) и фармакодинамическое (ФД) взаимодействия.

Фармацевтическое взаимодействие происходит вне организма (в шприце, системе для инфузии). Например, ацетилцистеин несовместим с антибиотиками.

Фармакокинетическое взаимодействие может осуществляться на этапах всасывания, распределения, связи с белком, биотрансформации, элиминации. Вследствие ограниченности путей выведения взаимодействие ЛС часто имеет место именно на этом этапе.

Фармакодинамическое взаимодействие происходит на уровне мишеней (рецепторы, ферменты). Например, усиление антибактериального эффекта (однонаправленное действие) при назначении антибиотиков (АБ) разных групп, но конкурентное взаимодействие при использовании двух бета-лактамов.

По тяжести и клинической значимости МЛВ можно разделить на четыре уровня [13].

1. Major – клинически высокосignимые, потенциально опасные МЛВ – риск совместного применения этих ЛС превышает пользу для пациента и может оказаться жизнеугрожающим, поэтому следует избегать назначения подобных комбинаций и искать альтернативу.
2. Moderate – клинически умеренно значимые МЛВ. Применение данной комбинации возможно при особых обстоятельствах с внимательным клиническим, лабораторным и инструментальным контролем эффективности и безопасности.
3. Minor – минимальный риск нежелательных реакций или неэффективности лечения или клинически малозначимые проявления МЛВ.
4. Unknown – информация о взаимодействии отсутствует.

Кроме того, предлагается выделять противопоказанные (contraindicated) для применения комбинации ЛС [14, 15]. Это, например, ингибиторы АПФ в сочетании с петлевыми диуретиками (тиазидами) и НПВС (особенно индометацином) с результирующим выраженным ослаблением, гипотензивным эффектом и угрозой гипертонического криза («опасная тройка») вследствие блокады индометацином гемодинамических механизмов клубочков.

Учитывая актуальность проблемы, мы провели собственное исследование, целью которого было проведение анализа структуры и распространенности потенциально значимых взаимодействий лекарств у пациентов с полифармацией в условиях многопрофильного педиатрического стационара.

Полифармацией считали регулярный прием пяти и более ЛС [16].

Задачи исследования

1. Выявить потенциально значимые МЛВ при полифармации в различных отделениях больницы.

2. Провести анализ выявленных МЛВ по возможному механизму их развития.
3. Выявить условия реализации потенциальных МЛВ.

Материалы и методы

Предметом исследования служила специально разработанная индивидуальная регистрационная карта (ИРК), включавшая профиль отделения, демографические данные, основной и сопутствующий диагноз, перечень препаратов и показания к их назначению. Карта заполнялась лечащим врачом и анализировалась врачом – клиническим фармакологом с помощью чекеров лекарственных взаимодействий на сайтах medscape.com и drugs.com.

Исследование проводилось в 2016–2020 годах.

Таким образом, ретроспективный наблюдательный дизайн исследования мог также приравняться к изучению спонтанных сообщений, письменных сообщений со случайной выборкой.

Статистическую обработку полученных результатов проводили с помощью программы Microsoft Excel (Microsoft, США) и Statistica 13.3. При проведении корреляционного анализа рассчитывали ранговую корреляцию Спирмена (r_s), при этом оценивалась сила связи между признаками, считая значения коэффициента меньше 0,3 признаками слабой связи, значения в диапазоне 0,3–0,7 – сигналом средней силы и значения 0,7 и более – признаком высокой силы.

Ограничениями исследования были: 1) неполный охват пациентов – малое количество карт по отдельным подразделениям; 2) в отдельных случаях продолжительность наблюдения ограничивалась 14 днями; 3) не оценивались непрямые неблагоприятные последствия полифармации – расходы, связанные с излишней лекарственной нагрузкой, а также дополнительные траты в случае возникновения нежелательных реакций.

Результаты и обсуждение

Было проанализировано 269 ИРК из 19 отделений: больше всего из отделений гастроэнтерологии (109 карт; 40,50%), нефрологии (42 карты; 15,60%) и медицинской генетики (35 карт; 13,00%) и меньше всего – из отделения нейрохирургии (1 карта; 0,37%). Большая полифармация (5–9 ЛС) и чрезмерная (10 и более одновременно назначаемых ЛС) отмечались соответственно в 112 (41,60%) и 157 (58,30%) картах.

В представленных ИРК дети по возрасту распределялись следующим образом (табл. 2).

Как видно из таблицы, большую часть пациентов составили дети школьного возраста – 169 (62,8%), а среди них – подростки – 100 (37,2%), что соответствует представлениям о том, что с повышением возраста увеличивается количество назначаемых ЛС и соответственно риск МЛВ [15, 17].

При анализе 269 карт в 106 (39,4%) из них были выявлены потенциально значимые МЛВ, однако только в трети (32,1%) случаев они смогли реализоваться (табл. 3).

I. При проведении иммуносупрессии таргетными препаратами (инфликсимаб, адалимумаб) в сочетании с азатиоприном или ингибиторами кальциневрина (такролимус, циклоспорин) в комбинации с микофеноловой кислотой развитие инфекционных осложнений – ожидаемый эффект. Однако при использовании протокола или клинических рекомендаций для лечения пациента опыт врача проявится в умении справиться

Таблица 2
Распределение по возрасту детей с полифармацией

Периоды детства	Количество детей (n = 269), абс. количество (%)
Грудной возраст (4 недели – 12 месяцев)	25 (9,3%)
Преддошкольный (1–3 года)	40 (14,9%)
Дошкольный (3–6 лет)	35 (13,0%)
Младший школьный (7–11 лет)	69 (25,6%)
Старший школьный (12–17 лет)	100 (37,2%)

Таблица 3
Результаты состоявшихся МЛВ (n = 33)

I	II	III	IV
Иммуносупрессия с исходом в инфекцию (n = 14): вирусную (12) грибковую (1) бактериальную (1)	Гиперкалиемия (n = 10)	Изменение концентрации ЛП (n = 4)	Органотоксичность (n = 5): почки (3) сердце (1) гипертония (1)

с инфекцией, для чего потребуются дополнительные назначения, так называемый фармакологический каскад, что увеличивает лекарственную нагрузку на организм пациента.

II. Гиперкалиемия (значения уровня калия в крови выше 5,3 ммоль/л) зафиксирована при применении следующих комбинаций: эналаприл + лозартан; эналаприл + спиронолактон; ко-тримоксазол + спиронолактон.

1. При двойной блокаде РААС-системы развитие гиперкалиемии, как и других ПЭ, прежде всего гипотензии, – ожидаемое явление. Поэтому терапевтическая целесообразность [11] этой комбинации ограничивается ее применением при диабетической почке, протекающей с гипертонией и микроальбуминурией [18–20], а некоторые авторы и вовсе против ее применения [21].
2. Комбинировать иАПФ, обладающий собственным гиперкалиемическим эффектом с калийсберегающим диуретиком – крайне ответственное решение врача, владеющего информацией об аддитивных побочных эффектах этих групп препаратов.
3. Реализация собственного незначительного гиперкалиемического потенциала ко-тримоксазола возможна только при совместном применении с другими ЛС, у которых гиперкалиемия является хорошо известным ПЭ, в нашем случае была зафиксирована на фоне применения спиронолактона [22].

III. Изменение концентрации препаратов зафиксировано при использовании следующих комбинаций.

1. Такролимус + флуконазол; циклоспорин + вориконазол. В этих комбинациях наблюдалось ожидаемое повышение концентрации иммуносупрессоров с возможным усилением не только основного, но и побочного эффекта и, следовательно, необходимостью коррекции дозы на фоне торможения их биотрансформации ингибиторами оксидазной системы печени – флуконазолом и вориконазолом. При этом у вориконазола ингибиторные возможности выше, чем у флуконазола.
 2. Вальпроевая кислота + меропенем.
- Объяснение этому факту следующее: вальпроевая кислота в процессе I фазы биотрансформации в печени

Таблица 4
Сравнительная характеристика пациентов
с реализованными и нереализованными МЛВ

Показатели	Нереализованные МЛВ	Реализованные МЛВ	p
Количество ИРК	73	33	–
Количество мальчиков (n = 53)	39	14	–
Средний возраст мальчиков	8,7 ± 5,6	8,9 ± 6,1	–
Количество девочек (n = 53)	34	19	–
Средний возраст девочек	11,2 ± 5,2	9,9 ± 5,6	–
Среднее количество АС на одного ребенка	12 ± 5,0	14 ± 5,0	p = 0,05
Среднее количество диагнозов (основной + сопутствующий) на одного ребенка	4,9 ± 2,4	6,2 ± 3,3	p < 0,05
Среднее количество койко-дней	22 ± 14	28 ± 18	p < 0,05

Таблица 5
Сравнительная характеристика пациентов с состоявшимися
и несостоявшимися МЛВ при использовании препаратов
с иммуносупрессивным действием (n = 46)

Показатели	Нереализованные МЛВ	Реализованные МЛВ
Количество ИРК с иммуносупрессорами	32	14 (30,4%)
Количество мальчиков (n = 22)	13	9
Количество девочек (n = 24)	19	5
Средний возраст мальчиков	5,8 ± 3,9	8,6 ± 6,2
Средний возраст девочек	12,5 ± 4,6	11,4 ± 6,4
Количество диагнозов (основной + сопутствующий)	4,2 ± 1,7	5,9 ± 3,5
Общее количество АС	9,5 ± 3,2	12,2 ± 4,2
Всего койко-дней	14,0 ± 8,4	21 ± 18

образует глюкорониды, которые затем с помощью ацилпептидгидролазы деконъюгируются, восстанавливая вальпроовую кислоту. Эта конвертация обеспечивает больший период полужизни вальпроату и длительность его действия. Карбапенем в данном случае выступает, по-видимому, в качестве ингибитора ацилпептидгидролазы, что приводит к ускорению элиминации вальпроовой кислоты, укорочению T_{1/2} с 15 до 4 часов, снижению плазменной концентрации вальпроовой кислоты на 67–82%. Это снижение отмечается в течение 24 часов от начала применения карбапенемов и может быть клинически значимым – с рецидивом судорог и даже развитием статуса. После отмены карбапенемов их влияние сохраняется в течение 7–14 дней. Столь продолжительное влияние объясняется, скорее всего, неконкурентной (необратимой) блокадой ацилпептидгидролазы.

IV. Органотоксичность.

1. Комбинация «ванкомицин + такролимус», вызывавшая нефротоксичность, является терапевтически нецелесообразной и требует замены ванкомицина, как и в другом сочетании «ванкомицин + внутривенный иммуноглобулин», где ванкомицин усилил слабую нефротоксичность внутривенного иммуноглобулина.
2. Комбинация «гентамицин + фуросемид» является

терапевтически неоправданной и даже ошибочной и требует замены антибактериального препарата, поскольку известно, что петлевые диуретики, конкурируя за активную секрецию в канальцах нефрона, блокируют секрецию аминогликозидов, повышая их концентрацию в почках и сыворотке крови, усиливая тем самым их ото- и нефротоксичность [12].

3. Аритмогенный эффект комбинации «тиоридазин + азитромицин» в известной мере ожидаем, если знать, что способность удлинять интервал QT присуща не только тиоридазину, но и всему классу макролидов [23].
4. Повышение артериального давления (АД), вызванное комбинацией «линезолид + адеметионин» было, скорее всего, неожиданным эффектом для врачей, поскольку оба препарата воспринимаются теперь только либо как антибиотик (линезолид) или как гепатопротектор (адеметионин). А ведь оба ЛС пришли в терапевтическую клинику из психоневрологии, где их применение было обусловлено способностью этих препаратов повышать уровень серотонина.

Следующей задачей было выявить условия, при которых происходит реализация найденных нами потенциально значимых МЛВ (n = 106). Для ее решения были взяты две группы больных и выделены следующие показатели (табл. 4).

Как видно из таблицы, достоверной получилась разница по таким показателям, как количество диагнозов и койко-дней, которые, вероятно, и можно считать условиями, способствующими реализации МЛВ в педиатрической практике. Например, найденная разница между двумя группами по длительности пребывания в стационаре находит объяснение в том, что для части больных требуется большее время для осуществления взаимодействия ЛС – химически активных веществ (скорость химической реакции). Связано это в том числе с особенностями влияния на ферментативный статус печени индукторов и ингибиторов [11]. Индукция ферментов развивается в течение длительного времени, и обычно для этого требуется 7–10 и более дней приема препарата-индуктора (время-зависимый эффект).

Наоборот, ингибирование ферментов зависит от концентрации препаратов – ингибиторов, а не от длительности приема. Даже однократный прием ингибиторов в высокой дозе может привести к торможению активности ферментов печени (концентрация-зависимый эффект).

Кроме того, действие ингибиторов может быть генетически обусловлено: например, торможение изониазидом биотрансформации фенитоина имеет место только у медленных ацетиляторов изониазида.

Как показали наши исследования, одна и та же комбинация ЛС может клинически проявиться у одних пациентов и остаться незначимой у других. Это было продемонстрировано, в частности, на примере препаратов с иммуносупрессивным действием (табл. 5).

Как видно из таблицы, реализованными оказались менее трети МЛВ. При использовании коэффициента Спирмена выяснилось, что показатель «количество ЛС» имеет корреляцию средней силы с показателями «число диагнозов» и «койко-дней», подтвердив тем самым результаты общей группы (табл. 4).

Однако в данном случае важнее оказались другие показатели. Например, как следует из *таблицы 5*, реализация МЛВ с нежелательными последствиями (*табл. 3*) у девочек происходит реже, практически в соотношении 1 к 4 (5:19), а в группе реализованных МЛВ девочек оказалось почти в 2 раза меньше, чем мальчиков, соответственно 5 и 9.

На наш взгляд, эти гендерные различия при реализации МЛВ неслучайны. Обращает на себя внимание сравнительный возраст (в случайной выборке) мальчиков (препубертат) и девочек, вступивших в пубертат. Дело в том, что онтогенез (вызревание) ферментной системы печени происходит с разной скоростью у мальчиков и у девочек (половой дисморфизм). Девочки (в отличие от мальчиков) уже к началу своего пубертата (9–10 лет) обладают многими чертами фармакокинетики взрослых (например, скоростью метаболизма), как это было показано на примере карбамазепина [24]. Это обстоятельство позволяет девочкам лучше справляться с отрицательными последствиями МЛВ.

Таким образом, сама возможность МЛВ зависит от природы лекарств, а осуществление этой возможности опосредуется целым рядом обстоятельств и зависит от характеристик пациента (пол, возраст), количества получаемых ЛС, длительности пребывания в стационаре.

Резюмируя вышесказанное, из 106 выявленных потенциальных значимых межлекарственных взаимодействий у педиатрических пациентов только треть оказались состоявшимися. Выявлены некоторые условия реализации МЛВ: препубертатный возраст мальчиков, количество получаемых лекарств, длительность пребывания в стационаре.

Заключение

Взаимодействие ЛС является одной из актуальных проблем фармакотерапии. Связано это в первую очередь с тем, что в настоящее время создано большое количество ЛС одинаковой направленности действия, что стимулирует их совместное применение для усиления действия и делает неизбежной полифармацию.

Вместе с тем результаты и механизмы взаимодействия ЛС, особенно у детей, изучены недостаточно. К тому же не всегда (как показало наше исследование) совместному назначению ЛС предшествуют размышления врача над последствиями МЛВ.

Кроме необходимой консультации клинического фармаколога, существуют системы поддержки принятия решений врачами при использовании полифармации [25–28]. Суть этих систем – в регулярной переоценке и пересмотре медикаментозной терапии (inappropriate prescribing) с целью снижения лекарственной нагрузки (deprescribing) [29–32].

Существуют также специальные обучающие программы, позволяющие снизить частоту полифармации, внедрение которых в практику стационара уже показало свою эффективность [33].

Список литературы / References

1. Клинические рекомендации Минздрава РФ. Кистозный фиброз (муковисцидоз). 2021. (Электронный ресурс) https://cr.minzdrav.gov.ru/recommend/372_2 (дата обращения 06 ноября 2022 г.). Clinical Recommendations of the Ministry of Health of the Russian Federation. Cystic fibrosis (cystic fibrosis). 2021. (Electronic resource) https://cr.minzdrav.gov.ru/recommend/372_2 [circulation date 06.11.2022].

2. Лепакхин В.К., Казаков А.С., Астахова А.В., Фармакоэпидемиологическое исследование нежелательных реакций, связанных с взаимодействием лекарств. Клиническая фармакология и терапия. 2013, 22 (4), стр. 92–96. Lepakhin V.K., Kazakov A.S., Astakhova A.V., Pharmacoepidemiological study of adverse reactions associated with drug interactions. Clinical Pharmacology and Therapy. 2013, 22 (4), p. 92–96.
3. Golchin N., Johnson H., Bakaki P.M., Dawson N., Knight E.M.P., Meropol S.B., Liu R., Feinstein J.A., Bolen S.D., Kleinman L.C., Horace A. Outcome measures in pediatric polypharmacy research: a scoping review. Drugs Ther Perspect. 2019 Sep; 35 (9): 447–458. DOI: 10.1007/s40267-019-00650-8. Epub 2019 Jul 12. PMID: 32256042; PMCID: PMC7123381.
4. Endsley S. Deprescribing Unnecessary Medications: A Four-Part Process. Fam Pract Manag. 2018 May/June; 25 (3): 28–32. PMID: 29989773.
5. Dai D., Feinstein J.A., Morrison W., Zuppa A.F., Feudtner C. Epidemiology of Polypharmacy and Potential Drug-Drug Interactions Among Pediatric Patients in ICUs of U.S. Children's Hospitals. Pediatr Crit Care Med. 2016 May; 17 (5): e218–28. DOI: 10.1097/PCC.0000000000000684. PMID: 26959349; PMCID: PMC5243142.
6. Getachew H., Assen M., Dula F., Bhagavathula A. (2016). Potential drug-drug interactions in pediatric wards of Gondar University Hospital, Ethiopia: A cross sectional study. Asian Pacific Journal of Tropical Biomedicine, 6 (6). DOI: 10.1016/j.apjtb.2016.04.002.
7. Daiana Carvalho Soccia, Wendel Mombaque dos Santos, prof. Marli Matiko Anraku de Campos. Potential drug-drug interactions in children with acute lymphoblastic leukaemia: A cohort study. The Australian Journal of Advanced Nursing. 2017, Vol. 35, issue 1, p. 16–22.
8. Janković S.M., Pejić A.V., Milosavljević M.N., Opančina V.D., Pešić N.V., Nedeljković T.T., Babić G.M. Risk factors for potential drug-drug interactions in intensive care unit patients. J Crit Care. 2018 Feb; 43: 1–6. DOI: 10.1016/j.jccr.2017.08.021. Epub 2017 Aug 14. PMID: 28822348.
9. Vázquez-Alvarez A.O., Brennan-Bourdon L.M., Rincón-Sánchez A.R., Islas-Carbajal M.C., Huerta-Olvera S.G. Improved drug safety through intensive pharmacovigilance in hospitalized pediatric patients. BMC Pharmacol Toxicol. 2017 Dec 8; 18 (1): 79. DOI: 10.1186/s40360-017-0186-x. PMID: 29216902; PMCID: PMC5721683.
10. Зборовский А.Б., Тюренков И.Н., Белоусов Ю.Б. Неблагоприятные побочные эффекты лекарственных средств. М.: ООО «Медицинское информационное агентство», 2008. 656 с. Zborovskiy A.B., Tyurenkov I.N., Belousov Yu.B. Adverse side effects of drugs. Moscow: Medical Information Agency, 2008. 656 c.
11. Белоусов Ю.Б., Гуревич К.Г. Общая и частная клиническая фармакокинетика, Москва: Ремедиум, 2006. Belousov Yu.B., Gurevich K.G. General and private clinical pharmacokinetics, Moscow: Remedium, 2006.
12. Маркова И.В., Гусель В.А. Справочник педиатра по клинической фармакологии – ЛПМИ. Л.: Медицина, Ленингр. отделение, 1989. Markova I.V., Gusel V.A. Handbook of pediatrician on clinical pharmacology – LPML. L.: Medicine. Leningrad branch, 1989.
13. https://www.drugs.com/drug_interactions.html [circulation date: 06.11.2022].
14. Murtagh G., Khan M.Y., Azhar S., Khan S.A., Khan T.M. Assessment of potential drug-drug interactions and its associated factors in the hospitalized cardiac patients. Saudi Pharm J. 2016 Mar; 24 (2): 220–5. DOI: 10.1016/j.jsps.2015.03.009. Epub 2015 Mar 20. PMID: 27013915; PMCID: PMC4792893.
15. Feinstein J., Dai D., Zhong W., Freedman J., Feudtner C. Potential drug-drug interactions in infant, child, and adolescent patients in children's hospitals. Pediatrics. 2015 Jan; 135 (1): e99–108. DOI: 10.1542/peds.2014-2015. Epub 2014 Dec 15. PMID: 25511114.
16. Приказ Минздрава России от 24.11.2021 № 1094н «Об утверждении Порядка назначения лекарственных препаратов, форм рецептурных бланков на лекарственные препараты, Порядка оформления указанных бланков, их учета и хранения, форм бланков рецептов, содержащих назначение наркотических средств или психотропных веществ, Порядка их изготовления, распределения, регистрации, учета и хранения, а также Правил оформления бланков рецептов, в том числе в форме электронных документов» (зарегистрировано в Минюсте России 30.11.2021 № 66124). Order of the Ministry of Health of Russia from 24.11.2021 No. 1094n 'On approval of the order of prescription of medicines, forms of prescription forms for medicines, the order of registration of these forms, their accounting and storage, forms of prescription forms containing the appointment of narcotic drugs or psychotropic substances, the order of their production, distribution, registration, accounting and storage, as well as the Rules for registration of prescription forms, including in the form of electronic documents' (registered with the Ministry of Justice of Russia 30.11.2021 No. 66124)
17. Reeve E., Shalib S., Hendrix I., Roberts M.S., Wiese M.D. The benefits and harms of deprescribing. Med J Aust. 2014 Oct 6; 201 (7): 386–9. DOI: 10.5694/mja13.00200. PMID: 25296058.
18. Feng Y., Huang R., Kavanagh J., Li L., Zeng X., Li Y., Fu P. Efficacy and Safety of Dual Blockade of the Renin-Angiotensin-Aldosterone System in Diabetic Kidney Disease: A Meta-Analysis. Am J Cardiovasc Drugs. 2019 Jun; 19 (3): 259–286. DOI: 10.1007/s40256-018-00321-5. PMID: 30737754.
19. Sudano I., Noll G. Dual blockade versus single blockade of the renin-angiotensin system in the light of ONTARGET. J Hypertens Suppl. 2009 Jun; 27 (2): S11–4. DOI: 10.1097/01.hjh.0000354513.52203.a4. PMID: 19491615.
20. Pannu N., Nadim M.K. An overview of drug-induced acute kidney injury. Crit Care Med. 2008 Apr; 36 (4 Suppl): S216–23. DOI: 10.1097/CCM.0b013e318168e375. PMID: 18382197.
21. Makani H., Bangalore S., Desouza K.A., Shah A., Messeri F.H. Efficacy and safety of dual blockade of the renin-angiotensin system: meta-analysis of randomised trials. BMJ. 2013 Jan 28; 346: f360. DOI: 10.1136/bmj.f360. PMID: 23358488; PMCID: PMC3556933.
22. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата ко-тримоксазол https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=e8ba4e52-ed56-4e3e-9f39-c51e5100d4d0&t (дата обращения: 29.03.2022) Instructions for medical use of the drug co-trimoxazole https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=e8ba4e52-ed56-4e3e-9f39-c51e5100d4d0&t [circulation date 29.03.2022]
23. Постников С.С., Грацианская А.Н., Костылева М.Н., Собакинская Т.В. Редкие нежелательные эффекты кларитромицина. Лечебное дело, № 2, 2008, p. 20–22. Postnikov S.S., Gratsianskaya A.N., Kostyleva M.N., and Sobakinskaya T.V. Rare undesirable effects of clarithromycin. Medical Business. No. 2, 2008, p. 20–22.
24. Бондарева И.Б., Соколов А.В., Тищенко И.Ф. Особенности популяционной фармакокинетики противосудорожных препаратов у детей. Детская больница 2002, № 1 (7), с. 30–35. 21. Bondareva I.B., Sokolov A.V., Tishchenko I.F. Features of the population pharmacokinetics of anticonvulsant drugs in children. Children's Hospital 2002, No. 1 (7), p. 30–35. 21.
25. Barnett N., Jubraj B.A. Themed journal issue on deprescribing. Eur J Hosp Pharm. 2017 Jan; 24 (1): 1–2. DOI: 10.1136/ejpharm-2016-001118. PMID: 31156887; PMCID: PMC6451589.
26. Hall A. Comparison of losartan and captopril in ELITE II. Lancet. 2000 Sep 2; 356 (9232): 851; author reply 852–3. DOI: 10.1016/S0140-6736(00)02667-2. PMID: 11022946.
27. Сычев Д.А., Сосновский Е.Е., Отделенов В.А. Индекс рациональности применения лекарственного средства как метод борьбы с полипрагмазией. Клиническая фармакология и терапия. 2016, 25 (3), 79–81.

- Sychev D. A., Sosnovsky E. E., Odelenov V. A. Rationality index of drug administration as a method of combating polypharmacy. *Clinical Pharmacology and Therapy*. 2016; 25 (3): 79–81.
28. Grudnikoff E. Yu, Bellonci C. Deprescribing in Child and Adolescent Psychiatry – A Sorely Needed Intervention. *Am J Ther*. 2017 Jan/Feb; 24 (1): e1–e2. DOI: 10.1097/MJT.0000000000000552. PMID: 28059976.
29. Bensouda-Grimaldi L., Sarraf N., Doisy F., Jonville-Béra A.P., Pivette J., Autret-Leca E. Prescription of drugs contraindicated in children: A national community survey. *Eur J Clin Pharmacol*. 2007 Jan; 63 (1): 99–101. DOI: 10.1007/s00228-006-0227-7. Epub 2006 Dec 5. PMID: 17146659.
30. Carpenter M., Berry H., Pelletier A. L. Clinically Relevant Drug-Drug Interactions in Primary Care. *Am Fam Physician*. 2019 May 1; 99 (9): 558–564. PMID: 31038898.
31. Berthe-Aucejo A., Nguyen N.P.K.K., Angoulvant F., Boulkedid R., Bellettre X., Weil T., Alberti C., Bourdon O., Prot-Labarthe S. Interrater reliability of a tool to assess omission of

- prescription and inappropriate prescriptions in paediatrics. *Int J Clin Pharm*. 2019 Jun; 41 (3): 734–740. DOI: 10.1007/s11096-019-00819-1. Epub 2019 Apr 11. PMID: 30972535.
32. Barry E., Smith S.M. Potentially Inappropriate Prescribing in Children. *J Pediatrics & Pediatr Med*. 2018; 2 (5): 1–4.
33. Лазарева Н. Б., Ших Е. В., Реброва Е. В., Рязанова А. Ю. Полипрагмазия в педиатрической практике: современные реалии. *Вопросы современной педиатрии*. 2019; 18 (3): 212–218. <https://doi.org/10.15690/vsp.v18i3.2039>
- Lazareva N. B., Shikh E. V., Rebrova E. V., Ryazanova A. Yu. Polypharmacy in Pediatrics: Modern Conditions. *Current Pediatrics*. 2019; 18 (3): 212–218. (In Russ.) <https://doi.org/10.15690/vsp.v18i3.2039>

Статья поступила / Received 07.11.22
Получена после рецензирования / Revised 16.11.22
Принята в печать / Accepted 01.12.22

Сведения об авторах

Постников Сергей Сергеевич, проф. кафедры клинической фармакологии², врач – клинический фармаколог¹. E-mail: salmova@mail.ru

Костылева Мария Николаевна, клинический фармаколог, зав. отделением клинической фармакологии¹, доцент кафедры клинической фармакологии². E-mail: mkostyleva@mail.ru. ORCID: 0000-0002-7656-1539

Строк Алина Борисовна, врач – клинический фармаколог¹, ассистент кафедры общей и клинической фармакологии медицинского института³. E-mail: strok_ab@pfur.ru. ORCID: 0000-0001-5769-0450

Грацианская Анна Николаевна, клинический фармаколог, доцент кафедры клинической фармакологии². E-mail: annagrats@rambler.ru. ORCID: 0000-0003-0876-8973

Теплова Наталья Вадимовна, д.м.н., проф., зав. кафедрой клинической фармакологии². E-mail: teplova.nv@yandex.ru. ORCID: 0000-0003-4259-0945

Ермилин Алексей Евгеньевич, врач – клинический фармаколог¹, ассистент кафедры клинической фармакологии². E-mail: elixin@list.ru. ORCID: 0000-0001-9026-2255

¹ОСП «Российская детская клиническая больница» ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н. И. Пирогова» Минздрава России, Москва

²Кафедра клинической фармакологии лечебного факультета ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н. И. Пирогова» Минздрава России, Москва

³ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов», Москва

Автор для переписки: Теплова Наталья Вадимовна. E-mail: teplova.nv@yandex.ru

Для цитирования: Постников С. С., Костылева М. Н., Строк А. Б., Грацианская А. Н., Теплова Н. В., Ермилин А. Е. Полипрагмазия как риск межлекарственного взаимодействия и возможная причина осложнений фармакотерапии в многопрофильном педиатрическом стационаре. *Медицинский алфавит*. 2022; (30): 47–52. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2022-30-47-52>.

About authors

Postnikov Sergey S., professor at Dept of Clinical Pharmacology², physician – clinical pharmacologist¹. E-mail: salmova@mail.ru

Kostyleva Maria N., clinical pharmacologist, head of Dept of Clinical Pharmacology¹, associate professor at Dept of Clinical Pharmacology². E-mail: mkostyleva@mail.ru. ORCID: 0000-0002-7656-1539

Strok Alina B., clinical pharmacologist¹, assistant at Dept of General and Clinical Pharmacology of the Medical Institute³. E-mail: strok_ab@pfur.ru. ORCID: 0000-0001-5769-0450

Gratsianskaya Anna N., clinical pharmacologist, associate professor at Dept of Clinical Pharmacology². E-mail: annagrats@rambler.ru. ORCID: 0000-0003-0876-8973

Teplova Natalya V., DM Sci (habil.), professor, head of Dept of Clinical Pharmacology². E-mail: teplova.nv@yandex.ru. ORCID: 0000-0003-4259-0945

Yermilin Aleksey E., clinical pharmacologist¹, assistant at Dept of Clinical Pharmacology². E-mail: elixin@list.ru. ORCID: 0000-0001-9026-2255

¹Russian Children's Clinical Hospital of Russian National Research Medical University n.a. N. I. Pirogov, Moscow, Russia

²Russian National Research Medical University n.a. N. I. Pirogov, Moscow, Russia

³Peoples' Friendship University of Russia, Moscow, Russia

Corresponding author: Teplova Natalya V. E-mail: teplova.nv@yandex.ru

For citation: Postnikov S. S., Kostyleva M. N., Strok A. B., Gratsianskaya A. N., Teplova N. V., Ermilin A. E. Polypharmacy as risk factor of interdrug interactions and possible cause of pharmacotherapy complications in multidisciplinary pediatric hospital. *Medical alphabet*. 2022; (30): 47–52. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2022-30-47-52>.

