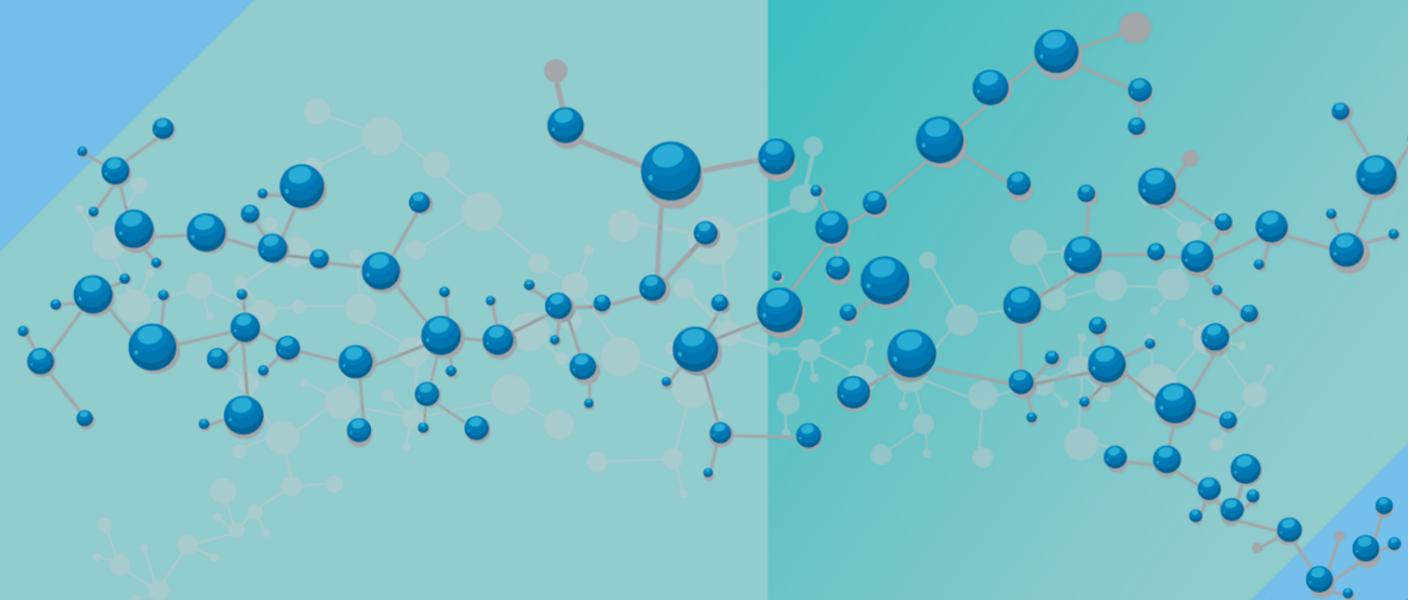


Южно-Российский журнал  
терапевтической практики

South Russian Journal  
of Therapeutic Practice

№ 1 / 2023

Том  
Vol. 4



Ростов-на-Дону

ROSTOV РОСТОВСКИЙ  
STATE ГОСУДАРСТВЕННЫЙ  
MEDICAL МЕДИЦИНСКИЙ  
UNIVERSITY УНИВЕРСИТЕТ



# Южно-Российский журнал терапевтической практики

Научно-практический рецензируемый медицинский журнал



Учредитель: Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение  
высшего образования «Ростовский государственный медицинский университет»  
Министерства здравоохранения Российской Федерации

Издание выходит ежеквартально

T.4, №1, 2023

ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР

Чесникова Анна Ивановна, д.м.н., проф. (Ростов-на-Дону, Россия)

ЗАМЕСТИТЕЛЬ ГЛАВНОГО РЕДАКТОРА

Сафроненко Андрей Владимирович, д.м.н., доцент (Ростов-на-Дону, Россия)

## РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

Бабаева А.Р., д.м.н., проф. (Волгоград, Россия)  
Балязин В.А., д.м.н., проф. (Ростов-на-Дону, Россия)  
Батюшин М.М., д.м.н., проф. (Ростов-на-Дону, Россия)  
Брижак З.И., д.псих.н., доц. (Ростов-на-Дону, Россия)  
Волкова Н.И., д.м.н., проф. (Ростов-на-Дону, Россия)  
Воробьев С.В., д.м.н., проф. (Ростов-на-Дону, Россия)  
Гончарова З.А., д.м.н., доц. (Ростов-на-Дону, Россия)  
Горбань В.В., д.м.н., проф. (Краснодар, Россия)  
Горблянский Ю.Ю., д.м.н., проф. (Ростов-на-Дону, Россия)  
Досаева Г.С., д.ю.н., доц. (Ростов-на-Дону, Россия)  
Дробота Н.В., д.м.н., проф. (Ростов-на-Дону, Россия)  
Елисеева Л.Н., д.м.н., проф. (Краснодар, Россия)  
Канорский С.Г., д.м.н., проф. (Краснодар, Россия)  
Кастанаян А.А., д.м.н., проф. (Ростов-на-Дону, Россия)  
Клярская И.Л., д.м.н., проф. (Симферополь, Россия)  
Корочанская Н.В., д.м.н., проф. (Краснодар, Россия)  
Космачева Е.Д., д.м.н., проф. (Краснодар, Россия)

Крутиков Е.С., д.м.н., проф. (Симферополь, Россия)  
Крючкова О.Н., д.м.н., проф. (Симферополь, Россия)  
Левитан Б.Н., д.м.н., проф. (Астрахань, Россия)  
Лопатин Ю.М., д.м.н., проф. (Волгоград, Россия)  
Недогода С.В., д.м.н., проф. (Волгоград, Россия)  
Скибицкий В.В., д.м.н., проф. (Краснодар, Россия)  
Стаценко М.Е., д.м.н., проф. (Волгоград, Россия)  
Тарасова Г.Н., д.м.н., проф. (Ростов-на-Дону, Россия)  
Терентьев В.П., д.м.н., проф. (Ростов-на-Дону, Россия)  
Ткачев А.В., д.м.н., проф. (Ростов-на-Дону, Россия)  
Улезько С.И., д.ю.н., проф. (Ростов-на-Дону, Россия)  
Шавкута Г.В., д.м.н., проф. (Ростов-на-Дону, Россия)  
Шатохин Ю.В., д.м.н., проф. (Ростов-на-Дону, Россия)  
Шлык И.Ф., д.м.н., доцент (Ростов-на-Дону, Россия)  
Шульженко Л.В., д.м.н., проф. (Краснодар, Россия)  
Яковлев А.А., д.м.н., проф. (Ростов-на-Дону, Россия)

## РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

Арутюнов Г.П., член-корр. РАН, д.м.н., проф. (Москва, Россия)  
Беленков Ю.Н., академик РАН, д.м.н., проф. (Москва, Россия)  
Бойцов С.А., академик РАН, д.м.н., проф. (Москва, Россия)  
Васюк Ю.А., д.м.н., проф. (Москва, Россия)  
Воевода М.И., академик РАН, д.м.н., проф. (Новосибирск, Россия)  
Гиляревский С.Р., д.м.н., проф. (Москва, Россия)  
Глезер М.Г., д.м.н., проф. (Москва, Россия)  
Драпкина О.М., член-корр. РАН, д.м.н., проф. (Москва, Россия)  
Иванова Н.Е., д.м.н., проф. (Санкт-Петербург, Россия)  
Каркищенко В.Н., д.м.н., проф. (Москва, Россия)  
Конради А.О., член-корр. РАН, д.м.н., проф. (Санкт-Петербург, Россия)  
Мареев В.Ю., д.м.н., проф. (Москва, Россия)

Мартынов А.И., академик РАН, д.м.н., проф. (Москва, Россия)  
Марцевич С.Ю., д.м.н., проф. (Москва, Россия)  
Петров В.И., академик РАН, д.м.н., проф. (Волгоград, Россия)  
Скоромец А.А., академик РАН, д.м.н., проф. (Санкт-Петербург, Россия)  
Сычев Д.А., член-корр. РАН, д.м.н., проф. (Москва, Россия)  
Ткачева О.Н., д.м.н., проф. (Москва, Россия)  
Шальнова С.А., д.м.н., проф. (Москва, Россия)  
Ших Е.В., д.м.н., проф. (Москва, Россия)  
Шлык С.В., д.м.н., проф. (Ростов-на-Дону, Россия)  
Яхно Н.Н., академик РАН, д.м.н., проф. (Москва, Россия)  
Lovic Dragan, MD, PhD, Professor (Belgrade, Serbia)  
Ieva Ruza, MD, PhD (Riga, Latvia)

НАУЧНЫЙ РЕДАКТОР

Хаишева Лариса Анатольевна, д.м.н., доцент (Ростов-на-Дону, Россия)

### Адрес редакции и издателя:

344022, г. Ростов-на-Дону,  
пер. Нахичеванский, 29.  
E-mail: therapeuticjour@gmail.com  
Тел. +7 918 571 0558

Отпечатано: ИП Ютишев А.С.  
344004, г. Ростов-на-Дону, пл. Рабочая, 25,  
тел. (863) 263 05 56

Зарегистрирован Федеральной службой  
по надзору в сфере связи, информацион-  
ных технологий и массовых коммуника-  
ций (Роскомнадзор)  
ПИ № ФС 77 – 77773 от 29 января 2020 г.

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

Материалы представленных статей рецен-  
зируются согласно требованиям к публика-  
циям, регламентированным ВАК.

Ответственный секретарь:  
**Богданова Д.П.**

Технический редактор:  
**Соколова А.В.**

Верстка – ИП Ютишев А.С.

Дата выхода в свет: 31.03.2023 Зак. 726  
Тираж: 100 экз. Цена свободная

Журнал включен в Перечень рецензируемых научных изданий, рекомендованных ВАК Минобрнауки РФ для опубликования основных результатов диссертаций на соискание учёной степени доктора и кандидата медицинских наук по специальностям: 3.1.18 – Внутренние болезни; 3.1.20 – Кардиология; 3.1.24 – Неврология; 3.3.6 – Фармакология, клиническая фармакология. Все статьи публикуются бесплатно.

# South Russian Journal of Therapeutic Practice

Scientific peer-reviewed medical journal



Founder – Rostov State Medical University

Publication Frequency: Quarterly

Vol.4, №1, 2023

EDITOR-IN-CHIEF:

Anna I. Chesnikova, Dr. Sci. (Medicine), Professor (Rostov-on-Don, Russia)

DEPUTY CHIEF EDITOR:

Andrei V. Safronenko, Dr. Sci. (Medicine), Associate Professor (Rostov-on-Don, Russia)

## EDITORIAL BOARD

Babaeva A.R., Dr. Sci. (Medicine), Professor (Volgograd, Russia)  
Balyazin V.A., Dr. Sci. (Medicine), Professor (Rostov-on-Don, Russia)  
Batyushin M.M., Dr. Sci. (Medicine), Professor (Rostov-on-Don, Russia)  
Brizhak Z.I., Dr. Sci. (Psychology), Associate Professor (Rostov-on-Don, Russia)  
Volkova N.I., Dr. Sci. (Medicine), Professor (Rostov-on-Don, Russia)  
Vorobyev S.V., Dr. Sci. (Medicine), Professor (Rostov-on-Don, Russia)  
Goncharova Z.A., Dr. Sci. (Medicine), Associate Professor (Rostov-on-Don, Russia)  
Gorban V.V., Dr. Sci. (Medicine), Professor (Krasnodar, Russia)  
Gorbljansky Yu.Yu., Dr. Sci. (Medicine), Prof. (Rostov-on-Don, Russia)  
Dosaeva G.S., Dr. Sci. (Juridical), Associate Professor (Rostov-on-Don, Russia)  
Drobotya N.V., Dr. Sci. (Medicine), Professor (Rostov-on-Don, Russia)  
Eliseeva L.N., Dr. Sci. (Medicine), Professor (Krasnodar, Russia)  
Kanorskii S.G., Dr. Sci. (Medicine), Professor (Krasnodar, Russia)  
Kastanayan A.A., Dr. Sci. (Medicine), Professor (Rostov-on-Don, Russia)  
Klyaritskaya I.L., Dr. Sci. (Medicine), Professor (Simferopol, Russia)

Korochanskaya N.V., Dr. Sci. (Medicine), Professor (Krasnodar, Russia)  
Kosmacheva E.D., Dr. Sci. (Medicine), Professor (Krasnodar, Russia)  
Krutikov E.S., Dr. Sci. (Medicine), Professor (Simferopol, Russia)  
Kryuchkova O.N., Dr. Sci. (Medicine), Professor (Simferopol, Russia)  
Levitan B.N., Dr. Sci. (Medicine), Professor (Astrakhan, Russia)  
Lopatin Yu.M., Dr. Sci. (Medicine), Professor (Volgograd, Russia)  
Nedogoda S.V., Dr. Sci. (Medicine), Professor (Volgograd, Russia)  
Skibitsky V.V., Dr. Sci. (Medicine), Professor (Krasnodar, Russia)  
Statsenko M. E., Dr. Sci. (Medicine), Professor (Volgograd, Russia)  
Tarasova G.N., Dr. Sci. (Medicine), Professor (Rostov-on-Don, Russia)  
Terentyev V.P., Dr. Sci. (Medicine), Professor (Rostov-on-Don, Russia)  
Tkachev A.V., Dr. Sci. (Medicine), Professor (Rostov-on-Don, Russia)  
Ulezko S.I., Dr. Sci. (Juridical), Professor (Rostov-on-Don, Russia)  
Shavkuta G.V., Dr. Sci. (Medicine), Professor (Rostov-on-Don, Russia)  
Shatokhin Yu.V., Dr. Sci. (Medicine), Professor (Rostov-on-Don, Russia)  
Shlyk I.F., Dr. Sci. (Med.), Associate Professor (Rostov-on-Don, Russia)  
Shulzhenko L.V., Dr. Sci. (Medicine), Professor (Krasnodar, Russia)  
Iakovlev A.A., Dr. Sci. (Medicine), Professor (Rostov-on-Don, Russia)

## EDITORIAL COUNCIL

Arutyunov G.P., Corresponding Member of RAS, Dr. Sci. (Medicine), Professor (Moscow, Russia)  
Belenkov Yu.N., Academician of RAS, Dr. Sci. (Medicine), Professor (Moscow, Russia)  
Boytsov S.A., Academician of RAS, Dr. Sci. (Medicine), Professor (Moscow, Russia)  
Vasyuk Yu.A., Dr. Sci. (Medicine), Professor (Moscow, Russia)  
Voevoda M.I., Academician of RAS, Dr. Sci. (Medicine), Professor (Novosibirsk, Russia)  
Gilyarevsky S.R., Dr. Sci. (Medicine), Professor (Moscow, Russia)  
Glezer M.G., Dr. Sci. (Medicine), Professor (Moscow, Russia)  
Drapkina O.M., Corresponding Member of RAS, Dr. Sci. (Medicine), Professor (Moscow, Russia)  
Ivanova N.E., Dr. Sci. (Medicine), Professor (St.Petersburg, Russia)  
Karkishchenko V.N., Dr. Sci. (Medicine), Professor (Moscow, Russia)  
Konradi A.O., Corresponding Member of RAS, Dr. Sci. (Medicine), Professor (St.Petersburg, Russia)  
Mareev V.Yu., Dr. Sci. (Medicine), Professor (Moscow, Russia)

Martynov A.I., Academician of RAS, Dr. Sci. (Medicine), Professor (Moscow, Russia)  
Martsevich S. Yu., Dr. Sci. (Medicine), Professor (Moscow, Russia)  
Petrov V.I., Academician of RAS, Dr. Sci. (Medicine), Professor (Volgograd, Russia)  
Skoromets A.A., Academician of RAS, Dr. Sci. (Medicine), Professor (St.Petersburg, Russia)  
Syhyov D.A., Corresponding Member of RAS, Dr. Sci. (Medicine), Professor (Moscow, Russia)  
Tkacheva O.N., Dr. Sci. (Medicine), Professor (Moscow, Russia)  
Shalnova S.A., Dr. Sci. (Medicine), Professor (Moscow, Russia)  
Shikh E.V., Dr. Sci. (Medicine), Professor (Moscow, Russia)  
Shlyk S.V., Dr. Sci. (Medicine), Professor (Rostov-on-Don, Russia)  
Yakhno N.N., Academician of RAS, Dr. Sci. (Medicine), Professor (Moscow, Russia)  
Lovic Dragan, MD. PhD, Professor (Belgrade, Serbia)  
Ieva Ruza, MD. PhD (Riga, Latvia)

SCIENCE EDITOR:

Larisa A. Khaisheva, Dr. Sci. (Medicine), Associate Professor (Rostov-on-Don, Russia)

### Postal address:

29, Nakhichevansky Lane,  
Rostov-on-Don 344022 Russia  
E-mail: therapeuticjour@gmail.com  
Tel.: +7 918 571 0558

Registered by the Federal service for supervision of communications, information technology and mass communications (Roskomnadzor)

ПИ № ФС 77 – 77773 from January 29, 2020.

All rights reserved. No part of this publication may be converted to electronic form or reproduced in any way without the prior approval of the publisher.

The materials of the submitted articles are reviewed in accordance with the requirements for publications regulated by the HAC.

*Executive Secretary:*  
**Dina P. Bogdanova**

*Technical editor:*  
**Anastasia V. Sokolova**

Release date: 31.03.2023 Order 726  
Circulation: 100. Price is free

The journal is included in the List of peer-reviewed scientific publications recommended by the Higher Attestation Commission of the Ministry of Education and Science of the Russian Federation for the publication of the main results of dissertations for the degree of Candidate and Doctor of Sciences.

## СОДЕРЖАНИЕ:

### Обзоры

<i>Виноградова Н.Г., Чесникова А.И.</i> ЖЕЛЕЗОДЕФИЦИТНЫЕ СОСТОЯНИЯ ПРИ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ: ВЛИЯНИЕ НА ПРОГНОЗ И ОСОБЕННОСТИ КОРРЕКЦИИ .....	7-18
<i>Канорский С.Г., Коваленко В.С.</i> ОСОБЕННОСТИ РАЗВИТИЯ, ВОЗМОЖНОСТИ ПРОФИЛАКТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ ФИБРИЛЛЯЦИИ ПРЕДСЕРДИЙ У БОЛЬНЫХ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ .....	19-27
<i>Кароли Н.А., Ребров А.П.</i> ЧАСТОТА И ХАРАКТЕР БАКТЕРИАЛЬНОЙ ИНФЕКЦИИ У БОЛЬНЫХ COVID-19 .....	28-39
<i>Веселова Е.Н., Асланов А.М., Чеботарева Ю.Ю., Алексеев Е.Е., Ковтуненко С.Б.</i> ПРОБЛЕМА КОМОРБИДНОСТИ ПРИ ЗАБОЛЕВАНИЯХ ЖЕЛУДОЧНО-КИШЕЧНОГО ТРАКТА У ЖЕНЩИН: ПУТИ РЕШЕНИЯ ..	40-45

### Оригинальные исследования

<i>Литвиненко Т.С., Полинская Т.А., Шишов М.А., Сафроненко А.В., Ганцгорн Е.В.</i> ФАРМАКОНАДЗОР: ФОКУС НА АНАЛИЗ СПОНТАННЫХ СООБЩЕНИЙ .....	46-52
<i>Суроедов В.А., Пироженов А.А., Баркова К.В., Хаишева Л.А., Шлык С.В.</i> ДИНАМИКА МАТРИКСНОЙ МЕТАЛЛОПРОТЕИНАЗЫ 9 У КОМОРБИДНЫХ ПАЦИЕНТОВ, ПЕРЕНЕСШИХ ИНФАРКТ МИОКАРДА С ПОДЪЕМОМ ST .....	53-60
<i>Стаценко М.Е., Стрельцова А.М.</i> СУТОЧНЫЙ ПРОФИЛЬ АРТЕРИАЛЬНОГО И ЦЕНТРАЛЬНОГО АОРТАЛЬНОГО ДАВЛЕНИЯ У ПАЦИЕНТОВ С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ И НЕАЛКОГОЛЬНОЙ ЖИРОВОЙ БОЛЕЗНЬЮ ПЕЧЕНИ .....	61-67
<i>Луконин И.А., Скибицкий В.В., Фендрикова А.В., Скибицкий А.В., Антипов И.А.</i> СРАВНИТЕЛЬНАЯ АНТИГИПЕРТЕНЗИВНАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ КОМБИНАЦИЙ АЗИЛСАРТАНА МЕДОКСОМИЛА ИЛИ ОЛМЕСАРТАНА МЕДОКСОМИЛА С АМЛОДИПИНОМ У ПАЦИЕНТОВ С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ, САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2 ТИПА И НЕАЛКОГОЛЬНОЙ ЖИРОВОЙ БОЛЕЗНЬЮ ПЕЧЕНИ .....	68-74
<i>Чулков В.С., Тарасова О.А., Чулков В.С., Эктова Н.А.</i> КАРДИОМЕТАБОЛИЧЕСКИЙ ПРОФИЛЬ У ЖЕНЩИН С АНАМНЕЗОМ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ ВО ВРЕМЯ БЕРЕМЕННОСТИ: СОПОСТАВЛЕНИЕ ОЦЕНОК СКЛОННОСТИ .....	75-81
<i>Григорьева Н.Ю., Петрова М.О., Блохина Е.И.</i> ГИПОЛИПИДЕМИЧЕСКАЯ ТЕРАПИЯ У БОЛЬНЫХ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ С СОПУТСТВУЮЩЕЙ ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНЬЮ ЛЕГКИХ .....	82-89
<i>Мелоян Е.К., Сафроненко А.В., Ганцгорн Е.В., Криштопа А.В.</i> ОСОБЕННОСТИ «МИКРОБНОГО ПЕЙЗАЖА» ГЛОТКИ И ТОЛСТОГО КИШЕЧНИКА У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКИМ КОМПЕНСИРОВАННЫМ ТОНЗИЛЛОФАРИНГИТОМ .....	90-96
<i>Липилкин П., Кулаева Е.Д., Рябикина Е.В., Дегтерева Е.В., Шатохин Ю.В.</i> НЕКОТОРЫЕ ИТОГИ ПИЛОТНОГО ИССЛЕДОВАНИЯ МУТАЦИЙ В ГЕНАХ ASXL1 И DNMT3A ПРИ МИЕЛОДИСПЛАСТИЧЕСКОМ СИНДРОМЕ .....	97-105

### Клинические случаи

<i>Батюшин М.М., Аблякимова Л.Р., Сарвилина И.В.</i> РЕДКАЯ ФОРМА СИСТЕМНОГО АМИЛОИДОЗА С ПОРАЖЕНИЕМ ПОЧЕК – AFIB АМИЛОИДОЗ .....	106-112
<i>Фазылова Л.И., Юнусов Т.Д., Закирова Э.Н., Бахтиярова К.З., Кутлубаев М.А.</i> ИШЕМИЧЕСКИЙ ИНСУЛЬТ У ПАЦИЕНТА С ГЕМОРАГИЧЕСКОЙ ЛИХОРАДКОЙ С ПОЧЕЧНЫМ СИНДРОМОМ (КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ) .....	113-116

### Обмен опытом

<i>Пономарева Е.Ю., Ребров А.П.</i> КЛИНИЧЕСКАЯ КОНФЕРЕНЦИЯ КАК ОБРАЗОВАТЕЛЬНАЯ ТЕХНОЛОГИЯ ПРИ ПОДГОТОВКЕ ОРДИНАТОРОВ ТЕРАПЕВТИЧЕСКИХ СПЕЦИАЛЬНОСТЕЙ .....	117-120
---	---------

---

## CONTENTS:

### Review

- Vinogradova N.G., Chesnikova A.I.*  
IRON DEFICIENCY STATES IN CARDIOVASCULAR DISEASES: IMPACT ON PROGNOSIS AND FEATURES OF CORRECTION.....7-18
- Kanorskii S.G., Kovalenko Yu.S.*  
FEATURES OF DEVELOPMENT, THE POSSIBILITY OF PREVENTION AND TREATMENT OF ATRIAL FIBRILLATION IN PATIENTS WITH DIABETES MELLITUS ..... 19-27
- Karoli N.A., Rebrov A.P.*  
THE FREQUENCY AND THE CHARACTER OF BACTERIAL INFECTION IN PATIENTS WITH COVID-19 ..... 28-39
- Veselova Ye.N., Aslanov A.M., Chebotareva YU.YU., Alekseyev Ye.Ye., Kovtunenکو S.B.*  
THE PROBLEM OF COMORBIDITY IN DISEASES OF THE GASTROINTESTINAL TRACT IN WOMEN: SOLUTIONS ..... 40-45

### Origins

- Litvinenko T.S., Polinskaya T.A., Shishov M.A., Safronenko A.V., Gantsgorn E.V.*  
PHARMACOVIGILANCE: FOCUS ON THE ANALYSIS OF SPONTANEOUS REPORTS OF ADVERSE DRUG REACTIONS..... 46-52
- Syroedov V.A., Pirozhenko A.A., Barkova K.V., Simkina A.A., Khaisheva L.A., Shlyk S.V.*  
DYNAMICS OF MATRIX METALLOPROTEINASE 9 IN COMORBID PATIENTS WHO HAD MYOCARDIAL INFARCTION WITH ST ELEVATION..... 53-60
- Statsenko M.E., Streltsova A.M.*  
DAILY PROFILE OF ARTERIAL AND CENTRAL AORTIC PRESSURE IN PATIENTS WITH ARTERIAL HYPERTENSION AND NON-ALCOHOLIC FATTY LIVER DISEASE..... 61-67
- Lukonin I.A., Skubitskiy V.V., Fendrikova A.V., Skubitskiy A.V., Antipov I.A.*  
COMPARATIVE ANTIHYPERTENSIVE EFFICACY OF COMBINATIONS OF AZILSARTAN MEDOXOMIL OR OLMESARTAN MEDOXOMIL WITH AMLODIPINE IN PATIENTS WITH ARTERIAL HYPERTENSION, TYPE 2 DIABETES MELLITUS AND NON-ALCOHOLIC FATTY LIVER DISEASE ..... 68-74
- Chulkov V.S., Tarasova O.A., Chulkov V.I., Ektova N.A.*  
CARDIOMETABOLIC PROFILE IN WOMEN AFTER PREGNANCY HYPERTENSION: PROPENSITY SCORE MATCHING ..... 75-81
- Grigoryeva N.U., Petrova M.O., Blokhina E.I.*  
LIPID-LOWERING THERAPY IN PATIENTS WITH ARTERIAL HYPERTENSION WITH CONCOMITANT CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE..... 82-89
- Meloyan E.K., Safronenko A.V., Gantsgorn E.V., Krishtopa A.V.*  
FEATURES OF THE «MICROBIAL LANDSCAPE» OF THE PHARYNX AND LARGE INTESTINE IN PATIENTS WITH CHRONIC COMPENSATED TONSILLOPHARYNGITIS ..... 90-96
- Lipilkin P.V., Kulaeva E.D., Ryabikina E.V., Degtereva E.V., Shatokhin Yu.V.*  
SOME RESULTS OF A PILOT STUDY OF MUTATIONS IN ASXL1 AND DNMT3A GENES IN MYELODYSPLASTIC SYNDROME ..... 97-105

### Clinical cases

- Batiushin M.M., Ablyakimova L.R., Sarvilina I.V.*  
A RARE FORM OF SYSTEMIC AMYLOIDOSIS WITH KIDNEY DAMAGE — AFIB-AMYLOIDOSIS ..... 106-112
- Fazylova L.I., Yunusov T.D., Zakirova E.N., Bakhtiyarova K.Z., Kutlubaev M.A.*  
ISCHEMIC STROKE IN A PATIENT WITH HEMORRHAGIC FEVER WITH RENAL SYNDROME (CLINICAL OBSERVATION) ..... 113-116

### Experience exchange

- Ponomareva E.Yu., Rebrov A.P.*  
CLINICAL CONFERENCE AS AN EDUCATIONAL TECHNOLOGY FOR TRAINING RESIDENTS IN THERAPEUTIC SPECIALTIES ..... 117-120

## **Глубокоуважаемые коллеги!**

*Перед Вами 1-й номер 2023 года Южно-Российского журнала терапевтической практики, в котором Вашему вниманию предлагаются обзоры, результаты оригинальных исследований, разборы клинических случаев, материал по обмену опытом.*

*В номере представлены 4 обзорные статьи, которые посвящены актуальным проблемам сочетанной патологии в практике терапевта: железодефицитным состояниям при сердечно-сосудистых заболеваниях, особенностям профилактики, диагностики и лечения фибрилляции предсердий у пациентов с сахарным диабетом, вопросам коморбидности при заболеваниях желудочно-кишечного тракта у женщин, анализу частоты и характера бактериальной инфекции у больных COVID-19.*

*Многообразием обсуждаемых проблем отличаются статьи с результатами оригинальных исследований, представленные в данном номере журнала. Учитывая, что одной из важных проблем практического здравоохранения является развитие нежелательных реакций при применении различных лекарств, заслуживает внимания подробный анализ спонтанных сообщений о нежелательных лекарственных реакциях за 2019-2020 годы по Ростовской области. Несколько статей в номере посвящено изучению особенностей ведения больных артериальной гипертензией при наличии таких сопутствующих заболеваний, как неалкогольная жировая болезнь печени, сахарный диабет, хроническая обструктивная болезнь легких. Важным представляется анализ кардиометаболических характеристик и факторов сердечно-сосудистого риска у женщин с артериальной гипертензией во время беременности.*

*Учитывая внимание исследователей к поиску маркеров прогнозирования при развитии острых состояний, предлагаем читателям обратить внимание на статью, в которой показано, что маркер воспаления (матриксная металлопротеиназа 9) может служить хорошим предиктором для прогноза летальных исходов и повторных сердечно-сосудистых событий у пациентов с коморбидной патологией, перенесших инфаркт миокарда.*

*В номере представлены результаты пилотного исследования мутаций в генах при миелодиспластическом синдроме, на основании которых разработан способ оптимизации молекулярно-генетической диагностики.*

*В разделе «Клинические случаи» вниманию читателей предлагаются разборы двух диагностически трудных клинических случаев. Несомненно, интерес у читателей вызовет описание редкой формы системного амилоидоза с поражением почек – Afib амилоидоза. Считаю важным подчеркнуть, что это первое описание формы Afib амилоидоза с поражением почек в нашей стране.*



*Во второй статье представлен редкий случай развития ишемического инсульта на фоне геморрагической лихорадки с почечным синдромом у пациента 22 лет.*

*Особого внимания заслуживает статья авторов из Саратовского государственного медицинского университета (Е.Ю. Пономарева, А.П. Ребров), представленная в разделе «Обмен опытом», в которой обсуждается образовательная роль клинической конференции при подготовке ординаторов терапевтических специальностей в медицинском университете.*

*Надеемся, что знакомство с очередным номером журнала будет интересным и полезным для широкого круга читателей.*

*С уважением, доктор медицинских наук,  
профессор, главный редактор журнала  
А.И. Чесникова*

## ЖЕЛЕЗОДЕФИЦИТНЫЕ СОСТОЯНИЯ ПРИ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ: ВЛИЯНИЕ НА ПРОГНОЗ И ОСОБЕННОСТИ КОРРЕКЦИИ

Н.Г. Виноградова<sup>1</sup>, А.И. Чесникова<sup>2</sup>

<sup>1</sup>ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава России, Нижний Новгород, Россия

<sup>2</sup>ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России, Ростов-на-Дону, Россия

В статье обсуждается проблема коморбидности железодефицитных состояний и сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ). Железодефицитные состояния (латентный дефицит железа и железодефицитная анемия) значительно повышают риск развития и прогрессирования ССЗ. В ряде исследований установлено, что независимо от наличия или отсутствия анемии, дефицит железа приводит к развитию сердечно-сосудистых осложнений, снижению качества жизни и повышению смертности у пациентов с ССЗ. В настоящее время наиболее изученным является влияние железодефицитных состояний на прогноз больных с хронической сердечной недостаточностью (ХСН). В статье обсуждаются этиология и патогенез развития дефицита железа при ХСН, механизмы неблагоприятного влияния этого состояния на качество жизни, функциональный статус и прогноз жизни больных. В статье представлены разбор клинических исследований по лечению железодефицитных состояний при ХСН и выдержки из актуальных клинических рекомендаций. Также представлены данные, свидетельствующие о возможном вкладе базисной терапии ХСН в коррекцию анемии и дефицита железа. В статье обсуждается влияние железодефицитных состояний на течение и прогноз жизни при фибрилляции предсердий (ФП) и ишемической болезни сердца (ИБС). Подчеркивается негативный вклад железодефицитных состояний в развитие обострений ССЗ, увеличение числа госпитализаций и повышение риска смерти у данных категорий больных. Несмотря на известное негативное влияние железодефицитных состояний на функциональный статус и прогноз больных с ССЗ, всё ещё недостаточно данных об эффективности и безопасности коррекции дефицита железа у пациентов с ССЗ.

**Ключевые слова:** обзор, дефицит железа, сердечно-сосудистые заболевания хроническая сердечная недостаточность, ишемическая болезнь сердца, фибрилляция предсердий, смертность, прогноз.

**Для цитирования:** Виноградова Н.Г., Чесникова А.И. Железодефицитные состояния при сердечно-сосудистых заболеваниях: влияние на прогноз и особенности коррекции. *Южно-Российский журнал терапевтической практики.* 2023;4(1):7-18. DOI: 10.21886/2712-8156-2023-4-1-7-18

**Контактное лицо:** Надежда Георгиевна Виноградова, vinogradovang@yandex.ru

## IRON DEFICIENCY STATES IN CARDIOVASCULAR DISEASES: IMPACT ON PROGNOSIS AND FEATURES OF CORRECTION

N.G. Vinogradova<sup>1</sup>, A.I. Chesnikova<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Privolzhsky Research Medical University, Nizhny Novgorod, Russia

<sup>2</sup>Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia

The article discusses the problem of comorbidity of iron deficiency conditions and cardiovascular diseases (CVD). Iron deficiency conditions (latent iron deficiency and iron deficiency anemia) significantly increase the risk of developing and progressing CVD. A number of studies have found that, regardless of the presence or absence of anemia, iron deficiency leads to the development of cardiovascular complications, a worsening of quality of life and an increase in mortality in patients with CVD. Currently, the most studied is the effect of iron deficiency on the prognosis of patients with chronic heart failure (CHF). The article discusses the etiology and pathogenesis of the development of iron deficiency in CHF, the mechanisms of the adverse effect of this condition on the quality of life, functional status, and life prognosis. The article presents an analysis of clinical studies on the treatment of iron deficiency conditions in CHF and excerpts from current clinical guidelines. Data

are presented that describe the contribution of drugs for the treatment of CHF (guideline directed therapy) to the correction of anemia and iron deficiency. The article discusses the impact of iron deficiency conditions on the course and prognosis of life in atrial fibrillation (AF) and coronary heart disease (CHD). The negative contribution of iron deficiency states to the development of exacerbations of CVD, an increase in the number of hospitalizations and an increase in the risk of death in these categories of patients is emphasized. Despite the known negative impact of iron deficiency conditions on the functional status and prognosis of patients with CVD, there is still insufficient data on the efficacy and safety of iron deficiency correction in patients with CVD.

**Keywords:** review, iron deficiency, cardiovascular diseases, chronic heart failure, coronary heart disease, atrial fibrillation, mortality, prognosis

**For citation:** Vinogradova N.G., Chesnikova A.I. Iron deficiency states in cardiovascular diseases: impact on prognosis and features of correction. *South Russian Journal of Therapeutic Practice*. 2023;4(1):7-18. DOI: 10.21886/2712-8156-2023-4-1-7-18

**Corresponding author:** Nadezhda G. Vinogradova, vinogradovang@yandex.ru

## Введение

Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) во всём мире занимают лидирующие позиции как по распространённости, так и в структуре смертности. Распространённость ССЗ в популяции возрастает с увеличением возраста и в Российской Федерации (РФ) и составляет более 50% среди населения старше 70 лет [1, 2]. К факторам, усугубляющим течение ССЗ, относятся железодефицитные состояния (латентный дефицит железа и железодефицитная анемия), встречаемость которых также увеличивается с возрастом. Железодефицитная анемия (ЖДА) является независимым предиктором сердечно-сосудистых заболеваний и неблагоприятных исходов [1]. В популяционном исследовании ARIC-study (Atherosclerosis Risk in Communities), в котором проводилось наблюдение в течение более 6 лет за 13883 пациентами без ССЗ, было показано, что пациенты со сниженным уровнем гемоглобина имели риск развития ССЗ почти в 1,5 раза выше вне зависимости от всех остальных факторов риска ССЗ [2]. В ряде исследований установлено, что независимо от наличия или отсутствия анемии, дефицит железа приводит к развитию сердечно-сосудистых осложнений, снижению качества жизни и повышению смертности у пациентов с ССЗ [3, 4]. При этом коррекция дефицита железа и ЖДА при ССЗ имеет особенности, которые необходимо учитывать в клинической практике. Так же необходимо отметить, что коррекция дефицита железа в последние годы изучена подробно при хронической сердечной недостаточности (ХСН), но остаётся недостаточно освещённой при таких заболеваниях, как ишемическая болезнь сердца (ИБС), фибрилляция предсердий (ФП) [5].

Проведены поиск и анализ источников литературы в база данных "Scopus", "Web of Science", "PubMed/MedLine", "eLIBRARY". Поиск литературы проводился с использованием следующих ключевых слов на русском и английском языках: «дефицит железа», «хроническая сердечная не-

достаточность», «ишемическая болезнь сердца», «фибриляция предсердий». Нами проанализированы публикации с 2002 по 2022 гг. В статье представлены этиология, патогенез, эпидемиология, прогноз и лечение железодефицитных состояний у пациентов с распространёнными ССЗ.

## Дефицит железа и сердечная недостаточность

Железодефицитные состояния часто встречаются при сердечной недостаточности (СН), ассоциируются с плохим прогнозом как при хронической сердечной недостаточности (ХСН), так и при острой СН [6].

Независимое негативное влияние анемии на риск госпитализации и смерти среди пациентов с СН было показано во многих исследованиях [6, 7]. Установлено, что анемия значительно ухудшает прогноз пациентов с СН и низкой фракцией выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ): смертность от всех причин была выше на 47%, смерть или госпитализация — на 28%, госпитализация по причине СН — на 43% выше у пациентов с анемией по сравнению с пациентами без анемии [7]. Выраженное негативное влияние на прогноз жизни анемия оказывает у пациентов с острой декомпенсированной СН. В одном из исследований, в котором проводили анализ влияния анемии на прогноз жизни пациентов с острой СН при наблюдении в течение года, после поправки на возраст, тяжесть СН, уровни систолического и диастолического артериального давления и креатинина показано, что риск смерти пациентов с анемией был выше на 50% по сравнению с риском у пациентов, не имевших анемии [8].

Дефицит железа является важнейшей причиной анемии у пациентов с СН, хотя должен быть выполнен поиск и других причин, к которым могут быть отнесены хронические воспалительные заболевания и хроническая болезнь почек (ХБП) [6]. Железодефицитные состояния при СН

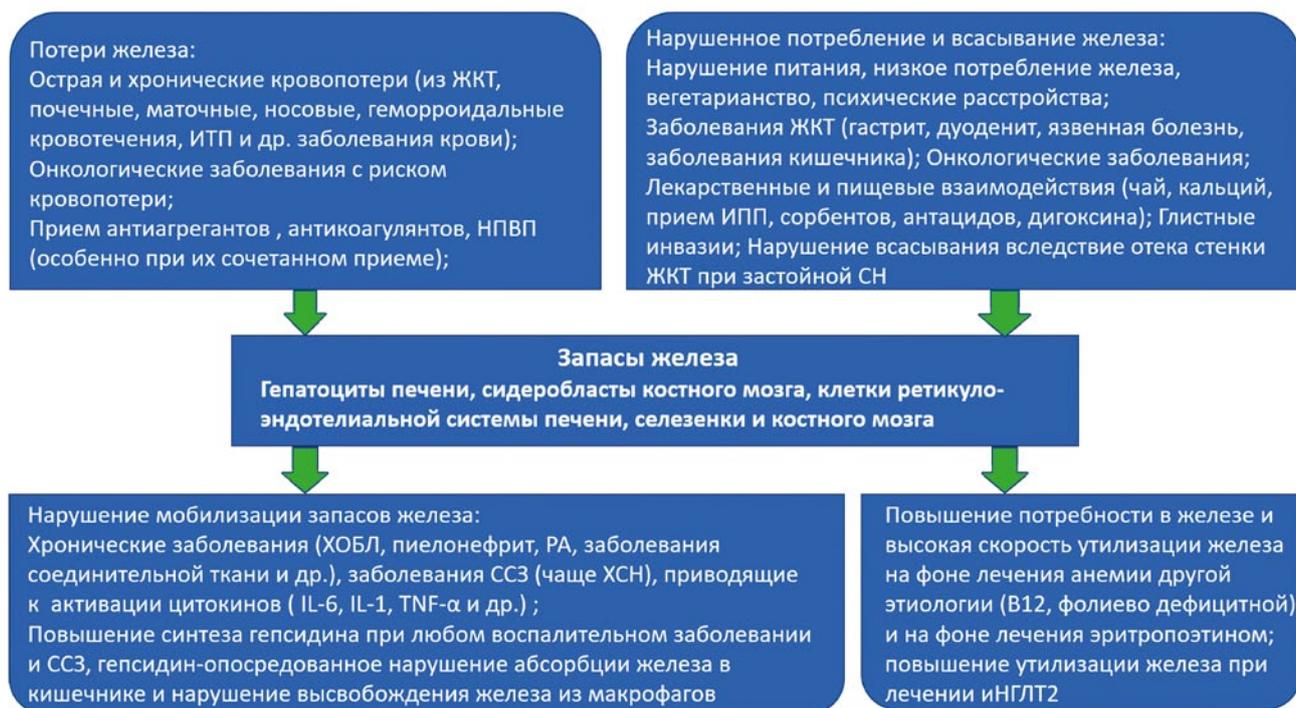


Рисунок 1. Причины и патогенез дефицита железа у пациентов с ССЗ

**Примечания:** ЖКТ — желудочно-кишечный тракт, ИПП — ингибиторы протонной помпы, ИТП — идиопатическая тромбоцитопеническая пурпура, НПВП — нестероидные противовоспалительные препараты, СН — сердечная недостаточность, ХОБЛ — хроническая обструктивная болезнь лёгких, РА — ревматоидный артрит, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, ИНГЛТ2 — ингибитор натрий-глюкозного котранспортера 2 типа.

могут быть ассоциированы со злокачественными новообразованиями желудочно-кишечного тракта, о которых сообщалось примерно у 10% пациентов с СН, проходивших эндоскопическое обследование в крупном исследовании [9]. Дефицит железа также может формироваться в течение жизни больного в связи с физиологическими (беременность, период лактации, особенности менструального цикла и старость) и патологическими причинами (нарушения пищеварения, вегетарианство, недоедание, глистные инвазии), что в последующем при присоединении ХСН также негативно отражается на прогнозе жизни больного [6]. Необходимо принимать во внимание повышение риска дефицита железа у пациентов с СН на фоне приёма антиагрегантов, нестероидных противовоспалительных средств, антикоагулянтов, ингибиторов протонной помпы и антацидов [10]. Этиология и патогенез железодефицитных состояний при ХСН и ССЗ представлены на рисунке 1.

Дефицит железа следует рассматривать как самостоятельное клинически значимое сопутствующее состояние, которое встречается независимо от наличия или отсутствия анемии примерно у половины пациентов со стабильной ХСН [11] и до 83% случаев при острой декомпенсированной СН, причём часто без наличия

анемии [12]. Дефицит железа оказывает более выраженное негативное влияние на прогноз больных, чем анемия без дефицита железа [10]. Наличие дефицита железа у пациентов с СН связано с низкой толерантностью к физической нагрузке, снижением качества жизни и повышением риска госпитализаций и смерти [10].

Дефицит железа при острой СН, вероятно, имеет ещё большее негативное влияние на прогноз. В исследовании было показано, что риск смерти пациентов с острой СН в течение года после выписки из стационара коррелировал с наличием дефицита железа (определён как низкий уровень гепсидина и высокий уровень растворимого рецептора трансферрина (рРТФ)) и составил 41% для пациентов с дефицитом железа против 0% для пациентов без дефицита железа, что было показано независимо от наличия анемии [4]. Известно, что дефицит железа является частой находкой при острой декомпенсированной СН и коррелирует с выраженным влиянием на частоту повторных госпитализаций. Согласно результатам исследования, пациенты с абсолютным дефицитом железа госпитализировались на 72% чаще по сравнению с пациентами без дефицита железа [13]. Пациенты с эпизодом острой декомпенсированной СН и сопутствующим дефицитом железа представляют собой

целевую группу населения высокого риска, у которой коррекция дефицита железа является необходимой мерой [14].

Изученные особенности патофизиологии дефицита железа при сердечной недостаточности свидетельствуют о том, что истощение запасов клеточного железа при СН негативно влияет на поддержание энергетического гомеостаза миокарда, скелетной мускулатуры, других органов и тканей, а также на функцию органов кровотока [4, 15]. Железо, в дополнение к его ключевой роли в поглощении и транспортировке кислорода в составе гемоглобина, играет важную роль в хранении и метаболизме кислорода в клетках, окислительно-восстановительном цикле и является необходимым как кофактор ряда ферментов, защищающих от активных форм кислорода [15]. Следовательно, поддержание нормального гомеостаза железа имеет решающее значение для клеток, которые требуют высокого поглощения энергии, таких как кардиомиоциты. Известно негативное влияние дефицита железа на функцию митохондрий и сократительную способность миокарда. В исследованиях было показано, что дефицит железа напрямую влияет на функцию кардиомиоцитов человека, нарушая митохондриальное дыхание и снижая сократимость и расслабление кардиомиоцитов, а восстановление уровня внутриклеточного железа приводило к обратному эффекту [16].

Клеточные нарушения в результате дефицита железа имеют чёткое клиническое выражение в виде ухудшения функционального статуса и повышения риска смерти у пациентов с СН даже при нормальном уровне гемоглобина [17]. Дефицит железа приводит к развитию симпатической активации, гипертрофии левого желудочка, дилатации камер сердца, нарушению центральной гемодинамики, что ухудшает прогноз пациентов с СН [18]. Таким образом, неблагоприятные изменения в сердечно-сосудистой системе при дефиците железа являются основными механизмами ухудшения прогноза жизни пациентов с СН.

Распространённость анемии у пациентов с ХСН от 30% до 50% в зависимости от критериев отбора в исследования. Результаты исследований позволяют установить, что пожилой возраст, тяжёлая СН, плохое питание и повышение маркеров воспаления связаны с более высокой частотой анемии. Однако наиболее частым фактором, способствующим развитию анемии при СН, является дефицит железа [6]. Анемия у пациентов с острой декомпенсированной СН по оценкам экспертов встречается чаще чем в 50% случаев, независимо от ФВ ЛЖ, что значительно выше по сравнению с распространённостью в

общей популяции (менее 10%), хотя распространённость увеличивается с возрастом, превышая порог в 20% у респондентов в возрасте  $\geq 85$  лет [19]. Результаты исследований позволяют судить о том, что пациенты с ХСН, имевшие анемию, по сравнению с пациентами без анемии были старше и чаще женского пола, чаще имели сахарный диабет (СД), ХБП, тяжёлую СН с худшим функциональным статусом, более низкую толерантность к физической нагрузке, более низкое качество жизни, чаще имели отёки, гипотонию и нуждались в более высоких дозах петлевых диуретиков [19].

### Особенности диагностики дефицита железа при СН

Диагностика дефицита железа при СН представляет некоторые сложности. Концентрация ферритина в сыворотке крови является маркером количества железа в депо. Известно, что при отсутствии воспаления или хронического заболевания сывороточный ферритин коррелирует с запасами железа в организме и ферритин сыворотки 100 мкг/л соответствует  $\approx 1$  г тканевого железа. У здоровых людей уровень ферритина ниже 30 мкг/л и индекс насыщения трансферрина железом (НТЖ) ниже 16% определяют дефицит железа [19].

При развитии воспалительных состояний, включая СН, уровень ферритина неспецифически повышен как реагент острой фазы, что делает идентификацию абсолютного или функционального дефицита железа затруднительной [5]. По этой причине в различных клинических исследованиях по коррекции дефицита железа у пациентов с СН уровни ферритина  $< 100$  мкг/л или  $< 300$  мкг/л, если НТЖ  $< 20\%$ , использовались для идентификации пациентов с абсолютным и функциональным дефицитом железа [13, 14]. Данные критерии диагностики дефицита железа у пациентов с СН представлены в европейских рекомендациях 2021 г. [20], что согласуется с мнением Российских экспертов [21].

Необходимо помнить, что концентрации железа в сыворотке крови может иметь большие суточные колебания у пациентов с СН, поэтому данный лабораторный показатель не может самостоятельно применяться для диагностики дефицита железа у данной категории больных. Однако существуют и другие методы диагностики дефицита железа, которые применимы при СН. Например, уровень рРТф, который повышается при дефиците железа и не подвержен влиянию воспаления. Именно рРТф или насыщение трансферрина железом (НТЖ) среди всех диагностических параметров имеют наиболее силь-

ную корреляцию с истощением запасов железа в костном мозге независимо от других состояний [22].

Другим важным маркером дефицита железа при СН может стать гепсидин, который является главным регулятором абсорбции железа [4]. Уровень гепсидина повышается при хронических заболеваниях, в том числе ХСН, так как, помимо регуляции абсорбции железа, он является белком острой фазы. В норме уровень гепсидина повышается при повышении уровня железа, но при ХСН и любом воспалительном заболевании гепсидин повышается независимо от уровня железа, что приводит к функциональному дефициту железа вследствие замедления его абсорбции в ЖКТ и высвобождения из макрофагов [19]. Гепсидин может стать потенциальной мишенью терапии при функциональном дефиците железа при СН, что требует дальнейшего изучения.

Таким образом, у всех пациентов с ХСН, независимо от уровня гемоглобина в крови, необходимо проводить обследование для оценки наличия и выраженности дефицита железа [11, 21].

### **Особенности коррекции железодефицитных состояний у пациентов с сердечной недостаточностью**

Учитывая выраженное влияние железодефицитных состояний на течение СН и прогноз, устранение дефицита железа должно рассматриваться как важное направление в лечении таких больных. Лечение дефицита железа и ЖДА при СН является сложной задачей в силу многофакторного патогенеза её развития. При лечении пациентов с СН основное внимание должно быть уделено поиску и устранению конкретных причин дефицита железа и ЖДА, если это возможно [11].

Необходимо учитывать, что лечение СН и уменьшение гипоксии органов и тканей способствует уменьшению выраженности анемии и дефицита железа. Пациенты с ХСН должны получать оптимальную базисную терапию СН, принципы которой подробно изложены в клинических рекомендациях [20, 21]. Представляет особый интерес влияние базисной терапии СН на анемию и дефицит железа у пациентов с ХСН. В мировой литературе есть данные, указывающие на положительный эффект сакубитрила/валсартана в плане коррекции анемии у пациентов с ХСН и сопутствующей ХБП. В ретроспективном анализе базы данных было показано, что исходная распространённость анемии составила 64,7%, а через три месяца лечения сакубитрилом/валсартаном — 38,4% ( $p=0,016$ ), что коррелировало со снижением уровня ци-

статина С в сыворотке. Авторы указывают, что эти результаты получены у пациентов с ХСН и сопутствующей ХБП и должны быть подтверждены в более широких клинических испытаниях [23]. Заслуживают внимания данные о том, что препараты из класса ингибиторов натрий-глюкозного котранспортера 2 типа (иНГЛТ2) повышают гематокрит и могут корректировать анемию у пациентов с ХСН [24]. Данный эффект опосредован через увеличение уровня эндогенного эритропоэтина на фоне иНГЛТ2 [25]. Обсуждается опосредованное влияние на гепсидин и процессы утилизации железа, связанные с системным воспалением, которое снижается при применении иНГЛТ2, что помогает улучшить использование запасов железа [26]. Известно, что в субанализах РКИ DAPA-HF и EMPEROR-Reduced был получен стабильный эффект профилактики и лечения анемии у пациентов с СН на фоне дапаглифлозина или эмпаглифлозина по сравнению с плацебо. При применении эмпаглифлозина снижение риска развития анемии в процессе исследования составило 51% (ОР 0,49 (95% ДИ 0,41–0,59)  $p<0,001$ ), при применении дапаглифлозина анемия была скорректирована в 62,2% случаев по сравнению с 41,1% пациентов в группе плацебо (ОР 2,37 (95% ДИ 1,84–3,04;  $P<0,001$ ) [27, 28].

Дефицит железа при СН является не только основной причиной анемии у данной категории пациентов, но и широко распространён в популяции пациентов с СН без анемии, оказывая негативное влияние на прогноз [11]. Коррекция дефицита железа у пациентов с СН имеет особенности. В исследовании IRON-OUT было установлено, что эффективность терапии пероральным железом у пациентов с СН недостаточна в связи с нарушением всасывания препарата и низкой приверженностью к лечению из-за побочных эффектов со стороны желудочно-кишечного тракта [29]. Поэтому пероральные формы препаратов железа не рекомендуются для коррекции дефицита железа у пациентов с СН [20, 21].

Приоритетным направлением коррекции дефицита железа у пациентов с СН является применение внутривенной формы железа, в частности железа карбоксимальтозата. В РКИ FAIR-HF и EFFECT-HF было показано, что добавление к лечению карбоксимальтозата железа внутривенно безопасно, улучшает симптомы, повышает толерантность к физическим нагрузкам и качество жизни у пациентов с СН, низкой ФВ ЛЖ (СНнФВ) и дефицитом железа [30–32]. В исследовании CONFIRM-HF применение железа карбоксимальтозата внутривенно у пациентов с СН и ФВ ЛЖ  $\leq 45\%$  и дефицитом железа по сравнению с плацебо имело стойкий эффект в виде со-

хранения преимуществ лечения в течение года. На протяжении всего исследования у пациентов, получивших железа карбоксимальтозат, наблюдалось улучшение функционального класса (ФК) NYHA, оценка по шкале общего состояния, качества жизни и показателя утомляемости со статистической значимостью, наблюдаемой начиная с 24-й недели. Лечение карбоксимальтозатом железа было связано со значительным снижением риска госпитализаций по поводу ухудшения СН (ОР (95%ДИ): 0,39 (0,19–0,82,  $p = 0,009$ )) [33]. Более того, мета-анализ РКИ, в которых использовался карбоксимальтозат железа для коррекции дефицита железа при СН, показал снижение риска комбинированной конечной точки: смерти от всех причин или госпитализации по сердечно-сосудистым причинам, смерти от ССЗ или госпитализации по причине СН, смерти от ССЗ или повторных госпитализаций по причине ССЗ или СН [34].

В РКИ AFFIRM-ANF изучалось применение железа карбоксимальтозата для внутривенного введения у пациентов с острой СН, госпитализированных в стационар. Пациенты с СН и ФВ ЛЖ менее 50%, имевшие сопутствующий дефицит железа, были рандомизированы для внутривенного введения железа карбоксимальтозата или плацебо сразу после стабилизации клинического состояния. Введение железа карбоксимальтозата не приводило к значительному снижению первичной конечной точки (ПКТ) в виде общего числа госпитализаций по поводу СН и смерти от ССЗ через 52 недели от начала лечения (ОР 0,79, 95% ДИ 0,62 1,01,  $p=0,059$ ). Вместе с тем это лечение уменьшило составную конечную точку в виде первой госпитализации по поводу СН или смерти от сердечно-сосудистых заболеваний (ОР 0,80, 95% ДИ 0,66 0,98,  $p=0,030$ ) и общее количество госпитализаций по поводу СН (ОР 0,74, 95% ДИ 0,58 0,94,  $p=0,013$ ). В связи с тем, что пандемия COVID-19 значительно повлияла на обращение пациентов в медицинские учреждения и частоту госпитализаций во время проведения данного исследования, был дополнительно проведён анализ результатов AFFIRM-ANF до начала пандемии COVID-19. В этом анализе было показано, что ПКТ снижалась на 25% статистически значимо на фоне лечения железа карбоксимальтозатом (ОР 0,75, 95% ДИ 0,59–0,96,  $p=0,024$ ) [14].

Таким образом, результаты РКИ и мета-анализов свидетельствуют об эффективности применения железа карбоксимальтозата у пациентов с СНнФВ и дефицитом железа, а также у пациентов с СН и ФВ ЛЖ <50%, недавно госпитализированных по поводу ухудшения течения СН, что нашло отражение в клинических рекомендациях.

Согласно клиническим рекомендациям по СН 2020 г., утверждённым МЗ РФ, внутривенное введение железа карбоксимальтозата рекомендуется симптоматическим пациентам с СНнФВ и дефицитом железа (сывороточный ферритин <100 мкг/л или уровень ферритина в диапазоне 100–299 мкг/л при уровне сатурации трансферрина (НТЖ) <20%) с целью улучшения симптомов СН, функциональных возможностей и качества жизни пациентов с ХСН (ЕОК IIaA (УУР А, УДД 2)) [21].

В рекомендациях Европейского общества кардиологов (ЕОК) 2021 г. на основании результатов исследования AFFIRM-ANF дополнительно обозначено следующее: пациентам с симптомами СН, недавно госпитализированным по поводу СН, с ФВ <50% и дефицитом железа (сывороточный ферритин <100 мкг/л, или уровень ферритина 100–299 мкг/л с сатурацией трансферрина (НТЖ) <20%) следует рассмотреть внутривенное введение железа карбоксимальтозата для снижения риска госпитализаций по поводу СН (ЕОК IIaB) [20].

В открытом рандомизированном проспективном исследовании IRONMAN, проведённом в Великобритании, проанализирована эффективность внутривенного применения железа деризомальтозата у пациентов с ХСН и ФВ ЛЖ < 45% и дефицитом железа, который определялся при НТЖ<20% или концентрации ферритина <100 мкг/л. Данные критерии отличались от критериев включения в исследование AFFIRM-ANF и критериев, указанных в национальных и европейских рекомендациях. Пациенты были рандомизированы в группу лечения железа деризомальтозатом или в группу стандартного ведения. Первичной конечной точкой были повторные госпитализации по поводу сердечной недостаточности и смерти от сердечно-сосудистых заболеваний, которые оценивались у всех правильно рандомизированных пациентов. У пациентов, получивших железа деризомальтозат, было зарегистрировано меньше событий ПКТ, но это не было статистически значимо (ОР 0,82 [95% ДИ от 0,66 до 1,02];  $p=0,070$ ), а при анализе, проведённом с учётом влияния пандемии COVID-19, различия в ПКТ достигли статистической значимости (ОР 0,76. 95% ДИ от 0,58 до 1,00];  $p=0,047$ ). [35]. Данный лекарственный препарат не включён в клинические рекомендации по ХСН [20, 21].

Таким образом, пероральные препараты железа не рекомендованы при ХСН. В РФ для коррекции дефицита железа у пациентов с СН рекомендован препарат для внутривенного введения железа карбоксимальтозат, который представляет собой стабильный высокомолекулярный комплекс, обеспечивающий физио-

Шаг 1. Диагностика дефицита железа

Критерий 1. ферритин <100 мкг/л

или

Критерий 2. ферритин в диапазоне 100-299 мкг/л при НТЖ<20%

Шаг 2. Определение общей потребности в железе на основе массы тела и уровня гемоглобина<sup>1</sup>

Гемоглобин	Вес пациента			
	г/л	<35 кг	35 кг до<70 кг	≥75 кг
<100		500 мг	1500	2000 мг
10 до <14		500 мг	1000 мг	1500 мг
≥14 до 15		500 мг	500 мг	500 мг

Шаг 3. Введение полной необходимой дозы железа карбоксимальтозата внутривенно.  
Максимальная доза в неделю 1000 мг (20 мл)

Шаг 4. Оценка эффективности лечения и определение ферритина и НТЖ не ранее чем через месяц после введения железа карбоксимальтозата (см. шаг 1). При необходимости определение уровня гемоглобина не ранее чем через 1 месяц после курса лечения железа карбоксимальтозатом.

Рисунок 2. Алгоритм коррекции железодефицитных состояний при СН.

**Примечание:** НТЖ — насыщение трансферрина железом; 1 — Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата ЖКМ, раствор для внутривенного введения 50 мг/мл. ЛСР-008848/10\_12.10.2020

логичное высвобождение железа. Он обладает меньшим иммуногенным действием и может вводиться в высокой дозе (до 1000 мг в неделю). Дозу препарата подбирают с определением индивидуальной потребности в железе в зависимости от массы тела и исходного уровня гемоглобина, следуя инструкции по применению препарата. После введения железа карбоксимальтозата проводится оценка насыщенности организма пациента железом после введения (ферритин, НТЖ). Повторное поддерживающее введение препарата проводится в сроки, определяемые индивидуально для каждого пациента. Железа карбоксимальтозат применяется как при хронической, так и при острой СН после стабилизации состояния пациента [14]. Коррекция железодефицитных состояний при СН представлена в виде алгоритма на рисунке 2.

### Железодефицитные состояния и фибрилляция предсердий

Анемия и фибрилляция предсердий (ФП) часто встречаются у пожилых людей, и их распространенность зависит от возраста, увеличиваясь в большей степени среди лиц старше 80 лет. Известно, что пациенты с ФП имеют вдвое боль-

ший риск смерти по сравнению с пациентами с синусовым ритмом, вероятно, из-за сопутствующих заболеваний, включая анемию [36]. Анемия у пациентов с ФП часто сочетается с сахарным диабетом (СД), ХСН и хронической болезнью почек (ХБП) и встречается примерно у 16% пациентов [36]. По данным японского регистра ФП, пациенты с анемией и ФП имели более высокую распространенность сопутствующих заболеваний по сравнению с пациентами с одной только ФП. Они были старше, чаще имели ХСН, ишемическую болезнь сердца (ИБС), заболевания периферических артерий, ХБП и перенесенный инсульт в анамнезе. Также эти пациенты чаще имели большие и значимые кровотечения в анамнезе (4,2% у пациентов с анемией против 1,5% у пациентов без анемии,  $p < 0,001$ ). Известно, что пациенты с ФП и анемией реже получали пероральную антикоагулянтную терапию (44,4% у пациентов с анемией против 52,4% без анемии,  $p < 0,001$ ) [37]. Следовательно, наличие анемии при ФП снижает возможности эффективной профилактики инсульта и тромбоэмболических осложнений (ТЭО), увеличивая риск смерти, инсульта, системной тромбоэмболии и кровотечений [38].

Анемия известна как предиктор госпитализаций среди пожилых пациентов с ФП независимо

от демографических факторов, сопутствующих заболеваний или приёма сердечно-сосудистых препаратов [39]. Важно отметить, что анемия может увеличивать риск госпитализаций по причине СН среди пациентов с ФП. Риск госпитализации по причине СН при наличии легкой анемии по сравнению с пациентами без анемии был выше на 87%, а при средней и тяжёлой анемии — более чем в два раза. Выявленная закономерность не зависела от приёма пероральных антикоагулянтов. Кроме того, в этом исследовании анемия была связана с более высоким риском большого кровотечения у пациентов с ФП [40].

Сосуществование дефицита железа, ЖДА и ФП значительно увеличивает бремя коморбидности [41]. Пациенты с ФП имеют высокий риск развития дефицита железа. Во-первых, потому что чаще это пожилые пациенты, у которых могут быть все факторы развития дефицита железа. Во-вторых, существуют и другие специфические факторы риска в когорте больных с ФП, такие как приём антикоагулянтов (повышается риск скрытых кровотечений при наличии патологии желудочно-кишечного тракта), приём ингибиторов протонной помпы (ИПП) параллельно приёму антикоагулянтов, что нарушает всасывание железа [38, 41]. В исследовании было показано, что риск развития дефицита железа был в два раза выше у пациентов с постоянной формой ФП по сравнению с пациентами, имевшими пароксизмальную форму ФП [42]. Это, вероятно, может быть связано с большей длительностью применения антикоагулянтной терапии. Другим фактором, который мог повлиять на более высокий риск развития железодефицитной анемии, является более частый и длительный приём дигоксина при постоянной форме ФП. В исследовании было показано, что приём дигоксина повышает риск развития анемии на 38% у пациентов с ФП и на 50% у пациентов с ХСН [43].

По данным американских баз данных, среди 5 975 241 госпитализированных больных с ФП у 2,5% больных был выставлен диагноз ЖДА. При этом пациенты с ФП и ЖДА характеризовались более высокой частотой развития острого инфаркта миокарда, острого повреждения почек и других осложнений [36].

Таким образом, дефицит железа и ЖДА увеличивают бремя сопутствующих заболеваний у пациентов с ФП и независимо увеличивает риски неблагоприятных исходов, таких как увеличение количества госпитализаций, смертности, кровотечений и тромбоемболических осложнений. Раннее выявление и коррекция дефицита железа и анемии у пациентов с ФП может оказать положительное влияние на уменьшение этих нежелательных явлений [40, 42].

Коррекция дефицита железа у пациентов с ФП может быть действенным способом улучшения качества жизни и переносимости физических нагрузок, тем более что при ФП есть тесная связь с ХСН, при которой коррекция дефицита железа изучена хорошо [41]. Исследования по эффективности и безопасности коррекции дефицита железа у пациентов с ФП запланированы [44]. В настоящее время диагностика и коррекция дефицита железа у пациентов с ФП должна проводиться на общих основаниях.

### **Железодефицитные состояния и ишемическая болезнь сердца**

Дефицит железа и анемия часто встречаются у пациентов с ИБС, в том числе и с острым коронарным синдромом (ОКС). Они связаны с неблагоприятным прогнозом, снижением функциональной способности и качества жизни [1, 45].

По данным разных исследователей, у пациентов с ИБС анемия выявляется в 10–20% случаев [1]. Среди всех анемий ЖДА занимает первое место по распространённости (75%). Дефицит железа встречается в 10% случаев у пациентов с ИБС [46]. Недостаток железа может приводить к серьёзным нарушениям окислительного метаболизма и клеточных энергетических механизмов, что отражается на уровне потребления кислорода и переносимости физических нагрузок — факторах, особенно важных для пациентов с ССЗ [47].

Одно из недавних исследований было посвящено изучению взаимосвязи между уровнем железа и риском развития ССЗ [48]. В результате анализа данных 12164 пациентов, средний возраст которых составил 59 лет, было показано, что функциональный дефицит железа связан с повышением риска развития ИБС на 24% ( $p < 0,01$ ), повышением смертности от ССЗ на 26% ( $p = 0,03$ ) и повышением общей смертности на 12% ( $p = 0,03$ ). Абсолютный дефицит железа вызывал повышение риска ИБС на 20% ( $p = 0,01$ ) [48].

В многочисленных исследованиях показано, что анемия способствует развитию и прогрессированию ишемии миокарда, вплоть до развития острого инфаркта миокарда [49]. Риск развития ИБС повышается ещё в большей степени при сочетании анемии с другими хроническими заболеваниями, например, при почечной дисфункции значительно повышается риск развития ИБС, даже с учётом поправки на такие известные факторы риска, как сахарный диабет, уровень липидов крови, артериальное давление и проведение антигипертензивной терапии [2]. Риск развития ИБС также увеличивался при снижении ферритина, НТЖ и повышении рРТф [5].

По данным исследований, распространённость анемического синдрома при ОКС колеблется от 18 до 30% и ассоциируется с повышением риска смерти [50]. Ассоциация неблагоприятных исходов при ОКС с анемией особенно отчётливо проявляется у молодых мужчин с избыточным весом, более низкой скоростью клубочковой фильтрации (СКФ), получающих диуретики и бета-адреноблокаторы и не получающих ингибиторы АПФ или блокаторы рецепторов к ангиотензину II [50]. У пациентов с анемией в анамнезе чаще отмечаются окклюзирующие поражения коронарных сосудов, поражение ствола левой коронарной артерии, наличие предшествующих инфарктов [51]. Пациенты с анемией и ОКС реже подвергаются реваскуляризации миокарда [51]. Анализ более чем 45 000 случаев ЧКВ при ОКС и стабильной ИБС показал, что анемия является независимым фактором риска госпитальной летальности у мужчин и серьёзных сердечно-сосудистых осложнений и у мужчин, и у женщин [52].

Дефицит железа является отдельным фактором риска неблагоприятного исхода ОКС. В исследованиях показано, что дефицит железа — это независимый предиктор смерти или развития тяжёлой СН в популяции пациентов с ОКС [53]. Одна из причин высокой распространённости дефицита железа у пациентов с ОКС (до 61%) связана с кровопотерей во время инвазивных процедур и применением антитромботической терапии [54].

Важно помнить, что гипоксия при дефиците железа и анемии компенсируется каскадом гемодинамических и гемодинамически неассоциированных механизмов. Реализация основных гемодинамических факторов достигается путём повышения сократительной способности миокарда, уменьшения постнагрузки, увеличения преднагрузки, реализацией положительного ино- и хронотропных эффектов. У пациентов с ССЗ эти дополнительные эффекты способствуют увеличению частоты сердечно-сосудистых осложнений [55].

Анализ данных свидетельствует о том, что дефицит железа часто встречается у пациентов с ИБС и увеличивает риск смерти. Таким образом, пациенты с ИБС являются целевой группой для коррекции железодефицитных состояний. Однако в будущем предстоит доказать является ли восполнение дефицита железа у пациентов этой категории полезным и безопасным.

## Заключение

Таким образом, результаты многочисленных исследований свидетельствуют о том, что железодефицитные состояния оказывают существенное влияние на течение ССЗ, являются независимым предиктором риска неблагоприятных клинических исходов, в связи с чем необходима ранняя диагностика анемии и дефицита железа для оценки риска и проведения оптимальной медикаментозной коррекции. В течение последних двух десятилетий были тщательно исследованы прогноз и подходы к лечению пациентов с дефицитом железа и симптомной ХСН и ФВ ЛЖ <50%, острой декомпенсированной СН и ФВ ЛЖ <50%. Данные исследования легли в основу формирования алгоритма диагностики и лечения железодефицитных состояний при ХСН, которые представлены в клинических рекомендациях различных стран мира. К сожалению, данные исследования были сосредоточены на пациентах с СН и сниженной фракцией выброса, исследования для пациентов с ХСН и сохранённой ФВ ЛЖ продолжаются. Современная клиническая практика остро нуждается в исследованиях, которые могли бы дать чёткий ответ на вопрос об эффективности и безопасности коррекции дефицита железа у пациентов с другими ССЗ (ФП, ИБС).

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

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

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Гороховская Г.Н., Мартынов А.И., Юн В.Л., Петина М.М. Современный взгляд терапевта на проблему железодефицитной анемии у пациентов с сердечно-сосудистой патологией. *Медицинский Совет*. 2020;(14):70-78. doi: 10.21518/2079-701X-2020-14-70-78.
2. Astor BC, Coresh J, Heiss G, Pettitt D, Sarnak MJ. Kidney function and anemia as risk factors for coronary heart disease and mortality: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. *Am Heart J*. 2006;151(2):492-500. doi: 10.1016/j.ahj.2005.03.055
3. Comín-Colet J, Enjuanes C, González G, Torrens A, Cladellas M, Meroño O, et al. Iron deficiency is a key determinant of health-related quality of life in patients with chronic heart failure regardless of anaemia status. *Eur J Heart Fail*. 2013;15(10):1164-72. doi: 10.1093/eurjhf/hft083
4. Jankowska EA, Kasztura M, Sokolski M, Bronisz M, Nawrocka S, Oleśkowska-Florek W, et al. Iron deficiency defined as depleted iron stores accompanied by unmet cellular iron requirements identifies patients at the highest risk of death after an episode of acute heart failure. *Eur Heart J*. 2014;35(36):2468-76. doi: 10.1093/eurheartj/ehu235

5. von Haehling S, Jankowska EA, van Veldhuisen DJ, Ponikowski P, Anker SD. Iron deficiency and cardiovascular disease. *Nat Rev Cardiol.* 2015;12(11):659-69. doi: 10.1038/nrcardio.2015.109
6. Chopra VK, Anker SD. Anaemia, iron deficiency and heart failure in 2020: facts and numbers. *ESC Heart Fail.* 2020;7(5):2007-2011. doi: 10.1002/ehf2.12797
7. Komajda M, Anker SD, Charlesworth A, Okonko D, Metra M, Di Lenarda A, et al. The impact of new onset anaemia on morbidity and mortality in chronic heart failure: results from COMET. *Eur Heart J.* 2006;27(12):1440-6. doi: 10.1093/eurheartj/ehl012
8. von Haehling S, Schefold JC, Hodoscek LM, Doehner W, Mannaa M, Anker SD, et al. Anaemia is an independent predictor of death in patients hospitalized for acute heart failure. *Clin Res Cardiol.* 2010;99(2):107-13. doi: 10.1007/s00392-009-0092-3
9. Martens P, Minten L, Dupont M, Mullens W. Prevalence of underlying gastrointestinal malignancies in iron-deficient heart failure. *ESC Heart Fail.* 2019;6(1):37-44. doi: 10.1002/ehf2.12379
10. Jankowska EA, von Haehling S, Anker SD, Macdougall IC, Ponikowski P. Iron deficiency and heart failure: diagnostic dilemmas and therapeutic perspectives. *Eur Heart J.* 2013;34(11):816-29. doi: 10.1093/eurheartj/ehs224
11. Мареев В.Ю., Гиляревский С.Р., Мареев Ю.В., Беграмбекова Ю.Л., Беленков Ю.Н., Васюк Ю.А., и др. Согласованное мнение экспертов по поводу роли дефицита железа у больных с хронической сердечной недостаточностью, а также о современных подходах к его коррекции. *Кардиология.* 2020;60(1):99-106. doi: 10.18087/cardio.2020.1.n961
12. Mistry RH, Kohut A, Ford P. Correction of iron deficiency in hospitalized heart failure patients does not improve patient outcomes. *Ann Hematol.* 2021;100(3):661-666. doi: 10.1007/s00277-020-04338-2
13. Núñez J, Comín-Colet J, Miñana G, Núñez E, Santas E, Mollar A, et al. Iron deficiency and risk of early readmission following a hospitalization for acute heart failure. *Eur J Heart Fail.* 2016;18(7):798-802. doi: 10.1002/ejhf.513
14. Ponikowski P, Kirwan BA, Anker SD, McDonagh T, Dorobantu M, Drozd J, et al. Ferric carboxymaltose for iron deficiency at discharge after acute heart failure: a multicentre, double-blind, randomised, controlled trial. *Lancet.* 2020;396(10266):1895-1904. doi: 10.1016/S0140-6736(20)32339-4
15. Melenovsky V, Petrak J, Mracek T, Benes J, Borlaug BA, Nuskova H, et al. Myocardial iron content and mitochondrial function in human heart failure: a direct tissue analysis. *Eur J Heart Fail.* 2017;19(4):522-530. doi: 10.1002/ejhf.640
16. Hoes MF, Grote Beverborg N, Kijlstra JD, Kuipers J, Swinkels DW, Giepmans BNG, et al. Iron deficiency impairs contractility of human cardiomyocytes through decreased mitochondrial function. *Eur J Heart Fail.* 2018;20(5):910-919. doi: 10.1002/ejhf.1154
17. Okonko DO, Mandal AK, Missouriis CG, Poole-Wilson PA. Disordered iron homeostasis in chronic heart failure: prevalence, predictors, and relation to anemia, exercise capacity, and survival. *J Am Coll Cardiol.* 2011;58(12):1241-51. doi: 10.1016/j.jacc.2011.04.040
18. Naito Y, Tsujino T, Matsumoto M, Sakoda T, Ohyanagi M, Masuyama T. Adaptive response of the heart to long-term anemia induced by iron deficiency. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2009;296(3):H585-93. doi: 10.1152/ajpheart.00463.2008
19. Anand IS, Gupta P. Anemia and Iron Deficiency in Heart Failure: Current Concepts and Emerging Therapies. *Circulation.* 2018;138(1):80-98. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.118.030099
20. McDonagh TA, Metra M, Adamo M, Gardner RS, Baumbach A, Böhm M, et al. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur Heart J.* 2021;42(36):3599-3726. doi: 10.1093/eurheartj/ehab368
21. Российское кардиологическое общество (РКО). Хроническая сердечная недостаточность. Клинические рекомендации 2020. *Российский кардиологический журнал.* 2020;25(11):4083. doi: 10.15829/1560-4071-2020-4083
22. Grote Beverborg N, Klip IT, Meijers WC, Voors AA, Vegter EL, van der Wal HH, et al. Definition of Iron Deficiency Based on the Gold Standard of Bone Marrow Iron Staining in Heart Failure Patients. *Circ Heart Fail.* 2018;11(2):e004519. doi: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.117.004519
23. Robles NR, Campillejo RD, Valladares J, de Vinuesa EG, Villa J, Gervasini G. Sacubitril-Valsartan Improves Anemia of Cardiorenal Syndrome (CRS). *Cardiovasc Hematol Agents Med Chem.* 2021;19(1):93-97. doi: 10.2174/187152571866200506095537
24. Docherty KF, Petrie MC. Sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors as a treatment for heart failure. *Heart.* 2022;108(4):312-320. doi: 10.1136/heartjnl-2020-318658
25. Mazer CD, Hare GMT, Connelly PW, Gilbert RE, Shehata N, Quan A, et al. Effect of Empagliflozin on Erythropoietin Levels, Iron Stores, and Red Blood Cell Morphology in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus and Coronary Artery Disease. *Circulation.* 2020;141(8):704-707. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.119.044235
26. Ghanim H, Abuaysheh S, Hejna J, Green K, Batra M, Makdisi A, et al. Dapagliflozin Suppresses Hepcidin And Increases Erythropoiesis. *J Clin Endocrinol Metab.* 2020;105(4):dgaa057. doi: 10.1210/clinem/dgaa057
27. Docherty KF, Curtain JP, Anand IS, Bengtsson O, Inzucchi SE, Køber L, et al. Effect of dapagliflozin on anaemia in DAPA-HF. *Eur J Heart Fail.* 2021;23(4):617-628. doi: 10.1002/ejhf.2132
28. Ferreira JP, Anker SD, Butler J, Filippatos G, Iwata T, Salsali A, et al. Impact of anaemia and the effect of empagliflozin in heart failure with reduced ejection fraction: findings from EMPEROR-Reduced. *Eur J Heart Fail.* 2022;24(4):708-715. doi: 10.1002/ejhf.2409
29. Lewis GD, Malhotra R, Hernandez AF, McNulty SE, Smith A, Felker GM, et al. Effect of Oral Iron Repletion on Exercise Capacity in Patients With Heart Failure With Reduced Ejection Fraction and Iron Deficiency: The IRONOUT HF Randomized Clinical Trial. *JAMA.* 2017;317(19):1958-1966. doi: 10.1001/jama.2017.5427. Erratum in: *JAMA.* 2017;317(23):2453.
30. Anker SD, Comin Colet J, Filippatos G, Willenheimer R, Dickstein K, Drexler H, et al. Ferric carboxymaltose in patients with heart failure and iron deficiency. *N Engl J Med.* 2009;361(25):2436-48. doi: 10.1056/NEJMoa0908355

31. van Veldhuisen DJ, Ponikowski P, van der Meer P, Metra M, Böhm M, Doletsky A, et al. Effect of Ferric Carboxymaltose on Exercise Capacity in Patients With Chronic Heart Failure and Iron Deficiency. *Circulation*. 2017;136(15):1374-1383. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.117.027497
32. Filippatos G, Farmakis D, Colet JC, Dickstein K, Lüscher TF, Willenheimer R, et al. Intravenous ferric carboxymaltose in iron-deficient chronic heart failure patients with and without anaemia: a subanalysis of the FAIR-HF trial. *Eur J Heart Fail*. 2013;15(11):1267-76. doi: 10.1093/eurjhf/hft099
33. Ponikowski P, van Veldhuisen DJ, Comin-Colet J, Ertl G, Komajda M, Mareev V, et al. Beneficial effects of long-term intravenous iron therapy with ferric carboxymaltose in patients with symptomatic heart failure and iron deficiency†. *Eur Heart J*. 2015;36(11):657-68. doi: 10.1093/eurheartj/ehu385
34. Anker SD, Kirwan BA, van Veldhuisen DJ, Filippatos G, Comin-Colet J, Ruschitzka F, et al. Effects of ferric carboxymaltose on hospitalisations and mortality rates in iron-deficient heart failure patients: an individual patient data meta-analysis. *Eur J Heart Fail*. 2018;20(1):125-133. doi: 10.1002/ejhf.823
35. Kalra PR, Cleland JGF, Petrie MC, Thomson EA, Kalra PA, Squire IB, et al. Intravenous ferric derisomaltose in patients with heart failure and iron deficiency in the UK (IRONMAN): an investigator-initiated, prospective, randomised, open-label, blinded-endpoint trial. *Lancet*. 2022;400(10369):2199-2209. doi: 10.1016/S0140-6736(22)02083-9
36. Minhas AMK, Sagheer S, Shekhar R, Sheikh AB, Nazir S, Ullah W, et al. Trends and Inpatient Outcomes of Primary Atrial Fibrillation Hospitalizations with Underlying Iron Deficiency Anemia: An Analysis of The National Inpatient Sample Database from 2004 -2018. *Curr Probl Cardiol*. 2022;47(10):101001. doi: 10.1016/j.cpcardiol.2021.101001
37. Takabayashi K, Unoki T, Ogawa H, Esato M, Chun YH, Tsuji H, et al. Clinical characteristics of atrial fibrillation patients with anemia: from the Fushimi AF registry. *European Heart Journal*. 2013;34(suppl\_1):P389. doi: 10.1093/eurheartj/eh307.P389
38. Tu SJ, Hanna-Rivero N, Elliott AD, Clarke N, Huang S, Pitman BM, et al. Associations of anemia with stroke, bleeding, and mortality in atrial fibrillation: A systematic review and meta-analysis. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2021;32(3):686-694. doi: 10.1111/jce.14898
39. Lee WH, Hsu PC, Chu CY, Lee HH, Lee MK, Lee CS, et al. Anemia as an Independent Predictor of Adverse Cardiac Outcomes in Patients with Atrial Fibrillation. *Int J Med Sci*. 2015;12(8):618-24. doi: 10.7150/ijms.11924
40. An Y, Ogawa H, Esato M, Ishii M, Iguchi M, Masunaga N, et al. Cardiovascular Events and Mortality in Patients With Atrial Fibrillation and Anemia (from the Fushimi AF Registry). *Am J Cardiol*. 2020;134:74-82. doi: 10.1016/j.amjcard.2020.08.009
41. Hanna-Rivero N, Tu SJ, Elliott AD, Pitman BM, Gallagher C, Lau DH, et al. Anemia and iron deficiency in patients with atrial fibrillation. *BMC Cardiovasc Disord*. 2022;22(1):204. doi: 10.1186/s12872-022-02633-6
42. Keskin M, Ural D, Altay S, Argan O, Börklü EB, Kozan Ö. Iron deficiency and hematinic deficiencies in atrial fibrillation: A new insight into comorbidities. *Turk Kardiyol Dern Ars*. 2018;46(2):103-110. doi: 10.5543/tkda.2018.51001
43. Lin Y, He S, Feng R, Xu Z, Chen W, Huang Z, et al. Digoxin-induced anemia among patients with atrial fibrillation and heart failure: clinical data analysis and drug-gene interaction network. *Oncotarget*. 2017;8(34):57003-57011. doi: 10.18632/oncotarget.18504
44. Tu SJ, Elliott AD, Hanna-Rivero N, Gallagher C, Mishima RS, Lyrtzis E, et al. Rationale and design of the IRON-AF study: a double-blind, randomised, placebo-controlled study to assess the effect of intravenous ferric carboxymaltose in patients with atrial fibrillation and iron deficiency. *BMJ Open*. 2021;11(8):e047642. doi: 10.1136/bmjopen-2020-047642
45. Rymer JA, Rao SV. Anemia and coronary artery disease: pathophysiology, prognosis, and treatment. *Coron Artery Dis*. 2018;29(2):161-167. doi: 10.1097/MCA.0000000000000598
46. Отчет о работе Экспертного совета «Актуальные вопросы железодефицита в Российской Федерации». *Терапия*. 2020;(5):10-19. doi: 10.18565/therapy.2020.5.10-19
47. Anker SD, Colet JC, Filippatos G, Willenheimer R, Dickstein K, Drexler H, et al. Rationale and design of Ferinject assessment in patients with IRon deficiency and chronic Heart Failure (FAIR-HF) study: a randomized, placebo-controlled study of intravenous iron supplementation in patients with and without anaemia. *Eur J Heart Fail*. 2009;11(11):1084-91. doi: 10.1093/eurjhf/hfp140
48. Schrage B, Rübsamen N, Ojeda FM, Thorand B, Peters A, Koenig W, et al. Association of iron deficiency with incident cardiovascular diseases and mortality in the general population. *ESC Heart Fail*. 2021;8(6):4584-4592. doi: 10.1002/ehf2.13589
49. Collet JP, Thiele H, Barbato E, Barthélémy O, Bauersachs J, Bhatt DL, et al. 2020 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation. *Eur Heart J*. 2021;42(14):1289-1367. doi: 10.1093/eurheartj/ehaa575. Erratum in: *Eur Heart J*. 2021;42(19):1908. Erratum in: *Eur Heart J*. 2021;42(19):1925. Erratum in: *Eur Heart J*. 2021. PMID: 32860058.
50. Ye SD, Wang SJ, Wang GG, Li L, Huang ZW, Qin J, et al. Association between anemia and outcome in patients hospitalized for acute heart failure syndromes: findings from Beijing Acute Heart Failure Registry (Beijing AHF Registry). *Intern Emerg Med*. 2021;16(1):183-192. doi: 10.1007/s11739-020-02343-x
51. Huynh R, Hyun K, D'Souza M, Kangaharan N, Shetty PC, Mariani J, et al. Outcomes of anemic patients presenting with acute coronary syndrome: An analysis of the Cooperative National Registry of Acute Coronary Care, Guideline Adherence and Clinical Events. *Clin Cardiol*. 2019;42(9):791-796. doi: 10.1002/clc.23219
52. McKechnie RS, Smith D, Montoye C, Kline-Rogers E, O'Donnell MJ, DeFranco AC, et al. Prognostic implication of anemia on in-hospital outcomes after percutaneous coronary intervention. *Circulation*. 2004;110(3):271-7. doi: 10.1161/01.CIR.0000134964.01697.C7
53. Zeller T, Waldeyer C, Ojeda F, Schnabel RB, Schäfer S, Altay A, et al. Adverse Outcome Prediction of Iron Deficiency in Patients with Acute Coronary Syndrome. *Biomolecules*. 2018;8(3):60. doi: 10.3390/biom8030060

54. Meroño O, Cladellas M, Ribas-Barquet N, Recasens L, Bazán V, Comín-Colet J. Iron Deficiency in Patients With Acute Coronary Syndrome: Prevalence and Predisposing Factors. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)*. 2016;69(6):615-7. doi: 10.1016/j.rec.2016.02.013
55. Будневский А.В., Овсянников Е.С., Редька А.В. Влияние анемии на течение сердечно-сосудистых заболеваний. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2016;15(1):64-68. doi: 10.15829/1728-8800-2016-1-64-68

#### Информация об авторах

**Виноградова Надежда Георгиевна**, д. м. н., доцент кафедры терапии и кардиологии ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава России, Нижний Новгород, Россия. ORCID: 0000-0002-3391-7937

**Чесникова Анна Ивановна**, д. м. н., профессор кафедры внутренних болезней №1 ФГБОУ ВО Ростовский государственный медицинский университет Минздрава России, Ростов-на-Дону, Россия. ORCID: 0000-0002-9323-592X.

#### Information about the authors

**Nadezhda G. Vinogradova**, Dr. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Therapy and Cardiology, Privolzhsky Research Medical University, Nizhny Novgorod, Russia. ORCID: 0000-0002-3391-7937.

**Anna I. Chesnikova**, Dr. Sci. (Med.), Professor of the Department of Internal Medicine No. 1, Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia. ORCID: 0000-0002-9323-592X.

Получено / Received: 04.12.2022

Принято к печати / Accepted: 27.12.2022

## ОСОБЕННОСТИ РАЗВИТИЯ, ВОЗМОЖНОСТИ ПРОФИЛАКТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ ФИБРИЛЛЯЦИИ ПРЕДСЕРДИЙ У БОЛЬНЫХ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ

С.Г. Канорский, Ю.С. Коваленко

ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Краснодар, Россия

Сахарный диабет (СД) является одним из сильных независимых факторов риска развития фибрилляции предсердий (ФП). Их сочетание встречается всё чаще, создавая у пациентов высокий риск осложнений и неблагоприятного исхода. Проведены поиск и анализ 8907 литературных источников из баз данных «Scopus», «Web of Science», «PubMed/MedLine», «The CochraneLibrary» по ключевым словам «diabetes mellitus», «atrial fibrillation», «glycemic control», «hypoglycemic therapy». В обзоре изложены современные представления о механизмах, лежащих в основе развития ФП при СД, а также о влиянии отдельных классов сахароснижающих и других препаратов на риск возникновения ФП, некоторые особенности лечения ФП при её сочетании с СД.

**Ключевые слова:** обзор, сахарный диабет 2 типа, фибрилляция предсердий, сахароснижающая терапия

**Для цитирования:** Канорский С.Г., Коваленко Ю.С. Особенности развития, возможности профилактики и лечения фибрилляции предсердий у больных сахарным диабетом. *Южно-Российский журнал терапевтической практики*. 2023;4(1):19-27. DOI: 10.21886/2712-8156-2023-4-1-19-27

**Контактное лицо:** Сергей Григорьевич Канорский, kanorskysg@mail.ru

## FEATURES OF DEVELOPMENT, THE POSSIBILITY OF PREVENTION AND TREATMENT OF ATRIAL FIBRILLATION IN PATIENTS WITH DIABETES MELLITUS

S.G. Kanorskii, Yu.S. Kovalenko

Kuban State Medical University, Krasnodar, Russia

Diabetes mellitus (DM) is one of the strongest independent risk factors for the development of atrial fibrillation (AF). Their combination is increasingly common, creating a high risk of complications and poor outcome in patients. A search and analysis of 8907 literature sources from the "Scopus", "Web of Science", "PubMed/MedLine", "The CochraneLibrary" databases was carried out for the keywords "diabetes mellitus", "atrial fibrillation", "glycemic control", "hypoglycemic therapy". The review presents current ideas about the mechanisms underlying the development of AF in DM, as well as the effect of certain classes of hypoglycemic and other drugs on the risk of AF, some features of the treatment of AF in combination with DM.

**Keywords:** review, type 2 diabetes, atrial fibrillation, hypoglycemic therapy

**For citation:** Kanorskii S.G., Kovalenko Yu.S. Features of development, the possibility of prevention and treatment of atrial fibrillation in patients with diabetes mellitus. *South Russian Journal of Therapeutic Practice*. 2023;4(1):19-27. DOI: 10.21886/2712-8156-2023-4-1-19-27

**Corresponding author:** Sergey G. Kanorskii; tel.: +7 918 355 82 81; e-mail: kanorskysg@mail.ru

### Введение

Сахарный диабет (СД) — одно из наиболее частых хронических заболеваний, выявляемое у каждого десятого взрослого, которое вызывает инвалидизирующие осложнения и сокращает продолжительность жизни людей в глобальном масштабе [1]. Заболеваемость СД постоянно

увеличивается в связи со старением населения, распространением ожирения, а в последнее время — и под влиянием перенесённого COVID-19 [2], причём значительная часть случаев остаётся недиагностированной [3]. Под влиянием этих же факторов, а также артериальной гипертензии (АГ), сердечной недостаточности (СН) увеличивается частота выявления фибрилляции

предсердий (ФП), регистрируемой примерно у 2% населения в целом [4] и также во многих случаях остающейся нераспознанной [5]. Примерно у 15% людей с СД имеется ФП, а около 30% случаев ФП отмечается у пациентов с СД [6], который является независимым предиктором возникновения этой аритмии, повышает риск её развития почти наполовину. Последнее положение справедливо для СД 1 и 2 типа, а также для преддиабета [7]. При сочетании СД и ФП риск сердечно-сосудистой смертности повышается на 25–66% по сравнению с наличием одной из этих патологий, что обусловлено более частым развитием инсульта, прогрессированием хронической болезни почек (ХБП) и СН [8].

Проведены поиск и анализ 8907 литературных источников из баз данных «Scopus», «Web of Science», «PubMed/MedLine», «The CochraneLibrary» по ключевым словам «diabetes mellitus», «atrial fibrillation», «glycemic control», «hypoglycemic therapy». В обзоре изложены современные представления о механизмах, лежащих в основе развития ФП при СД, а также о влиянии отдельных классов сахароснижающих и других препаратов на риск возникновения ФП, некоторые особенности лечения больных с сочетанием СД и ФП.

### **Механизмы развития фибрилляции предсердий при сахарном диабете**

Формирование субстрата аритмии в предсердиях больных СД возможно под действием изолированного влияния метаболических факторов на клеточном уровне, но чаще связано с факторами риска/сопутствующими заболеваниями (АГ, СН, ишемическая болезнь сердца), которые также участвуют в аритмогенезе. Хроническая гипергликемия и вариабельность уровня глюкозы в крови, особенно при многолетнем анамнезе СД, являются важными модуляторами ремоделирования предсердий и инициации ФП [9].

Ремоделирование предсердий при ФП представляет собой многокомпонентный процесс, который включает электрическую, структурную и вегетативную составляющие. Хроническое субклиническое воспаление и накопление эпикардального жира, окислительный стресс с увеличением в кровотоке количества активных форм кислорода, характерные для СД, приводят наряду с фиброзом к электромеханическим изменениям в предсердиях — дилатации и снижению их механической функции, которые поддерживают ФП [9]. Нарушается связь возбуждения и сокращения предсердий, чему способствуют действующие в качестве паракринных факторов сигнальные молекулы (цитокины, хемокины,

адипокины). Электрофизиологическое исследование предсердий выявляет у больных СД укорочение и дисперсию эффективного рефрактерного периода, замедление скорости межпредсердной и внутрипредсердной проводимости, неоднородное пространственное распределение электропроводности [10]. Двумя основными признаками структурного ремоделирования предсердий являются дилатация и фиброз. Гипергликемия стимулирует ренин-ангиотензин-альдостероновую систему с экспрессией факторов роста (ангиотензин II, трансформирующий фактор роста-бета1 и другие) и повышением синтеза коллагена. При гипергликемии закономерно увеличивается выработка конечных продуктов гликирования, которые посредством воздействия на специфические рецепторы RAGE активируют фактор роста соединительной ткани и диффузный интерстициальный фиброз, в том числе в левом предсердии (ЛП), что предрасполагает к ФП [11]. При СД развиваются гипертрофия и диастолическая дисфункция левого желудочка с увеличением давления его наполнения и дилатацией ЛП, способствующих ФП [9]. У больных СД повышаются симпатические и снижаются парасимпатические влияния на сердце, что приводит к укорочению эффективного рефрактерного периода. Неоднородное распределение симпатической иннервации в предсердиях при СД дополнительно способствует их уязвимости к ФП [12].

### **Влияние уровня гликемии на риск возникновения фибрилляции предсердий**

Согласно результатам метаанализа 34 исследований, повышение уровня глюкозы в крови на 20 мг/дл сопровождалось линейным повышением риска ФП в 1,11 раза (95% доверительный интервал (ДИ): 1,04–1,18) [13]. Другой метаанализ, объединивший 14 исследований, показал, что повышение уровня гликированного гемоглобина (HbA1c) на 1% было связано с повышением риска возникновения ФП в 1,13 раза (95% ДИ: 1,08–1,19) или в 1,12 раза (95% ДИ: 1,05–1,20) для пациентов с СД или без известного СД соответственно [14]. При этом нельзя исключить возможное влияние абдоминального ожирения [15] на наблюдающуюся связь между СД, уровнем глюкозы в крови и ФП.

Учитывая важную роль гипергликемии в развитии ремоделирования предсердий, логично предположить, что полное её устранение способно наиболее эффективно предупредить ФП. Однако интенсивный гликемический контроль не снижал частоту ФП по сравнению

со стандартным гликемическим контролем, вероятно, из-за негативных последствий колебаний гликемии, компенсирующих теоретические преимущества интенсивного лечения [16]. Периодическая гипогликемия вызывает симпатическую активацию с выбросом катехоламинов и увеличением нагрузки на сердце, повышение уровня высокочувствительного С-реактивного белка и интерлейкина-6, задержку жидкости, которые предрасполагают к развитию ФП посредством активации ренин-ангиотензин-альдостероновой системы и растяжения предсердий [17]. По-видимому, более благоприятен стабильный контроль гликемии при СД. На это косвенно указывают результаты когортного исследования у 27 246 пациентов с СД 2 типа, показавшего, что долгосрочная вариабельность гликемии от визита к визиту была независимо связана с развитием впервые возникшей ФП [18].

### Сахароснижающая терапия и риск фибрилляции предсердий

В настоящее время для лечения СД 2 типа применяются сахароснижающие средства 7 основных групп: производные сульфонилмочевины, инсулин, бигуаниды (метформин), тиазолидиндионы, ингибиторы дипептидилпептидазы-4 (иДПП-4), агонисты рецепторов глюкагоноподобного пептида-1 (арГПП-1) и ингибиторы натрий-глюкозного ко-транспортера 2 типа (иНГЛТ-2). Основной целью сахароснижающей терапии СД является поддержание целевого уровня гликемии (HbA1c около 7,0), а также предотвращение колебаний уровня глюкозы в крови, способствующих ремоделированию предсердий и ФП. Учитывая принципиальные различия механизмов действия сахароснижающих препаратов, можно предположить особенности их действия на риск развития ФП [17].

Лечение СД производными сульфонилмочевины и инсулином ассоциировалось с повышенным риском ФП, вероятно вследствие гипогликемии и колебаний гликемии, а также стимуляции симпатической нервной системы, обладающих проаритмическим потенциалом [9]. Возможное объяснение связи инсулинотерапии и впервые возникшей ФП также может объясняться неэффективной коррекцией гипергликемии пероральными препаратами до перехода на инсулинотерапию, влиянием значимых сопутствующих заболеваний [19].

В крупном популяционном исследовании (n=645 710) у пациентов с СД 2 типа, не принимавших другие противодиабетические препараты, через 13 лет наблюдения приём метформина

после корректировки на влияние сопутствующих заболеваний и лекарственных средств независимо снижал риск впервые возникшей ФП (относительный риск (ОР) 0,81; 95% ДИ: 0,76-0,86;  $p < 0,0001$ ). По мнению авторов работы, отмечавшийся эффект метформина мог быть связан с ослаблением окислительного стресса и миолиза клеток предсердий [20].

По результатам метаанализа 3 рандомизированных и 4 наблюдательных исследований с участием 130 854 пациентов с СД, приём тиазолидиндионов ассоциировался со снижением риска впервые возникшей ФП (ОР 0,77;  $p=0,002$ ) и рецидива ФП (ОР 0,41;  $p=0,002$ ), но только при использовании пиоглитазона (ОР 0,56;  $p=0,04$ ), но не росиглитазона (ОР 0,78;  $p=0,12$ ). Связь между применением тиазолидиндионов и частотой возникновения ФП отмечалась в объединённом анализе 4 наблюдательных исследований (ОР 0,71;  $p=0,0003$ ), но не была значимой в объединённом анализе 3 рандомизированных контролируемых исследований (ОР 0,77; 95% ДИ: 0,53-1,12;  $p=0,17$ ) [21]. Несмотря на наличие у тиазолидиндионов противовоспалительного и антиоксидантного действия, их способность предупреждать ФП требует подтверждения в крупных рандомизированных исследованиях.

В ретроспективном исследовании реальной клинической практики у 90 880 больных СД 2 типа, получавших метформин в качестве терапии первой линии, добавление иДПП-4 (чаще ситаглиптина) сопровождалось снижением риска впервые возникшей ФП (ОР 0,65;  $p < 0,0001$ ) по сравнению с добавлением другой терапии (чаще производных сульфонилмочевины) [22]. Между тем, по данным метаанализа 6 рандомизированных исследований сердечно-сосудистых исходов у пациентов с СД 2 типа, иДПП-4 существенно не влияли на риск ФП (ОР 0,95; 95% ДИ: 0,78-1,17) и значительно увеличивали риск развития трепетания предсердий (ТП) (ОР 1,52; 95% ДИ: 1,03-2,24) [23].

По данным метаанализа 6 рандомизированных исследований оценки сердечно-сосудистых исходов с участием 52 821 пациентов с СД 2 типа, арГПП-1 (альбиглутид, дулаглутид, ликсисенатид, лираглутид, семаглутид и эксенатид) снижали риск смерти от сердечно-сосудистых причин и фатального или нефатального инсульта, но не фатального или нефатального инфаркта миокарда по сравнению с плацебо [24]. Однако другие сердечно-сосудистые исходы, такие как частота эпизодов ФП, не были тщательно изучены в этих исследованиях, что объясняет противоречивые данные литературы относительно влияния арГПП-1 на риск ФП. Известные негликемические эффекты арГПП-1 (снижение массы тела и артериального давления, антифибротический,

улучшение микроциркуляции, эндотелиальной функции и проведения по миокарду) теоретически способны уменьшить вероятность развития ФП [25]. В то же время арГПП-1 повышают частоту сердечных сокращений на 2–8 ударов в минуту по сравнению с контрольной группой, что может быть связано с системной вазодилатацией и последующей рефлекторной тахикардией или прямым влиянием препаратов на вегетативную нервную систему и/или синусовый узел [25]. В связи с важной ролью гиперсимпатикотонии в иницировании и поддержании ФП [26] этот эффект способен повысить риск ФП. В ретроспективном наблюдательном исследовании у 25 117 больных СД использование арГПП-1 было независимо связано с более высоким риском возникновения ФП (ОР 2,27; 95% ДИ: 1,49–3,47) [27]. Эти данные в отношении арГПП-1 не согласуются с результатами метаанализа всех рандомизированных исследований сердечно-сосудистых исходов у пациентов с СД 2 типа (LEADER, SUSTAIN-6, REWIND, HARMONY, ELIXA и PIONEER), который не показал существенных различий риска случаев ФП между группами арГПП-1 и плацебо (ОР 0,93; 95% ДИ: 0,70–1,23) [28]. При этом некоторые метаанализы показали, что применение арГПП-1 по сравнению с другими сахароснижающими препаратами у больных СД 2 типа было связано с более низким риском ФП/ТП [29, 30]. Ограничениями этих исследований является то, что ФП не являлась их заранее заданной и контролируемой конечной точкой. Необходимы дальнейшие проспективные исследования, чтобы подтвердить потенциальное аритмогенное или антиаритмическое влияние арГПП-1 и далее определить, является ли данное свойство специфичным для препарата или класс-эффектом.

Некоторые плейотропные эффекты иНГЛТ-2 (снижение артериального давления, массы тела, уровня мочевой кислоты в крови, уменьшение объема эпикардальной жировой ткани, интерстициального объема жидкости и дилатации предсердий, повышение уровня магния в сыроворотке крови) позволяют предполагать снижение риска развития ФП при их применении [31, 32]. Кроме того, иНГЛТ-2 оказывали прямое воздействие на предсердия, улучшая митохондриальное дыхание за счёт снижения образования активных форм кислорода и потребления аденозинтрифосфата, ингибировали натрий-кальциевый и натрий-водородный обменники в кардиомиоцитах, что сопровождалось уменьшением гипертрофии, ремоделирования, воспаления и фиброза миокарда, улучшением его систолической функции [33, 34]. Наконец, лечение иНГЛТ-2 уменьшало симпатическую стимуляцию [35], которая также играет важную роль в развитии и поддержании ФП.

Ретроспективный анализ результатов исследования DECLARE-TIMI 58 показал снижение риска ФП/ТП (ОР 0,81; 95% ДИ: 0,68–0,95;  $p=0,009$ ) в группе дапаглифлозина по сравнению с плацебо среди участников с СД 2 типа независимо от установленного атеросклеротического сердечно-сосудистого заболевания, СН или ФП в анамнезе [36]. Однако предсердная тахикардия не была заранее запланированным контролируемым исходом в этом проекте. В метаанализе 34 исследований ( $n=63\ 166$ ) лечения иНГЛТ-2 (дапаглифлозин, канаглифлозин, эмпаглифлозин или эртуглифлозин) отмечалось значительное снижение риска развития ФП/ТП по сравнению с плацебо (ОР 0,81; 95% ДИ: 0,69–0,95;  $p=0,008$ ) [37]. В этой работе только приём дапаглифлозина (10 исследований) был связан со значительно более низким риском ФП/ТП (ОР 0,74; 95% ДИ: 0,60–0,91;  $p=0,005$ ), тогда как эмпаглифлозин (9 исследований — ОР 1,17; 95% ДИ: 0,75–1,82;  $p=0,49$ ) и канаглифлозин (8 исследований — ОР 0,81; 95% ДИ: 0,60–1,08;  $p=0,15$ ) существенно не влияли на риск этих аритмий при сравнении с плацебо [37]. В другом метаанализе 20 рандомизированных исследований с участием пациентов с СД, СН или ХБП ( $n=63\ 604$ ) применение дапаглифлозина (7 исследований), канаглифлозина (7 исследований), эмпаглифлозина (5 исследований) и эртуглифлозина (1 исследование) с периодом наблюдения от 24 до 202 недель сопровождалось значительным снижением риска возникновения ФП (ОР 0,82; 95% ДИ: 0,72–0,93;  $p=0,002$ ) по сравнению с контролем [38].

Достаточно неожиданно в исследовании DAPA-HF у пациентов с хронической СН и сниженной фракцией выброса левого желудочка без исходной ФП дапаглифлозин существенно не снижал риск впервые возникшей ФП (ОР 0,86; 95% ДИ: 0,60–1,22) [39]. Отсутствие благоприятного эффекта дапаглифлозина на риск впервые возникшей ФП у пациентов с хронической СН и сниженной фракцией выброса левого желудочка в этом исследовании могло быть обусловлено особенностями его дизайна. DAPA-HF являлось исследованием лечения СН, и диагноз ФП ставился на основании анамнеза или однократной 10-секундной регистрации электрокардиограммы при контрольных визитах пациентов. Низкая интенсивность мониторинга ФП могла привести к пропуску эпизодов аритмии, что известно из исследований с использованием расширенного или непрерывного мониторинга ритма сердца [40], недооценке всех случаев аритмии у пациентов без ФП в начале исследования, а также переоценке частоты впервые возникшей ФП, которая на самом деле была рецидивом этой аритмии. Рассматриваемый субанализ не имел достаточной статистической мощности из-за малого

числа пациентов с впервые возникшей ФП, а период наблюдения (медиана — 18 месяцев) мог оказаться недостаточным для реализации в полной мере кардиопротективных метаболических эффектов иНГЛТ-2 [41].

В отсутствие прямых сравнений в рандомизированных исследованиях современных сахароснижающих препаратов с целью определения их влияния на риск ФП при СД 2 типа представляют интерес результаты крупных исследований реальной клинической практики с использованием статистической методики псевдорандомизации (propensity score matching). При сравнении групп пациентов, получавших иНГЛТ-2 (дапаглифлозин или эмпаглифлозин; n=15 606) или иДПП-4 (чаще линаглиптин, реже алоглиптин, вилдаглиптин, саксаглиптин или ситаглиптин; n=12 383), отмечалось снижение риска впервые возникшей ФП в первой из них (ОР 0,61; 95% ДИ 0,50–0,73; p<0,001) [42]. Сопоставление групп больных, принимавших иНГЛТ-2 (дапаглифлозин, эмпаглифлозин, редко канаглифлозин; n=16 566) или арГПП-1 (дулаглутид или лираглутид; n=2746), также показало уменьшение риска впервые возникшей ФП в первой из них (ОР 0,72; 95% ДИ: 0,54–0,97; p=0,028) [43]. В ретроспективном когортном исследовании при сравнении 245 442 пар пациентов, получавших иНГЛТ-2 против иДПП-4, 43 682 — иНГЛТ-2 против арГПП-1 и 39 190 — арГПП-1 против иДПП-4 соответственно, иНГЛТ-2 снижали риск впервые возникшей ФП по сравнению с иДПП-4 (ОР 0,90; 95% ДИ: 0,84–0,96; p=0,0028), а также с арГПП-1 (ОР 0,74; 95% ДИ: 0,63–0,88; p=0,0007). Не выявлялось различий в риске возникновения ФП между группами арГПП-1 и иДПП-4 (ОР 1,01; 95% ДИ: 0,86–1,19; p=0,8980). Только дапаглифлозин ассоциировался с более низким риском впервые возникшей ФП по сравнению с иДПП-4 (p=0,02) [44]. Все 3 представленных исследования выполнялись с использованием базы данных медицинского страхования Тайваня, не учитывали изменений в медицинском статусе и коррекции лечения во время периода наблюдения, а также типичного для больных СД бессимптомного течения ФП [45], что является ограничениями проведенных работ.

При использовании общенациональных регистров в Дании, Норвегии и Швеции сопоставлялась частота впервые возникшей ФП у 79 343 пациентов, впервые начавших прием иНГЛТ-2 (чаще — дапаглифлозина и эмпаглифлозина, редко — канаглифлозина и эртуглифлозина) и 57 613 новых пользователей арГПП-1. В когорте лечения иНГЛТ-2 риск этой аритмии оказался значимо ниже (ОР 0,89; 95% ДИ: 0,81–0,96) [46].

Все перечисленные данные требуют осторожной интерпретации и использования только

в качестве гипотез возможных будущих проспективных исследований иНГЛТ-2 в качестве средств профилактики и лечения ФП при СД 2 типа, а также СН.

### **Другая кардиотропная терапия при сахарном диабете и риск фибрилляции предсердий**

В зависимости от клинической ситуации пациент может принимать препараты для лечения АГ, СН, ХБП и т.д. По данным метаанализа 26 рандомизированных исследований (n=165 387), ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента и блокаторы рецепторов ангиотензина II способны предупреждать первый эпизод и рецидив ФП при АГ и СН вследствие уменьшения нейрогормональной активации, ремоделирования левого желудочка, растяжения ЛП, фиброза предсердий и прямых электрофизиологических эффектов (противодействие укорочению рефрактерного периода предсердий и удлинению времени внутрипредсердной проводимости) [47]. Нестероидный селективный антагонист минералокортикоидных рецепторов финеренон в исследовании FIDELIO-DKD снижал частоту новых случаев ФП у пациентов с ХБП и СД 2 типа (ОР 0,71; 95% ДИ: 0,53–0,94; p=0,016) [48], что может объясняться ингибированием активности альдостерона с предотвращением фиброзного ремоделирования миокарда предсердий [49]. Применение антиаритмических препаратов I и III классов для предупреждения рецидива ФП у больных СД проводится согласно действующим рекомендациям с учетом ограничений, возникающих при наличии структурной патологии сердца, СН, ишемической болезни сердца, ХБП [6].

### **Профилактика тромбозов у пациентов с сахарным диабетом и фибрилляцией предсердий**

Тромбозы, в частности ишемический кардиоэмболический инсульт, являются наиболее тяжёлыми осложнениями ФП. При наличии СД риск тромбозов увеличивается, что объясняют гиперкоагуляцией крови в связи с активацией тромбоцитов, системным неинфекционным воспалением, окислительным стрессом и ослаблением фибринолиза [50]. В крупном когортном исследовании (n=37 209) при ФП и длительности СД  $\geq 10$  лет частота инсультов оказалась значительно выше (ОР 1,45; 95% ДИ: 1,16–1,82; p=0,001) по сравнению с больными с продолжительностью СД <5 лет [51]. При пятилетнем наблюдении

за 5363 пациентами с ФП и СД уровням HbA1c <6,5%, 6,6–7,5% и >7,5% соответствовала частота тромбэмболических осложнений 1,92, 2,66 и 2,74 на 1000 человек/год соответственно [52]. В европейском регистре PREFER ФП у больных с ФП и СД, применявших инсулин, риск инсульта/системной эмболии в течение 1 года был значительно повышен по сравнению с ФП и СД без лечения инсулином (ОР 2,96; 95% ДИ: 1,49–5,87;  $p=0,0019$ ) [53].

При оценке риска инсульта/системной эмболии по шкале CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc  $\geq 2$  у мужчин и  $\geq 3$  у женщин с ФП показано лечение пероральными антикоагулянтами, предпочтительно препаратами прямого действия (апиксабан, дабигатран, ривароксабан). У пациентов с СД и ФП антикоагулянтная терапия должна быть рассмотрена при риске по CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc  $\geq 1$  у мужчин и  $\geq 2$  у женщин с учётом особенностей каждого пациента (большой размер ЛП, высокая нагрузка эпизодами частого ритма предсердий при мониторинге электрокардиограммы по Холтеру, длительный анамнез СД, лечение инсулином) [6]. В крупных рандомизированных исследованиях прямых пероральных антикоагулянтов в сравнении с варфарином у больных с ФП (ARISTOTLE, RE-LY, ROCKET-AF, ENGAGE AF-TIMI 48) 20–40% участников страдали СД 2 типа, и результаты их терапии не отличались от итогов этих работ в целом [54]. Снижение функции почек, развивающееся у больных СД, требует учёта при выборе прямого перорального антикоагулянта и его дозы [55]. Другие вмешательства или хирургические методы профилактики инсульта у больных СД с ФП (ампутация или окклюзия ушка ЛП) не имеют особых показаний по сравнению с рекомендациями у пациентов без СД.

#### **Катетерная абляция у пациентов с сахарным диабетом и фибрилляцией предсердий**

Раннее восстановление и поддержание синусового ритма у больных с ФП способно снизить риск инсульта и смерти от сердечно-сосудистых причин [56]. Для устранения ФП всё чаще применяется катетерная абляция для изоляции устьев легочных вен, которая может применяться после неудачного лечения или непереносимости антиаритмических препаратов I и III классов, а также в качестве терапии первой линии (до фармакотерапии) [6]. Среди множества факторов риска рецидива ФП после абляции (значительное увеличение ЛП, длительный анамнез ФП, пожилой возраст пациента, АГ, снижение функции почек, распространённый фиброз предсердий по данным магнитно-резонансной

томографии) присутствует и СД [9]. В European Observational Multicentre Study проанализированы результаты катетерной абляции ФП у 2504 пациентов (9% участников с СД). Процентные осложнения (тампонада перикарда, инсульт, кровотечение, паралич диафрагмы и т.д.) встречались с аналогичной частотой у пациентов с СД и без диабета. При многофакторном анализе СД 2 типа оказался независимым предиктором рецидива ФП через год (ОР 1,39; 95% ДИ: 1,07–1,88;  $p=0,016$ ), включая эпизоды бессимптомной ФП [57]. В этой связи представляют интерес результаты рандомизированного исследования у пациентов с СД 2 типа, у которых частота рецидива ФП в течение 12 месяцев после катетерной абляции оказалась значительно ниже в группе лечения иНГЛТ-2 тофоглифлозином по сравнению с иДПП-4 анаглиптином (24% против 47% случаев соответственно;  $p=0,0417$ ) [58].

#### **Заключение и выводы для практикующих врачей**

Сочетание ФП и СД встречается всё чаще, ассоциируется с повышенной заболеваемостью (сердечная недостаточность, инсульт) и смертностью. Гипергликемия, выраженная через уровень HbA1c, и способы её коррекции существенно влияют на риск развития ФП. Имеющиеся в настоящее время данные позволяют предполагать преимущество иНГЛТ-2 в сравнении с другой сахароснижающей терапией в отношении предупреждения ФП. Антикоагулянтная терапия, лечение самой ФП у больных СД должны проводиться с учётом влияния этой эндокринной патологии на систему гемостаза, функции сердца и почек пациентов.

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

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

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Sun H, Saeedi P, Karuranga S, Pinkepank M, Ogurtsova K, Duncan BB, et al. IDF Diabetes Atlas: Global, regional and country-level diabetes prevalence estimates for 2021 and projections for 2045. *Diabetes Res Clin Pract.* 2022;183:109119. doi: 10.1016/j.diabres.2021.109119.
- Xie Y, Al-Aly Z. Risks and burdens of incident diabetes in long COVID: a cohort study *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2022;10(5):311-321. doi: 10.1016/S2213-8587(22)00044-4.
- Ogurtsova K, Guariguata L, Barengo NC, Ruiz PL, Sacre JW, Karuranga S, et al. IDF diabetes Atlas: Global estimates of undiagnosed diabetes in adults for 2021. *Diabetes Res Clin Pract.* 2022;183:109118. doi: 10.1016/j.diabres.2021.109118.
- Čarná Z, Osmančík P. The effect of obesity, hypertension, diabetes mellitus, alcohol, and sleep apnea on the risk of atrial fibrillation. *Physiol Res.* 2021;70(Suppl4):S511-S525. doi: 10.33549/physiolres.934744.
- Vio R, Giordani AS, Alturki A, Čulić V, Vitale R, China P, et al. Prevalence of asymptomatic atrial fibrillation among multimorbid elderly patients: diagnostic implications. *Minerva Cardiol Angiol.* 2022;70(5):583-593. doi: 10.23736/S2724-5683.22.05894-X.
- Hindricks G, Potpara T, Dagres N, Arbelo E, Bax JJ, Blomström-Lundqvist C, et al. 2020 ESC Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS): The Task Force for the diagnosis and management of atrial fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association (EHRA) of the ESC. *Eur Heart J.* 2021;42(5):373-498. doi: 10.1093/eurheartj/ehaa612.
- Bisson A, Bodin A, Fauchier G, Herbert J, Angoulvant D, Ducluzeau PH, et al. Sex, age, type of diabetes and incidence of atrial fibrillation in patients with diabetes mellitus: a nationwide analysis. *Cardiovasc Diabetol.* 2021;20(1):24. doi: 10.1186/s12933-021-01216-7.
- Gherasim L. Association of Atrial Fibrillation with Diabetes Mellitus, High Risk Comorbidities. *Maedica (Bucur).* 2022;17(1):143-152. doi: 10.26574/maedica.2022.17.1.143.
- Wang A, Green JB, Halperin JL, Piccini JP Sr. Atrial Fibrillation and Diabetes Mellitus: JACC Review Topic of the Week. *J Am Coll Cardiol.* 2019;74(8):1107-1115. doi: 10.1016/j.jacc.2019.07.020.
- Bohne LJ, Johnson D, Rose RA, Wilton SB, Gillis AM. The Association Between Diabetes Mellitus and Atrial Fibrillation: Clinical and Mechanistic Insights. *Front Physiol.* 2019;10:135. doi: 10.3389/fphys.2019.00135.
- Harada M, Nattel S. Implications of Inflammation and Fibrosis in Atrial Fibrillation Pathophysiology. *Card Electrophysiol Clin.* 2021;13(1):25-35. doi: 10.1016/j.ccep.2020.11.002.
- Spartalis M, Pantelidis P, Kontogiannis C, Paschou SA, Spartalis E, Iliopoulos DC, et al. The Complex Relationship Between Diabetes and Cardiac Arrhythmias: Pathophysiology and Mechanisms. *Curr Pharm Des.* 2022;28(26):2129-2130. doi: 10.2174/138161282866220720095433.
- Aune D, Feng T, Schlesinger S, Janszky I, Norat T, Riboli E. Diabetes mellitus, blood glucose and the risk of atrial fibrillation: A systematic review and meta-analysis of cohort studies. *J Diabetes Complications.* 2018;32(5):501-511. doi: 10.1016/j.jdiacomp.2018.02.004.
- Zhao H, Liu M, Chen Z, Mei K, Yu P, Xie L. Dose-response analysis between hemoglobin A1c and risk of atrial fibrillation in patients with and without known diabetes. *PLoS One.* 2020;15(2):e0227262. doi: 10.1371/journal.pone.0227262.
- Baek Y, Yang P, Kim T, Uhm J, Park J, Pak H, et al. Associations of abdominal obesity and new-onset atrial fibrillation in the general population. *J Am Heart Assoc.* 2022;6(6):e004705. doi: 10.1161/JAHA.116.004705.
- Fatemi O, Yuriditsky E, Tsioufis C, Tschris D, Morgan T, Basile J, et al. Impact of intensive glycemic control on the incidence of atrial fibrillation and associated cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus (from the Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Study). *Am J Cardiol.* 2014;114(8):1217-22. doi: 10.1016/j.amjcard.2014.07.045.
- Bell DSH, Goncalves E. Atrial fibrillation and type 2 diabetes: Prevalence, etiology, pathophysiology and effect of anti-diabetic therapies. *Diabetes Obes Metab.* 2019;21(2):210-217. doi: 10.1111/dom.13512.
- Hsu JC, Yang YY, Chuang SL, Yu CC, Lin LY. Higher long-term visit-to-visit glycemic variability predicts new-onset atrial fibrillation in patients with diabetes mellitus. *Cardiovasc Diabetol.* 2021;20(1):148. doi: 10.1186/s12933-021-01341-3.
- Liou YS, Yang FY, Chen HY, Jong GP. Antihyperglycemic drugs use and new-onset atrial fibrillation: A population-based nested case control study. *PLoS One.* 2018;13(8):e0197245. doi: 10.1371/journal.pone.0197245.
- Chang SH, Wu LS, Chiou MJ, Liu JR, Yu KH, Kuo CF, et al. Association of metformin with lower atrial fibrillation risk among patients with type 2 diabetes mellitus: a population-based dynamic cohort and in vitro studies. *Cardiovasc Diabetol.* 2014;13:123. doi: 10.1186/s12933-014-0123-x.
- Zhang Z, Zhang X, Korantzopoulos P, Letsas KP, Tse G, Gong M, et al. Thiazolidinedione use and atrial fibrillation in diabetic patients: a meta-analysis. *BMC Cardiovasc Disord.* 2017;17(1):96. doi: 10.1186/s12872-017-0531-4.
- Chang CY, Yeh YH, Chan YH, Liu JR, Chang SH, Lee HF, et al. Dipeptidyl peptidase-4 inhibitor decreases the risk of atrial fibrillation in patients with type 2 diabetes: a nationwide cohort study in Taiwan. *Cardiovasc Diabetol.* 2017;16(1):159. doi: 10.1186/s12933-017-0640-5.
- Patoulis DI, Boulmpou A, Teperikidis E, Katsimardou A, Siskos F, Doumas M, et al. Cardiovascular efficacy and safety of dipeptidyl peptidase-4 inhibitors: A meta-analysis of cardiovascular outcome trials. *World J Cardiol.* 2021;13(10):585-592. doi: 10.4330/wjc.v13.i10.585.
- Qin J, Song L. Glucagon-like peptide-1 (GLP-1) receptor agonists and cardiovascular events in patients with type 2 diabetes mellitus: a meta-analysis of double-blind, randomized, placebo-controlled clinical trials. *BMC Endocr Disord.* 2022;22(1):125. doi: 10.1186/s12902-022-01036-0.
- Heuvelman VD, Van Raalte DH, Smits MM. Cardiovascular effects of glucagon-like peptide 1 receptor agonists: from mechanistic studies in humans to clinical outcomes. *Cardiovasc Res.* 2020;116(5):916-930. doi: 10.1093/cvr/cvz323.
- Kusayama T, Wan J, Yuan Y, Chen PS. Neural Mechanisms and Therapeutic Opportunities for Atrial Fibrillation. *Methodist Debaquey Cardiovasc J.* 2021;17(1):43-47. doi: 10.14797/FVDN2224.

27. Fauchier G, Bisson A, Bodin A, Herbert J, Angoulvant D, Ducluzeau PH, et al. Glucose-lowering drug use and new-onset atrial fibrillation in patients with diabetes mellitus. *Diabetologia*. 2021;64(11):2602-2605. doi: 10.1007/s00125-021-05551-y.
28. Hamed Z, Mishriky BM, Okunrintemi V, Powell JR, Cummings DM. GLP-1 RA and atrial fibrillation in the cardiovascular outcome trials. *Diabetes Metab Res Rev*. 2021;37(5):e3436. doi: 10.1002/dmrr.3436.
29. Shi W, Zhang W, Zhang D, Ren G, Wang P, Gao L, et al. Comparison of the effect of glucose-lowering agents on the risk of atrial fibrillation: A network meta-analysis. *Heart Rhythm*. 2021;18(7):1090-1096. doi: 10.1016/j.hrthm.2021.03.007.
30. Li W, Chen X, Xie X, Xu M, Xu L, Liu P, et al. Comparison of Sodium-Glucose Cotransporter 2 Inhibitors and Glucagon-like Peptide Receptor Agonists for Atrial Fibrillation in Type 2 Diabetes Mellitus: Systematic Review With Network Meta-analysis of Randomized Controlled Trials. *J Cardiovasc Pharmacol*. 2022;79(3):281-288. doi: 10.1097/FJC.0000000000001197.
31. Lan NSR, Fegan PG, Yeap BB, Dwivedi G. The effects of sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors on left ventricular function: current evidence and future directions. *ESC Heart Fail*. 2019;6(5):927-935. doi: 10.1002/ehf2.12505.
32. Okunrintemi V, Mishriky BM, Powell JR, Cummings DM. Sodium-glucose co-transporter-2 inhibitors and atrial fibrillation in the cardiovascular and renal outcome trials. *Diabetes Obes Metab*. 2021;23(1):276-280. doi: 10.1111/dom.14211.
33. Yurista SR, Silljé HHW, Rienstra M, de Boer RA, Westenbrink BD. Sodium-glucose co-transporter 2 inhibition as a mitochondrial therapy for atrial fibrillation in patients with diabetes? *Cardiovasc Diabetol*. 2020;19(1):5. doi: 10.1186/s12933-019-0984-0.
34. Arow M, Waldman M, Yadin D, Nudelman V, Shainberg A, Abraham NG, et al. Sodium-glucose cotransporter 2 inhibitor Dapagliflozin attenuates diabetic cardiomyopathy. *Cardiovasc Diabetol*. 2020;19(1):7. doi: 10.1186/s12933-019-0980-4.
35. Raza S, Osasan S, Sethia S, Batoool T, Bambhroliya Z, Sandrugu J, et al. A Systematic Review of Sodium-Glucose Cotransporter 2 (SGLT2) Inhibitors and Sympathetic Nervous System Inhibition: An Underrated Mechanism of Cardiorenal Protection. *Cureus*. 2022;14(6):e26313. doi: 10.7759/cureus.26313.
36. Zelniker TA, Bonaca MP, Furtado RHM, Mosenson O, Kuder JF, Murphy SA, et al. Effect of Dapagliflozin on Atrial Fibrillation in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus: Insights From the DECLARE-TIMI 58 Trial. *Circulation*. 2020;141(15):1227-1234. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.119.044183.
37. Fernandes GC, Fernandes A, Cardoso R, Penalver J, Knijnik L, Mitrani RD, et al. Association of SGLT2 inhibitors with arrhythmias and sudden cardiac death in patients with type 2 diabetes or heart failure: A meta-analysis of 34 randomized controlled trials. *Heart Rhythm*. 2021;18(7):1098-1105. doi: 10.1016/j.hrthm.2021.03.028.
38. Zheng RJ, Wang Y, Tang JN, Duan JY, Yuan MY, Zhang JY. Association of SGLT2 Inhibitors With Risk of Atrial Fibrillation and Stroke in Patients With and Without Type 2 Diabetes: A Systemic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *J Cardiovasc Pharmacol*. 2022;79(2):e145-e152. doi: 10.1097/FJC.0000000000001183.
39. Butt JH, Docherty KF, Jhund PS, de Boer RA, Böhm M, Desai AS, et al. Dapagliflozin and atrial fibrillation in heart failure with reduced ejection fraction: insights from DAPA-HF. *Eur J Heart Fail*. 2022;24(3):513-525. doi: 10.1002/ejhf.2381.
40. Schnabel RB, Yin X, Gona P, Larson MG, Beiser AS, McManus DD, et al. 50 year trends in atrial fibrillation prevalence, incidence, risk factors, and mortality in the Framingham Heart Study: a cohort study. *Lancet*. 2015;386(9989):154-62. doi: 10.1016/S0140-6736(14)61774-8.
41. Artola Arita V, Van Veldhuisen DJ, Rienstra M. Dapagliflozin effect on heart failure with prevalent or new-onset atrial fibrillation. *Eur J Heart Fail*. 2022;24(3):526-528. doi: 10.1002/ejhf.2443.
42. Ling AW, Chan CC, Chen SW, Kao YW, Huang CY, Chan YH, et al. The risk of new-onset atrial fibrillation in patients with type 2 diabetes mellitus treated with sodium glucose cotransporter 2 inhibitors versus dipeptidyl peptidase-4 inhibitors. *Cardiovasc Diabetol*. 2020;19(1):188. doi: 10.1186/s12933-020-01162-w.
43. Hsiao FC, Yen KC, Chao TF, Chen SW, Chan YH, Chu PH. New-Onset Atrial Fibrillation in Patients With Type 2 Diabetes Treated With Novel Glucose-Lowering Therapies. *J Clin Endocrinol Metab*. 2022;107(9):2493-2499. doi: 10.1210/clinem/dgac402.
44. Chan YH, Chao TF, Chen SW, Lee HF, Li PR, Chen WM, et al. The risk of incident atrial fibrillation in patients with type 2 diabetes treated with sodium glucose cotransporter-2 inhibitors, glucagon-like peptide-1 receptor agonists, and dipeptidyl peptidase-4 inhibitors: a nationwide cohort study. *Cardiovasc Diabetol*. 2022;21(1):118. doi: 10.1186/s12933-022-01549-x.
45. Marfella R, Sasso FC, Siniscalchi M, Cirillo M, Paolisso P, Sardu C, et al. Brief episodes of silent atrial fibrillation predict clinical vascular brain disease in type 2 diabetic patients. *J Am Coll Cardiol*. 2013;62(6):525-30. doi: 10.1016/j.jacc.2013.02.091.
46. Engström A, Wintzell V, Melbye M, Hviid A, Eliasson B, Gudbjörnsdóttir S, et al. Sodium-Glucose Cotransporter 2 Inhibitor Treatment and Risk of Atrial Fibrillation: Scandinavian Cohort Study. *Diabetes Care*. 2022 Dec 12:dc220714. doi: 10.2337/dc22-0714. Online ahead of print.
47. Chaugai S, Meng WY, Ali Sepehry A. Effects of RAAS Blockers on Atrial Fibrillation Prophylaxis: An Updated Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *J Cardiovasc Pharmacol Ther*. 2016;21(4):388-404. doi: 10.1177/1074248415619490.
48. Filippatos G, Bakris GL, Pitt B, Agarwal R, Rossing P, Ruilope LM, et al. Finerenone Reduces New-Onset Atrial Fibrillation in Patients With Chronic Kidney Disease and Type 2 Diabetes. *J Am Coll Cardiol*. 2021;78(2):142-152. doi: 10.1016/j.jacc.2021.04.079.
49. Zhang Y, Wang J, Jiang L, Wang T, Li Z, Fu X, et al. Network meta-analysis on the efficacy and safety of finerenone versus SGLT2 inhibitors on reducing new-onset of atrial fibrillation in patients with type 2 diabetes mellitus and chronic kidney disease. *Diabetol Metab Syndr*. 2022;14(1):156. doi: 10.1186/s13098-022-00929-3.
50. Li X, Weber NC, Cohn DM, Hollmann MW, DeVries JH, Hermanides J, et al. Effects of Hyperglycemia and Diabetes Mellitus on Coagulation and Hemostasis. *J Clin Med*. 2021;10(11):2419. doi: 10.3390/jcm10112419.

51. Abdel-Qadir H, Gunn M, Lega LC, Pang A, Austin PC, Singh SM, et al. Association of Diabetes Duration and Glycemic Control With Stroke Rate in Patients With Atrial Fibrillation and Diabetes: A Population-Based Cohort Study. *J Am Heart Assoc.* 2022; 11(4):e023643. doi: 10.1161/JAHA.121.023643.
52. Fangel MV, Nielsen PB, Kristensen JK, Larsen TB, Overvad TF, Lip GYH, et al. Glycemic Status and Thromboembolic Risk in Patients With Atrial Fibrillation and Type 2 Diabetes Mellitus: A Danish Cohort Study. *Circ Arrhythm Electrophysiol.* 2019;12(5):e007030. doi: 10.1161/CIRCEP.118.007030.
53. Patti G, Lucerna M, Cavallari I, Ricottini E, Renda G, Pecan L, et al. Insulin-Requiring Versus Noninsulin-Requiring Diabetes and Thromboembolic Risk in Patients With Atrial Fibrillation: PREFER in AF. *J Am Coll Cardiol.* 2017;69(4):409-419. doi: 10.1016/j.jacc.2016.10.069.
54. Itzhaki Ben Zadok O, Eisen A. Use of non-vitamin K oral anticoagulants in people with atrial fibrillation and diabetes mellitus. *Diabet Med.* 2018;35(5):548-556. doi: 10.1111/dme.13600.
55. Steffel J, Collins R, Antz M, Cornu P, Desteghe L, Haesler KG, et al. 2021 European Heart Rhythm Association Practical Guide on the Use of Non-Vitamin K Antagonist Oral Anticoagulants in Patients with Atrial Fibrillation. *Europace.* 2021;23(10):1612-1676. doi: 10.1093/europace/euab065.
56. Kirchhof P, Camm AJ, Goette A, Brandes A, Eckardt L, Elvan A, et al. Early Rhythm-Control Therapy in Patients with Atrial Fibrillation. *N Engl J Med.* 2020;383(14):1305-1316. doi: 10.1056/NEJMoa2019422.
57. Creta A, Providência R, Adragão P, de Asmundis C, Chun J, Chierchia G, et al. Impact of Type-2 Diabetes Mellitus on the Outcomes of Catheter Ablation of Atrial Fibrillation (European Observational Multicentre Study). *Am J Cardiol.* 2020;125(6):901-906. doi: 10.1016/j.amjcard.2019.12.037.
58. Kishima H, Mine T, Fukuhara E, Kitagaki R, Asakura M, Ishihara M. Efficacy of Sodium-Glucose Cotransporter 2 Inhibitors on Outcomes After Catheter Ablation for Atrial Fibrillation. *JACC Clin Electrophysiol.* 2022;8(11):1393-1404. doi: 10.1016/j.jacep.2022.08.004.

### Информация об авторах

**Канорский Сергей Григорьевич**, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой терапии №2 факультета повышения квалификации и профессиональной переподготовки, ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Краснодар, Россия; ORCID 0000-0003-1510-9204, e-mail: kanorskysg@mail.ru

**Коваленко Юлия Сергеевна**, к.м.н., доцент кафедры эндокринологии факультета повышения квалификации и профессиональной переподготовки, ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Краснодар, Россия; ORCID 0000-0002-7236-7341, e-mail: julendo@mail.ru

### Information about the authors

**Sergey G. Kanorskii**, Dr. Sci. (Med.), Prof., Head of the Department of Therapy No. 2, Faculty of Advanced Training and Professional Retraining, Kuban State Medical University, Krasnodar, Russia, ORCID 0000-0003-1510-9204, e-mail: kanorskysg@mail.ru

**Yulia S. Kovalenko**, C. Med. Sci., Associate Professor of the Department of endocrinology, Faculty of Advanced Training and Professional Retraining, Kuban State Medical University, Krasnodar, Russia, ORCID 0000-0002-7236-7341, e-mail: julendo@mail.ru

Получено / Received: 29.12.2022

Принято к печати / Accepted: 26.01.2023

© Коллектив авторов, 2023  
DOI: 10.21886/2712-8156-2023-4-1-28-39

## ЧАСТОТА И ХАРАКТЕР БАКТЕРИАЛЬНОЙ ИНФЕКЦИИ У БОЛЬНЫХ COVID-19

Н.А. Кароли, А.П. Ребров

ФГБОУ ВО «Саратовский государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского» Минздрава России, Саратов, Россия

В декабре 2019 г. в Ухане были зарегистрированы первые случаи заболевания новым коронавирусом (COVID-19), вызванным коронавирусом тяжёлого острого респираторного синдрома 2 (SARS-CoV-2). По состоянию на июнь 2022 г. более 500 миллионов человек были инфицированы новым коронавирусом и более 5 миллионов человек умерли во всем мире. Во время более ранних эпидемий SARS-CoV-1 и MERS-CoV у пациентов нередко развивались бактериальные коинфекции и у них был более высокий уровень смертности. Целью данной работы является обобщение результатов исследования частоты и характера бактериальной инфекции у пациентов с COVID-19. Различные исследования, проведённые в США и ряде стран Азии и Европы, выявили весьма вариабельную распространённость бактериальной инфекции у пациентов с диагнозом COVID-19 (от 1% до 50%), что объясняется различиями в используемых критериях и диагностических тестах. Бактериальная инфекция встречается у небольшого числа пациентов, госпитализированных по поводу COVID-19. Факторами риска развития бактериальной инфекции у пациентов с COVID-19 являются возраст старше 60 лет, длительное нахождение больных в стационаре, потребность в ИВЛ и пребывание в отделении реанимации (тяжёлое течение COVID-19), наличие хронических бактериальных инфекций в анамнезе, терапия иммуносупрессантами. В случае развития бактериальной инфекции нижних дыхательных путей у пациентов, находящихся в стационаре менее 48 часов, основными возбудителями являются *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*. В случае развития бактериальной инфекции нижних дыхательных путей у пациентов, находящихся в стационаре более 48 часов, основными возбудителями являются *P. aeruginosa*, *Klebsiella spp.*, *S. aureus*. Полученные данные свидетельствуют о небольшой частоте бактериальных инфекций у пациентов, госпитализированных по поводу COVID-19. Ранние инфекции встречаются достаточно редко, чаще бактериальные инфекции носят вторичный характер и развиваются спустя 48 часов пребывания больного в стационаре. Возбудители ранних и поздних инфекций различаются. Чаще всего отмечается инфекция респираторного тракта, реже — мочевыделительной системы и бактериальные инфекции другой локализации.

**Ключевые слова:** COVID-19, бактериальная инфекция

**Для цитирования:** Кароли Н.А., Ребров А.П. Частота и характер бактериальной инфекции у больных COVID-19. Южно-Российский журнал терапевтической практики. 2023;4(1):28-39. DOI: 10.21886/2712-8156-2023-4-1-28-39

**Контактное лицо:** Нина Анатольевна Кароли, nina.karoli.73@gmail.com

## THE FREQUENCY AND THE CHARACTER OF BACTERIAL INFECTION IN PATIENTS WITH COVID-19

N. Karoli, A. Rebrov

Saratov State Medical University n.a. V.I. Razumovsky, Saratov, Russia

The first human cases of new coronavirus (COVID-19), for the disease caused by severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2), were in Wuhan, in December 2019. By June 2022 there had been more than 500 million with confirmed cases of new coronavirus and over 5 million lives lost to the disease. During the earlier SARS-CoV-1 and MERS-CoV epidemics, patients often developed bacterial coinfections and had a higher mortality rate. The aim of this work is to summarize the results of a study of the frequency and nature of bacterial infection in patients with COVID-19. Various studies was been in USA and countries of Asia and Europe show conflicting results regarding the prevalence of secondary bacterial infections in patients with COVID-19, from 1% to 50%. Bacterial co-infection is relatively infrequent in hospitalized patients with COVID-19. Risk factors of bacterial infections in patients with COVID-19 are more 60 years old, prolonged hospital length of stay, reanimation unit admission (severe disease COVID-19), chronic bacterial infection in anamnesis, immunosuppression therapy. The most common bacterial microorganisms identified in patients with infection of the lower respiratory tract, who

hospital length of stay less than 48 hours are *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*. In patients, who hospital length of stay more than 48 hours the main pathogens are *P. aeruginosa*, *Klebsiella spp.*, *S. aureus*. The data obtained indicate a low frequency of bacterial infections in patients hospitalized for COVID-19. Early infections are quite rare, more often bacterial infections are secondary and develop after 48 hours of the patient's stay in the hospital. The causative agents of early and late infections are different. Most often, an infection of the respiratory tract is noted, less often — the urinary system and bacterial infections of other localization.

**Keywords:** COVID-19, bacterial infection

**For citation:** Karoli N.A., Rebrov A.P. The Frequency and the character of bacterial infection in patients with COVID-19. *South Russian Journal of Therapeutic Practice*. 2023;4(1):28-39. DOI: 10.21886/2712-8156-2023-4-1-28-39

**Corresponding author:** Nina A. Karoli, nina.karoli.73@gmail.com

## Введение

Коронавирусная болезнь 2019 г. (COVID-19, НКИ) была впервые обнаружена в Ухане, Китай, в декабре 2019 г. Она быстро распространилась по материковому Китаю и стала глобальной угрозой. На сегодняшний день пандемия коронавирусной инфекции-19 (COVID-19) унесла более пяти миллионов жизней и её долгосрочные последствия ещё предстоит определить. С учётом миллионных случаев заболеваемости COVID-19 может иметь немедленное и разрушительное воздействие на систему здравоохранения и общество в целом. Хорошо известно, что респираторные вирусные инфекции predisполагают пациентов к коинфекциям, и они приводят к увеличению тяжести заболевания и смертности, как это наблюдалось во время вспышки гриппа 1918 г. и во время пандемии гриппа H1N1 2009 г., когда большинство смертей было вызвано одновременной бактериальной инфекцией [1, 2]. Во время более ранних эпидемий SARS-CoV-1 и MERS-CoV у пациентов нередко развивались бактериальные коинфекции и у них был более высокий уровень смертности [3].

Следовательно, крайне важно оценить распространённость и характер бактериальной инфекции у больных с COVID-19.

Целью данной работы является обобщение результатов исследования частоты и характера бактериальной инфекции у пациентов с COVID-19.

## Материалы и методы

Для подготовки обзора использовались базы данных «PubMed», «ResearchGate», «eLibrary». В качестве ключевых слов использовались «COVID-19», «SARS-COV2» и «bacterial infection», «бактериальная инфекция». Этот литературный обзор включает оригинальные исследовательские статьи, тематические исследования, серии случаев, обсервационные исследования, мета-анализы и систематические обзоры, опубликованные с декабря 2019 г. по май 2022 г.

## Частота выявления и особенности развития бактериальной инфекции

Данные о доле пациентов с COVID-19 с сопутствующими бактериальными инфекциями широко варьируются: от отсутствия сопутствующих инфекций до 100% у умерших [4–8]. Большая вариабельность данных может быть обусловлена различиями изучаемых популяций, временем и способом исследования. Не во всех работах указывается время забора материала для изучения наличия/отсутствия бактериальной инфекции. Выделяются сочетанная бактериальная инфекция/коинфекция (менее 2 суток от момента поступления стационар) и вторичная бактериальная инфекция/суперинфекция (более 2 суток с момента поступления в стационар) [9].

В среднем, частота выявляемой бактериальной инфекции, по данным большинства авторов, не превышает 10% [6, 10–19]. Хотя в одной из ранних работ, указывается, что бактериальная коинфекция отмечалась у 91,8% пациентов с подтверждённой новой коронавирусной инфекцией (НКИ) [20].

Чаще всего отмечается инфекция респираторного тракта, реже — мочевыделительной системы и бактериальные инфекции другой локализации [11, 15, 18, 21–25]. Однако встречалось и иное соотношение: в случае коинфекции (учитывали первые 72 часа госпитализации) большинство патогенов было выделено из мочи (51%), меньше — из крови (31%) и дыхательных путей (12%) [26]. Аналогичные данные по превалированию инфекции мочевыводящих путей получены и в работе Neto A.G. с соавт. [8]. В другой работе инфекция кровотока выявлена у 75% больных с диагностированной бактериальной инфекцией и у 6,5% от общего числа обследованных пациентов, инфекции дыхательных путей выявлены у 66,3% и 5,8% соответственно. У 35% пациентов была только инфекция кровотока, у 25% — только респираторная инфекция, сочетанная инфекция выявлялась одновременно у 41% больных [27]. По данным Shah R. et al. (2022),

инфекция кровотока была установлена в 26,4% случаев, респираторная инфекция выявлялась с такой же частотой, реже — инфекция мочевыводящих путей (20,7%), при этом общая частота суперинфекции составила 6% [28].

По данным нескольких исследований отмечается увеличение частоты инфекций кровотока у пациентов с COVID-19 по сравнению с допандемическим периодом в рамках одного стационара [29]. Авторы связывают это не с особенностью самой НКИ, а с такими факторами, как отсутствие опыта медицинских работников, высокая загруженность, нехватка материалов и использование защитной одежды. Также источником бактериемии признается центральный венозный катетер либо из-за роста одного и того же микроорганизма с кончика лески или из-за отсутствия другого установленного источника инфекции [30].

#### **Тяжесть новой коронавирусной инфекции/ место лечения**

Систематический обзор и метаанализ 3834 пациентов с COVID-19 обнаружили, что 4% госпитализированных пациентов за пределами отделения интенсивной терапии (ОИТ) имели сопутствующую бактериальную инфекцию [10]. Эта доля увеличилась до 14%, а по некоторым данным — и до 54% в отделениях интенсивной терапии [4, 10, 14, 16, 31–34].

Аналогичные данные о низкой частоте бактериальных инфекций у пациентов вне отделения интенсивной терапии были получены и в других исследованиях [9, 12, 14, 15, 16, 35–36]. В то же время большинство исследований подтверждают факт более частого развития бактериальной инфекции у пациентов, госпитализированных в ОИТ [16, 37, 38]. Так, в работе Grasselli G. (2021) частота развития внутрибольничных инфекций спустя 48 часов госпитализации пациента в ОИТ составила 46% [38]. Вентилятор-ассоциированная пневмония (ВАП) была диагностирована в 50% случаев, бактериемия — в 34%, бактериемия, связанная с центральным катетером — в 10% наблюдений. По данным этого исследования, ни у одного из 82 неинтубированных пациентов не было внутрибольничной инфекции во время пребывания в ОИТ. Однако, в исследовании Khurana S. с соавт. (2021) не подтверждаются данные о значимо более частом выявлении бактериальной инфекции у пациентов ОИТ по сравнению с другими госпитализированными пациентами (15% и 12% соответственно) [39]. В другом исследовании из 158 образцов крови, полученных у пациентов с НКИ, лишь 15 (9,4%) были положительными.

При этом 10 пациентов с положительным посевом крови находились в отделении интенсивной терапии, а 5 — в общем отделении [37].

#### **Сроки развития бактериальной инфекции**

Небольшое число авторов при описании частоты бактериальной инфекции при НКИ указывает сроки развития бактериальной инфекции. Ранние бактериальные сопутствующие инфекции встречаются редко, примерно в 1,2–3% [12, 13, 15, 16, 17, 19, 26, 35, 40–42]. О чуть большей частоте бактериального инфицирования в ранние сроки при поступлении сообщают другие авторы [43–44]. Однако в большинстве случаев инфицирование при НКИ является вторичным и происходит более чем через 2 дня после поступления в больницу. Даже среди тяжёлых больных НКИ, находящихся на ИВЛ, лишь у 8% была бактериальная респираторная коинфекция в течение 48 часов после поступления в реанимацию, а 36% имели респираторную суперинфекцию через 48 часов после поступления в ОИТ [31]. Аналогичные данные были получены в другом исследовании, включавшем 254 пациента, госпитализированных в ОИТ: бактериальная инфекция имела у 1,6% больных в день поступления, у 5,5% пациентов — в течение 48 часов после поступления и у 30,3% — через 48 часов после поступления [45].

Частота вторичных бактериальных инфекций у пациентов с НКИ, особенно тяжёлого течения и у госпитализированных в ОИТ, намного выше [16, 44]. Так, по данным одного из исследований, частота бактериальной коинфекции составила 23%, вторичной инфекции — 77% [24]. Один из крупнейших систематических обзоров (49 исследований, 5047 госпитализированных пациентов с НКИ) подтвердил низкую частоту вторичных бактериальных лёгочных инфекций — 16% (4,8–42,8%) у госпитализированных пациентов с COVID-19. Вторичные лёгочные инфекции преимущественно наблюдаются у госпитализированных пациентов с COVID-19 в критическом состоянии [46]. С другой стороны, обследование 24 пациентов в ОИТ стационаров Сизтла не выявило бактериального роста ни в одном из образцов крови, мокроты, жидкости БАЛ [47].

Два исследования из Уханя в Китае сообщили о 10–15% случаев вторичных бактериальных инфекций у госпитализированных пациентов с COVID-19 [48]. Эта частота была ниже у выживших (<1%) пациентов по сравнению с умершими (50%). Вентилятор-ассоциированная пневмония была диагностирована в 31% случаев.

Интересно, что положительные микробиологические результаты могут быть получены спустя достаточно долгое время пребывания пациента в ОИТ. Так, по данным одного исследования, среди колонизированных/инфицированных пациентов среднее время от госпитализации до первого обнаружения резистентного микроорганизма составило 18 дней [49].

### Патогенез бактериальной инфекции при COVID-19

Учитывая, что современные знания о патофизиологии SARS-CoV-2 развиваются, наше понимание патогенеза бактериального коинфицирования также неполно. В отношении гриппа постулируется вирусное повреждение эпителиальных клеток нижних дыхательных путей, связанное с мукоцилиарной дисфункцией, что облегчает связывание с клеточными поверхностями патогенных бактерий, аспирированных из носоглотки [50]. Применим ли этот механизм к SARS-CoV-2, остается неопределённым.

Механизмы суперинфекции, обсуждаемые при НКИ, включают индуцированное вирусом поражение дыхательной системы, снижение мукоцилиарного клиренса и повреждение иммунной системы [51–52]. В этом последнем механизме вирус способен повреждать лимфоциты, особенно В-клетки, Т-клетки и NK-клетки, что приводит к угнетению иммунной системы во время болезни. Снижение лимфоцитов и иммунной функции хозяина является основной причиной, способствующей суперинфекции. Некоторые возможные механизмы вирусно-бактериальных взаимоотношений при НКИ [51–52]:

- увеличение бактериальной адгезии из-за вирусной инфекции;
- разрушение клетки вирусными ферментами;
- подавление иммунитета;
- выход планктонных бактерий из биопленок;
- синергизм при вирусно-бактериальных коинфекциях;
- снижение антибактериальной иммунной функции респираторного эпителия;
- снижение мукоцилиарного клиренса;
- прямое влияние на фагоцитарную и индукцию постфагоцитарных функций альвеолярных макрофагов;
- увеличение незрелых фагоцитов;
- индукция дисбактериоза в микробиоме нижних дыхательных путей;
- дисрегуляция пищевого иммунитета;
- модуляция апоптоза и воспаления.

В исследовании Gu et al. было замечено, что желудочно-кишечные расстройства, вызванные SARS-CoV-2, могут также влиять на микро-

биоту кишечника путём увеличения числа условно-патогенных микроорганизмов, таких как *Actinomyces*, *Streptococcus spp.*, *Veillonella*, и впоследствии способствовать развитию бактериальных оппортунистических инфекций [53].

### Прогноз

Бактериальная инфекция у стационарных пациентов с COVID-19 связана с прогрессированием заболевания и плохим прогнозом: она приводит к увеличению длительности госпитализации, в том числе в отделении интенсивной терапии, повышению риска смерти [6, 16, 24, 34, 36, 42, 45, 51]. Интересные данные получены в работе Musuuza J.S. с соавт. (2021), которые провели систематический обзор и метаанализ 118 статей и исследовали возникновение коинфекций/суперинфекций и их исходы среди пациентов с инфекцией SARS-CoV-2 [54]. Они обнаружили, что общая распространённость бактериальной коинфекции составила 8% (95% ДИ: 5%–11%), а бактериальной суперинфекции — 20% (95% ДИ: 13%–28%). Пациенты с коинфекцией имели более длительный срок пребывания в стационаре (в среднем 29±6,7 дней) и более высокий риск смерти по сравнению с пациентами без коинфекции (отношение шансов [ОШ]: 2,84; 95% ДИ: 1,42–5,66). Также повышался риск смерти у пациентов с вторичной бактериальной инфекцией (ОШ 3,54; 95% ДИ 1,46–8,5). Бактериальная суперинфекция может способствовать системному распространению вируса, увеличивая риск системных инфекций и сепсиса [16, 51, 55, 56].

В исследовании Clancy C.J. с соавт. (2021) проведён анализ опубликованных патологоанатомических отчётов 621 пациента, умерших от НКИ в разных странах мира [57]. Бактериальные суперинфекции лёгких возможно были причиной смерти в 32% случаев COVID-19: доказано — в 8%, возможно — в 24%. Чаще всего выявлялись бактериальные пневмонии (95%), абсцессы или эмпиема (3,5%) и септическая эмболия (1,5%).

### Характер бактериальных возбудителей

В настоящее время целый ряд микроорганизмов описан как ко-патогены при НКИ, включая *Streptococcus pneumoniae*, *S. aureus*, *K. pneumoniae*, *Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydia pneumoniae*, *Legionella pneumophila*, *E. coli*, *P. aeruginosa*, *S. maltophilia*, *A. baumannii*,

*Mycobacterium tuberculosis*, *Candida spp.*, *Aspergillus spp.*

По данным систематического обзора и мета-анализа, самыми распространёнными бактериями, выделенными у пациентов с НКИ, были *Mycoplasma pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa* и *Haemophilus influenzae* [10]. При этом чаще всего регистрировались инфекции респираторного тракта и бактериемия (преимущественно неустановленного генеза). При инфекциях респираторного тракта наиболее частыми возбудителями были *Staphylococcus aureus* и *Haemophilus influenzae*, при бактериемии — *Escherichia coli* и *S. aureus*. Аналогичные данные были получены и в других исследованиях [58–60].

В то же время, по данным других авторов, спектр бактерий при НКИ чаще представлен *S. aureus*, *S. pneumoniae* и грамотрицательными бактериями [10, 31, 40, 41, 42]. В другом исследовании показано, что основными микроорганизмами были *Acinetobacter baumannii* (26,7%), затем *Klebsiella pneumoniae* (24%) и *Pseudomonas aeruginosa* (13%) [36].

Существует мнение, что вторичная бактериальная инфекция при COVID-19 тесно связана с ИВЛ, которая нарушает барьеры дыхательных путей и способствует инвазии условно-патогенных микроорганизмов. Кроме того, предшествующая антибиотикотерапия препаратами широкого спектра действия (что не редкость у таких больных) изменяет микробиоту слизистых оболочек и способствует селекции микроорганизмов с природной резистентностью к большинству известных АБ, включая карбапенемы (напр., *B. cepacia* и *S. maltophilia*) [61].

Возможной причиной расхождений данных по результатам характера микробной флоры может быть разный характер исследуемого материала (респираторные образцы/кровь/моча), а также то, что результат микробиологического исследования зависит от того, в какой период времени взяты пробы, какой метод используется для выявления возбудителя (например, микробиологическое исследование, тест на антигены, ПЦР). В случае забора проб в первые 48 часов наиболее частыми возбудителями были *Staphylococcus aureus*, *Haemophilus influenzae*, *S. pneumoniae* [9, 10, 32, 45, 51, 59, 62]. По данным другого исследования, среди пациентов с положительным посевом мочи наиболее распространёнными были представители родов *Escherichia* (59%), *Klebsiella* (10%), *Enterococcus* (8%) и *Proteus* (8%) [63]. При инфекции кровотока наиболее распространёнными были *Streptococcus* (21%), *Staphylococcus* (15%), *Escherichia* (17%) и *Klebsiella* (11%). Среди пациентов со стафилококковой бактериемией у 86% были инфекции, вызванные *Staphylococcus aureus* и у 14% —

*Staphylococcus epidermidis*. Среди больных с бактериальной пневмонией наиболее часто встречались *Staphylococcus* (50%) и *Pseudomonas* (25%). Аналогичные данные о значимой частоте грамотрицательной флоры у пациентов с НКИ и внебольничной бактериальной инфекцией (прежде всего мочевыводящих путей) отмечено и в других работах [24, 26]. Показано, что респираторные изоляты чаще связаны с внутрибольничной инфекцией (83%). При этом *Enterobacterales*, *Staphylococcus* и *Pseudomonas* были наиболее распространёнными микроорганизмами и составляли 89% респираторных патогенов. Стафилококки чаще (35%) выделяли рано, в течение первых 14 дней болезни.

В случае забора через 48 часов (а также у пациентов на ИВЛ) преобладают *Enterobacterales* (*Escherichia coli*, *Klebsiella spp.* и др.), *S. aureus* и *P. aeruginosa* [6, 7, 8, 9, 10, 16, 32, 34, 45, 46, 51, 59, 62, 64]. Так, по данным одного из исследований, 57% выделенных возбудителей были грамотрицательными бактериями, 25% — грамположительными бактериями и 19% — грибами [26]. После 14-го дня госпитализации преобладали виды *Enterobacterales* и *Pseudomonas*, составляющие 75% респираторных изолятов.

В одной из работ показано, что среднее время до выделения грамположительных бактерий из респираторных образцов при вторичной инфекции составляет 6 дней по сравнению с 19 днями для грамотрицательных бактерий ( $p < 0,0001$ ) [44].

Несколько иные данные были получены в метаанализе Musuuz J.S. с соавт. (2021): среди пациентов с сочетанными инфекциями тремя наиболее часто идентифицируемыми бактериями были *Klebsiella pneumoniae* (9,9%), *Streptococcus pneumoniae* (8,2%) и *Staphylococcus aureus* (7,7%), а у пациентов с суперинфекцией — *Acinetobacter spp.* (22,0%), *Pseudomonas* (10,8%) и *Escherichia coli* (6,9%) [54].

Часть авторов сообщает о преобладании мономикробной флоры у пациентов с НКИ (60–70%) [12, 16, 65]. В то же время, по данным обследования 1055 пациентов, госпитализированных с НКИ, у 69 пациентов диагностирована инфекция кровотока: у 56 была мономикробная, у 13 — полимикробная [27]. Среди 61 пациента с подтверждённой инфекцией дыхательных путей у 44 она была мономикробная, у 17 — полимикробная. Среди микроорганизмов, выращенных в культуре крови, коагулазонегативные стафилококки отмечены в 31%, *Acinetobacter baumannii* — в 27,5%. В культурах дыхательных путей *A. baumannii* составили 33,3%, *Staphylococcus aureus* и *Klebsiella pneumoniae* — по 9,5% каждый. При этом *A. baumannii* оказалась устойчивой ко всем антибиотикам, кроме колистина.

Ряд авторов привлекает внимание к значимости *Klebsiella pneumoniae* и *Acinetobacter baumannii* у пациентов с НКИ [6, 12, 16, 24, 36, 39, 64, 65, 66]. По данным Li с соавт. (2020), среди 159 штаммов бактерий, выделенных у 102 госпитализированных пациентов с COVID-19 и вторичной бактериальной инфекцией, наиболее распространённым патогеном был *Acinetobacter baumannii* (35,8%), за которым следует *Klebsiella pneumoniae* (30,8%) [6]. По данным другого исследования, 7,4% пациентов с COVID-19 были коинфицированы карбапенем-резистентным *Acinetobacter baumannii*, при этом независимо от необходимости искусственной вентиляции легких или интубации в отделении интенсивной терапии [67]. Несмотря на терапию, летальный исход наступил у половины этих пациентов с коинфекцией.

Некоторые авторы отмечают, что, хотя общая представленность микроорганизмов у пациентов с НКИ на ИВЛ совпадает с данными, полученными у больных с ВАП-пневмонией в «доковидную» эру, распределение организмов отличается от «типичного» для ВАП, при которой чаще выявляют *Klebsiella spp.*, а *E. coli* и *P. aeruginosa* — реже [32]. А по данным Karataş M. со авт. (2021) отмечено значительное снижение количества *Enterobacteriales*, продуцирующих бета-лактамазы расширенного спектра действия (8,94%), по сравнению с образцами допандемической (20,76%) и пандемической эпохи (20,74%) ( $p = 0,001$  для обоих сравнений) у пациентов, госпитализированных в один стационар [12]. При этом *Acinetobacter baumannii* был основным возбудителем респираторных инфекций у пациентов с COVID-19 (9,76%), и это было значимо выше, чем в контрольных группах до пандемии (3,49%,  $p < 0,002$ ) и в период пандемии (3,11%,  $p < 0,001$ ).

В аспекте обсуждаемой темы важное значение имеют данные отечественных авторов о частоте и характере бактериальных инфекций у пациентов с НКИ. К сожалению, таких работ в настоящее время не так много, и они вызывают определенные методологические вопросы. В работе Павлович Н.В. с соавт. (2021) исследовался видовой состав бактериальных возбудителей внебольничных пневмоний (ВП) у пациентов Covid-19+ и Covid-19- [68]. К сожалению, в работе не отражены критерии диагноза ВП, особенно в случае коронанегативных пациентов, не указана тяжесть заболевания, отделения, в которых находились больные, в какой временной промежуток взяты образцы мокроты, что представляется важным. В исследовании показано, что частота выявления бактериальной инфекции у пациентов обеих групп составила 23,5% и 24% соответственно в августе 2020 г.,

33,5% и 17% соответственно — в декабре 2020 г. В августе в спектре возбудителей ВП преобладали пневмококки и стафилококки, а в декабре выросла частота выделения *Acinetobacter spp.* и *S. haemolyticus*. По данным авторов, «некоторые возбудители (*A. baumannii*, *S. haemolyticus*, *P. aeruginosa*, *S. maltophilia*) характеризуются полиантибиотикорезистентностью, а отдельные штаммы этих видов — панрезистентностью ко всем группам антибиотиков».

В другой работе авторы обращают внимание, что в 2020 г. по сравнению с 2019 г. штаммы, выделенные с мая по декабрь 2020 г. в инфекционном центре многопрофильного стационара г. Москвы от пациентов с диагнозом COVID-19 в сравнении с выделенными в отделениях реанимации и интенсивной терапии этого же учреждения в 2019 г., перераспределились в пользу ответственных за лёгочные осложнения: содержание штаммов *E. coli* снизилось на 20%, но увеличилось количество штаммов *K. pneumoniae* на 15%, *A. baumannii* — на 20%, количество штаммов *P. aeruginosa* снизилось незначительно [69].

Бактериальные патогены, которые обычно идентифицируют у больных НКИ, отличаются от бактерий, наиболее часто связанных с инфекцией гриппа. Это бактерии, которые обычно колонизируют носоглотку, такие как *Streptococcus pneumoniae*, *Staphylococcus aureus* и *Streptococcus pyogenes*, причём вторичная инфекция обычно возникает в первые 6 дней гриппа [2, 10, 70]. Имеющиеся данные свидетельствуют, что эти патогены редко встречаются у пациентов с COVID-19. Так, в Великобритании в период с февраля по июнь 2020 г. было зарегистрировано 160886 случаев SARS-CoV-2 и всего 1137 случаев пневмококковой инфекции (ПИ), в том числе всего 40 коинфекций с COVID-19 (0,025%) [71]. При этом, летальность была в 7,8 раза (95% ДИ, 3,8–15,8) выше у лиц с коинфекцией пневмококка и ПИ/COVID-19 по сравнению с пациентами только с ПИ. Необходимо отметить, что информативность этого исследования ограничивает то, что основным подтверждением наличия/отсутствия ПИ (использовались данные Национальных источников эпидемиологического надзора) являлось наличие бактериемии (не учитывались, например, случаи пневмококковой пневмонии).

Проведённые исследования поднимают ещё один важный вопрос о низкой результативности микробиологических исследований. Например, в исследованиях, в которых описывался метод диагностики, все сопутствующие инфекции *M. pneumoniae* диагностировались серологически посредством выявления IgM. Сам по себе это не очень специфический тест, способный привести к гипердиагностике инфекции [10]. Посев

крови и тесты на антигены в моче редко помогали в диагностике респираторной коинфекции [42]. Так, например, по данным одного из исследований, в 67% случаев выявляемая бактерия была неизвестного происхождения [9]. Кроме того, бактерии, выделенные из культур крови, были в основном связаны с загрязнением извне (например, в связи с использованием громоздких средств индивидуальной защиты) [41, 62, 66], что может привести к повторному посеву крови и ненужному использованию антибиотиков. Некоторые авторы выступают за посев крови только при подозрении, что COVID-19 не является основной клинической проблемой [41], либо на основании аномально повышенных воспалительных биомаркеров, например, уровня прокальцитонина [72]. Такой стратегии стал придерживаться ряд зарубежных клиник на более поздних фазах эпидемии [40]. При поступлении в стационар, а особенно во время длительного пребывания в отделении интенсивной терапии, когда пациенты COVID-19 подвержены риску внутрибольничных инфекций, микробиологическое тестирование и эмпирическое лечение должны проводиться, руководствуясь симптомами, признаками и параметрами воспаления.

Для врачей крайне важно знать ожидаемый спектр возбудителей сопутствующих бактериальных инфекций при COVID-19 для подбора соответствующей эффективной противомикробной терапии.

### Факторы риска бактериальной инфекции

Низкая частота бактериального коинфицирования определяет необходимость ограничения использования антибиотиков (АБ) у пациентов с НКИ, особенно на амбулаторном этапе [42].

Нередко сложно определить, каким пациентам следует назначать АБ, а каким пациентам их применение может быть нецелесообразным. Возможность идентификации вероятного бактериального возбудителя в условиях большого количества поступающих больных с НКИ, конечно, существенно ограничена, поэтому необходимо понимать и определять факторы риска развития бактериальных инфекций у госпитализированных больных с НКИ, выявлять маркеры присоединения бактериальной инфекции с целью формирования более чётких показаний для проведения антибиотикотерапии, реализации стратегии рационального использования АБ для улучшения качества и безопасности их использования.

К факторам риска развития бактериальной инфекции относят возраст старше 60 лет, дли-

тельное нахождение больных в стационаре, потребность в ИВЛ и пребывание в отделении реанимации (тяжёлое течение COVID-19), наличие хронических бактериальных инфекций (прежде всего респираторного тракта) в анамнезе, получение стероидов и/или иммуносупрессивной терапии до заболевания НКИ и/или в период терапии НКИ, хроническую почечную недостаточность с потребностью в гемодиализе [10, 26, 44, 51, 55, 64, 73, 74]. К факторам риска некоторые авторы относят также иммунодефицит, который определяют как использование химиотерапии при раке, трансплантацию костного мозга или органов, первичный иммунодефицит, плохо контролируемый ВИЧ или СПИД [75]. Необходимо учитывать повышение риска катетер-ассоциированной бактериальной инфекции у тяжёлых пациентов с НКИ в результате даже кратковременной постановки центрального катетера [76].

Обсуждая роль терапии, получаемой пациентами в стационаре по поводу НКИ, некоторые авторы подчеркивают роль стероидов и иммуносупрессивной терапии. Среди последних упоминается тоцилизумаб, блокатор рецепторов ИЛ-6, который связан с повышенным риском серьёзных инфекций по сравнению с другими иммуномодулирующими агентами у пациентов с ревматоидным артритом [28, 77]. В исследовании, проведённом в Италии, в котором оценивали пациентов с COVID-19, получавших тоцилизумаб, у 13% пациентов развились инфекции по сравнению с 4% пациентов, получавших стандартное лечение без тоцилизумаба [78]. В США количество суперинфекций было значительно выше у пациентов, получавших тоцилизумаб (54%), чем у пациентов контрольной группы (26%) [79]. Однако не все авторы подтверждают значимость тоцилизумаба, как и других иммуносупрессивных препаратов в качестве фактора риска бактериальных инфекций у больных НКИ [26, 80, 81]. При этом отмечена и значительная разница в общем уровне инфицирования между исследованиями. Так, например, в исследованиях EMPASTA и CONVASTA частота вторичных инфекций составила 38,3% и 5,2% соответственно в группах тоцилизумаба и 40,6% и 7,1% в группах без тоцилизумаба [82-83].

Необходимо учесть, что развивающаяся у таких больных бактериальная инфекция аналогична другим нозокомиальным инфекциям, характерным для медицинских учреждений, и не является специфичной для COVID-19. На основании имеющихся данных можно проводить стратификацию пациентов по риску развития у них бактериальных инфекций на протяжении всего пребывания в стационаре, что позволит снизить летальные исходы, осложнения и другие небла-

гоприятные исходы, а также определить группы больных с НКИ для возможной терапии АБ.

При наличии сомнений у врача в плане возможного бактериального ко-инфицирования возможна эмпирическая антибиотикотерапия при поступлении больного в стационар (первые 24–48 часов), но после получения данных лабораторных исследований терапия АБ должна быть пересмотрена и незамедлительно прекращена при отсутствии критериев для её назначения. Соответственно, например, молодые пациенты и пациенты без сопутствующей патологии, которым прописаны АБ при сухом кашле, лихорадке, гриппоподобных симптомах, интерстициальных инфильтратах или повышенном уровне СРБ, скорее всего, получают АБ терапию не по показаниям, а при отсутствии других данных, указывающих на необходимость их использования, терапия АБ должна приостановлена.

Учитывая чрезмерное использование АБ при НКИ целый ряд сообществ выпускает рекомендации, ограничивающие их применение при подтверждении НКИ. Рекомендации ориентируют врачей на назначение АБ только в случае доказанной бактериальной инфекции (прежде всего, речь идет об инфекции респираторного тракта). В случае эмпирического начала приема АБ они должны быть отменены, как только наличие НКИ будет подтверждено.

### Заключение

Бактериальная инфекция встречается у небольшого числа пациентов, госпитализированных по поводу COVID-19. Сегодня нет достаточно четкого ответа, являются ли бактериальные инфекции при COVID-19 напрямую связанными с SARS-CoV-2 или следствием таких факторов, как например, большое количество тяжелобольных в условиях перегруженности системы здравоохранения, проблемы соблюдения гигиены «в

красной зоне» и т. д. О возможной роли второго фактора свидетельствуют низкие показатели ко-инфекции при COVID-19, преобладание (особенно на ранних сроках) «обычных» внебольничных возбудителей. В то же время появившиеся преимущественно после первой волны инфекции данные о преобладании при вторичных бактериальных инфекциях грамотрицательных, антибиотикоустойчивых микроорганизмов может быть следствием чрезмерного нерационального использования АБ в предшествующий период.

Факторами риска развития бактериальной инфекции у пациентов с COVID-19 являются возраст старше 60 лет, длительное нахождение больных в стационаре, потребность в ИВЛ и пребывание в отделении реанимации (тяжелое течение COVID-19), наличие хронических бактериальных инфекций в анамнезе, терапия иммуносупрессантами. В случае развития бактериальной инфекции нижних дыхательных путей у пациентов, находящихся в стационаре менее 48 часов, основными возбудителями являются *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*. Лечение должно проводиться согласно рекомендациям по лечению внебольничной пневмонии. В случае развития бактериальной инфекции нижних дыхательных путей у пациентов, находящихся в стационаре более 48 часов, основными возбудителями являются *P. aeruginosa*, *Klebsiella spp.*, *S. aureus*. При отсутствии убедительных данных о бактериальной инфекции не рекомендуется начинать антибактериальную терапию, а в случае, если она была начата ранее, желательно её отменить. При подтверждении НКИ на амбулаторном этапе показаний к назначению АБ нет; если АБ были назначены ранее, то их необходимо отменить.

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

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

### ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Taubenberger JK, Morens DM. The 1918 Influenza Pandemic and Its Legacy. *Cold Spring Harb Perspect Med.* 2020;10(10):a038695. doi: 10.1101/cshperspect.a038695.
2. Rice TW, Rubinson L, Uyeki TM, Vaughn FL, John BB, Miller RR 3rd, et al. Critical illness from 2009 pandemic influenza A virus and bacterial coinfection in the United States. *Crit Care Med.* 2012;40(5):1487-98. doi: 10.1097/CCM.0b013e3182416f23.
3. Hoque MN, Akter S, Mishu ID, Islam MR, Rahman MS, Akhter M, et al. Microbial co-infections in COVID-19: Associated microbiota and underlying mechanisms of pathogenesis. *Microb Pathog.* 2021;156:104941. doi: 10.1016/j.micpath.2021.104941.
4. Clancy CJ, Nguyen MH. COVID-19, superinfections and antimicrobial development: what can we expect? *Clin Infect Dis.* 2020;ciaa524. DOI: 10.1093/cid/ciaa5246.
5. Soltani S, Faramarzi S, Zandi M, Shahbahrami R, Jafarpour A, Akhavan Rezayat S, et al. Bacterial coinfection among coronavirus disease 2019 patient groups: an updated systematic review and meta-analysis. *New Microbes New Infect.* 2021;43:100910. doi: 10.1016/j.nmni.2021.100910.

6. Li J, Wang J, Yang Y, Cai P, Cao J, Cai X, et al. Etiology and antimicrobial resistance of secondary bacterial infections in patients hospitalized with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective analysis. *Antimicrob Resist Infect Control*. 2020;9(1):153. doi: 10.1186/s13756-020-00819-1
7. Chen N, Zhou M, Dong X, Qu J, Gong F, Han Y, et al. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *Lancet*. 2020;395(10223):507-513. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30211-7
8. Goncalves Mendes Neto A, Lo KB, Wattoo A, Salacup G, Pelayo J, DeJoy R 3rd, et al. Bacterial infections and patterns of antibiotic use in patients with COVID-19. *J Med Virol*. 2021;93(3):1489-1495. doi: 10.1002/jmv.26441
9. Russell CD, Fairfield CJ, Drake TM, Turtle L, Seaton RA, Wootton DG, et al. Co-infections, secondary infections, and antimicrobial use in patients hospitalised with COVID-19 during the first pandemic wave from the ISARIC WHO CCP-UK study: a multicentre, prospective cohort study. *Lancet Microbe*. 2021;2(8):e354-e365. doi: 10.1016/S2666-5247(21)00090-2
10. Lansbury L, Lim B, Baskaran V, Lim WS. Co-infections in people with COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *J Infect*. 2020;81(2):266-275. doi: 10.1016/j.jinf.2020.05.046
11. Miao Q, Ma Y, Ling Y, Jin W, Su Y, Wang Q, et al. Evaluation of superinfection, antimicrobial usage, and airway microbiome with metagenomic sequencing in COVID-19 patients: A cohort study in Shanghai. *J Microbiol Immunol Infect*. 2021;54(5):808-815. doi: 10.1016/j.jmii.2021.03.015
12. Karataş M, Yaşar-Duman M, Tünger A, Çilli F, Aydemir Ş, Özenci V. Secondary bacterial infections and antimicrobial resistance in COVID-19: comparative evaluation of pre-pandemic and pandemic-era, a retrospective single center study. *Ann Clin Microbiol Antimicrob*. 2021;20(1):51. doi: 10.1186/s12941-021-00454-7
13. Lehmann CJ, Pho MT, Pitrak D, Ridgway JP, Pettit NN. Community-acquired Coinfection in Coronavirus Disease 2019: A Retrospective Observational Experience. *Clin Infect Dis*. 2021;72(8):1450-1452. doi: 10.1093/cid/ciaa902
14. Rodríguez-Baño J, Rossolini GM, Schultsz C, Tacconelli E, Murthy S, Ohmagari N, et al. Key considerations on the potential impacts of the COVID-19 pandemic on antimicrobial resistance research and surveillance. *Trans R Soc Trop Med Hyg*. 2021;115(10):1122-1129. doi: 10.1093/trstmh/tra048
15. Karaba SM, Jones G, Helsel T, Smith LL, Avery R, Dzintars K, et al. Prevalence of Co-infection at the Time of Hospital Admission in COVID-19 Patients, A Multicenter Study. *Open Forum Infect Dis*. 2020;8(1):ofaa578. doi: 10.1093/ofid/ofaa578
16. Vijay S, Bansal N, Rao BK, Veeraraghavan B, Rodrigues C, Wattal C, et al. Secondary Infections in Hospitalized COVID-19 Patients: Indian Experience. *Infect Drug Resist*. 2021;14:1893-1903. doi: 10.2147/IDR.S299774
17. Wang L, Amin AK, Khanna P, Aali A, McGregor A, Bassett P, et al. An observational cohort study of bacterial co-infection and implications for empirical antibiotic therapy in patients presenting with COVID-19 to hospitals in North West London. *J Antimicrob Chemother*. 2021;76(3):796-803. doi: 10.1093/jac/dkaa475
18. Lardaro T, Wang AZ, Bucca A, Croft A, Globber N, Holt DB, et al. Characteristics of COVID-19 patients with bacterial coinfection admitted to the hospital from the emergency department in a large regional healthcare system. *J Med Virol*. 2021;93(5):2883-2889. doi: 10.1002/jmv.26795
19. Coenen S, de la Court JR, Buis DTP, Meijboom LJ, Schade RP, Visser CE, et al. Low frequency of community-acquired bacterial co-infection in patients hospitalized for COVID-19 based on clinical, radiological and microbiological criteria: a retrospective cohort study. *Antimicrob Resist Infect Control*. 2021;10(1):155. doi: 10.1186/s13756-021-01024-4
20. Zhu X, Ge Y, Wu T, Zhao K, Chen Y, Wu B, et al. Co-infection with respiratory pathogens among COVID-2019 cases. *Virus Res*. 2020;285:198005. doi: 10.1016/j.virusres.2020.198005
21. Seaton RA, Gibbons CL, Cooper L, Malcolm W, McKinney R, Dundas S, et al. Survey of antibiotic and antifungal prescribing in patients with suspected and confirmed COVID-19 in Scottish hospitals. *J Infect*. 2020;81(6):952-960. doi: 10.1016/j.jinf.2020.09.024
22. *Could Efforts to Fight the Coronavirus Lead to Overuse of Antibiotics?* Issue Brief. Washington DC: Pew Charitable Trust; 2021.
23. d'Humières C, Patrier J, Lortat-Jacob B, Tran-Dinh A, Chemali L, Maataoui N, et al. Two original observations concerning bacterial infections in COVID-19 patients hospitalized in intensive care units during the first wave of the epidemic in France. *PLoS One*. 2021;16(4):e0250728. doi: 10.1371/journal.pone.0250728
24. Asmarawati TP, Rosyid AN, Suryantoro SD, Mahdi BA, Windradi C, Wulaningrum PA, et al. The clinical impact of bacterial co-infection among moderate, severe and critically ill COVID-19 patients in the second referral hospital in Surabaya. *F1000Res*. 2021;10:113. doi: 10.12688/f1000research.31645.2
25. Nori P, Cowman K, Chen V, Bartash R, Szymczak W, Madaline T, et al. Bacterial and fungal coinfections in COVID-19 patients hospitalized during the New York City pandemic surge. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2021;42(1):84-88. doi: 10.1017/ice.2020.368
26. Kubin CJ, McConville TH, Dietz D, Zucker J, May M, Nelson B, et al. Characterization of Bacterial and Fungal Infections in Hospitalized Patients With Coronavirus Disease 2019 and Factors Associated With Health Care-Associated Infections. *Open Forum Infect Dis*. 2021;8(6):ofab201. doi: 10.1093/ofid/ofab201
27. Bahceci I, Yildiz IE, Duran OF, Soztanaci US, Kirdi Harbawi Z, Senol FF, et al. Secondary Bacterial Infection Rates Among Patients With COVID-19. *Cureus*. 2022;14(2):e22363. doi: 10.7759/cureus.22363
28. Shah R, Shah J, Gohil J, Revathi G, Surani S. Secondary Infections in Patients with COVID-19 Pneumonia Treated with Tocilizumab Compared to Those Not Treated with Tocilizumab: A Retrospective Study at a Tertiary Hospital in Kenya. *Int J Gen Med*. 2022;15:2415-2425. doi: 10.2147/IJGM.S356547
29. Valik JK, Hedberg P, Holmberg F, van der Werff SD, Naucélér P. Impact of the COVID-19 pandemic on the incidence and mortality of hospital-onset bloodstream infection: a cohort study. *BMJ Qual Saf*. 2022;31(5):379-382. doi: 10.1136/bmjqs-2021-014243

30. Sturdy A, Basarab M, Cotter M, Hager K, Shakespeare D, Shah N, et al. Severe COVID-19 and healthcare-associated infections on the ICU: time to remember the basics? *J Hosp Infect.* 2020;105(4):593-595. doi: 10.1016/j.jhin.2020.06.027
31. Youngs J, Wyncoll D, Hopkins P, Arnold A, Ball J, Bicanic T. Improving antibiotic stewardship in COVID-19: Bacterial co-infection is less common than with influenza. *J Infect.* 2020;81(3):e55-e57. doi: 10.1016/j.jinf.2020.06.056
32. Dhesi Z, Enne VI, Brealey D, Livermore DM, High J, Russell C, et al. Organisms causing secondary pneumonia in COVID-19 patients in 5 UK ICUs as detected with the FilmArray test. *medRxiv.* 2020.06.22.20131573. doi: 10.1101/2020.06.22.20131573
33. Van Laethem J, Wuyts S, Van Laere S, Koulalis J, Colman M, Moretti M, et al. Antibiotic prescriptions in the context of suspected bacterial respiratory tract superinfections in the COVID-19 era: a retrospective quantitative analysis of antibiotic consumption and identification of antibiotic prescription drivers. *Intern Emerg Med.* 2022;17(1):141-151. doi: 10.1007/s11739-021-02790-0
34. Buehler PK, Zinkernagel AS, Hofmaenner DA, Wendel Garcia PD, Acevedo CT, Gómez-Mejía A, et al. Bacterial pulmonary superinfections are associated with longer duration of ventilation in critically ill COVID-19 patients. *Cell Rep Med.* 2021;2(4):100229. doi: 10.1016/j.xcrm.2021.100229
35. Vaughn VM, Gandhi TN, Petty LA, Patel PK, Prescott HC, Malani AN, et al. Empiric Antibacterial Therapy and Community-onset Bacterial Coinfection in Patients Hospitalized With Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): A Multi-hospital Cohort Study. *Clin Infect Dis.* 2021;72(10):e533-e541. doi: 10.1093/cid/ciaa1239
36. Suranadi IW, Sucandra IMAK, Fatmawati NND, Wisnawa ADF. A Retrospective Analysis of the Bacterial Infections, Antibiotic Use, and Mortality Predictors of COVID-19 Patients. *Int J Gen Med.* 2022;15:3591-3603. doi: 10.2147/IJGM.S351180
37. Rajni E, Garg VK, Bacchani D, Sharma R, Vohra R, Mamoria V, et al. Prevalence of Bloodstream Infections and their Etiology in COVID-19 Patients Admitted in a Tertiary Care Hospital in Jaipur. *Indian J Crit Care Med.* 2021;25(4):369-373. doi: 10.5005/jp-journals-10071-23781
38. Grasselli G, Scaravilli V, Mangioni D, Scudeller L, Alagna L, Bartoletti M, et al. Hospital-Acquired Infections in Critically Ill Patients With COVID-19. *Chest.* 2021;160(2):454-465. doi: 10.1016/j.chest.2021.04.002
39. Khurana S, Singh P, Sharad N, Kiro VV, Rastogi N, Lathwal A, et al. Profile of co-infections & secondary infections in COVID-19 patients at a dedicated COVID-19 facility of a tertiary care Indian hospital: Implication on antimicrobial resistance. *Indian J Med Microbiol.* 2021;39(2):147-153. doi: 10.1016/j.ijmmb.2020.10.014
40. Karami Z, Knoop BT, Dofferhoff ASM, Blaauw MJT, Janssen NA, van Apeldoorn M, et al. Few bacterial co-infections but frequent empiric antibiotic use in the early phase of hospitalized patients with COVID-19: results from a multicentre retrospective cohort study in The Netherlands. *Infect Dis (Lond).* 2021;53(2):102-110. doi: 10.1080/23744235.2020.1839672
41. Hughes S, Troise O, Donaldson H, Mughal N, Moore LSP. Bacterial and fungal coinfection among hospitalized patients with COVID-19: a retrospective cohort study in a UK secondary-care setting. *Clin Microbiol Infect.* 2020;26(10):1395-1399. doi: 10.1016/j.cmi.2020.06.025.
42. Garcia-Vidal C, Sanjuan G, Moreno-García E, Puerta-Alcalde P, Garcia-Pouton N, Chumbita M, et al. Incidence of co-infections and superinfections in hospitalized patients with COVID-19: a retrospective cohort study. *Clin Microbiol Infect.* 2021;27(1):83-88. doi: 10.1016/j.cmi.2020.07.041
43. Stevenson DR, Sahemey M, Cevallos Morales J, Martín-Lázaro J, Buchanan R, Serafino Wani R. Improving Antimicrobial Stewardship in Critically-Ill Patients with COVID-19. *Clin Infect Dis.* 2021;72(11):e926. doi: 10.1093/cid/ciaa1559
44. Lingscheid T, Lippert LJ, Hillus D, Krus T, Thibeault C, Helbig ET, et al. Characterization of antimicrobial use and co-infections among hospitalized patients with COVID-19: a prospective observational cohort study. *Infection.* 2022;50(6):1441-1452. doi: 10.1007/s15010-022-01796-w
45. Baskaran V, Lawrence H, Lansbury LE, Webb K, Safavi S, Zainuddin NI, et al. Co-infection in critically ill patients with COVID-19: an observational cohort study from England. *J Med Microbiol.* 2021;70(4):001350. doi: 10.1099/jmm.0.001350
46. Chong WH, Saha BK, Ananthakrishnan Ramani, Chopra A. State-of-the-art review of secondary pulmonary infections in patients with COVID-19 pneumonia. *Infection.* 2021;49(4):591-605. doi: 10.1007/s15010-021-01602-z
47. Bhatraju PK, Ghassemieh BJ, Nichols M, Kim R, Jerome KR, Nalla AK, et al. Covid-19 in Critically Ill Patients in the Seattle Region - Case Series. *N Engl J Med.* 2020;382(21):2012-2022. doi: 10.1056/NEJMoa2004500
48. Zhou F, Yu T, Du R, Fan G, Liu Y, Liu Z, et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet.* 2020;395(10229):1054-1062. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30566-3.
49. Magnasco L, Mikulska M, Giacobbe DR, Taramasso L, Vena A, Dentone C, et al. Spread of Carbapenem-Resistant Gram-Negatives and *Candida auris* during the COVID-19 Pandemic in Critically Ill Patients: One Step Back in Antimicrobial Stewardship? *Microorganisms.* 2021;9(1):95. doi: 10.3390/microorganisms9010095
50. Chertow DS, Memoli MJ. Bacterial coinfection in influenza: a grand rounds review. *JAMA.* 2013;309(3):275-82. doi: 10.1001/jama.2012.194139
51. Cataño-Correa JC, Cardona-Arias JA, Porras Mancilla JP, García MT. Bacterial superinfection in adults with COVID-19 hospitalized in two clinics in Medellín-Colombia, 2020. *PLoS One.* 2021;16(7):e0254671. doi: 10.1371/journal.pone.0254671
52. Adebisi YA, Alaran AJ, Okereke M, Oke GI, Amos OA, Olaoye OC, et al. COVID-19 and Antimicrobial Resistance: A Review. *Infect Dis (Auckl).* 2021;14:11786337211033870. doi: 10.1177/11786337211033870
53. Gu S, Chen Y, Wu Z, Chen Y, Gao H, Lv L, et al. Alterations of the Gut Microbiota in Patients With Coronavirus Disease 2019 or H1N1 Influenza. *Clin Infect Dis.* 2020;71(10):2669-2678. doi: 10.1093/cid/ciaa709
54. Musuuza JS, Watson L, Parmasad V, Putman-Buehler N, Christensen L, Safdar N. Prevalence and outcomes of co-infection and superinfection with SARS-CoV-2 and other pathogens: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One.* 2021;16(5):e0251170. doi: 10.1371/journal.pone.0251170

55. He S, Liu W, Jiang M, Huang P, Xiang Z, Deng D, et al. Clinical characteristics of COVID-19 patients with clinically diagnosed bacterial co-infection: A multi-center study. *PLoS One*. 2021;16(4):e0249668. doi: 10.1371/journal.pone.0249668
56. Bhatt PJ, Shiao S, Brunetti L, Xie Y, Solanki K, Khalid S, et al. Risk Factors and Outcomes of Hospitalized Patients With Severe Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) and Secondary Bloodstream Infections: A Multicenter Case-Control Study. *Clin Infect Dis*. 2021;72(12):e995-e1003. doi: 10.1093/cid/ciaa1748
57. Clancy CJ, Schwartz IS, Kula B, Nguyen MH. Bacterial Superinfections Among Persons With Coronavirus Disease 2019: A Comprehensive Review of Data From Postmortem Studies. *Open Forum Infect Dis*. 2021;8(3):ofab065. doi: 10.1093/ofid/ofab065
58. Westblade LF, Simon MS, Satlin MJ. Bacterial Coinfections in Coronavirus Disease 2019. *Trends Microbiol*. 2021;29(10):930-941. doi: 10.1016/j.tim.2021.03.018
59. Ruiz-Bastián M, Falces-Romero I, Ramos-Ramos JC, de Pablos M, García-Rodríguez J; SARS-CoV-2 Working Group. Bacterial co-infections in COVID-19 pneumonia in a tertiary care hospital: Surfing the first wave. *Diagn Microbiol Infect Dis*. 2021;101(3):115477. doi: 10.1016/j.diagmicrobio.2021.115477
60. Ansari S, Hays JP, Kemp A, Okechukwu R, Murugaiyan J, Ekwanzala MD, et al. The potential impact of the COVID-19 pandemic on global antimicrobial and biocide resistance: an AMR Insights global perspective. *JAC Antimicrob Resist*. 2021;3(2):dlab038. doi: 10.1093/jacamr/dlab038
61. Fu Y, Yang Q, Xu M, Kong H, Chen H, Fu Y, et al. Secondary Bacterial Infections in Critical Ill Patients With Coronavirus Disease 2019. *Open Forum Infect Dis*. 2020;7(6):ofaa220. doi: 10.1093/ofid/ofaa220
62. Rothe K, Feihl S, Schneider J, Wallnöfer F, Wurst M, Lukas M, et al. Rates of bacterial co-infections and antimicrobial use in COVID-19 patients: a retrospective cohort study in light of antibiotic stewardship. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2021;40(4):859-869. doi: 10.1007/s10096-020-04063-8
63. May M, Chang M, Dietz D, Shoucri S, Laracy J, Sobieszczyk ME, et al. *Antimicrob Agents Chemother*. 2021;65(4):e02167-20. doi: 10.1128/AAC.02167-20
64. Chen S, Zhu Q, Xiao Y, Wu C, Jiang Z, Liu L, et al. Clinical and etiological analysis of co-infections and secondary infections in COVID-19 patients: An observational study. *Clin Respir J*. 2021;15(7):815-825. doi: 10.1111/crj.13369
65. Nasir N, Rehman F, Omair SF. Risk factors for bacterial infections in patients with moderate to severe COVID-19: A case-control study. *J Med Virol*. 2021;93(7):4564-4569. doi: 10.1002/jmv.27000
66. Cultrera R, Barozzi A, Libanore M, Marangoni E, Pora R, Quarta B, et al. Co-Infections in Critically Ill Patients with or without COVID-19: A Comparison of Clinical Microbial Culture Findings. *Int J Environ Res Public Health*. 2021;18(8):4358. doi: 10.3390/ijerph18084358
67. Abdollahi A, Aliramezani A, Salehi M, Norouzi Shadahi M, Ghourchian S, Douraghi M. Co-infection of ST2IP carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii* with SARS-CoV-2 in the patients admitted to a Tehran tertiary referral hospital. *BMC Infect Dis*. 2021;21(1):927. doi: 10.1186/s12879-021-06642-2
68. Павлович Н.В., Цимбалистова М.В., Аронова Н.В., Анисимова А.С., Водопьянов С.О., Водопьянов А.С., и др. Внебольничные пневмонии бактериальной этиологии и спектр чувствительности возбудителей к антибиотикам у коронапозитивных и коронанегативных больных г. Ростова-на-Дону. *Антибиотики и Химиотерапия*. 2021;66(1-2):26-32. doi: 10.37489/0235-2990-2021-66-1-2-26-32
69. Эсауленко Н.Б., Ткаченко О.В. Изменение чувствительности бактериальной флоры у больных COVID-19. Результаты собственных исследований. *Клиническая лабораторная диагностика*. 2021;66(54):80. eLIBRARY ID: 45607901
70. Klein EY, Monteforte B, Gupta A, Jiang W, May L, Hsieh YH, et al. The frequency of influenza and bacterial coinfection: a systematic review and meta-analysis. *Influenza Other Respir Viruses*. 2016;10(5):394-403. doi: 10.1111/irv.12398
71. Amin-Chowdhury Z, Aiano F, Mensah A, Sheppard CL, Litt D, Fry NK, et al. Impact of the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Pandemic on Invasive Pneumococcal Disease and Risk of Pneumococcal Coinfection With Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2): Prospective National Cohort Study, England. *Clin Infect Dis*. 2021;72(5):e65-e75. doi: 10.1093/cid/ciaa1728
72. Hu R, Han C, Pei S, Yin M, Chen X. Procalcitonin levels in COVID-19 patients. *Int J Antimicrob Agents*. 2020;56(2):106051. doi: 10.1016/j.ijantimicag.2020.106051
73. Langford BJ, So M, Raybardhan S, Leung V, Westwood D, MacFadden DR, et al. Bacterial co-infection and secondary infection in patients with COVID-19: a living rapid review and meta-analysis. *Clin Microbiol Infect*. 2020;26(12):1622-1629. doi: 10.1016/j.cmi.2020.07.016
74. Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Временные методические рекомендации. Версия 15. (22.02.2022).
75. Sieswerda E, de Boer MGJ, Bonten MMJ, Boersma WG, Jonkers RE, Aleva RM, et al. Recommendations for antibacterial therapy in adults with COVID-19 - an evidence based guideline. *Clin Microbiol Infect*. 2021;27(1):61-66. doi: 10.1016/j.cmi.2020.09.041
76. Lucien MAB, Canarie MF, Kilgore PE, Jean-Denis G, Fénélon N, Pierre M, et al. Antibiotics and antimicrobial resistance in the COVID-19 era: Perspective from resource-limited settings. *Int J Infect Dis*. 2021;104:250-254. doi: 10.1016/j.ijid.2020.12.087
77. Pawar A, Desai RJ, Solomon DH, Santiago Ortiz AJ, Gale S, Bao M, et al. Risk of serious infections in tocilizumab versus other biologic drugs in patients with rheumatoid arthritis: a multidatabase cohort study. *Ann Rheum Dis*. 2019;78(4):456-464. doi: 10.1136/annrheumdis-2018-214367
78. Guaraldi G, Meschiari M, Cozzi-Lepri A, Milic J, Tonelli R, Menozzi M, et al. Tocilizumab in patients with severe COVID-19: a retrospective cohort study. *Lancet Rheumatol*. 2020;2(8):e474-e484. doi: 10.1016/S2665-9913(20)30173-9
79. Somers EC, Eschenauer GA, Troost JP, Golob JL, Gandhi TN, Wang L, et al. Tocilizumab for Treatment of Mechanically Ventilated Patients With COVID-19. *Clin Infect Dis*. 2021;73(2):e445-e454. doi: 10.1093/cid/ciaa954
80. Tleyjeh IM, Kashour Z, Riaz M, Hassett L, Veiga VC, Kashour T. Efficacy and safety of tocilizumab in COVID-19 patients: a living systematic review and meta-analysis, first update. *Clin Microbiol Infect*. 2021;27(8):1076-1082. doi: 10.1016/j.cmi.2021.04.019

81. Group TWREAFc-TRW. Association between administration of IL-6 antagonists and mortality among patients hospitalized for COVID-19 A meta-analysis. *JAMA*. 2021;326(6):499–518. doi:10.1001/jama.2021.11330
82. Salama C, Han J, Yau L, Reiss WG, Kramer B, Neidhart JD, et al Tocilizumab in Patients Hospitalized with Covid-19 Pneumonia. *N Engl J Med*. 2021;384(1):20-30. doi: 10.1056/NEJMoa2030340
83. Rosas IO, Bräu N, Waters M, Go RC, Hunter BD, Bhagani S, et al. Tocilizumab in Hospitalized Patients with Severe Covid-19 Pneumonia. *N Engl J Med*. 2021;384(16):1503-1516. doi: 10.1056/NEJMoa2028700

#### Информация об авторах

**Кароли Нина Анатольевна**, д.м.н., профессор кафедры госпитальной терапии лечебного факультета, ФГБОУ ВО «Саратовский государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского» Минздрава России, Саратов, Россия. E-mail: nina.karoli.73@gmail.com. ORCID: 0000-0002-7464-826X.

**Ребров Андрей Петрович**, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой госпитальной терапии лечебного факультета, ФГБОУ ВО «Саратовский государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского» Минздрава России, Саратов, Россия. E-mail: andreyrebrov@yandex.ru. ORCID: 0000-0002-3463-7734.

#### Information about authors

**Nina A. Karoli**, Dr. Sci. (Med.), professor of hospital therapy department, Saratov State Medical University n.a. V.I. Razumovsky, Saratov, Russia. E-mail: nina.karoli.73@gmail.com. orcid.org/0000-0002-7464-826X.

**Andrey P. Rebrov**, Dr. Sci. (Med.), professor, head of hospital therapy department, Saratov State Medical University n.a. V.I. Razumovsky, Saratov, Russia. E-mail: andreyrebrov@yandex.ru. ORCID: 0000-0002-3463-7734.

Получено / Received: 12.12.2022

Принято к печати / Accepted: 30.12.2022

© Коллектив авторов, 2023  
DOI: 10.21886/2712-8156-2023-4-1-40-45

## ПРОБЛЕМА КОМОРБИДНОСТИ ПРИ ЗАБОЛЕВАНИЯХ ЖЕЛУДОЧНО-КИШЕЧНОГО ТРАКТА У ЖЕНЩИН: ПУТИ РЕШЕНИЯ

Е.Н. Веселова, А.М. Асланов, Ю.Ю. Чеботарева, Е.Е. Алексеев, С.Б. Ковтуненко

ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России, Ростов-на-Дону, Россия

В статье представлен обзор литературы, связанный с проблемами желудочно-кишечного тракта в гинекологической практике. Жалобы со стороны органов пищеварения взаимосвязаны с дисбиозом влагалища, нарушением становления менструального цикла. Рассматриваются основные жалобы, предъявляемые женщинами при заболеваниях женской половой сферы, причины их возникновения и меры по устранению этих жалоб.

**Ключевые слова:** обзор, гинекология, болевой синдром, гастроэнтерология, органы пищеварения

**Для цитирования:** Веселова Е.Н., Асланов А.М., Чеботарева Ю.Ю., Алексеев Е.Е., Ковтуненко С.Б. Проблема коморбидности при заболеваниях желудочно-кишечного тракта у женщин: пути решения. *Южно-Российский журнал терапевтической практики*. 2023;4(1):40-45. DOI: 10.21886/2712-8156-2023-4-1-40-45

**Контактное лицо:** Елена Николаевна Веселова, doctorveselova@yandex.ru

## THE PROBLEM OF COMORBIDITY IN DISEASES OF THE GASTROINTESTINAL TRACT IN WOMEN: SOLUTIONS

Ye.N. Veselova, A.M. Aslanov, YU.YU. Chebotareva, Ye.Ye. Alekseyev, S.B. Kovtunenکو

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

The article presents a review of the literature related to the problems of the gastrointestinal tract in gynecological practice. Complaints from the digestive organs are interrelated with vaginal dysbiosis, a violation of the formation of the menstrual cycle. The main complaints presented by women with diseases of the female genital sphere, the causes of their occurrence and measures to eliminate these complaints are considered.

**Keywords:** review, gynecology, pain syndrome, gastroenterology, digestive organs

**For citation:** Veselova Ye.N., Aslanov A.M., Chebotareva YU.YU., Alekseyev Ye.Ye., Kovtunenکو S.B. The problem of comorbidity in diseases of the gastrointestinal tract in women: solutions. *South Russian Journal of Therapeutic Practice*. 2023;4(1):40-45. DOI: 10.21886/2712-8156-2023-4-1-40-45

**Corresponding author:** Elena N. Veselova, doctorveselova@yandex.ru

### Введение

На состояние репродуктивной системы женщины оказывают определённое влияние экстрагенитальные заболевания, особенно заболевания желудочно-кишечного тракта [1]. Часто они взаимосвязаны с дисбиозом влагалища, нарушением становления менструального цикла [2, 3]. У девушек-подростков, страдающих олигоменореей, синдромом формирующихся поликистозных яичников, с высокой частотой выявляется хронический гастродуоденит [4]. Кроме того, в период полового созревания у девушек нередко отмечается олигоменорея и гастродуо-

денит на фоне микроэлементоза [5]. У девушек-подростков с эрозивным гастродуоденитом возможно раннее формирование поликистозных яичников, клиническими признаками которого являются угревая сыпь, гирсутизм, а биохимическими — повышение уровня тестостерона [4]. Особо важно учитывать коморбидные состояния в ситуациях, когда перед акушером-гинекологом стоит задача прегравидарной подготовки женщины с любой экстрагенитальной патологией, включая заболевания желудочно-кишечного тракта [4].

**Цель исследования** — на основании данных литературы проанализировать основные

жалобы со стороны желудочно-кишечного тракта, предъявляемые женщинами при заболеваниях женской половой сферы, причины их возникновения и меры по устранению этих жалоб.

### Материалы и методы

Проанализированы литературные источники с 2004 по 2020 гг., в которых описываются характеристика и связь гастроэнтерологической симптоматики у гинекологических больных. В исследование были включены научные работы (n=34) из ведущих наукометрических баз данных («PubMed», «Google Scholar», «ELibrary.Ru»). Проводили отбор статей в соответствии с поставленной целью, сбор и анализ данных с последующими выводами.

### Результаты

В настоящее время обсуждается, что микробиота желудочно-кишечного тракта и её метаболиты влияют на течение хронической сердечной недостаточности (ХСН) [6]. Хотелось бы подчеркнуть, что кишечной микробиоте принадлежит ключевая роль в становлении иммунитета, процессах пищеварения, метаболизма, детоксикации, синтезе витаминов и бактериальной устойчивости [7]. Значимое влияние на микробную композицию в кишечнике оказывают регион проживания, особенности пищевого рациона, физическая активность, приём тех или иных лекарственных препаратов, возраст и пол [8, 9]. Так, последними авторами описан процесс ремоделирования микрофлоры кишечника во время беременности, которое было изучено с помощью геномного анализа на основе 16S ДНК [9]. Выявлено снижение риска спонтанных преждевременных родов и преэклампсии при использовании пробиотического питания [10, 11].

Интересно, что вагинит часто обусловлен особенностями кишечной микробиоты [12, 13], которая в настоящее время является главным триггером воспалительных гинекологических заболеваний, а также участником коинфицирования [13].

Дисбаланс кишечного и влагалищного микробиоценоза может быть фактором развития рака шейки матки [13]. При таком состоянии часто регистрируется невынашивание, внематочная беременность, хронический болевой синдром, метроэндометрит [14]. Существуют микробиологические взаимодействия вагиналь-

ного и кишечного биоценозов у пациенток с вагинитом и несовершеннолетних с дисфункцией яичников [15].

Микробиота кишечника динамически меняет состав в течение трёх триместров гестации. В первом триместре для неё характерен обычный характер здоровой женщины. Однако в третьем триместре разнообразие кишечной микробиоты сокращается, что связано с физиологическим ростом колоний протеобактерий [9]. Рост последних приводит к повышению в крови уровня глюкозы, лептина и холестерина, увеличению массы тела и развитию инсулинрезистентности. Однако, это физиологический адаптивный механизм, связанный с метаболическими потребностями плода [16].

При переносе кишечных бактерий женщин на третьем триместре беременности безмикробным мышам у крыс формировался метаболический синдром. Авторы не обнаружили взаимосвязи между изменениями микрофлоры и приёмом пробиотиков, приёмом антибиотиков, количеством предыдущих беременностей, состоянием здоровья беременной [9]. Это свидетельствует о том, что динамические процессы кишечной микробиоты во время беременности имеют физиологическое влияние на процесс адаптации.

Важный путь, по которому кишечные микробы и их метаболиты взаимодействуют с ЦНС, включает клетки, составляющие эндокринную систему кишечника [17]. Энтероэндокринные клетки расположены между эпителиальными клетками кишечника по всей длине кишечника и способны выделять различные типы молекул, которые могут попадать в системный кровоток и влиять на пути регуляции ЦНС. 5-гидрокситриптамин или серотонин (5-НТ), основной гормон, регулирующий моторику и секрецию желудочно-кишечного тракта, вырабатывается энтерохромаффинными клетками и хранится в этих клетках и кишечных нейронах, а также в ЦНС. Большинство молекул, участвующих в передаче нейроэндокринных сигналов по оси мозг-кишечник-микробиота, происходят из метаболизма пищи кишечной микробиотой, как в случае с триптофаном, предшественником нейротрансмиттера 5-НТ [18].

Диета, лекарства, инфекции, острые и хронические заболевания матери, недоношенность и стресс входят в число факторов, которые смещают микробиоту матери от её нормального статуса и влияют на мозг потомства, иммунную систему и развитие гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси. При этом питание является одним из основных факторов, обуславливающих разнообразия и избытка кишечной микробиоты. Недостаточное потребление ма-

кронутриентов или микронутриентов во время беременности вызывает изменение микробиоты матери и плохим нейркогнитивным исходом у потомства [19, 20].

Одним из наиболее распространённых дисбалансов потребления макроэлементов во время беременности является потребление продуктов с высоким содержанием жиров. Избыточный вес матери был связан у плода с повышенным риском неблагоприятных последствий для развития нервной системы. У грызунов потребление диеты с высоким содержанием жиров или западной диеты до и во время беременности ухудшал состав микробиоты матери и потомства [21]. Однако диета с высоким содержанием жиров до и во время беременности ухудшает пластичность материнской гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси и реакцию гипоталамических генов потомства на стресс [22]. Вышеописанные результаты исследования беременных женщин с высоким содержанием жиров в рационе свидетельствуют о роли микробиоты кишечника в программировании мозга.

Известно, что бактерии, обитающие в нашей толстой кишке, продуцируют комплекс витаминов группы В, включая фолиевую кислоту [23]. Секреция фолатов в печени коррелирует с содержанием фолиевой кислоты в пище и не зависит от процессов ее синтеза в толстой кишке [24].

Пищевые компоненты, напрямую влияющие на качественно-количественный состав микробиоты, представлены пребиотиками и пробиотиками. Имеется ряд положительных эффектов этих компонентов на мозг потомства и развитие иммунитета<sup>1</sup>.

Пребиотики способствуют росту полезных бактерий. Показано, что добавление инулина к рациону с высоким содержанием жиров у беременных мышей устраняло негативное метаболическое воздействие диеты с высоким содержанием жиров на потомство<sup>2</sup>.

Важным аспектом коморбидных состояний гинекологии являются особенности болевого синдрома, что определяется в первую очередь характером иннервации тазовых органов.

С учётом того, что в области таза количество нервных ганглиев невелико, болевые импульсы недостаточно дифференцируются в ЦНС. У пациенток с болями в животе, особенно внизу живота, следует учитывать и индивидуальный порог болевой чувствительности. Иннервацию органов таза осуществляет вегетативная нервная система. Локализацию висцеральной боли в брюшной полости сложно установить, так как сенсорные импульсы сразу от нескольких органов поступают в один и тот же сегмент спинного мозга, из-за этого висцеральная боль в брюшной полости локализована нечетко.

Известно три проводящих пути, передающих сенсорную информацию от органов таза. Первый — парасимпатические нервы (S2, S3, S4). Они передают сенсорную информацию в спинной мозг через подчревное сплетение от многих органов, а именно треугольник мочевого пузыря, нижние отделы мочеточника, кардинальные связки, ректосигмоидальный отдел, верхнюю треть влагалища, шейку матки, нижний сегмент матки, заднюю часть уретры, дорсальную поверхность наружных половых органов. В связи с этим боли приходится дифференцировать между половыми органами, ректосигмоидальным отделом толстого кишечника, мочевыводящими путями. Второй путь — симпатические нервы (Th11, Th12, L1), передающие импульсы в спинной мозг через подчревное и нижнее брыжеечное сплетения от верхней части мочевого пузыря, червеобразный отросток, слепую кишку, терминальную часть толстой кишки дна матки, проксимальную часть фаллопиевой трубы, широкие маточные связки. Здесь боль могут вызывать помимо женских половых органов, правые отделы толстого кишечника, включая аппендикс, и терминальные отделы толстой кишки, верхняя часть мочевого пузыря. Третий путь — верхнее брыжеечное сплетение (Th5-Th11) осуществляет передачу импульсов в спинной мозг от яичников, латеральной части маточных труб, верхней части мочеточников.

## Обсуждение

При болевом синдроме очень важен детальный сбор анамнеза: уточнение остроты и характера боли, пути иррадиации, наличие вегетативных реакций, сопутствующей симптоматики (лихорадочное состояние, рвота, кровотечение). Необходимо уточнить связь болей с менструальным циклом, возможной беременностью. Тупой или ноющий характер боли более характерен для воспалительного процесса. Выяснение продолжительности и частоты болевых

<sup>1</sup> Асланов А.М. Возрастные и гендерные особенности свободно-радикального окисления и гормональной регуляции у больных острой и хронической формой желчнокаменной болезни. Диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук / Ростовский государственный медицинский университет. Ростов-на-Дону, 2017. ID: 29874032.

<sup>2</sup> Веселова Е.Н., Ковтуненко С.Б., Гаврилюков В.А., Евтушенко Б.Е. Наиболее распространенные гастроэнтерологические проблемы при беременности // Сборник статей XIII конференции первичного звена здравоохранения Юга России. 2019. С. 117.

приступов позволяет установить, какое течение заболевания имеет место — острое либо хроническое рецидивирующее. Целесообразно проведение диагностических проб, включающих общий анализ крови: лейкоцитоз с нейтрофильным сдвигом влево и ускорение СОЭ свидетельствуют о воспалительном процессе, изменения в общем анализе мочи (лейкоцитурия, протеинурия, бактериурия) указывают на вовлечение в процесс мочевыводящих путей. Тест на беременность зачастую является определяющим в постановке диагноза. УЗИ органов малого таза необходимо для выявления объёмных образований (эктопической или нормальной беременности, опухолей матки и придатков, кистозных образований). Посев цервикальной слизи показан при подозрении на воспалительные заболевания определением чувствительности к антибиотикам, кульдоцентез — для выявления свободной жидкости в прямокишечно-маточном пространстве. Использование рентгенологического исследования органов брюшной полости важно для исключения кишечной непроходимости, свободного воздуха в брюшной полости при внутреннем кровотечении или разрыве кисты.

Дифференциальная диагностика болевого синдрома при гинекологической патологии проводится с хирургическими заболеваниями, такими как желчнокаменная болезнь. Также дифференциальная диагностика болевого синдрома при гинекологической патологии проводится синдромом раздраженного кишечника, воспалительными заболеваниями кишечника (неспецифический язвенный колит, болезнь Крона). Из хирургических проблем в первую очередь исключается аппендицит, при котором изначально боль нечётко локализована, обусловлена растяжением аппендикса воспалительным экссудатом, коликообразная, постепенно нарастающая. При вовлечении в воспалительный процесс париетальной брюшины возникают симптомы раздражения брюшины; боль локализуется в правой подвздошной области<sup>3</sup>. Во время беременности аппендикс смещается кверху и локализуется в месте нового расположения (соответственно сроку беременности). Сопутствуют тошнота, рвота, лихорадка. Помимо органических причин гинекологической этиологии, боли могут возникать при распространённом варикозе вен малого таза, заболеваниях мочевыводящих

путей (цистит и мочекаменная болезнь), кишечника (дивертикулит, колит, синдром раздраженного кишечника), костно-мышечной системы (сколиоз, остеоартрит, фибромиозит, грыжа межпозвоночного диска)<sup>4</sup>. Кроме того, имеется ряд неорганических причин болей, включая психогенные факторы (пограничные состояния — ипохондрия, депрессия, истерия)<sup>3</sup>.

Синдром раздраженного кишечника (СРК) — наиболее частое функциональное заболевание, которое приходится дифференцировать с гинекологической патологией. С учётом того, что это диагноз исключения, важно исключить воспалительные и онкологические заболевания толстого кишечника, провести его эндоскопическое или ультразвуковое исследование, анализ кала на кальпротектин, учесть симптомы исключения СРК (наличие ночных симптомов (боль, диарея), потерю веса, примесь крови в кале, анорексию, пожилой возраст), при СРК присутствует преимущественно утренняя симптоматика, нарушения стула с преобладанием как запоров, так и поносов. Несмотря на хроническое длительное течение, не страдает общее состояние<sup>5</sup>. Следует учесть особенности иннервации кишечника и органов малого таза и возможность сочетания заболевания кишечника и патологии матки и яичников. С целью снятия боли рекомендовано назначение преимущественно спазмолитиков, таких как гиосцина бутилбромид, преимущество которого в том, что он снимает спазм непосредственно в месте спазма, не вызывая атонию кишечника (в сравнении, к примеру, с дротаверином), обладает лёгким закрепляющим эффектом, производится в таблетированной форме и в суппозиториях. Тримебутина малеат регулирует перистальтику кишечника, влияя на его энкефалинергическую систему, не воздействуя на ЦНС. По своей сути он является регулятором стула. Нормализуя висцеральную чувствительность, он обеспечи-

<sup>4</sup> Чеботарева Ю.Ю., Веселова Е.Н., Асланов А.М., Ковтуненко С.Б. Медикаментозная коррекция гестационных проявлений со стороны желудочно-кишечного тракта. В сборнике: Научные основы создания и реализации современных технологий здоровьесбережения. Материалы Межрегиональной научно-практической конференции (с международным участием), посвященной 90-летию ФГБОУ ВО РостГМУ Минздрава России. Волгоград, 2020. С. 353-361. ID: 44672337.

<sup>5</sup> Чеботарева Ю.Ю., Веселова Е.Н., Асланов А.М., Ковтуненко С.Б. Медикаментозная коррекция гестационных проявлений со стороны желудочно-кишечного тракта. В сборнике: Научные основы создания и реализации современных технологий здоровьесбережения. Материалы Межрегиональной научно-практической конференции (с международным участием), посвященной 90-летию ФГБОУ ВО РостГМУ Минздрава России. Волгоград, 2020. С. 353-361. ID: 44672337.

<sup>3</sup> Асланов А.М. Возрастные и гендерные особенности свободно-радикального окисления и гормональной регуляции у больных острой и хронической формой желчнокаменной болезни. Диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук / Ростовский государственный медицинский университет. Ростов-на-Дону, 2017. ID: 29874032.

вает анальгетический эффект при абдоминальном болевом синдроме, позволяет восстановить нормальную физиологическую активность гладкой мускулатуры ЖКТ, что немаловажно при болевом синдроме у пациенток с болями в животе и расстройствами стула. Назначение тримебутина у пациентов со спазмическим процессом в области малого таза облегчает их состояние<sup>6</sup>.

Отлично себя зарекомендовали и комбинированные средства, к примеру, комбинация спазмолитика альверина цитрата и симетикона, являющегося пеногасителем, который устраняет вздутие живота, что зачастую усугубляет болевой синдром<sup>5</sup>. В случае, если боли в кишечнике и нарушения стула рефлекторно спровоцированы патологией женской половой сферы, назначение приведенных выше препаратов значительно уменьшает их интенсивность и дает несомненный положительный эффект.

<sup>6</sup> Веселова Е.Н., Ковтуненко С.Б., Гаврилюков В.А., Евтушенко Б.Е. Наиболее распространенные гастроэнтерологические проблемы при беременности // Сборник статей XIII конференции первичного звена здравоохранения Юга России. 2019. С. 117.

## Заключение

Анализ зарубежных и отечественных обзоров свидетельствует о том, что беременность характеризуется заметными изменениями микробного состава организма. Изменения кишечной микрофлоры происходят одновременно с пластичностью развития нервной системы плода, что предполагает взаимосвязь между микробами, населяющими желудочно-кишечный тракт, и мозгом. Микробиота кишечника зависит от характера питания, приема лекарств, наличия стресса и гормонального статуса. Клинические и доклинические исследования показывают, что нарушения кишечной микрофлоры приводят к различным воспалительным гинекологическим заболеваниям. Понимание роли кишечной микробиоты в формировании гинекологической патологии может привести к новым подходам, обусловленным коморбидной симптоматикой.

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

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

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Чеботарева Ю.Ю., Петров Ю.А. *Детская и подростковая гинекология*. Москва, 2022.
2. Кожин А.А., Султанова Д.А., Чеботарева Ю.Ю. Бионеорганическая диагностика микроэлементозов и их роль в патологии репродукции (обзор литературы) // *Репродуктивное здоровье детей и подростков*. 2010;(1):77-87. eLIBRARY ID: 15613902
3. Фадеева М.В., Схиртладзе М.Р., Зольникова О.Ю., Ивашкин В.Т. Микробиота кишечника в патогенезе хронической сердечной недостаточности. *Молекулярная медицина*. 2022;20(2):11-18. doi: 10.29296/24999490-2022-02-02
4. Thursby E, Juge N. Introduction to the human gut microbiota. *Biochem J*. 2017;474(11):1823-1836. doi: 10.1042/BCJ20160510
5. David LA, Maurice CF, Carmody RN, Gootenberg DB, Button JE, Wolfe BE, et al. Diet rapidly and reproducibly alters the human gut microbiome. *Nature*. 2014;505(7484):559-63. doi: 10.1038/nature12820
6. Koren O, Goodrich JK, Cullender TC, Spor A, Laitinen K, Backhed HK, et al. Host remodeling of the gut microbiome and metabolic changes during pregnancy. *Cell*. 2012;150(3):470-80. doi: 10.1016/j.cell.2012.07.008
7. Baldassarre ME, Palladino V, Amoroso A, Pindinelli S, Mastromarino P, Fanelli M, et al. Rationale of Probiotic Supplementation during Pregnancy and Neonatal Period. *Nutrients*. 2018;10(11):1693. doi: 10.3390/nu10111693
8. Browne PD, Bolte A, Claassen E, de Weerth C. Probiotics in pregnancy: protocol of a double-blind randomized controlled pilot trial for pregnant women with depression and anxiety (PIP pilot trial). *Trials*. 2019;20(1):440. doi: 10.1186/s13063-019-3389-1
9. Кунгурцева Е.А., Лещенко О.Я., Данусевич И., Попкова С.М., Шабанова Н.М., Немченко У.М., и др. Микроэкология влагалища женщин с неспецифическими воспалительными заболеваниями гениталий и нарушениями репродуктивной функции. *Acta Biomedica Scientifica*. 2013;(2(2)):197-201. EDN: RIIMUJ
10. Кунгурцева Е.А., Попкова С.М., Лещенко О.Я. Взаимоформирование микрофлоры слизистых оболочек открытых полостей различных биотопов у женщин как важный фактор их репродуктивного здоровья. *Вестник РАМН*. 2014;69(9-10):27-32. EDN: TBQIZF.
11. Кислицына Н.Д., Безменко А.А. Дисбактериоз кишечника — фактор риска или непосредственная причина невынашивания беременности? *Журнал акушерства и женских болезней*. 2018;67(2):70-78. doi: 10.17816/JOWD67270-78
12. Попкова С.М., Ракова Е.Б., Храмова Е.Е., Данусевич И.Н., Шабанова Н.М., Сердюк Л.В., и др. Микроэкологические сочетания вагинального и кишечного биотопов у женщин с воспалительными заболеваниями нижнего этажа полового тракта и девочек-подростков с дисфункцией яичников. *Сибирский научный медицинский журнал*. 2013;33(4):77-84.
13. Shin NR, Whon TW, Bae JW. Proteobacteria: microbial signature of dysbiosis in gut microbiota. *Trends Biotechnol*. 2015;33(9):496-503. doi: 10.1016/j.tibtech.2015.06.011
14. Jašarević E, Howerton CL, Howard CD, Bale TL. Alterations in the Vaginal Microbiome by Maternal Stress Are Associated With Metabolic Reprogramming of the Offspring Gut and Brain. *Endocrinology*. 2015;156(9):3265-76. doi: 10.1210/en.2015-1177

15. Pessa-Morikawa T, Husso A, Kärkkäinen O, Koistinen V, Hanhineva K, Iivanainen A, et al. Maternal microbiota-derived metabolic profile in fetal murine intestine, brain and placenta. *BMC Microbiol.* 2022;22(1):46. doi: 10.1186/s12866-022-02457-6
16. Zacarias MF, Collado MC, Gómez-Gallego C, Flinck H, Aittoniemi J, Isolauri E, et al. Pregestational overweight and obesity are associated with differences in gut microbiota composition and systemic inflammation in the third trimester. *PLoS One.* 2018;13(7):e0200305. doi: 10.1371/journal.pone.0200305
17. Monk C, Georgieff MK, Osterholm EA. Research review: maternal prenatal distress and poor nutrition - mutually influencing risk factors affecting infant neurocognitive development. *J Child Psychol Psychiatry.* 2013;54(2):115-30. doi: 10.1111/jcpp.12000
18. Steegenga WT, Mischke M, Lute C, Boekschoten MV, Lendvai A, Pruis MG, et al. Maternal exposure to a Western-style diet causes differences in intestinal microbiota composition and gene expression of suckling mouse pups. *Mol Nutr Food Res.* 2017;61(1):1600141. doi: 10.1002/mnfr.201600141
19. Perani CV, Neumann ID, Reber SO, Slattery DA. High-fat diet prevents adaptive peripartum-associated adrenal gland plasticity and anxiolysis. *Sci Rep.* 2015;5:14821. doi: 10.1038/srep14821
20. Codagnone MG, Stanton C, O'Mahony SM, Dinan TG, Cryan JF. Microbiota and Neurodevelopmental Trajectories: Role of Maternal and Early-Life Nutrition. *Ann Nutr Metab.* 2019;74 Suppl 2:16-27. doi: 10.1159/000499144
21. Barrett HL, Gomez-Arango LF, Wilkinson SA, McIntyre HD, Callaway LK, Morrison M, et al. A Vegetarian Diet Is a Major Determinant of Gut Microbiota Composition in Early Pregnancy. *Nutrients.* 2018;10(7):890. doi: 10.3390/nu10070890
22. Jarde A, Lewis-Mikhael AM, Moayyedi P, Stearns JC, Collins SM, Beyene J, et al. Pregnancy outcomes in women taking probiotics or prebiotics: a systematic review and meta-analysis. *BMC Pregnancy Childbirth.* 2018;18(1):14. doi: 10.1186/s12884-017-1629-5
23. Gibson GR, Hutkins R, Sanders ME, Prescott SL, Reimer RA, Salminen SJ, et al. Expert consensus document: The International Scientific Association for Probiotics and Prebiotics (ISAPP) consensus statement on the definition and scope of prebiotics. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2017;14(8):491-502. doi: 10.1038/nrgastro.2017.75
24. Zou J, Chassaing B, Singh V, Pellizzon M, Ricci M, Fythe MD, et al. Fiber-Mediated Nourishment of Gut Microbiota Protects against Diet-Induced Obesity by Restoring IL-22-Mediated Colonic Health. *Cell Host Microbe.* 2018;23(1):41-53.e4. doi: 10.1016/j.chom.2017.11.003

#### Информация об авторах

**Веселова Елена Николаевна**, к.м.н., доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России, Ростов-на-Дону, Россия. e-mail: doctorveselova@yandex.ru. ORCIDID: 00000-0002-1861-9304.

**Асланов Альберт Михайлович**, к.м.н., доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России, Ростов-на-Дону, Россия. e-mail: aslanov.a@bk.ru. ORCIDID: 0000-0002-6382-1223.

**Чеботарева Юлия Юрьевна**, д.м.н., доцент, доцент кафедры акушерства и гинекологии № 2 ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России, Ростов-на-Дону, Россия. e-mail: chebotarevajulia@yandex.ru. ORCIDID: 0000-0001-9609-0917.

**Алексеев Евгений Евсеевич**, ассистент кафедры пропедевтики внутренних болезней ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России, Ростов-на-Дону, Россия. e-mail: alexeev.eu9ene@yandex.ru.

**Ковтуненко Станислав Борисович**, к.м.н., ассистент кафедры пропедевтики внутренних болезней ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России, Ростов-на-Дону, Россия. e-mail: doctorveselova@yandex.ru.

#### Information about the authors

**Veselova Elena Nikolaevna**, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Propaedeutics of Internal Diseases of the Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia. e-mail: doctorveselova@yandex.ru. ORCIDID: 00000-0002-1861-9304.

**Aslanov Albert Mikhailovich**, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Propaedeutics of Internal Diseases of the Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia. e-mail: aslanov.a@bk.ru. ORCIDID: 0000-0002-6382-1223.

**Chebotareva Yulia Yuryevna**, Dr. Sci. (Med.), Associate Professor, Associate Professor of the Department of Obstetrics and Gynecology No. 2 of the Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia. e-mail: chebotarevajulia@yandex.ru. ORCIDID: 0000-0001-9609-0917.

**Alekseev Evgeny Evseevich**, Assistant of the Department of Propaedeutics of Internal Diseases of the Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia. e-mail: alexeev.eu9ene@yandex.ru.

**Kovtunen Stanislav Borisovich**, Cand. Sci. (Med.), Assistant of the Department of Propaedeutics of Internal Diseases of the Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia. e-mail: doctorveselova@yandex.ru.

Получено / Received: 12.11.2022

Принято к печати / Accepted: 05.03.2023

© Коллектив авторов, 2023

DOI: 10.21886/2712-8156-2023-4-1-46-52

## ФАРМАКОНАДЗОР: ФОКУС НА АНАЛИЗ СПОНТАННЫХ СООБЩЕНИЙ

Т.С. Литвиненко, Т.А. Полинская, М.А. Шишов, А.В. Сафроненко, Е.В. Ганцгорн

ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» МЗ РФ, Ростов-на-Дону, Россия

**Цель:** на примере данных за 2019–2020 гг. по Ростовской области проанализировать характеристики спонтанных сообщений (СС) о развитии нежелательных лекарственных реакций (НЛР) и изучить их потенциальную корреляционную связь с возрастом, полом пациентов и группой лекарственных средств (ЛС). **Материалы и методы:** выполнено ретроспективное сравнительное исследование 234 СС о НЛР, зафиксированных по Ростовской области в 2019–2020 гг. **Результаты:** наибольшее количество СС о НЛР за 2019 и 2020 гг. были связаны с применением ЛС из следующих анатомо-терапевтических групп: «Нервная система», «Пищеварительный тракт и обмен веществ» и «Противоопухолевые и иммуномодуляторы». В 2019 г., как и в 2020 г., отмечалась статистически достоверная корреляционная связь между показателями группы ЛС и типом НЛР, возраста пациента и исходом развившейся НЛР. Кроме этого, у лиц женского пола установлена достоверная связь между критерием серьезности НЛР и её исходом. **Выводы:** результаты, полученные в ходе реализации данного исследования, демонстрируют наличие единых тенденций и предпосылок к развитию НЛР в 2019 и 2020 гг., в связи с чем могут быть учтены при формировании риск-ориентированного алгоритма для предупреждения и максимально раннего выявления НЛР. Это позволит оптимизировать и персонализировать выбор фармакотерапии, сбалансированной по показателю «эффективность–безопасность».

**Ключевые слова:** нежелательная лекарственная реакция, безопасность фармакотерапии, фармаконадзор, спонтанное сообщение

**Для цитирования:** Литвиненко Т.С., Полинская Т.А., Шишов М.А., Сафроненко А.В., Ганцгорн Е.В. Фармаконадзор: фокус на анализ спонтанных сообщений. *Южно-Российский журнал терапевтической практики*. 2023;4(1):46-52. DOI: 10.21886/2712-8156-2023-4-1-46-52

**Контактное лицо:** Елена Владимировна Ганцгорн, gantsgorn@inbox.ru

## PHARMACOVIGILANCE: FOCUS ON THE ANALYSIS OF SPONTANEOUS REPORTS OF ADVERSE DRUG REACTIONS

T.S. Litvinenko, T.A. Polinskaya, M.A. Shishov, A.V. Safronenko, E.V. Gantsgorn

Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russian Federation

**Objective:** using the example of data for 2019–2020 in the Rostov region, to analyze the characteristics of spontaneous reports (SR) of adverse drug reactions (ADRs), as well as to assess their correlation with the individual characteristics of patients and the drugs used. **Materials and methods:** The object of a retrospective descriptive study was 234 SR about ADRs registered in the Rostov region in 2019–2020. **Results:** highest number of SR about ADRs in 2019–2020 were associated with drugs from the group "Nervous system, "Alimentary tract and inclusion metabolism" and "Antineoplastic and immunomodulators". In 2019, as well as in 2020, there was a statistically significant correlation between the indicators of the drug group and the type about ADRs, the age of the patient and the outcome of the developed ADRs. In addition, in females, a significant relationship was established between the criterion for the severity about ADRs and its outcome. **Conclusions:** the results obtained during the implementation of this study include the identification of common values and prerequisites for the development about ADRs in 2019 and 2020, and therefore can be taken into account when assessing a risk-based algorithm for the exclusion and emergency of identifying ADRs. This, in turn, inevitably constitutes and personalizes the choice of pharmacotherapy, balanced in terms of "efficacy-safety".

**Keywords:** undesirable drug reaction, drug safety, pharmacovigilance, spontaneous report of adverse drug reaction

**For citation:** Litvinenko T.S., Polinskaya T.A., Shishov M.A., Safronenko A.V., Gantsgorn E.V. Pharmacovigilance: focus on the analysis of spontaneous reports of adverse drug reactions. *South Russian Journal of Therapeutic Practice*. 2023;4(1):46-52. DOI: 10.21886/2712-8156-2023-4-1-46-52

**Corresponding author:** Yelena V. Gantsgorn, gantsgorn@inbox.ru

## Введение

**«... Если препарат лишен побочных эффектов, стоит задуматься: есть ли у него какие-либо эффекты вообще ...»**

*(Академик АМН СССР Б.Е. Вотчал)*

Термин «нежелательная лекарственная реакция» (НЛР) в соответствии с положениями Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) трактуется как «любой непреднамеренный и вредный для организма человека эффект в условиях применения лекарственного средства в стандартной дозе». При этом, важно отметить, что понятие НЛР не является синонимом термина «побочный эффект». С позиции фундаментальной фармакологии, побочный эффект представляет собой любой второстепенный эффект, вызываемый лекарственным средством (ЛС) и развивающийся параллельно с основным. Хотя побочные эффекты в большинстве случаев оказываются неблагоприятными, иногда они могут иметь положительный терапевтический характер [1].

Распространённость НЛР очень значительна: по данным статистики, на 2019 г. в мире были зарегистрированы до 2 млн НЛР, из которых более 150 тыс. являлись крайне тяжёлыми и имели фатальные последствия. В результате смертность от лекарственно-ассоциированных осложнений выходит на 4–5-е место после сердечно-сосудистых, онкологических, бронхо-лёгочных заболеваний и травм — ведущих, по данным мировой статистики, причин летальности. Частота госпитализаций, связанных с развившимися у пациентов НЛР, в разных странах мира варьируется от 2 до 21%, но при этом значительная доля подобных осложнений лекарственной терапии потенциально являются предотвратимыми<sup>1</sup> [2, 3].

Таким образом, совершенно очевидно, что проблема безопасности фармакотерапии является одной из наиболее приоритетных для мирового здравоохранения.

В целях обеспечения непрерывного мониторинга безопасности фармакотерапии разработано и внедрено большое количество методик, среди которых особо значимую роль играют фармакоэпидемиологические исследования. Вне зависимости от конкретного метода мониторинга неотъемлемым этапом мониторинга НЛР является регистрация причинно-следственной связи между возникшей НЛР и использованием того или иного ЛС. Установление НЛР, ассоции-

рованной с ЛС, происходит в случае невозможности исключения таковой [4].

Во многих странах мира, в том числе в России, одну из наиболее эффективных систем фармаконадзора представляет система спонтанной отчётности, в которой основополагающим источником информации являются спонтанные сообщения (СС).

Несмотря на то, что требования ко всем субъектам обращения ЛС по информированию о возникающих лекарственно-ассоциированных осложнениях предусмотрены и установлены рядом нормативных документов (в частности, Соглашением о единых принципах и правилах обращения лекарственных средств в рамках Евразийского экономического союза, Федеральным законом от 12.05.2010 № 61-ФЗ «Об обращении лекарственных средств», приказом Росздравнадзора от 15.02.2017 № 1071 «Об утверждении Порядка осуществления фармаконадзора» и др.), активность в данном направлении нельзя назвать высокой, что, к сожалению, приводит, с одной стороны, к недооценке масштаба самой проблемы НЛР, с другой — к невозможности осуществления максимально объективного её изучения и контроля [5].

**Цель исследования** — На примере данных за 2019–2020 гг. по Ростовской области проанализировать характеристики СС о НЛР, а также оценить их потенциальную корреляционную связь с возрастом, полом пациентов и анатомо-терапевтической группой ЛС.

## Материалы и методы

Для проведения настоящего исследования были использованы результаты, полученные в ходе прошлых ретроспективных описательных исследований СС обо всех НЛР, зарегистрированных в базе данных подсистемы «Фармаконадзор» АИС Росздравнадзора по Ростовской области в 2019 [6] и 2020 [7] гг. Всего подверглись анализу и сравнению 234 СС.

В исследовании изучались исключительно сведения, касающиеся развития НЛР, и их анализ не подразумевал прямой идентификации личности пациентов, поэтому конфиденциальность персональных данных ни в коей мере не была нарушена.

В целях систематизации ЛС была применена анатомо-терапевтическая и химическая классификационная система (АТХ-классификация) ВОЗ. Для определения степени серьёзности развившейся НЛР, использовались критерии, установленные Решением Совета Евразийской экономической комиссии «Об утверждении Правил надлежащей практики фармаконадзора Евразийского экономи-

<sup>1</sup> Целевые ориентиры и индикаторы для политики «Здоровье-2020». Версия 3. Копенгаген: Европейское региональное бюро ВОЗ; 2016. [http://www.euro.who.int/\\_data/assets/pdf\\_file/0003/317937/Targets-indicators-Health-2020-version3-ru.pdf](http://www.euro.who.int/_data/assets/pdf_file/0003/317937/Targets-indicators-Health-2020-version3-ru.pdf)

ческого союза» (2016). Тип НЛР определялся в соответствии с принятой классификацией ВОЗ: тип реакции А — предсказуемые, дозозависимые; тип В — непредсказуемые, дозозависимые; тип С — НЛР, связанные с продолжительным использованием ЛС; тип D — отсроченные; тип E — непредсказуемая неэффективность фармакотерапии.

Статистическая обработка полученных данных осуществлялась на ПК в пакете программ IBM SPSS Statistics v.26. Проверка показателей на соответствие нормальному закону распределения проводилась с помощью критерия Колмогорова-Смирнова с поправкой Лиллиефорса. Учитывая распределение данных, отличное от нормального, дальнейшее сравнение количественных данных выполнялось с помощью U-критерия Манна-Уитни, номинальных данных (точного критерия Фишера (p) и критерия Крамера (V)). Корреляционный анализ осуществлялся посредством коэффициента Спирмена (ρ) с последующим применением шкалы Чеддока. Различия между показателями определялись как статистически значимые при уровне  $p < 0,05$ .

## Результаты

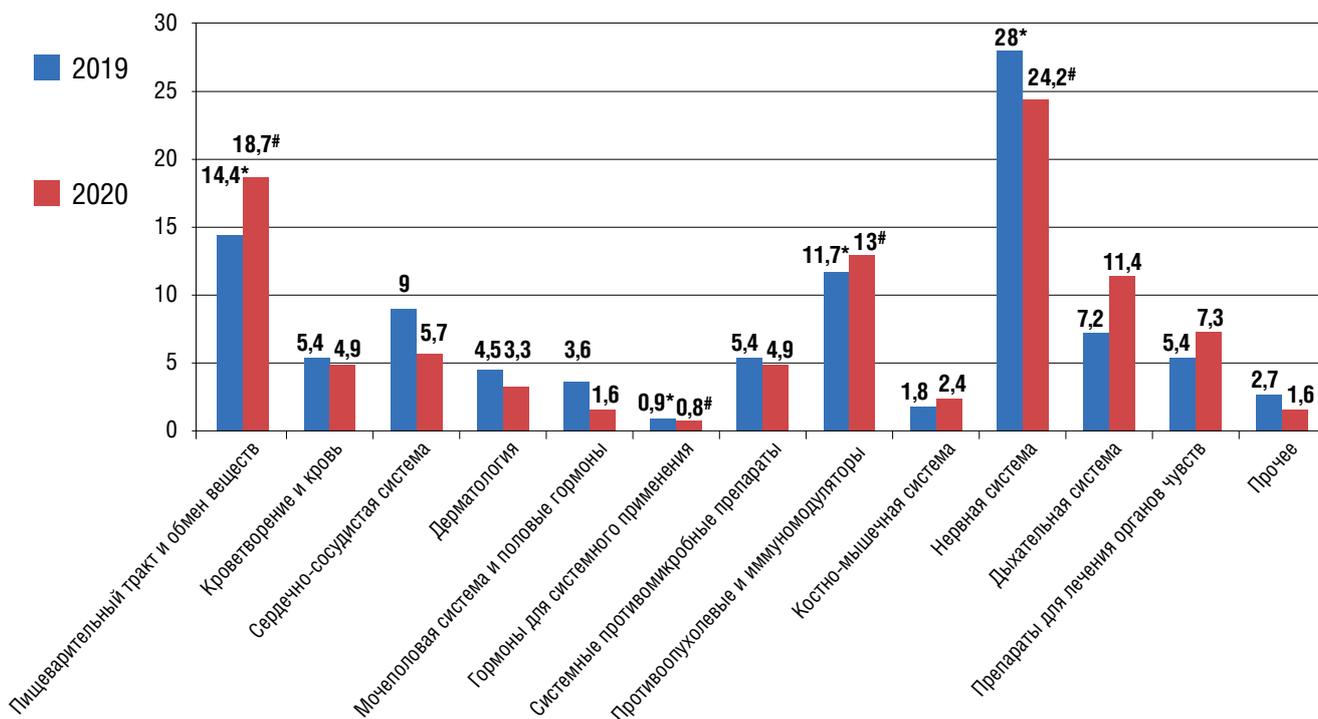
В ходе анализа первичных данных было выявлено, что из 111 и 123 СС о развитии НЛР, зарегистрированных в Ростовской области за 2019

и 2020 гг. соответственно, 143 (61,1%) наблюдались у женщин, а 91 (38,9%) — у мужчин. Средний возраст, представленный в виде Me (Q1-Q3), у лиц женского пола составил 40,5 (17,0–59,0) лет, у мужчин — 29,5 (14,0–50,0) лет, а в среднем по выборке (за 2019–2020 гг.) — 32,0 (13,0–53,5) года. Подробные данные о распределении по полу и возрасту пациентов с НЛР, зарегистрированными в 2019 и 2020 гг. в отдельности, представлены в наших прошлых работах [6, 7].

Структура и частота встречаемости СС в 2019–2020 гг. в зависимости от соответствующей анатомо-терапевтической группы ЛС, «ассоциированного» с развитием НЛР, представлена на рисунке 1.

Как видно из представленных на рисунке 1 данных, в 2019 и 2020 гг. наибольшее количество зарегистрированных СС было ассоциировано с применением ЛС из групп «Нервная система» (28% и 24,4%), «Пищеварительный тракт и обмен веществ» (14,4% и 18,7%) и «Противоопухолевые и иммуномодуляторы» (11,7% и 13%), и частота возникновения НЛР в группах «лидеров» статистически значимо отличалась от таковой у ЛС других групп сравнения как в 2019 г. ( $p=0,032$ ;  $V=0,205$ ), так и в 2020 г. ( $p=0,025$ ;  $V=0,211$ ). Наименьшее число СС было вызвано ЛС из группы «Гормоны для системного применения» (0,9% и 0,8%), и это носило статистически значимый характер и в 2019 г. ( $p=0,032$ ;  $V=0,205$ ), и в 2020 г. ( $p=0,025$ ;  $V=0,211$ ). При этом в 2020 г. по срав-

Рисунок 1. Частота встречаемости (%) НЛР в отдельных группах ЛС (по АТХ-классификации ВОЗ) в 2019 и 2020 гг.



Примечания: \* — отмечены статистически значимые отличия частоты возникновения НЛР между отдельными группами ЛС в 2019 г.; # — отмечены статистически значимые отличия частоты возникновения НЛР между отдельными группами ЛС в 2020 г.

нению с 2019 г. частота встречаемости обращений по поводу НЛР была выше по отношению к следующим группам ЛС: «Пищеварительный тракт и обмен веществ», «Противоопухолевые и иммуномодуляторы», «Костно-мышечная система», «Дыхательная система» и «Препараты для лечения органов чувств». Однако статистически значимых различий между показателями за 2019 и 2020 гг. найдено не было ( $p=0,162$ ;  $V=0,257$ ).

При оценке частоты встречаемости случаев НЛР по ЛС в соответствии с АТХ-классификацией, между мужчинами и женщинами статистически значимых различий ни в 2019, ни в 2020 гг. найдено не было. Однако в 2019 г. у лиц женского пола по сравнению с представителями мужского пола чаще встречались НЛР со стороны группы ЛС, влияющих на пищеварительную систему и обмен веществ, а также сердечно-сосудистую систему; при этом, в 2020 г. наблюдалась некая тенденция увеличения частоты обращений среди лиц женского пола по отношению к ЛС, влияющим на

желудочно-кишечный тракт и метаболизм, противоопухолевым ЛС и иммуномодуляторам, а также ЛС, влияющим на нервную и дыхательную системы, но данные результаты были статистически незначимыми ( $p>0,05$ ).

По типу НЛР, возникшие в 2019 и 2020 гг., имели распределение, представленное в таблице 1.

Таким образом, в ходе анализа данных было установлено, что частота встречаемости отдельных типов НЛР статистически значимых различий между показателями 2019 и 2020 гг. не имела. Однако как в 2019 г., так и в 2020 г. наиболее часто фиксировались СС о развитии НЛР типа А. Отдельно следует отметить тот факт, что в 2020 г. в отличие от 2019 г. в 3,2% случаев наблюдались НЛР типа D.

В ходе анализа частоты встречаемости типов НЛР статистически значимых различий между лицами женского и мужского пола выявлено не было. Важно подчеркнуть, что и в 2019 г., и в 2020 г. среди лиц женского пола тип реакции А встречался чаще, чем у лиц мужского пола:

Таблица 1

### Сравнение частоты встречаемости типов НЛР в 2019 и 2020 гг. (согласно классификации ВОЗ)

Тип НЛР	Год публикации СС о НЛР				p	V
	2019		2020			
	%	n	%	n		
Тип реакции А	52,3	58	53,7	66	0,319	0,123
Тип реакции В	28,8	32	32,5	40		
Тип реакции С	0	0	0	0		
Тип реакции D	0	0	3,2	4		
Тип реакции E	18,9	21	10,6	13		
Всего	100	111	100	123		

**Примечание:** p — точный критерий Фишера; V — критерий Крамера.

Таблица 2

### Сравнение частоты встречаемости типов серьезности НЛР в 2019 и 2020 гг.

Критерий серьезности НЛР	Год публикации СС о НЛР				p	V
	2019		2020			
	%	n	%	n		
Клинически значимое явление неприменимо	18	20	12,2	15	0,004 $p_{1-3}=0,021$ $p_{2-3}=0,011$ $p_{3-4}=0,038$	0,218
Клинически значимое явление	61,3	68	50,4	62		
Угроза жизни	13,5	15	34,1	42		
Госпитализация или продление срока госпитализации	7,2	8	3,3	4		
Всего	100	111	100	123		

**Примечание:** p — точный критерий Фишера; Post-Hoc; V — критерий Крамера.

в 2019 г. — у 55,3% женщин и 47,3% мужчин, в 2020 г. — у 59,6% и 43,1% представителей женского и мужского пола соответственно.

Структура СС в 2019–2020 гг. в зависимости от критерия серьезности НЛР представлена в таблице 2.

Как видно из представленных в таблице 2 данных, было установлено, что частота встречаемости отдельных НЛР, согласно классификации по критерию их серьезности, в 2019 и 2020 гг. имела статистически значимую разницу. В частности, в 2020 г. «Угроза жизни» статически значимо чаще встречалась, чем «Клинически значимое явление неприменимо» и «Госпитализация/Продление срока госпитализации», а в 2019 г. «Клинически значимое явление неприменимо» регистрировалось чаще по сравнению с «Угроза жизни» и «Госпитализацией/Продление срока госпитализации».

Что касается гендерных особенностей, то по критерию серьезности НЛР статистически значимой разницы между лицами женского и мужского пола, по данным СС, как за 2019 г. ( $p=0,163$ ;  $V=0,244$ ), так и за 2020 г. ( $p=0,162$ ;  $V=0,257$ ) не было. При этом в 2019 г. среди лиц женского пола чаще наблюдалось «Клинически значимое явление неприменимо» (47,4% случаев), среди лиц мужского пола — «Клинически значимое явление» (68,4% наблюдений), а в 2020 г. и у мужчин (58,6% СС), и у женщин (45,9% СС) чаще регистрировались НЛР типа серьезности «Клинически значимое явление».

Наконец, по исходу НЛР, возникшие в 2019 и 2020 гг., имели распределение, представленное в таблице 3.

Таким образом, было установлено, что и в 2019, и в 2020 гг. в большинстве случаев (37,8% и 58,5% соответственно) НЛР разрешалась благоприятно — улучшением состояния пациента. Что касается гендерных особенностей, то меж-

ду лицами женского и мужского пола не была установлена статистически значимая разница. Среди лиц женского и мужского пола преобладающим исходом НЛР являлось «Улучшение состояния», реже (в обоих случаях) об исходе не было ничего известно.

Выполненный корреляционный анализ данных за 2019–2020 гг. позволил установить следующее.

Группа ЛС по АТХ-классификации не влияла на частоту ( $p=0,093$ ), степень серьезности ( $p=0,132$ ) и исход ( $p=0,127$ ) НЛР, однако имела корреляционную связь слабой тесноты с типом НЛР ( $p=0,427$ ;  $p<0,001$ ).

Возраст пациентов младше 18 лет и старше 46 лет имел статистически значимую слабую корреляционную связь по шкале Чеддока с исходом НЛР ( $p=0,238$ ;  $p<0,001$ ), а между критерием серьезности НЛР и возрастом пациента связь была статически незначимой ( $p=0,104$ ).

Пол пациентов не влиял на частоту НЛР ( $p=0,385$ ) и степень её серьезности ( $p=0,175$ ), однако отмечалась тенденция к корреляционной связи с типом НЛР ( $p=0,075$ ). При этом у женщин было выявлено статистически значимое влияние слабой силы критерия серьезности НЛР на её исход ( $p=0,305$ ;  $p=0,001$ ), чего не наблюдалось у мужчин ( $p=0,084$ ).

## Обсуждение

Стоимость и последствия постмаркетинговых НЛР потенциально могут иметь огромное значение для экономического анализа, как минимум исходя из двух аспектов. Во-первых, затраты, связанные с НЛР, увеличивают общую стоимость использования препарата. Во-вторых, изменение заболеваемости и смертно-

Таблица 3

Сравнение частоты типов исхода НЛР в 2019 и 2020 гг.

Исход нежелательной лекарственной реакции	Год публикации случая нежелательной лекарственной реакции				p	V
	2019		2020			
	%	n	%	n		
Неизвестно	9,9	11	5,7	7	0,018 $p_{2-3}=0,036$	0,199
Без изменений	24,3	27	14,6	18		
Улучшения состояния	37,8	42	58,5	72		
Выздоровление без последствий	28	31	21,2	26		
Всего	100	111	100	123		

**Примечание:** p — точный критерий Фишера; Post-Hoc; V — критерий Крамера.

сти, ассоциированных с НЛР, снижает совокупную полезность препарата. Оба обстоятельства делают препарат менее привлекательным с экономической точки зрения. Таким образом, понимание реальных клинических и экономических последствий НЛР имеет решающее значение для принятия решений, связанных с финансированием фармацевтической деятельности.

С учетом того, что наибольшее количество СС, зафиксированных в базе «Фармаконадзор» АИС Росздравнадзора по Ростовской области в 2019 и 2020 гг., были связаны с применением ЛС, влияющим на нервную систему (28% и 24,4% соответственно), желудочно-кишечный тракт и метаболизм (14,4% и 18,7%), а также противоопухолевыми и иммуномодулирующими ЛС (11,7% и 13%), то назначение лекарственных препаратов из этих анатомо-терапевтических групп требует дополнительного фармакологического контроля.

Кроме этого, принимая во внимание результаты корреляционного анализа, отдельного учёта и дальнейшего изучения заслуживают выявленные нами связи между группой НЛР и типом развившейся НЛР, а также между возрастом пациентов младше 18 лет и старше 46 лет с исходом НЛР. Для лиц женского пола отдельное внимание следует уделить связи критерия серьезности НЛР с её исходом.

На наш взгляд, активное использование базовых методик фармакоэпидемиологического анализа, в том числе метода СС, является, на наш взгляд, перспективным и важным в аспекте совершенствования имеющихся и разработки новых подходов к оценке безопасности фармакотерапии — актуальнейшего предмета научно-практического интереса для медицины в целом и фармакологии, в частности.

## Выводы

1) При сравнении данных за анализируемый период были выявлены единые тенденции и предпосылки к развитию НЛР: лидирующие, статистически значимые позиции среди «виновников» развития НЛР как в 2019 г. ( $p=0,032$ ;  $V=0,205$ ), так и в 2020 г. ( $p=0,025$ ;  $V=0,211$ ), занимают ЛС, влияющие на нервную систему, желудочно-кишечный тракт и метаболизм, а также противоопухолевые ЛС и иммуномодуляторы, что свидетельствует о необходимости дополнительного фармакологического контроля при назначении лекарственных препаратов из этих анатомо-терапевтических групп.

2) Учитывая результаты корреляционного анализа совокупности данных за 2019–2020 гг., дальнейшего изучения заслуживают выявленные нами связи между группой НЛР и типом развившейся НЛР ( $p=0,47$ ;  $p<0,001$ ), а также между возрастом пациентов младше 18 лет и старше 46 лет с исходом НЛР ( $p=0,238$ ;  $p<0,001$ ). Для женщин отдельно следует учитывать установленную связь слабой тесноты ( $p=0,305$ ;  $p=0,001$ ) между критерием серьезности НЛР с её исходом.

3) Результаты, полученные в ходе реализации данного исследования, могут быть учтены при формировании риск-ориентированного алгоритма предупреждения и максимально раннего выявления НЛР, что в свою очередь позволит оптимизировать и персонализировать выбор фармакотерапии, сбалансированной по показателю «эффективность-безопасность».

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

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

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Глаголев С.В., Горелов К.В., Чижова Д.А. Развитие системы фармаконадзора в Российской Федерации. *Вестник Росздравнадзора*. 2019;2:72–77. eLIBRARY ID: 37539282
2. Шубникова Е.В., Дармостукова М.А., Букатина Т.М., Каперко Д.А., Вельц Н.Ю., Казаков А.С., и др. О зарегистрированных в постмаркетинговый период нежелательных реакциях лекарственных средств. *Безопасность и риск фармакотерапии*. 2019;7(1):15–22. doi: 10.30895/2312-7821-2019-7-1-15-22
3. Schiek S., Hildebrandt K., Zube O., Bertsche T. Fall-risk-increasing adverse reactions-is there value in easily accessible drug information? A case-control study. *European Journal of Clinical Pharmacology*. 2019;75(6):849-857. doi: 10.1007/s00228-019-02628-x
4. Журавлева М.В., Романов Б.К., Городецкая Г.И., Муслимова О.В., Крысанова В.С., Демченкова Е.Ю. Актуальные вопросы безопасности лекарственных средств, возможности совершенствования системы фармаконадзора. *Безопасность и риск фармакотерапии*. 2019;7(3):109–119. doi: 10.30895/2312-7821-2019-7-3-109-119
5. Полинская Т.А., Шишов М.А. Актуальные вопросы фармаконадзора в деятельности медицинских организаций (на примере Ростовской области). *Вестник Росздравнадзора*. 2022;3:62–67. eLIBRARY ID:49168557
6. Литвиненко Т.С. Оценка спонтанных сообщений в системе фармаконадзора. *Главврач*. 2022;8:9-11. eLIBRARY ID:49325112
7. Литвиненко Т.С., Сафроненко А.В., Макляков Ю.С., Ганцгорн Е.В., Постникова Е.С., Гайсаев М.О., и др. Анализ спонтанных сообщений как «инструмент» фармаконадзора. *Биомедицина*. 2022;18(2):40–45. doi: 10.33647/2074-5982-18-2-40-45

### Информация об авторах

**Литвиненко Татьяна Сергеевна**, аспирант кафедры фармакологии и клинической фармакологии, ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России, Ростов-на-Дону, Россия. e-mail: ts.litvinenko@gmail.com

**Полинская Татьяна Алексеевна**, к.фарм.н., доцент, заведующая кафедрой фармакологии, ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России, Ростов-на-Дону, Россия. e-mail: info@reg61.roszdravnadzor.ru

**Шишов Михаил Алексеевич**, д.м.н., профессор кафедры фармакологии, ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России, Ростов-на-Дону, Россия. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8494-3062>; e-mail: rostmedpravo@rambler.ru

**Сафроненко Андрей Владимирович**, д.м.н., доцент, заведующий кафедрой фармакологии и клинической фармакологии, ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России, Ростов-на-Дону, Россия. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4625-6186>; e-mail: andrejsaf@mail.ru

**Ганцгорн Елена Владимировна**, к.м.н., доцент, доцент кафедры фармакологии и клинической фармакологии, ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России, Ростов-на-Дону, Россия. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0627-8372>; e-mail: gantsgorn@inbox.ru

### Information about the authors

**Tatyana S. Litvinenko**, PhD student of the Department of pharmacology and clinical pharmacology, Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia. e-mail: ts.litvinenko@gmail.com

**Tatyana A. Polinskaya**, Cand. Sci. (Pharmac.), Associated Professor, Head of Department of Pharmacy, Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia. e-mail: info@reg61.roszdravnadzor.ru

**Mikhail A. Shishov**, Dr. Sci. (Med.), Professor of the Department of Pharmacy, Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8494-3062>; e-mail: rostmedpravo@rambler.ru

**Andrey V. Safronenko**, Dr. Sci. (Med.), Associated Professor, Head of the Department of pharmacology and clinical pharmacology, Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4625-6186>; e-mail: andrejsaf@mail.ru

**Elena V. Gantsgorn**, Cand. Sci. (Med.), Associated Professor, Associate professor of the Department of pharmacology and clinical pharmacology, Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0627-8372>; e-mail: gantsgorn@inbox.ru

Получено / Received: 25.12.2022

Принято к печати / Accepted: 09.02.2023

## ДИНАМИКА МАТРИКСНОЙ МЕТАЛЛОПРОТЕИНАЗЫ 9 У КОМОРБИДНЫХ ПАЦИЕНТОВ, ПЕРЕНЕСШИХ ИНФАРКТ МИОКАРДА С ПОДЪЁМОМ ST

В.А. Суроедов, А.А. Пироженко, К.В. Баркова, А.А. Симкина, Л.А. Хаишева, С.В. Шлык

ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России, Ростов-на-Дону, Россия

**Цель:** изучение динамики матриксной металлопротеиназы 9 (ММ-9) у пациентов с коморбидной патологией, перенёвших инфаркт миокарда с подъёмом сегмента ST в течение трёх лет. **Материалы и методы:** включены больные обоих полов старше 18 лет. Все они подписали информированные согласия на участие в исследовании. Критериями включения были острый инфаркт миокарда с подъёмом ST (ИМпST), ЧКВ и имплантирование 1–2 стентов в левую коронарную артерию, наличие АГ, СД 2 типа. Не включались пациенты младше 18 лет и старше 80 лет с сахарным диабетом 1 типа, наличием онкологических заболеваний на момент исследования или в анамнезе, хронической обструктивной болезнью лёгких, хроническими вирусными инфекциями. Все диагнозы были установлены согласно актуальным клиническим рекомендациям. Пациенты были разделены на две группы. В первую группу вошли пациенты с артериальной гипертензией и сахарным диабетом 2 типа, во вторую группу были включены пациенты, перенёвшие острый инфаркт миокарда с подъёмом сегмента ST, у которых имелась артериальная гипертензия и сахарный диабет 2 типа. Для оценки содержания ММР-9 была использована сыворотка. Использовался стандартный тест-набор ("Cloud-CloneCorp.", Китай) в соответствии с инструкцией. Расчёты проводились с использованием электронных таблиц Excel и пакета статистических программ Statistica 10 (StatSoftinc.) США. **Результаты:** при изучении уровня матриксной металлопротеиназы 9 в течение 3 лет у пациентов, перенёвших инфаркт миокарда, было выявлено, что уровень ММР-9 был статистически значимо выше у пациентов в момент госпитализации, далее снижался к первому году после индексного события и стал сопоставим с пациентами, не имевшими ИМ. Через 36 месяцев от начала исследования пациенты, перенёвшие инфаркт миокарда, имеют статистически значимо более высокие уровни матриксной металлопротеиназы 9 по сравнению со своими значениями к концу первого года, однако эти данные сопоставимы с уровнем ММР-9 у пациентов первой группы. Уровень ММР-9 в первой группе сопоставим на всех временных этапах наблюдения. **Заключение:** маркер воспаления ММР-9 при определённых условиях может служить хорошим предиктором для прогноза летальных исходов и повторных ОИМ у пациентов, перенесших ОИМ.

**Ключевые слова:** матриксная металлопротеиназа 9, артериальная гипертензия, инфаркт миокарда, сахарный диабет 2 типа.

**Для цитирования:** Суроедов В.А., Пироженко А.А., Баркова К.В., Симкина А.А., Хаишева Л.А., Шлык С.В. Динамика матриксной металлопротеиназы 9 у коморбидных пациентов, перенесших инфаркт миокарда с подъёмом ST. *Южно-Российский журнал терапевтической практики.* 2023;4(1):53-60. DOI: 10.21886/2712-8156-2023-4-1-53-60

**Контактное лицо:** Анна Александровна Пироженко, pirozhenkoanna85@gmail.com

## DYNAMICS OF MATRIX METALLOPROTEINASE 9 IN COMORBID PATIENTS WHO HAD MYOCARDIAL INFARCTION WITH ST ELEVATION

V.A. Syroedov, A.A. Pirozhenko, K.V. Barkova, A.A. Simkina, L.A. Khaisheva, S.V. Shlyk

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

**Objective:** to study for three years the dynamics of matrix metalloproteinase 9 in patients with comorbid pathology who had suffered a myocardial infarction with ST segment elevation. **Materials and methods:** the study included patients of both sexes older than 18 years. All of them signed an informed consent for participation in the study. The inclusion criteria, in addition to signing informed consent for participation in the study, were acute myocardial infarction with ST elevation (STEMI), PCI and implantation of 1–2 stents into the left coronary artery, the presence of hypertension, type 2 diabetes mellitus. Patients younger than 18 years and older than 80 years with type 1 diabetes mellitus, the presence of oncological diseases at the time of the study or in the anamnesis, chronic obstructive pulmonary disease, chronic viral infections were not included. All

diagnoses were established according current clinical recommendations. The patients were divided into two groups. The first group included patients with arterial hypertension and type 2 diabetes mellitus, the second group included patients who had suffered acute myocardial infarction with ST segment elevation, who had arterial hypertension and type 2 diabetes mellitus. Serum was used to assess the content of matrix metalloproteinase 9. A standard test kit was used ("Cloud-Clone Corp.", China) in accordance with the instructions. The calculations were carried out using Excel spreadsheets and the statistical software package Statistica 10 (StatSoftInc.) USA. **Results:** when studying the level of metalloproteinase 9 for 3 years in patients who had suffered a myocardial infarction, it was found that the level of MMP-9 was statistically significantly higher in patients at the time of hospitalization, then decreased by the first year after the index event and became comparable with patients who did not have MI. After 36 months from the start of the study, patients who had suffered a myocardial infarction had statistically significantly higher levels of matrix metalloproteinase 9, compared with their values by the end of the first year, however, these data are comparable to the level of MMP-9 in patients of the first group. The level of MMP-9 in the first group is comparable at all time stages of observation. **Conclusion:** the inflammatory marker MMP-9, under certain conditions, can serve as a good predictor for predicting fatal outcomes and repeated AMI in patients who have undergone MI.

**Keywords:** matrix metalloproteinase 9, arterial hypertension, myocardial infarction, type 2 diabetes mellitus.

**For citation:** Syroedov V.A., Pirozhenko A.A., Barkova K.V., Simkina A.A., Khaishcheva L.A., Shlyk S.V. Dynamics of matrix metalloproteinase 9 in comorbid patients who had myocardial infarction with ST elevation. *South Russian Journal of Therapeutic Practice*. 2023;4(1):53-60 DOI: 10.21886/2712-8156-2023-4-1-53-60

**Corresponding author:** Anna A. Pirozhenko, pirozhenkoanna85@gmail.com

## Введение

По данным статистики, не первый год сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) и их осложнения вносят наиболее весомый вклад в смертность и инвалидизацию пациентов не только в Российской Федерации (РФ), но и за её пределами [1].

Одним из главных отличий медицины XXI в. является то, что многие заболевания, в том числе и ССЗ, утрачивают свой моноэтиологический характер, приобретая признаки коморбидности [2]. Артериальная гипертензия (АГ) сама по себе является крайне важной медико-социальной проблемой из-за высокой распространённости и неблагоприятного влияния на прогноз [3,4].

По результатам эпидемиологического исследования ЭССЕ-РФ, сахарный диабет (СД) является основной коморбидной патологией у пациентов с АГ, составляя около 14%, что значительно выше, чем в общей популяции. Обращает на себя внимание тот факт, что 5,2% лиц с АГ не знают о наличии у них СД [5,6]. Около 60% пациентов с диагностированным СД имеют повышенный уровень АД. Обе патологии (АГ и СД) взаимно отягощают течение друг друга, и более 50% смертей у больных СД обусловлены сердечно-сосудистой патологией [7].

При наличии инсулинорезистентности развивается повреждение эндотелия и нарушаются его функции. Смертность от инфаркта миокарда (ИМ) среди пациентов с СД составляет 39%, при наличии двух патологических состояний СД и АГ риск развития ишемической болезни сердца (ИБС) увеличивается от 2 до 4 раз, и напрямую зависит от длительности персистенции СД [8].

В настоящее время ведётся активный поиск новых прогностически значимых маркеров, как

инструментальных, так и лабораторных, раннего сердечно-сосудистого повреждения для выделения пациентов наиболее угрожаемых по развитию ССЗ и сердечно-сосудистых осложнений (ССО), в том числе и без клинической манифестации ССЗ [9].

Матриксная металлопротеиназа 9 (ММП-9) является независимым предиктором ССЗ и сердечно-сосудистой смертности у пациентов с ИБС. В нормальной сосудистой стенке обнаруживаются только матриксная металлопротеиназа 2 (ММП-2), тогда как большинство других матриксных металлопротеиназ определяются только в атероме. ММП-9 является маркером воспаления и фиброза эндотелия, отражающим состояние эндотелия в настоящее время, однако по повышенному уровню ММП-9 судить о перенесённых ранее острых ССО затруднительно. В настоящий момент остаётся неизвестной роль ММП-9 и её ингибитора (тканевого ингибитора металлопротеиназ 1 (ТИМП-1)) на ранних доклинических стадиях атеросклероза [10].

ММП относятся к семейству цинк- и кальций-зависимых протеолитических эндопептидаз [11]. С помощью баланса ММП/ТИМП поддерживается должный уровень активности ММП, нарастающая активность ММП лежит в основе многих патологических процессов [12].

**Цель исследования** — изучить динамику ММП-9 в течение трёх лет у пациентов с коморбидной патологией, перенесших инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST.

## Материалы и методы

Нами проведено проспективное когортное исследование с набором пациентов в 2017–2019 гг.

и сроком наблюдения не менее 36 месяцев на базе клиник Ростовского государственного медицинского университета (РостГМУ) и городской больницы скорой медицинской помощи города Ростова-на-Дону. В исследовании принимали участие пациенты обоих полов старше 18 лет. Условиями для включения в исследование было наличие подписанного пациентом информированного согласия на участие в исследовании, острый инфаркт миокарда с подъемом ST (ИМпST), ЧКВ и имплантация 1-2 стентов в левую коронарную артерию, наличие АГ, СД 2 типа. В исследование не включались пациенты младше 18 лет и старше 80 лет с сахарным диабетом 1 типа, наличием онкологических заболеваний на момент исследования или в анамнезе, хронической обструктивной болезнью лёгких, хроническими вирусными инфекциями.

В первую группу вошли пациенты с наличием СД 2 типа и АГ (55 пациентов). Во вторую группу включены пациенты с АГ, сахарным диабетом и перенесённым ИМпST, всего 69 пациентов.

Диагноз АГ устанавливался в соответствии с клиническими рекомендациями МЗ РФ «Артериальная гипертензия у взрослых» (2020 г.). Диагноз АГ верифицировали с использованием клинико-анамнестических данных, результатов физикального, лабораторного и инструментального исследований при уровне АД  $\geq 140/90$  мм рт. ст. не менее, чем при трёхкратном измерении на двух руках. Критериями высокого нормального АД рассматривали уровень АД 130–139/85–89 мм рт. ст.

Диагноз СД верифицировали с использованием клинико-анамнестических данных, результатов физикального, лабораторного инструментального исследований в соответствии с клиническими рекомендациями МЗ РФ «Сахарный диабет 2 типа у взрослых» (2019 г.). Повышенный уровень глюкозы расценивался как глюкоза венозной крови натощак более 6,1 ммоль/л, уровень HbA<sub>1c</sub> — более или равно 6,5 % (Дедов И.И., 2019).

В исследование включали пациентов с острым инфарктом миокарда со стойким подъемом сегмента ST на ЭКГ 1 и 2 типа, не связанным с ЧКВ или операцией аортокоронарного шунтирования, обратившихся за помощью в кардиологические отделения больницы. Все больные, включённые в исследование, ранее получали базисную терапию, которая была максимально унифицирована и соответствовала стандартам, включала бета-адреноблокаторы, дезагреганты, статины, периферические вазодилататоры, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента или блокаторы рецепторов ангиотензина II.

Диагноз ИМ выставлялся в соответствии с клиническими рекомендациями «Острый ин-

фаркт миокарда с подъемом сегмента ST электрокардиограммы» (2020 г.). Для постановки диагноза ИМ учитывались изменения на ЭКГ, характерные для ишемии миокарда, и повышение содержания в крови биомаркеров некроза миокарда (МВ-КФК, тропонин Т и тропонин I), которое как минимум однократно превышало 99-й перцентиль значений верхней референсной границы у здоровых лиц без исходного повышения уровня сердечного тропонина в крови.

Мультиморбидность определялась как наличие двух или более хронических (или рецидивирующих) состояний/заболеваний.

Для оценки содержания ММР-9 использовали сыворотку, применяли стандартный тест-набор ("Cloud-CloneCorp.", Китай) в соответствии с инструкцией. Микропланшет в наборе сорбирован антителами, канъюгированными с биотином и специфичными к ММР-9. Образцы сыворотки и стандарты добавляли в определённые лунки планшета. Затем авидин, канъюгированный с пероксидазой хрена, добавляли в каждую лунку планшета и проводили инкубацию. После добавления субстратного раствора тетраметилбензидина цвет изменяется только в лунках, содержащих ММР-9, антитела с биотином и авидин с пероксидазой хрена. Ферментативная реакция прекращается добавлением стоп-реагента. Интенсивность окраски раствора измеряли как оптическую плотность на автоматическом фотометре вертикального сканирования (Multiskan FC 1/00/79) при длине волны 450 нм. Строили калибровочную кривую, по которой находили искомые уровни ММР-9 в образцах сыворотки.

Расчёты проводились с использованием электронных таблиц Excel и пакета статистических программ Statistica 10 (StatSoft Inc.) США. Большинство численных показателей не имели нормального распределения, поэтому использовался непараметрический критерий Краскела-Уоллиса. Если значимость различий по этому критерию отсутствовала ( $p > 0,05$ ), попарное 2-х стороннее сравнение средних рангов не проводилось. Связанные группы сравнивались с применением критерия Вилкоксона. Численные данные представлены медианой, первым и третьим квартилем Me (Q1; Q3). Распределение долей качественных данных проводилось с использованием критерия Хи квадрат или точного двустороннего критерия Фишера. Пороговый уровень значимости составлял  $p < 0,05$ . Зависимость между численными показателями иллюстрировалась значением коэффициента корреляции r Спирмена. Для оценки использования показателей в качестве предиктора исхода применялся ROC анализ с оценкой показателя AUC (площади под кривой).

## Результаты

Средний возраст пациентов второй группы, которые имели перенесённый ИМпST, был статистически значимо выше, чем в первой группе, как в целом по группе, так и среди мужчин и женщин. Среди всех пациентов преобладали пациенты мужского пола.

Включённые в исследование пациенты не имели значимых различий по полу, фактору курения, уровню ЧСС, статистически значимые различия были выявлены по степени АГ, наличию отягощённого сердечно-сосудистого анамнеза и возрасту пациентов.

На момент включения маркеры некроза миокарда (МВ-КФК и Тропонин I) статистически достоверно были выше во II группе по сравнению с I группой, статистически значимо выше был уровень общего холестерина (ОХС) и липопротеидов низкой плотности (ЛПНП) у пациентов II группы, различий по скорости клубочковой фильтрации (ЕРІ) и остальным показателям липидного профиля выявлено не было. Что интересно, уровень АД был статистически значимо выше у пациентов, не имеющих перенесённого ИМ. Вероятно, госпитализация и терапия ИМ привели к снижению цифр АД. По стратификации риска все пациенты были сопоставимы и

Таблица 1

### Клиническая характеристика обследованных пациентов

Показатели	Группы		р
	I группа, n=55 (АГ+СД)	II группа, n=69 (АГ+ИМпST+СД)	
Возраст, лет, Ме (Q1; Q3)	53 [47; 58]	61,0 [55; 66]	P<0,0001
Мужчины, n (%)	31 [56,4%]	47[68,1%]	P=0,067
Женщины, n (%)	24[43,6%]	22[31,9%]	
Возраст мужчин, (лет) Ме (Q1; Q2)	52 [47;59]	60,0[54;66]	P<0,0001
Возраст женщин, (лет) Ме (Q1; Q2)	53[43;58]	61,0[59;72]	P=0,0001
Отягощённый сердечно-сосудистый анамнез, n(%)	44[80,0%]	17 [51,5%]	P=0,004
Курящие, n (%)	23[41,8%]	24[34,8%]	P=0,15
САД при поступлении Ме (Q1; Q2) (мм рт. ст.)	160[130;185]	140[120;150]	p<0,0001
ДАД при поступлении Ме (Q1; Q3) (мм рт. ст.)	100[80;105]	88[75;110]	p<0,0001
ЧСС Ме (Q1; Q3)	76 [67;86]	77 [63;82]	P=0,74
1 степень АГ 140-159/90-99 (мм рт. ст.)	9 [16,4%]	10 [14,5%]	p=0,0008
2 степень АГ 160-179/100-109(мм рт. ст.)	9 [16,4%]	13 [18,8%]	
3 степень АГ ≥180/110 (мм рт. ст.)	37 [67,3%]	46 [66,7%]	
МВ-КФК	7,2 [3,0;10,2]	78,0 [28,7;96,9]	p<0,0001
Количественный тропонин I	0,3[0,2;0,4]	123,0 [25,7;153,0]	p<0,0001
ОХС	4,6[4,0;5,7]	5,8 [4,5;6,4]	p=0,012
ЛПНП	2,8 [2,2;3,7]	3,5[2,4;4,7]	p=0,020
ЛПВП	1,2[1,0;1,5]	1,3[1,0;1,6]	p=0,76
ТГ	2,0[1,3;2,7]	1,6 [1,2;2,7]	p=0,79
ИА (индекс атерогенности)	2,8[2,2;3,9]	3,2 [2,5;3,9]	p=0,21
СКФ	71,0[58,0;80,0]	69 [56;84]	p=0,70

**Примечание:** р — значимость различий сравниваемых групп, критерий Краскела–Уоллиса.

имели очень высокий риск развития ССЗ. Клиническая характеристика обследованных пациентов приведена в таблице 1.

Для категориальных данных сравнение между группами проводилось с использованием критерия  $\chi^2$ .

При изучении уровня ММР-9 в течение 3 лет наблюдения у пациентов, перенёсших ИМ, нами получены данные о том, что уровень ММР-9 был статистически значимо выше в момент поступления пациентов, далее снизился к первому году после индексного события и стал сопоставим с пациентами, не имевшими ИМ. Через 36 месяцев от начала исследования пациенты с ИМ в анамнезе имели статистически значимо более высокие уровни ММР-9 по сравнению со значениями к концу первого года, однако эти данные сопоставимы с уровнем ММР-9 у пациентов первой группы. Уровень ММР-9 в первой группе сопоставим на всех временных этапах наблюдения (табл. 2).

За конечные точки в нашем исследовании были приняты следующие события, которые произошли в течение наблюдения: летальные исходы больных, развитие острого коронарного синдрома (ОКС), острого нарушения мозгового

кровообращения (ОНМК). За период наблюдения пациенты первой группы не имели летальных исходов на стационарном этапе, но через год и три было зарегистрировано 2 (3,6%) и 5 (9,1%) летальных исходов соответственно. В то же время в группе с ИМ+АГ+СД на стационарном этапе умерло 5 (2,7%) пациентов, к концу 1-го года умерло 10 (14,5%), а к концу 3-го года — 15 (21,7%) пациентов, что статистически значимо выше.

По развитию ОКС и ОНМК показатели пациентов второй группы оказались тоже статистически значимо выше. У пациентов II группы через 12 месяцев наблюдения было зарегистрировано 7 (10,1%) случаев ОКС и 4 (5,8%) случая развития ОНМК. Вместе с тем на протяжении того же периода наблюдения у пациентов I группы было выявлено 3 (5,5%) случая развития ОКС и не было выявлено случаев развития ОНМК.

Через 3 года наблюдения у пациентов I группы было зарегистрировано 3 случая ОНМК, новых эпизодов ОКС не выявлялось. У пациентов II группы были зарегистрированы новые случаи ОКС и ОНМК, количество ОКС через 3 года наблюдения возросло до 10 (14,5%), а ОНМК до 7 (10,1%). Частота развития сердечно-сосудистых

Таблица 2

### Показатели ММР-9 в группах пациентов на протяжении всего периода наблюдения

Показатели	Группы		P
	I группа, n=55 (АГ+СД)	II группа, n=67 (АГ+ИМ+СД)	
ММР-9 исход	167,2 [168,3; 247,0]	301,0 [248,3; 324,7]	P<0,0001
ММР-9 через 1 год	133,2 [143,8; 237,5]	117,4 [94,5; 158,4]	P<0,0001
ММР-9 через 3 года	143,8 [117,3; 234,8]	165,6 [30,6; 189,2]	P<0,0001

**Примечание:** p — значимость различий сравниваемых групп, критерий Краскела-Уоллиса.

Таблица 3

### Конечные точки и осложнения у пациентов, включённых в исследование на протяжении всего периода наблюдения

Конечные точки и осложнения	I группа, n=55 (%)	II группа, n=69 (%)	P
Летальный исход стационарный этап	0 (0,0%)	5 (7,2%)	0,68
Летальный исход, 12 мес.	2 (3,6%)	10 (14,5%)	0,73
Летальный исход, 36 мес.	5 (9,1%)	15 (21,7%)	0,54
ОКС, 12 мес.	3 (5,5%)	7 (10,1%)	0,59
ОКС, 36 мес.	3 (5,5%)	10 (14,5%)	0,76
ОНМК, 12 мес.	0 (0%)	4 (5,8%)	0,52
ОНМК, 36 мес.	3 (5,5%)	7 (10,1%)	0,62

**Примечание:** сравнения групп по частоте встречаемости фактора осуществлялись с помощью точного критерия Фишера.

Таблица 4

**Уровень матриксной ММР-9 в зависимости от наличия конечных точек во время наблюдения в течение 36 месяцев**

Показатель	Группы		
	Отсутствие летального исхода	Наличие летального исхода	p
ММР-9 исходно	305 (259; 328)	143 (119; 146)	0,0001
ММР-9 1 год	112,5 (86,1; 135,4)	115,7 (103,7; 137,2)	0,60
	Отсутствие ОКС 1 год	Наличие ОКС 1 год	
ММР-9 исходно	303 (213; 328)	265 (143; 312)	0,20
	Отсутствие ОКС 3 года	Наличие ОКС 3 года	
ММР-9 1 год	299 (184; 326)	314 (207; 342)	0,792
	Отсутствие ОНМК 1 год	Наличие ОНМК 1 год	
ММР-9 исходно	299 (200; 328)	316 (143; 326)	0,893
	Отсутствие ОНМК 3 года	Наличие ОНМК 3 года	
ММР-9 1 год	113 (92; 136)	116 (75; 137)	0,974

**Обсуждение**

событий у пациентов I и II групп представлена в таблице № 3. Летальные исходы, ОКС и ОНМК приведены по нарастающей, то есть летальный исход 3-го года всего — это умершие при поступлении и умершие за следующие 3 года наблюдения. Как видно из анализа таблицы, статистически достоверных различий по данным показателям не обнаружено.

С целью проверки возможности прогнозирования исхода на основании показателей уровня ММР-9, пациенты были разделены на тех, у кого были зарегистрированы конечные точки, и на тех, у кого конечные точки не регистрировались (табл. 4).

При анализе исходного уровня ММР-9 были выявлены значимые различия у пациентов с зарегистрированным летальным исходом на стационарном этапе, уровень ММР-9 был статистически значимо выше, чем у выживших. При дальнейшем анализе ММР-9 через год и через три года у пациентов перенесших ОНМК и ОКС в разные периоды наблюдения статистически значимых различий выявлено не было.

Нами было выявлено, что для прогноза летального исхода в различные сроки можно использовать исходное значение ММР для прогноза на год, однако значение ММР-9 на конец первого года после ОИМ для прогноза исхода на следующие 2 года не являются прогностически важными. Как видно из данных таблицы прогнозирования, ОКС и ОНМК по уровню ММР-9 у данной когорты пациентов также невозможно.

Группа металлопротеиназ (ММР) занимает важную позицию в формировании таких процессов, как морфогенез, резорбция, ремоделирование тканей, ангиогенез. ММР относятся к группе протеолитических ферментов. Они влияют на разрушение белковых компонентов межклеточного матрикса (коллагена, эластина, фибронектина, гликозаминогликанов) [13]. С учётом значительной роли ММР в процессе неангиогенеза определение концентрации некоторых из них в плазме помогут определить различные процессы, происходящие при микро- и макроангиопатиях у пациентов с ССЗ на любом этапе сердечно-сосудистого континуума (фоне изменений в сосудистом русле в связи с АГ, ИБС). Увеличение концентрации ММР-9 может наблюдаться при описанных состояниях и приводить к локальной деградации межклеточного матрикса и провоцированию острых патологических процессов, в том числе и ремоделирования [14]. Также повышение концентрации ММР приводит к разрушению коллагена интимы и внутренней базальной мембраны, что может приводить к разрушению атеросклеротических бляшек. Таким образом, увеличение концентрации ММР влияет на прогрессирование атеросклероза, дестабилизацию бляшек, ремоделирование сосудистого русла (за счёт деградации различных белковых компонентов) [15].

Характер ремоделирования миокарда после перенесённого ИМ зависит от степени пораже-

ния артериального русла, выраженности воспалительного ответа и многих других процессов, которые происходят во время формирования рубцовой зоны. Уровень ММР-9 в значительной степени может отражать активность данных процессов [16]. В ответ на повреждение кардиомиоцитов запускается ряд защитных механизмов — воспаление, пролиферация и созревание клеток. Каждый из них вносит свой вклад во временные изменения уровней ММР-9 в миокарде. ММР-9 в зоне формирования рубца секретируются различными клетками: нейтрофилами, макрофагами, эндотелиальными клетками, повреждёнными кардиомиоцитами и фибробластами [17]. Процессы, происходящие в некротизированном и ишемизированном миокарде, делают ММР-9 ключевыми медиаторами в прогрессирующем ремоделировании миокарда ЛЖ [18].

Маркер воспаления ММР-9 при определённых условиях может служить хорошим предиктором для прогноза летальных исходов и вторичных сердечно-сосудистых событий у пациентов, перенесших ИМ.

Недостатки исследования — отсутствие группы здоровых добровольцев.

### Выводы:

1) У пациентов с АГ и СД, перенёвших ИМ с подъёмом сегмента ST, определяется статистически значимо более высокий уровень ММР-9 по сравнению с показателем у пациентов с АГ и СД без ИМ. Вместе с тем через 12 и 36 месяцев уровень ММР-9 у пациентов I и II групп имеет сопоставимые значения.

2) Исходный уровень ММР-9 у пациентов, имеющих инфаркт миокарда с подъёмом сегмента ST, может быть использован для прогноза развития летального исхода в течение первых 12 месяцев после индексного события.

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

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

### ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Вилков В.Г., Шальнова С.А., Баланова Ю.А., Евстифеева С.Е., Имаева А.Э., Капустина А.В., и др. Распространенность артериальной гипотензии в популяциях Российской Федерации и Соединенных Штатов Америки в тридцатилетней перспективе. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2020;19(3):2497. doi: 10.15829/1728-8800-2020-2497
2. Сергиенко И.В., Малышев П.П., Попова А.Б., Нозадзе Д.Н., Аншелес А.А., Халимов Ю.Ш. *Атеросклероз и ожирение. Учебное пособие для медицинских вузов*. Москва; 2021.
3. Дроботя Н.В., Арутюнян Л.В., Пироженко А.А., Калтыкова В.В. Взаимосвязь полиморфизма генов с характером поражения органов-мишеней у больных артериальной гипертонией. *Южно-Российский журнал терапевтической практики*. 2020;1(2):22-27. doi: 10.21886/2712-8156-2020-1-2-22-27
4. Petelina TI, Musikhina NA, Gapon LI, Kuznetsov VA, Gorbatenko LA, Emeneva IV. Specific parameters of lipid spectrum and markers of vascular inflammation in patients with stable angina and significant coronary artery stenosis with or without diabetes mellitus type 2. A prospective follow-up after angioplasty. *Integrative Obesity and Diabetes*. 2017;3(2):1-8 doi: 10/15761/IOD. 1000175.
5. Ощепкова Е.В., Лазарева Н.В., Чазова И.Е. Оценка качества обследования больных артериальной гипертонией в первичном звене здравоохранения (по данным российского Регистра артериальной гипертонии). *Системные гипертензии*. 2017;14(2):29–35. doi: 10.26442/SG29179
6. Муромцева Г.А., Концевая А.В., Константинов В.В., Артамонова Г.В., Гатагонова Т.М., Дупляков Д.В., и др. Распространенность факторов риска неинфекционных заболеваний в российской популяции в 2012–2013 гг. Результаты исследования ЭССЕ-РФ. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2014;13(6):4–11. doi: 10.15829/1728-8800-2014-6-4-11
7. Жернакова Ю.В., Чазова И.Е., Ощепкова Е.В., Шальнова С.А., Конради А.О., Ротарь О.П., и др. Распространенность сахарного диабета в популяции больных артериальной гипертонией. По данным исследования ЭССЕ-РФ. *Системные гипертензии*. 2018;15(1):56–62. doi: 10.26442/2075-082X\_15.1.56-62
8. Emdin CA, Anderson SG, Woodward M, Rahimi K. Usual Blood Pressure and Risk of New-Onset Diabetes: Evidence From 4.1 Million Adults and a Meta-Analysis of Prospective Studies. *J Am Coll Cardiol*. 2015;66(14):1552-1562. doi: 10.1016/j.jacc.2015.07.059
9. Бойцов С.А. Актуальные направления и новые данные в эпидемиологии и профилактике неинфекционных заболеваний. *Терапевтический архив*. 2016;88(1):4–10. doi: 10.17116/terarkh20168814-10
10. Tang L, Peng H, Xu T, Wang A, Wang G, Tong W, et al. Association of biomarkers of inflammation with dyslipidemia and its components among Mongolians in China. *PLoS One*. 2014;9(2):e89023. doi: 10.1371/journal.pone.0089023
11. Ярмолинская М.И., Молотков А.С., Денисова В.М. Матриксные металлопротеиназы и ингибиторы: классификация, механизм действия. *Журнал акушерства и женских болезней*. 2012;61(1):113-125. eLIBRARY ID: 17837799

- Cieplak P, Strongin AY. Matrix metalloproteinases – From the cleavage data to the prediction tools and beyond. *BiochimBiophys Acta*. 2017;pii:S0167-4889(17)30064-2. doi: 10.1016/j.bbamcr.2017.03.010
- Беленков Ю.Н., Привалова Е.В., Юсупова А.О., Жито А.В. Маркеры фиброза сосудистой стенки MMP-9 и TIMP-1 у пациентов с ишемической болезнью сердца в сочетании с сахарным диабетом 2го типа и без него. *Кардиология*. 2019;59(5):61-66. doi: 10.18087/cardio.2019.5.10258
- Шадрин А.С., Плиева Я.З., Кушлинский Д.Н., Морозов А.А., Филипенко М.Л., Чанг В.Л., Кушлинский Н.Е. Классификация, регуляция активности, генетический полиморфизм матриксных металлопротеиназ в норме и при патологии. *Альманах клинической медицины*. 2017;45(4):266–279. doi: 10.18786/2072-0505-2017-45-4-266-279
- Шерстенникова А.К., Кашутин С.Л., Николаев В.И., Хлопина И.А. Уровень экспрессии молекул адгезии на лимфоцитах в зависимости от размеров их цитоплазмы. *Клиническая лабораторная диагностика*. 2017;62(3):170-172. doi: 10.18821/0869-2084-2017-62-3-170-172
- Alp E., Yilmaz A., Tulmac M., Dikmen A.U., Cengel A., Yalcin R., et al. Analysis of MMP-7 and TIMP-2 gene polymorphisms in coronary artery disease and myocardial infarction: A Turkish case-control study. *Kaohsiung J. Med. Sci.* 2017;33:78–85. doi: 10.1016/j.kjms.2016.12.002
- Griesenauer B, Paczesny S. The ST2/IL-33 Axis in Immune Cells during Inflammatory Diseases. *Front Immunol*. 2017;8:475. doi: 10.3389/fimmu.2017.00475
- Goh VJ, Le TT, Bryant J, Wong JI, Su B, Lee CH, et al. Novel Index of Maladaptive Myocardial Remodeling in Hypertension. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2017;10(9):e006840. doi: 10.1161/CIRCIMAGING.117.006840

#### Информация об авторах

**Суроедов Владислав Александрович**, аспирант кафедры терапии ФПК и ППС, ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России, Ростов-на-Дону, Россия.

**Пироженко Анна Александровна**, к.м.н., доцент кафедры терапии ФПК и ППС, ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России, Ростов-на-Дону, Россия. ORCID 0000-0002-2571-4988, e-mail: pirozhenkoanna85@gmail.com

**Баркова Ксения Витальевна**, студентка 6 курса ЛПФ ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России, Ростов-на-Дону, Россия.

**Симкина Анна Александровна**, студентка 6 курса ЛПФ ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России, Ростов-на-Дону, Россия.

**Хаишева Лариса Анатольевна**, д.м.н., профессор кафедры терапии ФПК и ППС, ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России, Ростов-на-Дону, Россия. ORCID 0000-0002-2419-4319, e-mail: katelnitskay@mail.ru.

**Шлык Сергей Владимирович**, д.м.н., профессор, ректор, заведующий кафедрой терапии ФПК и ППС ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России, Ростов-на-Дону, Россия. ORCID 0000-0003-3070-8424, e-mail: sshlyk@mail.ru.

#### Information about the authors

**Vladislav A. Suroedov**, Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia.

**Anna A. Pirozhenko**, Cand. Sci. (Med.), Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia. ORCID 0000-0002-2571-4988, e-mail: pirozhenkoanna85@gmail.com.

**Ksenia V. Barkova**, Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia.

**Anna A. Simkina**, Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia.

**Larisa A. Khaisheva**, Dr. Sci. (Med.), Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia. ORCID 0000-0002-2419-4319, e-mail: katelnitskay@mail.ru.

**Sergey V. Shlyk**, Dr. Sci. (Med.), Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia. ORCID 0000-0003-3070-8424, e-mail: sshlyk@mail.ru.

Получено / Received: 07.02.2023

Принято к печати / Accepted: 06.03.2023

## СУТОЧНЫЙ ПРОФИЛЬ АРТЕРИАЛЬНОГО И ЦЕНТРАЛЬНОГО АОРТАЛЬНОГО ДАВЛЕНИЯ У ПАЦИЕНТОВ С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ И НЕАЛКОГОЛЬНОЙ ЖИРОВОЙ БОЛЕЗНЬЮ ПЕЧЕНИ

М.Е. Стаценко, А.М. Стрельцова

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

**Цель:** оценить особенности суточного мониторинга артериального и центрального аортального давления у больных с артериальной гипертензией и неалкогольной жировой болезнью печени. **Материалы и методы:** проведено сравнительное поперечное исследование, в котором приняли участие 120 пациентов (сплошная выборка, неорганизованная популяция, 45–65 лет, из них 34 (28,3%) мужчины с эссенциальной артериальной гипертензией (АГ) I–II стадии, 1–2 степени). В основную группу были включены 60 больных с АГ и неалкогольной жировой болезнью печени (НАЖБП), в контрольную группу — 60 пациентов с АГ без НАЖБП. При осмотре пациентов осуществляли клиническое обследование. Суточное мониторирование АД (СМАД) и центрального аортального давления (ЦАД) оценивали с помощью комплекса VPLab и программного обеспечения Vasotens 24 (ООО «Петр Телегин», Россия). Для расчёта общего сердечно-сосудистого риска и 10-летнего фатального риска использовали шкалу SCORE. **Результаты:** всем пациентам групп исследования было проведено СМАД. Показано, что у пациентов основной группы ИВ САД и ИВ ДАД в дневные и ночные часы достоверно превышал аналогичные параметры больных группы сравнения (ИВ САД:  $p=0,0019$ ,  $p=0,007$ ; ИВ ДАД:  $p=0,009$ ,  $p=0,009$  соответственно). Одним из важных критериев оценки АД являлось и определение степени ночного снижения САД и ДАД — суточного индекса (СИ), характеризующего сбалансированность в работе симпатического и парасимпатического звеньев вегетативной нервной системы. В основной группе по сравнению с контрольной группой было больше больных с СИ ДАД в диапазоне от 0,0% до 10,0% (нон-диппер) ( $p=0,034$ ) с увеличением САД в ночное время (найт-пикер) ( $p=0,031$ ). При оценке показателей ЦАД у пациентов с АГ и НАЖБП наблюдались статистически значимо более высокие показатели среднесуточного систолического (САДао) и диастолического (ДАДао) аортального давления ( $p=0,016$ ,  $p=0,039$  соответственно), САДао в дневные часы ( $p=0,027$ ), САДао и ДАДао в ночные часы ( $p=0,002$ ,  $p=0,003$  соответственно) по сравнению с пациентами с изолированной АГ. При расчёте риска сердечно-сосудистых осложнений у пациентов с АГ и НАЖБП определено достоверное увеличение 10-летнего риска ССО по сравнению с пациентами с изолированной АГ (3,7 (1,6;6,0) vs 2,0 (0,6;4,3) %,  $p=0,013$ ). **Заключение:** у пациентов с АГ и НАЖБП по сравнению с больными изолированной АГ выявлены более значимое повышение показателей САДср и ДАДср, увеличение СУП и вариабельности АД, ИВ гипертензии. В основной группе достоверно чаще выявлялись пациенты с ночным повышением САД, что говорит о большем риске сердечно-сосудистых осложнений у больных с АГ и НАЖБП. Кроме того, по сравнению с больными изолированной АГ у пациентов с АГ и НАЖБП выявлены более значимые повышения среднесуточных и ночных САДао и ДАДао.

**Ключевые слова:** артериальная гипертензия, неалкогольная жировая болезнь печени, суточное мониторирование артериального давления, центральное аортальное давление

**Для цитирования:** Стаценко М.Е., Стрельцова А.М. Суточный профиль артериального и центрального аортального давления у пациентов с артериальной гипертензией и неалкогольной жировой болезнью печени. *Южно-Российский журнал терапевтической практики.* 2023;4(1):61-67. DOI: 10.21886/2712-8156-2023-4-1-61-67

**Контактное лицо:** Стаценко Михаил Евгеньевич, mestatsenko@rambler.ru

## DAILY PROFILE OF ARTERIAL AND CENTRAL AORTIC PRESSURE IN PATIENTS WITH ARTERIAL HYPERTENSION AND NON-ALCOHOLIC FATTY LIVER DISEASE

M.E. Statsenko, A.M. Streltsova

Volgograd State Medical University, Volgograd, Russia

**Objective:** to evaluate the features of daily monitoring of arterial and central aortic pressure in patients with arterial hypertension and non-alcoholic fatty liver disease. **Materials and methods:** a comparative cross-sectional study was conducted, which involved 120 patients (continuous sample, unorganized population), aged 45 to 65 years (mean age  $56.2 \pm 8.8$  years), including men (34 (28.3%)

with AH stage I–II, 1–2 degree. The main group included 60 patients with hypertension and NAFLD, the control group included 60 patients with isolated hypertension. When examining patients, a clinical examination was carried out: taking an anamnesis, measuring "office" blood pressure, anthropometric parameters, calculating body mass index (BMI), WC. 24-hour monitoring of arterial (ABPM) and central aortic pressure (CAP) was assessed using the BPLab complex and Vasotens 24 software (LLC Petr Telegin, Russia). The SCORE scale was used to calculate total cardiovascular risk and 10-year fatal risk. **Results:** all patients of the study groups underwent ABPM. It was proved that in the patients of the main group, the IV SBP and IV DBP during the day and night significantly exceeded the similar parameters of patients in the comparison group (IV SBP:  $p=0.0019$ ,  $p=0.007$ ; IV DBP:  $p=0.009$ ,  $p=0.009$ , respectively). One of the important criteria for assessing blood pressure was the determination of the degree of nighttime decrease in SBP and DBP — the daily index (SI), characterizing the balance in the work of the sympathetic and parasympathetic parts of the autonomic nervous system. In the main group, compared with the control group, there were more patients with SI DBP in the range from 0.0% to 10.0% (non-dipper) ( $p=0.034$ ), with an increase in SBP at night (night-picker) ( $p=0.031$ ). When assessing the parameters of CAP, in patients with AH and NAFLD, statistically significantly higher values of mean daily systolic (SADaO) and diastolic (DADaO) aortic pressure were observed ( $p=0.016$ ,  $p=0.039$ , respectively), SBP in the daytime ( $p=0.027$ ), SADaO and DADaO at night ( $p=0.002$ ,  $p=0.003$ , respectively), compared with patients with isolated hypertension. Calculation of the risk of cardiovascular complications, in patients with hypertension and NAFLD, a significant increase in the 10-year risk of cardiovascular events was determined, compared with patients with isolated hypertension (3.7 (1.6; 6.0) vs 2.0 (0.6; 4.3) %,  $p=0.013$ ). **Conclusion:** according to the results of 24-hour BP monitoring, in patients with AH and NAFLD, compared with patients with isolated AH, a more significant increase in mean SBP and DBP, an increase in the rate of morning rise and BP variability, and the hypertension time index were revealed. In the main group, patients with a nocturnal increase in SBP were detected significantly more often, which indicates a greater risk of cardiovascular complications in patients with hypertension and NAFLD. In addition, compared with patients with isolated AH, patients with AH and NAFLD showed more significant increases in average daily and nighttime SBPaO and DADaO.

**Keywords:** arterial hypertension, non-alcoholic fatty liver disease, ambulatory blood pressure monitoring, central aortic pressure

**For citation:** Statsenko M.E., Streltsova A.M. Daily profile of arterial and central aortic pressure in patients with arterial hypertension and non-alcoholic fatty liver disease. *South Russian Journal of Therapeutic Practice*. 2023;4(1):61-67. DOI: 10.21886/2712-8156-2023-4-1-61-67

**Corresponding author:** Mikhail E. Statsenko, mestatsenko@rambler.ru

## Введение

По данным Всемирной организации здравоохранения, артериальная гипертензия (АГ) является ведущим сердечно-сосудистым заболеванием с широкой частотой встречаемости по всему миру [1, 2]. Неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП) также является самым распространённым заболеванием печени с тенденцией к дальнейшему распространению среди разных возрастных групп [3]. Общие патогенетические механизмы, связь с метаболическим синдромом повышают возможность совместного возникновения АГ и НАЖБП и рост числа пациентов с сочетанной патологией [4]. Из литературы известно, что НАЖБП увеличивает риски развития сердечно-сосудистых заболеваний и осложнений [5, 6].

Суточное мониторирование артериального давления (СМАД) является одним из основных методов диагностики и контроля артериального давления (АД) с широким использованием в клинической практике и входит в рекомендации по ведению пациентов с АГ [1, 2]. Данные, получаемые при проведении СМАД, не только отражают суточные колебания АД, но и имеют связь с выраженностью поражения органов-мишеней, а это значит, что они будут полезны для дальнейшего прогноза заболевания.

Также, ряд исследований говорит о необходимости оценки центрального аортального давления (ЦАД) как наиболее информативного и надёжного показателя, говорящего о риске раз-

вития сердечно-сосудистых осложнений у пациентов с АГ [7, 8].

В доступных источниках мы не обнаружили данных, посвящённых совместному изучению особенностей СМАД и ЦАД у пациентов с АГ и НАЖБП. Таким образом, целью исследования являлась оценка суточного профиля АД и ЦАД у больных с АГ и НАЖБП.

## Материалы и методы

Проведено сравнительное поперечное исследование, в котором приняли участие 120 пациентов (сплошная выборка, неорганизованная популяция) в возрасте от 45 до 65 лет, из них 34 (28,3%) мужчины с АГ I–II стадии, 1–2 степени. В основную группу были включены 60 больных с АГ и НАЖБП, в контрольную группу — 60 пациентов с изолированной АГ.

Были исключены пациенты с ранее перенесённым инфарктом миокарда, инсультом, а также с хроническими формами ишемической болезни сердца, с прочими ассоциированными клиническими состояниями, в том числе с сахарным диабетом и предиабетом, тяжёлой хронической болезнью почек (4 и 5 стадий). За 5–7 дней до проведения исследований, всем пациентам отменяли антигипертензивные препараты, при необходимости использовали препараты короткого действия.

НАЖБП диагностировали в соответствии с Клиническими рекомендациями по диагности-

ке и лечению НАЖБП Российского общества по изучению печени и Российской гастроэнтерологической ассоциации [3].

При осмотре пациентов осуществляли клиническое обследование: сбор анамнеза, измерение «офисного» АД, антропометрических показателей, расчёт индекса массы тела, измерение окружности талии.

СМАД и определение ЦАД выполнялись помощью комплекса VPLab и программного обеспечения Vasotens 24 (ООО «Петр Телегин», Россия). Оценивали средние значения систолического АД (САД<sub>ср</sub>), диастолического АД (ДАД<sub>ср</sub>), пульсового АД (ПАД), индекс времени (ИВ)САД и ДАД, вариабельность САД и ДАД, суточный индекс (СИ)АД («dipper» — пациенты с нормальным снижением АД в ночные часы и величиной СИ в пределах 10–20%; «non-dipper» — пациенты с недостаточным ночным снижением АД и величиной СИ менее 10%; «over-dipper» — пациенты с чрезмерным падением АД ночью и величиной СИ более 20%; «night-peaker» — пациенты, у которых ночные значения АД превышают дневные и СИ имеет отрицательные значения)[9].

Для расчёта общего сердечно-сосудистого риска и 10-летнего фатального риска использовали шкалу SCORE (Systemic Coronary Risk Evaluation (<http://www.escardio.org/Guidelines-&Education/Practice-tools/CC3-prevention-toolbox/SCORE-Risk-Charts>)).

Статистический анализ проведён с применением непараметрических критериев с помощью пакета статистических программ SPSS 26 (IBM, USA). По результатам проверки на нормальность распределения количественных показателей методом Шапиро-Уилка, для описательной статистики применяли медиану Me [Q25;Q75], где Q25 и Q75 — верхний и нижний квартили соответственно. При сравнении несвязанных групп использовали t-критерий Стьюдента и U-критерий Манна-Уитни, точный критерий Фишера. Проверка статистических гипотез проводилась при критическом уровне значимости 0,05.

Исследование было одобрено локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО ВолгГМУ Минздрава России (протокол № 001-2019, экспертное заключение № 001/5). На всех этапах работы руководствовались этическими принципами Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации (2008 г.) и соглашением по Надлежащей клинической практике (ICH GCP).

## Результаты

При сравнении основных клинико-демографических показателей группы сравнения были сопоставимы (табл.1).

Таблица 1

### Клинико-демографические показатели пациентов

Переменная	Основная группа (АГ и НАЖБП) (n=60)	Контрольная группа (АГ без НАЖБП) (n=60)	p
Возраст: Средний возраст, лет M±SD	56,8±7,6	55,9±8,8	
45-55 лет, n (%)	23 (38,3)	26 (43,3)	0,776
56-65 лет, n (%)	37 (61,7)	34 (56,7)	0,711
Пол: Женщины, n (%)	42 (70,0)	48 (80,0)	0,292
Мужчины, n (%)	18 (30,0)	12 (20,0)	
Курение, n (%)	15 (25,0)	17 (28,3)	0,837
ИМТ, кг/м <sup>2</sup> , Me (IQR)	32,0 (30,1;34,5)	26,8 (24,7;29,4)	<0,001*
ОТ, см	106 (103;112)	92,7 (80,8;97,5)	0,006*
ОТ >80 см (женщины) >94 см (мужчины), n (%)	60 (100,0)	55 (91,6)	0,057
Длительность АГ, лет, M±SD	9,1±3,5	8,7±3,2	0,276
АГ I стадии, n (%)	39 (65,0)	34 (56,7)	0,455
АГ II стадии, n (%)	21 (35,0)	26 (43,3)	
АГ 1 степени, n (%)	25 (41,7)	21 (35,0)	0,574
АГ 2 степени, n (%)	35 (58,3)	39 (65,0)	
Офисное САД, мм рт. ст.	154,5(147,5;165,3)	151,0(145,0;161,2)	0,580
Офисное ДАД, мм рт. ст.	92,0(87,5;94,0)	91,0(89,0;96,0)	0,912
ЧСС, мин-1	71,0(66,5;77,5)	73,0(64,0;77,5)	0,553
ПАД, мм рт. ст.	60,0(55,0;69,0)	61,0(54,0;69,0)	0,921

**Примечание:** \* — статистически значимое различие (p<0,05); ИМТ — индекс массы тела; ОТ — объём талии; АГ — артериальная гипертензия; САД — систолическое артериальное давление; ДАД — диастолическое артериальное давление; ПАД — пульсовое артериальное давление; ЧСС — частота сердечных сокращений.

Таблица 2

## Показатели АД, по результатам СМАД

Показатель		Основная группа (АГ+НАЖБП) (N=60), Ме (IQR)	Контрольная группа (АГ) (N=60), Ме (IQR)	P
Суточное	САДср (мм рт. ст.)	131(125;143,5)	125,3(124; 132)	<0,001*
	ДАДср (мм рт. ст.)	83,5(79; 85)	80,5(77; 82)	0,002*
	ПАДср (мм рт. ст.)	50,5(45,5; 59,5)	47,5(44; 52)	0,031*
	ЧССср (1/мин)	67,0(62; 74)	66,0(59; 73)	0,379
День	САДср (мм рт. ст.)	137,0(135,5; 144)	135(125; 141)	0,011
	ДАДср (мм рт. ст.)	80,0(71; 87)	76,5(70,5; 83,5)	0,092
Ночь	САДср (мм рт. ст.)	124(112; 132)	110,0(104; 123)	0,001*
	ДАДср (мм рт. ст.)	71,0(63; 77)	66,0(59; 70,5)	0,004*

**Примечание:** \* — статистически значимое различие ( $p < 0,05$ ); САДср — среднее систолическое артериальное давление; ДАДср — среднее диастолическое артериальное давление; ПАДср — среднее пульсовое артериальное давление; ЧСС — частота сердечных сокращений.

Таблица 3

## Динамические показатели СМАД

Показатель		Основная группа (АГ+НАЖБП) (N=60), Ме (IQR)	Контрольная группа (АГ) (N=60), Ме (IQR)	P
ВУП (мм рт. ст.)	САД	48,0(38; 59)	43,0(31; 55)	0,206
	ДАД	39,0(28; 48)	33,0(25; 44)	0,211
СУП (мм рт. ст./ч)	САД	18,0(14; 28)	15,0(9; 26)	0,178
	ДАД	13,0(8; 22)	9,0(6; 8,5)	0,001*
<b>Индекс времени (ИВ, %):</b>				
День	САД	28,5(10,5; 61)	12,0(4; 25,5)	0,002*
	ДАД	17,5(3,5; 42)	5,0(3; 16)	0,007*
Ночь	САД	42,0(3; 78)	7,0(2; 27)	0,009*
	ДАД	30,0(3; 58)	7,0(2; 24)	0,009*
<b>Вариабельность (мм рт. ст.):</b>				
День	САД	15,0(13; 16,5)	12,5(11; 17)	0,039*
	ДАД	12,0(10; 13,5)	10,0(8; 12)	0,005*
Ночь	САД	11,0(9; 15)	9,5(8; 11)	0,013*
	ДАД	9,0(7; 11)	7,0(6; 8,5)	0,006*

**Примечание:** \* — статистически значимое различие ( $p < 0,05$ ); ВУП — величина утреннего подъёма; СУП — скорость утреннего подъёма.

Всем пациентам групп исследования было проведено СМАД. Анализ показателей среднего АД за сутки, дневные и ночные часы представлен в таблице 2. При отсутствии различий в офисных значениях САД и ДАД (табл. 1) у пациентов с АГ и НАЖБП значения суточного САДср ( $p < 0,001$ ) и ДАДср ( $p = 0,002$ ) были статистически значимо выше, чем у пациентов с изолированной АГ, и это значимое повышение сохранялось в ночные часы ( $p = 0,001$  и  $p = 0,004$  соответственно).

Сравнительный анализ динамических показателей СМАД пациентов групп исследования показан в таблице 3.

При сравнении величины утреннего подъёма (ВУП) САД и ДАД в основной группе было достоверно больше пациентов с превышением порогового значения (для ВУП САД  $< 56$ , для ВУП ДАД  $< 36$  мм рт. ст.) ВУП САД (40,0% (24/60)) и ВУП ДАД (60,0% (36/60)) (ОШ 2,19; 95% ДИ 1,01–4,87 и ОШ 3,50; 95% ДИ 1,63–7,52 ( $p < 0,001$ ) соответственно), чем в контрольной группе (23,3% (14/60) и 30,0% (18/60) соответственно).

Кроме того, в группе АГ и НАЖБП медиана скорости утреннего подъёма (СУП) ДАД была значимо выше ( $p = 0,001$ ). Пациентов с превышением референсных значений СУП САД (менее 10 мм рт. ст./ч) и СУП ДАД (менее 6 мм рт. ст./ч)

Таблица 4

## Показатели ЦАД у пациентов групп сравнения

Показатель	Основная группа (АГ+НАЖБП) (N=60), Me (IQR)	Контрольная группа (АГ) (N=60), Me (IQR)	P	
Среднесуточные	САДао (мм рт. ст.)	121 (113;131)	117,5 (105,5;123)	0,016*
	ДАДао (мм рт. ст.)	80 (71;85)	75,5 (68;82,5)	0,039*
	ПАДао (мм рт. ст.)	41 (36;46)	38 (35,5;43,5)	0,170
	AIxao (%)	29 (20;33)	23 (18;34)	0,578
Дневные	САДао (мм рт. ст.)	123 (116;133)	118 (107,5;125)	0,027*
	ДАДао (мм рт. ст.)	82 (73;89,5)	79 (72;85)	0,076
	ПАДао (мм рт. ст.)	40 (35,46,5)	38 (35;43)	0,206
	AIxao (%)	27,5 (19,5;33)	30 (20;35)	0,247
Ночные	САДао (мм рт. ст.)	116 (106;124)	106 (97;117)	0,002*
	ДАДао (мм рт. ст.)	72 (65;78)	67 (60,5;72)	0,003*
	ПАДао (мм рт. ст.)	42 (35;48)	38 (34,5;45)	0,120
	AIxao (%)	30 (21;35,5)	31 (24;38,5)	0,518

**Примечание:** САДао — систолическое аортальное давление, ДАДао — диастолическое аортальное давление, ПАДао — пульсовое аортальное давление, AIxao — индекс аугментации.

в основной группе было достоверно больше, чем в контрольной группе (отношение шансов (ОШ) 2,5; при 95% доверительном интервале (ДИ) 1,04–6,00 ( $p=0,028$ ) и ОШ 9,12; 95% ДИ 1,63–7,52 ( $p<0,001$ ) соответственно).

При анализе показателей вариабельности и индекса времени (ИВ) САД и ДАД сохранилась такая же тенденция. Превышение пороговых значений вариабельности САД в ночные часы выявлено у 28,3% больных основной группы и у 6,7% пациентов с изолированной АГ соответственно (ОШ 5,53; 95% ДИ 1,72–17,89 ( $p<0,001$ )).

Для контроля времени превышения САД и ДАД выше нормальных значений использовался расчёт ИВ. Установлено, что у пациентов основной группы ИВ САД и ИВ ДАД в дневные и ночные часы достоверно превышал аналогичные параметры больных группы сравнения (ИВ САД:  $p=0,0019$ ,  $p=0,007$ ; ИВ ДАД:  $p=0,009$ ,  $p=0,009$  соответственно). Превышение референсных значений ИВ САД в дневные и ночные часы выявлено у 39 (65,0%) и 42 (70,0%) больных основной группы и у 24 (40,0%) и 29 (48,3%) пациентов контрольной группы (ОШ 2,79; 95% ДИ 1,32–5,89 ( $p=0,010$ ) и ОШ 2,49; 95% ДИ 1,17–5,32 ( $p=0,025$ ) соответственно), а ИВ ДАД – у 32 (53,3%) и 42 (70,0%) больных с АГ и НАЖБП и у 17 (28,3%) и 25 (41,7%) пациентов с изолированной АГ (ОШ 2,89; 95% ДИ 1,35–6,22 ( $p=0,009$ ) и ОШ 3,27; 95% ДИ 1,53–7,00 ( $p=0,003$ ) соответственно).

Одним из важных критериев оценки АД являлось и определение степени ночного снижения САД и ДАД (СИ), характеризующего сбалансированность в работе симпатического и парасимпатического звеньев вегетативной нервной системы.

В основной группе по сравнению с контрольной группой было больше больных с СИ ДАД в диапазоне от 0,0% до 10,0% (нон-диппер) (ОШ=2,32; 95% ДИ 1,01–5,32 ( $p=0,034$ )), с увеличением САД в ночное время (найт-пикер) (ОШ=7,79; 95% ДИ 1,01–67,05 ( $p=0,031$ )).

Результаты суточного мониторирования ЦАД представлены в таблице 4. У пациентов с АГ и НАЖБП наблюдались статистически значимо более высокие показатели среднесуточного систолического (САДао) и диастолического (ДАДао) аортального давления ( $p=0,016$ ,  $p=0,039$  соответственно), САДао в дневные часы ( $p=0,027$ ), САДао и ДАДао в ночные часы, ( $p=0,002$ ,  $p=0,003$  соответственно) по сравнению с пациентами с изолированной АГ.

При оценке риска сердечно-сосудистых осложнений у пациентов с АГ и НАЖБП определено достоверное увеличение 10-летнего риска ССО по сравнению с пациентами с изолированной АГ (3,7 (1,6;6,0) vs 2,0 (0,6;4,3) %,  $p=0,013$ ). Также в основной группе было статистически значимо больше больных, у которых был высокий (5,0% и более) 10-летний риск ССО (ОШ = 2,32; 95% ДИ 1,01–5,32,  $p=0,013$ ).

## Обсуждение

Полученные данные свидетельствуют о том, что у пациентов с АГ и НАЖБП по сравнению с пациентами с изолированной АГ регистрируются

ся достоверно более высокие средние суточные значения САД и ДАД, а также процент времени, в течение которого АД превышает пороговый уровень и вариабельность АД статистически значимо выше, что может привести к более выраженному поражению органов-мишеней у пациентов с сочетанной патологией. Также в основной группе по сравнению с контрольной группой достоверно больше больных с суточным индексом САД и ДАД в диапазоне от 0,0% до 10,0% (нон-диппер). Известно, что недостаточное снижение АД в ночное время и ночная гипертензия признаны значимыми предикторами неблагоприятных сердечно-сосудистых исходов [10]. В крупных исследованиях Cicek Y. и соавт. (2013), Cuspidi S. и соавт. (2016) было показано, что вариант нон-диппер ассоциирован с субклиническим повреждением сосудистого русла, в том числе со снижением эластичности артериальной стенки и атеросклерозом сонных артерий [11, 12]. Кроме того, повышение ночного САД на каждые 10 мм рт. ст. или снижение СИ на каждые 5% может быть ассоциировано с повышением риска сердечно-сосудистой смерти на 20% [13].

При сравнительном анализе выявлено, что у пациентов с АГ и НАЖБП наблюдались статистически значимо более высокие показатели среднесуточного, дневного и ночного систолического (САДао) и диастолического (ДАДао) аортального давления по сравнению с больными с изолированной АГ, что, по мнению ряда авторов, является более надёжным показателем риска неблагоприятных исходов для пациентов с АГ

[7, 8]. На основании полученных данных закономерно, что среди пациентов с АГ и НАЖБП статистически значимо чаще встречался высокий риск сердечно-сосудистых осложнений.

### Заключение

По результатам проведения СМАД, у пациентов с АГ и НАЖБП по сравнению с больными изолированной АГ выявлены более значимое повышение средних показателей САД и ДАД, увеличение СУП и вариабельности АД, ИВ гипертензии. В основной группе достоверно чаще выявлялись пациенты с ночным повышением САД, что говорит о большем риске сердечно-сосудистых осложнений у больных с АГ и НАЖБП. Кроме того, по сравнению с больными изолированной АГ у пациентов с АГ и НАЖБП выявлены более значимые повышения среднесуточных и ночных САДао и ДАДао. Полученные данные подтверждаются достоверно большим количеством больных с высоким сердечно-сосудистым риском по данным расчета индекса Scopus среди пациентов с АГ и НАЖБП по сравнению с пациентами с АГ без НАЖБП.

**Финансирование.** Исследование выполнено за счёт средств гранта молодых учёных ВолгГМУ, приказ 29-КО от 02.06.2020.

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

### ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Кобалава Ж.Д., Конради А.О., Недогода С.В., Шляхто Е.В., Арутюнов Г.П., Баранова Е.И. и др. Артериальная гипертензия у взрослых. Клинические рекомендации 2020. *Российский кардиологический журнал*. 2020;25(3):149-218. doi: 10.15829/1560-4071-2020-3-3786
2. Williams B, Mancia G, Spiering W, Agabiti Rosei E, Azizi M, Burnier M, et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. *Eur Heart J*. 2018;39(33):3021-3104. doi: 10.1093/eurheartj/ehy339. Erratum in: *Eur Heart J*. 2019;40(5):475. PMID: 30165516.
3. Ивашкин В.Т., Маевская М.В., Жаркова М.С., Котовская Ю.В., Ткачева О.Н., Трошина Е.А. и др. Клинические рекомендации Российского общества по изучению печени, Российской гастроэнтерологической ассоциации, Российской ассоциации эндокринологов, Российской ассоциации геронтологов и гериатров и Национального общества профилактической кардиологии по диагностике и лечению неалкогольной жировой болезни печени. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2022;32(4):104-140. doi: 10.22416/1382-4376-2022-32-4-104-140
4. Zhao YC, Zhao GJ, Chen Z, She ZG, Cai J, Li H. Nonalcoholic Fatty Liver Disease: An Emerging Driver of Hypertension. *Hypertension*. 2020;75(2):275-284. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.119.13419
5. Драпкина О.М., Корнеева О.Н. Континуум неалкогольной жировой болезни печени: от стеатоза печени до сердечно-сосудистого риска. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии*. 2016;12(4):424-429. doi: 10.20996/1819-6446-2016-12-4-424-429
6. Wu S, Wu F, Ding Y, Hou J, Bi J, Zhang Z. Association of non-alcoholic fatty liver disease with major adverse cardiovascular events: A systematic review and meta-analysis. *Sci Rep*. 2016;6:33386. doi: 10.1038/srep33386.
7. ABC-H Investigators, Roush GC, Fagard RH, Salles GF, Pierdomenico SD, Reboldi G, Verdecchia P et al. Prognostic impact from clinic, daytime, and night-time systolic blood pressure in nine cohorts of 13,844 patients with hypertension. *J Hypertens*. 2014;32(12):2332-2340; discussion 2340. doi: 10.1097/HJH.0000000000000355
8. McEnery CM, Cockcroft JR, Roman MJ, Franklin SS, Wilkinson IB. Central blood pressure: current evidence and clinical importance. *Eur Heart J*. 2014;35(26):1719-25. doi: 10.1093/eurheartj/ehu565

9. International Society for Chronobiology; American Association of Medical Chronobiology and Chronotherapeutics; Spanish Society of Applied Chronobiology, Chronotherapy, and Vascular Risk; Spanish Society of Atherosclerosis; Romanian Society of Internal Medicine; Hermida RC, et al. 2013 ambulatory blood pressure monitoring recommendations for the diagnosis of adult hypertension, assessment of cardiovascular and other hypertension-associated risk, and attainment of therapeutic goals. *Chronobiol Int.* 2013;30(3):355-410. doi: 10.3109/07420528.2013.750490
10. Boggia J, Li Y, Thijs L, Hansen TW, Kikuya M, Björklund-Bodegård K, et al. Prognostic accuracy of day versus night ambulatory blood pressure: a cohort study. *Lancet.* 2007;370(9594):1219-29. doi: 10.1016/S0140-6736(07)61538-4
11. Cicek Y, Durakoglugil ME, Kocaman SA, Cetin M, Erdogan T, Dogan S, et al. Non-dipping pattern in untreated hypertensive patients is related to increased pulse wave velocity independent of raised nocturnal blood pressure. *Blood Press.* 2013;22(1):34-8. doi: 10.3109/08037051.2012.701409
12. Cuspidi C, Sala C, Tadic M, Gherbesi E, Grassi G, Mancia G. Nondipping pattern and carotid atherosclerosis: a systematic review and meta-analysis. *J Hypertens.* 2016;34(3):385-91; discussion 391-2. doi: 10.1097/HJH.0000000000000812
13. Fan HQ, Li Y, Thijs L, Hansen TW, Boggia J, Kikuya M, et al. Prognostic value of isolated nocturnal hypertension on ambulatory measurement in 8711 individuals from 10 populations. *J Hypertens.* 2010;28(10):2036-45. doi: 10.1097/HJH.0b013e32833b49fe

#### Информация об авторах

**Стаценко Михаил Евгеньевич**, д.м.н., профессор, проректор по научной работе, зав. кафедрой внутренних болезней ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздрава России, Волгоград, Россия; mestatsenko@rambler.ru, ORCID: 0000-0002-3306-0312.

**Стрельцова Анастасия Михайловна**, ассистент кафедры внутренних болезней ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздрава России, Волгоград, Россия; nastyc03@mail.ru, ORCID ID: 0000-0001-9016-3011.

#### Information about the authors

**Mikhail E. Statsenko**, Prof., Dr. Sci. (Med.), Vice-Rector for Research, Head of the Department of Internal Medicine of Volgograd State Medical University, Volgograd, Russia; mestatsenko@rambler.ru, ORCID: 0000-0002-3306-0312.

**Anastasia M. Streltsova**, assistant of the Department of Internal Medicine, Volgograd State Medical University, Volgograd, Russia; e-mail: nastyc03@mail.ru; ORCID ID: 0000-0001-9016-3011.

Получено / Received: 30.01.2023

Принято к печати / Accepted: 05.03.2023

## СРАВНИТЕЛЬНАЯ АНТИГИПЕРТЕНЗИВНАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ КОМБИНАЦИЙ АЗИЛСАРТАНА МЕДОКСОМИЛА ИЛИ ОЛМЕСАРТАНА МЕДОКСОМИЛА С АМЛОДИПИНОМ У ПАЦИЕНТОВ С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТОНИЕЙ, САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2 ТИПА И НЕАЛКОГОЛЬНОЙ ЖИРОВОЙ БОЛЕЗНЬЮ ПЕЧЕНИ

И.А. Луконин, В.В. Скибицкий, А.В. Фендрикова, А.В. Скибицкий, И.А. Антипов

ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Краснодар, Россия

**Цель:** сравнить эффективность влияния двух вариантов комбинированной терапии на показатели офисного артериального давления (АД), параметры суточного мониторирования артериального давления (СМАД) и суточного профиля АД (СПАД) у пациентов с артериальной гипертонией (АГ), сочетанной с сахарным диабетом 2 типа (СД2) и неалкогольной жировой болезнью печени (НАЖБП). **Материалы и методы:** обследовано 137 пациентов с неконтролируемой АГ, сочетанной с СД2 и НАЖБП. После рандомизации методом «конвертов» больным I группы была назначена комбинация азилсартана медоксомила (Аз-М) с амлодипином (Амл), II — комбинация олмесартана медоксомила (Ол-М) с Амл. Исходно, через 4, 8, 12 и 24 недели измерялись показатели офисного АД, анализ параметров СМАД и СПАД проводился исходно и через 24 недели исследования. **Результаты:** уже через 12 недель в I и II группах 86,8% и 84,1% больных соответственно достигли целевого уровня (ЦУ) АД, который удерживался до конца исследования. Через 24 недели в обеих группах регистрировалось статистически значимое улучшение параметров СМАД и оптимизация профилей СПАД. В то же время приём комбинации Ол-М/Амл сопровождался более выраженной позитивной динамикой некоторых прогностически важных показателей СМАД. **Заключение:** несмотря на значимый антигипертензивный эффект на фоне применения обеих комбинаций, влияние на отдельные параметры СМАД Ол-М/Амл оказалось более выраженным.

**Ключевые слова:** артериальная гипертония, неалкогольная жировая болезнь печени, сахарный диабет 2 типа, суточное мониторирование артериального давления, комбинированная антигипертензивная терапия

**Для цитирования:** Луконин И.А., Скибицкий В.В., Фендрикова А.В., Скибицкий А.В., Антипов И.А. Сравнительная антигипертензивная эффективность комбинаций азилсартана медоксомила или олмесартана медоксомила с амлодипином у пациентов с артериальной гипертонией, сахарным диабетом 2 типа и неалкогольной жировой болезнью печени. *Южно-Российский журнал терапевтической практики.* 2023;4(1):68-74. DOI: 10.21886/2712-8156-2023-4-1-68-74

**Контактное лицо:** Луконин Илья Андреевич, lukonin-ilya2013@yandex.ru

## COMPARATIVE ANTIHYPERTENSIVE EFFICACY OF COMBINATIONS OF AZILSARTAN MEDOXOMIL OR OLMESARTAN MEDOXOMIL WITH AMLODIPINE IN PATIENTS WITH ARTERIAL HYPERTENSION, TYPE 2 DIABETES MELLITUS AND NON-ALCOHOLIC FATTY LIVER DISEASE

I.A. Lukonin, V.V. Skibitskiy, A.V. Fendrikova, A.V. Skibitskiy, I.A. Antipov

Kuban State Medical University, Krasnodar, Russia

**Objective:** to compare the effectiveness of the effect of two combination therapy options on office blood pressure (BP), 24-hour blood pressure monitoring (ABPM) and 24-hour BP profile (DAP) in patients with arterial hypertension (AH) associated with type 2 diabetes mellitus (T2D) and non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD). **Materials and methods:** 137 patients with uncontrolled hypertension combined with DM2 and NAFLD were examined. After randomization by the "envelope" method, patients of the 1st group were assigned a combination of azilsartan medoxomil (Az-M) with amlodipine (Aml), the 2nd group a combination of olmesartan medoxomil (Ol-M) with Aml. At baseline, at 4, 8, 12, and 24 weeks, office BP was measured, and ABPM and DAP were analyzed at baseline and at 24 weeks of the study. **Results:** after 12 weeks in the 1st and 2nd groups, 86,8% and 84,1% of patients, respectively, reached the target level (TA) of blood pressure, which was maintained until the end of the study. After 24 weeks, both groups showed a statistically significant improvement in ABPM parameters and optimization of

DAP. At the same time, taking the Ol-M/Aml combination was accompanied by more pronounced positive dynamics of some prognostically important ABPM indicators. **Conclusion:** despite the significant antihypertensive effect on the background of the use of both combinations, the effect on individual parameters of ABPM Ol-M/Aml was more pronounced.

**Keywords:** arterial hypertension, non-alcoholic fatty liver disease, type 2 diabetes mellitus, 24-hour blood pressure monitoring, combined antihypertensive therapy

**For citation:** Lukonin I.A., Skibitskiy V.V., Fendrikova A.V., Skibitskiy A.V., Antipov I.A. Comparative antihypertensive efficacy of combinations of azilsartan medoxomil or olmesartan medoxomil with amlodipine in patients with arterial hypertension, type 2 diabetes mellitus and non-alcoholic fatty liver disease. *South Russian Journal of Therapeutic Practice*. 2023;4(1):68-74. DOI: 10.21886/2712-8156-2023-4-1-68-74

**Corresponding author:** Ilya A.Lukonin, lukonin-ilya2013@yandex.ru

## Введение

АГ встречается более чем у половины больных с СД2, что вносит существенный вклад в увеличение риска сердечно-сосудистых осложнений и ухудшение прогноза [1]. Кроме того, у 70–95% пациентов с СД2 диагностируется НАЖБП, что также существенно повышает шансы развития кардиоваскулярных событий [2]. Можно полагать, что ряд сложных и взаимодополняющих механизмов, таких как гиперактивация ренин-ангиотензин-альдостероновой и симпато-адреналовой систем (РААС и САС), окислительный стресс, инсулино-резистентность, хроническая гипергликемия и вялотекущее воспаление, способствует более тяжёлому течению АГ у пациентов с СД2 и НАЖБП и значительно затрудняет достижение ЦУ АД [3,4].

Согласно действующим клиническим рекомендациям, больные с АГ и сочетанным СД2, как правило, относятся к категории высокого/очень высокого риска, что диктует необходимость назначения уже на старте лечения комбинации антигипертензивных препаратов [5,6]. Обязательным компонентом терапии в данном случае являются блокаторы РААС, в частности блокаторы рецепторов ангиотензина II (БРА). Учитывая необходимость применения достаточно большого количества лекарственных препаратов у больных АГ с СД2 и НАЖБП, целесообразно назначение длительно действующих и эффективных БРА, например, Аз-М и Ол-М, которые в ряде исследований продемонстрировали не только выраженный антигипертензивный, но и позитивный метаболический эффекты [7, 8].

Оптимальным «компаньоном» для БРА у лиц с АГ, СД2 и НАЖБП можно считать блокаторы

кальциевых каналов (БКК), в частности Амл. Вместе с тем прямого сравнения эффективности комбинаций Аз-М/Амл и Ол-М/Амл у данной категории больных ранее не проводилось.

**Цель исследования** — сравнение эффективности влияния двух вариантов комбинированной антигипертензивной терапии (Аз-М/Амл и Ол-М/Амл) на показатели офисного АД, параметры СМАД и СПАД у пациентов с АГ, сочетанной с СД2 и НАЖБП.

## Материалы и методы

Обследовано 137 жителей Краснодарского края с АГ, сочетанной с СД2 и НАЖБП (увеличение линейных размеров печени при ультразвуковом исследовании, FLI (Fatty Liver Index) >60) [9,10], получавших недостаточно эффективную антигипертензивную терапию и не достигших ЦУ АД (АД ≥ 130/80 мм рт. ст.) [5, 6].

Всем участникам исследования был разъяснён дизайн, после чего они подписали форму информированного добровольного согласия. Критерии включения и исключения пациентов представлены в таблице 1. Настоящее исследование было утверждено на заседании локального этического комитета ФГБОУ ВО КубГМУ Минздрава России (протокол № 67 от 05.10.2018 г.) и проводилось на клинических базах ГБУЗ ГКБ №1 г. Краснодара МЗ КК и ГБУЗ ККБСМП.

Включённым в исследование больным проводилось клиническое обследование: сбор жалоб, анамнеза, выполнена антропометрия, оценены

Таблица 1

### Критерии включения и исключения пациентов из исследования

Критерии включения	Критерии исключения
Неконтролируемая АГ (уровень офисного АД ≥ 130/80 мм рт.ст.), компенсированный СД2 (уровень гликированного гемоглобина не более 7,5%) и НАЖБП Получаемая не менее 3 месяцев антигипертензивная терапия Подписанное информированное согласие пациента	Индивидуальная непереносимость Аз-М, Ол-М или Амл а также противопоказания к их приему Вторичная АГ, нестабильная стенокардия, сердечная недостаточность II-IV функционального класса по NYHA и хроническая болезнь почек 3Б-5 стадии, острые и хронические заболевания, негативно влияющие на исследуемые показатели

показатели общего анализа крови и мочи, биохимического анализа крови. Инструментальное обследование включало электрокардиографию, эхокардиографию, ультразвуковое исследование органов брюшной полости и забрюшинного пространства. Показатели офисного АД и данные дневников самоконтроля анализировались при первичном визите, через 4, 8, 12 и 24 недели от начала лечения. СМАД и анализ СПАД проводились исходно и спустя 24 недели приёма антигипертензивных препаратов с использованием аппаратного комплекса ВРLab Vasotens (ООО «Петр Телегин», Россия), интервал измерений — 30 минут днём и 60 минут во время сна. Оценивалась динамика следующих параметров: среднесуточное, дневное, ночное систолическое и диастолическое АД (САД<sub>24</sub> и ДАД<sub>24</sub>, САДд и ДАДд, САДн и ДАДн), индекс времени систолического и диастолического АД днём и ночью (ИВ САДд и ИВ ДАДд, ИВ САДн и ИВ ДАДн), вариабельность систолического АД и диастолического АД днём и ночью (ВарСАДд и ВарДАДд, ВарСАДн и ВарДАДн), величина утреннего подъёма и скорость утреннего подъёма систолического и диастолического АД (ВУП САД и ВУП ДАД, СУП САД и СУП ДАД).

После получения информированного согласия больным на 2–3 суток отменялась предшествующая антигипертензивная терапия, а по истечении «отмывочного» периода пациенты рандомизированы методом «конвертов» на две группы: включённым в I группу (n=68) была назначена комбинация Аз-М (Эдарби) с Амл (Нормодипин) в стартовой дозе 40/5 мг/сут., больным II группы (n=69) — фиксированная комбинация Ол-М/Амл (Аттенго) в дозе 20/5 мг/сут. При недостижении ЦУ АД дозы препаратов увеличивались до 80/10 мг/сут. и 40/10 мг/сут. соответственно. Всем пациентам,

не достигшим ЦУ АД через 12 недель лечения, проводилась коррекция комбинированной фармакотерапии, и они исключались из исследования. Для коррекции углеводного обмена пациенты получали инсулин (средней продолжительности или длительного действия либо в сочетании с инсулином короткого действия) и Метформин 1000-2000 мг/сут.

Статистическая обработка результатов выполнена при помощи программы Statistica 10 (StatSoftInc., США). Количественные признаки на предмет соответствия нормальному распределению оценивались при помощи критерия Шапиро-Уилка, в случае отсутствия нормального распределения количественные данные описывались с помощью медианы (Me) и нижнего и верхнего квартилей (Q1–Q3). Сравнение двух связанных групп по количественному показателю, распределение которого отличалось от нормального, выполнялось с помощью U-критерия Манна-Уитни, для внутригруппового анализа использовался критерий Вилкоксона, а статистическая значимость качественных переменных определялась посредством  $\chi^2$ -критерия в модификации Пирсона. Различия считались статистически значимыми при  $p < 0,05$ .

## Результаты

При сравнении исходных клинико-демографических характеристик обе группы оказались сопоставимы (табл. 2).

Анализ результатов показал, что ЦУ офисного АД (АД < 130/80 мм рт. ст.) регистрировался у большинства пациентов обеих групп уже через 12 недель от начала лечения и сохранялся до окончания исследования (рис. 1).

Таблица 2

### Клинико-демографические показатели включенных в исследование пациентов

Показатель	Значение		p
	I группа	II группа	
Возраст, лет	55 (50-57)	56 (51-58)	0,5
Длительность АГ, лет	7 (6-11)	8 (7-11)	0,4
Количество мужчин, n (%)	28 (52,8)	26 (50)	0,3
Количество женщин, n (%)	25 (47,2)	26 (50)	0,8
Офисное САД, мм рт. ст.	156 (148-165)	154,5 (143-163)	0,3
Офисное ДАД, мм рт. ст.	95 (93-98)	93 (91-97)	0,7
ЧСС, уд./мин.	95 (89-102)	92 (87-100)	0,1
ИМТ, кг/м <sup>2</sup>	33,1 (29,5- 35,3)	31,9 (27,8- 34,7)	0,2
FLI, ед.	79 (69- 88)	81 (70-92)	0,3

**Примечание:** ИМТ — индекс массы тела, p — для различий между группами

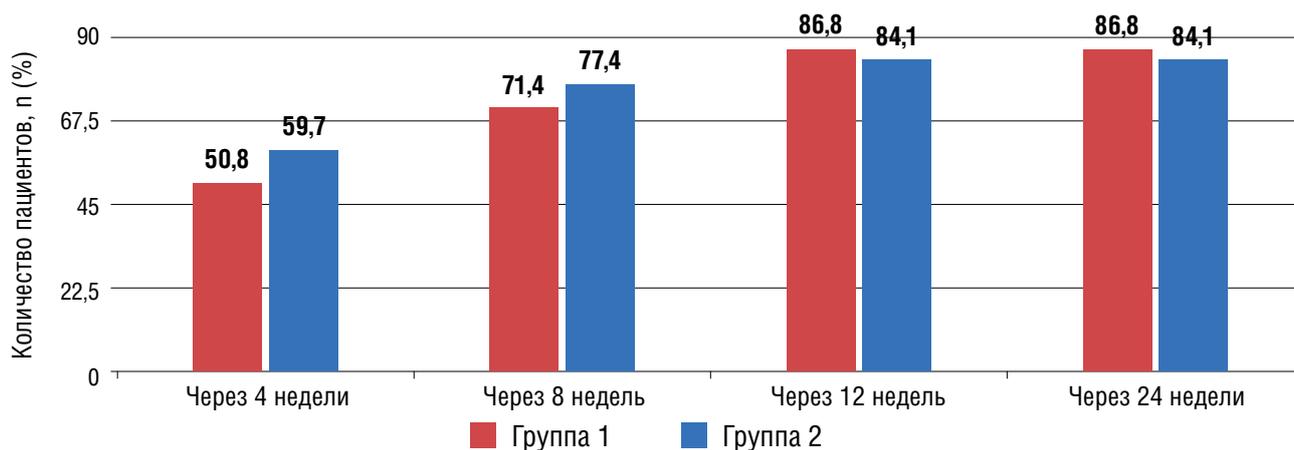


Рисунок 1. Количество пациентов, достигших ЦУ АД через 4 и 8 недель терапии

С учётом лиц, не достигших ЦУ АД и выбывших из исследования, через 24 недели лечения влияние исследуемых комбинаций на показатели СМАД оценивалось у 59 и 58 больных в I и II группах соответственно (табл. 3).

Так, в обеих группах установлено статистически значимое улучшение всех показателей СМАД

спустя 24 недели лечения. Однако выраженность изменений в зависимости от выбранной комбинации препаратов оказалась неодинаковой. При сравнении степени изменения показателей СМАД на фоне применения комбинации Ол-М/Амл отмечалась более выраженная позитивная динамика ДАДн, ИВ САДд, ИВ САДн,

Таблица 3

### Сравнительная эффективность влияния различных вариантов комбинированной фармакотерапии на параметры СМАД

Показатель	I группа (n=59)				II группа (n=58)				P <sub>2</sub>
	До лечения	Через 24 недели	Δ <sub>1</sub> ,%	p <sub>1</sub>	До лечения	Через 24 недели	Δ <sub>2</sub> ,%	p <sub>1</sub>	
САД <sub>24ч</sub> , мм рт. ст.	154 (148-166)	126 (123-127)	-19	< 0,001	156 (149-161)	127 (123-129)	-18	< 0,001	0,159
САД <sub>д</sub> , мм рт. ст.	156 (149-166)	126 (123-127)	-20	< 0,001	158 (153-164)	127 (126-128)	-19	< 0,001	0,208
САД <sub>н</sub> , мм рт. ст.	155 (150-170)	125 (123-127)	-20	< 0,001	154 (147-167)	124 (122-124)	-20	< 0,001	0,452
ДАД <sub>24ч</sub> , мм рт. ст.	95 (94-98)	76 (74-77)	-20	< 0,001	96 (93-99)	77 (75-79)	-19	< 0,001	0,141
ДАД <sub>д</sub> , мм рт. ст.	95 (95-97)	75 (73-76)	-21	< 0,001	96 (95-98)	77 (75-79)	-20	< 0,001	0,206
ДАД <sub>н</sub> , мм рт. ст.	95 (92-97)	75 (73-77)	-21	< 0,001	95 (93-97)	73 (73-75)	-23	< 0,001	0,022
ИВ САД <sub>д</sub> , %	80 (68-69)	36 (33-40)	-52	< 0,001	78 (72-85)	32 (29-37)	-58	< 0,001	0,044
ИВ САД <sub>н</sub> , %	78 (70-87)	41 (37-45)	-46	< 0,001	74 (69-79)	33 (30-38)	-56	< 0,001	0,006
ИВ ДАД <sub>д</sub> , %	75 (71-82)	37 (34-41)	-52	< 0,001	75 (70-83)	28 (27-30)	-63	< 0,001	< 0,001
ИВ ДАД <sub>н</sub> , %	82 (78-88)	40 (36-41)	-52	< 0,001	74 (68-78)	27 (26-29)	-61	< 0,001	< 0,001
ВарСАД <sub>д</sub> , мм рт.ст.	15 (14-16)	12 (10-13)	-24	< 0,001	15 (14-17)	11 (10-12)	-26	< 0,001	0,421
ВарСАД <sub>н</sub> , мм рт.ст.	14 (13-15)	11 (9-12)	-22	< 0,001	16 (14-17)	10 (9-12)	-33	< 0,001	0,003
ВарДАД <sub>д</sub> , мм рт.ст.	12 (12-15)	10 (9-11)	-25	< 0,001	14 (13-15)	10 (9-11)	-27	< 0,001	0,114
ВарДАД <sub>н</sub> , мм рт. ст.	12 (11-12)	9 (8-11)	-19	< 0,001	13 (13-16)	9 (8-10)	-36	< 0,001	0,006
ВУП САД, мм рт. ст.	52 (48-59)	40 (38-44)	-22	< 0,001	50 (47-54)	38 (36-41)	-22	< 0,001	0,319
ВУП ДАД, мм рт. ст.	42 (40-44)	36 (33-38)	-16	< 0,001	46 (41-50)	31 (30-32)	-32	< 0,001	< 0,001
СУП САД, мм рт. ст./ч	21 (18-23)	16 (15-18)	-24	< 0,001	18 (17-21)	15 (13-17)	-21	< 0,001	0,973
СУП ДАД, мм рт. ст./ч	18 (16-20)	14 (13-16)	-24	< 0,001	17 (14-19)	12 (11-14)	-24	< 0,001	0,758

**Примечание:** Δ<sub>1</sub> и Δ<sub>2</sub> — разница параметров СМАД в % по сравнению с исходными для I и II групп соответственно; p<sub>1</sub> — для различий параметров СМАД исходно и через 24 недели лечения; p<sub>2</sub> — для различий между Δ<sub>1</sub> и Δ<sub>2</sub>.

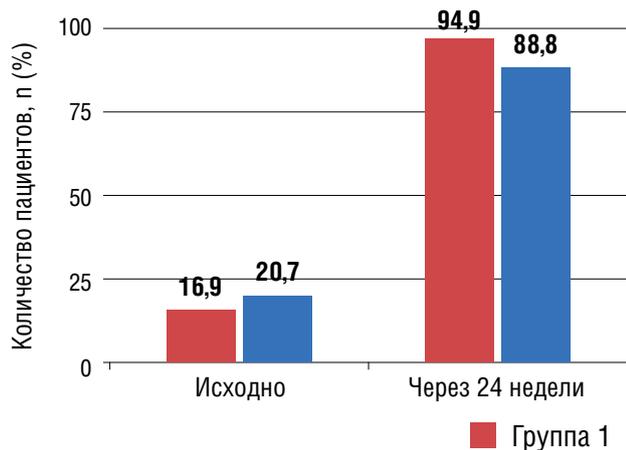


Рисунок 2. Количество пациентов с профилем «dipper» до и через 24 недели лечения

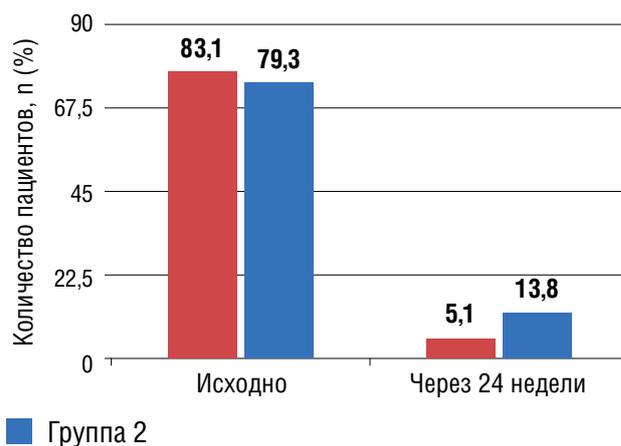


Рисунок 3. Количество пациентов с профилем «non-dipper» до и через 24 недели лечения

**Примечание:** \* — статистическая значимость для различий исходно и через 24 недели лечения.

ИВ ДАДд, ИВ ДАДн, ВарСАДн, ВарДАДн, ВУП ДАД (см. табл. 3).

Независимо от варианта назначенной терапии, в обеих группах отмечалась нормализация профиля у большинства больных и статистически значимое уменьшение количества пациентов с типом суточной кривой «non-dipper» (рис. 2, 3). В то же время значимых различий регистрации как оптимального профиля, так и с недостаточным снижением в ночные часы через 24 недели в группах не отмечалось.

### Обсуждение

В нашем исследовании сравнивалась антигипертензивная эффективность комбинаций АЗ-М/Амл и Ол-М/Амл у пациентов с неконтролируемой АГ, сочетанной с СД 2 и НАЖБП. Установлено, что применение обеих комбинаций сопровождалось достижением ЦУ АД у 86,8% и 84,1% больных соответственно, а также улучшением большинства показателей СМАД и СПАД. Значительный антигипертензивный эффект АЗ-М в комбинации с амлодипином в данной клинической ситуации можно объяснить дополнительным воздействием азилсартана на ряд патогенетических механизмов кардиометаболического континуума, поддерживающих высокий уровень АД: усиление секреции адипонектина, снижение количества адипоцитов и более выраженная утилизация глюкозы [11,12,13]. Результаты нашего исследования сопоставимы с работами других авторов [14,15,16].

В свою очередь более значимое по сравнению с применением АЗ-М/Амл позитивное влияние

на исследуемые параметры СМАД комбинации Ол-М/Амл может объясняться ключевыми особенностями Ол-М, имеющими клиническое значение: способность вызывать выраженное накопление ангиотензина 1-7 в периферической крови и тканях, взаимодействующего с MAS-рецепторами, что потенцирует антигипертензивный, органопротективный и антиатеросклеротический эффекты [17,18]. Кроме того, для Ол-М характерно наличие двойной связи с рецептором к ангиотензину II, что может объяснять выраженность и длительность его эффектов [19].

В отношении эффективности двух представителей класса БРА Азил-М и Ол-М данные противоречивы: работа G.L. Bakris отразила превосходство 80 мг/сут. Азил-М над 40 мг/сут. Ол-М в снижении САД [20], W.V. White продемонстрировал большее снижение САД при использовании АЗ-М 80 мг/сут. в сравнении с Ол-М 40 мг и валсартаном 320 мг/сут. [21], но исследование SNAOS показало, что при прямом сопоставлении Ол-М и АЗ-М в группе Ол-М для удержания ЦУ АД добавление второго антигипертензивного препарата понадобилось в 3 раза меньшему количеству пациентов [22]. В сравнительном исследовании CANZONE оценены дополнительные антигипертензивные свойства Ол-М и АЗ-М у пациентов с неудовлетворительным контролем АД при применении иных представителей БРА (телмисартана, ирбесартана, кандесартана, валсартана и лозартана): при переходе с других сартанов за 12 недель терапии выявлено дополнительное снижение как САД, так и ДАД, однако статистически значимой разницы не отмечалось [23].

Несмотря на то, что АЗ-М и Ол-М являются хорошо изученными препаратами, возможности

их применения у больных АГ, сочетанной с СД2 и НАЖБП, в том числе и в комбинации с Амл, практически не исследованы. Некоторые различия в эффективности данных БРА, полученные в нашей работе, можно объяснить в том числе и нюансами метаболизма в печени, что крайне важно при наличии патологии печени, в частности НАЖБП. Так, для Аз-М характерна активная биотрансформация в печени с участием изофермента CYP2C9. В свою очередь Ол-М быстро превращается из пролекарства в фармакологически активный метаболит в слизистой кишечника и в портальной крови. Внутривенная циркуляция олмесартана минимальна, для его метаболизма не требуется участие системы цитохромов P450. Вероятно, изменения функции печени, наблюдающиеся при НАЖБП, могут сопровождаться некоторым снижением эффективности Аз-М. В этой связи представляется перспективным сравнение антигипертензивного действия Аз-М и Ол-М у данной категории больных с учётом полиморфизмов генов детоксикации ксенобиотиков [16,24].

Явлений непереносимости какого-либо из препаратов выявлено не было. Основное ограничение исследования может заключаться в относительно малой выборке.

## Заключение

В исследовании продемонстрирована высокая антигипертензивная эффективность комбинаций Аз-М/Амл и Ол-м/Амл у пациентов с АГ, СД2 и НАЖБП: при применении обоих вариантов комбинированной фармакотерапии отмечалось достижение ЦУ АД у 86,8% и 84,1% пациентов соответственно, статистически значимое улучшение параметров СМАД и оптимизация профилей СПАД. В свою очередь применение Ол-М/Амл сопровождалось более выраженным снижением отдельных прогностически важных показателей СМАД. Полученные результаты могут быть использованы при подборе антигипертензивной терапии больным АГ, сочетанной с СД2 и НАЖБП и обеспечении более эффективного контроля АД.

**Благодарность.** Авторы выражают благодарность главному врачу ГБУЗ ГКБ №1 г. Краснодара МЗ КК Курносенкову В.В. и главному врачу ГБУЗ ККБСМП Босаку Н.В. за предоставленные клинические базы для проведения исследования.

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

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

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Petrie JR, Guzik TJ, Touyz RM. Diabetes, Hypertension, and Cardiovascular Disease: Clinical Insights and Vascular Mechanisms. *Can J Cardiol.* 2018;34(5):575-584. doi: 10.1016/j.cjca.2017.12.005
- Kim KS, Lee BW, Kim YJ, Lee DH, Cha BS, Park CY. Nonalcoholic Fatty Liver Disease and Diabetes: Part II: Treatment. *Diabetes Metab J.* 2019;43(2):127-143. doi: 10.4093/dmj.2019.0034/
- Kasper P, Martin A, Lang S, Kütting F, Goeser T, Demir M, et al. NAFLD and cardiovascular diseases: a clinical review. *Clin Res Cardiol.* 2021;110(7):921-937. doi: 10.1007/s00392-020-01709-7
- Vaduganathan M, Claggett BL, Juraschek SP, Solomon SD. Assessment of Long-term Benefit of Intensive Blood Pressure Control on Residual Life Span: Secondary Analysis of the Systolic Blood Pressure Intervention Trial (SPRINT). *JAMA Cardiol.* 2020;5(5):576-581. doi: 10.1001/jamacardio.2019.6192
- Williams B, Mancia G, Spiering W, Agabiti Rosei E, Azizi M, Burnier M et al. 2018 Practice Guidelines for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension and the European Society of Cardiology: ESH/ESC Task Force for the Management of Arterial Hypertension. *J Hypertens.* 2018;36(12):2284-2309. doi: 10.1097/HJH.0000000000001961
- Кобалава Ж.Д., Конради А.О., Недогода С.В., Шляхто Е.В., Арутюнов Г.П., Баранова Е.И., и др. Артериальная гипертензия у взрослых. Клинические рекомендации 2020. *Российский кардиологический журнал.* 2020;25(3):3786. doi: 10.15829/1560-4071-2020-3-3786
- Скибицкий В.В., Фендрикова А.В., Сиротенко Д.В., Скибицкий А.В. Хронотерапевтические аспекты эффективности азилсартана медоксомила в составе комбинированной терапии у пациентов с артериальной гипертензией и метаболическим синдромом. *Кардиология.* 2016;56(10):35-40. doi: 10.18565/cardio.2016.10.35-40
- Redon J, Weber MA, Reimitz PE, Wang JG. Comparative effectiveness of an angiotensin receptor blocker, olmesartan medoxomil, in older hypertensive patients. *J Clin Hypertens (Greenwich).* 2018;20(2):356-365. doi: 10.1111/jch.13183
- Маевская М.В., Котовская Ю.В., Ивашкин В.Т., Ткачева О.Н., Трошина Е.А., Шестакова М.В. и др. Национальный Консенсус для врачей по ведению взрослых пациентов с неалкогольной жировой болезнью печени и ее основными коморбидными состояниями. *Терапевтический архив.* 2022;94(2):216-253. doi: 10.26442/00403660.2022.02.201363
- Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом. Под редакцией И.И. Дедова, М.В. Шестаковой, А.Ю. Майорова. 9-й выпуск (дополненный). М.; 2019. doi: 10.14341/DM221S1
- Tarikuz Zaman AK, McLean DL, Sobel BE. The efficacy and tolerability of azilsartan in obese insulin-resistant mice with left ventricular pressure overload. *J Cardiovasc Pharmacol.* 2013;62(4):381-7. doi: 10.1097/FJC.0b013e31829f0c1b
- Iwai M, Chen R, Imura Y, Horiuchi M. TAK-536, a new AT1 receptor blocker, improves glucose intolerance and adipocyte differentiation. *Am J Hypertens.* 2007;20(5):579-86. doi: 10.1016/j.amjhyper.2006.12.010

- Georgiopoulos G, Katsi V, Oikonomou D, Vamvakou G, Koutli E, Laina A, et al. Azilsartan as a Potent Antihypertensive Drug with Possible Pleiotropic Cardiometabolic Effects: A Review Study. *Front Pharmacol*. 2016;7:235. doi: 10.3389/fphar.2016.00235
- Троицкая Е.А., Старостина Е.С., Кобалава Ж.Д. Эффективность азилсартана медоксомила в отношении суточного профиля периферического и центрального артериального давления и артериальной ригидности у пациентов с артериальной гипертензией и сахарным диабетом 2 типа. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2017;16(1):74-81. doi: 10.15829/1728-8800-2017-1-74-81
- Скибицкий В.В., Фендрикова А.В., Сиротенко Д.В., Скибицкий А.В. Хронотерапевтические аспекты эффективности азилсартана медоксомила в составе комбинированной терапии у пациентов с артериальной гипертензией и метаболическим синдромом. *Кардиология*. 2016;56(10):35-40. doi: 10.18565/cardio.2016.10.35-40
- Луконин И.А., Скибицкий В.В., Фендрикова А.В., Павлюченко И.И., Лазарев К.Ю., Коваленко Ф.А. Эффективность комбинированной антигипертензивной фармакотерапии у пациентов с артериальной гипертензией, сочетанной с сахарным диабетом 2 типа и неалкогольной жировой болезнью печени. *Системные гипертензии*. 2022;19(1):31-38. doi: 10.38109/2075-082X-2022-1-31-38.
- Furuhashi M, Moniwa N, Mita T, Fuseya T, Ishimura S, Ohno K et al. Urinary angiotensin-converting enzyme 2 in hypertensive patients may be increased by olmesartan, an angiotensin II receptor blocker. *Am J Hypertens*. 2015;28(1):15-21. doi: 10.1093/ajh/hpu086
- Agata J, Ura N, Yoshida H, Shinshi Y, Sasaki H, Hyakkoku M et al. Olmesartan is an angiotensin II receptor blocker with an inhibitory effect on angiotensin-converting enzyme. *Hypertens Res*. 2006;29(11):865-74. doi: 10.1291/hypres.29.865
- Kiya Y, Miura S, Fujino M, Imaizumi S, Karnik SS, Saku K. Clinical and pharmacotherapeutic relevance of the double-chain domain of the angiotensin II type 1 receptor blocker olmesartan. *Clin Exp Hypertens*. 2010;32(2):129-36. doi: 10.3109/10641960903254430
- Bakris GL, Sica D, Weber M, White WB, Roberts A, Perez A et al. The comparative effects of azilsartan medoxomil and olmesartan on ambulatory and clinic blood pressure. *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2011;13(2):81-8. doi: 10.1111/j.1751-7176.2010.00425.x.
- White WB, Weber MA, Sica D, Bakris GL, Perez A, Cao C et al. Effects of the angiotensin receptor blocker azilsartan medoxomil versus olmesartan and valsartan on ambulatory and clinic blood pressure in patients with stages 1 and 2 hypertension. *Hypertension*. 2011;57(3):413-20. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.110.163402
- Sezai A, Osaka S, Yaoita H, Arimoto M, Hata H, Shiono M et al. Changeover Trial of Azilsartan and Olmesartan Comparing Effects on the Renin-Angiotensin-Aldosterone System in Patients with Essential Hypertension after Cardiac Surgery (CHAOS Study). *Ann Thorac Cardiovasc Surg*. 2016;22(3):161-7. doi: 10.5761/atcs.0a.16-00054
- Shiga Y, Miura SI, Motozato K, Norimatsu K, Yano M, Hitaka Y et al. Comparison of Efficacy and Safety of Azilsartan and Olmesartan in Patients With Essential Hypertension. *Int Heart J*. 2017;58(3):416-421. doi: 10.1536/ihj.16-285
- Луконин И.А., Антипов И.А., Скибицкий В.В. Свидетельство о государственной регистрации базы данных № 2022623028 Российская Федерация. База данных исходов лечения больных артериальной гипертензией, сочетанной с E11 и K76.0, в зависимости от полиморфизмов гена CYP2C9 : № 2022622909 : заявл. 10.11.2022 : опубл. 22.11.2022 / . – EDN YJMSWW

#### Информация об авторах

**Луконин Илья Андреевич**, ассистент кафедры госпитальной терапии, ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Краснодар, Россия; ORCID 0000-0003-2097-4227, e-mail: lukonin-ilya2013@yandex.ru.

**Скибицкий Виталий Викентьевич**, д.м.н., проф., заведующий кафедрой госпитальной терапии, ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Краснодар, Россия; ORCID 0000-0002-7750-7358, e-mail: vvsdoctor@mail.ru.

**Фендрикова Александра Вадимовна**, к.м.н., доцент кафедры госпитальной терапии ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Краснодар, Россия; ORCID 0000-0002-4323-0813, e-mail: alexandra2310@rambler.ru.

**Скибицкий Александр Витальевич**, к.м.н., доцент кафедры госпитальной терапии, ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Краснодар, Россия; ORCID 0000-0001-6833-9033, e-mail: avdoctor@gmail.com.

**Антипов Иван Андреевич**, студент, ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Краснодар, Россия; ORCID 0000-0002-2554-6259, e-mail: ivananti2016@gmail.com.

#### Information about the authors

**Ilya A. Lukonin**, the assistant to chair of Hospital Therapy, Kuban State Medical University; Krasnodar, Russia, ORCID 0000-0003-2097-4227, e-mail: lukonin-ilya2013@yandex.ru.

**Vitaly V. Skibitsky**, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of department of Hospital Therapy, Kuban State Medical University; Krasnodar, Russia, ORCID 0000-0002-7750-7358, e-mail: vvsdoctor@mail.ru.

**Aleksandra V. Fendrikova**, the associate professor of Hospital Therapy, Kuban State Medical University; Krasnodar, Russia, ORCID 0000-0002-4323-0813, e-mail: alexandra2310@rambler.ru.

**Aleksander V. Skibitsky**, the associate professor of Hospital Therapy, Kuban State Medical University; Krasnodar, Russia, ORCID 0000-0001-6833-9033, e-mail: avdoctor@gmail.com.

**Ivan A. Antipov**, the student of Kuban State Medical University; Krasnodar, Russia, ORCID 0000-0002-2554-6259, e-mail: ivananti2016@gmail.com.

Получено / Received: 05.02.2023

Принято к печати / Accepted: 21.02.2023

## КАРДИОМЕТАБОЛИЧЕСКИЙ ПРОФИЛЬ У ЖЕНЩИН С АНАМНЕЗОМ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ ВО ВРЕМЯ БЕРЕМЕННОСТИ: СОПОСТАВЛЕНИЕ ОЦЕНОК СКЛОННОСТИ

О.А. Тарасова, В.С. Чулков, Вл.С. Чулков, Н.А. Эктова

ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России. Челябинск, Россия

**Цель:** оценка кардиометаболического профиля и факторов сердечно-сосудистого риска у женщин с анамнезом артериальной гипертензии (АГ) во время беременности. **Материалы и методы:** в наблюдательное исследование по типу «случай-контроль» на базе проспективного когортного исследования включены 66 женщин, разделенных на две группы: I группа — с анамнезом АГ во время беременности (n=33), II группа (контрольная) — с нормотензивными беременностями в анамнезе (n=33). Мы применили метод сопоставления показателей склонности. **Результаты:** в структуре факторов кардиометаболического риска у женщин в I группе чаще преобладали АГ и ожирение в сравнении с контрольной группой. При оценке кардиометаболического профиля наиболее высокие значения среди женщин в I группе обнаружены по уровням глюкозы и иммунореактивного инсулина, гликированного гемоглобина крови, мочевой кислоты, аланиновой аминотрансферазы, аспарагиновой аминотрансферазы, С-реактивного белка и величине индекса инсулинорезистентности (НОМА-IR). Среди женщин в I группе оказались выше величины индекса массы миокарда левого желудочка, альбумина и альбумин/креатининовое соотношение в утренней порции мочи, а также чаще выявлялась гипертрофия левого желудочка и повышение соотношения альбумин/креатинин выше 3,5 мг/ммоль в сравнении со II группой. **Заключение:** после применения метода сопоставления показателей склонности наиболее значимые межгрупповые различия были получены по наличию АГ, сывороточным концентрациям аланиновой аминотрансферазы, С-реактивного белка и по частоте выявления повышенного альбумин/креатининового соотношения.

**Ключевые слова:** женщины, кардиометаболический риск, гипертензивные нарушения при беременности, артериальная гипертензия, сопоставление оценок склонности

**Для цитирования:** Тарасова О.А., Чулков В.С., Чулков Вл.С., Эктова Н.А. Кардиометаболический профиль у женщин с анамнезом артериальной гипертензией во время беременности: сопоставление оценок склонности. *Южно-Российский журнал терапевтической практики.* 2023;4(1):75-81. DOI: 10.21886/2712-8156-2023-4-1-75-81

**Контактное лицо:** Василий Сергеевич Чулков, vschulkov@rambler.ru

## CARDIOMETABOLIC PROFILE IN WOMEN AFTER PREGNANCY HYPERTENSION: PROPENSITY SCORE MATCHING

O.A. Tarasova, V.S. Chulkov, Vl.S. Chulkov, N.A. Ektova

South-Ural State Medical University, Chelyabinsk, Russia

**Objective:** to assess the cardiometabolic profile and cardiovascular risk factors in women with a history of hypertension during pregnancy. **Materials and methods:** a case-control observational study based on a prospective cohort study included 66 women, divided into two groups: group 1 — with a history of hypertension during pregnancy (n=33), and group 2 (control) — with a history of normotensive pregnancy (n=33). We applied the propensity score -matching method. **Results:** women in group 1 women were more often had hypertension and obesity compared with the control group. The most significant changes in the cardiometabolic profile were found in group 1: the highest concentrations of glucose and immunoreactive insulin, glycated hemoglobin, uric acid, alanine aminotransferase, aspartate aminotransferase, C-reactive protein in serum, and HOMA-IR insulin resistance index. An increased left ventricular (LV) mass index and the urine albumin/creatinine ratio were higher among women in group 1 compared with group 2. **Conclusion:** after applying the propensity score matching, the most significant differences were obtained in the frequency of hypertension, serum concentrations of alanine aminotransferase, C-reactive protein, and the frequency of elevated albumin/creatinine ratio.

**Keywords:** women, cardiometabolic risk factors, hypertensive disorders during pregnancy, hypertension, and propensity score matching

**For citation:** Tarasova O.A., Chulkov V.S., Chulkov V.I.S., Ektova N.A. Cardiometabolic profile in women after pregnancy hypertension: propensity score matching. *South Russia Journal of Therapeutic Practices*. 2023;4(1):75-81. DOI: 10.21886/2712-8156-2023-4-1-75-81

**Corresponding author:** Vasilii S. Chulkov, vschulkov@rambler.ru

## Введение

Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ), включая ишемическую болезнь сердца, инсульт и сердечную недостаточность, являются основной причиной смерти женщин во всем мире [1, 2]. Помимо традиционных факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний, включающих сахарный диабет и артериальную гипертензию (АГ), важное значение придаётся заболеваниям и состояниям, связанным с беременностью. Гипертензивные нарушения во время беременности связаны с сердечно-сосудистыми заболеваниями в более позднем возрасте [3, 4]. Учитывая, что АГ при беременности возникает в относительно молодом возрасте, беременность, осложнённая гипертензивными расстройствами, может быть периодом для потенциальных профилактических стратегий [5]. Более высокая заболеваемость и смертность от сердечно-сосудистых заболеваний у женщин с анамнезом АГ во время беременности была показана в ряде когортных исследований [6–8]. Однако в эти исследования были включены только женщины с отсроченным наблюдением после родов или женщины в более старшем возрасте. Имеются немногочисленные данные о сердечно-сосудистых заболеваниях в первые 20 лет после родов у женщин в молодом возрасте. Недостаточная осведомлённость врачей и пациентов не позволяет своевременно проводить оценку кардиометаболического риска и реализовывать эффективные стратегии профилактики.

**Цель исследования** — оценка кардиометаболического профиля и частоты факторов сердечно-сосудистого риска у женщин с анамнезом артериальной гипертензии во время беременности.

## Материалы и методы

В обсервационное исследование по типу «случай-контроль» методом сплошной выборки были включены 66 женщин. Первоначально в период с 2013 по 2016 гг. все участницы прошли углубленное медицинское обследование с оценкой метаболического статуса и состояния органов-мишеней в городской клинической больнице № 11 г. Челябинска [9]. Все участницы были разделены на две группы: I группа — с указанием наличия гипертензивных нарушений беременности в анамнезе (n=33); II группа — имевшие нормальное артериальное давление (АД) во время беременности в анамнезе (n=44).

Критерии включения — возраст от 18 до 44 лет на момент включения в исследование, указание на роды в анамнезе, согласие на участие в исследовании.

Критерии исключения — вторичные (симптоматические) АГ, ассоциированные клинические состояния, аутоиммунные заболевания, беременность и период лактации.

В дальнейшем, в период с 2018 по 2020 гг., женщины были приглашены на повторное углубленное обследование. В соответствии с расчетом объема выборки в I группу 1 (с гипертензивными нарушениями беременности в анамнезе) вошли 33 женщины, во II группу 2 (контрольную, с нормотензивными беременностями в анамнезе) — 33 женщины (11 женщин из 44 на момент включения в исследование отказались от дальнейшего наблюдения).

Индекс массы тела (ИМТ) рассчитывали как вес (кг), делённый на рост (м) в квадрате. Избыточный вес определяли, как ИМТ 25 кг/м<sup>2</sup> или более, а ожирение — как ИМТ 30 кг/м<sup>2</sup> или более. Окружность талии (ОТ) и окружность бедер (ОБ) измеряли с помощью сантиметровой ленты. Артериальная гипертензия определялась как систолическое артериальное давление  $\geq 140$  мм рт. ст., диастолическое артериальное давление —  $\geq 90$  мм рт. ст. при повторных измерениях. Предиабет устанавливался при уровне глюкозы плазмы 6,1 ммоль/л и более, сахарный диабет — 7 ммоль/л и более, подтверждённый повторными измерениями.

Глюкоза плазмы, инсулин, холестерин липопротеинов высокой плотности (Хс-ЛПВП), холестерин липопротеинов высокой плотности (Хс-ЛПВП), триглицериды, аланиновая аминотрансфераза (АЛТ), аспарагиновая аминотрансфераза (АСТ), креатинин, мочевая кислота, С-реактивный белок (СРБ) в сыворотке измерялись в образцах венозной крови, полученных утром после ночного голодания. Индекс НОМА-IR рассчитывали по формуле — инсулин натощак (мкЕд/л)  $\times$  глюкоза натощак (ммоль/л) / 22,5.

Эхокардиография проводилась на ультразвуковом аппарате «GE Vivid S5» (Германия) в М- и В-режимах по стандартным методикам. Гипертрофия левого желудочка устанавливалась при величине индекса массы миокарда левого желудочка (ИММЛЖ)  $> 95$  г/м<sup>2</sup>. Исследование в моче альбумина и креатинина с последующим расчётом альбумин/креатинин-соотношения (нормализованного по креатинину показателя содержания альбумина в моче) проводилось в утренней порции мочи. Уровни альбумина в моче измеряли турбидиметрическим мето-

дом. Скорость клубочковой фильтрации (СКФ) рассчитывалась по формуле CKD-EPI (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration) [10].

Статистический анализ проводился с помощью пакета статистических программ MedCalc (версия 20.210). Качественные (категориальные) данные были представлены в виде чисел и процентов; количественные (непрерывные) данные были представлены в виде медиан и интерквартильного размаха (Ме [Q25-Q75]). Применялись критерии Манна-Уитни, хи-квадрат Пирсона и Фишера. Проводился расчёт отношения шансов (ОШ) с 95% доверительным интервалом (ДИ). Значения *p* считались значимыми при уровне менее 0,05. Сопоставление показателей склонности было проведено для сравнения результатов в исследуемых группах с помощью пакета статистических программ SPSS (Версия 23.0). Эта процедура сопоставляет записи наблюдений со схожими записями контрольных значений, содержащимися в едином наборе данных. Сначала она запускает логистическую регрессию с переменной группы наблюдений/контрольных значений в качестве зависимой переменной. За-

тем она выбирает сопоставление для каждой группы контрольных значений на основе значений оценок склонности по логистической регрессии. Эти значения оценивают вероятность принадлежности к группе наблюдений [11]. Показатели склонности были рассчитаны для каждого пациента с использованием многомерной логистической регрессии на основе переменной склонности — артериальная гипертензия и следующие ковариат (для моделирования принадлежности к группе наблюдений/контрольных значений): возраст и индекс массы тела.

## Результаты

Средний возраст всех участников исследования составил 42 [34–46] лет. Средние значения ИМТ составили 23,5 [21,2–27,6] кг/м<sup>2</sup>, средние показатели САД и ДАД составили 126,5 [120–135] и 80 [70–82] мм рт. ст. соответственно. В таблице 1 представлены клинические характеристики женщин в исследуемых группах.

Таблица 1

### Клиническая характеристика женщин в исследуемых группах

Параметр	Исходные данные		P	Оценка склонности 1:1		P
	I группа n=33	II группа n=33		I группа n=1	II группа n=1	
Возраст, лет	6 [45-48]	43 [39-47]	0,022	38 [35-41,7]	40 [38,7-43,2]	0,177
ИМТ, кг/м <sup>2</sup>	29,0 [25,5-31,9]	22,1 [20,8-25,1]	0,001	25,8 [22,5-26,6]	25,1 [23,1-27,3]	0,973
ОТ, см	88 [80-94]	75 [70-85]	0,001	80 [70-85,2]	82 [75-87]	0,351
ОТ/ОБ	0,84 [0,75-0,87]	0,75 [0,72-0,81]	0,008	0,76 [0,72-0,84]	0,8 [0,74-0,82]	0,666
САД, мм рт. ст.	135,0 [120,0-138,0]	120,0 [117,5-132,0]	0,019	125 [119,5-137]	130 [129-135,2]	0,406
ДАД, мм рт.ст.	81,5 [80,0-86,0]	80,0 [70-80,5]	0,014	80 [73,7-86]	80 [80-85,2]	0,737
ЧСС, ударов в минуту	76 [70-83]	71 [68-80]	0,069	75 [67,7-80,7]	75 [65-80]	0,58
Артериальная гипертензия	29 (87,9)	2 (6,1)	0,019	13 (76,5)	1 (5,9)	<b>&lt;0,001</b>
Предиабет	5 (15,2)	1 (3,0)	0,197	3 (17,6)	1 (5,9)	0,352
Сахарный диабет 2 типа	1 (3,0)	0 (0)	1,0	1 (5,9)	0 (0)	1,0
Абдоминальное ожирение	12 (36,4)	4 (12,1)	0,042	3 (17,6)	3 (17,6)	1,0
Курение	8 (24,2)	5 (15,2)	0,537	8 (47,1)	3 (17,6)	0,143
Семейный анамнез ранних ССЗ	23 (69,7)	20 (60,6)	0,442	10 (58,8)	11 (64,7)	1,0

**Примечание:** данные в таблице представлены в виде медианы с интерквартильным размахом (верхний и нижний квартили) и абсолютных величин (процентов). ИМТ — индекс массы тела, ОТ — окружность талии, ОТ/ОБ — окружность талии/окружность бедра, САД — систолическое артериальное давление, ДАД — диастолическое артериальное давление, ЧСС — частота сердечных сокращений, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания.

Женщины с анамнезом АГ при беременности (I группа) были старше, имели более высокие значения ИМТ, САД и ДАД по сравнению с женщинами с анамнезом нормотензивной беременности (II группа). В структуре факторов кардиометаболического риска у женщин в I группе чаще преобладали АГ и ожирение в сравнении с контрольной группой.

После применения метода сопоставления 1:1, основанного на оценке склонности, было сгенерировано 17 пар «случай-контроль» (табл. 1). В конечном итоге группы отличались только по наличию АГ (ОШ 52,0; 95% ДИ 5,2–524,0;  $p < 0,001$ ).

При оценке кардиометаболического профиля (табл. 2) наиболее значимые различия были получены по уровням глюкозы и иммунореактивного инсулина крови натощак, гликированного гемоглобина и индекса инсулинорезистентности НОМА-IR. Кроме того, у женщин в I группе отмечены более высокие концентрации мочевой кислоты, АЛТ, АСТ и СРБ в сыворотке крови по сравнению с таковыми во II группе.

Однако после применения метода сопоставления группы различались только по величинам АЛТ и СРБ.

У женщин с анамнезом АГ во время беременности величина ИММЛЖ была больше, чем у женщин с нормотензивной беременностью в анамнезе (табл. 3). ГЛЖ диагностирована у 9 женщин в I группе (во всех случаях — эксцентрическая ГЛЖ) и у 3 женщин во II группе (из них 2 случая concentрической ГЛЖ).

Средняя концентрация альбумина и альбумин/креатининового соотношения мочи в утренней порции мочи оказались выше в I группе в сравнении со II группой, причём соотношение альбумин/креатинин выше 3,5 мг/ммоль выявлялось в 10 раз чаще в I группе в сравнении со II группой.

После применения метода сопоставления группы наиболее значимые различия были получены по частоте выявления повышенного альбумин/креатининового соотношения (ОШ 11,9; 95% ДИ 1,3–111,4;  $p = 0,03$ ).

Таблица 2

### Кардиометаболический профиль у женщин в исследуемых группах

Параметр	Исходные данные		p	Оценка склонности 1:1		p
	I группа n=33	II группа n=33		I группа n=1	II группа n=1	
Глюкоза натощак, ммоль/л	5,6 [4,8-5,9]	5,2 [4,9-5,6]	<0,001	5,6 [5,0-5,9]	5,4 [5,0-5,7]	0,4477
Гликированный гемоглобин, %	4,5 [4,0-5,8]	4,1 [3,8-4,7]	0,024	4,5 [4,0-5,7]	4,1 [3,7-4,7]	0,2411
Инсулин натощак, мкЕд/л	3,6 [2,2-5,0]	1,8 [1,2-2,7]	0,001	2,6 [1,5-5,0]	2,3 [1,4-3,5]	0,3519
Индекс НОМА-IR	1,47 [0,55-1,62]	0,40 [0,27-0,67]	0,001	0,66 [0,4-1,52]	0,54 [0,31-0,86]	0,3178
ОХ, ммоль/л	5,5 [4,8-6,1]	5,3 [4,7-5,8]	0,119	5,8 [4,7-6,3]	5,3 [4,8-6,0]	0,5126
Хс-ЛПНП, ммоль/л	3,2 [2,7-4,0]	2,8 [2,4-3,4]	0,077	3,2 [2,3-3,8]	2,8 [2,4-3,4]	0,5120
Хс-ЛПВП, ммоль/л	1,4 [1,2-1,7]	1,6 [1,4-2,0]	0,099	1,51 [1,2-1,9]	1,55 [1,4-1,9]	0,7039
ТГ, ммоль/л	1,5 [1,1-1,9]	1,3 [0,9-1,7]	0,175	1,3 [0,9-1,8]	1,2 [0,8-1,6]	0,5682
Мочевая кислота, ммоль/л	0,28 [0,23-0,33]	0,21 [0,17-0,28]	0,001	0,28 [0,22-0,43]	0,23 [0,15-0,3]	0,1047
АЛТ, Ед/л	32,7 [18,5-51,0]	20,7 [16,5-24,9]	0,013	38,3 [18,5-54,0]	20,8 [17,5-24,5]	0,049
АСТ, Ед/л	26,4 [20,3-36,2]	20,4 [18,0-24,3]	0,007	26 [19,5-33,6]	21,4 [19,9-28,3]	0,2627
СРБ, мг/л	3,4 [1,5-6,1]	1,3 [0,7-3,0]	0,003	2,5 [1,7-4,6]	1,2 [0,5-3,0]	0,0325

**Примечание:** данные в таблице представлены в виде медианы с индеквквартильным размахом (верхний и нижний квартили). ОХ — общий холестерин, Хс-ЛПНП — холестерин низкой плотности, Хс-ЛПВП — холестерин высокой плотности, ТГ — триглицериды, АЛТ — аланинаминотрансфераза, АСТ — аспартатаминотрансфераза, СРБ — С-реактивный белок.

## Состояние сердца и почек у женщин в исследуемых группах

Параметр	Исходные данные		p	Оценка склонности 1:1		p
	I группа n=33	II группа n=33		I группа n=1	II группа n=1	
ИММЛЖ, г/м <sup>2</sup>	83 [69-97]	67 [57-77]	0,002	76,5 [67,6-97]	70,5 [61,5-84,5]	0,598
Гипертрофия левого желудочка	9 (27,3)	3 (9,1)	0,053	5 (29,4)	3 (17,6)	0,688
Концентрация альбумина в утренней моче, мг/л	38 [26-53,5]	10 [7-13]	0,001	40 [25,5-53,5]	32 [25,0-40,2]	0,326
Альбумин в моче ≥ 30 мг/л	20 (60,6)	1 (3,0)	0,001	2	1 (5,9)	1,0
Соотношение альбумина/креатинина	3,3 [2,6-3,9]	0,7 [0,5-1,1]	0,001	3,1 [2,2-3,9]	2,7 [2,2-3,9]	0,262
Соотношение альбумина/креатинина > 3,5 мг/ммоль	10 (30,3)	1 (3,0)	0,006	7 (41,2)	1 (5,9)	0,021
СКФ Е <sub>pi</sub> -СКД (мл/мин./1,73 м <sup>2</sup> )	67,0 [62,0-81,5]	79,0 [71,5-91,0]	0,042	70 [64,2-80,7]	74 [66,2-83,5]	0,370
СКФ < 60 мл/мин./1,73 м <sup>2</sup>	5 (15,2)	1 (3,0)	0,197	3 (17,6)	0 (0)	0,114

**Примечание:** данные в таблице представлены в виде медианы с индеквартильным размахом (верхний и нижний квартили) и абсолютных величин (процентов). ИММЛЖ — индекс массы миокарда левого желудочка, СКФ — скорость клубочковой фильтрации.

## Обсуждение

Существует четкая взаимосвязь между гипертензивными нарушениями во время беременности и последующим развитием метаболического синдрома [12, 13]. Согласно данным межконтинентального систематического обзора, распространённость метаболического синдрома после перенесённой преэклампсии варьируется от 10,9% до 27,3% [14]. Многие международные сообщества, например, Американское кардиологическое общество/Американское общество инсульта сердца, включили гипертензивные нарушения во время беременности в качестве фактора риска ССЗ [15]. Международное общество по изучению гипертензии во время беременности (ISSHP) и Национальный институт здравоохранения и повышения качества медицинской помощи (NICE) также рекомендуют долгосрочное послеродовое наблюдение за женщинами с гипертензивными нарушениями в связи с повышенным риском сердечно-сосудистых и метаболических заболеваний [16, 17]. В нашем исследовании женщины, имевшие указания на наличие в анамнезе АГ во время беременности, имели более высокую частоту абдоминального ожирения в сочетании с АГ, нарушениями углеводного, липидного и пуринового обменов. Кроме того, это сопровождалось большей частотой обнаружения субклинических изменений со стороны сердца и почек в виде гипертрофии ЛЖ и значимой альбуминурии, которые в свою очередь

являются маркерами эндотелиальной дисфункции [18], известными суррогатными маркерами риска развития метаболического синдрома [19], сердечно-сосудистых заболеваний [20] и сердечно-сосудистой смертности [21].

В различных исследованиях влияние манипулирования независимыми переменными на одну или несколько зависимых переменных обычно оценивается при контроле нескольких ковариат. Контроль ковариат независимых переменных имеет особое значение, чтобы иметь возможность сделать вывод о том, что потенциальный эффект может быть связан с манипулируемой переменной. С этой целью мы применили метод сопоставления оценок склонности для того, чтобы уменьшить вероятность предвзятости путем уменьшения влияния ковариат, тем самым имитируя рандомизацию. В качестве ковариат мы учитывали возраст женщин и величину индекса массы тела. После применения метода сопоставления 1:1 было сгенерировано 17 пар «случай-контроль», сопоставимых по возрасту и величине индекса массы тела. В конечном итоге имевшиеся различия антропометрических показателей, величин артериального давления, ЧСС, лабораторные показатели углеводного и пуринового обмена были нивелированы. В конечном итоге различия оставались по частоте АГ, сывороточным концентрациям аланиновой аминотрансферазы и С-реактивного белка, а также по частоте выявления повышенного альбумин/креатининового соотношения.

В ряде эпидемиологических исследований была продемонстрирована связь АЛТ и СРБ с артериальной гипертензией, метаболическим синдромом, сердечно-сосудистыми заболеваниями и сахарным диабетом 2 типа [22, 23]. Вполне вероятно, что это отражает ассоциацию ССЗ с неалкогольной жировой болезнью печени, при которой повышение печёночных ферментов сопровождается повышенной сердечно-сосудистой смертностью.

### Заключение

В нашем исследовании мы провели сравнительный анализ двух групп женщин, разделён-

ных по наличию или отсутствию в анамнезе указаний на АГ во время беременности с применением метода сопоставления показателей склонности. Наиболее значимые межгрупповые различия были получены по наличию в момент обследования АГ, повышенным концентрациям аланиновой аминотрансферазы и С-реактивного белка в сыворотке крови и по частоте выявления повышенного альбумин/креатининового соотношения в группе женщин с указанием на АГ во время беременности в сравнении с женщинами с нормальным давлением во время беременности.

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

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

### ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Усачева Е.В., Нелидова А.В., Куликова О.М., Флянку И.П. Смертность трудоспособного населения России от сердечно-сосудистых заболеваний. *Гигиена и санитария*. 2021;100(2):159-165. doi: 10.47470/0016-9900-2021-100-2-159-165.
2. GBD 2019 Demographics Collaborators. Global age-sex-specific fertility, mortality, healthy life expectancy (HALE), and population estimates in 204 countries and territories, 1950-2019: a comprehensive demographic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. *Lancet*. 2020;396(10258):1160-1203. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30977-6.
3. Чулков В.С., Сюндюкова Е.Г., Чулков Вл.С., Тарасова О.А., Романого Г.Д. Гипертензивные нарушения во время беременности и риск сердечно-сосудистых заболеваний. *Профилактическая медицина*. 2021;24(12):97-104. doi: 10.17116/profmed20212412197
4. Долгушина В.Ф., Сюндюкова Е.Г., Чулков В.С., Рябикина М.Г. Отдаленные последствия перенесенных гипертензивных расстройств во время беременности. *Акушерство и гинекология*. 2021;10:14-20. doi: 10.18565/aig.2021.10.14-20.
5. Wu P., Haththotuwa R., Kwok C.S., Babu A., Kotronias R.A., Rushton C., et al. Preeclampsia and Future Cardiovascular Health: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*. 2017;10(2):e003497. doi: 10.1161/CIRCOUTCOMES.116.003497.
6. Theilen L.H., Meeks H., Fraser A., Esplin M.S., Smith K.R., Varner M.W. Long-term mortality risk and life expectancy following recurrent hypertensive disease of pregnancy. *Am J Obstet Gynecol*. 2018;219(1):107.e1-107.e6. doi: 10.1016/j.ajog.2018.04.002.
7. Bhattacharya S., Prescott G.J., Iversen L., Campbell D.M., Smith W.C., Hannaford P.C. Hypertensive disorders of pregnancy and future health and mortality: A record linkage study. *Pregnancy Hypertens*. 2012; 2(1):1-7. doi: 10.1016/j.preghy.2011.08.116.
8. Skjaerven R., Wilcox A.J., Klungsøyr K., Irgens L.M., Vikse B.E., Vatten L.J., et al. Cardiovascular mortality after pre-eclampsia in one child mothers: prospective, population based cohort study. *BMJ*. 2012;27;345:e7677. doi: 10.1136/bmj.e7677.
9. Тарасова О.А., Чулков В.С., Синицын С.П., Вереина Н.К., Чулков В.С. Факторы кардиометаболического риска у женщин с анамнезом артериальной гипертензии во время беременности. *Артериальная гипертензия*. 2019;25(1):97-104. doi: 10.18705/1607-419X-2019-25-1-97-104.
10. Тарасова О.А., Чулков В.С., Стародубцева И.А. Факторы кардиометаболического риска и состояние органов-мишеней у женщин с анамнезом артериальной гипертензии во время беременности спустя 10 лет после родов. *Саратовский научно-медицинский журнал*. 2022;18(3):359-363. eLIBRARY ID: 50077761
11. Huber S., Dietrich J.F., Nagengast B., Moeller K. Using propensity score matching to construct experimental stimuli. *Behav Res Methods*. 2017;49(3):1107-1119. doi: 10.3758/s13428-016-0771-8
12. Ferranti E.P., Jones E.J., Hernandez T.L. Pregnancy Reveals Evolving Risk for Cardiometabolic Disease in Women. *J Obstet Gynecol Neonatal Nurs*. 2016;45(3):413-425. doi: 10.1016/j.jogn.2016.02.004.
13. Ju D.H., Lee H., Ha S.J. The presence of hypertension during pregnancy determines the future risk of metabolic syndrome: An observational study. *Medicine (Baltimore)*. 2022;21;101(42):e31272. doi: 10.1097/MD.00000000000031272.
14. Udenze I.C. Association of pre-eclampsia with metabolic syndrome and increased risk of cardiovascular disease in women: A systemic review. *Niger J Clin Pract*. 2016;19(4):431-435. doi: 10.4103/1119-3077.180055.
15. Bushnell C., McCullough L.D., Awad I.A., Chireau M.V., Fedder W.N., Furie K.L., et al. Guidelines for the prevention of stroke in women: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*. 2014;45(5):1545-1588. doi: 10.1161/01.str.0000442009.06663.48.

16. Magee L.A., Brown M.A., Hall D.R., Gupte S., Hennessy A., Karumanchi S.A., et al. The 2021 International Society for the Study of Hypertension in Pregnancy classification, diagnosis & management recommendations for international practice. *Pregnancy Hypertens.* 2022;27:148-169. doi: 10.1016/j.preghy.2021.09.008.
17. *Hypertension in pregnancy: diagnosis and management.* NICE Guideline, No. 133. London: National Institute for Health and Care Excellence (NICE); 2019 Jun 25. ISBN-13: 978-1-4731-3434-8
18. Horn J.W., Romundstad S., Ellekjaer H., Janszky I., Horn J. Low grade albuminuria as a risk factor for subtypes of stroke - the HUNT Study in Norway. *BMC Neurol.* 2020;20(1):170. doi: 10.1186/s12883-020-01746-9.
19. Zhang J., Chen Y., Xu Y., Li M., Wang T., Xu B., et al. Low-Grade Albuminuria Is Associated with Metabolic Syndrome and Its Components in Middle-Aged and Elderly Chinese Population. *PLoS One [Internet].* 2013;8(6):e65597. doi: 10.1371/journal.pone.0065597.
20. Ma H., Lin H., Hofman A., Hu Y., Li X., He W., et al. Low-grade albuminuria is associated with carotid atherosclerosis in normotensive and euglycemic Chinese middle-aged and elderly adults: the Shanghai Changfeng Study. *Atherosclerosis [Internet].* 2013;228(1):237-242. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2013.02.007.
21. Tanaka F., Komi R., Makita S., Onoda T., Tanno K., Ohsawa M., et al. Low-grade albuminuria and incidence of cardiovascular disease and all-cause mortality in nondiabetic and normotensive individuals. *J Hypertens [Internet].* 2016;34(3):506-512. doi: 10.1097/HJH.0000000000000809.
22. Sattar N., Scherbakova O., Ford I., O'Reilly D.S.J., Stanley A., Forrest E., et al. Elevated alanine aminotransferase predicts new-onset type 2 diabetes independently of classical risk factors, metabolic syndrome, and C-reactive protein in the west of Scotland coronary prevention study. *Diabetes.* 2004;53:2855-2860. doi: 10.2337/diabetes.53.11.2855.
23. Jia J., Yang Y., Liu F., Zhang M., Xu Q., Guo T., et al. The association between serum alanine aminotransferase and hypertension: A national based cross-sectional analysis among over 21 million Chinese adults. *BMC Cardiovasc Disord.* 2021;21(1):145. doi: 10.1186/s12872-021-01948-0.
24. Канорский С.Г. Неалкогольная жировая болезнь печени: современные подходы к диагностике и лечению. *Южно-Российский журнал терапевтической практики.* 2021;2(3):18-29. doi: 10.21886/2712-8156-2021-2-3-18-29.
25. Ong J.P., Pitts A., Younossi Z.M. Increased overall mortality and liver-related mortality in non-alcoholic fatty liver disease. *J Hepatol.* 2008;49:608-612. doi: 10.1016/j.jhep.2008.06.018.

## Информация об авторах

**Тарасова Олеся Александровна**, ассистент кафедры факультетской терапии ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России, Челябинск, Россия. ORCID: 0000-0002-0965-2836; e-mail: tarasova.o.a@bk.ru.

**Чулков Василий Сергеевич**, д.м.н., доцент, профессор кафедры факультетской терапии ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России, Челябинск, Россия. ORCID: 0000-0002-0952-6856. E-mail: vschulkov@rambler.ru.

**Чулков Владислав Сергеевич**, к.м.н., доцент кафедры факультетской терапии ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России, Челябинск, Россия. ORCID: 0000-0002-1948-8523. E-mail: vlad.chulkov.1989@mail.ru.

**Эктова Наталья Александровна**, к.м.н., доцент кафедры факультетской терапии ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России, Челябинск, Россия. ORCID: 0000-0002-4416-0853. E-mail: Ektachel@mail.ru.

## Information about the authors

**Olesya A. Tarasova**, Assistant of the Department of Faculty Therapy, South-Ural State Medical University, Chelyabinsk, Russia. ORCID: 0000-0002-0965-2836; e-mail: tarasova.o.a@bk.ru.

**Vasilii S. Chulkov**, Doct. Sc. (Med), Professor of the Department of Faculty Therapy, South-Ural State Medical University, Chelyabinsk, Russia. ORCID: 0000-0002-0952-6856. e-mail: vschulkov@rambler.ru.

**Vladislav S. Chulkov**, Cand. Sc. (Med), Associate professor of the Department of Faculty Therapy, South-Ural State Medical University, Chelyabinsk, Russia. ORCID: 0000-0002-1948-8523. e-mail: vlad.chulkov.1989@mail.ru.

**Natalya A. Ektova**, Cand. Sc. (Med), Associate professor of the Department of Faculty Therapy, South-Ural State Medical University, Chelyabinsk, Russia. ORCID: 0000-0002-4416-0853. e-mail: Ektachel@mail.ru.

Получено / Received: 31.01.2023

Принято к печати / Accepted: 01.03.2023

© Коллектив авторов, 2023

DOI: 10.21886/2712-8156-2023-4-1-82-89

## ГИПОЛИПИДЕМИЧЕСКАЯ ТЕРАПИЯ БОЛЬНЫХ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ С СОПУТСТВУЮЩЕЙ ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНЬЮ ЛЁГКИХ

Н.Ю. Григорьева, М.О. Петрова, Е.И. Блохина

ФГАОУ ВО «Национальный исследовательский Нижегородский государственный университет  
им. Н.И. Лобачевского», Нижний Новгород, Россия

**Цель:** провести оценку гиполипидемического эффекта, влияния на функцию эндотелия, окислительный стресс питавастатина в дозе 4 мг у больных с дислипидемией, артериальной гипертензией (АГ) и хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ) исходно, в динамике через 4 недели и 12 месяцев лечения. **Материал и методы:** проспективное исследование включало 33 пациента (средний возраст — 60 [54;61] лет) с АГ, ХОБЛ и дислипидемией. Лабораторное обследование заключалось в определении липидного спектра, уровня продуктов перекисного окисления липидов (ПОЛ). С целью оценки переносимости назначенной терапии исследовались креатинин, билирубин, аланинаминотрансфераза (АЛТ), аспартатаминотрансфераза (АСТ). Для оценки функции эндотелия выполнена проба с эндотелийзависимой вазодилатацией (ЭЗВД). В качестве липидснижающей терапии был назначен питавастатин («Ливазо», Рекордати, Ирландия) в дозе 4 мг. Исходно, через 12 месяцев проведено ультразвуковое дуплексное сканирование сонных артерий с оценкой наличия атеросклеротических бляшек (АБ) в просвете сосуда. Проведение исследования одобрено Локальным этическим комитетом ГБОУ ВПО НижГМА Минздрава России (протокол № 10 от 25.12.2017). **Результаты:** через 4 недели лечения питавастатином в дозе 4 мг произошло достоверное уменьшение уровня общего холестерина на 26%, липопротеидов низкой плотности (ЛПНП) — на 33%, триглицеридов (ТГ) — на 19%, при этом липопротеиды высокой плотности (ЛПВП) увеличились на 18%. На фоне лечения питавастатином наблюдалось улучшение показателей эндотелиальной дисфункции (ЭД) и перекисного окисления липидов. Лечение питавастатином в дозе 4 мг не вызвало у пациентов побочных реакций. **Заключение:** коррекция нарушений липидного обмена у больных АГ с ХОБЛ путем назначения питавастатина в дозе 4 мг позволяет быстро снизить общий холестерин, ЛПНП и ТГ, положительно влияя на функцию эндотелия и процессы ПОЛ. Терапия питавастатином в стартовой дозе 4 мг у больных с дислипидемией, АГ и ХОБЛ безопасна. Через 12 месяцев регулярного приема питавастатина в дозе 4 мг отмечается регресс АБ.

**Ключевые слова:** артериальная гипертензия, хроническая обструктивная болезнь легких, дислипидемия, холестерин липопротеидов низкой плотности, общий холестерин, дисфункция эндотелия, перекисное окисление липидов, питавастатин.

Для цитирования: Григорьева Н.Ю., Петрова М.О., Блохина Е.И. Гиполипидемическая терапия больных артериальной гипертензией с сопутствующей хронической обструктивной болезнью лёгких. *Южно-Российский журнал терапевтической практики*. 2023;4(1):82-89. DOI: 10.21886/2712-8156-2023-4-1-82-89

**Контактное лицо:** Марина Олеговна Петрова, petrovamarina25@yandex.ru

## LIPID-LOWERING THERAPY IN PATIENTS WITH ARTERIAL HYPERTENSION WITH CONCOMITANT CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE

N.U. Grigoryeva, M.O. Petrova, E.I. Blokhina

National Research N. I. Lobachevsky State University, Nizhny Novgorod, Russia

**Objective:** in order to evaluate the effects (lipid-lowering, the effect on the endothelial function and oxidative stress) of pitavastatin at a dose of 4 mg in patients with dyslipidemia, arterial hypertension (AH) and chronic obstructive pulmonary disease (COPD) at baseline, after 4 weeks and 12 months of treatment. **Material and methods:** the prospective study included 33 patients (mean age 60 [54;61] years) with AH, COPD and dyslipidemia. Laboratory examination consisted in determining the lipid spectrum, the level of lipid peroxidation products, creatinine, bilirubin, alanine aminotransferase, aspartate aminotransferase. The endothelium's function was performed by the test with the endothelium-dependent vasodilation. We prescribed Pitavastatin (4 mg, Livazo, Recordati, Ireland) as a lipid-lowering therapy. After 12 months, the atherosclerotic

plaques (AP) in the vessel was seen by the ultrasound duplex scanning of carotid arteries. **Results:** after 4 weeks of treatment with pitavastatin (4 mg), there was a decrease in total cholesterol — 26%, low-density lipoprotein (LDL) — 33%, triglycerides (TG) — 19%, high-density lipoprotein was increased by 18%. There was an improvement in endothelial dysfunction and oxidative stress. There were no side effects in patients. **Conclusion:** correction of lipid metabolism disorders in AH patients with COPD by prescribing pitavastatin (4 mg) can reduce total cholesterol, LDL and TG, can positively affect endothelial function and lipid peroxidation processes. Therapy with pitavastatin (4 mg) in patients with dyslipidemia, AH and COPD is safe. It is noted the regression of AP after 12 months of regular intake of pitavastatin at a dose of 4 mg.

**Keywords:** arterial hypertension, chronic obstructive pulmonary disease, dyslipidemia, low-density lipoprotein cholesterol, total cholesterol, endothelial dysfunction, lipid peroxidation, pitavastatin

**For citation:** Grigoryeva N.U., Petrova M.O., Blokhina E.I. Lipid-lowering therapy in patients with arterial hypertension with concomitant chronic obstructive pulmonary disease. *South Russian Journal of Therapeutic Practice*. 2023;4(1):82-89. DOI: 10.21886/2712-8156-2023-4-1-82-89

**Corresponding author:** Marina O. Petrova, petrovamarina25@yandex.ru

## Введение

Артериальная гипертензия (АГ) занимает первое место среди сердечно-сосудистой патологии и, по мнению ряда авторов, в 34% случаев, сочетается с хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ)<sup>1,2</sup> [1–5]. Внелёгочные проявления при ХОБЛ ассоциированы с повышенным в крови уровнем провоспалительных цитокинов (интерлейкин-8, интерлейкин-6, интерлейкин-1 и фактор некроза опухоли  $\alpha$ ) [1,2]. В свою очередь системное воспаление приводит к повышению ригидности сосудистой стенки, в том числе у артерий крупного калибра, что является важным прогностическим фактором сердечно-сосудистых осложнений [1, 2, 6]. Персистирующее системное воспаление наряду с локальным воспалением в бронхах, свойственное больным ХОБЛ, вносит существенный вклад в развитие атеросклероза у указанной категории больных [1, 2]. Так, риск острых коронарных событий у больных ХОБЛ увеличен, особенно во время обострений<sup>2</sup> [1, 2, 7, 8] из-за хронического системного воспаления, которое приводит к ускорению роста атеросклеротических бляшек в коронарных артериях, их нестабильности, а также к увеличению жесткости артериальной стенки.

В основе формирования и прогрессирования сердечно-сосудистой и бронхолегочной патологии лежат эндотелиальная дисфункция (ЭД) и окислительный стресс [1, 2], причём указанные нарушения начинают развиваться задолго до

клинических. В связи с этим актуальным является изучение процессов перекисного окисления липидов (ПОЛ) и состояния функции эндотелия как начальных механизмов, запускающих каскад патологических реакций и приводящих к изменениям сосудистой стенки.

Назначение гиполипидемической терапии, прежде всего статинов, больным АГ с дислипидемией неоспоримо и неоднократно доказано в различных крупных исследованиях [9–18].

Интересен вопрос об использовании статинов у больных ХОБЛ. Накоплен большой материал о том, что этот класс лекарственных препаратов способен оказывать положительное влияние не только на развитие сердечно-сосудистых заболеваний, но и на течение самой ХОБЛ [2]. Статины воздействуют на патогенетические звенья при ХОБЛ путём ингибирования воспалительных и ремоделирующих эффектов, включающих процессы фиброобразования, продукцию цитокинов, нейтрофильную инфильтрацию [19–21], в связи с чем реализуется ряд важных клинических эффектов, а именно замедление скорости снижения ОФВ1, достоверное снижение С-реактивного белка (СРБ), снижение общей смертности, снижение смертности от ХОБЛ, уменьшение числа обострений, снижение случаев госпитализации, повышение толерантности к физической нагрузке [19–21].

**Цель исследования** — провести оценку гиполипидемического эффекта, а также влияния на функцию эндотелия и окислительный стресс питавастатина в дозе 4 мг у больных с дислипидемией, АГ и сопутствующей ХОБЛ исходно и в динамике через 4 недели, а также провести оценку состояния атеросклеротических бляшек в сонных артериях через 12 месяцев лечения.

## Материал и методы

В проспективное исследование включено 33 пациента с АГ, ХОБЛ и дислипидемией (табл. 1). Средний возраст пациентов составил 60 [54;61] лет.

<sup>1</sup> Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Diseases (GOLD). Global strategy for diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease. NHLBI/WHO workshop report. Updated 2017. Accessed: February 5, 2020. <https://goldcopd.org/wp-content/uploads/2017/02/wms-GOLD-2017-FINAL.pdf>

<sup>2</sup> 7. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Diseases (GOLD). Global strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Lung Disease. NHLBI/WHO workshop report. Updated 2019 Accessed: February 6, 2020. <https://goldcopd.org/wp-content/uploads/2018/11/GOLD-2019-v1.7-FINAL-14Nov2018-WMS.pdf>

Таблица 1

**Общая характеристика пациентов,  
 участвующих в исследовании**

Показатель	n=33
Мужчины, абс. (% в группе)	15 (45,45%)
Женщины, абс. (% в группе)	18 (54,55%)
Средний возраст, лет	60 [54;61]
Длительность течения АГ, лет	6 [4;7]
Длительность течения ХОБЛ, лет	14 [11;15]
АГ 1 ст., абс. (% в группе)	12 (36,38%)
АГ 2 ст., абс. (% в группе)	19 (57,56%)
АГ 3 ст., абс. (% в группе)	2 (6,06%)
ИК, пачек/лет	20 [14;24]
ХОБЛ по GOLD 1 ст., абс. (% в группе)	15 (45,44%)
ХОБЛ по GOLD 2 ст., абс. (% в группе)	8 (24,26%)
ХОБЛ по GOLD 3 ст., абс. (% в группе)	10 (30,3%)
САТ < 10, абс. (% в группе)	21 (63,66%)
САТ >10, абс. (% в группе)	12 (36,34%)
mMRC < 2, абс. (% в группе)	24 (72,77%)
mMRC > 2, абс. (% в группе)	9 (27,23%)
Умеренный ССР (шкала SCORE)	4 (12,12%)
Высокий ССР (шкала SCORE)	22 (66,67%)
Очень высокий ССР (шкала SCORE)	7 (21,21%)
Общий холестерин, ммоль/л	6,11 [5,9;6,5]
ЛПНП, ммоль/л	4,12 [3,9;4,6]
ЛПВП, ммоль/л	0,98 [0,9;1,1]
ТГ, ммоль/л	3,1 [2,8;3,6]
Билирубин, мкмоль/л	9,8 [6,9;12,2]
АСТ, Е/л	21,5 [19,6;28,0]
АЛТ, Е/л	24,0 [19,0;27,4]
ЭЗВД, %	4,9 [4,5;5,5]
I <sub>max</sub> /S	0,22 [0,19;0,26]
ОШ/(ДК+ТК)	78,2 [71,27;84,49]

**Примечание:** данные представлены в виде медианы и интерквартильного размаха (Ме [25p; 75p]) и абсолютно числа пациентов (% от общего числа). Анализ вида распределения оценивался критерием Колмогорова-Смирнова.

Критерии включения в исследование — возраст старше 18 лет; эссенциальная артериальная гипертензия; ХОБЛ 1–3 степени, согласно GOLD, вне обострения; лабораторно подтвержденная дислипидемия; добровольное информированное согласие на участие в исследовании. Критерии исключения из исследования — вторичные формы артериальной гипертензии; хроническая сердечная недостаточность (ХСН) со сниженной фракцией выброса; ХСН III–IV ФК; клапанная болезнь сердца с гемодинамически

значимыми нарушениями; обострение ХОБЛ; онкологические заболевания; беременность, лактация; бронхиальная астма; больные, перенёвшие острые воспалительные заболевания в течение месяца до начала исследования.

Исходно пациенты получали гипотензивную терапию согласно Европейским рекомендациям 2018 г. и Российским рекомендациям 2020 г. по АГ различными классами антигипертензивных препаратов, в том числе блокаторами рецепторов ангиотензина II, ингибиторами АПФ, диуретиками, бета-адреноблокаторами. Включение больных в исследование проводилось после достижения целевых значений артериального давления, меньше 130/80 мм рт. ст. [4, 5]. Лечение ХОБЛ проводилось согласно клиническим рекомендациям GOLD 2019 г. с применением бета2-агонистов, М-холинолитиков, ингаляционных глюкокортикостероидов или комбинации указанных классов бронхолитических препаратов [7]. Так как пациенты находились вне стадии обострения, дозы бронхолитических препаратов в ходе исследования не менялись.

Диагноз «АГ» был поставлен на основании критериев, изложенных в клинических рекомендациях по АГ (ESC/ECH 2018, РКО 2020) [4, 5]. Степень АГ определялась по уровню АД, зафиксированному у пациента до назначения антигипертензивной терапии. Риск развития сердечно-сосудистых осложнений рассчитывался по шкале SCORE. Диагноз ХОБЛ устанавливался в соответствии критериями Глобальной инициативы по ХОБЛ (GOLD, 2017, 2020). Критерии дислипидемии определялись согласно последним Европейским клиническим рекомендациям 2019 г. по дислипидемии [22].

Обследование больных включало сбор жалоб, анамнестических данных, проведение общего осмотра по органам и системам, а также дополнительных лабораторно-инструментальных исследований.

Лабораторное обследование включало оценку липидного спектра (общий холестерин (ОХ), липопротеиды низкой плотности (ЛПНП), липопротеиды высокой плотности (ЛПВП), триглицериды (ТГ)), а также уровня первичных (диеновых конъюгат (ДК)), вторичных (триеновых конъюгат (ТК)) и конечных продуктов ПОЛ (оснований Шиффа (ОШ)) методом И.А. Волчегорского (1989), оценке интенсивности свободнорадикального окисления методом индуцированной биохимиллюминесценции сыворотки крови по методу Е.И. Кузьминой, А.С. Нелюбина, М.К. Щенниковой, 1983 (S, I<sub>max</sub>). С целью оценки переносимости назначенной терапии в динамике исследовались креатинин, билирубин, аланинаминотрансфераза (АЛТ), аспартатаминотрансфераза (АСТ).

Инструментальные методы исследования включали пробу с ЭЗВД (эндотелий-зависимой вазодилатацией) и ультразвуковое дуплексное сканирование сонных артерий (УЗДС) сонных артерий. Эндотелиальная дисфункция оценивалась путём проведения неинвазивного ультразвукового метода с использованием ультразвукового датчика с высоким разрешением (ЭЗВД) по Celermajer D., 1992. Ультразвуковой дуплексное сканирование сонных артерий (СА) проводили на аппарате Vivid-7 линейным датчиком 9–11 МГц с определением наличия атеросклеротической бляшки (АБ). Критериями наличия АБ в СА являлось локальное утолщение участка СА более чем на 0,5 мм или на 50% в сравнении с окружающими участками или утолщение участка СА, более чем на 1,3 мм с протрузией его в сторону просвета сосуда [4, 5]. Процент стеноза определяли непосредственно в месте локализации АБ, что соответствовало методу ECST (The European Carotid Surgery Trial). Рассчитывали суммарное значение стенозирования сонных артерий (СумСтСА), представляющее собой сумму процентов всех стенозов сонных артерий с обеих сторон, а также определяли максимальный процент стеноза у конкретного пациента (МакСтСА).

Всем пациентам в качестве липидснижающей терапии был назначен питавастатин («Ливазо», Рекордати, Ирландия) в дозе 4 мг. Результаты Российской наблюдательной программы ЛИДЕР, где сравнивались разные режимы терапии питавастатином, а именно 1 мг, 2 мг и 4 мг у пациентов высокого и очень высокого сердечно-сосудистого риска, показали, что стартовая терапия с дозы 4 мг является безопасной и высокоэффективной [23]. Согласно клиническим рекомендациям [22], целью липидмодифицирующей терапии должно быть достижение целевых значений, а именно уменьшение риска атеросклероза путём последовательного снижения уровней ХС ЛПНП до показателей, которые были полу-

чены в последних крупных исследованиях ингибиторов PCSK9. В связи с этим для пациентов, относящихся к категории очень высокого риска, при первичной и вторичной профилактике рекомендовано снижение уровня ХС ЛПНП на  $\geq 50\%$  от исходного уровня с достижением целевого уровня  $< 1,4$  ммоль/л ( $< 55$  мг/дл). Пациентам с высоким ССР рекомендуется снижение уровня ХС ЛПНП на  $\geq 50\%$  от исходного уровня с достижением целевого уровня  $< 1,8$  ммоль/л ( $< 70$  мг/дл). Для пациентов умеренного риска рекомендованы целевые значения ХС ЛПНП  $< 2,6$  ммоль/л ( $< 100$  мг/дл), а при низком риске целевые значения составляют  $< 3,0$  ммоль/л ( $< 116$  мг/дл) [22].

Статистическая обработка выполнена при помощи лицензионной программы STATISTICA 10.0. Анализ вида распределения оценивался критерием Колмогорова-Смирнова. При сравнении двух зависимых групп, в частности определение эффективности и безопасности лечения между визитами внутри группы, использовался критерий Вилкоксона. Статистическую значимость различий трех групп определяли непараметрическим методом, а именно по критерию Краскела-Уоллиса, с последующим попарным сравнением. Различия считались статистически значимыми при  $p < 0,05$ , при попарном сравнении трех групп  $p < 0,017$  (поправка Бонферрони).

## Результаты

Через 4 недели лечения питавастатином в стартовой дозе 4 мг произошло достоверное уменьшение всех показателей, характеризующих липидный спектр, а именно общий холестерин снизился на 26% от исходного, ЛПНП — на 33%, ТГ — на 19%, при этом ЛПВП увеличились на 18% от исходного (табл. 2).

Таблица 2

### Динамика показателей липидного спектра, а также билирубина, АСТ и АЛТ на фоне лечения питавастатином 4 мг

Показатель	Исходно	Через 4 недели	p
Общий холестерин, ммоль/л	6,2 [5,9;6,5]	4,6 [4,3;4,9]	$p < 0,001$
ЛПНП, ммоль/л	4,2 [3,9;4,2]	2,8 [2,8;3,1]	$p < 0,001$
ЛПВП, ммоль/л	0,9 [0,9;1,4]	1,1 [0,9;1,1]	$p < 0,001$
ТГ, ммоль/л	3,1 [2,9;3,6]	2,5 [2,3;2,8]	$p < 0,001$
Креатинин, мкмоль/л	124,3 [96,8;129,2]	129,3 [127,3;140,4]	$p = 0,09$
Билирубин, мкмоль/л	9,8 [6,9;12,2]	9,3 [7,1;10,4]	$p = 0,15$
АСТ, Е/л	21,5 [19,6;28,0]	21,0 [18,6;24,2]	$p = 0,35$
АЛТ, Е/л	24,0 [19,0;27,4]	21,2 [18,3;24,0]	$p = 0,14$

**Примечание:** данные представлены в виде медианы и интерквартильного размаха (Ме [25p; 75p]), критерий Вилкоксона. Различия считались статистически значимыми при  $p < 0,05$ .

Исходно первичные продукты ПОЛ, а именно ДК и ТК, а также конечные продукты ПОЛ в виде ОШ, превышали норму. Проведённый анализ с помощью непараметрического метода Краскела-Уоллиса показал, что накопление продуктов ПОЛ и уровень ЭТ-1 увеличивается как по мере роста тяжести обструктивных нарушений ХОБЛ, так и сердечно-сосудистого риска (табл. 3). Следует отметить, что среди исследуемых показателей ЭД только для уровня ЭТ-1 выявлена зависимость от степени бронхообструкции (критерий Краскела-Уоллиса=14,7;  $p<0,001$ ) и сердечно-сосудистого риска (критерий Краскела-Уоллиса=34,76;  $p<0,001$ ).

На фоне лечения питавастатином через 4 недели лечения наблюдалось улучшение показателей ЭД и процессов перекисного окисления липидов (табл. 4).

Получены статистически значимые результаты для ДК, ТК, ОШ, S, I<sub>max</sub>. Достоверный рост отношения ОШ/ (ДК+ТК) через 4 недели лечения связан с уменьшением первичных продуктов (ДК) и накоплением конечных продуктов ПОЛ (ОШ). При оценке показателей системы антиоксидантной защиты (I<sub>max</sub>) отмечалась их нормализация.

Исходно при проведении пробы с ЭЗВД у больных наблюдалось уменьшение диаметра и скорости кровотока в плечевой артерии, при

Таблица 3

**Зависимость показателей окислительного стресса и эндотелиальной дисфункции от степени тяжести ХОБЛ, сердечно-сосудистого риска**

Показатель	ССР (шкала SCORE)	Степень тяжести ХОБЛ (по GOLD)	p
ДК, у.е. кр.Кр-У	41,60*	49,60*	p1<0,001 p2<0,001
ТК, у.е. кр.Кр-У	30,82*	23,04*	p1<0,001 p2<0,001
ОШ, у.е. кр.Кр-У	21,57*	39,34*	p1<0,001 p2<0,001
ОШ/(ДК+ТК), кр.Кр-У	3,33	14,30*	p1 = 0,34 p2<0,001
Эндотелин-1, пг/мл, кр.Кр-У	34,76*	14,7*	p1<0,001 p2<0,001
S, мВ кр.Кр-У	1,76	5,92*	p1 = 0,62 p2 = 0,05
I <sub>max</sub> /S, кр.Кр-У	7,72*	0,09	p1 = 0,05 p2 = 0,96

**Примечание:** \* — критерий Краскела-Уоллиса, p<sub>1</sub> — статистическая значимость различий между исследуемыми показателями и ССР, p<sub>2</sub> — статистическая значимость различий между исследуемыми показателями и степенью тяжести обструктивных нарушений ХОБЛ согласно GOLD. Различия считались статистически значимыми  $p < 0,017$  (поправка Бонферрони).

Таблица 4

**Динамика показателей окислительного стресса и функции эндотелия на фоне лечения питавастатином 4 мг**

Показатель	Исходно	Через 4 недели	p
Диеновые конъюгаты, у.е.	0,29 [0,24; 0,33]	0,21 [0,19; 0,24]	p<0,001
Триеновые конъюгаты, у.е.	0,22 [0,19; 0,27]	0,10 [0,07; 0,11]	p<0,001
Основания Шиффа, у.е.	35,9 [26,1;41,4]	24,4 [14,3;31,3]	p<0,001
ОШ/(ДК+ТК)	78,2 [71,3; 84,5]	98,6 [43,4;110,6]	p=0,09
S, мВ	2267 [1879;3086]	1509 [678;1897]	p<0,001
I <sub>max</sub> , мВ	489 [401;64]	326 [130;374]	p<0,001
I <sub>max</sub> /S	0,23 [0,19;0,26]	0,22 [0,18;0,22]	p=0,17
ЭЗВД, %	4,9 [4,5;5,5]	6,6 [5,3;7,5]	p<0,001

**Примечание:** данные представлены в виде медианы и интерквартильного размаха (Ме [25p; 75p]), критерий Вилкоксона. Различия считались статистически значимыми при  $p < 0,05$ .

этом ЭЗВД составила 4,9 [4,5;5,5] %. Через 4 недели лечения отмечалось статистически значимое увеличение ЭЗВД до 6,6 [5,3;7,5] %.

Также следует отметить, что лечение питавастатином в дозе 4 мг не вызвало у пациентов никаких побочных реакций, а также не произошло увеличения креатинина, билирубина, АСТ и АЛТ, что говорит о безопасности использования данного лекарственного препарата, в том числе и в высокой дозе 4 мг (табл. 2).

Ультразвуковое дуплексное сканирование сонных артерий, как одного из бассейнов субклинического течения атеросклероза, наиболее доступного для визуализации с помощью ультразвука, проведено через 12 месяцев лечения. Ограничением данного этапа настоящего исследования явилось отсутствие у большинства пациентов данных о состоянии липидного спектра и других показателей, выполненных в динамике через 4 недели наблюдения, что не позволило их анализировать через 12 месяцев лечения. Однако ценность информации, позволяющая оценить состояние выявленных атеросклеротических бляшек в сонных артериях, что было бы нелогично делать через 4 недели или другой более короткий промежуток времени из-за отсутствия быстрой динамики этих данных, побудила нас к анализу данных УЗДС сонных артерий исходно и через 12 месяцев лечения питавастатином в дозе 4 мг. Анализировались доступные и вместе с тем общепринятые показатели оценки атеросклеротических бляшек, такие как СумСтСА и МаксСтСА. При УЗДС сонных артерий у 29 (87%) больных, включённых в исследование, выявлены АБ. Через 12 месяцев лечения питавастатином в дозе 4 мг СумСтСА уменьшилась на 7,5% (с 40,2% до 37,2%), а МаксСтСА уменьшилась на 4,6% (с 49,5% до 47,2%).

### Обсуждение

Сопутствующая ХОБЛ у больных с сердечно-сосудистой патологией по праву может считаться дополнительным фактором сердечно-сосудистого риска независимо от статуса курения. При ХОБЛ активация провоспалительных цитокинов запускает каскад патологических реакций, приводящих к дисбалансу в системе оксиданты-антиоксиданты, нарушению функции эндотелия и раннему агрессивному течению атеросклероза.

В нашем исследовании у пациентов АГ в сочетании с ХОБЛ выявлены значительные нарушения ПОЛ, ЭЗВД и липидного спектра, что потребовало высокоинтенсивной гиполипидемической терапии. Был назначен питавастатин в стартовой дозе сразу 4 мг.

Наше исследование показало, что назначение питавастатина в высокой стартовой дозе 4 мг уже через 4 недели лечения позволяет достичь снижения процессов перекисного окисления липидов, активизировать антиоксидантную систему защиты и улучшить эндотелиальную функцию, что, безусловно, будет препятствовать дальнейшему развитию атеросклероза. Через 4 недели лечения значительно улучшились показатели липидного спектра, однако не были достигнуты целевые показатели ЛПНП, что в клинической практике встречается довольно часто, особенно у пациентов высокого и очень высокого сердечно-сосудистого риска по SCORE, и что, согласно последним рекомендациям по дислипидемиям [22], требует добавление второго гиполипидемического препарата. Особо следует отметить, что, несмотря на высокую дозу питавастатина 4 мг, не было зарегистрировано никаких побочных реакций, а также не произошло ухудшения почечных и печеночных биохимических показателей.

Таким образом, основываясь на наших результатах, а также принимая во внимание результаты Российской наблюдательной программы ЛИДЕР [23], можно говорить о том, что стартовая терапия питавастатином с дозы 4 мг является безопасной и высокоэффективной.

Влияние питавастатина на атеросклероз путем стабилизации и регресса АБ была продемонстрирована в ряде исследований (the Japan Assessment of Pitavastatin and Atorvastatin in Acute Coronary Syndrome study, TOGETHAR trial), в которых для анализа использовалось внутрисосудистое ультразвуковое исследование, что позволяет говорить о высокой точности полученных результатов. Ограничением нашего исследования явилось то, что мы использовали УЗДС сонных артерий, что менее точно, однако часто используется в клинической практике, а значит может вызвать интерес практических врачей. Среди механизмов регресса АБ на фоне приёма питавастатина можно выделить повышение выработки apoA1, повышение экспрессии скавенджер-рецепторов V1 макрофагов, стимуляцию обмена холестерина между клетками и ЛПВП [17]. Через 12 месяцев лечения питавастатином в дозе 4 мг мы наблюдали регресс АБ в сонных артериях, что позволяет предположить о способности питавастатина снижать темпы прогрессирования атеросклероза, вызывать регресс атеросклеротического процесса, а значит, косвенно снижать риск сердечно-сосудистых осложнений.

### Заключение

Коррекция нарушений липидного обмена у больных АГ с сопутствующей ХОБЛ путем на-

значения питавастатина в стартовой дозе 4 мг позволяет быстро снизить общий холестерин, ЛПНП и ТГ, положительно влияя при этом на функцию эндотелия и окислительный стресс. Терапия питавастатином в стартовой дозе 4 мг у больных с дислипидемией, АГ и ХОБЛ безопасна. Через 12 месяцев регулярного приёма питавастатина в дозе 4 мг отмечается регресс объема АБ.

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

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

#### ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Chrysohoou C, Kollia N, Tousoulis D. The link between depression and atherosclerosis through the pathways of inflammation and endothelium dysfunction. *Maturitas*. 2018; 109:1-5. doi: 10.1016/j.maturitas.2017.12.001.
2. Cavaille`s A, Brinchault-Rabin G, Dixmier A. Comorbidities of COPD. *Eur. Respir. J.* 2013; 22(130):454-75. doi: 10.1183/09059180.00008612.
3. Чазова И.Е., Лазарева Н.В., Ощепкова Е.В. Артериальная гипертония и хроническая обструктивная болезнь легких: клиническая характеристика и эффективность лечения (по данным Национального регистра артериальной гипертонии). *Терапевтический архив*. 2019;91(3): 4-10. doi: 10.26442/00403660.2019.03.000110
4. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Society of Hypertension (ESH). *European Heart Journal*. 2018;39(33):3021-3104. doi: 10.1093/eurheartj/ehy339.
5. Кобалава Ж.Д., Конради А.О., Недогода С.В., Шляхто Е.В., Арутюнов Г.П., Баранова Е.И., и др. Артериальная гипертония у взрослых. Клинические рекомендации 2020. *Российский кардиологический журнал*. 2020;25(3):3786. doi: 10.15829/1560-4071-2020-3-3786
6. Кароли, Н.А. Ребров А.П. Хроническая обструктивная болезнь легких и артериальная гипертония: сосудистая стенка как орган-мишень у коморбидных больных. *Рациональная фармакотерапия в кардиологии*. 2017;13(4):513-518. doi: 10.20996/1819-6446-2017-13-4-513-518
7. Tomiyama, H. Ishizu T., Kohro R. Longitudinal association among endothelial function, arterial stiffness and subclinical organ damage in hypertension. *Int. J. Cardiol.* 2018;253:161-166. doi: 10.1016/j.ijcard.2017.11.022
8. Ambrosino, L. Clinical assessment of endothelial function in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review with meta-analysis. *Internal and Emergency Medicine*. 2017;5:877-885. doi: 10.1007/s11739-017-1690-0.
9. Carter N.J. Rosuvastatin. A review of its use in the prevention of cardiovascular disease in apparently healthy women or men with normal LDL-C levels and elevated CRP levels. *Am J Cardiovasc Drugs*. 2010;10(6):383-400. doi: 10.2165/11204600-000000000-00000.
10. Miyauchi K., Kimura T., Shimokawa H. et al. Rationale and design of Randomized Evaluation of Aggressive or Moderate Lipid Lowering Therapy with Pitavastatin in Coronary Artery Disease (REAL-CAD) Trial. *Int. Heart J.* 2018;59(2):315-320. doi: 10.1536/ihj.17-557
11. Ford I., Murray H., McCowan C., Packard C.J. Long-term safety and efficacy of lowering low-density lipoprotein cholesterol with statin therapy: 20-year follow-up of West of Scotland Coronary Prevention Study. *Circulation*. 2016;133(11):1073-1080. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.115.019014
12. De Backer G, Jankowski P, Kotseva K, Mirrakhimov E, Reiner Ž, Rydén L, et al. Management of dyslipidaemia in patients with coronary heart disease: Results from the ESC-EORP EUROASPIRE V survey in 27 countries. *Atherosclerosis*. 2019;285:135-146. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2019.03.014
13. Thai M, Reeve E, Hilmer SN, Qi K, Pearson SA, Gnjjidic D. Prevalence of statin-drug interactions in older people: a systematic review. *Eur J Clin Pharmacol*. 2016;72(5):513-21. doi: 10.1007/s00228-016-2011-7
14. Brar A, Santana J M., Salifu M O., Brown C. D. *Dyslipidemia in Special Populations, the Elderly, Women, HIV, Chronic Kidney Disease and ESRD, and Minority Groups*. *Dyslipidemia* [Internet]. 2019. doi: 10.5772/intechopen.82831
15. Berthold H.K., Gouni-Berthold I. Lipid-lowering Drug Therapy in Elderly Patients. *Curr Pharm Des*. 2011;17(9):877-93. doi: 10.2174/138161211795428803.
16. Orimo H, Ito H, Suzuki T, Araki A, Hosoi T, Sawabe M. Reviewing the definition of "elderly". *Geriatr Gerontol Int*. 2006;6(3):149-58. doi: 10.1111/j.1447-0594.2006.00341.x.
17. Grundy SM, Stone NJ, Bailey AL, Beam C, Birtcher KK, Blumenthal RS, et al. 2018 AHA/ACC/AACVPR/AAPA/ABC/ACPM/ADA/AGS/APhA/ASPC/NLA/PCNA Guideline on the Management of Blood Cholesterol: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *Circulation*. 2019;139(25):e1082-e1143. doi: 10.1161/CIR.0000000000000625
18. Фитилев С.Б., Димитрова Д.А., Шкрёбнева И.И., Возжаев А.В. Особенности вторичной профилактики сердечно-сосудистых заболеваний среди пациентов разных возрастных групп, перенесших инфаркт миокарда, на примере амбулаторного кардиологического учреждения. *Рациональная фармакотерапия в кардиологии*. 2017;13(3):317-322. doi: 10.20996/1819-6446-2017-13-3-317-322.
19. Fruchter, O., Yigla M., Kramer M. Lipid profile and statin use: the paradox of survival after acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. *The American Journal of the Medical Sciences*. 2015; 349(4):338-343. doi: 10.1097/MAJ.0000000000000435
20. Citgez E, van der Palen J, Koehorst-Ter Huurne K, Movig K, van der Valk P, Brusse-Keizer M. Statins and morbidity and mortality in COPD in the COMIC study: a prospective COPD cohort study. *BMJ Open Respir Res*. 2016;3(1):e000142. doi: 10.1136/bmjresp-2016-000142

21. Lahousse L, Loth DW, Joos GF, Hofman A, Leufkens HG, Brusselle GG, et al. Statins, systemic inflammation and risk of death in COPD: the Rotterdam study. *Pulm Pharmacol Ther.* 2013;26(2):212-7. doi: 10.1016/j.pupt.2012.10.008
22. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. *European Heart Journal.* 2020; 41: 111-188. doi: 10.1093/eurheartj/ehz455.
23. Ежов М.В., Сергиенко И.В., Алексеева И.А. Питавастатин (Ливазо) в лечении дислипидемии в рутинной клинической практике. Российская программа «ЛИДЕР». *Атеросклероз и дислипидемии.* 2020;3(40):5–14 doi: 10.34687/2219-8202.JAD.2020.03.0001

#### Информация об авторах

**Григорьева Наталья Юрьевна**, д.м.н., доцент, заведующий кафедрой клинической медицины ФГАОУ ВО «Национальный исследовательский Нижегородский государственный университет им. Н.И. Лобачевского», Нижний Новгород, Россия; e-mail: grigoreva28@mail.ru. ORCID:0000-0001-6795-7884.

**Петрова Марина Олеговна**, к.м.н., доцент кафедры клинической медицины ФГАОУ ВО «Национальный исследовательский Нижегородский государственный университет им. Н.И. Лобачевского», Нижний Новгород, Россия, e-mail: talantmxt@yandex.ru. ORCID:0000-0001-9118-5327.

**Блохина Екатерина Игоревна**, ассистент кафедры клинической медицины ФГАОУ ВО «Национальный исследовательский Нижегородский государственный университет им. Н.И. Лобачевского», Нижний Новгород, Россия, e-mail: ekatigorblokh@yandex.ru. ORCID:0000-0001-8234-3151.

#### Information about the authors

**Natalia U. Grigoryeva**, Dr. Sci. (Med.), associate Professor, head of the Department of clinical medicine of the National Research Lobachevsky State University, Nizhny Novgorod, Russia; e-mail: grigoreva28@mail.ru. ORCID:0000-0001-6795-7884.

**Marina O. Petrova**, Cand. Sci. (Med.), associate Professor of the Department of clinical medicine of the National Research Lobachevsky State University, Nizhny Novgorod, Russia, e-mail: talantmxt@yandex.ru. ORCID:0000-0001-9118-5327.

**Ekaterina I. Blokhina**, Assistant of the Department of clinical medicine of the National Research Lobachevsky State University, Nizhny Novgorod, Russia; e-mail: ekatigorblokh@yandex.ru. ORCID:0000-0001-8234-3151.

Получено / Received: 05.12.2022

Принято к печати / Accepted: 21.02.2023

© Коллектив авторов, 2023

DOI: 10.21886/2712-8156-2023-4-1-90-96

## ОСОБЕННОСТИ «МИКРОБНОГО ПЕЙЗАЖА» ГЛОТКИ И ТОЛСТОГО КИШЕЧНИКА У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКИМ КОМПЕНСИРОВАННЫМ ТОНЗИЛЛОФАРИНГИТОМ

Е.К. Мелоян, А.В. Сафроненко, Е.В. Ганцгорн, А.В. Криштопа

ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России, Ростов-на-Дону, Россия

**Цель:** анализ микробиоценоза верхних дыхательных путей (ВДП) и толстого кишечника у пациентов с хроническим компенсированным тонзиллофарингитом (ХКТФ). **Материалы и методы:** проведён анализ ретроспективного параллельного исследования состава микробиоценоза толстого кишечника и ВДП у 126 человек с ХКТФ. Контрольной группой являлись 25 условно здоровых людей. Для характеристики локального иммунитета слизистой глотки и толстого кишечника иммуноферментным методом проводили определение содержания провоспалительных (ИЛ-1 $\beta$ , ИЛ-2, ИЛ-6, ИЛ-8) и противовоспалительных (ИЛ-4, ИЛ-10) цитокинов в копрофильтратах больных ХКТФ. **Результаты:** у больных с ХКТФ были зарегистрированы выраженные нарушения в микробиоценозах ВДП (с преобладанием  $\beta$ -гемолитических стрептококков и грибов рода *Candida*, регистрируемых у 66,7% и 48,4% пациентов соответственно) и толстого кишечника (с умеренным снижением содержания бифидобактерий до  $Ig\ 8,0 \pm 0,2$ , лактобактерий до  $Ig\ 6,3 \pm 0,15$ , а также общего количества эшерихий до  $Ig\ 6,4 \pm 0,2$ ), а также дисбаланс цитокинов (значительное увеличение содержания провоспалительного цитокина ИЛ-2, умеренное увеличение провоспалительного цитокина ИЛ-10) и значительное (более, чем в 15 раз) повышение местного синтеза  $\gamma$ -интерферона. **Выводы:** результаты исследования могут свидетельствовать о возможной транслокации микробов и их токсинов во внутреннюю среду организма, обуславливающую снижение иммунореактивности и развитие хронического системного воспаления. Эти данные должны учитываться при разработке и комплексной клинико-фармакологической оценке эффективности новых лекарственных средств для лечения ХКТФ.

**Ключевые слова:** хронический компенсированный тонзиллофарингит, микробиоценоз глотки, микробиоценоз толстого кишечника, цитокины

**Для цитирования:** Мелоян Е.К., Сафроненко А.В., Ганцгорн Е.В., Криштопа А.В. Особенности «микробного пейзажа» глотки и толстого кишечника у больных хроническим компенсированным тонзиллофарингитом. *Южно-Российский журнал терапевтической практики.* 2023;4(1):90-96. DOI: 10.21886/2712-8156-2023-4-1-90-96

**Контактное лицо:** Елена Владимировна Ганцгорн, gantsgorn@inbox.ru

## FEATURES OF THE «MICROBIAL LANDSCAPE» OF THE PHARYNX AND LARGE INTESTINE IN PATIENTS WITH CHRONIC COMPENSATED TONSILLOPHARYNGITIS

Е.К. Meloyan, A.V. Safronenko, E.V. Gantsgorn, A.V. Krishtopa

Rostov State Medical University; Rostov-on-Don, Russian Federation

**Objective:** analysis of microbiocenosis of the upper respiratory tract and large intestine in patients with chronic compensated tonsillopharyngitis. **Materials and methods:** was carried out an analysis of a retrospective study of the microbiocenosis of the upper respiratory tract and large intestine was carried out in 126 patients with chronic compensated tonsillopharyngitis. The control group consisted of 25 apparently healthy people. To characterize the local immunity of the mucosa of the pharynx and large intestine, the content of pro-inflammatory (IL-1 $\beta$ , IL-2, IL-6, IL-8) and anti-inflammatory (IL-4, IL-10) cytokines in the coprofiltrates of patients with chronic compensated tonsillopharyngitis was determined by enzyme immunoassay. **Results:** in patients with chronic compensated tonsillopharyngitis, marked disturbances were registered in the microbiocenoses of the upper respiratory tract (with a predominance of  $\beta$ -hemolytic streptococci and fungi *Candida*, recorded in 66.7% and 48.4% of patients, respectively) and the large intestine (with a moderate decrease in the content of bifidobacteria to  $Ig\ 8.0 \pm 0.2$ , lactobacilli up to  $Ig\ 6.3 \pm 0.15$ , as well as the total number of *Escherichia* up to  $Ig\ 6.4 \pm 0.2$ ), as well as an imbalance of

cytokines (a significant increase in the content of the pro-inflammatory cytokine IL-2, a moderate increase pro-inflammatory cytokine IL-10) and a significant (more than 15 times) increase in local synthesis of  $\gamma$ -interferon. **Conclusions:** the results of this study may indicate the translocation of microbes and their toxins into the internal environment of the body, which causes a decrease in immunoreactivity and the development of chronic systemic inflammation. These data should be taken into account in the development and comprehensive clinical and pharmacological evaluation of new drugs for the treatment of chronic compensated tonsillopharyngitis.

**Keywords:** chronic compensated tonsillopharyngitis, pharyngeal microbiocenosis, large intestine microbiocenosis, cytokines

**For citation:** Meloyan E.K., Safronenko A.V., Gantsgorn E.V., Krishtopa A.V. Features of the «microbial landscape» of the pharynx and large intestine in patients with chronic compensated tonsillopharyngitis. *South Russian Journal of Therapeutic Practice*. 2023;4(1):90-96. DOI: 10.21886/2712-8156-2023-4-1-90-96

**Corresponding author:** Elena V. Gantsgorn, gantsgorn@inbox.ru

## Введение

Среди нозологий в общей врачебной практике одно из первостепенных мест занимают заболевания верхних дыхательных путей (ВДП) инфекционно-воспалительного генеза. В частности, патология гортани и глотки занимает около 3% и 15% соответственно в структуре общей заболеваемости и среди болезней ЛОР-органов. Одним из наиболее распространенных заболеваний среди ЛОР-патологий является тонзиллофарингит (около 3% случаев) [1].

Хронический тонзиллофарингит (ХТФ) сопровождается устойчивым рецидивирующим воспалением слизистой оболочки глоточного лимфатического кольца и общей токсико-аллергической реакцией. Ремиссия может продолжаться до 3–6 и более месяцев, после чего снова наступает обострение [2].

Глоточное лимфатическое кольцо (кольцо Пирогова-Вальдейера) включает в себя миндалины (небные, носоглоточную, язычную, трубные), боковые лимфоидные валики и фолликулы на задней стенке глотки. Данные образования являются составной частью лимфоидной ткани, ассоциированной со слизистыми оболочками так называемой MALT-системы (*Mucosa Associated Lymphoid Tissue*), которая рассматривается как анатомическая и функциональная основа местного иммунитета. Многие авторы приходят к консенсусу по поводу рассмотрения лимфоидных образований задней стенки глотки и небных миндалин как периферических органов иммунной системы, а образования глоточного лимфатического кольца и лимфоидная ткань, ассоциированная со слизистой оболочкой, занимают особое положение в многокомпонентной тканевой организации наряду с пейеровыми бляшками кишечника и являются составной частью лимфатической системы с тесной взаимосвязью между её различными образованиями [3, 4, 5].

В частности, ХТФ часто сопровождается желудочно-кишечными заболеваниями, сочетающимися с нарушением колонизационной резистентности кишечника, а изменения в микробиоте

кишечника неизбежно отражаются на качественных и количественных характеристиках локальных биоценозов. Хотя патофизиологические механизмы, лежащие в основе упомянутых нарушений, раскрыты не в полной мере, важное значение имеют такие факторы, как нарушение моторики ЖКТ, висцеральная гиперчувствительность, состояние микрофлоры кишечника [6]. В ряде исследований были получены доказательства нарушения колонизационной резистентности кишечника при развитии воспалительных заболеваний внекишечной локализации. ХТФ в этом случае можно рассматривать как один из многих хронических воспалительных процессов, обусловленных иммунными нарушениями вследствие изменения нормального состава микробиоценоза кишечника [7, 8].

Учитывая, что ХТФ отличается длительным рецидивирующим течением, нельзя исключить, что данное заболевание не является одной из форм хронического системного воспаления, обусловленного наличием дисбаланса цитокиновой системы, нарушением проницаемости кишечной стенки и обусловленной этим транслокацией условно-патогенных микроорганизмов.

**Цель исследования** — анализ микробиоценоза толстого кишечника и ВДП у пациентов с ХТФ в стадии компенсации.

## Материалы и методы

В работе приведены и проанализированы результаты, полученные в ретроспективном (историческом) параллельном исследовании состава микробиоценоза толстого кишечника и ВДП у 126 человек с установленным диагнозом хронического компенсированного тонзиллофарингита (ХТФ). Контрольной группой являлись 25 условно здоровых людей без признаков воспалительного процесса в ротоглотке.

Исследование было выполнено на базе лечебно-диагностического центра «Альянс 2000», оториноларингологического отделения

№1 для взрослых МБУЗ ГБ №1 им. Н.А. Семашко г. Ростова-на-Дону, лаборатории санитарной микробиологии водных объектов и микробной экологии человека ФБУН РостовНИИ микробиологии и паразитологии Роспотребнадзора.

У пациентов, включённых в исследование, был исследован состав микробиоценозов глотки и толстого кишечника бактериологическим методом.

Бактериологическое исследование состава микробиоценозов глотки проводилось в соответствии с приказом МЗ СССР № 535 от 1985 года «Об унификации микробиологических (бактериологических) методов исследования, применяемых в клинико-диагностических лабораториях лечебно-профилактических учреждений». Материалом для исследования служили мазки со слизистой оболочки глотки, которые забирали стерильным стандартным ватным тампоном, натошак, строго соблюдая последовательность забора: правая небная миндалина, правая задняя небная дужка, левая задняя небная дужка, левая небная миндалина, задняя стенка глотки. Микробиологическое исследование забранного материала проводили в первые 2 часа после его забора. Материал исследовали путем посева на плотные питательные среды, используя метод тампон-штрих.

Материалом для исследования служили фекалии большого после естественной дефекации, собранные в стерильную посуду. Материал доставлялся в лабораторию в течение 2 часов после забора. Из полученного материала готовили десятикратные разведения в стерильном физиологическом растворе (от 10<sup>-1</sup> до 10<sup>-10</sup>), из которых проводили посевы на питательные среды. Посевы факультативно-анаэробных микроорганизмов выращивали в термостате при температуре 37±10С в течение 1–2 суток, а посевы анаэробных микроорганизмов от 2 до 4 суток. Выделенные культуры идентифицировали по морфологическим, тинкториальным, культуральным свойствам. Биохимическую активность энтеробактерий определяли с помощью СИБ. Видовую принадлежность определяли в соответствии с определителем Берджи (1997). Количество микроорганизмов выражали в IgКОЕ/г.

Для характеристики локального иммунитета слизистой глотки и толстого кишечника иммуноферментным методом с помощью тест-системы «Интерлейкин-ИФА-БЕСТ» проводили определение содержания провоспалительных (ИЛ-1β, ИЛ-2, ИЛ-6, ИЛ-8) и противовоспалительных (ИЛ-4, ИЛ-10) цитокинов в копрофильтратах больных ХКТФ. В качестве нормы для вычисления индексов использовали референсные значения цитокинов в сыворотке крови, указанные в инструкции по применению.

Статистическая обработка полученных данных была выполнена на персональном компьютере в пакете программы Statistica 10.0 (Statsoft, USA). Проверка на нормальность распределения количественных данных проводилась с помощью критерия Колмогорова-Смирнова с поправкой Лиллиефорса. Для сравнения непараметрических количественных показателей между группами использовали U-критерий Манна-Уитни. Для сравнения показателей, подчинявшихся нормальному закону распределения, применяли t-критерий Стьюдента. Различия признавались статистически значимыми при  $p < 0,05$ .

## Результаты

Результаты исследования состава микробиоценоза небных миндалин, небных дужек, задней стенки глотки у больных с ХКТФ и условно здоровых людей представлены в таблице 1.

Как видно из представленных в таблице 1 данных, качественный состав микробиоценозов небных миндалин, небных дужек, задней стенки глотки больных ХКТФ по видовому составу отличался от такового у условно здоровых людей наличием пневмококков, эшерихий, клебсиелл и псевдомонад. При этом в обеих группах людей были обнаружены представители как резидентной (α-гемолитические и негемолитические стрептококки, коагулазоотрицательные стафилококки, коринеформные бактерии, нейссерии), так и транзитной микрофлоры (β-гемолитические стрептококки, золотистые стафилококки, грибы рода *Candida*). Однако в количественном соотношении частоты встречаемости данных микроорганизмов также отмечались существенные различия: у условно здоровых людей по частоте обнаружения преобладали α-гемолитические стрептококки (обнаруживались в 80% случаев) и коагулазоотрицательные стафилококки (68% случаев обнаружения), а у больных с ХКТФ — β-гемолитические стрептококки и грибы рода *Candida*, регистрируемые у 66,7% и 48,4% пациентов соответственно. В целом, полученные на этом этапе данные полностью соотносились с результатами нашего прошлого исследования, проведённого на меньшей выборке пациентов с ХКТФ [9].

Данные о количественном и качественном составе микробиоценозов толстого кишечника людей с ХКТФ приведены в таблице 2.

Таким образом, изменения состава микробиоценоза толстого кишечника больных с ХКТФ характеризовались умеренным снижением со-

Таблица 1

## Состав микробиоценоза глотки у больных с ХКТФ и условно здоровых людей

Срок наблюдения Микроорганизмы		Частота обнаружения (%)			
		Условно здоровые (n=25)		Больные ХКТФ (n=126)	
		Абс.	% ± m	Абс.	% ± m
Стрептококки	α-гемолитические	20	80 ± 8.0	59	46.8 ± 3.2*
	β-гемолитические	9	36 ± 9.6	84	66.7 ± 3.0*
	Негемолитические	11	44 ± 9.9	15	11.9 ± 2.1*
Пневмококки		-	-	10	7.9 ± 1.75
Стафилококки	Золотистые	3	12 ± 6.5	57	45.2 ± 3.2*
	Коагулазоотрицательные	17	68 ± 9.3	46	36.5 ± 3.1*
Моракселлы		1	4 ± 3.9	26	20.6 ± 2.6*
Коринеформные		8	32 ± 9.3	48	38.1 ± 3.1
Нейссерии		6	24 ± 8.5	33	26.2 ± 2.8
Энтеробактерии	Эшерихии	-	-	14	11.1 ± 2.3
	Клебсиеллы	-	-	10	7.9 ± 1.75
Псевдомонады		-	-	6	4.7 ± 1.2
Грибы рода Candida		3	12 ± 6.4	61	48.4 ± 3.2*

**Примечание:** \* — статистически значимые различия по сравнению с показателями контрольной группы при  $p < 0,05$  (по t-критерию Стьюдента).

Таблица 2

## Состав микрофлоры толстого кишечника у больных с ХКТФ

Виды микроорганизмов	Содержание микроорганизмов (lgКОЕ/г)		Частота обнаружения у больных людей.
	Референтные значения	Значения у больных	
Бифидобактерии	9-10	8,0 ± 0,2	100
Лактобактерии	7-8	6,3 ± 0,15	100
Общее количество эшерихий	7-8	6,4 ± 0,2	100
Эшерихии со сниженной ферментативной активностью	< 5	6,4 ± 0,3*	53,6
Гемолитические эшерихии	0	1,03 ± 0,3	9,7
Лактозонегативные эшерихии	< 5	4,7 ± 0,2	42,8
Лактозонегативные энтеробактерии	< 4	5,0 ± 0,17*	36,6
Стафилококки коагулазоотрицательные	≤ 4	> 4	12,2
Золотистые стафилококки	0	> 4	2,4
Протей	< 4	> 4	2,4
Грибы рода Candida	≤ 4	> 4	21,9

**Примечание:** \* — статистически значимые различия по сравнению с референтными показателями при  $p < 0,05$  (по U-критерию Манна-Уитни).

держания бифидобактерий до lg 8,0 ± 0,2, лактобактерий — до lg 6,3 ± 0,15, общего количества эшерихий — до lg 6,4 ± 0,2. Обращал на себя внимание и факт существенного изменения структуры популяции эшерихий. Среди них значительное место (53,6%) занимали эшерихии со

сниженной ферментативной активностью, лактозонегативные эшерихии (42,8%), гемолитические эшерихии (9,7%). При этом численность эшерихий со сниженной ферментативной активностью и лактозонегативных эшерихий достигала lg 6,4 ± 0,3 и lg 4,7 ± 0,2, соответственно.

Таблица 3

### Содержание про- и противовоспалительных цитокинов в копрофильтратах больных с ХКТФ

	Цитокины					
	ИЛ 1 $\beta$	ИЛ-2	ИЛ-4	ИЛ-6	ИЛ-8	ИЛ-10
Референтные значения	0-11	0-10	0-4	0-10	0-10	0-20
Количество цитокинов в пробах (пкг/мл)	3,85 $\pm$ 1,2	72,6 $\pm$ 3,2*	10,2 $\pm$ 1,5	2,01 $\pm$ 0,8	8,3 $\pm$ 1,3	32,6 $\pm$ 2,8*

**Примечание:** \* — статистически значимые различия по сравнению с референтными показателями при  $p < 0,05$  (по U-критерию Манна-Уитни).

С учётом выявленных параллельных изменений микробного состава глотки и кишечника у больных с ХКТФ нами было проведено определение цитокинового профиля в копрофильтратах пациентов с ХКТФ. Полученные данные приведены в таблице 3.

Анализ полученных результатов иммуноферментных исследований указывает на значительное увеличение содержания провоспалительного цитокина ИЛ-2, умеренное увеличение провоспалительного цитокина ИЛ-10 при нормальных значениях цитокинов ИЛ 1 $\beta$ , ИЛ-6, ИЛ-8, что указывает на наличие цитокинового дисбаланса с увеличением содержания провоспалительных цитокинов и не исключает развитие хронического воспаления и транслокации микробов из кишечника.

Учитывая, что одним из показателей нарушения проницаемости кишечной стенки является местное повышение синтеза  $\gamma$ -интерферона и, соответственно, повышение содержания  $\gamma$ -интерферона в копрофильтратах, дополнительно было определено уровня  $\gamma$ -интерферона в копрофильтратах 52 человек с ХКТФ.

Данное исследование выявило существенное повышение содержания  $\gamma$ -интерферона в копрофильтратах обследованных. Среднее количество в копрофильтратах составляло  $155,26 \pm 13,6$  пкг/мл, что превышало нормальное содержание  $\gamma$ -интерферона более, чем в 15 раз (референтные значения соответствуют 0-11 пкг/мл).

### Обсуждение

В связи с тем, что постоянными представителями микробиоценозов ВДП условно-здоровых людей являются  $\alpha$ -гемолитические стрептококки и негемолитические стрептококки, в качестве дополнительных видов оценивается присутствие в микробиоценозе коагулазоотрицательных стафилококков, коринеформных бактерий и нейссерий [1, 2], можно говорить о значительном изменении структуры микробиоценозов ВДП

при ХКТФ за счёт смены доминирующих (постоянных) видов: на лидирующие позиции вместо  $\alpha$ -гемолитических и негемолитических стрептококков вышли  $\beta$ -гемолитические виды, существенно возросла роль грибов рода *Candida*, перешедших из случайных в дополнительные виды, аналогично — и золотистых стафилококков. Принимая во внимание, что  $\alpha$ -гемолитическим и негемолитическим стрептококкам принадлежит наиболее существенная роль в обеспечении колонизационной резистентности ВДП, можно считать, что у людей с ХКТФ имеет место нарушение колонизационной резистентности ВДП.

Параллельно этому, изменение состава микробиоценоза толстого кишечника, снижение содержания нормальных зубиотомов, увеличение содержания условно-патогенных микробов позволяет говорить о нарушении колонизационной резистентности толстого кишечника у пациентов с ХКТФ, что может обуславливать нарушение проницаемости кишечной стенки и являться основным фактором, способствующим транслокации условно-патогенных микробов и их токсинов.

Безусловно, культуральный метод исследования, который использовался в описанном исследовании, на сегодняшний день нельзя считать на 100% информативным ввиду его способности верифицировать лишь незначительные группы бактерий кишечника. Однако даже при этих методологических ограничениях использованного «рутинного» метода проведённый анализ позволил выявить, что у больных с ХКТФ наблюдаются выраженные изменения состава микробиоценоза толстого отдела кишечника, свидетельствующие о нарушении его колонизационной резистентности, сопровождающейся выраженным дисбалансом цитокинов и значительным повышением местного синтеза  $\gamma$ -интерферона, что не исключает возможности транслокации микробов и их токсинов во внутреннюю среду организма и, соответственно, способствует снижению иммунореактивности, развитию хронического системного воспаления.

На наш взгляд, целесообразным является

проведение дальнейших исследований с использованием современных методов микробиологического анализа, в частности с использованием масс-спектрометрии, для более глубокого изучения свойств и связи микробиоты кишечника и органов дыхания в рамках единой иммунной системы организма.

### Выводы

1) У больных с ХКТФ в микробиоценозе нёбных миндалин, нёбных дужек, задней стенки глотки преобладали представители транзитной микрофлоры:  $\beta$ -гемолитические стрептококки и грибы рода *Candida*, регистрируемые у 66,7% и 48,4% пациентов соответственно, а также отличался наличием пневмококков, эшерихий, клебсиелл и псевдомонад.

2) Состав микробиоценоза толстого кишечника больных с ХКТФ характеризовался умеренным снижением содержания бифидобактерий до  $\lg 8,0 \pm 0,2$ , лактобактерий до  $\lg 6,3 \pm 0,15$ , а также общего количества эшерихий до  $\lg 6,4 \pm 0,2$  на фоне увеличения представительства эшерихий со сниженной ферментативной активностью до 53,6%.

3) У пациентов с ХКТФ был выявлен выраженный дисбаланс цитокинов (значительное увеличение содержания провоспалительного цитокина ИЛ-2, умеренное увеличение провоспалительного цитокина ИЛ-10, при нормальных значениях цитокинов ИЛ-1 $\beta$ , ИЛ-6, ИЛ-8) и значительное (более чем в 15 раз) повышение местного синтеза  $\gamma$ -интерферона.

4) Совокупность всех полученных данных свидетельствовала о наличии у пациентов с ХКТФ на фоне нарушений колонизационной резистентности ВДП — дисбиоза толстого кишечника, сопровождающегося выраженным дисбалансом цитокинов и значительным повышением местного синтеза  $\gamma$ -интерферона, что может быть связано с возможной транслокацией микробов и их токсинов во внутреннюю среду организма, обуславливающей снижение иммунореактивности и развитие хронического системного воспаления. Эти данные должны учитываться при разработке и комплексной клинико-фармакологической оценке эффективности новых лекарственных средств для лечения ХКТФ.

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

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

### ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Пальчун В.Т., Гуров А.В., Гусева О.А. Патогенетические особенности формирования хронической тонзиллярной патологии. *Вестник оториноларингологии*. 2018;83(2):30-33. doi: 10.17116/otorino201883230-3
2. Haidara A., Sidibé Y., Samaké D., Coulibaly A., Touré M., Coulibaly B., et al. Tonsillitis and Their Complications: Epidemiological, Clinical and Therapeutic Profiles. *Int. J. Otolaryngology and Head & Neck Surg*. 2019;8(3):98-105. doi: 10.4236/ijohns.2019.83011
3. Быкова В.П., Иванченко Г.Ф., Короткова Т.В. Иммуноморфологические аспекты патогенеза хронических фарингитов. *Российская ринология*. 2014;22(1):19-23. eLIBRARY ID: 22753471
4. Пальчун В.Т. *Оториноларингология: учебник*. 3-е изд. перераб. и доп. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2016.
5. Николенко В.Н., Шугаева К.Я., Гусейнов Т.С. Современные представления о структурно-функциональной организации лимфатической системы в физиологических условиях и при патологии. *Научное обозрение. Медицинские науки*. 2016;1:37-39. eLIBRARY ID: 26682641
6. Карпищенко С.А., Лавренова Г.В., Муратова Е.И. Современные тенденции лечения хронического тонзиллита, ассоциированного с патологией кишечника. *Практическая медицина*. 2018;16(5):76-80. doi: 10.32000/2072-1757-2018-16-5-76-80
7. Бондаренко В.М., Рябиченко Е.В. Роль дисфункции кишечного барьера в поддержании хронического воспалительного процесса различной локализации. *Журн. микробиол.* 2010;1:92-100. eLIBRARY ID: 23087744
8. Подопригора Г.И., Кафарская Л.И., Байнов Н.А., Шкопоров А.Н. Бактериальная транслокация из кишечника: микробиологические, иммунологические и патофизиологические аспекты. *Вестник РАМН*. 2015;70(6):640-650. doi: 10.15690/vgramn564
9. Мелоян Е.К., Сафроненко А.В., Ганцгорн Е.В., Полякова В.И., Стагниева С.Д., Ильина А.А., и др. Хронический компенсированный тонзиллофарингит: клинико-микробиологические особенности. *Биомедицина*. 2022;18(2):46-51. doi: 10.33647/2074-5982-18-2-46-51

**Информация об авторах**

**Мелоян Елена Константиновна**, аспирант кафедры фармакологии и клинической фармакологии, ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России, Ростов-на-Дону, Россия; e-mail: nmeloyan@yandex.com

**Сафроненко Андрей Владимирович**, д.м.н., доцент, заведующий кафедрой фармакологии и клинической фармакологии, ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России, Ростов-на-Дону, Россия; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4625-6186>; e-mail: andrejsaf@mail.ru

**Ганцгорн Елена Владимировна**, к.м.н., доцент, доцент кафедры фармакологии и клинической фармакологии, ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России, Ростов-на-Дону, Россия; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0627-8372>; e-mail: gantsgorn@inbox.ru

**Криштопа Анна Викторовна**, к.м.н., доцент кафедры фармакологии и клинической фармакологии, ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России, Ростов-на-Дону, Россия; e-mail: miss.annakrishtopa11@yandex.ru

**Information about the authors**

**Elena K. Meloyan**, PhD student of the Department of pharmacology and clinical pharmacology, Rostov State Medical University, Rostov-on-don, Russia; e-mail: nmeloyan@yandex.com

**Andrey V. Safronenko**, Dr. Sci. (Med.), Associate Professor, Head of the Department of pharmacology and clinical pharmacology, Rostov-on-don, Russia; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4625-6186>; e-mail: andrejsaf@mail.ru

**Elena V. Gantsgorn**, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, Associate professor of the Department of pharmacology and clinical pharmacology, Rostov-on-don, Russia; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0627-8372>; e-mail: gantsgorn@inbox.ru

**Anna V. Krishtopa**, Cand. Sci. (Med.), Associate professor of the Department of pharmacology and clinical pharmacology, Rostov-on-don, Russia; e-mail: miss.annakrishtopa11@yandex.ru

Получено / Received: 25.12.2023

Принято к печати / Accepted: 05.03.2023

## НЕКОТОРЫЕ ИТОГИ ПИЛОТНОГО ИССЛЕДОВАНИЯ МУТАЦИЙ В ГЕНАХ ASXL1 И DNMT3A ПРИ МИЕЛОДИСПЛАСТИЧЕСКОМ СИНДРОМЕ

П.В. Липилкин<sup>1,2</sup>, Е.Д. Кулаева<sup>3</sup>, Е.В. Рябикина<sup>1</sup>, Е.В. Дегтерева<sup>1</sup>, Ю.В. Шатохин<sup>1</sup>

<sup>1</sup>ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России, Ростов-на-Дону, Россия

<sup>2</sup>ФГБОУ ВО «Донской государственный технический университет», Ростов-на-Дону, Россия

<sup>3</sup>НИИ биологии, ФГАОУ «Южный федеральный университет», Ростов-на-Дону, Россия

**Цель:** определить распространённость мутации c.1934dupG в гене ASXL1 и мутации R882H в гене DNMT3A при миелодиспластическом синдроме и их влияние на значимые клинические характеристики. **Материалы и методы:** в исследование были включены 33 мужчины и 17 женщин с медианным возрастом 57 лет (18–83) и верифицированным диагнозом миелодиспластического синдрома. В качестве контроля были взяты 22 добровольца без гематологической патологии, (8 мужчин, 14 женщин, от 22 до 65 лет). Во всех исследуемых группах было проведено ПЦР-исследование венозной крови с целью детекции мутаций c.1934dupG и R882H с помощью адаптированных способов анализа эффективности амплификации и рестрикционной аллель-специфической ПЦР с референсным секвенированием по Сенгеру. **Результаты:** мутация R882H не была обнаружена ни в одной из исследуемых групп. Мутация c.1934dupG не была обнаружена у лиц без гематологической патологии. Из-за недостатка концентрации выделенной ДНК из клеток венозной крови не удалось произвести анализа эффективности амплификации у 7 пациентов. Мутация c.1934dupG была обнаружена у 46% пациентов и встречается во всех группах риска по шкале IPSS-R, WPSS и MDS-CI. Не найдено различий при анализе выживаемости при наличии и отсутствии мутации c.1934dupG. **Выводы:** исследование показало, что разработанный способ по детекции мутации c.1934dupG в клетках венозной крови позволяет совершить оптимизацию молекулярно-генетической диагностики. Ограничением для проведения адаптированных анализов эффективности амплификации и рестрикционного анализа являлась степень лейкопении крови. Не было обнаружено влияния мутации c.1934dupG на клиническое течение миелодиспластического синдрома при сравнении некоторых твёрдых и суррогатных конечных точек исследования.

**Ключевые слова:** эпигенетические регуляторы, мутации, миелодиспластический синдром

**Для цитирования:** Липилкин П.В., Кулаева Е.Д., Рябикина Е.В., Дегтерева Е.В., Шатохин Ю.В. Некоторые итоги пилотного исследования мутаций в генах ASXL1 и DNMT3A при миелодиспластическом синдроме. *Южно-Российский журнал терапевтической практики.* 2023;4(1):97-105. DOI: 10.21886/2712-8156-2023-4-1-97-105

**Контактное лицо:** Павел Викторович Липилкин, plipilkin@donstu.ru

## SOME RESULTS OF A PILOT STUDY OF MUTATIONS IN ASXL1 AND DNMT3A GENES IN MYELODYSPLASTIC SYNDROME

P.V. Lipilkin<sup>1,2</sup>, E.D. Kulaeva<sup>3</sup>, E.V. Ryabikina<sup>1</sup>, E.V. Degtereva<sup>1</sup>, Yu.V. Shatokhin<sup>1</sup>

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

<sup>2</sup>Don State Technical University, Rostov-on-Don, Russia

<sup>3</sup>Research Institute of Biology, Southern Federal University, Rostov-on-Don, Russia

**Objective:** was to determine the prevalence of the c.1934dupG mutation in the ASXL1 gene and the R882H mutation in the DNMT3A gene in MDS and their influence on significant clinical characteristics. **Materials and methods:** 33 men and 17 women with a median age of 57 years (18–83) and a verified diagnosis of myelodysplastic syndrome were included in the study. Twenty-two volunteers without hematologic pathology were taken as controls, of them: 8 men and 14 women aged from 22 to 65 years. PCR examination of venous blood was performed in all study groups to detect c.1934dupG and R882H with Sanger reference sequencing. **Results:** the R882H mutation was not detected in any of the study groups. The c.1934dupG mutation was not detected in individuals without hematologic pathology. Due to a lack of concentration of isolated DNA from venous blood cells, no analysis of amplification efficiency could be performed in 7 patients. The c.1934dupG mutation was found in 46% of patients and was found in all IPSS-R, WPSS, and MDS-CI risk groups. No differences were found in the analysis of survival in the presence and absence of the c.1934dupG mutation. **Conclusions:** the study demonstrated that the developed method for

the detection of the c.1934dupG mutation in venous blood cells enables optimization of diagnosis. A limitation of the adapted amplification and restriction assays was the degree of blood leucopenia. No effect of the c.1934dupG mutation on the clinical course of myelodysplastic syndrome was detected.

**Keywords:** epigenetic regulators, mutations, myelodysplastic syndrome

**For citation:** Lipilkin P.V., Kulaeva E.D., Ryabikina E.V., Degtereva E.V., Shatokhin Yu.V. Some results of a pilot study of mutations in ASXL1 and DNMT3A genes in myelodysplastic syndrome. *South Russian Journal of Therapeutic Practice*. 2023;4(1):97-105. DOI: 10.21886/2712-8156-2023-4-1-97-105

**Corresponding author:** Pavel V. Lipilkin, plipilkin@donstu.ru

## Введение

Мутации эпигенетических регуляторов c.1934dupG в гене ASXL1 (мутация c.1934dupG) и R882H в гене DNMT3A (мутация R882H) при миелодиспластическом синдроме (МДС) являются ассоциированными с плохим прогнозом общей 5-тилетней выживаемости, а также повышают риск трансформации МДС в острый миелоидный лейкоз (ОМЛ) [1–3].

Мета-анализ Yun Lin и соавт., охватывающий 1689 пациентов, установил следующие данные МДС при разных мутациях в гене ASXL1 [4]:

1) различие в общей выживаемости пациентов обусловлено не наличием мутаций в гене ASXL1, а коморбидностью и местом проживания;

2) мутации в гене ASXL1 чаще встречались у мужчин в старческом возрасте и у пациентов со сравнительно низким уровнем тромбоцитов или гемоглобина.

Подобные исследования помогают анализировать влияние мутаций в гене ASXL1 при МДС, но их главным ограничением является отсутствие анализа доминирующей мутации. То есть анализу при помощи технологий секвенирования подвергаются разные мутации гена ASXL1, в то время как в клинической практике на сегодня невозможно проводить подобные молекулярно-генетические исследования всем пациентам с МДС. При этом наиболее частые мутации ASXL1 обнаружены в экзоне 12, а самой распространённой из них является дублирование гуанина в положении 1934 в области 8G-гомополимера (обозначается как «c.1934dupG; p.Gly646fs») [5–7]. Мутация c.1934dupG является самой частой в ASXL1 согласно базе данных Catalogue Of Somatic Mutations In Cancer (COSMIC) и исследованию Wang L. и соавт., включающему 6043 пациентов с гематологическими новообразованиями [8].

Мутация R882H является одной из наиболее распространённых при гемобластозах взрослых [9,10], есть данные о её негативной роли в патогенезе МДС [11]. Но на сегодня до конца не исследованы особенности клинического течения МДС при наличии мутации c.1934dupG и/или мутации R882H. Например, нет данных о зависимости этих генетических нарушений с группами риска по числовым прогностическим шкалам МДС (IPSS-R, WPSS) [12,13], фиброзом костного

мозга, экспрессией CD34+, CD13/CD16, трансфузионной зависимостью и коморбидностью. Но именно такие клинические характеристики МДС достоверно определяют не только прогноз выживаемости или риск трансформации в ОМЛ, но и качество жизни пациента.

**Цель исследования** — определить распространённость мутации c.1934dupG и мутации R882H при МДС и их влияние на значимые клинические характеристики.

## Материалы и методы

В исследование были включены 33 мужчины и 17 женщин с медианным возрастом 57 лет (18–83) и верифицированным диагнозом МДС, поступившие на лечение с сентября 2019 г. по июнь 2022 г. в ФГБОУ ВО РостГМУ Минздрава России и МБУЗ «Городская больница №7 г. Ростова-на-Дону». В качестве контроля были взяты 22 добровольца без гематологической патологии (8 мужчин, 14 женщин от 22 до 65 лет).

Научная работа одобрена Локальным независимым этическим комитетом на базе ФГБОУ ВО РостГМУ Минздрава России (протокол №14/20 от 21.09.2020).

Участники исследования проживали в Южном федеральном округе (Ростовская область, Краснодарский край, Республика Крым) и Северо-Кавказском федеральном округе (Ставропольский край, Кабардино-Балкарская Республика, Республика Дагестан, Республика Ингушетия, Чеченская Республика, Карачаево-Черкесская Республика). Все пациенты получали диагностику и лечение в соответствии с актуальными клиническими рекомендациями и действующими стандартами оказания медицинской помощи больным с МДС (Приказ Министерства здравоохранения РФ от 14 ноября 2007 г. № 704).

Пациенты на момент включения в исследование либо уже имели верифицированный диагноз МДС (n=11), либо это был впервые выявленный случай (n=39). Критерием для включения пациента в исследование был проведённый объём диагностических исследований, позволяющий определить вариант МДС — общий клинический анализ крови в гематологическом

анализаторе с визуальным подсчётом форменных элементов крови, миелограмма с подсчётом бластов костного мозга и оценкой дисплазии, цитогенетическое исследование клеток костного мозга по выявлению изолированной аномалий кариотипа в виде утраты участка длинного плеча хромосомы 5 (5q). Также было обязательно соблюдение минимальных диагностических

критериев МДС: цитопения при стойком снижении гематологических показателей ниже пороговых значений: гемоглобин крови менее 100 г/л; абсолютное число нейтрофилов менее  $1,8 \times 10^9$ /л и/или тромбоцитов менее  $100 \times 10^9$ /л.

Источником клинических данных послужили данные из историй болезней (табл. 1). Все использованные в исследовании результаты ла-

Таблица 1

**Характеристика пациентов с МДС (n=50)**

Характеристика	Число пациентов, абс.	Относительный показатель, %	Медиана [мин. значение/ макс. значение]
Возраст, лет			
<65	30	60	57 [18-83]
≥65	20	40	
Пол			
Мужчин	33	66	
Женщин	17	34	
Эритроциты, абс. × 10 <sup>12</sup> /л			
Больше 3,8	3	6	2,76 [0,1-3,95]
Меньше 3,8	47	94	
Гемоглобин, г/л			
Больше 100	18	36	90 [26-156]
Меньше 100	42	84	
Сегментоядерные лейкоциты, абс. × 10 <sup>9</sup> /л			
Больше 1,8	19	38	1,7 [0,1-3,5]
Меньше 1,8	31	62	
Тромбоциты, абс. × 10 <sup>9</sup> /л			
Больше 100	16	32	89 [8-494]
Меньше 100	34	68	
Бласты в периферической крови, абс.			
≥1	21	42	1 [0-11]
<1	29	58	
Палочки Ауэра			
Есть	1	2	
Нет	49	98	
Бласты костного мозга, %			
0-5	31	62	7,8 [0-21]
6%-9	6	12	
более 10	13	26	
Лактатдегидрогеназа общая, ед./л			
131-460	29	58	438 [189-1264]
>460	21	42	
Трансфузионная зависимость (регулярная)			
Одна или более трансфузия донорских эритроцитов каждые 8 недель на протяжении 4 месяцев	12	24	2 [0-13]
Менее одной или отсутствие трансфузий донорских эритроцитов каждые 8 недель на протяжении 4 месяцев	38	76	

Таблица 2

**Распределение пациентов по вариантам МДС по классификации ВОЗ 2017 г. (n=50)**

Вариант МДС	Число пациентов, абс.
с линейной дисплазией	9
с мультилинейной дисплазией	16
с изолированной делецией 5q	3
с избытком бластов I типа	10
с избытком бластов II типа	11
с кольцевыми сидеробластами	1

Таблица 3

**Распределение пациентов по группам риска шкал IPSS-R, WPSS и MDS-CI (n=50)**

Шкала	Группа риска	
	Очень низкая/низкая группы риска, абс.	Промежуточная/высокая/очень высокая группы риска, абс.
IPSS-R	20	30
WPSS	11	39
MDS-CI	11	39

бораторных анализов проводились пациентам на 1–2-е сутки пребывания на стационарном лечении.

Были определены нозологические варианты МДС согласно классификации ВОЗ от 2017 года (табл. 2).

В исследование были включены оценки по прогностическим шкалам IPSS-R, WPSS и MDS-CI [14] (табл. 3), которые позволяют определить индивидуальный прогноз выживаемости и трансформации МДС в ОМЛ.

За период наблюдения за пациентами (34 месяца) было зарегистрировано 10 летальных ис-

ходов и 15 случаев трансформации в ОМЛ.

У всех участников исследования был произведён забор крови в вакуумные пробирки с ЭДТА-К3 объёма 9 мл. Забор крови у пациентов производился на 1–4-е сутки пребывания на стационарном лечении. Далее вакуумные пробирки с венозной кровью в течение 1 часа помещались на хранение в низкотемпературную морозильную камеру UF V 700 (Binder, Германия) при температуре от -72 до -76 или сразу отправлялись на процедуру выделения ДНК.

Выделение ДНК из образцов клеток периферической крови проводили с помощью наборов «ДНК-ЭКСТРАН-1» (Синтол, Россия) и ExtractDNA

Таблица 4

**Оптимизация дизайна праймеров для определения мутации c.1934dupG и мутации R882H**

Определяемая мутация и метод	Праймеры	Результат
R882H (ПЦР)	F: 5'-GTGATCTGAGTCCGGGTTG-3' R: 5'-TCTCTCCATCCTCATGTCTTG-3'	Неспецифический отжиг*
	F: 5'-GGTCTGCTGTGTGGTTAGA-3' R: 5'-GTCCCTTACACACACGCAAA-3'	Есть детекции
c.1934dupG (ПЦР)	F (8G-праймер): 5'-CGATCGGAGGGGGGGT-3' F (9G-праймер): 5'-CGATCGGAGGGGGGGGGT-3' общий R-праймер: 5'-AGCTCTGGACATGGCAGTTC-3'	Есть детекции (высокая вероятность самокомплементарности с 3' конца)
	общий оптимизированный R-праймер: 5'-TGACGTACACTTCCAGGGG-3'	Есть детекции (низкая вероятность самокомплементарности с 3' конца)
c.1934dupG (секвенирование)	F: 5'-TTGATTCTGTATGCCATGACCCT-3' R: 5'-GGCATCTCCTAGCCCATCTG-3'	Неспецифический отжиг*
	F: 5'-CAGGACCCTCGCAGACATTA-3' R: 5'-GCATCTCCTAGCCCATCTGT-3'	Есть детекции

Таблица 5

**Результаты определения мутации с.1934dupG и мутации R882H (n=43)**

Вариант МДС	Число ПЦР-исследований, абс.	Число обнаруженной мутации с.1934dupG, абс.	Число обнаруженной мутации R882H, абс	% и ошибка показателя (m)
МДС с унилинейной дисплазией	7	4	0	57±18,7
МДС с мультилинейной дисплазией	13	8		61±13,49
МДС с 5q	3	2		67±27,22
МДС с избытком бластов I типа	8	6		75±15,31
МДС с избытком бластов II типа	11	7		63±14,5
МДС с кольцевыми сидеробластами	1	1		100

Таблица 6

**Расчёт чувствительности и специфичности диагностического теста по идентификации мутации с.1934dupG**

Результат	Число пациентов, абс.
Истинно-положительный результат — обнаружена мутация с.1934dupG при МДС	28
Ложно-отрицательный результат — не обнаружена мутация с.1934dupG при МДС	15
Ложно-положительный результат — мутация с.1934dupG в контрольной группе	0
Истинно-отрицательный результат — респонденты контрольной группы	22
Данные чувствительности, специфичности и прогностической ценности положительного и отрицательного результата теста, %	
Чувствительность	65,12
Специфичность	100
Прогностическая ценность положительного теста	100
Прогностическая ценность отрицательного теста	59,46

Blood&Cells (Евроген, Россия) по протоколам производителей.

Было проведено ПЦР-исследование всех образцов ДНК по детекции мутации с.1934dupG и мутации R882H с помощью адаптированных и доработанных способов анализа эффективности амплификации, рестрикционного анализа аллель-специфической ПЦР с референсным секвенированием по Сенгеру (табл. 4). Секвенирование проводилось в научной лаборатории «Идентификация объектов биологического происхождения» Академии биологии и биотехнологии Южного федерального университета.

Анализ выживаемости производился методом Каплан-Майер. Производился расчёт относительного риска (ОР), хи-квадрат и корреляции Пирсона. Значимыми считались различия на уровне  $p < 0,05$ . Статистическая обработка данных проводилась с применением пакета программ Graphpad Prism, а также в пакетах Survival и Survminer (для языка программирования R v. 4.2.1).

**Результаты**

Мутация R882H не была обнаружена в исследуемых образцах. Мутация с.1934dupG не была обнаружена у лиц без гематологической патологии. Из-за низкой концентрации выделенной ДНК из клеток венозной крови ( $< 5$  нг/мкл), не удалось произвести ПЦР-исследование у 7 пациентов (табл. 5).

Для оценки разработанного диагностического теста по идентификации мутации с.1934dupG был произведён расчёт чувствительности и специфичности (табл. 6).

Мутация с.1934dupG обнаружена у 28 мужчин и 8 женщин (хи-квадрат — 4,760;  $p = 0,03$ ). Медиана возраста пациентов без мутации 56 лет (18-82), а с мутацией — 56,5 (32-81).

Анализ распределения мутации с.1934dupG по группам риска шкал IPSS-R, WPSS, MDS-CI показал, что она обнаруживается во всех группах (табл. 7).

Таблица 7

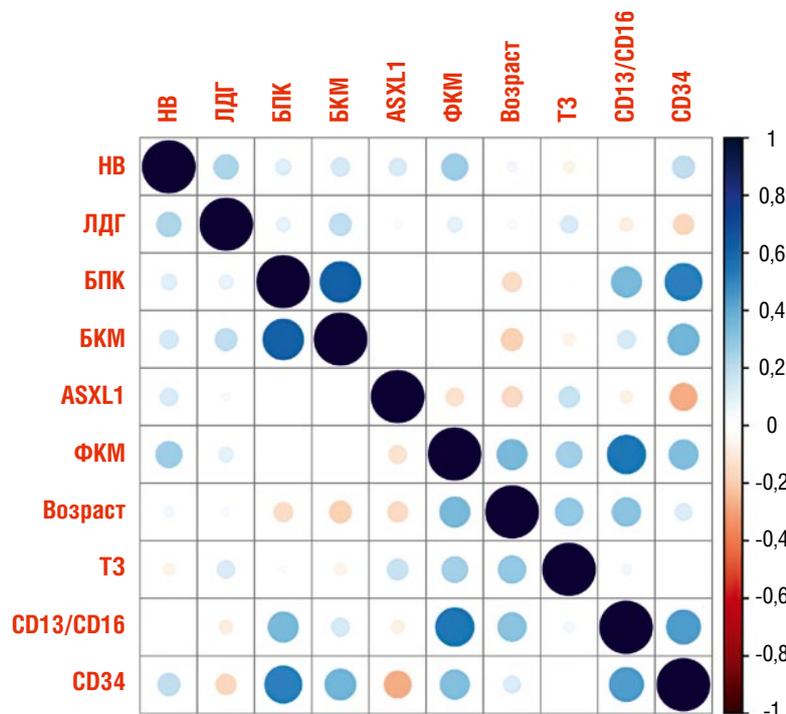
**Распределение мутации с.1934dupG по группам риска шкал IPSS-R, WPSS, MDS-CI**

Мутация с.1934dupG	Числовые прогностические шкалы					
	IPSS-R		WPSS		MDS-CI	
	Очень низкая/низкая группы риска, абс.	Промежуточная/высокая/очень высокая группы риска, абс.	Очень низкая/низкая группы риска, абс.	Промежуточная/высокая/очень высокая группы риска, абс.	Низкая/ Промежуточная	Высокая
Обнаружена	11	17	6	22	22	6
Отсутствует	4	11	3	12	15	0
Различия между группами, р-значение	0,408		0,9		0,054	

Были построены корреляционные матрицы по методу Спирмена, включающие в себя номинативные показатели (гемоглобин крови <80 г/л, наличие бластов в периферической крови, бластоз костного мозга ≥5%, наличие мутации с.1934dupG, фиброз костного мозга, трансфузионная зависимость, лактатдегидрогеназа в сыворотке крови >450 Ед/л, экспрессия CD34+ и CD13/CD16) и количественные показатели (возраст). Корреляционные матрицы представлены на рисунке 1.

Для мутации с.1934dupG наблюдается слабая отрицательная корреляция с экспрессией CD34+ и возрастом; сильная положительная корреляция наблюдается между экспрессией CD34+ и бластозом костного мозга ≥5%, фиброзом костного мозга и экспрессией CD13/CD16, бластозом костного мозга ≥5% и наличием бластов в периферической крови.

Анализ общей выживаемости в зависимости от наличия и отсутствия мутации с.1934dupG



**Рисунок 1. Корреляционная матрица, основанная на корреляции Пирсона**

**Примечание:** Hb — гемоглобин крови <80 г/л, LDH — лактатдегидрогеназа в сыворотке крови >450 Ед/л, BPC — наличие бластов в периферической крови, BMC — бластоз костного мозга ≥5%, ASXL1 — наличие мутации с.1934dupG, FCM — фиброз костного мозга, T3 — трансфузионная зависимость, CD34 — экспрессия CD34+, CD13/CD16 — экспрессия CD13/CD16 и количественный показатель (возраст).

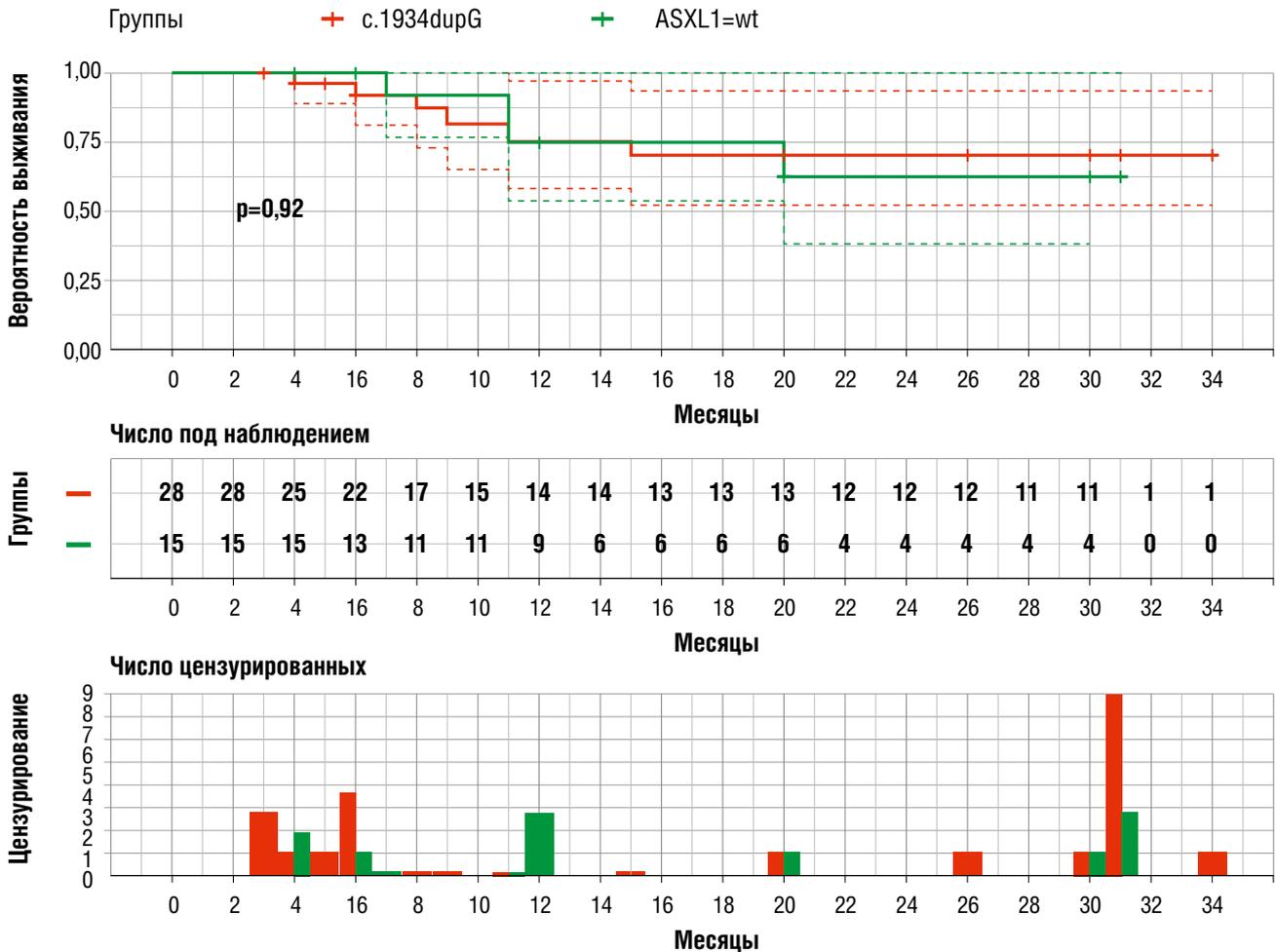


Рисунок 2. Результаты анализа общей выживаемости при МДС в зависимости от наличия и отсутствия мутации c.1934dupG методом Каплан-Майер (n=43)

(рис. 2), показал, что выживаемость между группами пациентов не различается (p=0,92). Доля летальных случаев с наличием мутации c.1934dupG составила 17±7%, без мутации — 27±11% (ОР 0,821, 95% ДИ 0,438–1540).

ОР трансфузионной зависимости при наличии мутации c.1934dupG составил 2,844 (95% ДИ 0,502–16,098, p>0,05), а трансформации в ОМЛ — 1,467 (95% ДИ 0,351–6,131, p>0,05).

Для подтверждения отсутствия мутации R882H 5 случайных образцов из выборки были

секвенированы по Сэнгеру (выровненные с помощью программы BioEdit нуклеотидные последовательности области рядом с мутацией показаны на рисунке 3). В результате ни один из ампликонов не продемонстрировал наличие мутации, что подтверждает данные, полученные при использовании рестрикционного анализа.

Для подтверждения наличия или отсутствия мутации c.1934dupG 2 случайных образца из выборки (9 и 16, оба образца продемонстрировали наличие мутации по результатам анализа

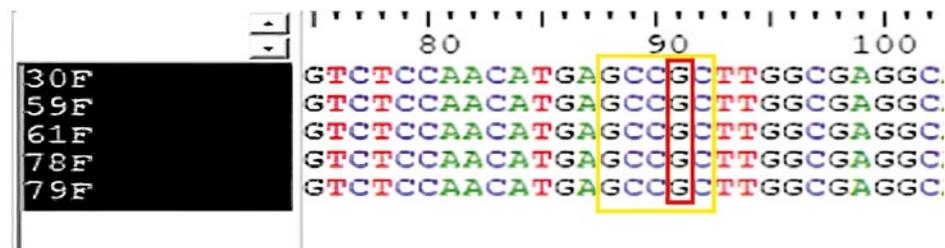
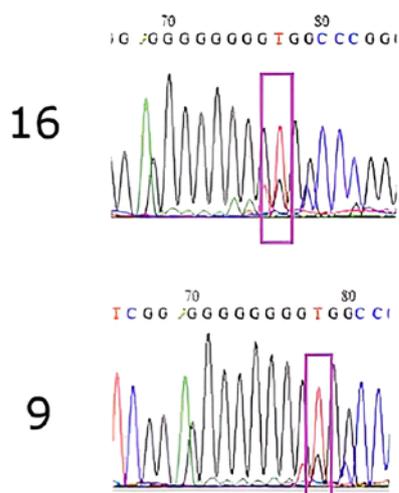


Рисунок 3. Вид последовательностей в BioEdit.

Желтым выделен рестрикционный сайт, красным — гуанин, который в случае мутации заменяется на аденин



**Рисунок 4. Хроматограммы секвенирования участка гена ASXL1 в двух образцах (9 и 16).**

Пик черного цвета под красным пиком — низкокопийная мутация c.1934dupG, представляющая собой вставку дополнительного гуанина в 8-гуаниновый участок.

эффективности амплификации) были секвенированы по Сэнгеру. Хроматограммы секвенирования представлены на рисунке 4. В результате оба ампликона продемонстрировали наличие пика, свидетельствующего о низкокопийной мутации c.1934dupG.

### Обсуждение

Мутация R882H не была обнаружена во всех исследуемых группах. Такой результат может быть обусловлен несколькими факторами (ограниченная выборка, этнографические особенности участников, наличие или отсутствие мутации в разные временные периоды МДС, ложноотрицательными результатами детекции). Недостаточный объем выборки, видимо, сыграл наибольшую роль в неуспешной детекции мутации R882H.

Исследование наличия мутации c.1934dupG при МДС впервые интерпретировано с применением рутинного ПЦР-исследования. Данный способ позволяет совершить оптимизацию молекулярно-генетической диагностики, заменив технологии секвенирования в клинической практике. Разработанный способ по детекции мутации c.1934dupG идентифицировал её в 56±7% случаев МДС с наибольшей вероятностью у пациентов с избытком бластов I типа (75±15,31%).

У способов детекции мутаций c.1934dupG и R882H было выявлено общее ограничение. Из-за лейкопении (число лейкоцитов  $\leq 2,81 \times 10^9 / \text{л}$ ) не представилось возможным получить достаточ-

ную концентрацию ДНК ( $\geq 5$  нг/мкл) для дальнейшего проведения анализа эффективности амплификации или рестрикционного анализа.

Полученные данные детекции свидетельствуют о том, что мутация c.1934dupG может быть обнаружена не только в разных вариантах МДС, но и в разных группах риска численных прогностических шкал WPSS, IPSS-R и MDS-CI. Можно предположить, что мутация c.1934dupG нетождественно интерпретируется существующими численными прогностическими шкалами МДС с точки зрения установленного при помощи них значения риска.

Общая выживаемость не различалась в зависимости от наличия и отсутствия мутации c.1934dupG. Не было обнаружено, что мутация c.1934dupG повышает риск трансфузионной зависимости или трансформации МДС в ОМЛ, которые являются важными факторами для прогноза клинического течения и качества жизни пациентов. Схожие результаты продемонстрированы корреляционным анализом, где наличие у пациентов мутации c.1934dupG было статистически независимо от наличия фиброза костного мозга, бластов в периферической крови, высокой степени бластоза костного мозга, высоким уровнем лактатдегидрогеназы и экспрессией CD34+, CD13/CD16.

Таким образом, в пилотном исследовании не подтверждены данные, что мутация c.1934dupG повышает риск тяжелого течения МДС. При этом клиническая интерпретация мутации R882H осталась невозможной, что ограничивает перспективу дальнейшего изучения этой мутации при МДС и ставит задачу поиска других значимых соматических мутаций или включением в исследования большего числа респондентов.

### Выводы

Исследование показало, что разработанный способ по детекции мутации c.1934dupG в клетках венозной крови позволяет совершить оптимизацию молекулярно-генетической диагностики. Ограничением для проведения адаптированных анализов эффективности амплификации и рестрикционного анализа являлась степень лейкопении крови. Не было обнаружено влияния мутации c.1934dupG на клиническое течение МДС при сравнении некоторых твердых и суррогатных конечных точек исследования.

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

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

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Pati H, Kundil Veetil K. Myelodysplastic Syndrome/ Myeloproliferative Neoplasm (MDS/MPN) Overlap Syndromes: Molecular Pathogenetic Mechanisms and Their Implications. *Indian J Hematol Blood Transfus.* 2019;35(1):3-11. doi: 10.1007/s12288-019-01084-y
- Heuser M, Yun H, Thol F. Epigenetics in myelodysplastic syndromes. *Semin Cancer Biol.* 2018;51:170-179. doi: 10.1016/j.semcancer.2017.07.009
- Ganguly BB, Kadam NN. Mutations of myelodysplastic syndromes (MDS): An update. *Mutat Res Rev Mutat Res.* 2016;769:47-62. doi: 10.1016/j.mrrev.2016.04.009
- Lin Y, Zheng Y, Wang ZC, Wang SY. Prognostic significance of ASXL1 mutations in myelodysplastic syndromes and chronic myelomonocytic leukemia: A meta-analysis. *Hematology.* 2016;21(8):454-461. doi: 10.1080/10245332.2015.1106815
- Gelsi-Boyer V, Brecqueville M, Devillier R, Murati A, Mozziconacci MJ, Birnbaum D. Mutations in ASXL1 are associated with poor prognosis across the spectrum of malignant myeloid diseases. *J Hematol Oncol.* 2012;5:12. doi: 10.1186/1756-8722-5-12
- Kato M. Functional and cancer genomics of ASXL family members. *Br J Cancer.* 2013;109(2):299-306. doi: 10.1038/bjc.2013.281
- Montes-Moreno S, Routbort MJ, Lohman EJ, Barkoh BA, Kanagal-Shamanna R, Bueso-Ramos CE, et al. Clinical molecular testing for ASXL1 c.1934dupG p.Gly646fs mutation in hematologic neoplasms in the NGS era. *PLoS One.* 2018;13(9):e0204218. doi: 10.1371/journal.pone.0204218
- Wang L, Birch NW, Zhao Z, Nestler CM, Kazmer A, Shilati A, et al. Epigenetic targeted therapy of stabilized BAP1 in ASXL1 gain-of-function mutated leukemia. *Nat Cancer.* 2021;2(5):515-526. doi: 10.1038/s43018-021-00199-4
- Walter MJ, Ding L, Shen D, Shao J, Grillo M, McLellan M, et al. Recurrent DNMT3A mutations in patients with myelodysplastic syndromes. *Leukemia.* 2011;25(7):1153-1158. doi: 10.1038/leu.2011.44
- Xu F, Wu LY, He Q, Wu D, Zhang Z, Song LX, et al. Exploration of the role of gene mutations in myelodysplastic syndromes through a sequencing design involving a small number of target genes. *Sci Rep.* 2017;7:43113. doi: 10.1038/srep43113
- Xu Y, Li Y, Xu Q, Chen Y, Lv N, Jing Y, et al. Implications of mutational spectrum in myelodysplastic syndromes based on targeted next-generation sequencing. *Oncotarget.* 2017;8(47):82475-82490. doi: 10.18632/oncotarget.19628
- Greenberg PL, Tuechler H, Schanz J, Sanz G, Garcia-Manero G, Solé F, et al. Revised international prognostic scoring system for myelodysplastic syndromes. *Blood.* 2012;120(12):2454-2465. doi: 10.1182/blood-2012-03-420489
- Malcovati L, Della Porta MG, Strupp C, Ambaglio I, Kuendgen A, Nachtigal K, et al. Impact of the degree of anemia on the outcome of patients with myelodysplastic syndrome and its integration into the WHO classification-based Prognostic Scoring System (WPSS). *Haematologica.* 2011;96(10):1433-1440. doi: 10.3324/haematol.2011.044602
- Della Porta MG, Malcovati L, Strupp C, Ambaglio I, Kuendgen A, Zipperer E. Risk stratification based on both disease status and extra-hematologic comorbidities in patients with myelodysplastic syndrome. *Haematologica.* 2011;96(3):441-9. doi: 10.3324/haematol.2010.033506

## Информация об авторах

**Липилкин Павел Викторович**, старший преподаватель кафедры «Биология и общая патология», ФГБОУ ВО «Донской государственный технический университет», Ростов-на-Дону, Россия. ORCID: 0000-0002-3220-2753. E-mail: plipilkin@donstu.ru.

**Кулаева Елизавета Дмитриевна**, лаборант-исследователь, научно-исследовательская лаборатория кафедры генетики «Биология развития и организации генома», НИИ биологии, ФГАОУ «Южный федеральный университет», Ростов-на-Дону, Россия. ORCID: 0000-0001-5886-7975. E-mail: ekulaeva@sfedu.ru.

**Рябикина Елена Витальевна**, к.м.н., доцент кафедры гематологии и трансфузиологии (с курсом клинической лабораторной диагностики, генетики и лабораторной генетики), ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России, Ростов-на-Дону, Россия. ORCID: 0000-0001-7382-8827. E-mail: ryabikina\_ev@rostgmu.ru.

**Дегтерева Елена Валентиновна**, к.м.н., доцент кафедры гематологии и трансфузиологии (с курсом клинической лабораторной диагностики, генетики и лабораторной генетики), ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России, Ростов-на-Дону, Россия. ORCID: 0000-0002-3286-3930. E-mail: degtereva\_ev@rostgmu.ru.

**Шатохин Юрий Васильевич**, д.м.н., профессор кафедры гематологии и трансфузиологии (с курсом клинической лабораторной диагностики, генетики и лабораторной генетики), ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России, Ростов-на-Дону, Россия. ORCID: 0000-0003-2246-2858. E-mail: shatokhin\_yv@yandex.ru.

## Information about the authors

**Pavel V. Lipilkin**, senior lecturer of the Department of Biology and general pathology, Don State Technical University, Rostov-on-Don, Russia. ORCID 0000-0002-3220-2753. E-mail: plipilkin@donstu.ru.

**Elizaveta D. Kulaeva**, research assistant, Department of Genetics, Biology of development and genome organisation laboratory, Research Institute of Biology, Southern Federal University, Rostov-on-Don, Russia. ORCID: 0000-0001-5886-7975. E-mail: ekulaeva@sfedu.ru.

**Elena V. Ryabikina**, assistant professor of the Department of Hematology and Transfusiology with a Course of Clinical Laboratory Diagnostics, Genetics and Laboratory Genetics, Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia. ORCID: 0000-0001-7382-8827, e-mail: ryabikina\_ev@rostgmu.ru.

**Elena V. Degtereva**, assistant professor of the Department of Hematology and Transfusiology with a Course of Clinical Laboratory Diagnostics, Genetics and Laboratory Genetics, Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia. ORCID: 0000-0002-3286-3930 e-mail: degtereva\_ev@rostgmu.ru.

**Yuri V. Shatokhin**, MD, professor of the Department of Hematology and Transfusiology with courses in clinical laboratory diagnostics, genetics and laboratory genetics, Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia. ORCID 0000-0003-2246-2858. E-mail: shatokhin-yv@yandex.ru.

Получено / Received: 11.01.2023

Принято к печати / Accepted: 05.02.2023

© Коллектив авторов, 2023  
DOI: 10.21886/2712-8156-2023-4-1-106-112

## РЕДКАЯ ФОРМА СИСТЕМНОГО АМИЛОИДОЗА С ПОРАЖЕНИЕМ ПОЧЕК — AFIB-АМИЛОИДОЗ

М.М. Батюшин<sup>1</sup>, Л.Р. Аблякимова<sup>2</sup>, И.В. Сарвилина<sup>3</sup>

<sup>1</sup>ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава РФ, Ростов-на-Дону, Россия

<sup>2</sup>Клиническая больница «РЖД-Медицина», Батайск, Россия

<sup>3</sup>Медицинский центр «Новомедицина», Ростов-на-Дону, Россия

В рамках данной публикации представлено первое в РФ описание формы AFib амилоидоза с поражением почек. Выявление редкой формы амилоидоза стало возможным после морфологического исследования почек и типирования амилоида на AA и AL-формы, а также масс-спектрометрического исследования крови и мочи пациента.

**Ключевые слова:** AFib-амилоидоз, масс-спектрометрия

**Для цитирования:** Батюшин М.М., Аблякимова Л.Р., Сарвилина И.В. Редкая форма системного амилоидоза с поражением почек — AFib-амилоидоз. Южно-Российский журнал терапевтической практики. 2023;4(1):106-112. DOI: 10.21886/2712-8156-2023-4-1-106-112

**Контактное лицо:** Михаил Михайлович Батюшин, batjushin-m@rambler.ru

## A RARE FORM OF SYSTEMIC AMYLOIDOSIS WITH KIDNEY DAMAGE — AFIB-AMYLOIDOSIS

М.М. Batiushin<sup>1</sup>, L.R. Ablyakimova<sup>2</sup>, I.V. Sarvilina<sup>3</sup>

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

<sup>2</sup>Clinical Hospital "RZD-Medicine", Bataysk, Russia

<sup>3</sup>Novomedicine Medical Center, Rostov-on-Don, Russia

Within the framework of this publication, the first description of the AFib-form of amyloidosis with kidney damage in the Russian Federation is presented. Detection of a rare form of amyloidosis became possible after morphological examination of the kidneys and typing of amyloid into AA and AL forms, as well as mass spectrometric examination of the patient's blood and urine.

**Keywords:** AFib-amyloidosis, mass spectrometry

**For citation:** Batiushin M.M., Ablyakimova L.R., Sarvilina I.V. A rare form of systemic amyloidosis with kidney damage — AFIB-amyloidosis. South Russian Journal of Therapeutic Practice. 2023;4(1):106-112. DOI: 10.21886/2712-8156-2023-4-1-106-112

**Corresponding author:** Mikhail M. Batiushin, batjushin-m@rambler.ru

### Вступление

Амилоидоз относится к категории системных заболеваний, обусловленных накоплением амилоидных белков в отдельно взятом органе или ткани или системах органов и тканей наследственного или приобретенного генеза. Насчитывается более тридцати амилоидных белков, которые могут являться причиной развития данного патологического процесса при широком спектре приобретенных и наследственных заболеваний (табл. 1) [1].

Наиболее частыми формами системного амилоидоза являются AA-амилоидоз, развивающийся вследствие хронических инфекционных и

неинфекционных иммуновоспалительных заболеваний, а также AL-амилоидоз, развивающийся вследствие гиперпродукции легких цепей иммуноглобулинов. Амилоидоз почек развивается примерно в 50–65% случаев в рамках системного амилоидоза, однако амилоидная нефропатия является нечастой находкой в клинической практике при проведении пункционной нефробиопсии. Это объясняется редким использованием нефробиопсии в качестве метода диагностики амилоидоза. По данным ряда исследований, она встречается приблизительно в 4,5% случаев всех биопсий и занимает 7-е место по частоте обнаружения [2]. При этом в возрасте старше 60 лет амилоидная нефропатия обнаруживает-

Таблица 1

## Варианты амилоидоза

Фибриллярный белок	Белок-предшественник	Системный и/или локальный	Приобретенный или наследственный	Поражение органов
AL	Легкие цепи иммуноглобулинов	С, Л	П, Н	Все органы, обычно за исключением ЦНС
AH	Тяжелые цепи иммуноглобулинов	С, Л	П	Все органы кроме ЦНС
AA	Сывороточный амилоид А	С	П	Все органы кроме ЦНС
ATTR	Транстиретин, дикий тип	С	П	Сердце в основном у мужчин, легкие, связки, синовиальный
	Транстиретин, варианты	С	Н	Периферическая и автономная НС, сердце, глаз
A $\beta$ 2M	$\beta$ 2-микроглобулин, дикий тип	С	П	Локомоторный аппарат
	$\beta$ 2-микроглобулин, варианты	С	Н	Автономная НС
AApoA1	Аполипопротеин А1, варианты	С	Н	Сердце, печень, почки, периферическая НС, яички, глотка, кожа
AApoAII	Аполипопротеин АII, варианты	С	Н	Почки
AApoAIV	Аполипопротеин IV, дикий тип	С	П	Почки и системное
AApoCII	AApoCII, варианты	С	Н	Почки
AApoCIII	AApoCIII, варианты	С	Н	Почки
Agel	Гелсолин, варианты	С	Н	Периферическая нервная система, роговица
Alys	Лизоцим, варианты	С	Н	Почки
ALECT2	Лейкоцитарный хемотаксический фактор-2	С	П	В первую очередь почки
AFib	Фибриноген $\alpha$ , варианты	С	Н	В первую очередь почки
ACys	Цистатин С, варианты	С	Н	Периферическая НС, кожа
ABri	ABriPP, варианты	С	Н	ЦНС
ADan	ADanPP, варианты	Л	Н	ЦНС
A $\beta$	Предшественник белка А $\beta$ , дикий тип	Л	П	ЦНС
	Предшественник белка А $\beta$ , варианты	Л	Н	ЦНС
AaSyn	$\alpha$ -синуклеин	Л	П	ЦНС
ATau	Тау	Л	П	ЦНС
APrP	Прионный протеин, дикий тип	Л	П	Болезнь Крицфельда-Якоба, фатальная инсомния
	Прионный протеин, варианты	Л	Н	Болезнь Крицфельда-Якоба, болезнь Гестмана-Стросслера-Шинкера, фатальная инсомния
ACal	Прокальцитонин	Л	П	С-клеточные опухоли щитовидной железы
AIAPP	Островковый амилоидный полипептид (амилин)	Л	П	Островки Лангерганса, инсулинома

Таблица (окончание)

Фибриллярный белок	Белок-предшественник	Системный и/или локальный	Приобретенный или наследственный	Поражение органов
AANF	Предсердный натрийуретический фактор	Л	П	Предсердия
APro	Пролактин	Л	П	Пролактинома гипофиза, стареющий гипофиз
AIns	Инсулин	Л	П	Ятрогенное, в зоне инъекции
ASPC	Сурфактант	Л	П	Легкие
AGal7	Галектин 7	Л	П	Кожа
ACor	Корнеодесмосин	Л	П	Ороговевающий эпителий, волосные фолликулы
AMed	Лактаферин	Л	П	Средний отдел аорты в старческом возрасте
AKer	Керато-эпителин	Л	П	Роговица
ALac	Лактоферин	Л	П	Роговица
AOAAP	Одонтогенный амелобласт-ассоциированный протеин	Л	П	Одонтогенные опухоли
ASem1	Семеновелин 1	Л	П	Семенные пузырьки
AEnf	Энфевитид	Л	П	Ятрогенное
ACatK	Катепсин К	Л	П	Опухоль-ассоциированное

**Примечание:** Л — локальный, С — системный, П — приобретенный, Н — наследственный, ЦНС — центральная нервная система.

ся в 3,5% случаев, тогда как в возрасте младше 60 лет — только в 0,5% случаев [3]. Ещё реже встречается амилоидное поражение почек при амилоидозе других типов (наАА и неАЛ).

Редкой формой амилоидоза является AFib амилоидоз, который относится к наследственным формам амилоидоза с системными проявлениями, но преимущественным поражением почек [4]. Несмотря на редкость встречаемости (около 1,3% от общего числа верифицированных форм амилоидоза), он относится к категории наиболее распространённых наследственных форм амилоидоза в странах Европы [5]. AFib-амилоидоз был впервые описан Benson et al. в перуанско-мексиканской семье в 1993 г. [6].

Фибриноген представляет собой плазменный белок с молекулярной массой 340 кДа, синтезируемый печенью и играющий важную роль в коагуляционном каскаде. Фибриноген состоит из двух идентичных гетеротримеров, каждый из которых состоит из трёх полипептидных цепей, называемых А $\alpha$ , В $\beta$  и  $\gamma$ -цепью [7]. Эти полипептидные цепи кодируются соответственно генами *FGA*, *FBG* и *FGG*. Мутация цепи А $\alpha$  фибриногена дикого типа обычно не приводит к отложению амилоида. AFib-амилоидоз является аутомно-доминантным наследственным системным амилоидозом. На сегодняшний день описано 17 амилоидогенных мутаций, в том числе 7 миссенс-мутаций (с.1627G > А, с.1633G > А, с.1634А > Т, с.1670С > А, с.1676А > Т,

с.1712С > А, с.1718G > Т), 8 делеционных мутаций (с.1611delA, с.1619\_1622delTTGT, с.1620delT, с.1622delT, с.1624\_1627delAGTG, с.1629delG, с.1632delT, с.1673delA) и 2 инсерционно-делеционных мутации (с.1606\_1620del1619\_1620insCA, с.1720\_1721delGGinsTT) [8]. При этом наиболее распространённым вариантом в Европе является с.1634А>Т (E526V). Почки являются преимущественно вовлечённым органом при AFib-амилоидозе, что проявляется протеинурией, отеками, гипертензией и азотемией. В среднем заболевание клинически манифестируется в возрасте 40–60 лет [9].

### Описание клинического случая

Пациент Р., 48 лет, поступил на нефрологическую койку урологического отделения ДУЦ ЧУЗ «КБ РЖД-Медицина» г. Ростова-на-Дону с жалобами на повышение артериального давления (АД) до 170/100 мм рт. ст., невыраженные отеки лица, нижних конечностей, головную боль. Из анамнеза известно, что впервые повышенные цифры артериального давления выявлены при осмотре перед вакцинацией в октябре 2021 г. В ходе лабораторно-инструментального обследования на амбулаторном этапе по месту жительства выявлены нарушения липидного обмена, множественные хондродегенеративные изменения позвоночника. Была назначена

антигипертензивная (лозартан 100 мг) и гиполипидемическая терапия (аторвастатин 10 мг), рекомендован контроль цифр артериального давления. Однако пациент рекомендации не выполнял. В апреле 2022 г. при повторном обследовании выявлена в общем анализе мочи (ОАМ) протеинурия до 3,71 г/л, азотемия с уровнем креатинина 110 мкмоль/л, гиперурикемия (450 мкмоль/л), гиперкалиемия, гиперхолестеринемия до 10 ммоль/л, гипертриглицеридемия до 5,17 ммоль/л. В мае 2022 г. пациент находился на стационарном лечении в терапевтическом отделении ГБУЗРК «РКБ им. Н.А. Семашко» г. Симферополя с жалобами на повышение артериального давления, тяжесть в затылочной области, головокружение, слабость, утомляемость. Лабораторно отмечалась протеинурия до 2,0 г/л, цилиндрурия, сохранялась азотемия (уровни креатинина 110–100 мкмоль/л, СКФ 53–64 мл/мин.), нарастала гиперурикемия (490 мкмоль/л), гиперхолестеринемия до 7,9 ммоль/л, появилась гипоальбуминемия (28 г/л), гипопроteinемия (50 г/л). Пациенту проводилось лечение, однако жалобы сохранялись. Клинически отмечал периодически головные боли, сопровождающиеся повышением АД до 150/100 мм рт. ст. При проведении эхокардиоскопии отмечалось увеличение массы миокарда (индекс массы миокарда левого желудочка — 114 г/м<sup>2</sup>), что, вероятно, было обусловлено артериальной гипертензией. При проведении ультразвукового исследования брюшной полости отмечалась гепатомегалия, которая, вероятно, обусловлена вовлечением печени в системный процесс. При контроле лабораторных показателей в динамике отмечалось нарастание протеинурии, сохраняется гиперхолестеринемия. Ввиду отсутствия эффекта от терапии приехал в Ростов-на-Дону на консультацию к нефрологу

ЧУЗ «КБ РЖД-Медицина». При беседе с пациентом выяснилось, что он родом из Палестины, семейный анамнез отягощён по материнской линии (гиперхолестеринемия и инфаркт миокарда). Суточная протеинурия достигла на момент осмотра 9,45 г/сутки. Амбулаторно выполнен электрофорез белковых фракций крови и мочи с иммунофиксацией, по данным которого в крови не выявлен М-градиент, в моче нет наличия белка Бенс-Джонса, патологического содержания иммуноглобулинов.

С целью уточнения диагноза выполнена пункционная нефробиопсия 18 октября 2022 г. Светооптически — из 12 клубочков 8 склерозированно. Сохранившиеся клубочки резко гипертрофированы, в утолщённых базальных мембранах отложения гомогенного слабо эозинофильного, ШИГ-позитивного материала, дающего слабую положительную окраску конго-красным на амилоид. Выявлена атрофия тубулоинтерстиция (около 25% площади) с замещением фиброзной тканью и умеренными лимфогистиоцитарными инфильтратами, белковая и вакуольная дистрофия тубулоцитов, многочисленные белковые цилиндры. Иммуногистохимическое исследование не выявляет амилоида А-типа. При иммунофлюорисцентном исследовании биоптата определялось слабое свечение IgG, IgA, C3 комплемента, лямбда в клубочках интрамембранозно, в стенках сосудов интерстиция и цилиндров. Электронная микроскопия позволила увидеть расширенные базальные мембраны в клубочке, скопления фибрилл на отдельных участках, сходных с фибриллами амилоида, слабо зернистые отложения. Отдельные депозиты имеют высокую электронную плотность (рис. 1). На основании данных комплексного патоморфологического исследования и лабораторных пока-

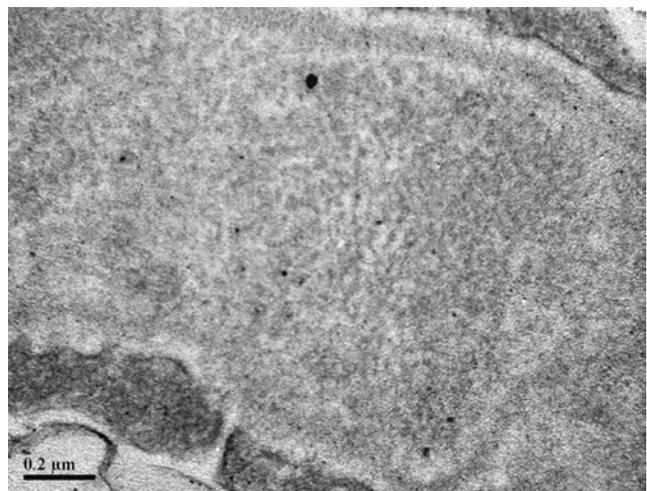
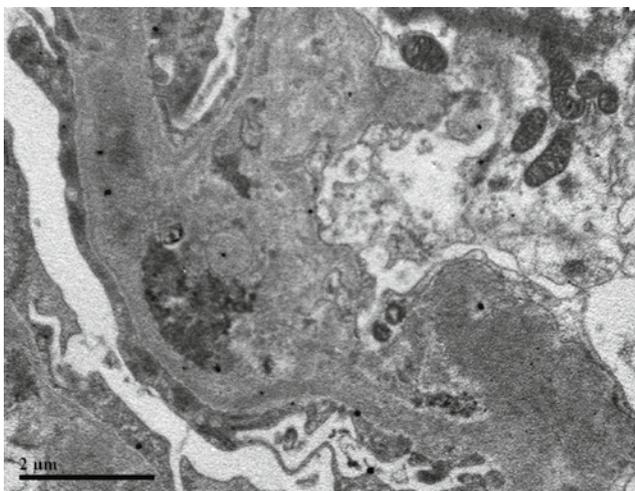


Рисунок 1. Гомогенный депозит повышенной электронной плотности (слева), депозит со слабой зернистостью (справа).

зателей было высказано суждение, что у пациента Амилоидоз не-АА, не-AL типа. Пациенту была выполнена масс-спектрометрия крови и мочи с целью выявления определенного типа белка.

Ревматоидный фактор был в пределах нормы (5,11 МЕ/мл, норма — 0,00–14,00), свободные капша-цепи иммуноглобулинов в крови — 14,42 мкг/мл (норма — 3,25–15,81), свободные лямда-

цепи — 17,13 мкг/мл (норма — 3,23–28,05), индекс содержания капша/лямда легких цепей иммуноглобулинов — 0,34 (норма — 0,30–1,90). В суточном анализе мочи протеинурия была представлена преимущественно альбумином (60,32%), белок Бенс-Джонса не обнаружен. На рисунках 2 и 3 представлены масс-спектрограммы крови и мочи пациента Р.

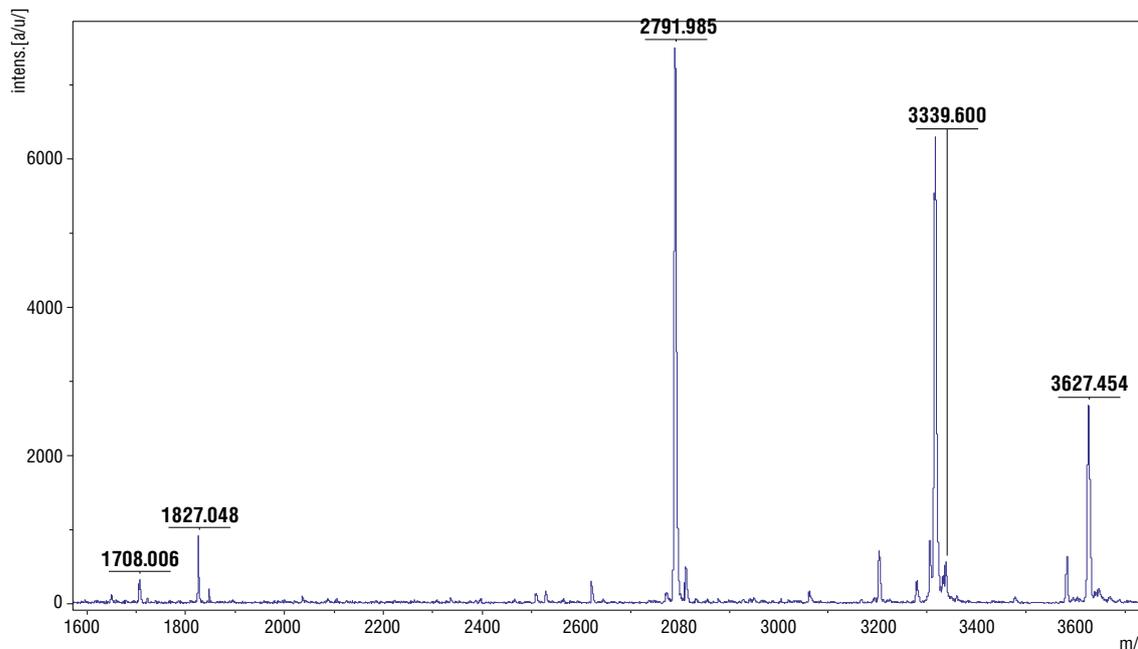


Рисунок 2. Фрагмент масс-спектрограммы биообразца (сыворотка крови)

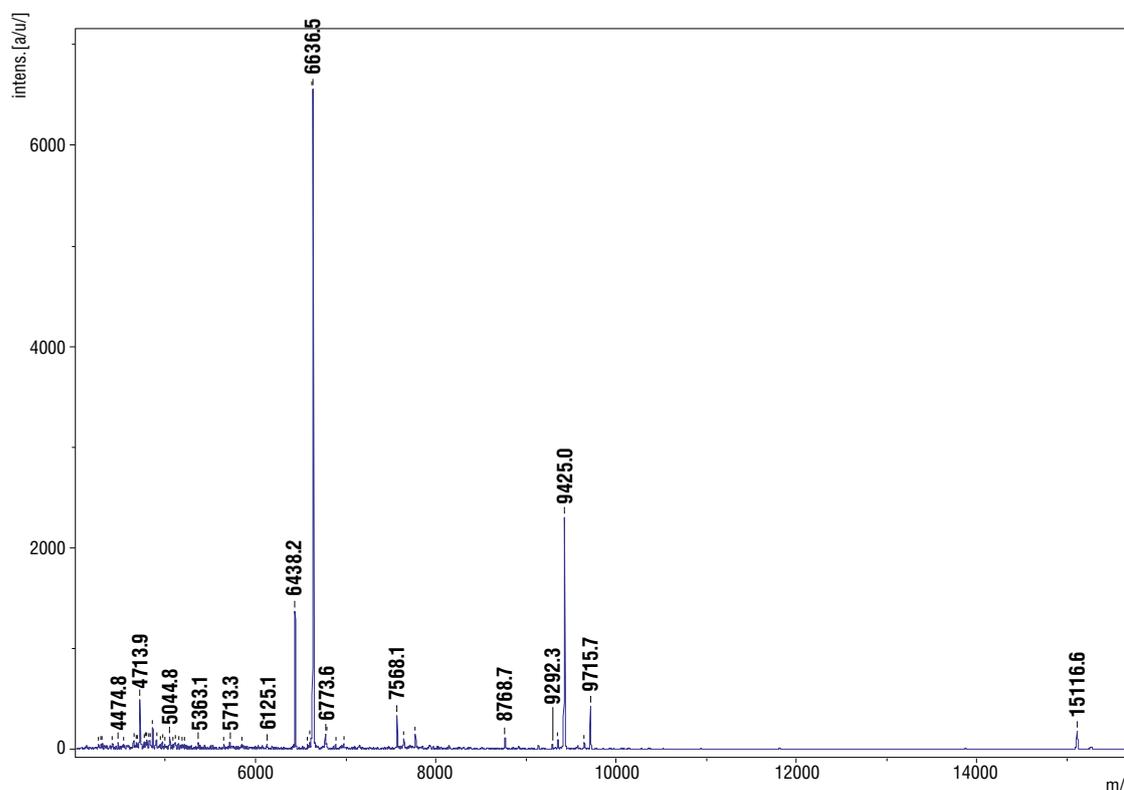


Рисунок 3. Фрагмент масс-спектрограммы биообразца (моча)

В таблицах 2 и 3 представлен спектр белков, выявленных в патологических концентрациях в крови и моче пациента Р. Обнаруженные в крови в повышенной концентрации миозин X и аннексин является, как правило, свидетельством инвазии амилоидных масс в ткани организма, а растворимая форма эндотелинового рецептора, гликопротеин тромбоцитов Н-фактор комплемента, фибриллин, антитрипсин и перилин — свидетели дисрегуляции коагуляционного и сосудистотромбоцитного звеньев гемостаза, нередко наблюдаемых при различных системных процессах. Выявление аполипопротеина AIV как компонента, входящего в состав амилоидного белкового комплекса, также объяснимо и описано в том числе при AFib-амилоидозе [4]. Наиболее интересной

находкой стало обнаружение в высокой концентрации альфа-цепей фибриногена, который, по нашему предположению, и является основным компонентом амилоидного комплекса.

При анализе результатов масс-спектрометрии мочи также регистрировались повышенные концентрации A $\alpha$  цепи фибриногена, а также компоненты, свидетельствующие об активации системы комплемента и воспаления.

Таким образом, выявленные в ходе масс-спектрометрии изменения являются свидетельством редкой формы наследственного амилоидоза, вероятно, обусловленного мутацией гена FGA. Окончательный диагноз выглядит следующим образом: «Основное заболевание: Наследственный системный AFib-амилоидоз с

Таблица 2

## Спектр обнаруженных белков в сыворотке крови

Название белка	Молекулярная масса	pI	Вероятность
Миозин X	237384	9.4	p<0,05
Дельта 5 десатураза	51980	9.2	p<0,05
Растворимая форма рецептора сосудистого эндотелиального фактора роста	77425	6.2	p<0,05
Каспаза10	58913	5.2	p<0,05
Аполипопротеин AIV	45 399	5.2	p<0,05
Н-связанный белок 1, фактор комплемента	37 651	7.4	p<0,05
Альфа-цепь фибриногена	53 440	5.8	p<0,05
Гликопротеин тромбоцитов 4	88 000	6.9	p<0,05
Аннексин A2	38 604	7.6	p<0,05
Коллаген 1 типа альфа-2	127 390	9.4	p<0,05
Фибриллин 1	23 266	8.4	p<0,05
Альфа 1 антитрипсин	52 000	5.1	p<0,05
Перилипин-1	56 000	6.7	p<0,05
Трансформирующий фактор роста бета 1	12 000	8.4	p<0,05

Таблица 3

## Спектр обнаруженных пептидов и белков в моче

Название белка	Молекулярная масса	pI	Вероятность
Комплемент C3	187 148	6.2	p<0,05
Комплемент C4	192 751	6.6	p<0,05
Тяжелая цепь ингибитора интер- $\alpha$ -трипсина	103 357	6.8	p<0,05
A $\alpha$ цепь фибриногена	94 973	5.8	p<0,05
Лейкоцитарный хематоксический фактор 2	16 390	5.6	p<0,05
Лизоцим	234 31	11.3	p<0,05
Гельзолин	85698	5.9	p<0,05
$\alpha$ -субъединица актина гладкомышечного волокна	42009	4,8	p<0,05
Афамин	69069	4,5	p<0,05

поражением почек (морфологически подтверждено), ХБП 3А, вероятным поражением печени (гепатомегалия). Фоновое заболевание: Артериальная гипертензия, 2 степени 2 стадии, группа риска 4». Для окончательного подтверждения данного заболевания пациенту необходимо выполнить молекулярно-генетический анализ данного гена. Вместе с тем, выявление каузального белка определяет форму болезни, установленную в рамках проведенного клинического обследования. Следует заметить, что применение масс-спектрометрического анализа в подобных ситуациях позволяет существенно сузить дальнейший диагностический поиск, а иногда и свести его к верификации диагноза за счёт широкого спектра идентифицируемых белков.

К сожалению, методы лечения AFib-амилоидоза не разработаны, они сводятся к общепринятым подходам в нефрологической практике — ренопротективной (применение блокаторов ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, ингибиторов натрий-глюкозного котранспортера

2 типа), антигипертензивной, липидкорректирующей, диетической терапии, а при необходимости заместительной почечной терапии [10].

### Заключение

В рамках данной публикации представлено первое в РФ описание формы AFib-амилоидоза с поражением почек. Выявление редкой формы амилоидоза стало возможным после морфологического исследования почек и типирования амилоида на AA и AL-формы, а также масс-спектрометрического исследования крови и мочи пациента.

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

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

### ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Benson MD, Buxbaum JN, Eisenberg DS, Merlini G, Saraiva MJM, Sekijima Y, et al. Amyloid nomenclature 2018: recommendations by the International Society of Amyloidosis (ISA) nomenclature committee. *Amyloid*. 2018;25(4):215-219. doi: 10.1080/13506129.2018.1549825
2. Nie P, Chen R, Luo M, Dong C, Chen L, Liu J, et al. Clinical and Pathological Analysis of 4910 Patients Who Received Renal Biopsies at a Single Center in Northeast China. *Biomed Res Int*. 2019;2019:6869179. doi: 10.1155/2019/6869179.
3. Nie P, Lou Y, Wang Y, Bai X, Zhang L, Jiang S, et al. Clinical and pathological analysis of renal biopsies of elderly patients in Northeast China: a single-center study. *Ren. Fail*. 2021;43(1):851-859. doi: 10.1080/0886022X.2021.1923527
4. Li ZY, Wang S, Li DY, Liu D, Wang SX, Yu XJ, et al. Fibrinogen A Alpha-Chain Amyloidosis in Two Chinese Patients. *Front Med (Lausanne)*. 2022;9:869409. doi: 10.3389/fmed.2022.869409
5. Said SM, Sethi S, Valeri AM, Leung N, Cornell LD, Fidler ME, et al. Renal amyloidosis: origin and clinicopathologic correlations of 474 recent cases. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2013;8(9):1515-23. doi: 10.2215/CJN.10491012
6. Benson MD, Liepnieks J, Uemichi T, Wheeler G, Correa R. Hereditary renal amyloidosis associated with a mutant fibrinogen alpha-chain. *Nat Genet*. 1993;3:252-5. doi: 10.1038/ng0393-252.
7. Weisel JW, Litvinov RI. Mechanisms of fibrin polymerization and clinical implications. *Blood*. 2013;121:1712-9. doi: 10.1182/blood-2012-09-306639.
8. Yazaki M, Yoshinaga T, Sekijima Y, Kametani F, Okumura N. Hereditary Fibrinogen A $\alpha$ -Chain Amyloidosis in Asia: Clinical and Molecular Characteristics. *Int J Mol Sci*. 2018;19(1):320. doi: 10.3390/ijms19010320
9. Gillmore JD, Lachmann HJ, Rowczenio D, Gilbertson JA, Zeng CH, Liu ZH, et al. Diagnosis, pathogenesis, treatment, and prognosis of hereditary fibrinogen A alpha-chain amyloidosis. *J Am Soc Nephrol*. 2009;20(2):444-51. doi: 10.1681/ASN.2008060614
10. Ihne S, Morbach C, Sommer C, Geier A, Knop S, Störk S. Amyloidosis—the Diagnosis and Treatment of an Underdiagnosed Disease. *Dtsch Arztebl Int*. 2020;117(10):159-166. doi: 10.3238/arztebl.2020.0159

### Информация об авторах

**Батюшин Михаил Михайлович**, профессор, д.м.н., профессор кафедры внутренних болезней №2, ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава РФ, Ростов-на-Дону, Россия; batjushin-m@rambler.ru, ORCID: 0000-0002-2733-4524.

**Абляимова Лера Рустемовна**, врач-нефролог, Клиническая больница «РЖД-Медицина», Батайск, Россия; l.ablyalimova00@mail.ru.

**Сарвилина Ирина Владиславовна**, профессор, д.м.н., директор МЦ «Новомедицина», Ростов-на-Дону, Россия; isarvilina@mail.ru, ORCID: 0000-0002-5933-5732.

### Information about the authors

**Mikhail Mikhailovich Batyushin**, Professor, Dr. Sci. (Med.), Professor of the Department of Internal Diseases No. 2, Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia, batjushin-m@rambler.ru, ORCID: 0000-0002-2733-4524.

**Ablyakimova Lera Rusikmovna**, nephrologist, Clinical Hospital "RZD-Medicine", Bataysk, Russia, l.ablyalimova00@mail.ru.

**Irina Vladislavovna Sarvilina**, Professor, Dr. Sci. (Med.), Director, Novomedicine Medical Center, Rostov-on-Don, Russia, isarvilina@mail.ru, ORCID: 0000-0002-5933-5732.

Получено / Received: 27.02.2023

Принято к печати / Accepted: 06.03.2023

## ИШЕМИЧЕСКИЙ ИНСУЛЬТ У ПАЦИЕНТА С ГЕМОРРАГИЧЕСКОЙ ЛИХОРАДКОЙ С ПОЧЕЧНЫМ СИНДРОМОМ (КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ)

Л.И. Фазылова, Т.Д. Юнусов, Э.Н. Закирова, К.З. Бахтиярова, М.А. Кутлубаев

ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Уфа, Россия

Представлен редкий случай развития ишемического инсульта на фоне геморрагической лихорадки с почечным синдромом (ГЛПС) у пациента 22 лет. Развитие инсульта в данном случае можно связать с такими факторами, как артериальная гипертензия, избыточный вес пациента, ДВС-синдром на фоне ГЛПС. Данное наблюдение представляет интерес для специалистов неврологического и инфекционного профилей.

**Ключевые слова:** ишемический инсульт, геморрагическая лихорадка с почечным синдромом, ДВС-синдром

**Для цитирования:** Фазылова Л.И., Юнусов Т.Д., Закирова Э.Н., Бахтиярова К.З., Кутлубаев М.А. Ишемический инсульт у пациента с геморрагической лихорадкой с почечным синдромом (клиническое наблюдение). *Южно-Российский журнал терапевтической практики*. 2023;4(1):113-116. DOI: 10.21886/2712-8156-2023-4-1-113-116

**Контактное лицо:** Тимур Дамирович Юнусов, yunusov.timur97@mail.ru

## ISCHEMIC STROKE IN A PATIENT WITH HEMORRHAGIC FEVER WITH RENAL SYNDROME (CLINICAL OBSERVATION)

L.I. Fazylova, T.D. Yunusov, E.N. Zakirova, K.Z. Bakhtiyarova, M.A. Kutlubayev

Bashkir State Medical University, Ufa, Russia

A rare case of ischemic stroke on the background of hemorrhagic fever with renal syndrome (HFRS) in a 22-year-old patient is presented. The development of a stroke in this case can be associated with such factors as arterial hypertension, overweight of the patient, DIC syndrome against the background of HFRS. This observation is of interest to neurological and infectious specialists.

**Keywords:** ischemic stroke, hemorrhagic fever with renal syndrome, DIC syndrome

**For citation:** Fazylova L.I., Yunusov T.D., Zakirova E.N., Bakhtiyarova K.Z., Kutlubayev M.A. Ischemic stroke in a patient with hemorrhagic fever with renal syndrome (clinical observation). *South Russian Journal of Therapeutic Practice*. 2023;4(1):113-116. DOI: 10.21886/2712-8156-2023-4-1-113-116

**Corresponding author:** Timur D. Yunusov, yunusov.timur97@mail.ru

Геморрагическая лихорадка с почечным синдромом — острое вирусное природно-очаговое заболевание, характеризующееся системным поражением мелких кровеносных сосудов, геморрагическим диатезом, гемодинамическими расстройствами и своеобразным поражением почек по типу острого интерстициального нефрита с развитием острой почечной недостаточности [1].

ГЛПС по уровню заболеваемости занимает первое место в Российской Федерации среди природно-очаговых болезней. Природные очаги в Республике Башкортостан (РБ) характеризуются высокой эпидемической активностью и яв-

ляются самыми напряжёнными в мире. В Республике Башкортостан уровень заболеваемости в 8–10 и более раз превышает общероссийский и составляет 40–60% заболеваемости по России, наивысшие показатели отмечались в 1997 г.: по РБ — 224,5 случая на 100 000 населения, по г. Уфе — 512,6:100000, а по Благовещенскому р-ну — 1059,5: 100 000 [2].

В 2022 г. наблюдается значительный рост случаев ГЛПС, зарегистрированных в Республике Башкортостан. С января по июль было зафиксировано 720 случаев заболевания, в том числе один, закончившийся летальным исходом. Заболеваемость зарегистрирована на территории 42

районов (из 54) и 6 городов (из 14)<sup>1</sup>.

ГЛПС характеризуется развитием универсального капилляротоксикоза с преимущественным поражением микрососудов почек, лёгких, печени, головного мозга. Вирусемия и развитие синдрома диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови (ДВС-синдрома) обуславливают вовлечение в патологический процесс различных органов и тканей [1].

ДВС-синдром представляет собой клинико-лабораторный синдром, приводящий к чрезмерной и нерегулируемой активации каскада свертывания крови, и может являться специфическим осложнением ГЛПС. ДВС-синдром запускается в результате вазотропности вируса и органических повреждений (высвобождение кровяного и тканевого тромбопластина), сопровождается фазовыми изменениями в свертывающей системе крови, непосредственно влияет на течение заболевания и требует внимательной оценки состояния пациента, а также незамедлительного начала терапии. Как правило, в начальном периоде заболевания преобладает фаза гиперкоагуляции с наступлением олигоурии, особенно при тяжёлом течении болезни, затем развивается гипокоагуляция, что обусловлено патологическим потреблением плазменных факторов свертывания крови вследствие образования микротромбов в мелких сосудах. В фазу гиперкоагуляции происходит образование микросгустков крови и блокада микроциркуляции в органах-мишенях (мозг, надпочечники, почки, печень, желудок и кишечник) с развитием дистрофических и деструктивных нарушений в них [3]. Несмотря на частые тромботические проявления, редко сообщается о клинически значимой артериальной ишемии головного мозга [4].

Ренин-ангиотензин-альдостероновая система имеет особое значение в регуляции артериального давления, определяет объём циркулирующей крови и функции сердечно-сосудистой системы. Избыточная активность ренин-ангиотензин-альдостероновой системы может приводить к постоянному повышению давления, провоцируя риск развития ишемического инсульта [5].

Описывая случаи, приведшие к летальному исходу из-за ГЛПС в Удмуртии с 2010 по 2019 гг., авторы отметили, что у одного из пациентов, молодого человека, развился ишемический инсульт из-за артериального тромбоза [6]. Benjamin M. Boral, Dennis J. Williams показали, что массивное воздействие тканевого фактора приводит к избытку внутрисосудистого тромбина, который преодолевает действие антикоагулянтов и приводит к тромбозу [7]. Также некоторые авторы отмечают, что нарушения

мозгового кровообращения и ДВС-синдром запускают каскад реакций, приводящих к ухудшению состояния. Так, при острых нарушениях мозгового кровообращения развивается подострая форма ДВС-синдрома, что обусловлено утратой мозгом на фоне отёка и очаговых нарушений регуляторно-трофических влияний и невозможностью в связи с этим поддерживать адекватный гемостатический гомеостаз. Клинические корреляции в отношении тяжести и патогенеза инсульта позволяют предположить, что нарушение сокращения тромба потенциально может быть патогенным фактором ишемического инсульта [8]. По данным Connolly-Andersen и соавт., у пациентов в течение 21 дня после перенесённой ГЛПС повышен риск развития ОНМК и инфаркта миокарда [9].

Как осложнение ГЛПС (с указанием в формулировке диагноза) ДВС-синдром рассматривается при угрожающих жизни тромбоэмболических (редко — тромбоэмболия лёгочной артерии (ТЭЛА), ишемический инсульт и др.) или геморрагических проявлениях (желудочно-кишечное кровотечение, геморрагический инсульт, гемоторакс и др.) [10].

Приводим наблюдение за пациентом с ишемическим инсультом на фоне ГЛПС.

Пациент Д., 2000 г. р., поступает в приёмное отделение центральной районной больницы 08.08.2022 с жалобами на общую слабость, повышение температуры до 37,9°C. Заболел остро. Со слов пациента, ранее коронавирусной инфекцией не болел, вакцинацию не проходил. Результат анализа на определение РНК вируса SARS-Cov-2 методом ПЦР — отрицательный. В анамнезе отмечал участие в сельскохозяйственных работах за 3 недели до начала болезни. В ходе опроса выявлена олигоурия (меньше 500 мл мочи в сутки), а также увеличение уровня белка в моче до 0,97 г/л и снижение её относительной плотности до 1.005 г/л. Учитывая наличие симптомов интоксикации, непрекращающейся лихорадки, выраженного симптома Пастернацкого и геморрагического синдрома, проявляющегося в виде кровоизлияний в склеры и конъюнктивы глаза и характерной для ГЛПС мелкоочечной петехиальной сыпи на кожных покровах, напоминающей «удар хлыстом», был установлен клинический диагноз «Геморрагическая лихорадка с почечным синдромом средней степени тяжести». Анализ крови для проведения иммуноферментного анализа для подтверждения диагноза ГЛПС был отправлен в центральную лабораторию. Назначено лечение: йодантипирин, дексаметазон, цефтриаксон.

Утром 5-го дня пребывания в стационаре у пациента было зафиксировано повышение артериального давления до 160/100 мм рт. ст. Вечером пациент пожаловался на появление слабости в правых конечностях, а также нарушение речи. Нарастание данной симптоматики происходило

<sup>1</sup> Управление федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека по Республике Башкортостан <https://02.rospotrebnadzor.ru/content/167/41388/>

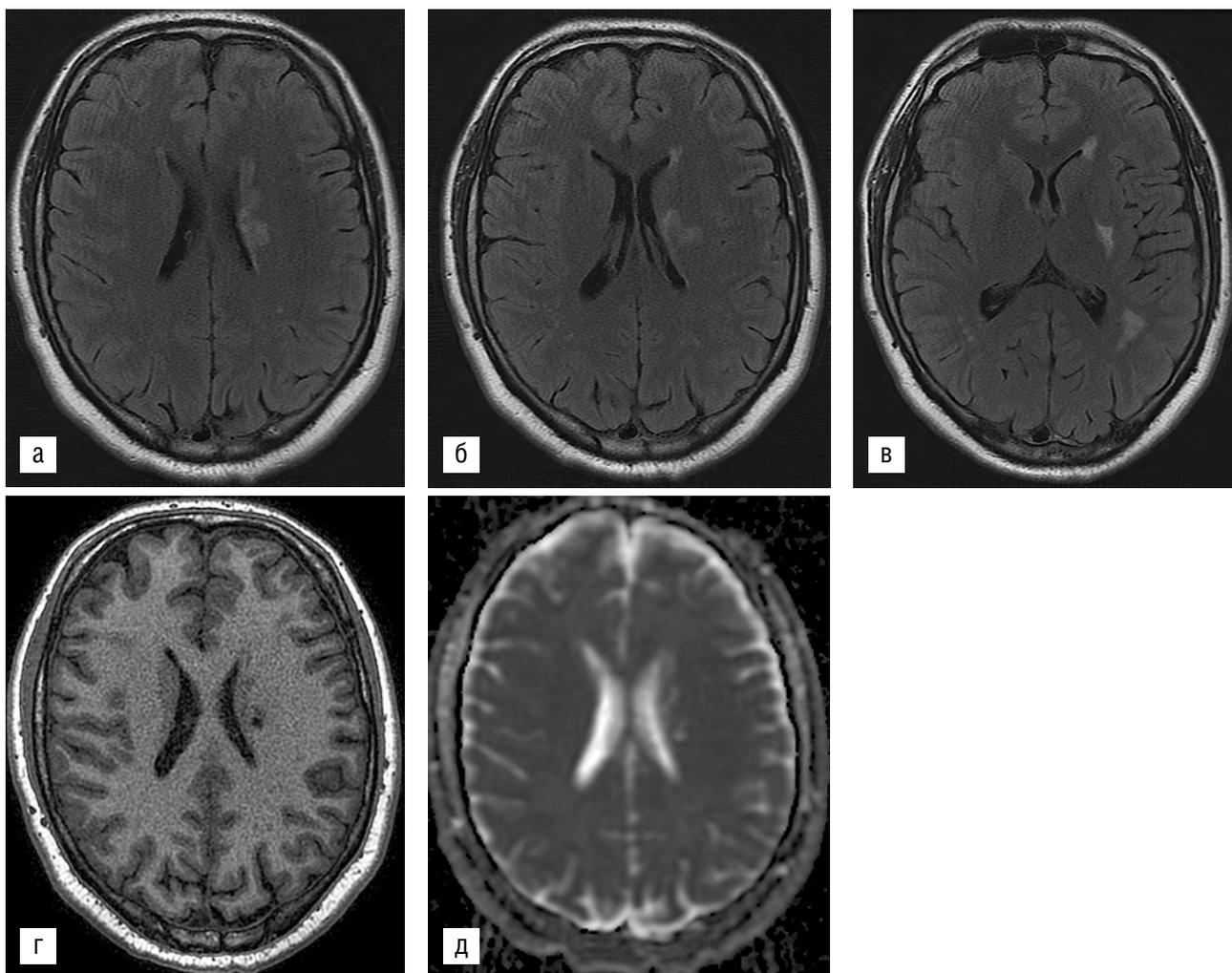
в течение нескольких часов. В неврологическом статусе выявлены сглаженность правой носогубной складки, девиация языка вправо, дизартрия, центральный правосторонний гемипарез со снижением силы в руке и ноге до 2–3 баллов, поверхностная гемигипестезия. Уставлен диагноз «Острое нарушение мозгового кровообращения (ОНМК), вероятно, по ишемическому типу в бассейне левой средней мозговой артерии с правосторонним гемипарезом, гемигипестезией, дизартрией». Лечение скорректировано.

Проведена люмбальная пункция. Результаты анализа ликвора от 17.08.2022: уровень белка — 0,16 г/л, глюкозы — 2,8 ммоль/л, цитоз — 0–1 в 1 мкл, эритроциты — 0 в поле зрения.

Антиагрегантные препараты не были назначены из-за невозможности исключения геморрагического инсульта. Визуализация не была проведена из-за невозможности перевода в первичный сосудистый центр ввиду тяжести состояния по причине ГЛПС.

ИФА 18.08.2022 — Ig M (+) Оптическая плотность=3,431, Оптическая плотность критическая (ОПкрит)=0,421. Ig G (+) ОП=3,238, ОПкрит=0,249. 1:3200, что подтверждает ранее установленный диагноз ГЛПС.

Пациент выписан из стационара 24.08.2022 в удовлетворительном состоянии, значительно уменьшилась степень выраженности пареза. Рекомендовано диспансерное наблюдение по месту жительства, проведение клинического обследования врачом-инфекционистом (при его отсутствии — участковым терапевтом) после выписки через 1, 3, 6, 9, 12, 18 и 24 месяцев в условиях поликлиники исследование общего анализа крови, общего анализа мочи и мочи по Нечипоренко, биохимического анализа крови с определением уровня мочевины, креатинина, белковых фракций, трансаминаз печени, электрокардиографии (ЭКГ), ультразвукового исследования (УЗИ) почек, а также проведение МРТ-исследования головного мозга.



**Рисунок 1.** МРТ головного мозга на 17-е сутки.

На МРТ в режимах FLAIR (а, б, в), T1 (г) кистозно-глиозные изменения в проекции базальных ядер слева, на ADC карте (д) повышение показателей ИКД

МРТ-исследование головного мозга 30.08.2022 выявило в левом полушарии головного мозга (область базальных ядер (скорлупа), паравентрикулярно телу и заднему рогу бокового желудочка) кистозно-глиозные изменения с формированием мелких ликворных кист щелевидной формы (характерные для перенесенного состояния и соответствующие клинической картине), после внутривенного введения контрастного препарата патологического накопления контраста не выявлено. Параваскулярные пространства неравномерно расширены. Заключение: МР-картина кистозно-глиозных изменений в левом полушарии головного мозга, как следствие, нарушения мозгового кровообращения (лакунарные инфаркты) (рис.1).

Таким образом, у мужчины 22 лет ГЛПС осложнился ишемическим инсультом. ГЛПС достаточно часто встречается у молодых мужчин, но ишемический инсульт на фоне ГЛПС наблюдается крайне редко. Развитие ДВС-синдрома, повышение артериального давления, а также роль ренин-ангиотензин-альдостероновой системы в развитии ОНМК могут приводить к развитию ишемического инсульта на фоне ГЛПС [5]. Представленное наблюдение будет полезно для специалистов инфекционного и неврологического профилей.

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

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

#### ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Павлов В.Н., Фазлыева Р.М., Мирсаева Г.Х. *Геморрагическая лихорадка с почечным синдромом. Актуальные вопросы патогенеза, клиники, диагностики и лечения.* Москва; 2019.
2. Ахмерова С.Г., Валишин Д.А., Галимов Р.Р., Нагаев Р.Я. Особенности заболеваемости различных групп населения геморрагической лихорадкой с почечным синдромом в эндемичном регионе. *Медицинский вестник Башкортостана.* 2017;12(5):6-9. eLIBRARY ID: 30794897
3. Ющук Н.Д., Венгеров Ю.Я. *Лекции по инфекционным болезням.* 3-е изд., перераб. и доп. М: ГЭОТАР-Медиа; 2020.
4. Rocha F, Nascimento M, Malheiro F, Garção Baptista S, Bayão Horta A. Acidente Vascular Cerebral Isquêmico como Primeira Evidência Clínica de Coagulação Intravascular Disseminada Associada a Neoplasia. *RPMI [Internet].* 2022;29(3):194-8. doi: 10.24950/rspm.301
5. Кукес В.Г., Стародубцев А.К., Ших Е.В. *Клиническая фармакология и фармакотерапия.* Москва; 2020.
6. Malinin OV, Kiryanov NA. Fatal cases of hemorrhagic fever with renal syndrome in Udmurtia, Russia, 2010 to 2019. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2022;41(7):1059-1064. doi: 10.1007/s10096-022-04463-y
7. Boral BM, Williams DJ, Boral LI. Disseminated Intravascular Coagulation. *Am J Clin Pathol.* 2016;146(6):670-680. doi: 10.1093/ajcp/aqw195
8. Tutwiler V, Peshkova AD, Andrianova IA, Khasanova DR, Weisel JW, Litvinov RI. Contraction of Blood Clots Is Impaired in Acute Ischemic Stroke. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2017;37(2):271-279. doi: 10.1161/ATVBAHA.116.308622
9. Connolly-Andersen AM, Hammargren E, Whitaker H, Eliasson M, Holmgren L, Klingström J, et al. Increased risk of acute myocardial infarction and stroke during hemorrhagic fever with renal syndrome: a self-controlled case series study. *Circulation.* 2014;129(12):1295-302. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.113.001870.
10. Бородина Ж.И., Царенко О.Е., Монахов К.М., Багаутдинова Л.И. Геморрагическая лихорадка с почечным синдромом — проблема современности. *Архивъ внутренней медицины.* 2019;9(6):419-427. doi: 10.20514/2226-6704-2019-9-6-419-427

#### Информация об авторах

**Фазылова Ляйсан Ирековна**, ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Уфа, Россия.

**Юнусов Тимур Дамирович**, ординатор кафедры неврологии, ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Уфа, Россия; <https://orcid.org/0000-0002-4652-530X>, e-mail: yunusov.timur97@mail.ru.

**Закирова Эльвира Наилевна**, к.м.н., ассистент кафедры неврологии, ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Уфа, Россия; <https://orcid.org/0000-0002-8199-0741>.

**Бахтиярова Клара Закиевна**, д.м.н., профессор кафедры неврологии, ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Уфа, Россия; <https://orcid.org/0000-0003-0982-4324>, e-mail: bsmu-neuro@yandex.ru.

**Кутлубаев Мансур Амирович**, д.м.н., проф., заведующий кафедрой неврологии, ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Уфа, Россия; <https://orcid.org/0000-0003-1001-2024>, e-mail: mkmed@mail.ru.

#### Information about the authors

**Leysan I. Fazylova**, neurologist, Bashkir State Medical University, Ufa, Russia

**Timur D. Yunusov**, Resident of the Department of Neurology, Bashkir State Medical University, Ufa, Russia, <https://orcid.org/0000-0002-4652-530X>, e-mail: yunusov.timur97@mail.ru.

**Elvira N. Zakirova**, Cand. Sci. (Med.), Assistant of the Department of Neurology, Bashkir State Medical University, Ufa, Russia, <https://orcid.org/0000-0002-8199-0741>.

**Klara Z. Bakhtiyarova**, Dr. Sci. (Med.), Professor of the Department of Neurology, Bashkir State Medical University, Ufa, Russia, <https://orcid.org/0000-0003-0982-4324>, e-mail: bsmu-neuro@yandex.ru.

**Mansur A. Kutlubaev**, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Neurology, Bashkir State Medical University, Ufa, Russia, <https://orcid.org/0000-0003-1001-2024>, e-mail: mkmed@mail.ru.

Получено / Received: 20.12.2022

Принято к печати / Accepted: 12.01.2023

© Коллектив авторов, 2023  
DOI: 10.21886/2712-8156-2023-4-1-117-120

## КЛИНИЧЕСКАЯ КОНФЕРЕНЦИЯ КАК ОБРАЗОВАТЕЛЬНАЯ ТЕХНОЛОГИЯ ПРИ ПОДГОТОВКЕ ОРДИНАТОРОВ ТЕРАПЕВТИЧЕСКИХ СПЕЦИАЛЬНОСТЕЙ

Е.Ю. Пономарева, А.П. Ребров

ФГБОУ ВО «Саратовский государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского» Минздрава  
России, Саратов, Россия

В статье обсуждается понятие и образовательная роль клинической конференции при подготовке ординаторов терапевтических специальностей на кафедре госпитальной терапии. Цель проведения клинической конференции ординаторов — совершенствование профессиональных и универсальных компетенций и формирование клинического мышления у будущих терапевтов в процессе преподавания внутренних болезней. Авторы рассматривают клиническую конференцию как эффективную форму образовательного процесса, сочетающую самостоятельную деятельность учащихся, взаимодействие с преподавателем, формирование базовых навыков для будущей врачебной деятельности.

**Ключевые слова:** учебный процесс в медицинском вузе, образовательные технологии, клиническая конференция ординаторов

**Для цитирования:** Пономарева Е.Ю., Ребров А.П. Клиническая конференция как образовательная технология при подготовке ординаторов терапевтических специальностей. *Южно-Российский журнал терапевтической практики*. 2023;4(1):117-120. DOI: 10.21886/2712-8156-2023-4-1-117-120

**Контактное лицо:** Елена Юрьевна Пономарева, ponomareva\_elena1@mail.ru

## CLINICAL CONFERENCE AS AN EDUCATIONAL TECHNOLOGY FOR TRAINING RESIDENTS IN THERAPEUTIC SPECIALTIES

Е.Yu. Ponomareva, A.P. Rebrov

V. I. Razumovskyy Saratov State Medical University, Saratov, Russia

The article discusses the concept and educational role of the clinical conference in the preparation of residents of therapeutic specialties at the Department of Hospital Therapy. The purpose of holding a clinical conference of residents is to improve professional and universal competencies and develop clinical thinking in future therapists in the process of teaching hospital therapy. The authors consider the clinical conference as an effective form of educational process that combines students' independent activities, interaction with the teacher, and the formation of basic skills for future medical practice.

**Keywords:** educational process in a medical university, educational technologies, clinical conference of residents

**For citation:** Ponomareva E.Yu., Rebrov A.P. Clinical conference as an educational technology for training residents in therapeutic specialties. *South Russian Journal of Therapeutic Practice*. 2023;4(1):117-120. DOI: 10.21886/2712-8156-2023-4-1-117-120

**Corresponding author:** Elena Yu. Ponomareva, ponomareva\_elena1@mail.ru

Целью образовательного процесса при подготовке кадров высшей квалификации в клинической ординатуре является практическая реализация комплексной модели специалиста с набором фиксированного количества компетенций для каждой медицинской специальности при приоритетном значении профессиональных,

определяемых федеральным стандартом<sup>1</sup>. Для

<sup>1</sup> Федеральный государственный образовательный стандарт высшего образования, уровень высшего образования специалитет, специальность 31.05.01 «лечебное дело» (приложение к приказу Министерства образования и науки Российской Федерации от 9 февраля 2016 г. № 95). <http://fgosvo.ru/310501>.

формирования таких компетенций у будущего врача применяются различные образовательные технологии, в качестве одной из которых может рассматриваться научно-практическая конференция. Согласно одному из определений, конференция (от лат. *confero* — собираю в одно место) — мероприятие, проводимое с целью обсуждения научных, методических и производственных вопросов и выработки рекомендаций по их решению [1]. За время обучения в вузе и на постдипломном этапе медицинского образования будущий врач в той или иной степени является участником различных конференций, чаще являясь слушателем, реже — в качестве докладчика. Большинство подобных мероприятий «заточено» под научный формат: студент или ординатор представляет данные литературы или собственных исследований по той или иной медицинской проблеме. Ординаторы кафедры госпитальной терапии успешно участвуют в таких конференциях, занимая призовые места. Однако при безусловной необходимости и важности такого формата он имеет ограниченное значение для будущей практической работы, доступен не всем обучающимся, а лишь занимающимся наукой. В те же время в педагогической литературе, посвящённой проблемам школьного и вузовского образования, достаточно широко обсуждаются именно обучающие возможности научно-практической конференции как самостоятельной активной формы обучения [2] и в качестве эффективной формы взаимодействия преподавателя и студента [3]. Особенность клинической конференции ординаторов — подготовка и представление перед аудиторией именно собственного клинического наблюдения, самостоятельно осуществлённый клинический разбор пациента, в ведении которого будущий врач принял непосредственное участие. Идея именно такой организации и построения конференции как формы обучения в клинической ординатуре по терапии и другим терапевтическим специальностям (нефрологии, ревматологии и др.) возникла более двадцати лет назад и успешно реализуется на протяжении этого периода времени. Построение практических занятий на кафедре госпитальной терапии в течение многих лет строится «от пациента», на примере развития болезни у которого обсуждаются все теоретические аспекты рассматриваемой проблемы и практические действия врача, то есть в форме клинического разбора. В предыдущих публикациях, в которых рассматривались используемые на кафедре госпитальной терапии образовательные технологии, мы подчеркивали приоритет клинического разбора при всей важности прочих методов обучения, так как только работа с реальными пациентами

представляет собой более или менее адекватную модель будущей деятельности практического врача [4]. В определённом смысле клинический разбор является вершиной подготовки будущего терапевта в условиях стационара. Недаром существует множество вариантов этого вида обучения в классической терапевтической школе: помимо названного выше построения практического занятия, это профессорский обход, обсуждение пациентов на утренней конференции и т. п. Клинический разбор при должном методическом подходе, преподнесении и оснащении — прекрасная, возможно, лучшая модель кейс-технологии в клиническом преподавании. Это следует даже из самого названия данной технологии обучения (англ. *case study*, метод конкретных ситуаций) [5], позволяющей анализировать информацию, разбираться в сути проблемы и принимать оптимальные варианты решения, исходя из реальной, в данном случае, клинической ситуации.

В процессе работы с пациентом, подготовки доклада на конференцию решается несколько следующих задач, имеющих дидактическое значение:

- в краткой форме донести до слушателей информацию и результаты её анализа, сформулировав при этом цель, задачи, выводы;
- выявить закономерности заболевания (или нескольких) у конкретного пациента, провести сопоставление с классическим обликом патологии;
- изучить индивидуальные особенности, обусловленные профилем коморбидности, этиологическим фактором, возрастом, наследственностью и т.п.;
- проанализировать механизмы патогенеза: факторы повреждения, защиты, компенсаторные механизмы, определяющие течение заболевания у данного пациента;
- грамотно сформулировать и обосновать диагностическое заключение как отражение характера и количества патологических процессов у больного в соответствии с принятыми классификациями;
- самостоятельно участвовать в планировании и реализации дополнительного обследования, определении тактики ведения пациента;
- работать с источниками литературы, привлекая современные данные для обоснования собственных выводов.

Цель проведения клинической конференции ординаторов может быть определена как совершенствование профессиональных и универсальных компетенций и формирование клинического мышления у будущих терапевтов и врачей других терапевтических специальностей при работе с пациентами в условиях стационара.

Безусловно, реализация заявленной цели возможна с использованием множества методов, используемых ежедневно и постоянно. Но участие в конференции в определенном смысле — концентрированное выражение теоретической и практической подготовки клинического ординатора, неслучайно для ординаторов второго года обучения оно является обязательным, а подготовка доклада служит формой квалификационной работы.

Конференция «Клиническая ординатура — шаг к профессиональному совершенству» как образовательное мероприятие проводится ежегодно, приурочена к Татьянинному дню (празднику студентов), а в более широком смысле — всех обучающихся в высшей школе и преподавателей. Тем самым была заложена важная традиция в жизни кафедры, придающая мероприятию оттенок праздника. К тому же в начале конференции тоже по сложившейся традиции подводятся итоги олимпиады по терапии с анализом результатов работ. Технология проведения олимпиады рассмотрена и описана нами ранее [6]. Проведению конференции предшествует подготовительный этап. Так, в начале учебного года преподаватель знакомит пришедших на кафедру ординаторов с форматом конференции, временем проведения, регламентом выступления, правилами оформления презентации и другими практическими аспектами подготовки и организации выступления. К участию допускаются все ординаторы, проходящие подготовку на кафедре госпитальной терапии вне зависимости от года обучения и специальности. Программу конференции составляют доклады, посвященные клиническим ситуациям в практике каждого из отделений терапевтического профиля: кардиологии, пульмонологии, гастроэнтерологии, нефрологии, ревматологии, эндокринологии. Обычно для докладов ординаторов не существует тематических ограничений; приветствуются любые интересные и сложные в диагностическом отношении случаи, которые встречаются практически ежедневно в условиях работы многопрофильного стационара, каким является областная клиническая больница. Исключение составил год пандемии коронавирусной инфекции, когда в связи с перепрофилированием коечного фонда любая медицинская помощь на базе стационара оказывалась только пациентам с этим заболеванием, ординаторы также участвовали в оказании такой помощи, а сама конференция проводилась в дистанционном формате. В следующем году тематика конференции также определялась эпидемической обстановкой, но акцент в выборе тем для представления клинических случаев был сделан на проявления постковидного синдрома в практи-

ке терапевта. В 2022 г. впервые формат конференции был расширен до международного: свои уникальные наблюдения в дистанционном формате представили клинические ординаторы из медицинских университетов Донецка и Минска.

В выборе темы доклада, как и в дальнейшей его подготовке, существенную помощь оказывает руководитель ординатора (преподаватель кафедры). Работа над выступлением на конференции осуществляется в тесном взаимодействии учащегося и руководителя со всеми преимуществами такого общения в плане профессионального роста. При подготовке клинических ординаторов по терапии, в отличие от студенческого преподавания, имеется гораздо больше возможностей индивидуальной работы с обучающимся по формированию и контролю практических умений, передачи профессионального опыта и мастерства, реализации наставничества по принципу «мастер-ученик» (традиция, пришедшая из глубин веков, и наиболее эффективный способ подготовки мастера из подмастерья). Преподаватель в ординатуре обучает не только мануальным навыкам обследования пациента, но всем составляющим практической деятельности врача: сбору и анализу информации, планированию дополнительного обследования и грамотной трактовке его результатов, формированию и обоснованию диагностического заключения, выбору и реализации тактики ведения каждого пациента. Краткое представление ординатором всей этой кропотливой предварительной работы в виде десятиминутного выступления, аргументация каждого из его положений, грамотно подобранный иллюстративный материал, умение ответить на вопросы коллег в процессе профессиональной дискуссии — свидетельство эффективности взаимодействия «учитель-ученик», результативности профессиональной подготовки и квалификации будущего врача. Нередко после представления на кафедральной конференции клинический случай может стать основой для выступления на другом уровне, в том числе на национальных и международных конгрессах, в периодической центральной печати. Результаты конференции могут с успехом использоваться в учебном процессе, и материалы каждой из ежегодных конференций пополняют фонд образовательных средств кафедры.

### Заключение

Таким образом, клиническая конференция ординаторов является примером не только проблемного обучения (решение конкретной про-

блемы диагностики и лечения в практике врача стационара), но и проектного (выступление на конференции — концентрированный итог мыслительной и практической работы с пациентом и изучения литературы, а также профессионального взаимодействия учащегося и руководителя). Представление собственного наблюдения в форме краткого доклада решает несколько задач, каждая из которых имеет дидактическое значение и отражает степень квалификации будущего врача и его готовность к практической деятельности не в меньшей степени, чем результаты различных экзаменов. Именно поэтому по-

добная форма образовательной деятельности в клинической ординатуре по терапевтическим специальностям может быть использована в качестве итоговой квалификационной работы, а также служить основой для публикации материалов в медицинской литературе, использоваться в образовательном процессе, пополняя фонд учебных материалов.

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

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

#### ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Ширшов Е.В. *Информация, образование, дидактика, история, методы и технологии обучения. Словарь ключевых понятий и определений*. 2017. ISBN 978-5-91327-472-4.
2. Пилипец Л.В., Абышева Н.Ю. Учебная конференция в образовательном процессе школы. *Современные проблемы науки и образования*. 2015;(5):399. eLIBRARY ID: 32664286
3. Буковская Г. В. Научно-практическая конференция – важный этап в организации исследовательской деятельности студентов. *Вестник академии детско-юношеского туризма и краеведения*. 2014;4(113):151-158. eLIBRARY ID: 22917467
4. Пономарева Е.Ю., Ребров А.П. Реализация образовательных технологий в процессе преподавания госпитальной терапии. *Южно-Российский журнал терапевтической практики*. 2022;3(3):116-120. doi: 10.21886/2712-8156-2022-3-3-116-120
5. *Образовательные технологии в высшей медицинской школе: Электронный учебник*. Под ред. В.Б. Мандрикова. Волгоград; 2016.
6. Пономарева Е.Ю., Дорогойкина К.Д., Сафарова К.Н., Ребров А.П. Олимпиада по терапии как образовательная технология и элемент воспитательного процесса в медицинском вузе. *Терапия*. 2018;(7-8):12-17. doi: 10.18565/therapy.2018.7-8.12-17

#### Информация об авторах

**Пономарева Елена Юрьевна**, к.м.н., доцент кафедры госпитальной терапии лечебного факультета ФГБОУ ВО «Саратовский государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского» Минздрава России, Саратов, Россия, ponomareva\_elena1@mail.ru, ORCID ID: 0000-0001-6187-7525.

**Ребров Андрей Петрович**, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой госпитальной терапии лечебного факультета ФГБОУ ВО «Саратовский государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского» Минздрава России, Саратов, Россия, andreymbrov@yandex.ru, ORCID ID: 0000-0002-3463-7734.

#### Information about the authors

**Elena Yu. Ponomareva**, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Hospital Therapy, Faculty of Medicine, V.I. Razumovsky Saratov State Medical University, Saratov, Russia, ponomareva\_elena1@mail.ru, ORCID ID: 0000-0001-6187-7525

**Andrey P. Rebrov**, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Hospital Therapy, Faculty of Medicine, V.I. Razumovsky Saratov State Medical University, Saratov, Russia, andreymbrov@yandex.ru, ORCID ID: 0000-0002-3463-7734.

Получено / Received: 18.12.2022

Принято к печати / Accepted: 12.01.2023