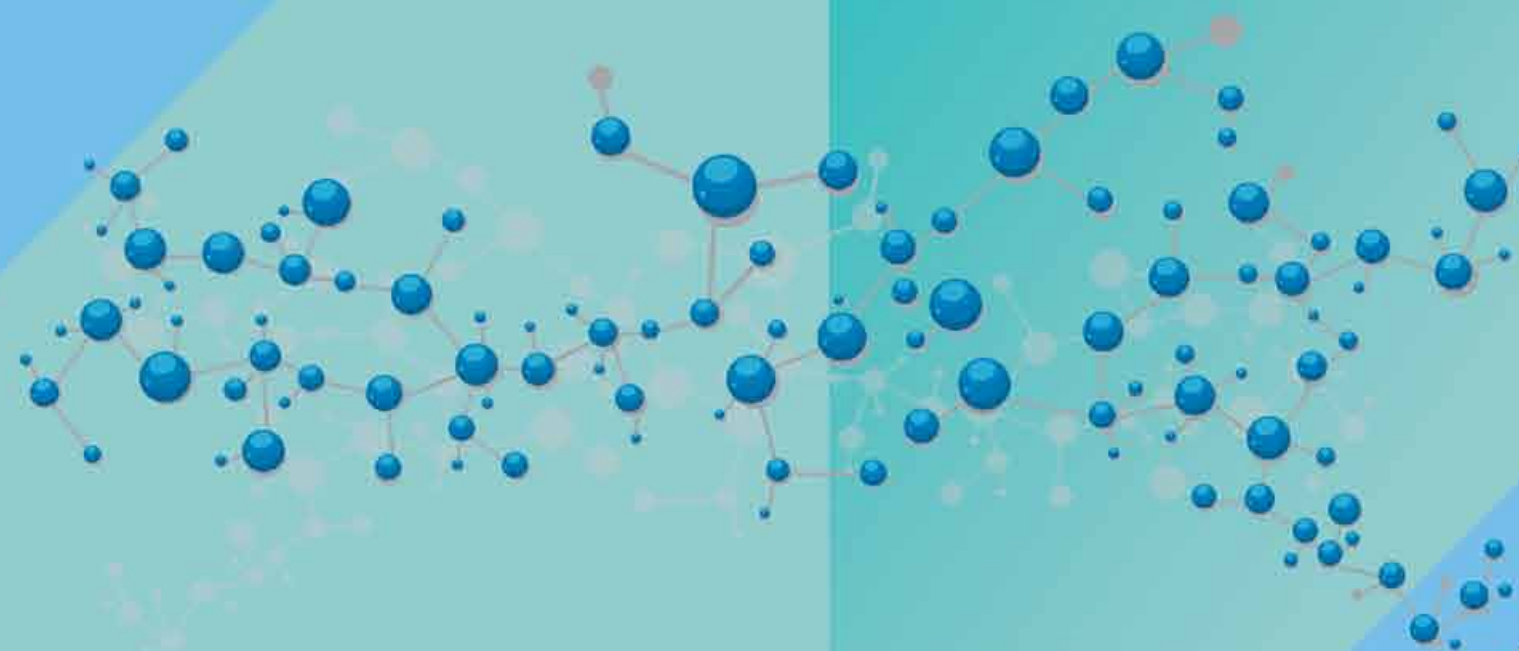


Южно-Российский журнал  
терапевтической практики

South Russian Journal  
of Therapeutic Practice

№ 2 / 2023

Том  
Vol. 4



ROSTOV РОСТОВСКИЙ  
STATE ГОСУДАРСТВЕННЫЙ  
MEDICAL МЕДИЦИНСКИЙ  
UNIVERSITY УНИВЕРСИТЕТ

Ростов-на-Дону

# 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, №2, 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)  
Дробот 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. (Ростов-на-Дону, 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.А.

344082, Ростов-на-Дону,  
пер. Доломановский, 45А,  
тел. (863) 263-05-56

Дата выхода в свет: 30.06.2023 Зак. 390  
Тираж: 100 экз. Цена свободная

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.

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

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.

# South Russian Journal of Therapeutic Practice

Scientific peer-reviewed medical journal



Founder – Rostov State Medical University

Publication Frequency: Quarterly

Vol.4, №2, 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)  
Levitani 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)  
Sychev 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. Khaishva, Dr. Sci. (Medicine), Associate Professor (Rostov-on-Don, Russia)

### Postal address:

29, Nakhichevsky 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)  
ПН № 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: 30.06.2023 Order 390  
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

Фетисова В.И., Намитоков А.М., Гилевич И.В., Космачева Е.Д.

РАСТВОРИМЫЙ БЕЛОК ПОДАВЛЕНИЯ ОНКОГЕННОСТИ (SST2) В КАЧЕСТВЕ ВОЗМОЖНОГО БИОМАРКЕРА У ПАЦИЕНТОВ С ОСТРЫМ КОРОНАРНЫМ СИНДРОМОМ ..... 7

Ребров А.П.

ОСТЕОАРТРИТ И СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ: НЕПРОСТЫЕ ВЗАИМООТНОШЕНИЯ ..... 18

Горбань В.В., Ковригина И.В., Горбань Е.В., Каменева Е.С., Свистун О.В.

СИНТРОПИЯ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ И ГАСТРОЭЗОФАГЕАЛЬНОЙ РЕФЛЮКСНОЙ БОЛЕЗНИ: ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ И ВОЗМОЖНОСТИ МАЛОИНВАЗИВНОЙ ДИАГНОСТИКИ НА АМБУЛАТОРНОМ ЭТАПЕ ..... 25

Глуценкова Н.В., Саркисян О.Г., Гончарова З.А.

ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫЙ ИШЕМИЧЕСКИЙ ИНСУЛЬТ: КЛИНИЧЕСКИЕ И БИОХИМИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ДИАГНОСТИКИ ..... 35

### Оригинальные исследования

Логинова А.О., Тарловская Е.И., Анцыгина Л.Н., Пименова П.В.

ОСОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ ИБС У ПАЦИЕНТОВ, ПЕРЕНЕСШИХ COVID-19, С АОРТОКОРОНАРНЫМ ШУНТИРОВАНИЕМ В АНАМНЕЗЕ ..... 46

Самакаев А.С., Глова С.Е., Зимовейская Е.Е., Хаишева Л.А., Шлык С.В.

ПАЦИЕНТЫ С ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА И ХРОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ ПОЧЕК - ВОЗМОЖНОСТЬ ПРИМЕНЕНИЯ МОЛЕКУЛЫ КЛЕТОЧНОЙ АДГЕЗИИ, КАК ПРЕДИКТОРА ПРОГРЕССИРОВАНИЯ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ ..... 56

Носкова Е.В., Симонова Ж.Г., Баландина Ю.А.

ФЕНОТИП БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ С ОЖИРЕНИЕМ В СОЧЕТАНИИ С ХРОНИЧЕСКОЙ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА ..... 64

Окурокова Т.О., Крючкова О.Н.

ПРОГНОЗИРОВАНИЕ ИСХОДОВ ДВОЙНОЙ АНТИГИПЕРТЕНЗИВНОЙ ТЕРАПИИ ..... 73

Белоусова Е.С., Микашинович З.И., Виноградова Е.В., Лосева Т.Д.

СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ МЕТАБОЛИЧЕСКИХ И СТРУКТУРНЫХ ИЗМЕНЕНИЙ В СКЕЛЕТНЫХ МЫШЦАХ И МИОКАРДЕ КРЫС НА ФОНЕ ДЛИТЕЛЬНОГО ВВЕДЕНИЯ СИМВАСТАТИНА ..... 80

Соснина В.С., Симонова Ж.Г.

ОСОБЕННОСТИ КОРОНАРНОЙ КАЛЬЦИФИКАЦИИ У ПАЦИЕНТОВ, ПОЛУЧАЮЩИХ ЗАМЕСТИТЕЛЬНУЮ ПОЧЕЧНУЮ ТЕРАПИЮ ПРОГРАММНЫМ ГЕМОДИАЛИЗОМ. .... 87

Скиба Т.А.

НЕКОТОРЫЕ ИММУННЫЕ МЕХАНИЗМЫ ВОСПАЛЕНИЯ ПРИ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЕ, СОЧЕТАННОЙ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2-ГО ТИПА ..... 95

Шимохина Н.Ю., Баранович Ж.Р., Юневич А.С., Савченко А.А., Зимницкая О.В., Петрова М.М.

РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ ТРЕВОЖНОГО СИНДРОМА У ЛИЦ С ХРОНИЧЕСКИМИ НЕИНФЕКЦИОННЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ В РЕАЛЬНОЙ КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ ..... 101

Алхусейн-Кулягинова М.С., Арканья И.И., Трепель В.В., Мозушкова С.А., Киртанасова Е.Я., Додохова М.А., Гулян М.В., Шпаковский Д.Б., Милаева Е.Р., Котиева И.М.

ИССЛЕДОВАНИЕ СУБХРОНИЧЕСКОЙ ТОКСИЧНОСТИ ПРИ ПЕРОРАЛЬНОМ ВВЕДЕНИИ ОЛОВООРГАНИЧЕСКИХ СОЕДИНЕНИЙ, СОДЕРЖАЩИХ ФРАГМЕНТ 2,6-ДИ-ТРЕТ-БУТИЛФЕНОЛА ..... 109

### Клинические случаи

Лигай Н.А., Ланкина М.С., Багаева И.А., Хрипун А.В., Чесникова А.И., Фомин Д.В.

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ: ИНФАРКТ МИОКАРДА КАК МАСКА КАТЕХОЛАМИН-ИНДУЦИРОВАННОЙ КАРДИОМИОПАТИИ НА ФОНЕ ФЕОХРОМОЦИТОМЫ ..... 115

Шатохин Ю.В., Снежко И.В., Бурнашева Е.В., Рябикова Е.В., Морданов С.В., Мацуга А.А., Дегтерева Е.В.

СОЧЕТАНИЕ МИЕЛОПРОЛИФЕРАТИВНОГО И ЛИМФОПРОЛИФЕРАТИВНОГО ЗАБОЛЕВАНИЙ: КЛИНИЧЕСКИЕ НАБЛЮДЕНИЯ ..... 122

### Страницы истории

Терентьев В.П., Гасанов М.З., Кузнецова Ю.В.

ПРОФЕССОР АНДРЕЕВ НИКОЛАЙ АГАПИЕВИЧ: ЖИЗНЬ, ОТДАННАЯ СЛУЖЕНИЮ МЕДИЦИНЕ (К 140-ЛЕТИЮ СО ДНЯ СМЕРТИ) ..... 129



---

## CONTENTS:

### Review

*Fetisova V.I., Namitokov A.M., Gilevich I.V., Kosmacheva E.D.*

SOLUBLE TUMORIGENICITY SUPPRESSION PROTEIN (SST2) AS A POSSIBLE BIOMARKER IN PATIENTS WITH ACUTE CORONARY SYNDROME ..... 7

*Rebrov A.P.*

OSTEOARTHRITIS AND CARDIOVASCULAR DISEASE: A COMPLICATED RELATIONSHIP ..... 18

*Gorban V.V., Kovrigina I.V., Gorban E.V., Kameneva E.S., Svistun O.V.*

SYNTROPY OF BRONCHIAL ASTHMA AND GASTROESOPHAGEAL REFLUX DISEASE: PATHOGENETIC FEATURES AND POSSIBILITIES OF MINIMALLY INVASIVE DIAGNOSTICS AT THE OUTPATIENT STAGE ..... 25

*Gluschenkova N.V., Sarkisian O.G., Goncharova Z.A.*

MALIGNANT ISCHEMIC STROKE: CLINICAL AND BIOCHEMICAL FEATURES OF DIAGNOSIS ..... 35

### Origins

*Loginova A.O., Tarlovskaya E.I., Ancigina L.N., Pimenova P.V.*

CLINICAL FEATURES OF ISCHEMIC HEART DISEASE IN PATIENTS AFTER COVID-19 INFECTION AND CORONARY ARTERY BYPASS GRAFT SURGERY ..... 46

*Samakaev A.S., Glova S.E., Khaisheva L.A., Zimoveyskaya E.E., Shlyk S.V.*

PATIENTS WITH CORONARY HEART DISEASE AND CHRONIC KIDNEY DISEASE – THE POSSIBILITY OF APPLYING CELL ADHESION MOLECULE AS A PREDICTOR OF DISEASE PROGRESSION ..... 56

*Noskova E.V., Simonova Zh.G., Balandina Yu.A.*

PHENOTYPE OF BRONCHIAL ASTHMA WITH OBESITY IN COMBINATION WITH CHRONIC CORONARY HEART DISEASE ..... 64

*Okorokova T.O., Krjuchkova O.N.*

PREDICTING OUTCOMES OF DUAL ANTIHYPERTENSIVE THERAPY ..... 73

*Belousova E.S., Mikashinovich Z.I., Vinogradova E.V., Loseva T.D.*

COMPARATIVE ANALYSIS OF METABOLIC AND STRUCTURAL CHANGES IN THE SKELETAL MUSCLES AND MYOCARDIUM OF RATS ON THE BACKGROUND OF LONG-TERM ADMINISTRATION OF SIMVASTATIN ..... 80

*Sosnina V.S., Simonova J.G.*

FEATURES OF CORONARY CALCIFICATION IN PATIENTS RECEIVING RENAL REPLACEMENT THERAPY WITH PROGRAM HEMODIALYSIS ..... 87

*Skiba T.A.*

SOME IMMUNE MECHANISMS OF INFLAMMATION IN BRONCHIAL ASTHMA COMBINED WITH TYPE 2 DIABETES MELLITUS ..... 95

*Shimokhina N.Yu., Baranovich Zh.R., Yunevich A.S., Savchenko A.A., Zimnitskaya O.V., Petrova M.M.*

THE PREVALENCE OF ANXIETY SYNDROME IN PEOPLE WITH CHRONIC NON-COMMUNICABLE DISEASES IN REAL CLINICAL PRACTICE ..... 101

*Alkhusein-Kulyaginova M.S., Arkaniya I.I., Trepel V.V., Mogushkova S.A., Kirtanasova E.Y., Dodokhova M.A., Gulyan M.V., Shpakovsky D.B., Milaeva E.R., Kotieva I.M.*

RESEARCH OF SUBCHRONIC ORAL TOXICITY AFTER THE INJECTION OF ORGANOTIN COMPOUNDS CONTAINING A FRAGMENT OF 2,6-DI-TERT-BUTYLPHENOL ..... 109

### Clinical cases

*Ligay N.A., Lankina M.S., Bagaeva I.A., Khripun A.V., Chesnikova A.I.*

MYOCARDIAL INFARCTION AS A MASK FOR CATECHOLAMINE-INDUCED CARDIOMYOPATHY AGAINST THE BACKGROUND OF PHEOCHROMOCYTOMA ..... 115

*Shatokhin Y.V., Snezhko I.V., Burnasheva E.V., Ryabikina E.V., Mordanov S.V., Matsuga A.A., Degtereva E.V.*

COMBINATION OF MYELOPROLIFERATIVE AND LYMPHOPROLIFERATIVE DISEASES: CLINICAL OBSERVATIONS ..... 122

### History overview

*Terentyev V.P., Gasanov M.Z., Kuznetsova Yu.V.*

PROFESSOR ANDREYEV NIKOLAY AGAPIEVICH: A LIFE DEVOTED TO MEDICINE (ON THE 140TH ANNIVERSARY OF THE DEATH) ..... 129

## Глубокоуважаемые коллеги!

От лица редакции рада приветствовать Вас на страницах Южно-Российского журнала терапевтической практики. В этом номере журнала представлены результаты оригинальных исследований, обзоры, разборы клинических случаев.

Надеемся, что большой интерес у читателей вызовет обзор профессора Реброва А.П., посвященный проблеме сочетания остеоартрита и сердечно-сосудистых заболеваний, в котором обсуждаются вопросы их взаимоотношений, проводится анализ возможного влияния препаратов, применяемых при лечении сердечно-сосудистых заболеваний, на развитие и прогрессирование остеоартрита.

Проблеме сочетанной патологии посвящена и статья профессора Горбань В.В. с соавторами. На основании большого количества клинических исследований в обзоре представлены данные о распространенности, особенностях патогенеза и клинических проявлений бронхиальной астмы, коморбидной с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью, отмечены трудности диагностики триггеров экстраэзофагеальных симптомов.

В статье профессора Космачевой Е.Д. с соавторами обсуждаются современные возможности улучшения прогнозирования сердечно-сосудистого риска и отдаленных исходов у пациентов с острым коронарным синдромом с использованием различных комбинаций новых сердечных биомаркеров, особое внимание уделяется растворимому белку подавления онкогенности 2 (sST2).

Учитывая актуальность проблемы ишемического инсульта, особого внимания читателей заслуживает обзор, посвященный особенностям диагностики одного из наиболее опасных его проявлений - злокачественного ишемического инсульта, приводящего к жизнеугрожающим состояниям.

На страницах журнала вашему вниманию предлагаются результаты ряда оригинальных исследований. Большой научный и практический интерес представляют статьи, посвященные изучению особенностей течения ишемической болезни сердца у пациентов, перенесших COVID-19, возможности применения молекулы клеточной адгезии как предиктора прогрессирования сердечно-сосудистых заболеваний, анализу степени коронарной кальцификации у пациентов, получающих заместительную почечную терапию программным гемодиализом, вопросам прогнозирования эффективности двойной антигипертензивной терапии, распространенности тревожного синдрома у лиц с хроническими заболеваниями, оценке эффективности и безопасности применения оловоорганических соединений в метронульном режиме химиотерапии. В ряде статей описаны клинико-патогенетические и диагностические особенности бронхиальной астмы при наличии сочетанной патологии: ожирения, хронической ишемической болезни сердца, сахарного диабета.

Традиционно в номер включены статьи с описанием сложных клинических случаев.



*Надеемся, что внимание читателей привлечет статья профессора Терентьева В.П. с соавторами, в которой описан жизненный путь знаменитого исследователя и преподавателя профессора Андреева Николая Агапиевича (к 140-летию со дня смерти). Считаем важным обращаться к опыту прошлого, который позволяет оценить настоящее и будущее.*

*Желаем приятного чтения и успехов в работе!*

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

## РАСТВОРИМЫЙ БЕЛОК ПОДАВЛЕНИЯ ОНКОГЕННОСТИ (SST2) В КАЧЕСТВЕ ВОЗМОЖНОГО БИОМАРКЕРА У ПАЦИЕНТОВ С ОСТРЫМ КОРОНАРНЫМ СИНДРОМОМ

В.И. Фетисова<sup>1,2</sup>, А.М. Намитоков<sup>1,2</sup>, И.В. Гилевич<sup>1,2</sup>, Е.Д. Космачева<sup>2</sup>

<sup>1</sup>ФГБОУ ВО Кубанский государственный медицинский университет Минздрава России, Краснодар, Россия

<sup>2</sup>ГБУЗ Научно-исследовательский институт – Краевая клиническая больница №1 им. проф. С.В. Очаповского Министерства здравоохранения Краснодарского края, Краснодар, Россия

За последние десятилетия было разработано множество прогностических инструментов, однако идентификация биомаркеров, которые могут предсказать риск острой коронарной болезни и связанных с ней осложнений, особенно сердечной недостаточности, остаётся перспективным направлением, изучение которого обеспечит понимание патофизиологии этого заболевания и определение новых целей для терапии. Одним из таких потенциальных биомаркеров является растворимый белок подавления онкогенности 2, который способен не только прогнозировать ремоделирование левого желудочка и неблагоприятный клинический исход среди пациентов с острым коронарным синдромом, но и дополнять другие, хорошо зарекомендовавшие себя сердечные биомаркеры, такие как натрийуретические пептиды и сердечные тропонины. В то же время, если в патогенез острой коронарной болезни вовлечён ряд отдельных, но часто сходящихся путей, то мультимаркерные подходы с различными комбинациями новых сердечных биомаркеров и их постоянная оценка, вероятно, улучшит прогнозирование сердечного риска и отдаленных исходов.

**Ключевые слова:** биомаркер, растворимый белок подавления онкогенности 2, sST2, острый коронарный синдром, ремоделирование миокарда.

**Для цитирования:** Фетисова В.И., Намитоков А.М., Гилевич И.В., Космачева Е.Д. Растворимый белок подавления онкогенности (sST2) в качестве возможного биомаркера у пациентов с острым коронарным синдромом. *Южно-Российский журнал терапевтической практики*. 2023;4(2):7-17. DOI: 10.21886/2712-8156-2023-4-2-7-17

**Контактное лицо:** Валерия Игоревна Фетисова, fetisovavi22@gmail.com.

## SOLUBLE TUMORIGENICITY SUPPRESSION PROTEIN (SST2) AS A POSSIBLE BIOMARKER IN PATIENTS WITH ACUTE CORONARY SYNDROME

V.I. Fetisova<sup>1,2</sup>, A.M. Namitokov<sup>1,2</sup>, I.V. Gilevich<sup>1,2</sup>, E.D. Kosmacheva<sup>2</sup>

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

<sup>2</sup>S. V. Ochapovsky Regional Clinical Hospital №1, Krasnodar, Russia

Many prognostic tools have been developed over the past decades, however, the identification of biomarkers that can predict the risk of acute coronary disease and its associated complications, especially heart failure, remains a promising direction, the study of which will provide understanding of the pathophysiology of this disease and identify new targets for therapy. One such potential biomarker is soluble suppression of tumorigenicity 2, which is able not only to predict left ventricular remodeling and poor clinical outcome among patients with acute coronary syndrome, but also to complement other well-established cardiac biomarkers such as natriuretic peptides and cardiac troponins. At the same time, if a number of separate but often converging pathways are involved in the pathogenesis of acute coronary disease, then multimarker approaches with various combinations of new cardiac biomarkers and their continuous assessment are likely to improve the prediction of cardiac risk and long-term outcomes.

**Keywords:** biomarker, soluble suppression of tumorigenicity 2, sST2, acute coronary syndrome, myocardial remodeling.

**For citation:** Fetisova V.I., Namitokov A.M., Gilevich I.V., Kosmacheva E.D. Soluble tumorigenicity suppression protein (sST2) as a possible biomarker in patients with acute coronary syndrome. *South Russian Journal of Therapeutic Practice*. 2023;4(2):7-17. DOI: 10.21886/2712-8156-2023-4-2-7-17

**Corresponding author:** Valeria I. Fetisova, fetisovavi22@gmail.com.



## Введение

Выявление групп повышенного риска сердечно-сосудистых заболеваний, требующих более интенсивной профилактики и лечения, стало возможным благодаря использованию биомаркеров [1, 2]. Понимание патофизиологии сердечно-сосудистых заболеваний позволяет выявлять потенциально новые биомаркеры, которые помогут клиницистам в стратификации риска определенных групп пациентов и обеспечат персонализированный подход.

На сегодняшний день у пациентов с острым коронарным синдромом (ОКС) хорошо известна прогностическая значимость некоторых клинических маркеров, актуальность измерения которых регламентируется рекомендациями по диагностике и лечению этого состояния. Однако продолжающиеся исследования подчеркивают важность новых биомаркеров сердечного фиброза и ремоделирования. Одним из перспективных биомаркеров этого направления является растворимый белок подавления онкогенности 2 (sST2). Предыдущие исследования показали, что sST2 связан с тяжестью и прогнозом сердечной недостаточности (СН) [3, 4, 5]. Эти и другие открытия стали основными в начале изучения роли sST в прогнозировании кардиальных событий. В рекомендациях 2013 г. СН Американской ассоциации сердца и Американского колледжа кардиологов, помимо мозгового натриуретического пептида (BNP) и тропонина, рекомендовано определение sST2 (IIb) в качестве предикторов неблагоприятного прогноза [6]. В выпущенном спустя 8 лет экспертном консенсусе по лечению сердечной недостаточности упоминания о возможности использования этого биомаркера уже нет [7], но интерес среди исследователей к этому биомаркеру не угасает, объясняя это неоднозначными результатами и не до конца изученными молекулярными механизмами продукции sST2. Возможно, что экспрессия sST2 при механическом стрессе позволяет рассматривать его как инструмент стратификации риска у пациентов с ОКС, а также использовать как маркер многососудистого поражения. Большое количество sST2 связывается со свободным интерлейкином-33 (IL-33) во внеклеточной жидкости, что эффективно снижает связывание трансмембранной формы белка подавления онкогенности 2 (ST2L) с IL-33, а благодаря протеомике стало возможным в качестве мишени лечения воздействовать на сигнальный путь IL-33/ST2L, тем самым усиливая его кардиопротективные эффекты. Не до конца изучена корреляция нового биомаркера с традиционными, таким как N-терминальный фрагмент предшественника мозгового натриу-

ретического пептида (NT-proBNP). В частности неясно, предлагают ли они взаимодополняющие представления о патофизиологии сердечно-сосудистой системы или они просто дублируют друг друга. Возможно, требуются дальнейшие исследования, требующие подтверждения роли этого маркера в диагностике и/или прогнозировании болезней сердечно-сосудистой системы.

## Патофизиология

В 1989 г. двумя независимыми лабораториями был открыт белок подавления онкогенности (ST2) [8, 9]. Из определения «подавление онкогенеза» вытекает гипотеза, что этот белок способен тормозить неконтролируемую клеточную пролиферацию. Длительное время эта гипотеза ждала своего подтверждения, и только в 2002 г. Weinberg et al. [10] проанализировали экспрессию 7000 генов в кардиомиоцитах и обнаружили, что концентрация ST2 заметно растёт в ответ на механическую нагрузку. Сам белок ST2 имеет структурное сходство и является членом семейства IL-1, представляя собой рецептор воспалительного цитокина IL-33 [10]. Он имеет две формы: трансмембранную форму (ST2-лиганд, или ST2L) и растворимую или циркулирующую форму (sST2), которая в литературе иногда переводится как растворимый белок подавления онкогенности 2 (sST2) [11]. ST2L представляет собой рецептор, экспрессируемый на плазматической мембране кардиомиоцитов и фибробластов, содержащий внеклеточный домен и 3 связанных иммуноглобулиноподобных основания, трансмембранный сегмент и внутриклеточный цитоплазматический домен рецептора Toll/IL-1. SST2 является циркулирующей формой этого рецептора, у которого отсутствуют трансмембранный и цитоплазматический домены и который действует как рецептор-приманка для IL-33. Цитокин IL-33 в основном экспрессируется стромальными клетками (фибробластами, гладкомышечными, эпителиальными и эндотелиальными клетками). При связывании ST2L с IL-33 происходит стимуляция иммунного ответа Т-хелперов 2 (Th2) и активация кардиопротективных эффектов, таких как предотвращение гипертрофии миокарда и фиброза кардиомиоцитов [12]. Растворимый же белок подавления онкогенности 2 может связываться с IL-33 и блокировать связывание IL-33 и ST2L, тем самым ослабляя сердечно-сосудистую защиту сигнального пути IL-33/ST2L [12, 13] (рис 1).

В то время как ST2L непрерывно экспрессируется в кроветворных клетках, экспрессия sST2

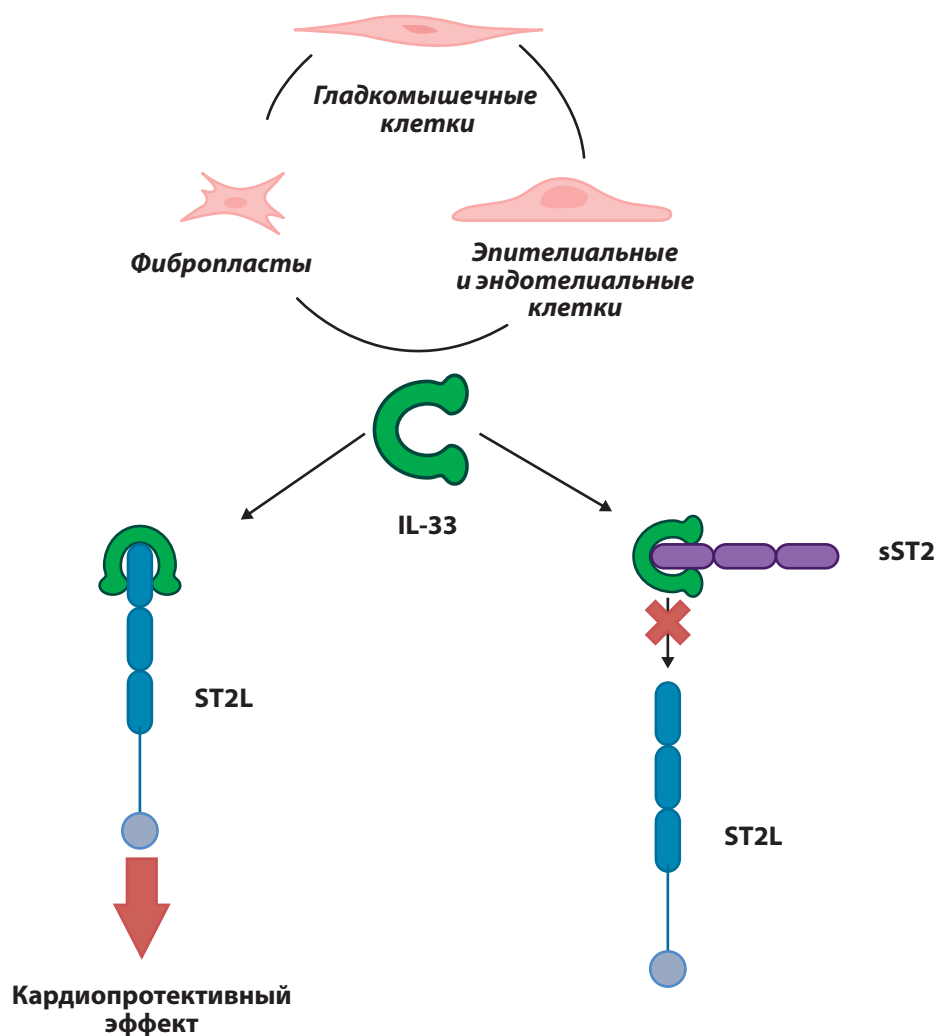


Рисунок 1. Схематическое изображение сигнального пути IL-33/ST2L. IL-33 оказывает свое биологическое действие, когда связывается с изоформой ST2L. sST2 действует как рецептор-приманка, предотвращая эффекты передачи сигналов IL-33/ST2L.

в значительной степени индуцируется в ответ на механическое растяжение, воспаление и фиброз [14,15]. Растворимая форма циркулирует также в физиологических условиях, однако при патологических состояниях может происходить избыточное связывание с IL-33, тем самым снижается её кардиопротективная роль. Избыточная концентрация этого рецептора может служить неинвазивным диагностическим и прогностическим маркером при онкологических процессах [16–18], заболеваниях, связанных с реакцией Th2 (астма, ревматоидный артрит, легочный фиброз) [19, 20], у пациентов, находящихся в сепсисе [21, 22], а также при прогрессировании сердечной недостаточности, ремоделировании миокарда [10, 23]. Несмотря на участие sST2 в патофизиологии ряда заболеваний, продолжают исследования, сосредоточенные на кардиальной патологии, особенно сердечной недостаточности.

Впервые участие рецептора sST2 в острой реакции миокарда при перевязки коронарной артерии у мышей было описано в 2002 г. Weiberg E.O. et al. Было выявлено, что уровень sST2 у людей в конце 1-х суток после острого инфаркта миокарда (ИМ) положительно коррелирует с повышением креатинкиназы ( $r=0,41$ ,  $p<0,001$ ) и отрицательно с фракцией выброса (ФВ) ( $p=0,02$ ) [10]. Дальнейшее изучение sST2 показало, что он экспрессируется кардиомиоцитами, фибробластами и эндотелиальными клетками у пациентов с острым ИМ и СН в ответ на воспалительный стимул [24–26]. Основным источником циркулирующего sST2 у пациентов с СН полностью не установлен, хотя экстракардиальная продукция преобладает: уровни sST2 при СН на 10% выше в периферической венозной крови по сравнению с коронарным синусом [27]. Всё это требует дальнейшего поиска по выявлению любого ис-

точника и/или молекулярного механизма, вовлеченного в местную и системную продукцию sST2.

### sST2 и ремоделирование миокарда

Ремоделирование миокарда определяется как изменение размеров, формы и функции сердечной ткани, вызванные главным образом поражением сердца. Эти изменения влияют на молекулярную, клеточную и интерстициальную структуры сердца, а также на экспрессию генома. Механизм патологического ремоделирования основан на трёх основных паттернах: концентрическом, эксцентрическом и постинфарктном ремоделировании. Ключевым событием вследствие острого ИМ является фиброз, что позволяет рассматривать sST2 как потенциальный предиктор ремоделирования левого желудочка (ЛЖ), так как его концентрация в пять раз выше в фибробластах миокарда, чем в кардиомиоцитах [25, 28]. Таким образом, на ранней стадии острого ИМ взрывную продукцию sST2, отражающего активацию фибробластов, можно считать многообещающим биомаркером для прогнозирования клинической СН в будущем у пациентов с ишемией миокарда. Группа исследователей предложила стратифицировать пациентов с острым ИМ на 3 группы на основе ранних значений sST2 ( $0 < \text{sST2} \leq 37$  нг/мл;  $37 < \text{sST2} \leq 72,3$  нг/мл;  $\text{sST2} > 72,3$  нг/мл) [29]. Пациенты с ИМ и  $\text{sST2} > 72,3$  нг/мл были подвержены значительной активации нейрогормональных и профибротических путей, что вызывало значительное увеличение риска неблагоприятного ремоделирования миокарда и СН. Все эти знания могут быть направлены на персонализацию лечения и подбора препаратов с наиболее выраженным антипролиферативным эффектом у данной группы пациентов. Само по себе повышение уровня sST2 ( $\geq 35,0$  нг/мл), взятого сразу после инфаркта миокарда, не является предиктором снижения ФВ ЛЖ или увеличения размера инфаркта ( $p=0,2$  и  $p=0,53$  соответственно) [30]. Совершено другие тенденции прослеживаются, если оценивать sST2 и параметры, указывающие на неблагоприятное ремоделирование миокарда у пациентов в результате острого ИМ. Особого внимания заслуживают пациенты с микрососудистой обструкцией, которые в большей степени подвержены изменению архитектоники сердечной мышцы в постинфарктном периоде [31], и именно в этой популяции отслеживается наибольшая концентрация sST2 [32]. Если

использовать в качестве критерия ремоделирования ЛЖ увеличение конечного диастолического объёма (КДО) ЛЖ и/или конечного систолического объёма (КСО) ЛЖ через 6 месяцев от даты острого события на 10% [33] или 20% [34], то прослеживается тенденция к способности sST2 прогнозировать ремоделирование ЛЖ (AUC=0,672; 95% ДИ: 0,523–0,799;  $P = 0,0344$  и AUC = 0,8; 95% ДИ: 0,5–0,9;  $P = 0,002$  соответственно). Обращает на себя внимание то, что повышенный уровень sST2 в этих двух исследованиях показал лучшую корреляцию с ремоделированием ЛЖ, чем N-терминальный фрагмент предшественника мозгового натрийуретического пептида (NT-proBNP), который реагирует на гемодинамический стресс в жизнеспособном миокарде [33, 34].

Исследования в этой области не прекращаются, и уже в недавнем наблюдении S. Park et al. были получены противоречивые результаты в способности sST2 прогнозировать неблагоприятное ремоделирование ЛЖ у пациентов с ОКС, подвергшимся ЧКВ. Авторы отметили, что исходно уровень sST2 был выше у пациентов без неблагоприятного ремоделирования (32,05 нг/мл против 23,5 нг/мл,  $p < 0,001$ ), объясняя это тем, что в этой группе чаще назначались ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ) /блокаторы рецепторов ангиотензина II (БРАП) ( $p < 0,001$ ). Однако в течение трёхмесячного периода наблюдения была обнаружена значительная корреляция между sST2 и индексом КДО ЛЖ/КСО ЛЖ ( $r = 0,649$ ;  $p < 0,001$ ,  $r = 0,618$ ;  $p < 0,001$  соответственно), но не в изменениях ФВ ЛЖ ( $r = -0,132$ ,  $p = 0,204$ ), что также было отражено в более ранних исследованиях. Определяющим фактором ремоделирования ЛЖ после ОКС послужила разница между исходным уровнем sST2 и трёхмесячным, что отразил многофакторный анализ (отношение шансов (ОШ) 1,24; 95% ДИ: 1,09–1,41;  $p = 0,001$ ) [35].

### sST2 и прогноз неблагоприятных событий у пациентов с ОКС

Возможность sST2 прогнозировать неблагоприятный исход и смертность, в том числе от сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), у пациентов с ОКС стали активно изучать с 2008 г. Недостатками первых исследований явилось использование разных тест-систем, а также отсутствие единого нижнего порога для определения биомаркера. Ещё одной особенностью ранних исследований было то, что оценивался не отдельно sST2, а полностью белок ST2, который включает как трансмембранную, так и



растворимую формы. Eggers et al. указывают, что ST2 не зависит от сопутствующих ССЗ или факторов риска, включая возраст, диабет или функцию почек, и может быть использован в качестве предиктора летального исхода в течение года у пациентов с инфарктом миокарда без подъёма сегмента ST (ИМбпST) (ОШ 2,3; 95% ДИ: 1,1–4,6;  $p = 0,03$ ). Однако после дополнительной поправки на биомаркеры, такие как BNP, он теряет свой прогностический потенциал [36]. Несколько позже коллектив авторов целенаправленно исследовал растворимую форму ST2 у пациентов с острой СН [37]. Так же, как и в предыдущем исследовании, sST2 был связан с высоким риском шестимесячной смертности или повторной госпитализации, при этом sST2 и BNP имели схожие значения, но опять же наилучшее значение было достигнуто при совместном использовании двух биомаркеров [37].

Sabatine et al., проведя серию исследований, измеряли как основной белок ST2, так и его растворимую форму на исходном уровне у пациентов с инфарктом миокарда с подъёмом сегмента ST (ИМпST), включённых в исследования CLARITY-TIMI 28 (Clopidogrel as Adjunctive Reperfusion Therapy – Thrombolysis in Myocardial Infarction 28), TIMI 14 (Thrombolysis In Myocardial Infarction 14) и ENTIRE-TIMI 23 (Enoxaparin and TNK-tPA With or Without GPIIb/IIIa Inhibitor as Reperfusion Strategy in STEMI -TIMI 23). Они обнаружили, что повышенное значение ST2 было сильным предиктором неблагоприятного исхода и смерти от ССЗ или СН до 30 дней (95% ДИ: 1,67–3,53;  $p < 0,001$ ), при этом значения sST2 имели прогностическую ценность, не зависящую от традиционных лабораторных биомаркеров, таких как NT-proBNP [38]. Прогностическая роль в отношении смертности сохранялась и через 30 дней (ОШ 1,77; 95% ДИ: 1,01–3,12;  $p = 0,047$ ), при этом повышение sST2 наблюдалось в течение первых суток и было максимальным через 12 часов, но даже после 12 часов уровни ST2 были независимо связаны со смертностью пациентов через 30 дней ( $p < 0,001$ ) [39]. В более поздних исследованиях, когда в качестве реперфузионной терапии пациентам с ИМпST применялось первичное ЧКВ, также было отмечено, что повышенный базовый уровень sST2 ( $\geq 58,7$  нг/мл) может быть полезен для прогнозирования серьёзных неблагоприятных сердечно-сосудистых событий (MACE), особенно смертности (ОШ: 5,01; 95% ДИ: 1,02–16,30;  $p = 0,048$ ) [40].

Прогностическая роль sST2 также была отражена Kohli P. et al. у 6560 пациентов с ИМбпST после тромболитической терапии (ТЛТ) в рамках плацебо-контролируемого исследования MERLIN-TIMI 36 (Metabolic Efficiency With Rano-

lazine for Less Ischemia in the Non-ST-Elevation Acute Coronary Syndrome Thrombolysis in Myocardial Infarction 36). Кроме того, пациенты с исходным значением sST2  $> 35$  нг/л имели более высокий риск возникновения или ухудшения СН (ОШ 3,03; 95% ДИ: 1,98–4,64;  $p < 0,001$ ) и сердечно-сосудистых заболеваний (ОШ 1,96; 95% ДИ: 1,40–2,74;  $p < 0,001$ ), начиная с 30-го дня. Такая прогностическая тенденция риска ССЗ или СН через 30 дней и 1 года сохранялась при добавлении в модель других биомаркеров, таких как сердечный тропонин и BNP (ОШ 1,67; 95% ДИ: 1,32–2,11;  $p < 0,0001$  через 30 дней и ОШ 1,67; 95% ДИ: 1,32–2,11;  $p < 0,0001$  через 1 год) [41]. В более поздних исследованиях среди пациентов с ИМбпST после ЧКВ практически схожее пороговое значение sST2 ( $> 34,2$  нг/мл) также имело хороший прогностический потенциал в течение 1 года (площадь под кривой (AUC) 0,84; 95% ДИ: 0,75–0,93;  $p < 0,001$ ) с чувствительностью 72% и специфичностью 84% и независимо предсказывало серьёзные сердечно-сосудистые и цереброваскулярные события (MACE) (отношение угроз (ОУ) 10,22; 95% ДИ: 4,05–25,7;  $p < 0,001$ ) [42].

Эффективность мультимаркерной стратегии, сочетающей sST2, NT-proBNP и шкалу риска Global Registry of Acute Coronary Events (GRACE), для прогнозирования смертности на 30-й день, в сравнении с использованием только одного маркера ( $p = 0,01$ ) среди 677 пациентов, поступивших в отделение кардиореанимации, была отражена в работе Dhillon et al. Кровь у исследуемых брали на 3–5-е сутки после индексного события, а прогностическая ценность сохранялась в течение 1 года и более [43]. Достаточно сочетание как минимум двух маркеров (sST2 и NT-proBNP), чтобы повысить их диагностическую значимость в развитии ранних осложнений в период индексной госпитализации у пациентов с ИМпST, перенесших первичное ЧКВ (AUC 0,89; ОШ 1,92; 95% ДИ: 1,7–3,2;  $P = 0,004$ ) [44]. Также в долгосрочной перспективе их сочетание (среднее значение sST2  $> 75,8$  нг/мл; ОУ 2,098; 95% ДИ 1,008–4,367;  $p = 0,048$  и среднее значение NT-proBNP  $> 400$  пг/мл; ОУ 2,606; 95% ДИ: 1,086–6,257;  $p = 0,032$  соответственно) независимо предсказывало MACE в течение года (ОУ 7,93; 95% ДИ: 2,97–20,38;  $p < 0,001$ ) [45].

В указанных публикациях прослеживается только положительная роль диагностической ценности sST2 у пациентов с ОКС, что подтверждает опубликованный метаанализ 2020 г., который включал оценку долгосрочного прогноза у пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС) с помощью растворимого белка подавления онкогенности 2. Всего было проанализировано 22 статьи, среди которых 17 — с ОКС.



В этом исследовании повышенные исходные уровни sST2 у пациентов с ИБС были положительно связаны с более высоким долгосрочным риском МАСЕ (ОУ: 1,42; 95% ДИ: 1,09–1,76), смертностью от всех причин (ОУ: 2,00; 95% ДИ: 1,54–2,46), сердечно-сосудистой смертью (ОУ: 1,42; 95% ДИ: 1,15–1,68) и СН (ОУ: 2,41; 95% ДИ: 1,87–2,94), но не ИМ (ОУ: 1,15; 95% ДИ: -0,73–3,04). Более того, анализ подгрупп показал, что прогностическая ценность sST2 не была подтверждена в когорте без ОКС (ОУ: 1,09, 95% ДИ: 0,87–1,30) [46].

Похожие результаты были получены в другом метаанализе, где оценивалось прогностическое значение концентрации sST2 для смертности от всех причин, СН и МАСЕ в течение 1 месяца после госпитализации и во время последующего наблюдения. Сроки наблюдения варьировались от 1 месяца до 5 лет. Более высокая исходная концентрация sST2 в качестве непрерывных переменных предсказывает повышенный риск смертности от всех причин (относительный риск (ОР): 3,16,  $p = 0,002$ ), случаев СН (ОР: 1,48,  $p < 0,001$ ) и МАСЕ (ОР: 1,47,  $p < 0,001$ ) в течение 1 месяца после госпитализации. Кроме того, более высокая исходная концентрация sST2 в качестве непрерывных переменных предсказывает повышенный риск смертности от всех причин (ОР: 2,20,  $p < 0,001$ ), событий СН (ОР: 1,39,  $p < 0,001$ ) и МАСЕ (ОР: 1,53,  $p < 0,001$ ) [47].

Однако в июле 2021 г. был опубликован крупный метаанализ 16 исследований с противоречивыми результатами в отношении диагностической ценности sST2 при ССЗ. В результате не было получено статистических различий в уровнях sST2 в сыворотке между группами ИМ и ИБС по сравнению с соответствующими контрольными группами (95% ДИ: 0,00–1,16;  $p = 0,05$  и 95% ДИ: -0,22–0,55;  $p = 0,40$  соответственно). Возможно, повышение значимого уровня исследуемого биомаркера у пациентов с острым ИМ не наблюдалось по двум причинам. Первая причина — взятие образцов крови вскоре после острого события, а процессы ремоделирования, происходящие после ИМ, начинаются по прошествии 72 часов [48]. Вторая — использование разных тест-систем, что может вызвать значительную неоднородность и ослабить статистическую мощность метаанализа [49].

Несколько позже был опубликован другой метаанализ 77 исследований (62075 участников), оценивающий роль циркулирующего IL-33 и/или sST2 при ССЗ, таких как инсульт, ИМ, СН, фибрилляция предсердий, ИБС и артериальная гипертензия. Так же, как и в предыдущем метаанализе, не было выявлено различий в уровнях sST2 у пациентов с ИБС по сравнению с контрольной группой: стандартизованное среднее

различие (SMD) 0,033; 95% ДИ: -0,197–0,264;  $p = 0,778$ ,  $I^2 = 16,127$ . Но при анализе исследований с ОКС (общий размер выборки — 1153) было установлено, что у данных пациентов был более высокий уровень sST2 по сравнению с контрольной группой: SMD 0,92; 95% ДИ: 0,632–1,208;  $p < 0,0001$ ,  $I^2 = 77,797$ . Также растворимый ST2 имел более сильную связь с риском смертности от всех причин при ОКС (ОУ 2,207; 95% ДИ: 1,160–4,198;  $p = 0,016$ ,  $I^2 = 95,661$ ), чем при СН (ОУ 1,425; 95% ДИ 1,268–1,601;  $p < 0,0001$ ,  $I^2 = 92,276$ ) [50]. В опубликованном авторами документе не указывается, какие тест-системы были использованы в исследованиях и на какой день проводился забор крови у пациентов с ОКС для определения уровня sST2. Также авторы отметили, что большинство исследований имело высокую гетерогенность (значение  $I^2$  более 50%).

В настоящее время уделяется большое внимание именно серийному изучению динамики sST2. Так в 2022 г. были опубликованы результаты исследования случай-контроль, проведённого в Нидерландах на базе отделения кардиологии университетского медицинского центра Гронингена. Особенностью исследования явилось серийное (в среднем 8 серийных образцов) изучение динамики sST2 у пациентов, поступивших по поводу ОКС. Конечными точками были повторный ОКС или сердечно-сосудистая смерть. Всего в исследование было включено 174 пациента, среди которых у 36 были достигнуты конечные точки. В результате проведённого исследования было показано, что пациенты с постоянно повышенными концентрациями sST2 имеют более высокий риск фатального или нефатального повторного ОКС в течение одного года наблюдения ( $p = 0,052$  среднее значение 33,7 нг/мл против 29,6 нг/мл) [51].

### **sST2 и прогноз неблагоприятных событий у пациентов с ОКС и сопутствующей патологией**

Как уже было ранее отмечено, ST2 не является полностью кардиоспецифическим маркером, его концентрация возрастает при воспалительных и инфекционных заболеваниях, а также при онкопатологии [52], что ограничивает его прогностический потенциал у определенной категории пациентов. На сегодняшний день имеются данные, что высокий уровень sST2 является предиктором МАСЕ, включающей смертность, повторную госпитализацию, нестабильную стенокардию, повторный ИМ и инсульт у пациентов с ОКС в независимости от наличия сахарного диабета (ОУ 5,8;  $p = 0,032$ ). Пациен-

ты с ОКС без упоминания о сахарном диабете с высоким уровнем sST2 имели более низкую выживаемость (MACE ( $p=0,004$ )) и смертность ( $p=0,016$ ). Пациенты с ОКС, страдающие сахарным диабетом с повышенным уровнем sST2, также продемонстрировали более низкую выживаемость (MACE ( $p=0,006$ )) и смертность ( $p=0,048$ ) [53]. Имеется тенденция к более высоким значениям sST2 среди пожилых пациентов (ОУ 0,107; 95% ДИ: 0,012–0,969;  $p=0,047$ ) [54]. Это противоречит ранее опубликованным результатам — отсутствию связи между степенью повышения sST2 и возрастом, индексом массы тела, уровнем гемоглобина, наличия фибрилляции предсердий [55]. Всё это оставляет актуальным дальнейшее изучение роли сопутствующей патологии и других факторов на уровень sST2 в сыворотке крови.

### **sST2 как маркер многососудистого поражения и возможных осложнений ЧКВ**

Маркер sST2, имея высокую корреляцию с маркерами хронического воспаления (hs-CRP и IL-6), может отражать наличие хронического воспаления в патофизиологии атеросклероза [56]. Означает ли это наличие корреляции между уровнем изучаемого биомаркера и многососудистым поражением или нестабильностью атеросклеротической бляшки? Для того, чтобы ответить на этот вопрос, исследования в этой области продолжаются, а результаты не всегда однозначны.

Недавнее исследование, проведенное Zhang et al., продемонстрировало, что у пациентов с ОКС уровни sST2 в сыворотке были выше, чем у пациентов со стабильной стенокардией ( $21,657 \pm 12,786$  и  $17,330 \pm 7,232$  соответственно,  $p=0,013$ ), в то же время не было обнаружено корреляционных связей между sST2 и тяжестью стеноза, измеренного по шкале Gensini, что позволяет предположить потенциальную связь sST2 с нестабильностью атеросклеротической бляшки [57]. В более ранних исследованиях Dieplinger et al. также пришли к выводу, что уровни sST2 не связаны с ангиографической тяжестью стеноза коронарных артерий [58].

Тогда Luo et al. дополнительно исследовали корреляцию между уровнем sST2 в сыворотке и уязвимостью коронарных бляшек путём оценки их компонентов у пациентов с ИМбпСТ или нестабильной стенокардией с помощью стандартной коронарной компьютерной томографической ангиографии (ККТ) и коронарной ангиографии. Для количественного определения коронарных бляшек использовали полуавтоматическое программное обеспечение (QAngioCT, Medis). Корреляционный анализ показал, что уровни sST2 в сыворотке положительно коррелировали с объёмом некротического ядра ( $r=0,323$ ,  $P<0,001$ ), но отрицательно коррелировали с плотным кальцием ( $r=-0,208$ ,  $P=0,007$ ). Кроме того, у пациентов с точечной кальцификацией бляшек уровни sST2 в сыворотке были выше, чем у пациентов с крупной кальцификацией ( $26,06 \pm 16,54$  против  $17,55 \pm 7,65$  нг/мл,  $P=0,002$ ). Таким образом, высокий уровень sST2 в сыворотке коррелировал с уязвимостью бляшек [59].

В 2019 г. впервые стали обсуждать возможности sST2 в прогнозировании осложнений у пациентов с ИМ после ЧКВ. Одним из таких осложнений является феномен невосстановленного кровотока («no-reflow»), который является независимым предиктором неблагоприятного прогноза, в том числе летального исхода. Этиология этого феномена обусловлена множественными факторами, включая эндотелиальное повреждение микроциркуляторного русла во время реперфузии. Этот феномен был обнаружен среди пациентов с ИМбпСТ после эндоваскулярного лечения в группе с исходным sST2  $> 27,8$  нг/мл (AUC, 0,662; 95% ДИ: 0,53–0,79;  $p=0,015$ ) с чувствительностью 66,7% и специфичностью 65,2%, что сохраняется после корректировки смешанных факторов (ОШ 3,802; 95% ДИ: 1,03–14,11;  $P=0,046$ ) [42]. Аналогичные результаты можно наблюдать среди пациентов с ИМпСТ после ЧКВ, при этом более низкое пороговое значение sST2 (11,6 нг/мл) ассоциировалось с феноменом «no-reflow» ( $14,2 \pm 4,6$  против  $11,3 \pm 5,0$ ,  $p=0,003$ ). После корректировки смешанных факторов было обнаружено, что нахождение в группе с повышенным уровнем sST2 было одним из независимых предикторов «no-reflow» (ОШ 2,741; 95% ДИ: 1,433–5,244;  $p=0,002$ ) [60].

### **sST2 и возможности патогенетического лечения**

Среди возможных перспектив можно говорить о модуляции лекарственными препаратами сигнального пути интерлейкина (IL)-1 $\beta$  и IL-33/sST2. IL-1 $\beta$  может индуцировать экспрессию sST2, ускоряя прогрессирование сердечной недостаточности после острого ИМ. Учёные в экспериментальных исследованиях используют препараты, которые снижают уровни sST2, тем самым подавляя фиброз в миокарде. Так, в двух независимых экспериментальных исследованиях было выявлено, что антагонисты минералокортикоидных рецепторов (АМКР) могут улучшать

функцию ЛЖ за счёт снижения экспрессии IL-1 $\beta$  и sST2 [61], а также усиления передачи сигналов IL-33/ST2 с более низкой экспрессией sST2 [62]. Одной из особенностей АМКР является то, что они не влияют на активацию IL-33 [62], тем самым не препятствуя кардиопротективной функции IL-33/ST2L. На сегодняшний день отсутствуют клинические исследования, и мы можем только предполагать благоприятную роль АМКР. Результаты ретроспективных исследований, подтверждают, что среди пациентов, получающих лечение СН такими препаратами, как иАПФ, БРА, бета-блокаторами, а также АМКР, обнаруживаются более низкие концентрации sST2 [63, 64]. Среди пациентов с изначально повышенной концентрацией sST2, терапия титрования до максимально допустимых доз бета-блокаторами благоприятно отразилась на показателях смертности [65]. Необходимы дальнейшие исследования в этой области, для подтверждения клинического использования sST2 в терапии, адаптированной к биомаркерам.

### Заключение

Таким образом, можно говорить о том, что как базовое, так и серийное повышение sST2 является предиктором неблагоприятных исходов среди пациентов с ОКС и способно прогнозировать ремоделирование ЛЖ среди таких пациентов. Ознакомившись с проведёнными исследованиями, можно предположить, что sST2 способен дополнительно отражать воспаление, фиброз и ремоделирование миокарда, вероятно, посредством путей, отличных от тех, которые обнаруживаются стандартными маркерами. Тем не менее, необходимо провести крупномасштабные исследования для сравнения sST2 с другими биомаркерами, выявить взаимодополняющие биомаркеры, способные в большей степени определить прогноз среди таких пациентов.

На сегодняшний день так и не определено точное пороговое значение sST2 у пациентов с ОКС, так как в большинстве исследований используется рекомендуемое значение для паци-

ентов с СН — 35 нг/мл (чувствительность — 72%, специфичность — 84%). Поэтому вопрос о том, можем ли мы применять 35 нг/мл в качестве оптимальной стратификации риска для пациентов с ОКС, является направлением для дальнейшего изучения.

Бесспорно, важным остаётся необходимость использования единых тест-систем для определения sST2 в сыворотке крови с целью сопоставления полученных результатов и применения их на практике. Кроме того, так и не определён оптимальный временной вариант для взятия анализов у пациентов с ОКС, что создаёт трудности в интерпретации полученных результатов и сравнении уже имеющихся исследований.

Если говорить о возможности использования sST2 как маркера нестабильности атеросклеротической бляшки, то тут не было получено однозначных результатов. Luo et al. рассматривают sST2, как важный воспалительный фактор, который оказывает провоспалительное действие и регулирует патогенез атеросклероза, особенно формирование некротического ядра, которое, в свою очередь, тесно коррелирует с уязвимостью бляшек. Однако исследование имело некоторые ограничения. Во-первых, оно носило наблюдательный характер и проводилось в одном центре. Во-вторых, анализировались только суррогатные, а не клинические конечные точки из-за относительно небольшого размера выборки. Таким образом, патофизиологические эффекты sST2 на уязвимость бляшек остаются в значительной степени неизвестными, что требует дальнейших исследований.

Неоднократное упоминание, что уровень sST2 подвержен динамическому уменьшению в ответ на патогенетическое лечение сердечной недостаточности, заставляет задуматься о возможности использования этого биомаркера в качестве руководства по лечению СН, но на сегодняшний день, накопленный опыт достаточно мал и требует дальнейших исследований в этой области.

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

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

### Список литературы

1. Lippi G, Franchini M, Cervellin G. Diagnosis and management of ischemic heart disease. *Semin Thromb Hemost.* 2013;39(2):202-13. doi: 10.1055/s-0032-1333543
2. Cervellin G, Mattiuzzi C, Bovo C, Lippi G. Diagnostic algorithms for acute coronary syndrome-is one better than another? *Ann Transl Med.* 2016;4(10):193. doi: 10.21037/atm.2016.05.16
3. Manzano-Fernández S., Mueller T., Pascual-Figal D., Truong QA, Januzzi JL. Usefulness of soluble concentrations of interleukin family member ST2 as predictor of mortality in patients with acutely decompensated heart failure relative to left ventricular ejection fraction. *Am J Cardiol.* 2011;107(2):259-67. doi: 10.1016/j.amjcard.2010.09.011
4. Weinberg EO, Shimp M, Hurwitz S, Tominaga S, Rouleau JL, Lee RT. Identification of serum soluble ST2 receptor as a novel heart failure biomarker. *Circulation.* 2003;107(5):721-6. doi: 10.1161/01.cir.0000047274.66749.fe



5. Rehman SU, Mueller T, Januzzi JL Jr. Characteristics of the novel interleukin family biomarker ST2 in patients with acute heart failure. *J Am Coll Cardiol*. 2008;52(18):1458-65. doi: 10.1016/j.jacc.2008.07.042
6. Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B, Butler J, Casey DE Jr, et al. 2017 ACC/AHA/HFSA Focused Update of the 2013 ACCF/AHA Guideline for the Management of Heart Failure: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Failure Society of America. *Circulation*. 2017;136(6):e137-e161. doi: 10.1161/CIR.0000000000000509
7. Writing Committee, Maddox TM, Januzzi JL Jr, Allen LA, Breathett K, et al. 2021 Update to the 2017 ACC Expert Consensus Decision Pathway for Optimization of Heart Failure Treatment: Answers to 10 Pivotal Issues About Heart Failure With Reduced Ejection Fraction: A Report of the American College of Cardiology Solution Set Oversight Committee. *J Am Coll Cardiol*. 2021;77(6):772-810. doi: 10.1016/j.jacc.2020.11.022
8. Tominaga S. A putative protein of a growth specific cDNA from BALB/c-3T3 cells is highly similar to the extracellular portion of mouse interleukin 1 receptor. *FEBS Lett*. 1989;258(2):301-4. doi: 10.1016/0014-5793(89)81679-5
9. Werenskiold AK, Hoffmann S, Klemenz R. Induction of a mitogen-responsive gene after expression of the Ha-ras oncogene in NIH 3T3 fibroblasts. *Mol Cell Biol*. 1989;9(11):5207-14. doi: 10.1128/mcb.9.11.5207-5214.1989
10. Weinberg EO, Shimp M, De Keulenaer GW, MacGillivray C, Tominaga S, Solomon SD, et al. Expression and regulation of ST2, an interleukin-1 receptor family member, in cardiomyocytes and myocardial infarction. *Circulation*. 2002;106(23):2961-6. doi: 10.1161/01.cir.0000038705.69871.d9
11. Iwahana H, Yanagisawa K, Ito-Kosaka A, Kuroiwa K, Tago K, Komatsu N, et al. Different promoter usage and multiple transcription initiation sites of the interleukin-1 receptor-related human ST2 gene in UT-7 and TM12 cells. *Eur J Biochem*. 1999;264(2):397-406. doi: 10.1046/j.1432-1327.1999.00615.x
12. Kakkar R, Lee RT. The IL-33/ST2 pathway: therapeutic target and novel biomarker. *Nat Rev Drug Discov*. 2008;7(10):827-40. doi: 10.1038/nrd2660
13. Kokkoz Ç, Bilge A, Irik M, Dayangaç HI, Hayran M, Akarca FK, et al. Prognostic value of plasma ST2 in patients with non-ST segment elevation acute coronary syndrome. *Türk J Emerg Med*. 2018;18(2):62-66. doi: 10.1016/j.tjem.2018.01.003
14. Demyanets S, Kaun C, Pentz R, Krychtiuk KA, Rauscher S, Pfaffenberger S, et al. Components of the interleukin-33/ST2 system are differentially expressed and regulated in human cardiac cells and in cells of the cardiac vasculature. *J Mol Cell Cardiol*. 2013;60:16-26. doi: 10.1016/j.yjmcc.2013.03.020
15. Lu J, Kang J, Zhang C, Zhang X. The role of IL-33/ST2L signals in the immune cells. *Immunol Lett*. 2015;164(1):11-7. doi: 10.1016/j.imlet.2015.01.008
16. Lu DP, Zhou XY, Yao LT, Liu CG, Ma W, Jin F, et al. Serum soluble ST2 is associated with ER-positive breast cancer. *BMC Cancer*. 2014;14:198. doi: 10.1186/1471-2407-14-198
17. Wang C, Chen Z, Bu X, Han Y, Shan S, Ren T, et al. IL-33 signaling fuels outgrowth and metastasis of human lung cancer. *Biochem Biophys Res Commun*. 2016;479(3):461-468. doi: 10.1016/j.bbrc.2016.09.081
18. Zhang Y, Davis C, Shah S, Hughes D, Ryan JC, Altomare D, et al. IL-33 promotes growth and liver metastasis of colorectal cancer in mice by remodeling the tumor microenvironment and inducing angiogenesis. *Mol Carcinog*. 2017;56(1):272-287. doi: 10.1002/mc.22491
19. Boga S, Alkim H, Koksar AR, Ozagari AA, Bayram M, Tekin Neijmann S, et al. Serum ST2 in inflammatory bowel disease: a potential biomarker for disease activity. *J Invest Med*. 2016;64(5):1016-24. doi: 10.1136/jim-2016-000062
20. Pei C, Barbour M, Fairlie-Clarke KJ, Allan D, Mu R, Jiang HR. Emerging role of interleukin-33 in autoimmune diseases. *Immunology*. 2014;141(1):9-17. doi: 10.1111/imm.12174
21. Hur M, Kim H, Kim HJ, Yang HS, Magrini L, Marino R, et al. Soluble ST2 has a prognostic role in patients with suspected sepsis. *Ann Lab Med*. 2015;35(6):570-7. doi: 10.3343/alm.2015.35.6.570
22. Kim H, Hur M, Moon HW, Yun YM, Di Somma S; GREAT Network. Multi-marker approach using procalcitonin, presepsin, galectin-3, and soluble suppression of tumorigenicity 2 for the prediction of mortality in sepsis. *Ann Intensive Care*. 2017;7(1):27. doi: 10.1186/s13613-017-0252-y
23. De la Fuente M, MacDonald TT, Hermoso MA. The IL-33/ST2 axis: Role in health and disease. *Cytokine Growth Factor Rev*. 2015;26(6):615-23. doi: 10.1016/j.cytogfr.2015.07.017
24. Tyminińska A, Kapton-Cieślicka A, Ozierański K, Budnik M, Wancierz A, Sypień P, et al. Association of galectin-3 and soluble ST2 with in-hospital and 1-year outcomes in patients with ST-segment elevation myocardial infarction treated with primary percutaneous coronary intervention. *Pol Arch Intern Med*. 2019;129(11):770-780. doi: 10.20452/pamw.15030
25. Sanada S, Hakuno D, Higgins LJ, Schreiter ER, McKenzie AN, Lee RT. IL-33 and ST2 comprise a critical biomechanically induced and cardioprotective signaling system. *J Clin Invest*. 2007;117(6):1538-49. doi: 10.1172/JCI30634
26. Ciccone MM, Cortese F, Gesualdo M, Riccardi R, Di Nunzio D, Moncelli M, et al. A novel cardiac bio-marker: ST2: a review. *Molecules*. 2013;15314-15328 doi: 10.3390/molecules181215314
27. Truong QA, Januzzi JL, Szymonifka J, Thai WE, Wai B, Laverdier Z, et al. Coronary sinus biomarker sampling compared to peripheral venous blood for predicting outcomes in patients with severe heart failure undergoing cardiac resynchronization therapy: the BIOCRT study. *Heart Rhythm*. 2014;11(12):2167-75. doi: 10.1016/j.hrthm.2014.07.007
28. Dattagupta A, Immaneni S. ST2: Current status. *Indian Heart J*. 2018;70 Suppl 1(Suppl 1):S96-S101. doi: 10.1016/j.ihj.2018.03.001
29. Jenkins WS, Roger VL, Jaffe AS, Weston SA, AbouEzzedine OF, Jiang R, et al. Prognostic Value of Soluble ST2 After Myocardial Infarction: A Community Perspective. *Am J Med*. 2017;130(9):1112.e9-1112.e15. doi: 10.1016/j.amjmed.2017.02.034
30. van der Velde AR, Lexis CP, Meijers WC, van der Horst IC, Lipsic E, Dokter MM, et al. Galectin-3 and sST2 in prediction of left ventricular ejection fraction after myocardial infarction. *Clin Chim Acta*. 2016;452:50-7. doi: 10.1016/j.cca.2015.10.034
31. Wu KC, Zerhouni EA, Judd RM, Lugo-Olivieri CH, Barouch LA, Schulman SP, et al. Prognostic significance of microvascular obstruction by magnetic resonance imaging in patients with acute myocardial infarction. *Circulation*. 1998;97(8):765-72. doi: 10.1161/01.cir.97.8.765
32. Weir RA, Miller AM, Murphy GE, Clements S, Steedman T, Connell JM, et al. Serum soluble ST2: a potential novel mediator in left ventricular and infarct remodeling after acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol*. 2010;55(3):243-50. doi: 10.1016/j.jacc.2009.08.047
33. Petyunina VO, Kopytsya PM, Berezin AE. Elevated levels of circulating soluble ST2 at discharge predict late adverse ventricular remodeling in patients with ST-segment elevation myocardial infarction. *Biomed Res Ther*. 2018;5(12):2863-2875. doi: 10.15419/bmrat.v5i12.505
34. Kercheva M, Ryabova T, Gusakova A, Suslova TE, Ryabov V, Karpov RS. Serum Soluble ST2 and Adverse Left Ventricular Remodeling in Patients With ST-Segment Elevation Myocardial Infarction. *Clin Med Insights Cardiol*. 2019;13:1179546819842804. doi: 10.1177/1179546819842804
35. Park S, Kim IC, Kim H, Cho YK, Lee CH, Hur SH. Ability of soluble



- ST2 to predict left ventricular remodeling in patients with acute coronary syndrome. *Heart Vessels*. 2022;37(2):173-183. doi: 10.1007/s00380-021-01905-z
36. Eggers KM, Armstrong PW, Califf RM, Simoons ML, Venge P, Wallentin L, et al. ST2 and mortality in non-ST-segment elevation acute coronary syndrome. *Am Heart J*. 2010;159(5):788-94. doi: 10.1016/j.ahj.2010.02.022
37. Friões F, Lourenço P, Laszczynska O, Almeida PB, Guimarães JT, Januzzi JL, et al. Prognostic value of sST2 added to BNP in acute heart failure with preserved or reduced ejection fraction. *Clin Res Cardiol*. 2015;104(6):491-9. doi: 10.1007/s00392-015-0811-x
38. Sabatine MS, Morrow DA, Higgins LJ, MacGillivray C, Guo W, Bode C, et al. Complementary roles for biomarkers of biomechanical strain ST2 and N-terminal prohormone B-type natriuretic peptide in patients with ST-elevation myocardial infarction. *Circulation*. 2008;117(15):1936-44. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.107.728022
39. Shimp M, Morrow DA, Weinberg EO, Sabatine MS, Murphy SA, Antman EM, et al. Serum levels of the interleukin-1 receptor family member ST2 predict mortality and clinical outcome in acute myocardial infarction. *Circulation*. 2004;109(18):2186-90. doi: 10.1161/01.CIR.0000127958.21003.5A
40. Liu X, Hu Y, Huang W, Zhang G, Cao S, Yan X, et al. Soluble ST2 for Prediction of Clinical Outcomes in Patients with ST-Segment Elevation Myocardial Infarction Receiving Primary PCI. *Int Heart J*. 2019;60(1):19-26. doi: 10.1536/ihj.18-020
41. Kohli P, Bonaca MP, Kakkar R, Kudinova AY, Scirica BM, Sabatine MS, et al. Role of ST2 in non-ST-elevation acute coronary syndrome in the MERLIN-TIMI 36 trial. *Clin Chem*. 2012;58(1):257-66. doi: 10.1373/clinchem.2011.173369
42. Zhang Q, Hu M, Ma S. Association of Soluble Suppression of Tumorigenicity with No-Reflow Phenomenon and Long-Term Prognosis in Patients with Non-ST-Segment Elevation Acute Coronary Syndrome after Percutaneous Coronary Intervention. *J Atheroscler Thromb*. 2021;28(12):1289-1297. doi: 10.5551/jat.59832
43. Dhillon OS, Narayan HK, Khan SQ, Kelly D, Quinn PA, Squire IB, et al. Pre-discharge risk stratification in unselected STE-MI: is there a role for ST2 or its natural ligand IL-33 when compared with contemporary risk markers? *Int J Cardiol*. 2013;167(5):2182-8. doi: 10.1016/j.ijcard.2012.05.073
44. Barbarash O, Gruzdeva O, Uchasova E, Dyleva Y, Belik E, Akbasheva O, et al. Prognostic Value of Soluble ST2 During Hospitalization for ST-Segment Elevation Myocardial Infarction. *Ann Lab Med*. 2016;36(4):313-9. doi: 10.3343/alm.2016.36.4.313
45. Yu J, Oh PC, Kim M, Moon J, Park YM, Lee K, et al. Improved early risk stratification of patients with ST-segment elevation myocardial infarction undergoing primary percutaneous coronary intervention using a combination of serum soluble ST2 and NT-proBNP. *PLoS One*. 2017;12(8):e0182829. doi: 10.1371/journal.pone.0182829
46. Liu N, Hang T, Gao X, Yang W, Kong W, Lou Q, et al. The association between soluble suppression of tumorigenicity-2 and long-term prognosis in patients with coronary artery disease: A meta-analysis. *PLoS One*. 2020;15(9):e0238775. doi: 10.1371/journal.pone.0238775
47. Gu L, Li J. Short-term and long-term prognostic value of circulating soluble suppression of tumorigenicity-2 concentration in acute coronary syndrome: a meta-analysis. *Biosci Rep*. 2019;39(6):BSR20182441. doi: 10.1042/BSR20182441
48. Sutton MG, Sharpe N. Left ventricular remodeling after myocardial infarction: pathophysiology and therapy. *Circulation*. 2000;101(25):2981-8. doi: 10.1161/01.cir.101.25.2981
49. Zhang T, Xu C, Zhao R, Cao Z. Diagnostic Value of sST2 in Cardiovascular Diseases: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Front Cardiovasc Med*. 2021;8:697837. doi: 10.3389/fcvm.2021.697837
50. Sun Y, Pavey H, Wilkinson I, Fisk M. Role of the IL-33/ST2 axis in cardiovascular disease: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2021;16(11):e0259026. doi: 10.1371/journal.pone.0259026
51. van den Berg VJ, Vroegindewey MM, Umans VA, van der Harst P, Asselbergs FW, Akkerhuis KM, et al. Persistently elevated levels of sST2 after acute coronary syndrome are associated with recurrent cardiac events. *Biomarkers*. 2022;1-6. doi: 10.1080/1354750X.2022.2032350. Epub ahead of print. PMID: 35078373
52. Magnussen C, Blankenberg S. Biomarkers for heart failure: small molecules with high clinical relevance. *J Intern Med*. 2018;283(6):530-543. doi: 10.1111/joim.12756
53. Jha D, Goenka L, Ramamoorthy T, Sharma M, Dhandapani VE, George M. Prognostic role of soluble ST2 in acute coronary syndrome with diabetes. *Eur J Clin Invest*. 2018;48(9):e12994. doi: 10.1111/eci.12994
54. Goenka L, Jha D, Sharma M, Dhandapani VE, George M. Factors which Influence the Levels of ST-2, Galectin-3 and MMP-9 in Acute Coronary Syndrome. *Cardiovasc Hematol Disord Drug Targets*. 2020;20(1):64-73. doi: 10.2174/1871529X19666190719104005
55. Gruson D, Lepoutre T, Ahn SA, Rousseau MF. Increased soluble ST2 is a stronger predictor of long-term cardiovascular death than natriuretic peptides in heart failure patients with reduced ejection fraction. *Int J Cardiol*. 2014;172(1):250-2. doi: 10.1016/j.ijcard.2013.12.101
56. Pfetsch V, Sanin V, Jaensch A, Dallmeier D, Mons U, Brenner H, et al. Increased Plasma Concentrations of Soluble ST2 Independently Predict Mortality but not Cardiovascular Events in Stable Coronary Heart Disease Patients: 13-Year Follow-up of the KAROLA Study. *Cardiovasc Drugs Ther*. 2017;31(2):167-177. doi: 10.1007/s10557-017-6718-1
57. Zhang Y, Fan Z, Liu H, Ma J, Zhang M. Correlation of plasma soluble suppression of tumorigenicity-2 level with the severity and stability of coronary atherosclerosis. *Coron Artery Dis*. 2020;31(7):628-635. doi: 10.1097/MCA.0000000000000851
58. Dieplinger B, Egger M, Haltmayer M, Kleber ME, Schrnagl H, Silbernagel G, et al. Increased soluble ST2 predicts long-term mortality in patients with stable coronary artery disease: results from the Ludwigshafen risk and cardiovascular health study. *Clin Chem*. 2014;60(3):530-40. doi: 10.1373/clinchem.2013.209858
59. Luo G, Qian Y, Sheng X, Sun J, Wu Z, Liao F, et al. Elevated Serum Levels of Soluble ST2 Are Associated With Plaque Vulnerability in Patients With Non-ST-Elevation Acute Coronary Syndrome. *Front Cardiovasc Med*. 2021;8:688522. doi: 10.3389/fcvm.2021.688522
60. Somuncu MU, Akgun T, Cakir MO, Akgun F, Serbest NG, Karakurt H, et al. The Elevated Soluble ST2 Predicts No-Reflow Phenomenon in ST-Elevation Myocardial Infarction Undergoing Primary Percutaneous Coronary Intervention. *J Atheroscler Thromb*. 2019;26(11):970-978. doi: 10.5551/jat.48413
61. Chen B, Geng J, Gao SX, Yue WW, Liu Q. Eplerenone Modulates Interleukin-33/sST2 Signaling and IL-1 $\beta$  in Left Ventricular Systolic Dysfunction After Acute Myocardial Infarction. *J Interferon Cytokine Res*. 2018;38(3):137-144. doi: 10.1089/jir.2017.0067
62. Lax A, Sanchez-Mas J, Asensio-Lopez MC, Fernandez-Del Palacio MJ, Caballero L, Garrido IP, et al. Mineralocorticoid receptor antagonists modulate galectin-3 and interleukin-33/ST2 signaling in left ventricular systolic dysfunction after acute myocardial infarction. *JACC Heart Fail*. 2015;3(1):50-58. doi: 10.1016/j.jchf.2014.07.015
63. Januzzi JL, Pascual-Figal D, Daniels LB. ST2 testing for chronic heart failure therapy monitoring: the International ST2 Consensus Panel. *Am J Cardiol*. 2015;115(7 Suppl):70B-5B. doi: 10.1016/j.amjcard.2015.01.044

64. Maisel A, Xue Y, van Veldhuisen DJ, Voors AA, Jaarsma T, Pang PS, et al. Effect of spironolactone on 30-day death and heart failure rehospitalization (from the COACH Study). *Am J Cardiol.* 2014;114(5):737-42. doi: 10.1016/j.amjcard.2014.05.062. Erratum in: *Am J Cardiol.* 2014;114(10):1628. PMID: 25129066
65. Gaggin HK, Motiwala S, Bhardwaj A, Parks KA, Januzzi JL Jr. Soluble concentrations of the interleukin receptor family member ST2 and  $\beta$ -blocker therapy in chronic heart failure. *Circ Heart Fail.* 2013;6(6):1206-13. doi: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.113.000457

### Информация об авторах

**Валерия Игоревна Фетисова**, аспирант кафедры терапии №1 ФПК и ППС ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет» Минздрава России, врач-кардиолог кардиологического отделения №2 для больных с инфарктом миокарда ГБУЗ «Научно-исследовательский институт – Краевая клиническая больница №1 им. проф. С.В. Очаповского», Краснодар, Россия. ORCID: 0000-0003-1468-5074, valmel93@ya.ru.

**Алим Муратович Намиток**, к.м.н., заведующий кардиологическим отделением №2 для больных с инфарктом миокарда ГБУЗ «Научно-исследовательский институт – Краевая клиническая больница №1 им. проф. С.В. Очаповского», Краснодар, Россия. ORCID: 0000-0002-5866-506X, namitokov.alim@gmail.com.

**Ирина Валерьевна Гилевич**, к.м.н., ассистент кафедры онкологии с курсом торакальной хирургии ФПК и ППС ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет» Минздрава России, заведующий лабораторией ГБУЗ «Научно-исследовательский институт – Краевая клиническая больница №1 им. проф. С.В. Очаповского», Краснодар, Россия. ORCID: 0000-0002-9766-1811, giliv@list.ru.

**Елена Дмитриевна Космачёва**, д.м.н., профессор, заместитель главного врача по лечебной работе ГБУЗ «Научно-исследовательский институт – Краевая клиническая больница №1 им. проф. С.В. Очаповского», ORCID: 0000-0001-8600-0199, kosmachova\_h@mail.ru.

### Information about the authors

**Fetisova Valeria Igorevna**, postgraduate student of the Department of Therapy No. 1 of the Kuban State Medical University, cardiologist of the Emergency cardiology department No. 2 of the Scientific Research Institute - Regional Clinical Hospital No.1 named after. prof. S.V. Ochapovsky. Krasnodar, Russia. ORCID: 0000-0003-1468-5074 e-mail: valmel93@ya.ru.

**Namitokov Alim Muratovich**, Cand. Sci. (Med.), Head of Emergency cardiology department No. 2 of the Scientific Research Institute - Regional Clinical Hospital No.1 named after. prof. S.V. Ochapovsky, Krasnodar, Russia. ORCID: 0000-0002-5866-506X e-mail: namitokov.alim@gmail.com.

**Gilevich Irina Valeryevna**, Cand. Sci. (Med.), Assistant of the Department of Oncology with the course of thoracic Surgery of the Kuban State Medical University, Head of the Laboratory of the Scientific Research Institute – Regional Clinical Hospital No.1 named after. prof. S.V. Ochapovsky. Krasnodar, Russia. ORCID: 0000-0002-9766-1811 e-mail: giliv@list.ru.

**Kosmachova Elena Dmitrievna**, Dr. Sci. (Med.), Professor, Scientific Research Institute – Regional Clinical Hospital No.1 named after. prof. S.V. Ochapovsky. Krasnodar, Russia. ORCID: 0000-0001-8600-0199 e-mail: kosmachova\_h@mail.ru.

Получено / Recived: 04.04.2023

Принято к печати / Accepted: 24.05.2023

© Коллектив авторов, 2023  
DOI: 10.21886/2712-8156-2023-4-2-18-24

## ОСТЕОАРТРИТ И СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ: НЕПРОСТЫЕ ВЗАИМООТНОШЕНИЯ

**А.П. Ребров**

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

В статье представлены данные о частоте сочетания остеоартрита и сердечно-сосудистых заболеваний, особенностях их взаимоотношений, возможном влиянии препаратов, применяемых при лечении сердечно-сосудистых заболеваний, на развитие и прогрессирование остеоартрита.

**Ключевые слова:** остеоартрит, сердечно-сосудистые заболевания, смертность, боль, суставной хрящ.

**Для цитирования:** Ребров А.П. Остеоартрит и сердечно-сосудистые заболевания: непростые взаимоотношения. *Южно-Российский журнал терапевтической практики*. 2023;4(2):18-24. DOI: 10.21886/2712-8156-2023-4-2-18-24

**Контактное лицо:** Андрей Петрович Ребров, aprebrov@yandex.ru.

## OSTEOARTHRITIS AND CARDIOVASCULAR DISEASE: A COMPLICATED RELATIONSHIP

**A.P. Rebrov**

*V. I. Razumovsky Saratov State Medical University, Saratov, Russia*

The article presents data on the frequency of the combination of osteoarthritis and cardiovascular diseases, the features of their relationship, the possible impact of cardiovascular diseases and ongoing therapy on the development and progression of osteoarthritis.

**Keywords:** osteoarthritis, cardiovascular disease, mortality, pain, articular cartilage.

**For citation:** Rebrov A.P. Osteoarthritis and cardiovascular disease: a complicated relationship. *South Russian Journal of Therapeutic Practice*. 2023;4(2):18-24. DOI: 10.21886/2712-8156-2023-4-2-18-24

**Corresponding author:** Andrey P. Rebrov, aprebrov@yandex.ru.

### Введение

Перед нами пациент с сердечно-сосудистым заболеванием, например, с гипертонической болезнью. Что мы делаем ежедневно в практической работе? Определяем у пациента факторы сердечно-сосудистого риска, оцениваем поражение органов мишеней, наличие ассоциированных заболеваний, определяем сердечно-сосудистый риск, объём и характер терапии. При выборе препаратов и их комбинации мы учитываем наличие коморбидных заболеваний и состояний. Какие заболевания и состояния чаще всего встречаются и учитываются в реально клинической практике? Безусловно, речь идет об ИБС, атеросклерозе различной локализации, сахарном диабете, хронической болезни почек,

фибрилляции предсердий, сердечной недостаточности. А какое сопутствующее (коморбидное) заболевание встречается чаще всего у пациентов с гипертонической болезнью старше 50 лет, а уж тем старше более 60 лет? Этим заболеванием является заболевание суставов — остеоартрит (ОА). А дальше возникает следующий вопрос: насколько часто в практической работе мы учитываем наличие ОА, сочетание у одного пациента двух таких разных заболеваний, как сердечно-сосудистую патологию и остеоартрит, насколько эти заболевания взаимосвязаны и оказывают влияние на течение и прогрессирование друг друга, влияют на исходы. Обсуждению некоторых аспектов взаимоотношений остеоартрита и сердечно-сосудистых заболеваний посвящена данная статья.

## Остеоартрит и сопутствующие заболевания

Остеоартрит (ОА) является наиболее распространённой формой артрита в популяции [1]. Распространённость ОА среди взрослого населения в зависимости от локализации суставов оценивается в 11%, 24% и 43% для ОА тазобедренного, коленного суставов и кистей соответственно [2]. Среди пожилых людей в развитых странах ОА входит в десятку наиболее распространённых причин инвалидности [3]. Современные немедикаментозные стратегии лечения ОА основаны на питании, физических упражнениях и обезболивании. Первые две стратегии пересекаются с программами лечения сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), обе из них связаны с потерей подвижности пациента.

В настоящее время нет полной ясности относительно характера взаимосвязей между ОА и сердечно-сосудистыми заболеваниями, однако известно, что симптомы ОА ассоциированы с неблагоприятным течением ССЗ. Боль в крупных суставах может значительно ограничивать подвижность пациентов с ОА, а поддержание физической активности жизненно важно для лечения пациентов с ССЗ. У пациентов с ССЗ и ОА коморбидность одного из заболеваний напрямую и в значительной степени связана с повышенным риском другого, хотя данные исследований противоречивы при сравнении разных типов ОА [4]. Также недостаточно изучена связь между ОА и смертностью, хотя имеются указания на повышение смертности от всех причин, смертностью от сердечно-сосудистых заболеваний [5].

Механизмы, лежащие в основе взаимосвязи между ОА и ССЗ, до сих пор также изучены недостаточно. В определённой степени эту ситуацию можно объяснить сложностью организации и проведения исследований пациентов с различными фенотипами ОА, разными факторами риска, с различной терапией. Например, обычно используемые для лечения ОА нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) могут увеличить риск сердечно-сосудистых заболеваний, а сниженный уровень физической активности пациентов с ОА может быть дополнительным негативным фактором для пациентов с ССЗ. В данной статье мы не будем обсуждать роль и значение НПВП в возможном повышении сердечно-сосудистого риска, риска развития инфаркта миокарда, инсульта у пациентов с ОА, так как эта проблема требует отдельного подробного анализа.

Необходимо учитывать, что за последние 30 лет изменились представления об остеоартрите, характере происходящих изменений в суставе. В настоящее время ОА рассматривается не только как заболевание с преимущественным пораже-

нием хряща крупных суставов (концепция 90-х гг.), не только как заболевание с поражением сустава как целого органа (концепция первого десятилетия XXI в.), но как заболевание целого организма, для которого характерно системное воспаление низкой градации. При этом необходимо учитывать, что слабовыраженное системное воспаление, помимо ОА, характерно и для ССЗ, и для сахарного диабета (СД). Например, при СД гипергликемия может способствовать повреждению суставов, дегенерации хрящей [6], развитию и прогрессированию атеросклероза [7]. Следовательно, наличие системного воспаления необходимо учитывать при планировании и проведении лечения пациентов с сочетанием ОА и ССЗ.

В настоящее время достаточно сложно объединить данные об ОА и показателях смертности, так как многие медиаторы и различные факторы, такие как системное воспаление, влияют на эту взаимосвязь. Пока имеющихся данных недостаточно, чтобы предположить прямую связь между ОА и смертностью от всех причин. Тем не менее, были отмечены взаимосвязи между ОА некоторых суставов (бедро, колено и кисть) и большей смертностью от всех причин [8,9]. Самые убедительные доказательства были в отношении ОА и повышенного риска смертности от сердечно-сосудистых заболеваний [8,9]. Безусловно, необходимы дополнительные исследования, чтобы лучше понять взаимосвязь между ОА и смертностью от сердечно-сосудистых заболеваний, механизмы, лежащие в основе этой взаимосвязи.

Обсуждая проблему изучения взаимосвязи между ОА и смертностью, мы опираемся на опубликованные результаты исследований, выполненных в разных странах с различным уровнем жизни, с разной организацией оказания медицинской помощи, её доступности, что не позволяет в полной мере транслировать эти данные на нашу популяцию, но тем не менее эти результаты нельзя и не учитывать. Так, например, ОА является наиболее распространенной формой артрита, поражающей 1 из 8 (13%) канадцев и являющейся основной причиной боли и инвалидности в обществе [10]. ОА поражает людей всех возрастов, но чаще встречается у женщин в пожилом возрасте. Из-за старения населения и роста ожирения ожидается, что распространённость ОА будет продолжать расти, и, по прогнозам, к 2040 г. она затронет каждого четвертого канадца [11]. Высокая распространённость ОА в Канаде оказывает существенное влияние и на качество жизни людей, и на затраты системы здравоохранения. Было измерено, что качество жизни у людей с ОА ниже на 10–25% по сравнению с населением в целом [11].



Распространённость ОА увеличивается из-за старения населения, как и распространённость многих других инвалидизирующих состояний, возникающих или сосуществующих одновременно с ОА, называемых «коморбидными заболеваниями», которые могут ухудшить общее самочувствие пациентов. Представляет несомненный интерес и характеристика сопутствующих заболеваний у людей с ОА из-за потенциального влияния этих заболеваний на проявления заболевания и его течение, обычную клиническую практику, клинические рекомендации, использование медицинских услуг и затраты [11, 12]. У людей с ОА в возрасте старше 50 лет в Англии наличие сопутствующих заболеваний приводило к увеличению физической инвалидности по сравнению с теми, у кого не было ОА, при этом влияние сопутствующих заболеваний было больше, чем ожидалось для одного ОА или для каждого сопутствующего заболевания в отдельности. Информация о распространённости сопутствующих заболеваний у людей с ОА поднимает важные вопросы оптимального лечения и ведения ОА, уменьшения боли и инвалидности, повышения качества жизни и снижения бремени ОА [11, 12].

Предполагаемая распространённость сопутствующих заболеваний различается в разных исследованиях из-за различий в определении случаев заболеваний, перечне включённых хронических состояний, источниках данных и исследуемой популяции [12]. Распространённость сопутствующих заболеваний среди людей с ОА составила 54,6% для одного или более из восьми сопутствующих хронических заболеваний и 22,2% для двух или более сопутствующих хронических состояний с ОА. В возрастной группе старше 65 лет распространённость одного или более сопутствующих хронических состояний составила 33,2%, а распространённость двух или более сопутствующих хронических состояний с ОА — 19,0%. Распространённость одного или нескольких сопутствующих заболеваний среди людей с заболеваниями опорно-двигательного аппарата более чем в два раза выше, чем у лиц без заболеваний опорно-двигательного аппарата, но с другим хроническим заболеванием [12]. Эти сопутствующие заболевания влияют на заболеваемость, повышают смертность, ухудшают качество жизни, а также влияют на реакцию на лечение, одновременно увеличивая сложность ведения пациентов с ОА и его стоимость.

ние сопутствующих заболеваний, хотя оценить такое влияние чрезвычайно сложно. Что мы знаем сегодня о взаимоотношениях сердечно-сосудистых заболеваний и остеоартрита? Так, была предпринята попытка изучения взаимосвязи между сопутствующими заболеваниями и структурным прогрессированием ОА в течение 5 лет у пациентов с симптоматическим остеоартритом коленного и/или тазобедренного сустава без ожирения [13]. Через 5 лет сердечно-сосудистые заболевания были достоверно связаны с изменением величины суставной щели как при ОА коленного (ОШ = 2,56 (1,14–5,78),  $p = 0,02$ ), так и ОА тазобедренного сустава (ОШ = 3,45 (1,06–11,17),  $p = 0,02$ ). Эта 5-летняя связь между ССЗ и рентгенологическим прогрессированием ОА коленного и тазобедренного суставов свидетельствует в пользу комплексного лечения ССЗ у пациентов с ОА коленного и тазобедренного суставов у людей без ожирения, а сердечно-сосудистые заболевания могут оказывать специфическое влияние на структурное прогрессирование ОА у пациентов без ожирения [13].

Сегодня становится очевидным, что остеоартрит и сердечно-сосудистые заболевания являются наиболее распространёнными состояниями у людей в развитых странах, внося вклад в глобальное бремя здравоохранения во всем мире из-за боли, инвалидности, потери работы и стоимости лечения [14–17]. Количество сопутствующих заболеваний связано с ограничением активности, болью и плохим самочувствием [18, 19]. Так, около 40% пациентов с ОА страдают сердечно-сосудистыми заболеваниями [20], которые связаны с ухудшением физического функционирования [21]. Всё больше данных свидетельствует о том, что сердечно-сосудистые заболевания и смертность выше в популяции пациентов с ОА, чем у пациентов без ОА [9], особенно у пациентов с ОА коленного и тазобедренного суставов с тяжелой инвалидностью [22]. В недавнем мета-анализе отмечено, что пациенты с ОА имеют более высокий сердечно-сосудистый риск по сравнению с лицами контрольной группы [23], с повышенным риском инфаркта миокарда (ОР = 1,22; 95% ДИ: 1,02–1,45) и инсульта (ОР = 1,22; 95% ДИ: 1,02–1,45). Одним из объяснений выявленного фактора является наличие системного воспаления низкой степени, которое может способствовать как развитию и прогрессированию ОА, так и сердечно-сосудистых заболеваний [24].

### Остеоартрит и сердечно-сосудистые заболевания

Сочетание нескольких заболеваний безусловно оказывает влияние на течение и прогрессирование

### Лечение сердечно-сосудистых заболеваний и остеоартрит

Представляет научный и практический интерес выяснение взаимосвязей между лечением

сердечно-сосудистых заболеваний, применением основных классов лекарственных препаратов и прогрессированием остеоартрита. К сожалению, выявление таких взаимосвязей в клинической практике представляется чрезвычайно сложным, прежде всего методологически. Какие параметры, маркеры, конечные точки должны быть использованы в исследованиях? Какова должна быть продолжительность наблюдения? Как выделить более менее однородные сопоставимые группы пациентов для возможного анализа, понимая, что пациенты с ОА имеют различные факторы риска развития ССЗ, получают различную терапию по поводу ССЗ, которая к тому же существенно изменяется с течением времени как по классам препаратов, так и по их дозам, комбинациям. Тем не менее уже сегодня мы можем обсуждать некоторые данные, заставляющие взглянуть на эту проблему под новым углом.

Известно, что ренин-ангиотензиновая система (РАС) контролирует не только системные функции, такие как артериальное давление, но и локальные тканеспецифические явления. Проведённые исследования показали, что рецепторы ангиотензина II типа 1 (AT<sub>1</sub>R) и типа 2 (AT<sub>2</sub>R) экспрессируются в хондроцитах. Однако эффекты ангиотензина II (АНГ II), оказываемые через эти рецепторы на метаболизм хондроцитов, до конца не изучены. В проведённом исследовании [25] установлено, что АНГ II значительно подавлял пролиферацию клеток и содержание гликозаминогликанов в хондроцитах крысы. При этом АНГ II снижал уровень фактора 2 связи клеточной сети (CCN2), являющегося анаболическим фактором для хондроцитов за счёт увеличения матриксной металлопротеиназы 9 (MMP9), которая является одним из ферментов, расщепляющих CCN2. Экспериментально было установлено, что лозартан, антагонист AT<sub>1</sub>R, блокировал индуцированное АНГ II снижение продукции CCN2. Эти данные свидетельствуют о том, что блокада AT<sub>1</sub>R уменьшает вызванную АНГ II дегенерацию хондроцитов. Интересно, что AT<sub>1</sub>R-положительные клетки, которые были локализованы на поверхности суставного хряща 7-месячных мышей, с возрастом разрастались по всему суставному хрящу. Эти данные свидетельствуют о том, что АНГ II регулирует возрастную дегенерацию хряща через ось ANG II - AT<sub>1</sub>R [25].

В другой экспериментальной работе установлено, что лозартан является ингибитором связывания TGF-β1 с его рецептором TGFβRII, расположенным на хондроцитах и других клетках синовиального сустава. Это действие лозартана не позволяет TGF-β1 инициировать сигнальный каскад, необходимый для дегенерации хряща в синовиальном суставе [26].

Остеоартрит (ОА) представляет собой дегенеративное заболевание хряща, обычно наблюдаемое у пожилых людей и патологически характеризующееся деградацией внеклеточного матрикса хряща. Матриксные металлопротеиназы (MMPs) и дезинтегрин и металлопротеиназа с тромбоспондиновыми мотивами (ADAMTSs) являются критическими ферментами, участвующими в деградации внеклеточного матрикса хряща. В экспериментальной работе проведено изучение механизма защитного действия олмесартана на деградацию внеклеточного матрикса хряща. Интерлейкин-29 (IL-29) представляет собой новый медиатор воспаления, участвующий в воспалении и деградации хряща при ОА. Установлено, что деградация коллагенов и агреканов типа 2 индуцируется IL-29, что сопровождается активацией MMP и ADAMTS, но присутствие олмесартана значительно подавляло эту активацию. Кроме того, олмесартан устранял вызванный IL-29 окислительный стресс и повышал уровень экспрессии фактора 6, ассоциированного с рецептором TNF (TRAF-6). Показано, что олмесартан подавлял вызванную IL-29 экспрессию ингибитора каппа-B α (IκBα) и ядерную транслокацию ядерного фактора каппа-B (NF-κB) p65, то есть, подавлял активацию пути NF-κB [27]. Таким образом, олмесартан оказывает защитное действие на IL-29-индуцированную деградацию коллагена 2 типа в хондроцитах человека, что может иметь терапевтический потенциал в лечении коморбидных пациентов с ССЗ и ОА.

Результаты нескольких исследований позволяют предположить, что препараты, блокирующие β-адренорецепторы, могут оказывать обезболивающее действие при остеоартрите [28]. Известно, что β-адренорецепторы широко распространены в центральной нервной системе, а полиморфизмы генов β2-адренорецепторов связаны с фибромиалгией, хронической распространённой болью и синдромом раздражённого кишечника. Они продемонстрировали обезболивающий потенциал в рандомизированных контролируемых исследованиях при других болезненных состояниях, таких как фибромиалгия, височно-нижнечелюстная дисфункция и мигрень, а также на животных моделях артрита и боли [28].

Предпринята попытка оценить анальгетический потенциал препаратов, блокирующих β-адренорецепторы, и определение класса препаратов, которые с наибольшей вероятностью окажут обезболивающее действие, изучить связь между назначением препаратов, блокирующих β-адренорецепторы, и возникновением остеоартрита коленного и тазобедренного суставов, возникновением боли в суставах, назначением анальгетиков при остеоартри-

те коленного или тазобедренного сустава и полной заменой коленного или тазобедренного сустава. Была выдвинута гипотеза, что у пациентов, которым назначены блокаторы  $\beta$ -адренорецепторов, с меньшей вероятностью разовьется симптоматический остеоартрит нижних конечностей, а у пациентов с симптоматическим остеоартритом потребуется меньше назначений анальгетиков и возможно замедление прогрессирования до полной замены сустава из-за обезболивающего эффекта [28].

Так, при анализе результатов оказания первичной медицинской помощи установлено, что назначение  $\beta$ -блокаторов было связано с уменьшением количества обращений за первичной медико-санитарной помощью по поводу ОА коленного сустава, боли в колене и тазобедренном суставе. Интересно, что эффект исчезал после окончания приема  $\beta$ -адреноблокаторов и в этот период пациенты чаще обращались за консультациями по поводу болей в коленных и тазобедренных суставах. Эти данные позволяют говорить о том, что эффект  $\beta$ -блокаторов потенциально может быть связан с анальгезией, а не с модификацией структуры сустава [28].

Анальгетический эффект  $\beta$ -адреноблокаторов опосредуется блокадой  $\beta_2$ -адренорецепторов.  $\beta_2$ -адренорецепторы присутствуют на периферических ноцицепторах, ганглиях задних корешков и поверхностных задних рогах, и их стимуляция приводит к гипералгезии, которая блокируется либо неселективными, либо селективными в отношении  $\beta_2$ -адренорецепторов препаратами. Анальгетический эффект  $\beta$ -адреноблокаторов, по видимому, не опосредован  $\beta_1$ -адренорецепторами [29]. Таким образом, как неселективные, так и селективные  $\beta$ -адреноблокаторы могут снижать кумулятивный риск развития ОА. Тем не менее необходимо провести дополнительные исследования для понимания этих возможностей бета-блокаторов.

Безусловно, можно ожидать положительного влияния статинов на развитие и прогрессирование ОА с учётом их плеiotропных эффектов, прежде всего, противовоспалительно действия. Однако имеющиеся в настоящее время данные о роли и возможности статинов пока разочаровывают.

Для оценки возможного влияния статинов на развитие и прогрессирование остеоартрита было проведено исследование с использованием данных Инициативы по остеоартриту, общедоступного многоцентрового обсервационного когортного исследования факторов риска ОА коленного сустава [30]. В целом 4796 мужчин и женщин в возрасте от 45 до 79 лет были набраны в четырех клинических центрах США. В текущее исследование включались лица с признаками исходного гонартроза [Kellgren-Lawrence (KL)

степень  $\geq 2$ ] в одном или двух суставах. При этом были исключены участники с признаками воспалительного артрита, включая ревматоидный артрит, подагру или псориатический артрит, а также травмами и/или операциями на колене в анамнезе. В итоговый анализ включены 2003 участника с данными о высоте суставной щели (ВСЩ) на исходном уровне. Средний возраст составлял 63,3 года, 55,7% были женщинами.

При проведении многофакторного анализа авторы не обнаружили статистически значимой связи между изменением ВСЩ и текущим использованием лекарств, связанных с остеопорозом ( $b = 0,01$ , 95% ДИ -0,05, 0,07), статинов ( $b = -0,034$ , 95% ДИ -0,08, 0,01). Более того, не выявлено взаимосвязи между изменением ВСЩ и текущим использованием лекарств, связанных с диабетом ( $b = -0,02$ , 95% ДИ -0,05, 0,1), приёмом метформина ( $b = 0,026$ , 95% ДИ -0,05, 0,1). Не выявлено статистически значимой связи между ВСЩ и применением бета-адреноблокаторов ( $b = -0,02$ , 95% ДИ -0,07, -0,03), ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента ( $b = -0,015$ , 95% ДИ -0,06, 0,03), блокаторов ангиотензиновых рецепторов ( $b = 0,026$ , 95% ДИ -0,03, 0,08) и блокаторов кальциевых каналов ( $b = -0,04$ , 9% ДИ -0,09, 0,01) [30].

Для анализа взаимосвязи между приемом статинов и прогрессированием ОА был проведён другой мета-анализ [31], в который включено 11 исследований (679807 участников). Авторами этой работы не обнаружено значимой связи между приёмом статинов и заболеваемостью (ОШ = 1,010; 95% ДИ: 0,968–1,055;  $p = 0,638$ ) или прогрессированием (ОШ = 1,076; 95% ДИ: 0,824–1,405;  $p = 0,589$ ) ОА [31].

В другом исследовании симптоматического или радиологического ОА также не выявлено значимой связи между использованием статинов и ОА [32]. Использование статинов, по мнению авторов, может не ассоциироваться с более низким риском возникновения и прогрессирования ОА, независимо от локализации сустава.

Таким образом, вопрос о том, оказывает ли использование статинов потенциальное защитное действие на ОА, остаётся открытым.

## Заключение

В настоящее время данные литературы свидетельствуют о том, что остеоартрит является самым часто встречающимся сопутствующим заболеванием у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями. Какие два заболевания сочетаются чаще всего у пациентов старше 60



лет? Эту комбинацию составляют артериальная гипертензия и остеоартрит, при этом артериальная гипертензия в большей степени влияет на прогноз, а остеоартрит — на качество жизни. При этом необходимо учитывать, что боль оказывает существенное влияние не только на качество жизни, но и существенно сокращает продолжительность жизни пациентов, особенно при наличии сердечно-сосудистых заболеваний.

В настоящее время нет полной ясности относительно характера взаимосвязей между ОА и сердечно-сосудистыми заболеваниями, однако известно, что симптомы ОА ассоциированы с неблагоприятным течением ССЗ. У пациентов с ССЗ и ОА коморбидность одного из заболеваний напрямую и в значительной степени связана с повышенным риском другого.

Проблема непростых взаимоотношений остеоартрита и сердечно-сосудистых заболеваний имеет еще один важный, но недостаточно изученный аспект, связанный с возможным влиянием проводимой лекарственной терапии ССЗ на суставной хрящ, интенсивность болевого

синдрома, на развитие и прогрессирование ОА. К сожалению, таких данных в настоящее время чрезвычайно мало, что сопряжено, прежде всего, с методическими трудностями организации и проведения специальных клинических исследований. Тем не менее, имеющиеся в настоящее время клинические и экспериментальные данные позволяют предполагать, что такое влияние вероятно. Речь, прежде всего, идет о возможном позитивном влиянии сартанов и их способности уменьшать процесс дегенерации суставного хряща, о возможном влиянии бета-блокаторов и их способности снижать интенсивность болевого синдрома у пациентов с ОА. Однако с достоверностью говорить о таких эффектах можно будет только после получения новых более точных данных по результатам соответствующих исследований.

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

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

#### Список литературы

1. Constantino de Campos G, Mundi R, Whittington C, Toutounji MJ, Ngai W, Sheehan B. Osteoarthritis, mobility-related comorbidities and mortality: an overview of meta-analyses. *Ther Adv Musculoskelet Dis.* 2020;12:1759720X20981219. doi: 10.1177/1759720X20981219
2. Pereira D, Peleteiro B, Araújo J, Branco J, Santos RA, Ramos E. The effect of osteoarthritis definition on prevalence and incidence estimates: a systematic review. *Osteoarthritis Cartilage.* 2011;19(11):1270-85. doi: 10.1016/j.joca.2011.08.009
3. Palmer KT, Goodson N. Ageing, musculoskeletal health and work. *Best Pract Res Clin Rheumatol.* 2015;29(3):391-404. doi: 10.1016/j.berh.2015.03.004
4. Louati K, Vidal C, Berenbaum F, Sellam J. Association between diabetes mellitus and osteoarthritis: systematic literature review and meta-analysis. *RMD Open.* 2015;1(1):e000077. doi: 10.1136/rmdopen-2015-000077
5. Wang H, Bai J, He B, Hu X, Liu D. Osteoarthritis and the risk of cardiovascular disease: a meta-analysis of observational studies. *Sci Rep.* 2016;6:39672. doi: 10.1038/srep39672
6. Berenbaum F. Diabetes-induced osteoarthritis: from a new paradigm to a new phenotype. *Ann Rheum Dis.* 2011;70(8):1354-6. doi: 10.1136/ard.2010.146399
7. Aronson D, Rayfield EJ. How hyperglycemia promotes atherosclerosis: molecular mechanisms. *Cardiovasc Diabetol.* 2002;1:1. doi: 10.1186/1475-2840-1-1
8. Suri P, Morgenroth DC, Hunter DJ. Epidemiology of osteoarthritis and associated comorbidities. *PM R.* 2012;4(5 Suppl):S10-9. doi: 10.1016/j.pmrj.2012.01.007
9. Veronese N, Cereda E, Maggi S, Luchini C, Solmi M, Smith T, et al. Osteoarthritis and mortality: A prospective cohort study and systematic review with meta-analysis. *Semin Arthritis Rheum.* 2016;46(2):160-167. doi: 10.1016/j.semarthrit.2016.04.002
10. Birtwhistle R, Morkem R, Peat G, Williamson T, Green ME, Khan S, et al. Prevalence and management of osteoarthritis in primary care: an epidemiologic cohort study from the Canadian Primary Care Sentinel Surveillance Network. *CMAJ Open.* 2015;3(3):E270-5. doi: 10.9778/cmaj.20150018
11. Marshall DA, Liu X, Barnabe C, Yee K, Faris PD, Barber C, et al. Existing comorbidities in people with osteoarthritis: a retrospective analysis of a population-based cohort in Alberta, Canada. *BMJ Open.* 2019;9(11):e033334. doi: 10.1136/bmjopen-2019-033334
12. Hawker GA, Badley EM, Jaglal S. *Musculoskeletal Conditions.* In: Project for an Ontario Women's Health Evidence-Based Report. Toronto; 2010
13. Roubille C, Coste J, Sellam J, Rat AC, Guillemin F, Roux CH. Association of Baseline Cardiovascular Diseases with 5-Year Knee and Hip Osteoarthritis Progression in Non-Obese Patients: Data from the KHOALA Cohort. *J Clin Med.* 2021;10(15):3353. doi: 10.3390/jcm10153353
14. Safiri S, Kolahi AA, Cross M, Carson-Chahhoud K, Almasi-Hashiani A, Kaufman J, et al. Global, regional, and national burden of other musculoskeletal disorders 1990-2017: results from the Global Burden of Disease Study 2017. *Rheumatology (Oxford).* 2021;60(2):855-865. doi: 10.1093/rheumatology/keaa315
15. Sebbag E, Felten R, Sagez F, Sibilia J, Devilliers H, Arnaud L. The world-wide burden of musculoskeletal diseases: a systematic analysis of the World Health Organization Burden of Diseases Database. *Ann Rheum Dis.* 2019;78(6):844-848. doi: 10.1136/annrheumdis-2019-215142
16. Omorou AY, Achit H, Wiczorek M, Pouchot J, Fautrel B, Rat AC, Guillemin F. Impact of comorbidities and functional impairment on 5-year loss of health utility in patients with lower-limb osteoarthritis in the KHOALA cohort. *Qual Life Res.* 2019;28(11):3047-3054. doi: 10.1007/s11136-019-02243-4
17. Nüesch E, Dieppe P, Reichenbach S, Williams S, Iff S, Jüni P. All cause and disease specific mortality in patients with knee or hip osteoarthritis: population based cohort study. *BMJ.* 2011;342:d1165. doi: 10.1136/bmj.d1165
18. Bastick AN, Runhaar J, Belo JN, Bierma-Zeinstra SM. Prognostic factors for progression of clinical osteoarthritis of the knee: a systematic review of observational studies. *Arthritis Res Ther.* 2015;17(1):152. doi: 10.1186/s13075-015-0670-x



19. Yoshimura N, Muraki S, Oka H, Tanaka S, Kawaguchi H, Nakamura K, et al. Accumulation of metabolic risk factors such as overweight, hypertension, dyslipidaemia, and impaired glucose tolerance raises the risk of occurrence and progression of knee osteoarthritis: a 3-year follow-up of the ROAD study. *Osteoarthritis Cartilage*. 2012;20(11):1217-26. doi: 10.1016/j.joca.2012.06.006
20. Hall AJ, Stubbs B, Mamas MA, Myint PK, Smith TO. Association between osteoarthritis and cardiovascular disease: Systematic review and meta-analysis. *Eur J Prev Cardiol*. 2016;23(9):938-46. doi: 10.1177/2047487315610663.
21. Calders P, Van Ginckel A. Presence of comorbidities and prognosis of clinical symptoms in knee and/or hip osteoarthritis: A systematic review and meta-analysis. *Semin Arthritis Rheum*. 2018;47(6):805-813. doi: 10.1016/j.semarthrit.2017.10.016.
22. Hawker GA, Croxford R, Bierman AS, Harvey PJ, Ravi B, Stanaitis I, et al. All-cause mortality and serious cardiovascular events in people with hip and knee osteoarthritis: a population based cohort study. *PLoS One*. 2014;9(3):e91286. doi: 10.1371/journal.pone.0091286
23. Mathieu S, Couderc M, Tournadre A, Soubrier M. Cardiovascular profile in osteoarthritis: a meta-analysis of cardiovascular events and risk factors. *Joint Bone Spine*. 2019;86(6):679-684. doi: 10.1016/j.jbspin.2019.06.013
24. Courties A, Berenbaum F, Sellam J. The Phenotypic Approach to Osteoarthritis: A Look at Metabolic Syndrome-Associated Osteoarthritis. *Joint Bone Spine*. 2019;86(6):725-730. doi: 10.1016/j.jbspin.2018.12.005
25. Nishida T, Akashi S, Takigawa M, Kubota S. Effect of Angiotensin II on Chondrocyte Degeneration and Protection via Differential Usage of Angiotensin II Receptors. *Int J Mol Sci*. 2021;22(17):9204. doi: 10.3390/ijms22179204.
26. Thomas M, Fronk Z, Gross A, Willmore D, Arango A, Higham C, et al. Losartan attenuates progression of osteoarthritis in the synovial temporomandibular and knee joints of a chondrodysplasia mouse model through inhibition of TGF- $\beta$ 1 signaling pathway. *Osteoarthritis Cartilage*. 2019;27(4):676-686. doi: 10.1016/j.joca.2018.12.016.
27. Liu Y, Liu J, Ma Y, Zhang Y, Chen Q, Yang X, Shang Y. The protective effects of Olmesartan against interleukin-29 (IL-29)-induced type 2 collagen degradation in human chondrocytes. *Bioengineered*. 2022;13(1):1802-1813. doi: 10.1080/21655979.2021.1997090.
28. Nakafero G, Grainge M, Valdes A, Townsend N, Mallen C, Zhang W, et al. Do  $\beta$ -adrenoreceptor blocking drugs associate with reduced risk of symptomatic osteoarthritis and total joint replacement in the general population? A primary care-based, prospective cohort study using the Clinical Practice Research Datalink. *BMJ Open*. 2019;9(8):e032050. doi: 10.1136/bmjopen-2019-032050.
29. Nakafero G, Grainge MJ, Valdes AM, Townsend N, D Mallen C, Zhang W, et al.  $\beta$ -blocker prescription is associated with lower cumulative risk of knee osteoarthritis and knee pain consultations in primary care: a propensity score-matched cohort study. *Rheumatology (Oxford)*. 2021;60(12):5686-5696. doi: 10.1093/rheumatology/keab234
30. Perry TA, Wang X, Nevitt M, Abdelshaheed C, Arden N, Hunter DJ. Association between current medication use and progression of radiographic knee osteoarthritis: data from the osteoarthritis initiative. *Rheumatology (Oxford)*. 2021;60(10):4624-4632. doi: 10.1093/rheumatology/keab059.
31. Wang J, Dong J, Yang J, Wang Y, Liu J. Association between statin use and incidence or progression of osteoarthritis: meta-analysis of observational studies. *Osteoarthritis Cartilage*. 2020;28(9):1170-1179. doi: 10.1016/j.joca.2020.04.007.
32. Eymard F, Parsons C, Edwards MH, Petit-Dop F, Reginster JY, Bruyère O, et al. Statin use and knee osteoarthritis progression: Results from a post-hoc analysis of the SEKOIA trial. *Joint Bone Spine*. 2018;85(5):609-614. doi: 10.1016/j.jbspin.2017.09.014

#### Информация об авторе

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

#### Information about the author

**Andrey P. Rebrov**, MD, professor, professor of hospital therapy of general medicine Department, V. I. Razumovsky Saratov State Medical University, Saratov, Russia, ORCID: 0000-0002-3463-7734.

Получено / Received: 12.05.2023

Принято к печати / Accepted: 29.05.2023

## СИНТРОПИЯ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ И ГАСТРОЭЗОФАГЕАЛЬНОЙ РЕФЛЮКСНОЙ БОЛЕЗНИ: ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ И ВОЗМОЖНОСТИ МАЛОИНВАЗИВНОЙ ДИАГНОСТИКИ НА АМБУЛАТОРНОМ ЭТАПЕ

В.В. Горбань, И.В. Ковригина, Е.В. Горбань, Е.С. Каменева, О.В. Свистун

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

В обзоре освещены вопросы распространенности, патогенеза и клинических проявлений бронхиальной астмы (БА), коморбидной с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью (ГЭРБ). Отмечены трудности диагностики триггеров экстраэзофагеальных симптомов. На основании большого количества клинических исследований в обзоре оценены возможности малоинвазивных методик выявления биомаркеров гастроэзофагеального рефлюкса (ГЭР) и дуоденогастроэзофагеального рефлюкса (ДГЭР) в ротовой жидкости. При синтропии ГЭРБ и БА отмечена значительная роль и связь параметров респираторного оксидативного воспаления с нарушениями функций внешнего дыхания. Для подтверждения рефлюксного происхождения экстраэзофагеальных респираторных симптомов актуально применение малоинвазивных методик выявления билирубина и пепсина в ротовой жидкости, а для оценки активности респираторного стресса - определение его субстратов в крови. Дальнейшие исследования, направленные на определение нормативных концентраций субстратов ДГЭР в ротовой жидкости и маркеров оксидативного респираторного воспаления в крови, будут способствовать улучшению диагностики и терапии при синтропии БА и ГЭРБ в амбулаторной практике.

**Ключевые слова:** обзор; бронхиальная астма; гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь; коморбидность; малоинвазивные методы диагностики.

**Для цитирования:** Горбань В.В., Ковригина И.В., Горбань Е.В., Каменева Е.С., Свистун О.В. Синтропия бронхиальной астмы и гастроэзофагеальной рефлюксной болезни: патогенетические особенности и возможности малоинвазивной диагностики на амбулаторном этапе. Южно-Российский журнал терапевтической практики. 2023;4(2):25-34. DOI: 10.21886/2712-8156-2023-4-2-25-34

**Контактное лицо:** Виталий Васильевич Горбань, gorbanvv@mail.ru

## SYNTROPY OF BRONCHIAL ASTHMA AND GASTROESOPHAGEAL REFLUX DISEASE: PATHOGENETIC FEATURES AND POSSIBILITIES OF MINIMALLY INVASIVE DIAGNOSTICS AT THE OUTPATIENT STAGE

V.V. Gorban, I.V. Kovrigina, E.V. Gorban, E.S. Kameneva, O.V. Svistun

Kuban State Medical University, Krasnodar, Russia

The review highlights the prevalence, pathogenesis and clinical manifestations of bronchial asthma (BA), comorbid with gastroesophageal reflux disease (GERD). Difficulties in diagnosing triggers of extraesophageal symptoms were noted. Based on a large number of clinical studies, the review assesses the possibilities of minimally invasive methods for detecting biomarkers of gastroesophageal reflux (GER) and duodenogastroesophageal reflux (DGER) in the oral fluid. With syntropy of GERD and BA, a significant role and relationship between the parameters of respiratory oxidative inflammation and impaired functions of external respiration was noted. To confirm the reflux origin of extraesophageal respiratory symptoms, it is important to use minimally invasive methods for detecting bilirubin and pepsin in the oral fluid, and to assess the activity of respiratory stress, the determination of its substrates in the blood. Further studies aimed at determining the normative concentrations of DGER substrates in the oral fluid and markers of oxidative respiratory inflammation in the blood will help improve the diagnosis and treatment of BA and GERD syntropy in outpatient practice.

**Keywords:** review, bronchial asthma, gastroesophageal reflux disease, comorbidity, minimally invasive diagnostic methods.

**For citation:** Gorban V.V., Kovrigina I.V., Gorban E.V., Kameneva E.S., Svistun O.V. Syntropy of bronchial asthma and gastroesophageal reflux disease: pathogenetic features and possibilities of minimally invasive diagnostics at the outpatient stage. *South Russian Journal of Therapeutic Practice*. 2023;4(2):25-34. DOI: 10.21886/2712-8156-2023-4-2-25-34

**Corresponding author:** Vitaly V. Gorban, gorbanvv@mail.ru

## Введение

Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь (ГЭРБ) и бронхиальная астма (БА) характеризуются прогрессирующей распространённостью. Каждое из этих заболеваний с мультифакторным патогенезом сопровождается различными коморбидными состояниями, которые при синтропии БА и ГЭРБ осложняют течение основных болезней и значительно ухудшают качество жизни [1, 2].

К сожалению, патогенетические механизмы, связывающие БА и ГЭРБ, не являются окончательно изученными, что объясняет зачастую неправильную косиндромную диагностику, влияющую на выработку терапевтической стратегии. Однако рекомендуемые Лионским консенсусом [3] сложные и дорогие методы диагностики ГЭРБ, такие как рН-метрия, рН-импедансометрия, манометрия высокого разрешения, не являются доступными на этапе оказания первичной медико-санитарной помощи. Более того, методами рН-метрии и эзофагогастродуоденоскопии (ЭГДС) не удаётся идентифицировать около 30% пациентов с очевидной ГЭРБ [4]. У больных ГЭРБ, коморбидной с БА, респираторное повреждение и внепищеводные симптомы даже без наличия изжоги и кислой регургитации провоцируют нарушения моторики и неэффективный клиренс пищевода. Повреждающими агентами помимо соляной кислоты могут быть пепсин и компоненты дуоденального содержимого [5].

Стремление к точной диагностике гастроэзофагеального рефлюкса (ГЭР) и дуоденогастроэзофагеального рефлюкса (ДГЭР) нацеливает исследователей на определение суррогатных маркеров ДГЭР в ротовой жидкости или бронхоальвеолярном лаваже, а также на выявление дополнительных провокаторов оксидативного респираторного воспаления. Учитывая, что оксидативный стресс является одним из ведущих патогенетических звеньев инициации и пролонгации воспаления не только в слизистой оболочке (СО) респираторного тракта, но и в СО пищевода [6], возникает необходимость выявления показателей оксидативного воспаления в крови для воздействия на него при БА, коморбидной с ГЭРБ.

Принимая во внимание то, что в общей врачебной практике ГЭРБ нередко диагностируется неправильно [7], а эффективность антирефлюксной терапии при коморбидной БА остаётся ограниченной, актуальным и оправданным подходом является внедрение низкозатратных, малоинвазивных и доказательных методов выявления ДГЭР и респираторного оксидативного воспаления у больных БА с коморбидной ГЭРБ на этапе первичной медико-санитарной помощи.

## Распространённость гастроэзофагеальной рефлюксной болезни и бронхиальной астмы и их синтропии

БА и ГЭРБ представляют собой серьёзную медико-социальную проблему, а их сочетанное течение характеризуется значительным снижением качества жизни, повышением частоты и длительности госпитализаций [8]. ГЭРБ, обусловленная эрозивным или неэрозивным повреждением СО дистального отдела пищевода, занимает лидирующую позицию по распространённости среди всех гастроэнтерологических заболеваний [9]. Планетарное распространение БА, затрагивающее более 300 млн человек по всему миру [10], достигает в Северной и Южной Америке и в Западной Европе, равно как и в Российской Федерации, от 20% до 40% [11, 12]. Учащение симптомов ГЭРБ связано с такими факторами риска, как женский пол, ожирение и возраст. Наиболее распространённым фенотипом ГЭРБ является не-эрозивная рефлюксная болезнь (НЭРБ), наблюдаемая у 60–70% пациентов, в то время как эрозивная рефлюксная болезнь (ЭРБ) обнаруживается у 30% [13].

Исходя из определения ГЭРБ («симптомы или осложнения, возникающие в результате рефлюкса содержимого желудка в пищевод или за его пределы, в полость рта (включая гортань) или легкие») [14], данного Американской ассоциацией гастроэнтерологов, несомненным является триггерное воздействие ГЭРБ на развитие БА и других респираторных болезней [15, 16, 17, 18]. Основным патофизиологическим механизмом ГЭРБ считается учащение преходящих релаксаций нижнего пищеводного сфинктера (НПС) [19, 20].

Клиническая распространённость ГЭРБ у пациентов с БА составляет, по данным разных авторов, от 30 до 50% [20], варьируясь в разных популяциях в широких пределах от 30% до 90% [20]. При этом у пациентов с лёгкой и умеренной степенью тяжести БА частота выявления ГЭРБ составляет 21%, в то время как у пациентов с тяжелой БА — от 46% до 63% [21]. Это подтверждает роль ГЭРБ в качестве фактора риска тяжёлых обострений БА [21]. Известно, что у больных с БА и коморбидной ГЭРБ рефлюкс-эзофагит, по данным ЭГДС, диагностировали примерно у 1/3 пациентов. Оказалось, что при ГЭРБ, коморбидной с заболеваниями органов дыхания классических симптомов ГЭР, не было у 43–75% больных при наличии хронического кашля, у 40–60% — при БА, у 57–94% — при ЛОР-болезнях [8].

При этом ларинго-фарингеальный рефлюкс (ЛФР) отличается от классического ГЭР тем, что у большинства пациентов с кашлем, отсутству-



ют такие типичные симптомы ГЭРБ, как изжога и кислая регургитация [22]. Однако установление четкой причинно-следственной связи между ГЭРБ и сопутствующими респираторными заболеваниями является сложной задачей в повседневной практике [23]. Помимо изжоги и регургитации существуют внепищеводные проявления ГЭРБ, которые включают БА, хроническую обструктивную болезнь лёгких, хронический кашель [24, 25, 26], ЛФР, ларингит и синусит, дентальные эрозии [25, 27, 28, 29]. Эти атипичные проявления ГЭРБ, являясь объектом пристального внимания ученых и клиницистов, часто ставят диагностические и терапевтические проблемы и могут потребовать мультидисциплинарного подхода [20, 30]. Это особенно важно, когда у пациентов с экстраэзофагеальными симптомами отсутствуют симптомы изжоги и кислой регургитации.

#### **Ассоциативные звенья патогенеза гастроэзофагеальной рефлюксной болезни и бронхиальной астмы**

Интерес к определению взаимовлияния БА и ГЭРБ растёт исходя из того, что пищевод и лёгкие, имея корневой эмбрио-кишечный филогенез и общую вегетативную нервную систему, могут демонстрировать сложные патогенетические взаимосвязи, включая рефлексорно опосредованные респираторные симптомы. Причинно-следственные связи между ГЭРБ и БА имеют комплексный, сложный бидиректоральный реципрокный механизм [31]. Есть убедительные доказательства того, что ГЭРБ может привести к развитию БА [15]. В то же время имеются основания полагать, что БА может индуцировать функциональные и морфологические изменения НПС, которые могут привести к ухудшению течения ГЭРБ двумя механизмами: медикаментозным и механическим [8]. Считается, что антиастматические препараты, такие как бета-2 агонисты, вызывают расслабление гладких мышц, включая НПС [8]. Механические изменения связаны в основном с бронхообструктивным синдромом, который вызывает увеличение отрицательного внутригрудного плеврального давления, способствующего увеличению желудочно-пищеводного градиента давления и ГЭР. Пациенты с симптомами ГЭРБ могут иметь частые преходящие релаксации НПС, не вызванные глотанием, что приводит к повышению внутрижелудочного давления, превышающему давление в НПС и возникновению ГЭР. Частота преходящих релаксаций НПС, механизм которых не совсем ясен, составляет 48–73% от всех симптомов ГЭРБ [32].

Так или иначе, хорошо изученными и общепринятыми являются две теории респираторного повреждения при ГЭРБ: «теория рефлюкса» и «теория рефлекса» [8]. При этом к появлению респираторных симптомов по теории рефлюкса может привести высокий ГЭР даже с минимальной аспирацией, а по теории рефлекса — из-за стимулов, опосредованных ваго-вагальными рефлексам, в результате ацидификации дистальной эзофагеальной СО [20]. Аспирационные последствия, вызванные компонентами ДГЭР, могут приводить даже к острому респираторному дистресс-синдрому [20]. В этой связи необходимо отметить, что СО верхних фарингеальных отделов ЖКТ и ларинго-бронхиальной части дыхательной системы более уязвима к воздействию рефлюксного содержимого, чем СО нижней 1/3 пищевода. Экспериментальные исследования показали, что респираторное воспаление возможно при кратковременных (до 30 секунд) и нечастых (3 раза в неделю) эпизодах ГЭР. В то же время клинические наблюдения свидетельствуют о том, что эзофагеальная СО сохраняет рефрактерность при закислении пищевода на протяжении 4% временных суточных интервалов [3]. ЛФР в результате воздействия компонентов ДГЭР считается самой частой причиной внепищеводных проявлений ГЭРБ. При этом НСЛ не является единственным фактором повреждения гортани и бронхов. Нередкими возможными провокаторами респираторного воспаления являются пепсиноген и пепсин [5]. Пепсин инициирует воспалительные изменения в гортани, глотке носовых пазухах [33].

Что касается длительного периода терапевтического использования ингибиторов протонной помпы (ИПП), то оказалось, что внепищеводные проявления часто персистируют на фоне кислотосупрессивной терапии [34]. При коморбидной БА это положение оказалось справедливым как для больных с ЭРБ, так и с НЭРБ [16]. В случае неконтролируемой астмы и в отсутствие клинических симптомов ГЭРБ нет причин для назначения ИПП [10, 35]. В таких ситуациях возникает необходимость иных терапевтических воздействий.

#### **Особенности ночной бронхиальной астмы**

Ночная астма часто не диагностируется. Ночное усиление респираторного воспаления, снижение плотности бета-2-адренорецепторов, изменение функции глюкокортикоидных рецепторов, усиление холинергического тонуса, связанное с бронхоконстрикцией, провоспалительный эффект мелатонина и факторы окружающей

среды могут играть важную роль в развитии ночных симптомов астмы [36]. Более того, многие состояния, включая ГЭРБ, могут способствовать развитию ночной астмы [36]. Поэтому при ГЭРБ, коморбидной с БА, необходимо обращать особое внимание на ночной ГЭР, который встречается примерно в 40% случаев [37] и является важным механизмом и независимым фактором развития экстраэзофагеальных осложнений, таких как БА [20, 38].

В норме достаточная запирающая активность верхнего пищеводного сфинктера препятствует высокому рефлюксу и появлению респираторных симптомов. Однако во время сна уменьшается слюновыделение, наблюдается увеличение выработки HCL и удлинение времени за кислнения пищевода, подавляется глотательный рефлекс и понижается тонус и НПС, и верхнего пищеводного сфинктера. Все эти изменения способствуют повреждению СО респираторного тракта. Более того, во сне претерпевают изменения такие механизмы клиренса, как первичная и вторичная перистальтика пищевода, которые способствуют проглоченной слюне достигать пищеводно-желудочного перехода и нейтрализовать HCL. Индуцированная актом глотания первичная перистальтика превалирует в период бодрствования в вертикальном положении человека. Во время сна, препятствующего глотанию, становится заметнее влияние вторичной перистальтики [20]. Поэтому преимущественно при ночной ГЭРБ обнаруживается связь между выраженностью симптомов и плохим контролем БА, а также наличием пепсина в выдыхаемом содержимом [39].

#### **Нарушения функции внешнего дыхания при бронхиальной астме, коморбидной с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью**

Нарушение функции внешнего дыхания (ФВД) у пациентов с БА облегчает возникновение ГЭРБ [40]. Доказано, что снижение  $ОФВ_1$  в ночное время связано с увеличением воспалительных маркеров в нижних дыхательных путях [36]. Результаты исследований, подтверждающие влияние ГЭР на клинические проявления и тяжесть течения БА [41, 42], сопрягаются с данными, касающимися связи возраста и сниженных показателей функции ФВД [42, 43]. Что касается результатов исследований ФВД у больных ГЭРБ с коморбидной БА, то они оказались неоднозначными, так как при наличии многочисленных изысканий у пациентов с доказанными заболеваниями лёгких у бессимптомных пациентов было проведено лишь несколько ис-

следований ФВД [44]. Имеются данные о том, что у пациентов с ГЭРБ возникают нарушения некоторых параметров ФВД даже при отсутствии респираторных симптомов. Так, в работе Nazemiyeh и соавт. было определено значительное уменьшение индекса Вотчалла-Тифно  $ОФВ_1/ФЖЕЛ$  ( $p=0,01$ ) и снижение максимального среднего экспираторного потока ( $p=0,008$ ) [45]. Отдельные работы продемонстрировали уменьшение объёма форсированного выдоха за 1-ю сек. ( $ОФВ_1$ ) у пациентов без явлений микроаспирации после орошения СО пищевода слабым раствором HCL, что объяснимо вагально-опосредованным рефлексом. Эти данные свидетельствовали о том, что аспирация кислого содержимого не являлась единственной причиной бронхоспазма. В контексте подобных неопределённостей актуальными являются исследования возможной связи параметров ФВД с наличием пепсина и билирубина в ротовой жидкости у больных ГЭРБ с коморбидной БА.

#### **Биомаркеры гастроэзофагеального и дуоденогастроэзофагеального рефлюкса в ротовой жидкости при бронхиальной астме, коморбидной с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью**

Учитывая, что ГЭРБ является двигательным расстройством пищеводно-желудочного перехода [15], а щелочной или слабо щелочной рефлюкс, вторичный по отношению к ГЭРБ, может вызывать респираторные симптомы, перспективным является определение билирубина в ротовой жидкости [42, 43]. Присутствие билирубина в ротовой жидкости предположительно объяснялось следующими механизмами: 1) эндогенной продукцией в СО ротовой полости; 2) ДГЭР; 3) транссудацией из кровеносных сосудов. Отсутствие обнаружения билирубина в слюне исключило предположения об эндогенном происхождении и транссудации его из сыворотки крови [46] и нацелило исследователей на обнаружение билирубина, имеющего клиническое значение даже в минимальных концентрациях, в ротовой жидкости [42, 47]. Это особенно показано при наличии респираторных симптомов на фоне приема ИПП за счёт преобладания в рефлюктате неокислого дуоденального содержимого. Имеется подтверждение того, что концентрация желчных кислот в слюне более 1 ммоль/л является лучшим подтверждением диагноза ЛФР [46]. Необходимость определения аспирированных элементов дуоденального рефлюктата при ГЭРБ, коморбидной с БА, находит подтверждение в обнаруженной отрицательной корреляции между значениями общего билиру-

бина ротовой жидкости и параметрами форсированной жизненной ёмкости лёгких (ФЖЕЛ),  $\text{ОФВ}_1$  и  $\text{ОФВ}_{25}$  при проведении теста с беродуалом. [41, 42, 48].

Как уже упоминалось, одним из вероятных провокаторов эзофагеального и респираторного воспаления помимо НСЛ считается пепсин, который инициирует воспалительные изменения в гортани, глотке и носовых пазухах [49]. Пепсин — фермент, секретируемый главными клетками тела желудка в виде таких зимогенов, как пепсиноген-1 и пепсиноген-2 [50]. Максимальная протеолитическая активность пепсина регистрируется в сильно кислой среде при pH 2,0, при pH, равной 3,0, пептическая активность составляет 72%, а при pH 5,0 — лишь 40% от максимальной [5]. Однако даже при pH, достигающем 6,5, сохраняется повреждающее действие пепсина на эзофагеальную и респираторную СО [5]. При уровне pH от 6,5 до 8,0 пепсин пребывает в стабильно неактивном состоянии, но его интрацеллюлярная реактивация возможна при обратной диффузии ионов водорода при закислении пищевода во время ГЭР или приёма кислых продуктов питания; необратимое ингибирование пепсин невозможно вплоть до уровня pH 8,0 [51]. При щелочном значении pH не только пепсин, но и желчные кислоты оказывают повреждающий эффект. Требуем внимания тот факт, что пепсин даже в незначительной концентрации (0,1 мг/мл) при pH 7,0 существенно влияет на профиль экспрессии 27 генов провоспалительных цитокинов, влияющих на канцерогенез [51].

Примечательно, что при ЛФР рефлюктат достигал верхнего пищеводного сфинктера, а затем и ларинго-фарингеальной СО даже при неизменном клиренсе пищевода. Эти факты подтверждают чувствительность эпителия дыхательных путей к провоспалительному воздействию слабокислого содержимого ГЭР с наличием пепсина [48]. На самом деле пепсин является не только биомаркером микроаспирации, но и индикатором появления симптомов из-за нерефлюксного локального раздражения повреждённой и медленно заживающей СО гортани и глотки. Не вызывает сомнений тот факт, что пепсин в составе кислого рефлюктата обладает более выраженным повреждающим эффектом на респираторный эпителий. Однако наличие пепсина в рефлюктате даже без НСЛ сопровождалось воспалением ларингеальной СО даже у пациентов на фоне приема ИПП [52]. Более того, оказалось, что в повреждении СО имеет значение не только протеолитическая активность пепсина, но и захват пепсина ларингеальным эпителием путем рецепторно-обусловленного эндоцитоза. Этот известный механизм цитолиза предусматривает разработку новых терапевти-

ческих подходов с применением антагонистов рецепторов и/или ингибиторов пепсина [53].

Доказательная база, подтверждающая роль пепсиногена и пепсина в провокации респираторного воспаления и симптомов БА, является обширной. В частности, у больных БА при наличии пепсина в мокроте по сравнению с его отсутствием симптомы со стороны дыхательной системы были более выраженными [16]. При этом для подтверждения кислотного ГЭР диагностическая ценность положительного теста с определением пепсина в ротовой жидкости была выше суточного pH-мониторирования [54, 55]. Ранее практиковалась методика выявления пепсина в респираторном содержимом, позднее — в мокроте [16]. При этом обнаружение пепсина в мокроте возможно с помощью ферментативных или иммунологических тест-систем. Ферментативные методики оказались недостаточно точными из-за трудностей со стандартизацией процесса и трактовкой результатов исследования. Поэтому иммунологические методики с использованием поликлональных и моноклональных антител оказались более приемлемыми [56]. Методики, позволяющие определять минимальное содержание пепсина в ротовой жидкости, являются предпочтительными.

До последнего времени исследования, обосновывающие возможность считать пепсин суррогатным биомаркером ГЭРБ, не остаются без внимания научного сообщества [30, 57]. Однако в некоторых работах не было выявлено существенной связи между значениями пепсина слюны и тяжестью клинических проявлений БА [41, 58]. Более того, в исследовании Race C. et al. было показано, что слюнный пепсин не является надежным инструментом для диагностики ГЭРБ [59]. Эти результаты предполагают двоякое толкование: либо сам по себе пепсин не является точным биомаркером респираторного поражения, либо хроническое воздействие даже незначительного количества аспирата может вызвать респираторное воспаление различной степени тяжести [48].

Что касается пепсиногена, то прямая корреляция пепсиногена-1 ротовой жидкости с atopическим анамнезом, а пепсиногена-2 — с респираторными симптомами в виде кашля и одышки, табакокурением, степенью полиморбидности и, напротив, обратная корреляция пепсиногена-1 со значениями  $\text{ОФВ}_1$ /ФЖЕЛ и ФЖЕЛ после пробы с беродуалом позволяют полагать его маркером ГЭР и даже респираторного воспаления с бронхоспазмом [42].

С учётом значительного внимания научного сообщества к пепсину в качестве возможного суррогатного биомаркера ГЭР многие исследования были направлены на изучение потенци-



альной полезности обнаружения пепсина у людей, страдающих возможными респираторными проявлениями, вызванными ГЭРБ, такими как хронический кашель, бронхиальная астма. Однако, принимая во внимание все недавние публикации, очевидно, что данные по этому вопросу остаются противоречивыми, не позволяющими окончательно решить вопрос о текущей полезности обнаружения пепсина. Авторитетные исследования подтверждают, что выявление пепсина в мокроте является объективным подтверждением микроаспирации, связанной с ГЭР, особенно при наличии нетипичных проявлений ГЭРБ [20, 59, 60], и для подтверждения ЛФР [49]. Если признать пепсин в ротовой жидкости в качестве одного из главных суррогатных биомаркеров ГЭР [4, 17], его определение с уточнением нормативных значений [61, 62] можно рассматривать в качестве чувствительного, простого в исполнении, неинвазивного и экономически эффективного метода [57, 63, 64, 65], который можно использовать в качестве скрининга у пациентов [66] при невозможности выполнить рН-мониторинг [66]. Последние работы свидетельствуют о том, что определение пепсина ротовой жидкости, являясь альтернативным по отношению к инвазивным методам [42, 67, 68], имеет важное значение для диагностики различных типов коморбидной ГЭРБ, а также для дифференциальной диагностики между ГЭРБ и респираторными заболеваниями [55, 69] и для повышения эффективности лечения пациентов [58].

На данный момент было бы реалистично достигнуть консенсуса в отношении оптимального срока для сбора биологической жидкости (особенно при определении слюнного пепсина) и конкретных нормативных значений. Для решения этих вопросов подчеркивается актуальность дальнейших исследований, направленных на разработку малоинвазивных и эффективных методик выявления ГЭР в общей врачебной практике, то есть в месте первичного оказания медицинской помощи [70].

**Биомаркеры системной  
(по показателям крови) и локальной  
(по показателям ротовой жидкости)  
активности оксидативного воспалительного  
процесса у больных бронхиальной астмой,  
коморбидной с гастроэзофагеальной  
рефлюксной болезнью**

Многие из коморбидных заболеваний могут оставаться недиагностируемыми, если не учитывать важную роль воспаления в инициации и развитии различных сопутствующих

патологических процессов [2]. Экспозиция на эпителиальных клетках бронхов пепсина, соляной кислоты и желчных кислот индуцирует повышенную проницаемость СО, продукцию интерлейкинов, высвобождение воспалительных медиаторов и изменение в экспрессии генов при различных патофизиологических процессах [71]. В патогенезе БА, коморбидной с ГЭРБ, особую роль играет оксидативный стресс, который особенно актуален в развитии и прогрессировании аллергического фенотипа БА с формированием цитотоксических субстратов, повреждающих структуру биомембран. Он приводит к развитию выраженного дисбаланса в прооксидантно-антиоксидантной системе [6, 72]. Последняя включает многие ферментные и неферментные компоненты. Основную роль в защите биологических структур от окислительного стресса играют соединения, которые тормозят и ингибируют процессы образования свободных радикалов. Первая линия защиты от свободных радикалов представлена такими антиоксидантными ферментами как супероксиддисмутаза, каталаза, глутатионпероксидаза [73]. Для объективной оценки многокомпонентной антиоксидантной системы требуется комплексное определение состояния ферментного и неферментного звеньев, а также содержания продуктов окислительных модификаций биомолекул. Важно, что интенсивность свободнорадикальных процессов при хронических бронхолегочных заболеваниях отражает не только тяжесть клинических проявлений, но и эффективность лечения при динамическом наблюдении.

У больных БА с коморбидной ГЭРБ была выявлена прямая корреляция возраста с активностью глутатионпероксидазы крови и отрицательная корреляция с SH белка крови, что является скорее регрессию компенсаторных реакций ферментативного и неферментативного звеньев, соответственно, антиоксидантной системы в условиях оксидативного стресса [74, 75, 76]. При этом отрицательная корреляция возраста и значений тиобарбитурового числа крови отражала сниженную интенсивность свободнорадикальных процессов [76]. Более того, подтверждением взаимосвязи клинических проявлений БА у пациентов с коморбидной ГЭРБ со степенью системного острого воспаления [77] являются положительные коррелятивные ассоциации концентрации С-реактивного белка (СРБ) с возрастом, индексом массы тела, а также экспираторной одышкой [42, 76]. При этом феномен более значительного повышения ФЖЕЛ после пробы с беродуалом у больных с низкими по сравнению с более высокими значениями СРБ нацеливает на перспективу более эффективной бронхолитической терапии у этой категории пациентов [42, 76, 78]. Значительные

положительные корреляции были обнаружены между высокочувствительным СРБ и наличием сопутствующей патологии ( $p=0,048$ ) [79]. Анализируя наличие полиморбидности, провоцирующей развитие как БА, так и ГЭРБ [80], необходимо отметить, что количество болезней в расчёте на одного человека сопрягалось, во-первых, с более высокой степенью оксидативного воспаления (по 0% тиоловых групп крови) и, во-вторых, с активацией компенсаторной реакции ферментативного звена антиоксидантной системы в условиях оксидативного стресса как в крови, так и в слюне (по параметрам супероксиддисмутазы в крови и в слюне) [76]. При этом обнаруженная отрицательная корреляция между степенью полиморбидности и значением каталазы крови на фоне повышения других ферментов могла быть связана с дискретным истощением антиоксидантной защиты [75, 76]. Отрицательная корреляция между количеством болезней и концентрацией белка слюны объяснима изменением белкового состава слюны в ответ на внутрипищеводное воздействие гастроэзофагеального рефлюктата [81], приводящее к снижению предэпителиальной защиты СО пищевода [82].

По результатам недавних исследований, преувеличение у пациентов БА с НЭРБ по сравнению с больными ЭРБ параметров SH и SH суммы белка крови отражает сохранность неферментативного звена антиоксидантной защиты [76]. Наоборот, статистически значимые прямые корреляции параметров окислительного метаболизма крови (К исх., К окисл., ИК тиолов, супероксиддисмутазы), и слюны (глутатионпероксидазы) у больных ЭРБ по сравнению с пациентами НЭРБ, отражают компенсаторную реакцию увеличения ферментативного звена и дисбаланс неферментативного тиолового звена антиоксидантной системы в условиях оксидативного стресса с вероятным снижением резистентности плазмы крови к действию прооксидантных факторов [76]. Более того, наличие кислого ГЭР по данным рН-метрии было сопряжено не только с возрастом, индексом массы тела, но и субстратами оксидативного воспаления (К исх. крови, ИК тиолов крови, супероксиддисмутазы крови), которые отражают напряжение компенсаторно-

го антиоксидантного ферментативного звена, а также ухудшение антиоксидантной защиты (снижение концентрации SH и SH суммы белка крови) [83]. Представленные данные отражают проявления окислительного стресса у больных БА с коморбидной ГЭРБ от его защитного до повреждающего эффектов и согласуются с положением о том, что улучшению контроля БА будут способствовать различные стратегии идентификации точных триггеров ГЭРБ для целенаправленной терапии [84, 85].

## Заключение

У пациентов ГЭРБ с коморбидной БА диагностика потенциальных идентификаторов ДГЭР при наличии внепищеводных проявлений должна предусматривать использование малоинвазивных методик выявления пепсиногена, пепсина и билирубина в ротовой жидкости, ввиду их прямой корреляции с респираторными проявлениями и обратной связи с отдельными параметрами ФВД.

Активность оксидативного респираторного воспалительного процесса у больных БА, проявляющаяся дискретным дисбалансом определенных провоспалительных и антиоксидантных ферментов и ассоциированная с возрастом, степенью полиморбидности, стадией коморбидной ГЭРБ и уровнем СРБ, сопровождалась клиническими симптомами и нарушениями ФВД.

Дальнейшие исследования в отношении оптимального срока для сбора биологической ротовой жидкости, приемлимых и точных методов выявления субстратов ДГЭР и их нормативных концентраций в ротовой жидкости, а также в определении маркеров оксидативного респираторного воспаления при синтропии БА и ГЭРБ помогут выработать алгоритм диагностики и лечения данной коморбидности.

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

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

## Список литературы

1. Fuhlbrigge A, Lockey RF. Asthma and Comorbid Conditions. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2021;9(11):3909-3910. doi: 10.1016/j.jaip.2021.09.007
2. Cazzola M, Rogliani P, Ora J, Calzetta L, Matera MG. Asthma and comorbidities: recent advances. *Pol Arch Intern Med.* 2022;132(4):16250. doi: 10.20452/pamw.16250
3. Gyawali CP, Kahrilas PJ, Savarino E, Zerbib F, Mion F, Smout AJPM, et al. Modern diagnosis of GERD: the Lyon Consensus. *Gut.* 2018;67(7):1351-1362. doi: 10.1136/gutjnl-2017-314722
4. Vakil N. Salivary pepsin to diagnose GORD? *Gut.* 2015;64(3):361-2. doi: 10.1136/gutjnl-2014-307485
5. Campagnolo AM, Priston J, Thoen RH, Medeiros T, Assunção AR. Laryngopharyngeal reflux: diagnosis, treatment, and latest research. *Int Arch Otorhinolaryngol.* 2014;18(2):184-91. doi: 10.1055/s-0033-1352504
6. Буторин Н.Н., Бичурина Т.Б., Васютин А.В., Солододнова М.Е., Онучина Е.В., Тонких Ю.Л., и др. Роль оксидативного стресса в патогенезе гастроэзофагеальной рефлюксной

- болезни. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2015;115(3):17-20. eLIBRARY ID: 23342324
7. Meyer KC. Gastroesophageal reflux and lung disease. *Expert Rev Respir Med*. 2015;9(4):383-5. doi: 10.1586/17476348.2015.1060858
  8. Naik RD, Vaezi MF. Extra-esophageal gastroesophageal reflux disease and asthma: understanding this interplay. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol*. 2015;9(7):969-82. doi: 10.1586/17474124.2015.1042861
  9. GBD 2017 Gastro-oesophageal Reflux Disease Collaborators. The global, regional, and national burden of gastro-oesophageal reflux disease in 195 countries and territories, 1990-2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2020;5(6):561-581. doi: 10.1016/S2468-1253(19)30408-X
  10. *Global Initiative for Asthma*. Global strategy for asthma management and prevention 2022.
  11. Ивашкин В.Т., Маев И.В., Трухманов А.С., Баранская Е.К., Дронова О.Б., Зайратьянц О.В. и др. Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению гастроэзофагеальной рефлюксной болезни. *Рос. Журн. Гастроэнтерол. Гепатол. Колопроктол.* 2017;27(4):75-95. DOI: 10.22416/1382-4376-2017-27-4-75-95.
  12. Eusebi LH, Ratnakumaran R, Yuan Y, Solaymani-Dodaran M, Bazzoli F, Ford AC. Global prevalence of, and risk factors for, gastro-oesophageal reflux symptoms: a meta-analysis. *Gut*. 2018;67(3):430-440. doi: 10.1136/gutjnl-2016-313589
  13. Fass R, Frazier R. The role of dexlansoprazole modified-release in the management of gastroesophageal reflux disease. *Therap Adv Gastroenterol*. 2017;10(2):243-251. doi: 10.1177/1756283X16681701
  14. Katz PO, Gerson LB, Vela MF. Guidelines for the diagnosis and management of gastroesophageal reflux disease. *Am J Gastroenterol*. 2013;108(3):308-28; quiz 329. doi: 10.1038/ajg.2012.444. Erratum in: *Am J Gastroenterol*. 2013;108(10):1672. PMID: 23419381.
  15. Маев И.В., Казюлин А.Н., Юренев ГЛ., Вьючнова Е.С., Лебедева Е.Г., Дичева Д.Т., и др. Маски гастроэзофагеальной рефлюксной болезни. Итоги 20 лет наблюдений. *Фарматека*. 2018; 13:30-43. DOI: 10.18565/pharmateca.2018.13.30-43
  16. Lee AL, Button BM, Denehy L, Roberts S, Bamford T, Mu FT, et al. Exhaled Breath Condensate Pepsin: Potential Noninvasive Test for Gastroesophageal Reflux in COPD and Bronchiectasis. *Respir Care*. 2015;60(2):244-50. doi: 10.4187/respcare.03570
  17. Johnston N, Ondrey F, Rosen R, Hurley BP, Gould J, Allen J, et al. Airway reflux. *Ann N Y Acad Sci*. 2016;1381(1):5-13. doi: 10.1111/nyas.13080
  18. Herregods TVK, Pauwels A, Jafari J, Sifrim D, Bredenoord AJ, Tack J, et al. Determinants of reflux-induced chronic cough. *Gut*. 2017;66(12):2057-2062. doi: 10.1136/gutjnl-2017-313721
  19. Roman S, Holloway R, Keller J, Herbella F, Zerbib F, Xiao Y, et al. Validation of criteria for the definition of transient lower esophageal sphincter relaxations using high-resolution manometry. *Neurogastroenterol Motil*. 2017;29(2). doi: 10.1111/nmo.12920
  20. Broers C, Tack J, Pauwels A. Review article: gastro-oesophageal reflux disease in asthma and chronic obstructive pulmonary disease. *Aliment Pharmacol Ther*. 2018;47(2):176-191. doi: 10.1111/apt.14416
  21. Rogliani P, Sforza M, Calzetta L. The impact of comorbidities on severe asthma. *Curr Opin Pulm Med*. 2020;26(1):47-55. doi: 10.1097/MCP.0000000000000640
  22. Kurokawa R, Kanemitsu Y, Fukumitsu K, Takeda N, Tajiri T, Nishiyama H, et al. Reflux-related symptoms reflect poor asthma control and the presence of airway neuronal dysfunction. *Allergol Int*. 2022;71(3):318-324. doi: 10.1016/j.alit.2021.12.003.
  23. Drug VL, Antoniu S, Oana BB, Arghir OC, Bancila I, Bataga S, et al. Romanian Guidelines for the Diagnosis and Treatment of GERD-induced Respiratory Manifestations. *J Gastrointest Liver Dis*. 2022;31(1):119-142. doi: 10.15403/jgld-4196
  24. Dy F, Amirault J, Mitchell PD, Rosen R. Salivary Pepsin Lacks Sensitivity as a Diagnostic Tool to Evaluate Extraesophageal Reflux Disease. *J Pediatr*. 2016;177:53-58. doi: 10.1016/j.jpeds.2016.06.033
  25. Kahrilas PJ, Altman KW, Chang AB, Field SK, Harding SM, Lane AP, et al. Chronic Cough Due to Gastroesophageal Reflux in Adults: CHEST Guideline and Expert Panel Report. *Chest*. 2016;150(6):1341-1360. doi: 10.1016/j.chest.2016.08.1458
  26. Qureshi F, Asad H, Patel PS, Ramprasad A, Singh SP, Suman S, et al. Gastroesophageal Reflux Disease-Associated Chronic Cough: A Population-Based Analysis of Patient Presentations in the United States. *Cureus*. 2021;13(8):e17512. doi: 10.7759/cureus.17512.
  27. Hom C, Vaezi MF. Extraesophageal manifestations of gastroesophageal reflux disease. *Gastroenterol Clin North Am*. 2013;42(1):71-91. doi: 10.1016/j.gtc.2012.11.004
  28. Domingues G, Moraes-Filho JPP. GASTROESOPHAGEAL REFLUX DISEASE: A PRACTICAL APPROACH. *Arq Gastroenterol*. 2021;58(4):525-533. doi: 10.1590/S0004-2803.202100000-94
  29. Kakaje A, Alhalabi MM, Alyousbashi A, Ghareeb A. Allergic rhinitis, asthma and laryngopharyngeal reflux disease: a cross-sectional study on their reciprocal relations. *Sci Rep*. 2021;11(1):2870. doi: 10.1038/s41598-020-80793-1
  30. Iov DE, Bărboi OB, Floria M, Neamțu A, Iliescu R, Drug VL. Pepsin and the Lung-Exploring the Relationship between Micro-Aspiration and Respiratory Manifestations of Gastroesophageal Reflux Disease. *J Pers Med*. 2022;12(8):1296. doi: 10.3390/jpm12081296.
  31. Althoff MD, Ghincea A, Wood LG, Holguin F, Sharma S. Asthma and Three Colinear Comorbidities: Obesity, OSA, and GERD. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2021;9(11):3877-3884. doi: 10.1016/j.jaip.2021.09.003
  32. Antunes C, Aleem A, Curtis SA. Gastroesophageal Reflux Disease. 2022. In: *StatPearls [Internet]*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023. PMID: 28722967.
  33. Kowalik K, Krzeski A. The role of pepsin in the laryngopharyngeal reflux. *Otolaryngol Pol*. 2017;71(6):7-13. doi: 10.5604/01.3001.0010.7194
  34. Kawara F, Fujita T, Morita Y, Uda A, Masuda A, Saito M, et al. Factors associated with residual gastroesophageal reflux disease symptoms in patients receiving proton pump inhibitor maintenance therapy. *World J Gastroenterol*. 2017;23(11):2060-2067. doi: 10.3748/wjg.v23.i11.2060
  35. Zheng Z, Luo Y, Li J, Gao J. Randomised trials of proton pump inhibitors for gastro-oesophageal reflux disease in patients with asthma: an updated systematic review and meta-analysis. *BMJ Open*. 2021;11(8):e043860. doi: 10.1136/bmjopen-2020-043860
  36. Pinyochotiwong C, Chirakalwasan N, Collop N. Nocturnal Asthma. *Asian Pac J Allergy Immunol*. 2021;39(2):78-88. doi: 10.12932/AP-231020-0986
  37. Grandes XA, Talanki Manjunatha R, Habib S, Sangaraju SL, Yopez D. Gastroesophageal Reflux Disease and Asthma: A Narrative Review. *Cureus*. 2022;14(5):e24917. doi: 10.7759/cureus.24917
  38. Madanick RD. Extraesophageal presentations of GERD: where is the science? *Gastroenterol Clin North Am*. 2014;43(1):105-20. doi: 10.1016/j.gtc.2013.11.007
  39. Emilsson ÖI, Benediktsdóttir B, Ólafsson Í, Cook E, Júlíusson S, Björnsson ES, et al. Respiratory symptoms, sleep-disordered breathing and biomarkers in nocturnal gastroesophageal reflux. *Respir Res*. 2016;17(1):115. doi: 10.1186/s12931-016-0431-7. Erratum in: *Respir Res*. 2016;17 (1):130. PMID: 27646537; PMCID: PMC5029098.



40. Wang R, Mihaicuta S, Tiotiu A, Corlateanu A, Ioan IC, Bikov A. Asthma and obstructive sleep apnoea in adults and children - an up-to-date review. *Sleep Med Rev.* 2022;61:101564. doi: 10.1016/j.smrv.2021.101564
41. Hunt EB, Ward C, Power S, Sullivan A, Pearson JP, Lapthorne S, et al. The Potential Role of Aspiration in the Asthmatic Airway. *Chest.* 2017;151(6):1272-1278. doi: 10.1016/j.chest.2017.03.005
42. Горбань Е.В., Каменева Е.С., Горбань В.В. Перспективы внедрения неинвазивной диагностики гастроэзофагеальной рефлюксной болезни, коморбидной с бронхиальной астмой. *Кубанский научный медицинский вестник.* 2021;28(6):14-28. DOI: [10.25207/1608-6228-2021-28-6-14-28](https://doi.org/10.25207/1608-6228-2021-28-6-14-28)
43. Mermelstein J, Chait Mermelstein A, Chait MM. Proton pump inhibitor-refractory gastroesophageal reflux disease: challenges and solutions. *Clin Exp Gastroenterol.* 2018;11:119-134. doi: 10.2147/CEG.S121056
44. Bonacin D, Fabijanić D, Radić M, Puljiz Ž, Trgo G, Bratanić A, et al. Gastroesophageal reflux disease and pulmonary function: a potential role of the dead space extension. *Med Sci Monit.* 2012;18(5):CR271-5. doi: 10.12659/msm.882731
45. Nazemiyeh M, Nouri-Vaskeh M, Somi MH, Saeedi E, Sharifi A. Lung function parameters in patients with gastroesophageal reflux without respiratory symptoms: a case-control study. *Gastroenterol Hepatol Bed Bench.* 2019;12(4):287-291. PMID: 31749916; PMCID: PMC6820839.
46. De Corso E, Baroni S, Salonna G, Marchese M, Graziadio M, Di Cintio G, et al. Impact of bile acids on the severity of laryngopharyngeal reflux. *Clin Otolaryngol.* 2021;46(1):189-195. doi: 10.1111/coa.13643
47. Leem AY, Kim HY, Kim YS, Park MS, Chang J, Jung JY. Association of serum bilirubin level with lung function decline: a Korean community-based cohort study. *Respir Res.* 2018;19(1):99. doi: 10.1186/s12931-018-0814-z.
48. Hunt EB, Sullivan A, Galvin J, MacSharry J, Murphy DM. Gastric Aspiration and Its Role in Airway Inflammation. *Open Respir Med J.* 2018;12:1-10. doi: 10.2174/1874306401812010001
49. Sereg-Bahar M, Jerin A, Jansa R, Stabuc B, Hocevar-Boltezar I. Pepsin and bile acids in saliva in patients with laryngopharyngeal reflux - a prospective comparative study. *Clin Otolaryngol.* 2015;40(3):234-9. doi: 10.1111/coa.12358.
50. Sole ML, Conrad J, Bennett M, Middleton A, Hay K, Ash-worth S, et al. Pepsin and amylase in oral and tracheal secretions: a pilot study. *Am J Crit Care.* 2014;23(4):334-8. doi: 10.4037/ajcc2014292
51. Johnston N. Review article: uptake of pepsin at pH 7 – in non-acid reflux – causes inflammatory, and perhaps even neoplastic, changes in the laryngopharynx. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2011;33 (Suppl. 1):1–71.
52. Samuels TL, Johnston N. Pepsin as a causal agent of inflammation during nonacidic reflux. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2009;141(5):559-63. doi: 10.1016/j.otohns.2009.08.022.
53. Johnston N, Wells CW, Blumin JH, Toohill RJ, Merati AL. Receptor-mediated uptake of pepsin by laryngeal epithelial cells. *Ann Otol Rhinol Laryngol.* 2007;116(12):934-8. doi: 10.1177/000348940711601211
54. Rasijeff AMP, Jackson W, Burke JM, Dettmar PW. Does salivary pepsin measurement change diagnostic outcome in patients investigated by 24h pH monitoring? *Gut.* 2015;64:A287-A288. DOI: 10.1136/gutjnl-2015-309861.619.
55. Wang YJ, Lang XQ, Wu D, He YQ, Lan CH, et al. Salivary Pepsin as an Intrinsic Marker for Diagnosis of Sub-types of Gastroesophageal Reflux Disease and Gastroesophageal Reflux Disease-related Disorders. *J Neurogastroenterol Motil.* 2020;26(1):74-84. doi: 10.5056/jnm19032
56. Samuels TL, Johnston N. Pepsin as a marker of extraesophageal reflux. *Ann Otol Rhinol Laryngol.* 2010;119(3):203-8. doi: 10.1177/000348941011900310
57. Li Y, Xu G, Zhou B, Tang Y, Liu X, Wu Y, et al. Effects of acids, pepsin, bile acids, and trypsin on laryngopharyngeal reflux diseases: physiopathology and therapeutic targets. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 2022;279(6):2743-2752. doi: 10.1007/s00405-021-07201-w
58. Marshall S, McCann AJ, Samuels TL, Blair A, Bonne V, Johnston N, et al. Detection of pepsin and IL-8 in saliva of adult asthmatic patients. *J Asthma Allergy.* 2019;12:155-161. doi: 10.2147/JAA.S205482
59. Race C, Chowdry J, Russell JM, Corfe BM, Riley SA. Studies of salivary pepsin in patients with gastro-oesophageal reflux disease. *Aliment Pharmacol Ther.* 2019;49(9):1173-1180. doi: 10.1111/apt.15138
60. Ciorba A, Bianchini C, Zuolo M, Feo CV. Upper aerodigestive tract disorders and gastro-oesophageal reflux disease. *World J Clin Cases.* 2015;3(2):102-11. doi: 10.12998/wjcc.v3.i2.102
61. Sifrim D. The Role of Salivary Pepsin in the Diagnosis of Reflux. *Gastroenterol Hepatol (N Y).* 2015;11(6):417-9. PMID: 27118937; PMCID: PMC4843037.
62. Calvo-Henríquez C, Ruano-Ravina A, Vaamonde P, Martínez-Capoccioni G, Martín-Martín C. Is Pepsin a Reliable Marker of Laryngopharyngeal Reflux? A Systematic Review. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2017;157(3):385-391. doi: 10.1177/0194599817709430.
63. Strugala V, Woodcock AD, Dettmar PW, Faruqi S, Morice AH. Detection of pepsin in sputum: a rapid and objective measure of airways reflux. *Eur Respir J.* 2016;47(1):339-41. doi: 10.1183/13993003.00827-2015.
64. de Bortoli N, Martinucci I, Bertani L, Russo S, Franchi R, Furnari M, et al. Esophageal testing: What we have so far. *World J Gastrointest Pathophysiol.* 2016;7(1):72-85. doi: 10.4291/wjgp.v7.i1.72.
65. Du X, Wang F, Hu Z, Wu J, Wang Z, Yan C, et al. The diagnostic value of pepsin detection in saliva for gastro-esophageal reflux disease: a preliminary study from China. *BMC Gastroenterol.* 2017;17(1):107. doi: 10.1186/s12876-017-0667-9
66. Hayat JO, Gabieta-Somnez S, Yazaki E, Kang JY, Woodcock A, Dettmar P, et al. Pepsin in saliva for the diagnosis of gastro-oesophageal reflux disease. *Gut.* 2015;64(3):373-80. doi: 10.1136/gutjnl-2014-307049
67. Spyridoulas A, Lillie S, Vyas A, Fowler SJ. Detecting laryngopharyngeal reflux in patients with upper airways symptoms: Symptoms, signs or salivary pepsin? *Respir Med.* 2015;109(8):963-9. doi: 10.1016/j.rmed.2015.05.019
68. Ocak E, Kubat G, Yorulmaz İ. Immunoserologic pepsin detection in the saliva as a non-invasive rapid diagnostic test for laryngopharyngeal reflux. *Balkan Med J.* 2015;32(1):46-50. doi: 10.5152/balkanmedj.2015.15824.
69. Wu J, Ma Y, Chen Y. GERD-related chronic cough: Possible mechanism, diagnosis and treatment. *Front Physiol.* 2022;13:1005404. doi: 10.3389/fphys.2022.1005404.
70. Landry V, Coburn P, Kost K, Liu X, Li-Jessen NYK. Diagnostic Accuracy of Liquid Biomarkers in Airway Diseases: Toward Point-of-Care Applications. *Front Med (Lausanne).* 2022;9:855250. doi: 10.3389/fmed.2022.855250.
71. Perotin JM, Whewey G, Tariq K, Azim A, Ridley RA, Ward JA, et al. Vulnerability to acid reflux of the airway epithelium in severe asthma. *Eur Respir J.* 2022;60(2):2101634. doi: 10.1183/13993003.01634-2021
72. Соодаева С.К., Климанов И.А., Никитина Л.Ю. Нитрозивный и оксидативный стресс при заболеваниях органов дыхания. *Пульмонология.* 2017;27(2):262–273. DOI: 10.18093/0869-0189-2017-27-2-262-273.
73. Budnevsky AV, Provotorov VM, Ovsyannikov ES, Filatova YI. Efficacy of Oxidative Stress Correction During Asthma Treatment. *International Journal of Biomedicine.* 2017;7(2):104-107. doi: 10.21103/Article7(2)\_OA3.
74. Bullone M, Lavoie JP. The Contribution of Oxidative Stress

- and Inflamm-Aging in Human and Equine Asthma. *Int J Mol Sci.* 2017;18(12):2612. doi: 10.3390/ijms18122612.
75. Al-Khalaf MI, Ramadan KS. Oxidants and antioxidants status in bronchial asthma. *Asian J. Appl. Sci.* 2013;1(4):123-33.
76. Горбань Е.В., Горбань В.В., Свистун О.В. Особенности респираторного воспаления у больных бронхиальной астмой с коморбидной гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью. *Медицинский вестник Северного Кавказа.* 2022;17(4):361-365. Doi: 10.14300/mnnc.2022.17087
77. Vasconcelos LHC, Ferreira SRD, Silva MDCC, Ferreira PB, de Souza ILL, Cavalcante FA, et al. Uncovering the Role of Oxidative Imbalance in the Development and Progression of Bronchial Asthma. *Oxid Med Cell Longev.* 2021;2021:6692110. doi: 10.1155/2021/6692110
78. Mishra V, Banga J, Silveyra P. Oxidative stress and cellular pathways of asthma and inflammation: Therapeutic strategies and pharmacological targets. *Pharmacol Ther.* 2018;181:169-182. doi: 10.1016/j.pharmthera.2017.08.011.
79. Ceylan E, Bulut S, Yilmaz M, Örün H, Karadağ F, Ömürlü İK, et al. The Levels of Serum Biomarkers in Stable Asthma Patients with Comorbidities. *Iran J Allergy Asthma Immunol.* 2019;18(1):27-37. PMID: 30848571.
80. Nandyal S, Suria S, Chogtu B, Bhattacharjee D. Risk of GERD with Diabetes Mellitus, Hypertension and Bronchial Asthma - A Hospital based Retrospective Cohort Study. *J Clin Diagn Res.* 2017;11(7):OC25-OC29. doi: 10.7860/JCDR/2017/25571.10232
81. Loke C, Lee J, Sander S, Mei L, Farella M. Factors affecting intra-oral pH - a review. *J Oral Rehabil.* 2016;43(10):778-85. doi: 10.1111/joor.12429
82. Caruso AA, Del Prete S, Ferrara L, Serra R, Telesca DA, Ruggiero S, et al. Relationship between gastroesophageal reflux disease and Ph nose and salivary: proposal of a simple method outpatient in patients adults. *Open Med (Wars).* 2016;11(1):381-386. doi: 10.1515/med-2016-0069
83. Провоторов В.М., Будневский А.В., Филатова Ю.И., Перфильева М.В. Антиоксидантная терапия при бронхиальной астме. *Клиническая медицина.* 2015;93(8):19-22.
84. Arteaga-Badillo DA, Portillo-Reyes J, Vargas-Mendoza N, Morales-González JA, Izquierdo-Vega JA, Sánchez-Gutiérrez M, et al. Asthma: New Integrative Treatment Strategies for the Next Decades. *Medicina (Kaunas).* 2020;56(9):438. doi: 10.3390/medicina56090438.
85. Rameschandra S, Acharya V, Kunal, Vishwanath T, Ramkrishna A, Acharya P. Prevalence and Spectrum of Gastro Esophageal Reflux Disease in Bronchial Asthma. *J Clin Diagn Res.* 2015;9(10):OC11-4. doi: 10.7860/JCDR/2015/14760.6645

#### Информация об авторах

**Горбань Виталий Васильевич**, д.м.н., заведующий кафедрой поликлинической терапии с курсом общей врачебной практики (семейной медицины) ФПК и ППС, ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет» МЗ РФ, Краснодар, Россия; ORCID: 0000-0001-8665-6796, gorbannv@mail.ru.

**Ковригина Ирина Валерьевна**, к.м.н., ассистент кафедры поликлинической терапии с курсом общей врачебной практики (семейной медицины) ФПК и ППС, ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет» МЗ РФ, Краснодар, Россия; ORCID: 0000-0001-9966-8905, kovriginairina2010@mail.ru.

**Горбань Елена Витальевна**, к.м.н., ассистент кафедры поликлинической терапии с курсом общей врачебной практики (семейной медицины) ФПК и ППС, ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет» МЗ РФ, Краснодар, Россия; ORCID: 0000-0002-5026-5053, msgorban@mail.ru.

**Каменева Елена Сергеевна**, к.м.н., ассистент кафедры поликлинической терапии с курсом общей врачебной практики (семейной медицины) ФПК и ППС, ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Краснодар, Россия, ORCID: 0000-0002-3720-1346, Kamenevae@mail.ru.

**Свистун Олеся Владимировна**, ассистент кафедры поликлинической терапии с курсом общей врачебной практики (семейной медицины) ФПК и ППС, ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Краснодар, Россия, ORCID: 0000-0003-2765-6328, osvistun83@gmail.com.

#### Information about authors

**Vitaly V. Gorban**, Dr. Sci. (Med.), Head of the chair of polyclinic therapy with course of general medical practice (family medicine) FPK and PPS, Kuban State Medical University, Krasnodar, Russia; ORCID: 0000-0001-8665-6796, gorbannv@mail.ru.

**Irina V. Kovrigina**, Cand. Sci. (Med.), assistant of the Department polyclinic therapy with course of general medical practice (family medicine) FPK and PPS., Kuban State Medical University, Krasnodar, Russia; ORCID: 0000-0001-9966-8905, kovriginairina2010@mail.ru.

**Elena V. Gorban**, Cand. Sci. (Med.), assistant of the Department polyclinic therapy with course of general medical practice (family medicine) FPK and PPS., Kuban State Medical University, Krasnodar, Russia; ORCID: 0000-0002-5026-5053, msgorban@mail.ru.

**Elena S. Kameneva**, Cand. Sci. (Med.), assistant of the Department polyclinic therapy with course of general medical practice (family medicine) FPK and PPS, Kuban State Medical University, Krasnodar, Russia, ORCID: 0000-0002-3720-1346, Kamenevae@mail.ru.

**Olesya V. Svistun**, Assistant of the Department polyclinic therapy with course of general medical practice (family medicine) FPK and PPS, Kuban State Medical University, Krasnodar, Russia, ORCID: 0000-0003-2765-6328, osvistun83@gmail.com.

Получено / Received: 05.03.2023

Принято к печати / Accepted: 20.03.2023

## ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫЙ ИШЕМИЧЕСКИЙ ИНСУЛЬТ: КЛИНИЧЕСКИЕ И БИОХИМИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ДИАГНОСТИКИ

Н.В. Глуценкова, О.Г. Саркисян, З.А. Гончарова

ФГБОУ ВО «Ростовский Государственный Медицинский университет» Минздрава России, Ростов-на-Дону, Россия

Ишемический инсульт (ИИ) остается наиболее распространённой неврологической патологией [1,2] и может проявляться в форме злокачественного ишемического инсульта (ЗИИ), приводящего не только к тяжёлой инвалидизации пациента, но и к жизнеугрожающим состояниям [3,4]. Злокачественный ишемический инсульт — одно из наиболее грозных проявлений ишемического инсульта, угрожающее инвалидизацией трудоспособного населения и вероятностью летального исхода без назначения своевременной тактики лечения. Постановка диагноза «Злокачественный ишемический инсульт» может осуществиться не ранее 12–24 часов, за это время в головном мозге могут происходить необратимые изменения головного мозга, сопровождающиеся его выраженным отёком, с угрозой последующего вклинения, поэтому назначение адекватной и своевременной тактики лечения необходимо в кратчайшие сроки [5,6]. Учитывая особенности течения заболевания, возникает необходимость в поиске предикторов ЗИИ. С целью своевременного прогнозирования необратимых последствий в приведённом обзоре литературы мы рассматриваем современные подходы к диагностике злокачественного течения ишемического инсульта. Проводимый анализ литературных данных позволяет определить некоторые клиничко-лабораторные предикторы развития злокачественного ишемического инсульта и способы оценки тяжести ишемического инсульта. Рассмотрены различные возможности применения исследуемых маркеров с целью практического использования в ранней диагностике ЗИИ. На основании данных литературы проанализированы возможности диагностики, с целью назначения своевременной и адекватной терапии до наступления необратимых изменений головного мозга.

**Ключевые слова:** злокачественный ишемический инсульт, предикторы течения ишемического инсульта.

**Для цитирования:** Глуценкова Н.В., Саркисян О.Г., Гончарова З.А. Злокачественный ишемический инсульт: клинические и биохимические особенности диагностики. *Южно-Российский журнал терапевтической практики*. 2023;4(2):35-45. DOI: 10.21886/2712-8156-2023-4-2-35-45

**Контактное лицо:** Наталья Владимировна Глуценкова, Dr.Gluschenkova.com.

## MALIGNANT ISCHEMIC STROKE: CLINICAL AND BIOCHEMICAL FEATURES OF DIAGNOSTICS

N.V. Gluschenkova, O.G. Sarkisian, Z.A. Goncharova

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

Ischemic stroke (IS) remains the most common neurological pathology [1,2] and can manifest itself in the form of malignant ischemic stroke (MIS), leading not only to severe disability of the patient, but to life-threatening conditions [3,4]. Malignant ischemic stroke is one of the most formidable manifestations of ischemic stroke, threatening disability of the working population and the likelihood of death without the appointment of timely therapy. Diagnosis: "Malignant ischemic stroke" can occur no earlier than 12-24 hours, during which time irreversible changes in the brain may occur, accompanied by its pronounced edema, with the threat of subsequent herniation, therefore, the appointment of adequate and timely therapy is necessary as soon as possible [5,6]. Taking into account the peculiarities of the course of the disease, there is a need to search for predictors of MIS. In order to timely predict irreversible consequences, in the above literature review, we consider modern approaches to diagnosing the malignant course of ischemic stroke. The analysis of the literature data allows us to determine some clinical and laboratory predictors of the development of malignant ischemic stroke and methods for assessing the severity of ischemic stroke. Various possibilities of using the studied markers for the purpose of practical use in the early diagnosis of MIS are considered. Based on the literature data, the possibilities of diagnostics were analyzed in order to prescribe timely and adequate therapy before the onset of irreversible changes in the brain.

**Keywords:** malignant ischemic stroke, predictors of the course of ischemic stroke.



**For citation:** Gluschenkova N.V. Sarkisian O.G., Goncharova Z.A.. Malignant ischemic stroke: clinical and biochemical features of diagnosis. *South Russian Journal of Therapeutic Practice*. 2023;4(2):35-45. DOI: 10.21886/2712-8156-2023-4-2-35-45

**Corresponding author:** Natalya V. Gluschenkova, Dr.Gluschenkova.com.

Ишемический инсульт продолжает оставаться одной из наиболее важных медико-социальных проблем. Способы совершенствования диагностики и терапевтических методов являются важным исследовательским направлением многие годы, и по-прежнему остаются актуальными, но церебральный инсульт поражает от 5,6 до 6,6 млн человек в год, что в свою очередь приводит к гибели или глубокой инвалидизации пациентов. Данная проблема является общемировой и определяет необходимость выработки методов своевременной диагностики [7].

Наиболее эффективные меры по предотвращению тяжёлых последствий ишемического инсульта проводятся в первые часы заболевания, так называемое «терапевтическое окно» — первые 4,5 часов от начала развития инсульта [8,9].

Чтобы определить объём медицинских мероприятий, а также для осуществления дифференцированного подхода к лечению и назначения терапии, ориентированной на конкретного пациента, необходимо учитывать тип течения инсульта [10,11]. Существует несколько классификаций ишемического инсульта [12], но наиболее удобной является классификация по шкале Национального института здоровья NIHSS (шкала Национальных Институтов здоровья США) [13]:

- 0 — нет симптомов инсульта,
- 1–4 баллов — незначительный инсульт,
- 5–15 баллов — инсульт средней степени тяжести,
- 6–20 баллов — инсульт средней и тяжелой степени,
- 21–42 баллов — инсульт тяжелой степени.

Среди инсультов тяжелой степени наиболее грозным является массивный ишемический инсульт (МИИ), который характеризуется объемом ишемии более 50% в бассейне средней мозговой артерии или ишемии, занимающей более 1/3 полушария мозжечка. МИИ может развиваться по двум путям (доброкачественное и злокачественное течение) [14]. МИИ можно считать доброкачественным, если отсутствует полушарный отек и дислокация срединных структур. ЗИИ — инфаркт головного мозга, при котором происходит быстро прогрессирующий отек инфарктной зоны, что ведёт к дислокации структур головного мозга с риском сдавления ствола головного мозга и угнетению витальных функций. МИИ в любом варианте течения ведёт к грубому неврологическому дефициту, тяжелой степени инвалидизации, но угрожающим летальным исходом в короткие сроки является ЗИИ [15].

Термин «злокачественный инфаркт» был внедрён W. Наске в 1996 г. для определения массивных инфарктов в каротидном бассейне, сопровождаемых развитием клинически значимого отека [16]. В общей популяции пациентов с ишемическим инсультом (ИИ) течение заболевания осложняется развитием отека в 2–8% наблюдений, а в тех случаях, когда причиной инсульта является окклюзия внутренней сонной артерии (ВСА), — в 18–31% [17]. Распространённость ЗИИ на настоящий момент можно отметить, например, по данным регионального сосудистого центра клиники при Московском государственном медико-стоматологическом университете им. А.И. Евдокимова. В период с 01.10.09 по 01.10.15 наблюдалось 4130 пациентов с ИИ. МИИ в бассейне средней мозговой артерии установлен у 248 пациентов, что составило 6% от общего числа пациентов с ИИ, из них злокачественное течение выявлено у 58%. МИИ мозжечка — 36 случаев, что составило 0,9% от общего числа пациентов с ИИ, из них злокачественное течение выявлено у 67%. [18]

Для оценки степени тяжести состояния пациента многие авторы обращаются к описанию клинических маркеров. Систематизируя описанные клинические маркеры, следует перечислить следующие особенности, наиболее характерные для ЗИИ:

1. Клинические наблюдения показывают, что происходит стремительное ухудшение состояния и нарушение сознания, развивается остро с прогрессирующим ухудшением сознания.

2. При проявлении ЗИИ развивается грубая очаговая полушарная симптоматика: гемиплегия, гемианестезия, афазия, насильственный поворот головы и глаз, парез зрачка, прогрессирующее угнетение сознания.

3. При ЗИИ наблюдается анизокория (следствие прогрессирования вазогенного отека и затем развивающегося дислокационного синдрома).

Однако многие авторы отмечают значительные трудности раннего распознавания ЗИИ и определения тактики ведения, что объясняется отсутствием облигатных синдромов в первые часы развития. Единственным жизнеспасующим медицинским вмешательством является декомпрессионная гемикраниотомия (ДГК) [19]. ДГК является достаточно травматичным вмешательством. Следует отметить, что послеоперационный период у данной категории

пациентов длительный, как правило, сопровождается различными соматическими осложнениями с учётом категории пациентов (возраст, коморбидные заболевания). В то же время прогноз хирургического лечения определяется своевременностью выполнения операции.

Цель хирургического вмешательства рассматривается как необходимость обеспечения сохранности витальных функций. Высокий уровень инвалидизации определяет необходимость своевременного принятия решения об операции, что в свою очередь связано с морально-этическими проблемами. В условиях сжатых сроков остаются открытыми вопросы диагностики и, как следствие, проведения своевременных оперативных пособий. Своевременное хирургическое вмешательство даёт возможность прогнозировать успех дальнейшей реабилитации пациента, а применение клинических маркеров позволяет диагностировать на ранних этапах злокачественность инсульта и сформировать алгоритм дальнейшего лечения.

Развитие вышеуказанной клинической картины с выраженным угнетением сознания до сопора, комы приводит к необратимым изменениям в головном мозге вследствие развития дислокационного синдрома, при которых эффективность ДГК низка. Поэтому особое значение приобретают клинические предикторы ЗИИ мозга, раннее выявление которых позволит своевременно выполнить ДКГ и предотвратить дислокацию срединных структур головного мозга.

Нейровизуализационные критерии ЗИИ хорошо известны и широко используются в повседневной практике. Наиболее предпочтительным, доступным и повсеместно используемым методом нейровизуализации для ЗИИ, является спиральная компьютерная томография (СКТ). В за-

висимости от локализации очага поражения, согласно клиническим рекомендациям МЗ РФ, выделяют следующие критерии: в серонегативный период (первые 6–8 часов от начала развития заболевания) компьютерная томография (КТ) является относительно информативной, поскольку в этот период можно увидеть только косвенные признаки массивного ишемического инсульта, а именно сдавление субарахноидальных борозд и повышение плотности ствола средней мозговой артерии (СМА). Массивным считается инсульт в бассейне средней мозговой артерии при выявлении ишемии, занимающей более 50% этого бассейна. При подозрении на ЗИИ в мозжечке на компьютерной томограмме в первые 6–8 часов не выявляются специфические изменения, таким образом необходимо повторять СКТ каждые 12 часов до выявления признаков массивного инсульта в мозжечке (выявление ишемии, занимающей более 1/3 полушария мозжечка). Известно, что при массивном инсульте существует высокий риск быстрого развития отёка и дислокации головного мозга, для оценки динамики этих изменений рекомендуют повторять СКТ головного мозга через 12, 24 и 48 часов. При массивном ишемическом инсульте в бассейне средней мозговой артерии, несмотря на отсутствие специфических косвенных признаков, указывающих на возможное развитие злокачественного течения, необходимо своевременно выявлять сдавление субарахноидальных борозд и повышение плотности ствола СМА. При выявлении массивного ишемического инсульта на СКТ нет специфических косвенных признаков, указывающих на возможное развитие злокачественного течения. В течение 24 часов от начала развития заболевания при инсульте в бассейне средней мозговой артерии можно говорить о злокачественном течении инсульта при поперечной дислокации бо-

Таблица 1

| Вид исследования           | Мозжечок |                                                                                                                          |                                                                                                                                                                                 |                  | Средняя мозговая артерия                                                                                    |                                                                                                                      |                                                               |                                                               |
|----------------------------|----------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------|
|                            | 6–8      | 8–12                                                                                                                     | 12–24                                                                                                                                                                           | 48 часов (более) | 6–8                                                                                                         | 8–12                                                                                                                 | 12–24                                                         | 48 часов (более)                                              |
| <b>СКТ головного мозга</b> | -        | Признаки, свидетельствующие о массивном ишемическом инсульте: выявление ишемии, занимающей более 1/3 полушария мозжечка. | Подтверждение диагноза ЗИИ: выявить масс-эффект со стороны ишемизированного полушария: компрессия IV желудочка и/или цистерн задней черепной ямки и/или ствола головного мозга. |                  | Признаки, позволяющие заподозрить ЗИИ: сдавление субарахноидальных борозд и повышение плотности ствола СМА. | Признаки, свидетельствующие о массивном ишемическом инсульте: выявление ишемии, занимающей более 50% этого бассейна. | Подтверждение диагноза ЗИИ: поперечная дислокация более 2 мм. | Подтверждение диагноза ЗИИ: поперечная дислокация более 7 мм. |

лее 2 мм; при подозрении на ЗИИ в мозжечке для уточнения массивного поражения необходимо выявить масс-эффект со стороны ишемизированного полушария (компрессия IV желудочка и/или цистерн задней черепной ямки и/или ствола головного мозга). В течение 48 часов от начала развития заболевания для подтверждения диагноза ЗИИ на компьютерной томограмме необходимо выявить поперечную дислокацию более 7 мм. Для ЗИИ в мозжечке на вторые сутки течения заболевания КТ-критерии такие же, как и на первые сутки: компрессия IV желудочка и/или цистерн задней черепной ямки и/или ствола головного мозга. Обращает на себя внимание, что важное диагностическое значение при ИИ имеет региональная КТ перфузия с применением контрастного вещества, а также бесконтрастная, так как она позволяет определить ранние признаки злокачественной ишемии, а также соотношение жизнеспособной ткани и необратимых изменений вещества мозга. Следует отметить, что у пациентов с выраженной атрофией вещества головного мозга по данным СКТ прогноз сохранения витальных функций значительно лучше. «Дополнительные резервные пространства» помогают пережить отёк мозга. Таким образом нейровизуализационные критерии развития ЗИИ можно представить в виде таблицы (табл. 1).

Косвенные признаки, указывающие на возможное развитие злокачественной ишемии (сдавление субарахноидальных щелей в режиме T1, исчезновение нормальной пустоты потока от крупного артериального ствола) можно выявить у пациента с ИИ с помощью магнитно-резонансной томографии (МРТ) в первые 8 часов. После окончания серонегативного периода МРТ указывает на размер очага, что позволяет диагностировать массивный ишемический инсульт. Следует отметить, что на вторые сутки можно выявить деформацию желудочковой системы смещение срединных структур, сдавление ипсилатерального крыла охватывающей цистерны, однако «Золотым стандартом» ранней диагностики ЗИИ в мире является МРТ в диффузионно-взвешенном режиме. Это исследование может верифицировать злокачественный инсульт в пределах 6 ч. от начала появления первых симптомов. Следует учитывать, что проведение МРТ в диффузионно-взвешенном режиме в острейшем периоде заболевания не всегда возможно (даже в условиях круглосуточного доступа к томографу) в связи с психомоторным возбуждением пациента, наличием противопоказаний. Кроме того, в настоящее время МРТ-исследование является дорогостоящим, что ограничивает его использование в рутинной практике.

В такой ситуации привлекательной является возможность дополнения клинико-визуализа-

ционных данных и оценки прогноза при помощи биохимических маркеров сыворотки крови в качестве предикторов злокачественной ишемии.

Клинические симптомы не являются облигатными и могут только с определенной долей вероятности сориентировать невролога о вероятном злокачественном типе течения. Критерии, основанные на КТ и МРТ, являются надежным диагностическим методом только при наличии целого комплекса нейровизуализационных маркеров, некоторые из которых могут отсутствовать на ранних сроках заболевания. Таким образом, становится очевидна необходимость поиска биомаркера или системы биомаркеров, при определении которых можно будет судить о типе течения ишемического инсульта на начальном этапе развития заболевания. При этом биомаркеры должны соответствовать определённым критериям (высокая чувствительность и специфичность, способность к высвобождению сразу после возникновения инсульта, быстрота выполнения теста, удобство с медико-экономической точки зрения). При условии наличия таких «идеальных биомаркеров», можно предложить следующий алгоритм диагностики злокачественного типа ишемического инсульта: 1-й этап — после оценки неврологического статуса могут быть выявлены 1 или несколько характерных симптомов, что должно повлечь за собой 2-й этап (обязательное определение концентрации данных маркеров в крови) и 3-й этап — с целью подтверждения диагноза проведение КТ или МРТ. Итогом является достоверный диагноз — «ЗИИ».

На данный момент активно изучается возможность определения типа течения ишемического инсульта с помощью различных биомаркеров. Трудности, которые возникают у исследователей при изучении этого вопроса, появляются в большей степени из-за медленного проникновения белков, как глиальных, так и нейрональных, через гематоэнцефалический барьер после ишемического инсульта. Помимо этого, показатели биомаркеров могут повышаться, не только реагируя на ИИ, но и в ряде заболеваний, имитирующих изучаемую нозологию. Известно, что существует прямая зависимость между скоростью определения типа ишемического инсульта и наиболее благоприятным исходом заболевания. Далее мы рассмотрим анализ результатов эффективности биомаркеров, помогающих определению типа ишемического инсульта на данный момент. Данные литературы по ЗИИ крайне немногочисленны. Большинство авторов приводят результаты эффективного использования биомаркеров для улучшения ранней диагностики ИИ, при этом многие исследователи отмеча-



ют корреляционную связь между тяжестью ИИ и величинами показателей биомаркеров.

Проведённым литературным поиском установлено, что одним из наиболее достоверных маркеров злокачественной ишемии является глиальный нейропептид S100-b. Т.Ю. Шайтанова [20] провела оценку значимости уровня S100-b в зависимости от объёма ишемии головного мозга. При развитии острого ишемического инсульта уровень S100-b повышается в крови за пределами гематоэнцефалического барьера. Степень подъёма S100-b пропорциональна объёму ишемии и коррелирует с клиническими исходами [21]. Мониторинг нейропептида в сыворотке крови позволяет выявлять респондентов для декомпрессионной краниоэктомии среди пациентов группы риска в пределах 12–16 ч. от начала заболевания до развития клинического ухудшения, когда соответствующие изменения, по данным компьютерной томографии, ещё не наступили. Современные автоматизированные тест-системы, предлагаемого маркера, позволяют получить результат исследования в пределах 18–20 мин. Диагноз злокачественного течения ИГМ устанавливали в двух ситуациях: летальный исход в течение первых 7 дней из-за отёка, подтверждённого по данным нейровизуализации или аутопсии, или появление временных признаков аксиальной дислокации (клинические признаки, КТ).

Также одним из маркеров нарушения метаболизма в центральной нервной системе (ЦНС) является нейрон-специфическая енолаза (НСЕ). Исследование НСЕ исследовала Куракина А.С. [22]. Этот фермент выявляется в нейронах и нейроэндокринных клетках нервной системы. По степени повышения НСЕ можно делать выводы о выраженности метаболических расстройств в ЦНС. Карякина Г.М. [21] выявила повышение в первые сутки развития инсульта повышение НСЕ до 42–91 нг/мл ( $64,3 \pm 16,7$ ) нг/мл. У больных с более выраженным неврологическим дефицитом увеличивался уровень НСЕ. У пациентов с высоким уровнем НСЕ в острейший период неврологический дефицит сохранялся и на 14-е сутки даже при последующем снижении НСЕ [23, 24].

Староверцева А.И. [25, 26] провела анализ взаимосвязи уровня D-димера с развитием фатальных и нефатальных ишемических инсультов. По данным проспективного 5-летнего наблюдения, D-димер  $\geq 577$  нг/мл является предиктором развития любых ишемических инсультов (фатальных, нефатальных, ТИА). Преимущества определения концентрации D-димера показаны во многих отечественных и зарубежных исследованиях. Однако его роль в качестве предиктора высокого риска ЗИИ требует дальнейших исследований.

Подробный анализ иммунных реакций при ишемическом инсульте представлен в обзорной работе Ю.Д. Губарева и А.О. Шеремета [27, 28]. Авторы, ссылаясь на исследования прошлых лет, указывают, что клетки ЦНС синтезируют воспалительные цитокины (оказывают стимулирующее влияние на Т- и В-лимфоциты, принимают участие в развитии воспалительной реакции) и противовоспалительные цитокины, способствующих выживаемости нейронов и уменьшающих процессы постишемического повреждения. Например, Интерлейкин-10 усиливает гуморальный иммунитет, подавляет синтез промежуточных активных форм кислорода. Содержание ИЛ-10 в сыворотке крови больного в 1-е сутки ишемического инсульта является критерием течения ишемического инсульта. У пациентов с лёгким течением инсульта и благоприятным исходом в 1-е сутки — высокое содержание ИЛ-10. У пациентов возможно небольшое повышение концентрации ИЛ-10 на 21-е сутки. При данном методе для достоверного установления диагноза ЗИИ требуется до 10 суток. Клиническое течение такого вида инсульта предусматривает очевидную ясность диагноза на 2-е сутки.

Сравнительный анализ иммунологических нарушений при ишемическом инсульте и артериальной гипертензии провели в «Научном центре неврологии» РАМН [29]. Был изучен фенотипический состав лимфоцитов, и можно заключить, что у пациентов с ишемическим инсультом по сравнению с пациентами с артериальной гипертензией выявлены нарушения клеточного иммунитета в виде количественного дефицита популяций CD3+, CD4+ клеток, нарастанием дефицита CD8+ клеток. При изучении гуморального иммунитета ученые установили, что у пациентов с инсультом повышен уровень IgM и снижение среднего уровня IgG, что свидетельствует о нарушении в гуморальном звене иммунитета. При этом изменения уровня IgG были разнонаправлены и значимо не отличались от среднего уровня группы больных с артериальной гипертензией. Общая картина изменений иммунного статуса у пациентов с острым ишемическим инсультом представлена лейкоцитозом и лимфопенией, признаками иммунодефицита как со стороны клеточного, так и со стороны гуморального иммунитета, что по мнению исследователей и является предрасполагающим фактором к развитию аутоиммунных нарушений в постинсультном периоде. Однако данная методика исследования не включала в себя оценку гуморального иммунитета, поэтому по нашему мнению представляет интерес исследование оценки указанных иммунных нарушений с учётом степени тяжести ИИ [30].

Оценка иммунологического статуса пациентов с острым ишемическим инсультом проводилась в исследованиях 2017 г. Е.Е. Молчановой и Л.К. Решетниковой [31]. Авторы статьи отмечают, что на 2-е сутки заболевания у пациентов в крови происходит повышение уровня лейкоцитов, снижение лимфоцитов, зрелых Т-лимфоцитов (CD3+), Т-хелперов (CD4+) и цитотоксических Т-лимфоцитов (CD8+). Отклонение показателей иммунного статуса более выражено при увеличении тяжести неврологической симптоматики и размера очага инфаркта. В клинко-иммунологическом исследовании проводилась оценка тяжести инсульта по шкале NIHSS. При средней и тяжелой степени тяжести наблюдается более выраженная лимфопения с достоверным снижением уровня Т-лимфоцитов (CD3+), субпопуляции Т-лимфоцитов (CD4+), а также NK-клеток (CD16+) и клеток, экспрессирующих ИЛ-2 (CD25+). Следует отметить, что наиболее подходящим временем для скринингового обследования пациентов с ишемическим инсультом являются первые сутки заболевания, поскольку сразу необходимо оценить степень тяжести заболевания и соответственно скорректировать терапию, но предложенный метод возможно использовать в качестве подтверждения диагноза ЗИИ на вторые сутки заболевания.

Важность медиаторов воспаления в оценке степени тяжести ИИ подчеркивается в работе Е.А. Котиной и Л.В. Новиковой [32]. При этом они акцентируют внимание на Интерлейкине-1, а именно на b его фракции. В своей работе они обследовали пациентов с острым ишемическим инсультом и уровень интерлейкинов -1b, -6, -8, -10. Был выявлен дисбаланс медиаторов воспаления, что расценено как системная воспалительная реакция. В сумме с выраженной дислипидемией дисбаланс медиаторов воспаления можно объяснить атеросклеротическим процессом, который является маркером прогрессирования заболевания. Сравнительный анализ цитокинового профиля у пациентов с разной степенью тяжести показал наличие прямой корреляции между степенью тяжести ишемического инсульта и уровнем Интерлейкина-1b [33]. Выявлено, что чем тяжелее состояние пациента, тем выше уровень ИЛ-1b, соответственно, хуже и прогноз заболевания. В данном исследовании не распределяется степень тяжести по уровню интерлейкинов, можно только предполагать прямую зависимость между их концентрацией и выраженностью клинической картины. Помимо этого, сыворотку крови пациентов анализировали в 1-е сутки заболевания и второй раз только через 3 недели, соответственно сложно сделать вывод о выраженности биохимических измене-

ний в начале заболевания, важность которого подчеркивалась выше.

Прилуцкая И.А. [34] в своей работе обратила внимание на Интерлейкин-8, который активно участвует в процессах воспаления, а именно способствует дегрануляции полиморфноядерных лейкоцитов. Таким образом, ИЛ-8 способствует увеличению концентрации свободных радикалов кислорода и, соответственно, увеличивает зону ишемии. С целью изучить концентрацию данного интерлейкина в плазме крови пациентов с установленным диагнозом ИИ было проведено исследование. В результате обнаружили, что уровень интерлейкина-8 значительно повышается в первый день ишемического инсульта, только к 14-му дню его концентрация снижается, но остаётся выше таковой у здоровых людей, входящих в контрольную группу. Работой авторов установлена прямая зависимость между наличием ишемического инсульта и увеличением уровня интерлейкина-8 в плазме крови в первый и третий дни от начала инсульта без указания степени тяжести ИИ.

Масштабное исследование (выборка — 6048 человек) на тему снижения уровня калликреина у пациентов с ишемическим инсультом провёл исследователь Сяо Ран (Xiao Ran) [35] и его сотрудники в Китае. Определённые свойства кининов хорошо известны. Они участвуют в регуляции гемодинамики, способствуют снижению системного артериального давления и ускорению кровотока и микроциркуляции, они тесно взаимосвязаны с системой системы крови (системная свертывания и фибринолиза), трансапиллярным обменом и др. Достоверно удалось выявить выраженное снижение уровня тканевого калликреина (до уровня 0,209 мг/мл) у пациентов с ишемическим инсультом по сравнению с пациентами с сахарным диабетом, сердечно-сосудистой патологией, артериальной гипертензией. Учитывая полученные результаты, можно сделать вывод о том, что при ишемическом инсульте происходит активация калликреин-кининовой системы и повышение потребления тканевого калликреина. С учётом значимой разницы между уровнем тканевого калликреина у пациентов с инсультом и пациентов с другими цереброваскулярными заболеваниями можно судить о зависимости показателя от степени выраженности патологии. Проведённое исследование показывает прямую корреляцию между снижением уровня тканевого калликреина и выраженностью симптоматики, что может помочь при оценке степени тяжести ишемического инсульта. Особенно данная работа интересна со стороны изучения предикторов развития злокачественного ишемического инсульта, при этом очень важны временные рамки

определения показателя и рассмотрение уровня тканевого калликреина в 1-е, 2-е сутки от начала развития симптоматики.

Исследование окислительной модификации белков (ОМБ) в качестве маркера прогноза ишемического инсульта проведено Е.Ю. Кравцовой [36, 37, 38]. Проведённое в динамике исследование окислительной модификации белков выявило повышение показателей ОМБ (альдо- и кетонпроизводных динитрофенилдрозонов белков крови нейтрального характера). При этом с учётом достаточно длительного периода циркуляции этих белков в крови можно предположить, что ИИ, помимо интенсификации окислительного стресса, происходит на фоне уже существующего дисбаланса антиоксидантной и пероксидантной систем. Изучение показателей окислительной модификации белков в острый период заболевания и на 15-ый день заболевания позволило установить чёткую корреляционную связь между степенью нарушения ОМБ и выраженностью клинических проявлений. На фоне уменьшения окислительного стресса уменьшается и неврологический дефицит. При этом, если к 15-му дню заболевания не происходит полная нормализация показателей ОМБ, это обосновывает необходимость длительной антиоксидантной терапии. Поскольку основной целью исследования была оптимизация подбора антиоксидантной терапии, больший акцент в работе был сделан на динамике неврологических изменений в начале заболевания и на 15-й день, тем не менее установлена достоверная взаимосвязь между выраженностью нарушений окислительно-восстановительных нарушений и неврологического дефицита, но кровь у пациентов забирали для анализа в острый период (1–14-ый день), поэтому данные требуют дальнейшего изучения. С учётом четкой корреляционной связи между степенью нарушения ОМБ и выраженностью неврологического дефицита представляет интерес исследование ОМБ при стремительном развитии грубой очаговой полусферной симптоматики.

Установлена зависимость тяжести ишемического инсульта от состояния свободно радикальных процессов в мембранах тромбоцитов и фосфолипидного состава мембран тромбоцитов [39, 40]. В ходе исследования было определено содержание холестерина, фосфолипидов (ЛФХ, ФС, СФМ, ФХ, ФЭА). В результате у всех пациентов достоверно выявлено повышение активности фосфолипазы А2, которая сохранялась до 21-го дня заболевания. Показатели промежуточных и конечных продуктов перекисного окисления липидов (диеновые конъюгаты, малоновый диальдегид, шиффовы основания) также повышены у пациентов с ишемическим инсультом.

Исследователи сделали вывод о том, что мембранодестабилизирующие механизмы влияют на тяжесть клинических проявлений ишемического инсульта. Соответственно, чем выражены данные изменения, тем тяжелее протекает заболевание. Кроме того, выявлено истощение антиоксидантной системы, а именно уменьшение активности супероксиддисмутазы, каталазы и снижение содержания альфа-токоферола. По мнению авторов, проводивших исследование, определение фракций ФЛ в тромбоцитарных мембранах можно использовать в качестве критерия предварительной оценки тяжести ишемического инсульта.

Сопоставительный анализ степени окисляемости липопротеинов крови в зависимости от тяжести цереброваскулярной патологии провели Т.Н. Федорова [41, 42] и коллеги в «Научном центре неврологии» РАМН. Основным методом исследования является хемилюминесценция липопротеинов крови, индуцированная ионами двухвалентного железа. В исследовании принимали участие пациенты с различной цереброваскулярной патологией, а именно пациенты с артериальной гипертензией, дисциркуляторной энцефалопатией, начальными признаками церебральной патологии и ишемическим инсультом. Наиболее ярким выражением биохимических изменений является группа пациентов с ишемическим инсультом (увеличение уровня липидных гидроперекисей, усиление способности липопротеинов к окислению, а также с одновременное их снижение резистентности к окислению). У этих пациентов в сыворотке крови отмечено увеличение уровня тиобарбитуратовой кислоты, которая является вторичным продуктом перекисного окисления липидов. Поскольку максимально выраженные изменения были у пациентов с ишемическим инсультом в острой фазе заболевания и пациентов с мультифакторной дисциркуляторной энцефалопатией по сравнению с более мягкими проявлениями цереброваскулярной патологии, можно сделать вывод о наличии прямой зависимости между выраженностью очаговых изменений ткани мозга и степенью окисляемости липопротеинов. В данном исследовании рассматривались не только ишемические инсульты, но и все наиболее часто встречающиеся нарушения мозгового кровообращения. В исследовании подчеркивается разница между острыми и хроническими проявлениями нарушений мозгового кровообращения, тяжесть ишемического инсульта не учитывалась, тем не менее, опираясь на результаты исследования, можно предположить, что степень окисляемости липопротеинов может являться показателем тяжести ишемического инсульта, что требует дальнейшего изучения.



Известно, что на сосудистую ауторегуляцию, обмен липидов и, как следствие, на коагуляционное звено крови отрицательно влияет гипергомоцистеинемия. Т.В. Мироненко в своем исследовании [43, 44] акцентирует внимание на взаимосвязи уровня плазменного гомоцистеина, холестерина и уровня неврологического дефицита. Гомоцистеин ингибирует функцию естественных антикоагулянтов (антитромбин-3, С-протеин), что неблагоприятно влияет на течение ишемического инсульта и сроки восстановления пациентов. В ходе исследования было выявлено достоверное повышение гомоцистеина в крови до 18,56 мкмоль/л (с учётом данных контрольной группы с нормальным показателем 8,46 мкмоль/л). Отмечено, что более выраженная гипергомоцистеинемия была у пациентов с множественной соматической отягощённостью, также более выраженное повышение концентрации гомоцистеина в крови наблюдалось у мужчин, что авторы связывают с наличием у мужской части населения факторов, благоприятствующих увеличению концентрации гомоцистеина, а именно курение, злоупотребление алкоголем, диета с повышенным содержанием мяса. Установлено, что у пациентов, перенёсших ишемических инсульт, наблюдается увеличение концентрации плазменного гомоцистеина, холестерина липопротеидов низкой и очень низкой плотности, индекса атерогенности. При подозрении на ЗИИ в первые сутки заболевания можно использовать показатели гомоцистеина и комплекс показателей липидного обмена. Однако в исследовании не проводился дифференциальный анализ уровня гомоцистеина у пациентов с ИИ и с коморбидными заболеваниями. Таким образом, на наш взгляд, такой анализ является перспективным и полученные данные нуждаются в дальнейшем исследовании.

В клинической лаборатории диагностики ФГБУ «НМИЦ кардиологии» А.А. Архипкиным [45] было проведено исследование больных с ишемическим инсультом с определением прогностической значимости альфа-фетопротейна как показатель восстановления функций у этих больных. Изначально авторы расценивали АФП как показатель летальности пациентов с острой сосудистой недостаточностью. В ходе исследования, в котором приняли участие 216 пациентов, было выявлено, что характеристическая кривая по развитию летального исхода подтвердила статистическую значимость АФП не в прогнозе летального исхода, а в прогнозе обратного состояния — выживаемости. Высокий уровень альфа-фетопротейна в крови пациентов выше 1,53 мЕ/мл, может свидетель-

ствовать о пониженном риске летального исхода. Исследователи предположили, что альфа-фетопротейн является маркером полноценного функционирования транспортных регенеративных процессов, направленных на восстановление ишемизированной ткани. Функциональное восстановление оценили по модифицированной шкале Рэнкина и индексу Бартелла. После проведения логистического регрессионного анализа было установлено: на каждую концентрационную единицу повышения АПФ в 1,4 раза повышалась вероятность хорошего исхода по шкале Рэнкина. Анализ методом Капана-Мейера выявил пороговое значение содержания в крови альфа-фетопротейна (2,28 мЕ/мл) по достижении которого функциональное состояние по шкале Рэнкина и индексу Бартелл становится лучше. Полученные показатели (АПФ более 1,53 мЕ/мл) указывает на снижение вероятности летального исхода, а величина АПФ — более 2,28 мЕ/мл прогнозирует вероятность хорошего функционального восстановления пациентов с ишемическим инсультом. При этом распределение по степени тяжести ишемического инсульта не проводилось. Роль повышения уровня альфа-фетопротейна сводится в основном к улучшению возможности восстановления.

Уровень эндотелиальных прогениторных клеток (ЭПК) у больных с ишемическим инсультом изучается Ю.А. Беловой [46]. Это недифференцированные кроветворные клетки, которые циркулируют в крови. Эндотелиальные прогениторные клетки способствуют нейрогенезу через высвобождение ростовых факторов нейронов. Увеличение этих клеток в крови пациентов с ишемическим инсультом ассоциируется с хорошим функциональным исходом, ограничением размера инфаркта мозга и улучшением неврологической симптоматики. Авторы исследования изучили концентрацию ЭПК у пациентов с ишемическим инсультом и выявили снижение содержания ЭПК, что указывает на дисфункцию эндотелия у таких пациентов, а именно недостаточность восстановления поврежденного эндотелия и замедление процессов образования нового эндотелия. Также исследователи уточняют, что была выявлена прямая зависимость между увеличением концентрации ЭПК и улучшением функционального состояния пациентов. Данное исследование указывает на распределение восстановительной способности после ишемического инсульта с течением времени и обнаруживает четкую связь между фенотипа циркулирующих эндотелиальных прогениторных клеток и полноты восстановления функций, но нет четкого указания на степень тяжести ишемического инсульта.

### Заключение

Проведённый литературный поиск по изучению диагностики ЗИИ не позволяет создать полноценный лабораторный комплекс для верификации диагноза «ЗИИ». Данный диагноз обычно устанавливается на этапе развернутой клиники, и на этом этапе базисная терапия может оказаться неэффективной или же эффективной не в полной мере [47, 48]. В сложившейся ситуации клиническая картина может быть выражена не сразу, и даже в этом случае нельзя с уверенностью говорить об ишемическом инсульте. КТ-критерии в начале заболевания могут не быть показательными и при сочетании неспецифических признаков можно предположить злокачественное течение инсульта. В итоге, комплекс неспецифических клинических и КТ-показателей ЗИИ обосновывает необходимость поиска специфических маркеров этого типа инсульта. Проанализировав литературу, мы выделили несколько исследований, которые показали наиболее подходящими. На основании этих исследований можно предложить несколько клинико-лабораторных показателей, которые помогут ориентировать врача невролога на злокачественное течение инсульта:

1. В первые сутки заболевания необходимо провести анализ крови на продукты перекисного окисления (диеновые конъюгаты (нмоль/мг липидов):  $40,7 \pm 3,0$ ; шиффовы основания (у.е. фл/мг липидов):  $10,1 \pm 0,6$ ; малоновый диальдегид (нмоль/мг липидов):  $3,63 \pm 0,2$ ).

2. Также в первые сутки заболевания нужно выявить уровень белка гомоцистеина: при тяжёлом инсульте его концентрация в крови составляет  $20,6 \pm 2,2$  мкмоль/л, комплекс показателей липидного обмена ОХС (ммоль/л) —  $5,98 \pm 2$ , ХС ЛПНП (ммоль/л) —  $4,21 \pm 0,3$ , ХС ЛПВП (ммоль/л) —  $1,05 \pm 0,2$ ; ХС ЛПОНП (ммоль/л) —

$0,46 \pm 0,2$ , ТГ (ммоль/л) —  $1,83 \pm 0,3$ , индекс атерогенности —  $3,39 \pm 0,23$ .

3. На вторые сутки необходимо взять кровь на анализ показателей клеточного иммунитета, при этом на тяжёлое течение инсульта будут указывать следующие значения: Т-лимфоциты (CD3+) —  $45,1 \pm 0,79\%$ , Т-хелперы (CD4+) —  $30,63 \pm 0,73\%$ , Т-цитотоксические лимфоциты (CD8+) —  $14,25 \pm 0,37\%$ , NK-клеток (CD16+) —  $6,88 \pm 0,44\%$ .

Таким образом, эти показатели обладают наибольшей специфичностью, позволяющей врачу опираться на них при назначении терапии. Показатели, которые, на наш взгляд, подходят для врачебной практики более остальных, тем не менее не обладают всеми признаками «идеальных маркеров» о которых мы говорили выше. Поэтому необходимо продолжать поиск новых маркеров или же повышать специфичность имеющихся. Дальнейшие исследования в данной области помогут в подборе подходящей своевременной и адекватной терапии и соответственно снизят вероятность грубой инвалидизации и летального исхода. Вероятно, перспективной является оценка интегрального комплекса биомаркеров, выработанных с позиций оценки различных звеньев патогенеза злокачественной ишемии. Необходимо в дальнейшем выделить основные показатели спектра биохимических изменений при злокачественном ишемическом инсульте, параллельно сравнивая с другими неинвазивными методами ранней диагностики ЗИИ, а также стремиться к увеличению исследуемых когорт пациентов с этим типом инсульта, с целью повышения уровня диагностики исследуемого заболевания.

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

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

### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Драпкина О.М., Концевая А.В., Калинина А.М., Авдеев С.Н., Агальцов М.В., Александрова Л.М., и др. Профилактика хронических неинфекционных заболеваний в Российской Федерации. Национальное руководство 2022. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2022;21(4):3235. <https://doi.org/10.15829/1728-8800-2022-3235>.
2. Benjamin EJ, Muntner P, Alonso A, Bittencourt MS, Callaway CW, Carson AP, et al. Heart Disease and Stroke Statistics-2019 Update: A Report From the American Heart Association. *Circulation*. 2019;139(10):e56-e528. doi: 10.1161/CIR.0000000000000659. Erratum in: *Circulation*. 2020;141(2):e33. PMID: 30700139.
3. Кузьменко Н.В., Плисс М.Г., Цырлин В.А., Галагудза М.М. Метаанализ влияния пола и возраста на сезонную динамику риска инсультов головного мозга. *Анализ риска здоровья*. 2023;(1):124-136 DOI: 10.21668/health.risk/2023.1.12
4. Марцевич С.Ю., Кутишенко Н.П., Суворов А.Ю. и др. от имени рабочей группы исследования «ЛИС-2». Анализ анамнестических факторов и их роль в определении ближайшего (госпитального) прогноза у больных, перенесших мозговой инсульт или транзиторную ишемическую атаку. Результаты регистра ЛИС-2. *Российский кардиологический журнал*. 2015;(6):14-9. DOI:10.15829/1560-4071-2015-6-14-19.
5. Roth GA, Mensah GA, Johnson CO, Addolorato G, Ammirati E, Baddour LM, et al. Global Burden of Cardiovascular Diseases and Risk Factors, 1990-2019: Update From the GBD 2019 Study. *J Am Coll Cardiol*. 2020;76(25):2982-3021. doi: 10.1016/j.jacc.2020.11.010. Erratum in: *J Am Coll Cardiol*. 2021;77(15):1958-1959. PMID: 33309175; PMCID:

- РМС7755038.
6. Толпыгина С.Н., Загребельный А.В., Чернышева М.И., Воронина В.П., Кутишенко Н.П., Дмитриева Н.А., и др. Отдаленная выживаемость больных, перенесших острое нарушение мозгового кровообращения, в различных возрастных группах в регистре РЕГИОН М. *Российский кардиологический журнал*. 2023;28(2):5250. DOI:10.15829/1560-4071-2023-5250.
  7. Romain G, Mariet AS, Jooste V, Duloquin G, Thomas Q, Durier J, et al. Long-Term Relative Survival after Stroke: The Dijon Stroke Registry. *Neuroepidemiology*. 2020;54(6):498-505. doi: 10.1159/000505160
  8. Хасанов Р.Ш., Шулаев А.В., Мухаммадеев М.Ф., Джумабаев Р.А., Мухаммадиева Ю.С., Загидуллин Б.И. и др. Совершенствование оказания медицинской помощи пациентам с ОНМК с применением стандартов JCI. Первые результаты. *Журнал им. Н.В. Склифосовского Неотложная медицинская помощь*. 2023;12(1):140–144. DOI: 10.23934/2223-9022-2023-12-1-140-144
  9. Габуния Н.Ю., Иванов И.В., Мацытин Н.О. Аккредитация по стандартам качества и безопасности медицинской деятельности JCI. Контрольные точки. *Менеджмент качества в медицине*. 2021; (4): 2-8. DOI: 10.35400/2658-5898-2021-4-2-8
  10. Bord S, Sass I, Hayms G, Moskowitz K, Baruch H, Basis F. Involvement and skepticism towards the JCI Accreditation process among hospital's four sectors employees: suggestions for cultural change. *Isr J Health Policy Res*. 2021;10(1):74. DOI: 10.1186/s13584-021-00507-4
  11. Кулеш А.А. Нейропротективная терапия в остром периоде ишемического инсульта. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2021;13(4):94–102. DOI: 10.14412/2074-2711-2021-4-94-102
  12. Репина Л.А., Романова Т.В., Повереннова И.Е. Использование шкал клинической выраженности инсульта для определения реабилитационного прогноза. *Саратовский научно-медицинский журнал*. 2018;14(1):161–164. eLIBRARY ID: 35558240.
  13. Brott T, Adams HP Jr, Olinger CP, Marler JR, Barsan WG, Biller J, et al. Measurements of acute cerebral infarction: a clinical examination scale. *Stroke*. 1989;20(7):864-70. doi: 10.1161/01.str.20.7.864
  14. *Ишемический инсульт и транзиторная ишемическая атака у взрослых*. Клинические рекомендации. Министерство Здравоохранения Российской Федерации, Всероссийское общество неврологов. 2021
  15. Яриков А.В., Лавренюк А.Н., Балябин А.В. Декомпрессивная трепанация черепа в лечении злокачественной ишемии полушарий головного мозга (обзор). *Современные технологии в медицине*. 2016;8(3):151–163. DOI: 10.17691/stm2016.8.3.17
  16. Hacke W, Schwab S, Horn M, Spranger M, De Georgia M, von Kummer R. 'Malignant' middle cerebral artery territory infarction: clinical course and prognostic signs. *Arch Neurol*. 1996;53(4):309-15. doi: 10.1001/archneur.1996.00550040037012.
  17. Сехвейл С. М. М., Гончарова З.А. Массивный ишемический инсульт (краткий обзор литературы). *Вестник новых медицинских технологий, электронный журнал*. 2019;(1):48-52. eLIBRARY ID: 37024686.
  18. Яриков А.В., Фраерман А.П., Смирнов П.В., Леонов В.А., Мухин А.С., Клецкин А.Э., и др. Осложнения каротидной эндартерэктомии. *Здравоохранение Югры: опыт и инновации*. 2022;(1):43-57. eLIBRARY ID: 48458016
  19. Чехонацкий В.А., Чехонацкий И.А. Магнитно-резонансная томография с основными и дополнительными программами в диагностике ишемического инсульта в острой фазе. *Бюллетень медицинских интернет-конференций*. 2017;7 (6):1040. eLIBRARY ID: 29981350
  20. Шайтанова Т.Ю., Саскин В.А., Недашковский Э.В. Нейропептид S100-b: диагностика злокачественного течения инфаркта мозга журнал. *Вестник анестезиологии и реаниматологии*. 2015;12(3):48 – 55. eLIBRARY ID: 23574254
  21. Chen WH, Jin W, Lyu PY, Liu Y, Li R, Hu M, et al. Carotid atherosclerosis and cognitive impairment in nonstroke patients. *Chinese Medical Journal (Engl.)* 2017;130(19):2375-2379. DOI: 10.4103/0366-6999.215331.
  22. Куракина А.С., Семенова Т.Н., Гузанова Е.В., Нестерова В.Н., Щелчкова Н.А., Мухина И.В., и др. Прогностическое значение исследования нейронспецифической енолазы у пациентов с ишемическим инсультом. *Современные технологии в медицине*. 2021;13(2):68–73. DOI: 10.17691/stm2021.13.2.08.
  23. Карякина Г.М., Надеждина М.В., Хинко М.А., Гурарий Н.М. Соотношение уровня нейрон-специфической енолазы и мозгового кровотока при полушарном ишемическом инсульте. *Бюллетень сибирской медицины*. 2009;1(2):37-42. doi: 10.20538/1682-0363-2009-1(2)-37-41
  24. Barbay M, Taillia H, Nedelec-Ciceri C, Arnoux A, Puy L, Wiener E, et al. Vascular cognitive impairment: advances and trends. *Revue Neurologique (Paris)*. 2017;173(7-8):473-80. DOI: 10.1016/j.neurol.2017.06.009
  25. Староверцева А.И., Кропачева Е.С., Добровольский А.Б., Землянская О.А., Панченко Е.П. Д-димер – возможный предиктор развития ишемического инсульта у больных ФП, получающих терапию варфарином. *Рациональная фармакотерапия в кардиологии*. 2008;(4):240. eLIBRARY ID: 38565785
  26. Староверова А.И., Кропачева Е.С., Добровольский А.Б., Землянская О.А., Панченко Е.П. Д-димер – возможный предиктор развития ишемического инсульта у больных ФП, получающих терапию варфарином. *Евразийский кардиологический журнал*. 2019;S2:240. eLIBRARY ID: 38565785.
  27. Губарев Ю.Д., Шеремет А.О. Роль иммунной системы в патогенезе острых и хронических ишемических повреждений головного мозга. *Научные ведомости*. 2009;4(59):47-52. eLIBRARY ID: 13229277.
  28. Черных Е.Р., Шевела Е.Я., Морозов С.А., Останин А.А. Иммунопатогенетические аспекты ишемического инсульта. *Медицинская иммунология*. 2018;20 (1):19-34. DOI: 10.15789/1563-0625-2018-1-19-34.
  29. Жирнова, И.Г., Максимова М.Ю., Комелькова Л.В., Варакин Ю.Я., Болотова Т.А. Иммунологические изменения в остром периоде ишемического инсульта. Оригинальные статьи. *Клиническая неврология*. 2012;6(3):25-30. eLIBRARY ID: 18062824.
  30. Голубев А.М., Гречко А.В., Захарченко В.Е., Канарский М.М., Петрова М.В., Борисов И.В. Характеристика кандидатных молекулярных маркеров при ишемическом и геморрагическом инсульте. *Общая реаниматология*. 2021;17(5):23–34. DOI: 10.15360/1813-9779-2021-5-23-34.
  31. Молчанова Е.Е., Решетникова Л.К. Особенности иммунного статуса у пациентов в остром периоде ишемического инсульта. *Бюллетень*. 2017;65:43-49. DOI: 10.12737/article\_59acb7f9b8c771.07546251
  32. Котина Е.А., Новикова Л. В. Иммунные реакции у пациентов с острым ишемическим инсультом. *Оригинальные научные исследования*. 2013;17(2):29-31. eLIBRARY ID: 20229168.
  33. Ованесян И.Г., Ованесян Р.А. Взаимосвязь между показателями интерлейкинов в крови и спинномозговой жидкости у больных ишемическим инсультом. *Смоленский медицинский альманах*. 2018;4:243-245. eLIBRARY ID: 37146155
  34. Прилуцкая И.А. Уровни il-8 в динамике ишемического



- инсульта. *Медицинская иммунология*. 2017;19(5):204. eLIBRARY ID: 29758330.
35. Ran X, Wang DW, Yu Z, Wu R, Zhang Q. Decreased Tissue Kallikrein Levels and the Risk of Ischemic Stroke: A Community-Based Cross-Sectional Study in China. *J Inflamm Res*. 2022;15:117-126. doi: 10.2147/JIR.S343972.
36. Кравцова Е.Ю., Мартынова Г.А., Кравцова Т.Ю. Клинические особенности разных подтипов ишемического инсульта у лиц трудоспособного возраста. *Пермский медицинский журнал*. 2011;4:17-20. eLIBRARY ID: 16972694.
37. Кравцова Е.Ю., Соснин Д.Ю., Мартынова Г.А. Окислительная модификация белков как биохимический маркер прогноза ишемического инсульта. *Медицинский альманах*. 2012;2(21):95-97. eLIBRARY ID: 17713823
38. Бакулин И.С., Танамян М.М., Раскуражев А.А. Эндотелиальная дисфункция и окислительный стресс при церебральном атеросклерозе и возможности их патогенетической коррекции. *Актуальные вопросы неврологии*. 2018;2:3-10. eLIBRARY ID: 35417498.
39. Мурзалиев А.М., Юсупов Ф.А., Абдыкалыкова Н.С., Полупанов А.Г., Сабиров И.С., Джумагулова А.С., и др. Генетический полиморфизм липопротеинассоциированной фосфолипазы а2 и развитие инсультов. *Неврологический журнал*. 2012; (1):50-54. eLIBRARY ID: 18052599
40. Полупанов А.Г., Ломтева Ю.Н., Халматов А.Н., Ческидова Н.Б., Романова Т.А. Липопротеин-ассоциированная фосфолипаза а2: взаимосвязь с развитием ишемического инсульта у больных эссенциальной гипертензией с/без дислипидемии. *Ежемесячный научно-практический журнал*. 2014;(7):76. DOI: 10.18565/cardio.2014.6.29-34.
41. Федорова Т.Н., Максимова М.Ю., Варакин Ю.Я., Горностаева Г.В., Логвиненко А.А., Гнедовская Е.В., и др. Окисляемость липопротеинов крови у пациентов с нарушениями мозгового кровообращения. Оригинальные статьи. *Клиническая неврология*. 2014;8(1):30-33. eLIBRARY ID: 21371158.
42. Engin A. Endothelial Dysfunction in Obesity. *Adv Exp Med Biol*. 2017;960:345-379. doi: 10.1007/978-3-319-48382-5\_15
43. Мироненко Т.В., Яковлева Л.В., Каневец Р.В. Диагностическое значение гомоцистеина и показателей липидного метаболизма у пациентов в раннем восстановительном периоде ишемического инсульта. *Медицинский вестник Юга России*. 2014;1:61-66. Doi: 10.21886/2219-8075-2015-1-61-66
44. Дурова М.В., Рейхерт Л.И., Сурженко А.А. Особенности изменений перекисного окисления липидов и структуры тромбоцитарных мембран в остром периоде ишемического инсульта. *Тюменский медицинский журнал*. 2016;18(2):45-50. eLIBRARY ID: 26481161
45. Архипкин А.А., Лянг О.В., Кочетов А.Г. Альфа-фетопротеин в прогнозе выживаемости и функционального восстановления больных с ишемическим инсультом. *Клиническая лабораторная диагностика*. 2014;10:12-15. eLIBRARY ID: 22317319
46. Белова Ю.А., Чуксина Ю.Ю., Шевелев С.В., Яздовский В.В., Котов С.В. Уровень эндотелиальных прогениторных клеток у больных с ишемическим инсультом и эффективность реабилитации. *Альманах клинической медицины*. 2015; (39):45-50. eLIBRARY ID: 23963598
47. Силкин В.В., Ершов В.И., Бурдаков В.В., Бирюкова Т.В., Бредихин А.Ю., Лозинская Т.Ю. Математическое моделирование тяжелого ишемического инсульта с полиорганной недостаточностью: ретроспективное наблюдательное исследование. *Вестник Интенсивной терапии им. А.И. Салтанова*. 2023;1:91-99. DOI: 10.21320/1818-474X-2023-1-91-100.
48. Zhao Q, Yan T, Chopp M, Venkat P, Chen J. Brain-kidney interaction: Renal dysfunction following ischemic stroke. *J Cereb Blood Flow Metab*. 2020;40(2):246-262. doi: 10.1177/0271678X19890931.

## Информация об авторах

**Наталья Владимировна Глуценкова**, ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России, Ростов-на-Дону, Россия.

**Олег Грачинович Саркисян**, ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России, Ростов-на-Дону, Россия.

**Зоя Александровна Гончарова**, ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России, Ростов-на-Дону, Россия.

## Information about the authors

**N.V. Gluschenkova**, Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia

**O.G. Sarkisian**, Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia

**Z.A. Goncharova**, Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia

Получено / Received: 05.03.2023

Принято к печати / Accepted: 20.03.2023

© Коллектив авторов, 2023  
DOI: 10.21886/2712-8156-2023-4-2-46-55

## ОСОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ ИБС У ПАЦИЕНТОВ, ПЕРЕНЁСШИХ COVID-19, С АОРТОКОРОНАРНЫМ ШУНТИРОВАНИЕМ В АНАМНЕЗЕ

А.О. Логинова<sup>1</sup>, Е.И. Тарловская<sup>2</sup>, Л.Н. Анцыгина<sup>1</sup>, П.В. Пименова<sup>1</sup>

<sup>1</sup>ГБУЗ НО «Научно-исследовательский институт – Специализированная кардиохирургическая клиническая больница им. ак. Б.А. Королёва», Нижний Новгород, Россия

<sup>2</sup>ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Нижний Новгород, Россия

**Цель:** провести сравнительный анализ особенностей клинического, инструментального и лабораторного статуса пациентов с аортокоронарным шунтированием в анамнезе, перенёсших COVID-19. **Материалы и методы:** обследованы 42 пациента, прооперированных в ГБУЗ НО «НИИ – СКБ им. ак. Б.А. Королева» в 2019 г. Исследование проводилось в соответствии с принципами Хельсинкской Декларации. От всех пациентов получено информированное добровольное согласие. Разделение пациентов на болевших и не болевших COVID-19 происходило на основании данных анализа мазка из носо- и ротоглотки, титра антител к вирусу SARS-CoV-2. Статистическая обработка выполнялась в программе Jamovi. **Результаты:** у перенёсших COVID-19 по сравнению с не болевшими уровень общего холестерина (ОХС) в крови был выше: 5,22 [4,03; 6,22] против 4,06 [3,56; 4,88] ммоль/л,  $p = 0,005$ ; ОШ 0,492 [0,282; 0,858] 95% ДИ,  $p$  ratio 0,012; уровень липопротеидов низкой плотности (ЛПНП) в крови был выше: 3,27 [2,16; 3,96] против 2,28 [1,60; 3,08] ммоль/л,  $p = 0,014$ ; ОШ 0,518 [0,294; 0,914] 95% ДИ,  $p$  ratio 0,023; чаще отмечалось ожирение: 15 (35,7%) против 9 (21,4%),  $p = 0,009$ ; ОШ 0,171 [0,0429; 0,685] 95% ДИ,  $p$  ratio 0,013; чаще встречалась хроническая болезнь почек (ХБП) С3а стадии – 7 (16,7%) против 1 (2,4%),  $p = 0,008$ ; ОШ 0,0779 [0,00855; 0,710] 95% ДИ,  $p$  ratio 0,024; отмечена тенденция к более высокому уровню креатинина — 89,7 [83,0; 105,0] против 81,0 [75,0; 90,5] мкмоль/л,  $p = 0,060$ ; ОШ 0,976 [0,945; 1,01] 95% ДИ,  $p$  ratio 0,153; тенденция к сниженной скорости клубочковой фильтрации (СКФ) по CKD-EPI:  $66,1 \pm 17,3$  против  $75,7 \pm 16,1$  мл/мин./1,73 м<sup>2</sup>,  $p = 0,034$ ; ОШ 1,0368 [0,9962; 1,08] 95% ДИ,  $p$  ratio 0,076; тенденция к повышенному уровню Д-димера: 154 [104; 364] против 137 [97; 173] нг/мл,  $p = 0,07$ ; ОШ 0,997 [0,994; 1,0] 95% ДИ,  $p$  ratio 0,141; тенденция к более высокой средней суточной ЧСС: 75 [71; 79,5] против 72 [63; 74,5] уд./мин.,  $p = 0,026$ ; ОШ 0,951 [0,886; 1,02] 95% ДИ,  $p$  ratio 0,169. При оценке вариабельности сердечного ритма статистически значимой разницы не получено. **Заключение:** исследование выявило ряд изменений лабораторных и инструментальных данных у пациентов с АКШ в анамнезе, переболевших COVID-19, а именно высокий уровень ОХС и ЛПНП в крови, тенденцию к сохранению повышенного уровня Д-димера, к более высокому уровню креатинина в крови и более низкой СКФ, к сохранению более высокой средней ЧСС. Требуется более тщательный контроль за этими показателями с своевременной коррекцией терапии.

**Ключевые слова:** аортокоронарное шунтирование, COVID-19, новая коронавирусная инфекция, ишемическая болезнь сердца.

**Для цитирования:** Логинова А.О., Тарловская Е.И., Анцыгина Л.Н., Пименова П.В. Особенности течения ИБС у пациентов, перенёсших COVID-19, с аортокоронарным шунтированием в анамнезе. *Южно-Российский журнал терапевтической практики*. 2023;4(2):46-55. DOI: 10.21886/2712-8156-2023-4-2-46-55

**Контактное лицо:** Анастасия Олеговна Логинова, Al.skbb@mail.ru

## CLINICAL FEATURES OF ISCHEMIC HEART DISEASE IN PATIENTS AFTER COVID-19 INFECTION AND CORONARY ARTERY BYPASS GRAFT SURGERY

А.О. Loginova<sup>1</sup>, E.I. Tarlovskaya<sup>2</sup>, L.N. Ancigina<sup>1</sup>, P.V. Pimenova<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Research Institute – Specialized clinical hospital of cardiovascular surgery n.a. academician B.A. Korolyev, Nizhniy Novgorod, Russia

<sup>2</sup>Privolzhsky Research Medical University, Nizhniy Novgorod, Russia

**Aim.** To evaluate whether the history of coronavirus disease 2019 (COVID-19) in patients undergone cardiac surgery (coronary artery bypass grafting - CABG) causes alterations in their clinical and laboratory status.

**Materials and methods.** Clinical data of 42 patients undergone CABG in 2019 were analyzed. Informed written consent

was obtained from all participants in accordance with the Declaration of Helsinki. Determination of COVID-19 positive or negative status was performed due to results of nasal and throat swabs using reverse transcriptase-polymerase chain reaction (RT-PCR) or positive serum COVID-19 antibodies. Statistical analyses were performed using Jamovi software.

**Results.** In COVID-19 positive patients compared to COVID-19 negative patients: the level of serum cholesterol was significantly higher: 5,22 [4,03; 6,22] vs. 4,06 [3,56; 4,88] mmol/L,  $p = 0,005$ ; OR 0,492 [0,282; 0,858] 95% CI,  $p$  ratio 0,012; the level of low-density lipoproteins was significantly higher: 3,27 [2,16; 3,96] vs. 2,28 [1,60; 3,08] mmol/L,  $p$  0,014; OR 0,518 [0,294; 0,914] 95% CI,  $p$  ratio 0,023; the incidence of chronic kidney disease stage C3a (CKD) was higher: 7 (16,7%) vs. 1 (2,4%),  $p$  0,008; OR 0,0779 [0,00855; 0,710] 95% CI,  $p$  ratio 0,024; tendency to a higher serum creatinine: 89,7 [83,0; 105,0] vs. 81,0 [75,0; 90,5]  $\mu$ mol/L,  $p$  0,060; OR 0,976 [0,945; 1,01] 95% CI,  $p$  ratio 0,153; tendency to a lower glomerular filtration rate using CKD-EPI:  $66,1 \pm 17,3$  vs.  $75,7 \pm 16,1$  ml/min/1,73m<sup>2</sup>,  $p$  0,034; OR 1,0368 [0,9962; 1,08] 95% CI,  $p$  ratio 0,076; tendency to a higher serum D-dimer level: 154 [104; 364] vs. 137 [97; 173] ng/ml,  $p$  0,07; OR 0,997 [0,994; 1,0] 95% CI,  $p$  ratio 0,141; tendency to a higher mean heart rate 75 [71; 79,5] vs. 72 [63; 74,5] bpm,  $p$  0,026; PR 0,951 [0,886; 1,02] 95% CI,  $p$  ratio 0,169. Heart rate variability parameters haven't shown statistical significance between groups.

**Conclusion.** Patients with a history of COVID-19 who underwent CABG had alterations in their clinical and laboratory status. These alterations should be thoroughly investigated to make a forehanded change in their therapy.

**Key words:** COVID-19, coronary artery bypass graft surgery, CABG, ischemic heart disease

**For citation:** Loginova A.O., Tarlovskaya E.I., Ancigina L.N., Pimenova P.V. Clinical features of ischemic heart disease in patients after COVID-19 infection and coronary artery bypass graft surgery. *South Russian Journal of Therapeutic Practice*. 2023;4(2):46-55. DOI: 10.21886/2712-8156-2023-4-2-46-55

**Corresponding author:** Anastasiia O. Loginova, Al.skbb@mail.ru.

## Введение

Новая коронавирусная инфекция — это острое инфекционное заболевание, вызываемое вирусом SARS-CoV-2, пандемия которого была объявлена ВОЗ 11 марта 2020 г.

COVID-19 стал значимой медико-социальной проблемой системы здравоохранения во всём мире, а сердечно-сосудистые осложнения — одними из самых существенных последствий его тяжёлого течения.

В этой связи на современном этапе развития специализированной помощи пациентам с COVID-19 проблема кардиоваскулярных осложнений, ухудшающих прогноз и выживаемость, остаётся в числе актуальных и социально значимых.

Ишемическая болезнь сердца (ИБС) является наиболее частой причиной смерти в российской популяции. По данным Росстата<sup>1</sup>, в 2020 г. при общей смертности в Российской Федерации 1460,2 на 100 тыс. населения болезни системы кровообращения составили 640,8 на 100 тыс., среди которых более 1/2 случаев (347,3 на 100 тыс.) приходилось на ИБС. Снижение смертности от ИБС является важным условием для снижения общей смертности. Аортокоронарное шунтирование (АКШ) остается «золотым стандартом» лечения пациентов с многососудистым поражением коронарного русла, улучшая выживаемость в отдаленные сроки, особенно при стенозе ствола левой коронарной артерии и/или сахарном диабете [1].

В литературе имеется ограниченное количество данных о пациентах с кардиохирургическими операциями в анамнезе, перенёсших COVID-19. Отмечается высокий уровень заболеваемости и смертности у таких пациентов [2]. В нескольких источниках отмечены случаи выполнения АКШ пациентам, переболевшим COVID-19 [3, 4].

Выявление особенностей течения ИБС у пациентов с АКШ в анамнезе, перенёсших COVID-19, является важной задачей обследования данной категории пациентов, что может привести к необходимости коррекции медикаментозной терапии.

**Цель исследования** — сравнительный анализ особенностей клинического, инструментального и лабораторного статуса пациентов с АКШ в анамнезе, перенёсших COVID-19.

## Материалы и методы

Были обследованы 42 пациента, прооперированных в ГБУЗ НО «НИИ – СККБ им. ак. Б.А. Королева» в 2019 г. Исследование проводилось в соответствии с принципами Хельсинкской Декларации. Все пациенты дали информированное добровольное согласие на включение в исследование. Разделение пациентов на болевших и не болевших COVID-19 происходило на основании данных анализа мазка из носо- и ротоглотки, титра антител к вирусу SARS-CoV-2, типичной картины по данным компьютерной томографии (КТ) с сохранением анонимности.

<sup>1</sup> [https://rosstat.gov.ru/storage/mediabank/Ejegodnik\\_2021.pdf](https://rosstat.gov.ru/storage/mediabank/Ejegodnik_2021.pdf)



В исследовании был запланирован анализ данных пациента во время пребывания в стационаре перед оперативным вмешательством (первичным документом является история болезни). Демографические (возраст, пол), клинические (история болезни, принимаемые лекарства при поступлении, жалобы и физикальное обследование при госпитализации), лабораторные данные, данные КТ, клинического течения в больнице и осложненный COVID-19 были извлечены из электронных медицинских карт с использованием стандартной формы для сбора данных.

Дизайн исследования предполагал изучение особенностей течения постковидного периода у переболевших пациентов, проведение очных консультаций пациентов со сбором анамнеза, проведения физикального обследования, выполнения инструментальных методов исследования: трансторакальной эхокардиографии (ЭхоКГ), дуплексного сканирования брахиоцефальных артерий. Лабораторные методы исследования, регистрация электрокардиограммы (ЭКГ) и холтеровское мониторирование (ХМ-ЭКГ) были выполнены по месту жительства.

Для анализа были использованы следующие лабораторные параметры: эритроциты, гемоглобин, лейкоциты, лимфоциты, тромбоциты, скорость оседания эритроцитов (СОЭ), С-реактивный белок (С-РБ), аспаратаминотрансфераза (АсАТ), аланинаминотрансфераза (АлАТ), глюкоза, креатинин для расчета скорости клубочковой фильтрации (СКФ), уровень калия в сыворотке, D-димер, общий холестерин (ОХС), холестерин липопротеинов низкой плотности (ЛПНП), триглицериды (ТГ), холестерин липопротеинов высокой плотности (ЛПВП).

При проведении ЭхоКГ оценивались следующие показатели: конечный систолический и диастолический объёмы левого желудочка (КСО и КДО ЛЖ), конечный диастолический и систолический размеры левого желудочка (КДР и КСР ЛЖ), фракция выброса по Симпсону (ФВ), толщина межжелудочковой перегородки в диастолу (МЖПд), толщина задней стенки левого желудочка в диастолу (ЗСЛЖд), конечный диастолический размер правого желудочка в базальной трети (КДР ПЖ), продольный и поперечный диаметры левого предсердия, индексированный объём левого предсердия, продольный и поперечный диаметр правого предсердия, уровень систолического давления в легочной артерии в мм рт. ст., степень регургитации на митральном, аортальном и трёхстворчатом клапанах и клапане легочной артерии, скорость регургитации на трехстворчатом клапане, время замедления кровотока раннего диастолического наполнения левого желудочка в миллисекундах (мс) — DT, скорость волны E в м/с, отношение максимальной скорости потока крови

в фазу быстрого наполнения левого желудочка к максимальной скорости потока в систолу предсердий (E/A), отношение трансмитрального E пика к тканевому миокардиальному доплеровскому e' (E/e'). Для проведения ЭхоКГ использовался аппарат General Electrics Vivid 7 и Vivid 9.

При анализе ЭКГ оценивались такие показатели, как ритм, частота сердечных сокращений (ЧСС), длительность интервала QT в мс, длительность скорректированного интервала QT, определенного по формуле Базетта.

При анализе данных Холтеровского мониторирования (ХМ-ЭКГ) оценивались минимальная, средняя и максимальная ЧСС, количество наджелудочковых и желудочковых экстрасистол, грация желудочковых экстрасистол по Ryan, наличие синоатриальных и атриовентрикулярных блокад, наличие блокады левой/правой ножки пучка Гиса, оценка SDNN, SDNNi, rMSDD, PNN50, циркадного индекса.

Анализ степени тяжести перенесённого COVID-19, а также особенностей течения болезни проводился на основании предоставленных выписных эпикризов, данных из амбулаторной карты и данных из РТ МИС ЕЦП.

Для оценки риска кардиохирургического вмешательства использовался онлайн-калькулятор EuroSCORE II<sup>2</sup>. Проводилась оценка времени искуственного кровообращения, времени пережатия аорты, количества шунтов, вида оперативного вмешательства.

Пациенты принимали стандартную терапию для лечения ИБС: бета-адреноблокаторы, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, сартаны, статины, антагонисты минералкортикоидных рецепторов, антагонисты кальция, петлевые и тиазидные диуретики.

Статическая обработка материала выполнялась в программе Jamovi. При расчёте описательных статистик количественные переменные были проверены на соответствие нормальному распределению при помощи тестов Шапиро-Уилка. При оценке статистической значимости различий для количественных признаков использовался критерий Манна-Уитни, если распределение величины статистически значимо отличалось от нормального, или t-критерий Стьюдента, если распределение статистически значимо не отличалось от нормального. Если распределение статистически значимо не отличалось от нормального, для описания центральной тенденции и меры рассеяния использовали среднее выборочное значение и стандартное отклонение ( $M \pm \sigma$ ), а в случае, если распределение статистически значимо отличалось от нормального, — медиану и квартили ( $Me [Q1; Q3]$ ). При расчёте

<sup>2</sup> <https://www.euroscore.org/index.php?id=17&lang=en>

Таблица 1

**Анализ частоты обострения имеющихся или возникновения новых симптомов у пациентов, болевших и не болевших COVID-19**

| Симптом, n (%)                               | Болевшие COVID-19<br>N = 19 (45,2%) | Не болевшие COVID-19<br>N = 23 (54,8%) | ОШ (95% ДИ)           | p. ratio | p. overall |
|----------------------------------------------|-------------------------------------|----------------------------------------|-----------------------|----------|------------|
| Боль в груди (-)<br>Боль в груди (+)         | 7 (16,7%)<br>12 (28,6%)             | 8 (19,0%)<br>15 (35,7%)                | 1,09 [0,308; 3,88]    | 0,890    | 0,890      |
| Одышка (-)<br>Одышка (+)                     | 2 (4,8%)<br>17 (40,5%)              | 4 (9,5%)<br>19 (45,2%)                 | 0,559 [0,0906; 3,45]  | 0,531    | 0,527      |
| Перебои в сердце (-)<br>Перебои в сердце (+) | 11 (26,2%)<br>8 (19,0%)             | 16 (38,1%)<br>7 (16,7%)                | 0,602 [0,169; 2,15]   | 0,434    | 0,432      |
| Повышение АД (-)<br>Повышение АД (+)         | 3 (7,1%)<br>16 (38,1%)              | 8 (19,0%)<br>15 (35,7%)                | 0,352 [0,0783; 1,58]  | 0,173    | 0,163      |
| Слабость (-)<br>Слабость (+)                 | 15 (35,7%)<br>4 (9,5%)              | 15 (35,7%)<br>8 (19,0%)                | 2,00 [0,494; 8,09]    | 0,331    | 0,327      |
| Синкопе (-)<br>Синкопе (+)                   | 19 (45,2%)<br>0 (0%)                | 21 (50,0%)<br>2 (4,8%)                 | 1,42e+7 [0; inf]      | 0,992    | 0,188      |
| Отеки ног (-)<br>Отеки ног (+)               | 18 (42,9%)<br>1 (2,4%)              | 22 (52,4%)<br>1 (2,4%)                 | 0,818 [0,0478; 14,02] | 0,890    | 0,890      |

показателя отношения шансов (OR) и его 95%-доверительного интервала (ДИ) применялся метод бинарной логистической регрессии.

**Результаты**

Обследованы 42 пациента, прооперированных в ГБУЗ НО «НИИ – СККБ им. ак. Б.А. Королёва» в 2019 г. Из них 19 пациентов (45,2%) болели COVID-19, 23 — (54,8%) не болели COVID-19. 39-ти пациентам выполнена изолированная операция АКШ (из них 8 пациентам операция выполнена на работающем сердце — off pump), 1 пациенту выполнено АКШ с протезированием аортального клапана, 2 пациентам выполнено АКШ с пластикой постинфарктной аневризмы сердца.

При опросе пациентов установлено, что жалобы сохранялись как в группе болевших COVID-19, так и в группе не болевших COVID-19 (табл. 1). Чаще всего пациенты жаловались на боль в груди различного характера, одышку и повышение артериального давления (АД). Реже отмечались жалобы на перебои в сердце, общую слабость, синкопальные состояния и отеки нижних конечностей (табл. 1).

У пациентов, перенёсших COVID-19, отмечалась тенденция к более низкому риску кардиохирургического вмешательства по шкале EuroSCORE II по сравнению с пациентами, не болевшими COVID-19 (табл. 2).

При анализе коморбидного статуса выявлена более частая встречаемость ожирения у переболевших COVID-19 пациентов по сравнению с не болевшими (табл. 2).

При оценке почечной функции отмечено, что у пациентов, перенёсших COVID-19, чаще встречалась хроническая болезнь почек (ХБП) С3а стадии, отмечалась тенденция к более высокому уровню креатинина в крови и сниженной СКФ по СКД-EPI (табл. 2).

По данным трансторакальной ЭхоКГ, отмечена тенденция к увеличению ДТ у пациентов, переболевших COVID-19, по сравнению с не болевшими (табл. 2), что говорит о нарушении диастолического наполнения левого желудочка, что в конечном итоге может привести к декомпенсации хронической сердечной недостаточности (ХСН). Происходит перераспределение митрального кровотока: большая часть крови поступает в желудочек в систолу предсердий.

По данным ХМ-ЭКГ, отмечена тенденция к более высокой средней суточной ЧСС у переболевших COVID-19 пациентов по сравнению с не болевшими, при этом пациенты сравниваемых групп не различались по частоте приёма бета-блокаторов (табл. 2). При оценке эпизодов безболевой и болевой ишемии миокарда статистически значимой разницы между группами болевших и не болевших COVID-19 не получено. При работе с показателями вариабельности сердечного ритма оценивались показатели SDNN, rMSSD, PNN 50. Статистически значимой разницы по показате-

Таблица 2

**Сравнительный анализ данных лабораторных и инструментальных методов исследования пациентов, болевших и не болевших COVID-19**

| Параметр                                               | Болевшие COVID-19<br>N = 19 (45,2%) | Не болевшие COVID-19<br>N = 23 (54,8%) | ОШ (95% ДИ)             | p. ratio | p. overall     |
|--------------------------------------------------------|-------------------------------------|----------------------------------------|-------------------------|----------|----------------|
| ОХС, ммоль/л                                           | 5,22 [4,03; 6,22]                   | 4,06 [3,56; 4,88]                      | 0,492 [0,282; 0,858]    | 0,012    | 0,005          |
| ЛПНП, ммоль/л                                          | 3,27 [2,16; 3,96]                   | 2,28 [1,60; 3,08]                      | 0,518 [0,294; 0,914]    | 0,023    | 0,014          |
| ТГ, ммоль/л                                            | 1,69 [1,35; 2,88]                   | 1,29 [0,98; 2,05]                      | 0,528 [0,253; 1,10]     | 0,089    | 0,046          |
| *Прием статинов в пересчете на аторвастатин, мг        | 20 [15; 40]                         | 20 [20; 40]                            | 0,998 [0,972; 1,03]     | 0,903    | 0,885          |
| Д-димер, нг/мл                                         | 154 [104; 364]                      | 137 [97; 173]                          | 0,997 [0,994; 1,0]      | 0,141    | 0,07           |
| DT, мсек                                               | 198±41,7<br>192 [171; 224]          | 169±46,2<br>167 [154; 185]             | 0,984 [0,967; 1,0]      | 0,061    | 0,022<br>0,013 |
| EuroSCORE II, %                                        | 1,13 [0,830; 1,63]                  | 1,39 [1,15; 2,48]                      | 1,882 [0,845; 4,19]     | 0,122    | 0,025          |
| Глюкоза, ммоль/л                                       | 6,24 [5,62; 8,54]                   | 6,09 [4,99; 7,05]                      | 0,829 [0,652; 1,05]     | 0,127    | 0,080          |
| ХБП С2, n (%)                                          | 7 (16,7%)                           | 15 (35,7%)                             | 3,214 [0,905; 11,41]    | 0,071    | 0,067          |
| ХБП С3a n (%)                                          | 7 (16,7%)                           | 1 (2,4%)                               | 0,0779 [0,00855; 0,710] | 0,024    | 0,008          |
| Креатинин, мкмоль/л                                    | 89,7 [83,0; 105,0]                  | 81,0 [75,0; 90,5]                      | 0,976 [0,945; 1,01]     | 0,153    | 0,060          |
| СКФ, мл/мин/1,73м <sup>2</sup>                         | 66,1 ± 17,3                         | 75,7 ± 16,1                            | 1,0368 [0,9962; 1,08]   | 0,076    | 0,034          |
| Ожирение, n (%)                                        | 15 (35,7%)                          | 9 (21,4%)                              | 0,171 [0,0429; 0,685]   | 0,013    | 0,009          |
| ЧСС средняя по ХМ, уд/мин                              | 75 [71; 79,5]                       | 72 [63; 74,5]                          | 0,951 [0,886; 1,02]     | 0,169    | 0,026          |
| Прием бета-блокаторов (+)<br>Прием бета-блокаторов (-) | 17 (40,5%)<br>2 (4,8%)              | 21 (50,0%)<br>2 (4,8%)                 | 5,33 [-7,08; 14,5]      | 0,492    | 0,841          |
| Безболевая ишемия миокарда                             | 3 (10,3%)                           | 0                                      | 2,35e-8 [0; inf]        | 0,994    | 0,099          |
| Болевая ишемия миокарда                                | 1 (3,4%)                            | 2 (6,9%)                               | 2,727 [0,219; 34,01]    | 0,436    | 0,422          |
| SDNN                                                   | 113 [101; 129]                      | 123 [114; 126]                         | 1,015 [0,9879; 1,04]    | 0,277    | 0,330          |
| SDNNi                                                  | 44 [37,5; 51]                       | 50 [39; 68,5]                          | 1,028 [0,99; 1,07]      | 0,152    | 0,240          |
| rMSDD                                                  | 24 [19,5; 62,5]                     | 30 [22; 60,5]                          | 0,998 [0,979; 1,02]     | 0,820    | 0,791          |
| PNN 50                                                 | 4 [2; 28,5]                         | 12 [3; 28,5]                           | 1,025 [0,988; 1,06]     | 0,187    | 0,214          |

**Примечание:** приём статинов в пересчёте на аторвастатин (мг) (10 мг розувастатина = 20 мг аторвастатина, 20 мг розувастатина = 40 мг аторвастатина; 20 мг симвастатина = 10 мг аторвастатина).

лям вариабельности сердечного ритма между группами болевших и не болевших COVID-19 не получено (табл. 2).

При анализе лабораторных данных (табл. 2) установлено, что у пациентов, перенёсших COVID-19, уровень ОХС в крови был выше, чем у неболевших. Уровень ЛПНП в крови также был выше у пациентов, переболевших COVID-19, по сравнению с неболевыми (табл. 2). Отмечалась тенденция к более высокому уровню ТГ в крови

пациентов, перенёсших COVID-19, но по расчётам бинарной логистической регрессии статистически значимой разницы не выявлено, что, вероятнее всего, связано с небольшим количеством обследованных пациентов (табл. 2). При этом пациенты сравниваемых групп не различались по частоте приёма статинов и дозам препаратов (табл. 2).

Стоит отметить тенденцию к повышенному уровню Д-димера в плазме крови пациентов,



перенёсших COVID-19 (табл. 2). Для определения клинической значимости данного показателя необходимо увеличение выборки пациентов.

### Обсуждение

По нашим данным, ожирение является predisposing фактором к инфицированию вирусом SARS-CoV-2 (табл. 2).

В литературе описаны различные механизмы влияния ожирения на заболеваемость COVID-19. Так, по данным Zhou Y. и соавт. [5], ожирение приводит к нарушению лёгочной вентиляции, повышению экспрессии ангиотензинпревращающего фермента 2-го типа (ИАПФ2), повышению титра вирусных антител, увеличенной персистенции вируса, что в дальнейшем может увеличить восприимчивость к вирусу и привести к прогрессированию дыхательной недостаточности (ДН).

Другие исследователи также выявили четкую зависимость тяжёлого течения COVID-19 и нахождения в ОПИТ от индекса массы тела (ИМТ). По данным Нидерландского исследования [6], 90% пациентов с COVID-19, осложнившейся ДН, имели ИМТ более 25 кг/м<sup>2</sup>, а средний ИМТ составил 30 кг/м<sup>2</sup>, при этом тяжесть заболевания прогрессировала с увеличением ИМТ.

Таким образом, наличие ожирения является предиктором тяжёлого течения COVID-19. Учитывая, что ожирение также является фактором риска развития сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), пациенты с АКШ в условиях инфицирования вирусом SARS-CoV-2 находятся в повышенной зоне риска развития тяжёлого течения болезни и неблагоприятных исходов.

В нашем исследовании у пациентов, переболевших COVID-19, чаще встречалась дислипидемия: был значимо выше уровень ОХС, ЛПНП, отмечалась тенденция к повышенному уровню ТГ в крови, несмотря на гиполипидемическую терапию. Достоверной разницы по уровню ЛПВП между группами пациентов не получено.

В литературе отмечены случаи дислипидемии после COVID-19. Так, по данным Xu E. и соавт [7], у реконвалесцентов COVID-19 в сравнении с пациентами контрольной группы было отмечено более частое повышение ОХС более 200 мг/дл, повышение ТГ — более 150 мг/дл, ЛПНП — более 130 мг/дл и снижение уровня ЛПВП менее 40 мг/дл. При этом дислипидемия была отмечена как у пациентов, получавших стационарное лечение, так и у пациентов, находившихся на амбулаторном лечении. Уровень гиперхолестеринемии коррелировал с тяжестью течения COVID-19 (наименьший у амбулаторных пациентов и наибольший у пациентов, находившихся на лечении

в ОПИТ). По данным этого исследования, вирус SARS-CoV-2 приводит к нарушениям липидного обмена в том числе и у пациентов без дислипидемии в анамнезе.

По данным Farley S.E. и соавт. [8], вирус SARS-CoV-2 перепрограммирует липидный синтез, изменяя структуру липидов для обеспечения стабильной репликации вируса. При этом пластичность жировых капель является ключевым моментом в патогенезе инфекции, на который можно воздействовать ингибиторами синтеза глицеролипидов. Вирус SARS-CoV-2 напрямую проникает в клетку хозяина через мембрану, реплицируется, получает оболочку и выходит из клетки через лизосомы и аппарат Гольджи. Farley S.E. и соавт. обнаружили, что при инфицировании вирусом SARS-CoV-2 происходит большее увеличение уровня ТГ по сравнению с другими фракциями липидов. ТГ образуются путем ацетилирования дилицеридов с дальнейшим секвестрированием на жировые капли, которые в свою очередь служат источником образования жирных кислот. Жировые капли как основные органеллы хранения липидов эукариотических клеток, по данным многих исследований, являются важными звеньями жизненного цикла многих вирусов, в частности для вируса гепатита С и ротавируса [9, 10]. При инфицировании вирусом SARS-CoV-2, по данным Farley S.E. и соавт., увеличивается количество этих органелл, при этом они не совпадают с участками репликации вируса. Это говорит в пользу того, что вирус SARS-CoV-2 использует их не в качестве места репликации, а в качестве резервуара накопления липидов и увеличения проницаемости мембраны для обеспечения своего жизненного цикла.

ЛПНП и ОХС — важная мишень терапии для предотвращения атеросклеротических ССЗ. Интенсивность медикаментозной терапии определяется общим сердечно-сосудистым риском. С учётом полученных данных необходима интенсификация терапии дислипидемии у пациентов, перенёсших COVID-19.

У пациентов, переболевших COVID-19, отмечена тенденция к сохранению повышенного уровня Д-димера в крови. Предполагается, что в основе протромботических изменений при COVID-19 лежит несколько механизмов. Это диссеминированное внутрисосудистое свертывание (ДВС-синдром), лёгочная внутрисосудистая коагулопатия или микроциркуляторный обструктивный тромбовоспалительный синдром лёгких (MicroCLOTS), вторичный гемофагоцитарный лимфогистиоцитоз, тромботическая микроангиопатия и эндотелиит. Определяющим для диагностики нарушений гемокоагуляции при COVID-19 является определение уровня D-димера. Он является продуктом фибринолитического

разрушения фибрина, прошитого фактором XIIIa. Увеличение его концентрации в крови находит применение в клинической лабораторной диагностике как микро-, так и макротромбозов [11]. Развитие ДВС-синдрома было выявлено в двух исследованиях, но не подтвердилось двумя другими работами [12]. Вероятнее всего, ДВС-синдром лежит в основе прогрессирования полиорганной недостаточности, которая быстрее возникает при отсутствии антикоагулянтной профилактики, а также может быть обусловлен возникновением септических осложнений.

Выявлена зависимость между повышением уровня D-димера и степенью тяжести состояния пациентов, прогнозом заболевания и необходимостью проведения более интенсивной терапии. В ходе исследования 191 пациента с COVID-19 было выяснено, что у больных с летальным исходом значения D-димера превышают норму почти в 9 раз [13].

Townsend L. и соавт. [14] наблюдали 150 пациентов после перенесённого COVID-19. У 38 пациентов (25,3%) наблюдался повышенный уровень D-димера. Он сохранялся спустя 2 месяца после острой фазы инфекции и преимущественно у молодых пациентов (средний возраст — 47 лет), которые в основном (64%) лечились амбулаторно. Возможно, причиной длительного сохранения повышенного уровня D-димера является нарушение баланса между системами свертывания крови и фибринолиза в лёгких на фоне острого респираторного дистресс-синдрома, пневмонии и повреждений лёгких, ассоциированных с искусственной вентиляцией (ИВЛ).

При оценке почечной функции отмечено, что у пациентов, перенёсших COVID-19, чаще встречалась ХБП С3а стадии, также отмечалась тенденция к более высокому уровню креатинина в крови и сниженной СКФ.

Похожие данные были представлены Нью-Йоркской системой здравоохранения: независимыми факторами риска развития ХБП С2–3 стадии у пациентов, инфицированных вирусом SARS-CoV-2, являлись более старший возраст, негроидная раса, мужской пол, сахарный диабет и частота дыхательных движений. При этом частота развития острого почечного повреждения (ОПП) у пациентов, инфицированных COVID-19, была значимо выше по сравнению с неинфицированными пациентами (56,95 против 25,1% соответственно) [15].

Han X. и соавт. [16] провели исследование, по данным которого частота развития ОПП у больных COVID-19, находившихся на лечении в ОРИТ, была выше, чем у пациентов, не получавших интенсивную терапию.

По данным Yang X. и соавт. [17], из 99 пациентов, инфицированных COVID-19, у 6% отмечался

повышенный уровень мочевины в крови, у 3% наблюдался повышенный уровень креатинина в крови, у 3% пациентов развилось ОПП.

Механизм повреждения почек при инфицировании COVID-19 остается неясным. Вирус SARS-CoV-2 может оказывать как прямое повреждающее действие на клетки почек, так и опосредованное. По данным двух исследований [18, 19], вирус повреждает паренхиматозные клетки почек. Наиболее частой находкой на аутопсии был острый тубулярный некроз. Протеинурия, зафиксированная при развитии ОПП при COVID-19, характеризуется низкомолекулярными белками, что свидетельствует в пользу развития именно тубулярного, а не гломерулярного повреждения [20].

Иммунно-воспалительный ответ также играет роль в развитии COVID-опосредованного ОПП. При активации комплемента происходит отложение мембранатакующих комплексов, а также самого комплемента на стенках сосудов нефрона и тубулярной базальной мембране [21]. Активация системы комплемента приводит к хроническому почечному воспалению с развитием тубулоинтерстициального фиброза [22].

Развитие ОПП может происходить и опосредованно. Так повышенная частота дыхательных движений, пирексия, гастроинтестинальные проявления могут приводить к развитию гиповолемии и ОПП. Нестабильность гемодинамики пациентов в сочетании со стратегией ограничения приема жидкости ещё больше усугубляет повреждение почек. Развитие ДН с последующей гипоксемией и гиперкапнией приводят к повышению почечно-сосудистого сопротивления, приводящее к снижению СКФ [23]. Повышение внутригрудного давления и давления в лёгочной артерии приводит к развитию дисфункции правого желудочка и, как следствие, к венозному почечному застою. К такому же развитию событий приводит ИВЛ и применение терапии с положительным давлением на выдохе [24, 25].

По данным ХМ-ЭКГ, отмечена тенденция к более высокой средней суточной ЧСС у переболевших COVID-19 пациентов по сравнению с неболевшими, при этом пациенты сравниваемых групп не различались по частоте приёма бета-блокаторов.

В литературе имеются данные о сохраняющейся синусовой тахикардии (СТ), являющейся одним из характерных симптомов постковидного синдрома, в развитии которого определённую роль отводят нарушениям регуляции в автономной нервной системе (НС). Нарушения в автономной НС приводят к развитию ортостатических синдромов, включающих ортостатическую гипотензию и постуральную ортостатическую тахикардию, а также к развитию болей в грудной клетке и аритмий, включающих нефизиологическую СТ [26].

Агапу́б J. и соавт. обследовали 40 пациентов, у которых в постковидном периоде сохранялась нефизиологическая СТ. Под нефизиологической СТ авторы понимали синусовый ритм с частотой более 100 уд./мин. в покое и средней суточной ЧСС более 90 уд./мин., сопровождавшийся симптомами, в отсутствие других физиологических и нефизиологических причин, приводящих к развитию СТ. Ни один из 40 пациентов не жаловался на ощущения сердцебиения до перенесённого COVID-19. По данным авторов, нефизиологическая СТ чаще встречалась у молодых женщин без сопутствующей патологии и с лёгким течением COVID-19. При этом важная роль в развитии нефизиологической СТ принадлежала автономной НС, так как, по данным ХМ-ЭКГ, отмечено снижение вариабельности сердечного ритма у этой категории пациентов, преимущественно в дневное время суток, снижение показателей PNN 50 и HF-band, отражающих тонус блуждающего нерва. Снижение вариабельности сердечного ритма является следствием дисбаланса автономной НС, проявляющегося сниженной парасимпатической активностью и компенсаторной симпатической активацией [27].

По данным литературы, вирус SARS-CoV-2 может непосредственно нарушать работу автономной НС за счёт прямого проникновения в головной мозг через решётчатую кость или обонятельный тракт во время острой фазы инфекции либо за счёт диссеминации в крови с использованием рецепторов АПФ-2 для проникновения внутрь клетки. При этом эти рецепторы имеются в клетках глии и в нейронах [28–30].

У пациентов, перенёсших COVID-19, отмечалась тенденция к более низкому риску кардиохирургического вмешательства по шкале EuroSCORE II. Эти данные косвенно свидетельствуют о том, что в доковидном периоде пациенты, переболевшие COVID-19, не были тяжелее по клиническому статусу по сравнению с не болевшими пациентами.

По данным ЭхоКГ, отмечена тенденция к увеличению DT у пациентов, переболевших COVID-19, по сравнению с неболевшими (табл. 2). Диастола обеспечивает наполнение левого желудочка до периода изгнания. Нормальная диастола важна для формирования адекватной преднагрузки и сердечного выброса. По данным Formenti P. и соавт., у 30% из 30 обследованных пациентов с острым респираторным дистресс-синдромом была диагностирована диастолическая дисфункция (ДД), хотя только у 22% имела место ДД высокой степени. При этом ЭхоКГ у данной категории пациентов была выполнена через 48 часов после начала ИВЛ. Для пациентов с ДД был характерен более неблагоприятный исход в течение 28 дней [31].

ДД часто протекает скрытно, манифестируя порой только проявлениями левожелудочковой недостаточности [32, 33]. При этом наличие ДД может являться плохим прогностическим фактором течения COVID-19.

Таким образом, у пациентов, перенёсших COVID-19, отмечены изменения в ряде лабораторных и инструментальных показателей.

Повышение уровня ОХС и ЛПНП в крови пациентов, перенёсших COVID-19, несмотря на адекватную гиполипидемическую терапию, требует более тщательного контроля липидного спектра с интенсификацией гиполипидемической терапии.

Тенденция к более низкому уровню СКФ у переболевших COVID-19 требует более частого контроля уровня креатинина в плазме крови, а также коррекции дозы препаратов по уровню СКФ.

Стоит отметить тенденцию к сохранению повышенного уровня Д-димера в крови реконвалесцентов COVID-19, что требует более частой оценки коагулограммы и настороженности в отношении развития венозных тромбозов.

Тенденция к повышенной ЧСС у переболевших COVID-19 пациентов обращает внимание на необходимость тщательного контроля за эффективностью терапии для контроля ЧСС, особенно у пациентов с ишемической болезнью сердца и АКШ в анамнезе.

## Заключение

Проведённое исследование выявило ряд изменений лабораторных и инструментальных данных у пациентов с АКШ в анамнезе, переболевших COVID-19.

У пациентов, переболевших COVID-19, сохранялся высокий уровень ОХС и ЛПНП в крови, несмотря на адекватную гиполипидемическую терапию. Нарушения в липидном обмене у пациентов, перенёсших COVID-19, могут приводить к прогрессированию атеросклероза с развитием сердечно-сосудистых осложнений. Это требует более интенсивной липидснижающей терапии с рассмотрением возможности приёма комбинации препаратов с первых дней терапии.

Обращает на себя внимание тенденция к сохранению более высокой средней ЧСС при отсутствии изменения показателей вариабельности сердечного ритма по данным ХМ-ЭКГ, несмотря на приём пульсурежающих препаратов. Для более точной оценки данных показателей требуется увеличение выборки пациентов.

Отмечена тенденция к более высокому уровню креатинина в крови и более низкой СКФ у пациентов, перенёсших COVID-19. Оценка почечной



функции и особенно выявление её нарушения необходимо для своевременной коррекции терапии ИБС.

Тенденция к увеличению ДТ говорит о нарушении диастолической функции левого желудочка у пациентов, переболевших COVID-19.

Имеющиеся данные свидетельствуют о том, что стратегия помощи пациентам, перенёсшим COVID-19, должна включать обязательный скрининг на тщательный контроль за показателями липидного спектра, ЧСС и функцией почек, что будет иметь ключевое значение для снижения риска дальнейших неблагоприятных последствий COVID-19.

### Принципиальная научная новизна исследования

COVID-19 является фактором риска развития нарушений липидного обмена, возникновения или усугубления имевшейся ранее ХБП, развития неконтролируемой синусовой тахикардии.

### Рекомендации практическому здравоохранению

Рекомендуется включить в программу диспансеризации пациентов, перенёсших COVID-19, целевой скрининг на ССЗ, сахарный диабет и ХБП. В этой связи целесообразно усилить существую-

щий стандарт диспансеризации<sup>3</sup> за счёт включения в перечень обязательных исследований всех четырёх показателей липидного спектра (ОХС, ЛПНП, ЛПВП, ТГ) с расчётом уровня ХС-нЛПВП, определение уровня креатинина в крови с расчётом СКФ.

Учитывая АКШ в анамнезе, необходим более жёсткий контроль за поддержанием ЛПНП на целевом уровне с целью снижения прогрессирования атеросклероза и увеличения продолжительности работы шунтов. Также рекомендовано более частое выполнение ХМ-ЭКГ с целью обеспечения контроля за целевыми уровнями ЧСС в покое и при нагрузке.

### Ограничение исследования

Маленькая выборка пациентов, что могло отразиться на получении статистически значимых результатов при оценке отдельных параметров.

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

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

<sup>3</sup> О внесении изменений в Программу государственных гарантий бесплатного оказания гражданам медицинской помощи на 2021 год и на плановый период 2022 и 2023 годов. Постановление Правительства Российской Федерации от 18 июня 2021 г. № 927.

### Список литературы

1. Dangas GD, Farkouh ME, Sleeper LA, Yang M, Schoos MM, Macaya C, et al. Long-term outcome of PCI versus CABG in insulin and non-insulin-treated diabetic patients: results from the FREEDOM trial. *J Am Coll Cardiol*. 2014;64(12):1189-97. doi: 10.1016/j.jacc.2014.06.1182
2. Bhattacharya S, Bandyopadhyay A, Pahari S, Das S, Dey AK. COVID-19 presenting after Elective Off-pump Coronary Artery Bypass Grafting and Lessons Learned. *Egypt Heart J*. 2022;74(1):48. doi: 10.1186/s43044-022-00286-6.
3. Bhattacharya S, Bandyopadhyay A, Pahari S, Das S, Dey AK. Outcomes of urgent coronary artery bypass grafting in patients who have recently recovered from COVID-19 infection, with a median follow-up period of twelve months: our experience. *Egypt Heart J*. 2022;74(1):66. doi: 10.1186/s43044-022-00304-7
4. Fattouch K, Corrao S, Augugliaro E, Minacapelli A, Nogara A, Zambelli G, et al. Cardiac surgery outcomes in patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19): A case-series report. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2022;163(3):1085-1092.e3. doi: 10.1016/j.jtcvs.2020.09.138.
5. Zhou Y, Chi J, Lv W, Wang Y. Obesity and diabetes as high-risk factors for severe coronavirus disease 2019 (Covid-19). *Diabetes Metab Res Rev*. 2021;37(2):e3377. doi: 10.1002/dmrr.3377.
6. van der Voort PHJ, Moser J, Zandstra DF, Muller Kobold AC, Knoester M, Calkhoven CF, et al. Leptin levels in SARS-CoV-2 infection related respiratory failure: A cross-sectional study and a pathophysiological framework on the role of fat tissue. *Heliyon*. 2020;6(8):e04696. doi: 10.1016/j.heliyon.2020.e04696
7. Xu E, Xie Y, Al-Aly Z. Risks and burdens of incident dyslipidaemia in long COVID: a cohort study. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2023;11(2):120-128. doi: 10.1016/S2213-8587(22)00355-2
8. Farley SE, Kyle JE, Leier HC, Bramer LM, Weinstein JB, Bates TA, et al. A global lipid map reveals host dependency factors conserved across SARS-CoV-2 variants. *Nat Commun*. 2022;13(1):3487. doi: 10.1038/s41467-022-31097-7
9. Miyazaki Y, Atsuzawa K, Usuda N, Watashi K, Hishiki T, Zayas M, et al. The lipid droplet is an important organelle for hepatitis C virus production. *Nat Cell Biol*. 2007;9(9):1089-97. doi: 10.1038/ncb1631. Erratum in: *Nat Cell Biol*. 2007;9(10):1216. PMID: 17721513.
10. Roingeard P, Hourieux C. Hepatitis C virus core protein, lipid droplets and steatosis. *J Viral Hepat*. 2008;15(3):157-64. doi: 10.1111/j.1365-2893.2007.00953.x
11. Задумина Д. Н., Скворцов В. В. Изменение гематологических показателей при COVID-19. *Лечащий Врач*. 2022;11(25):30-36. DOI: 10.51793/OS.2022.25.11.005
12. Fogarty H, Townsend L, Morrin H, Ahmad A, Comerford C, Karampini E, et al.; Irish COVID-19 Vasculopathy Study (iCVS) investigators. Persistent endotheliopathy in the pathogenesis of long COVID syndrome. *J Thromb Haemost*. 2021;19(10):2546-2553. doi: 10.1111/jth.15490

13. Tian S, Xiong Y, Liu H, Niu L, Guo J, Liao M, et al. Pathological study of the 2019 novel coronavirus disease (COVID-19) through postmortem core biopsies. *Mod Pathol.* 2020;33(6):1007-1014. doi: 10.1038/s41379-020-0536-x
14. Townsend L, Fogarty H, Dyer A, Martin-Loeches I, Bannan C, Nadarajan P, et al. Prolonged elevation of D-dimer levels in convalescent COVID-19 patients is independent of the acute phase response. *J Thromb Haemost.* 2021;19(4):1064-1070. doi: 10.1111/jth.15267
15. Hilton J, Boyer N, Nadim MK, Forni LG, Kellum JA. COVID-19 and Acute Kidney Injury. *Crit Care Clin.* 2022;38(3):473-489. doi: 10.1016/j.ccc.2022.01.002
16. Han X, Ye Q. Kidney involvement in COVID-19 and its treatments. *J Med Virol.* 2021;93(3):1387-1395. doi: 10.1002/jmv.26653
17. Yang X, Yu Y, Xu J, Shu H, Xia J, Liu H, et al. Clinical course and outcomes of critically ill patients with SARS-CoV-2 pneumonia in Wuhan, China: a single-centered, retrospective, observational study. *Lancet Respir Med.* 2020;8(5):475-481. doi: 10.1016/S2213-2600(20)30079-5. Erratum in: *Lancet Respir Med.* 2020;8(4):e26. PMID: 32105632; PMCID: PMC7102538.
18. Abbate M, Rottoli D, Gianatti A. COVID-19 Attacks the Kidney: Ultrastructural Evidence for the Presence of Virus in the Glomerular Epithelium. *Nephron.* 2020;144(7):341-342. doi: 10.1159/000508430
19. Nasr SH, Kopp JB. COVID-19-Associated Collapsing Glomerulopathy: An Emerging Entity. *Kidney Int Rep.* 2020;5(6):759-761. doi: 10.1016/j.ekir.2020.04.030
20. Ferlicot S, Jamme M, Gaillard F, Oniszczuk J, Couturier A, May O, et al.; AP-HP/Universities/Inserm COVID-19 research collaboration. The spectrum of kidney biopsies in hospitalized patients with COVID-19, acute kidney injury, and/or proteinuria. *Nephrol Dial Transplant.* 2021;gfab042. doi: 10.1093/ndt/gfab042. Epub ahead of print.
21. Pfister F, Vonbrunn E, Ries T, Jäck HM, Überla K, Lochnit G, et al. Complement Activation in Kidneys of Patients With COVID-19. *Front Immunol.* 2021;11:594849. doi: 10.3389/fimmu.2020.594849
22. Choudhry N, Li K, Zhang T, Wu KY, Song Y, Farrar CA, et al. The complement factor 5a receptor 1 has a pathogenic role in chronic inflammation and renal fibrosis in a murine model of chronic pyelonephritis. *Kidney Int.* 2016;90(3):540-54. doi: 10.1016/j.kint.2016.04.023.
23. Sharkey RA, Mulloy EM, O'Neill SJ. The acute effects of oxygen and carbon dioxide on renal vascular resistance in patients with an acute exacerbation of COPD. *Chest.* 1999;115(6):1588-92. doi: 10.1378/chest.115.6.1588
24. Koyner JL, Murray PT. Mechanical ventilation and the kidney. *Blood Purif.* 2010;29(1):52-68. doi: 10.1159/000259585.
25. Joannidis M, Forni LG, Klein SJ, Honore PM, Kashani K, Ostermann M, et al. Lung-kidney interactions in critically ill patients: consensus report of the Acute Disease Quality Initiative (ADQI) 21 Workgroup. *Intensive Care Med.* 2020;46(4):654-672. doi: 10.1007/s00134-019-05869-7.
26. Feigofsky S, Fedorowski A. Defining Cardiac Dysautonomia - Different Types, Overlap Syndromes; Case-based Presentations. *J Atr Fibrillation.* 2020;13(1):2403. doi: 10.4022/jafib.2403.
27. Aranyó J, Bazan V, Lladós G, Dominguez MJ, Bisbal F, Massanella M, et al. Inappropriate sinus tachycardia in post-COVID-19 syndrome. *Sci Rep.* 2022;12(1):298. doi: 10.1038/s41598-021-03831-6.
28. Zubair AS, McAlpine LS, Gardin T, Farhadian S, Kuruvilla DE, Spudich S. Neuropathogenesis and Neurologic Manifestations of the Coronaviruses in the Age of Coronavirus Disease 2019: A Review. *JAMA Neurol.* 2020;77(8):1018-1027. doi: 10.1001/jamaneurol.2020.2065.
29. Yachou Y, El Idrissi A, Belapasov V, Ait Benali S. Neuroinvasion, neurotropic, and neuroinflammatory events of SARS-CoV-2: understanding the neurological manifestations in COVID-19 patients. *Neurol Sci.* 2020;41(10):2657-2669. doi: 10.1007/s10072-020-04575-3.
30. Song E, Zhang C, Israelow B, Lu-Culligan A, Prado AV, Skriabine S, et al. Neuroinvasion of SARS-CoV-2 in human and mouse brain. *J Exp Med.* 2021;218(3):e20202135. doi: 10.1084/jem.20202135
31. Formenti P, Coppola S, Massironi L, Annibaldi G, Mazza F, Gilardi L, et al. Left Ventricular Diastolic Dysfunction in ARDS Patients. *J Clin Med.* 2022;11(20):5998. doi: 10.3390/jcm11205998.
32. Paulus WJ, Tschöpe C. A novel paradigm for heart failure with preserved ejection fraction: comorbidities drive myocardial dysfunction and remodeling through coronary microvascular endothelial inflammation. *J Am Coll Cardiol.* 2013;62(4):263-71. doi: 10.1016/j.jacc.2013.02.092.
33. Li SS, Cheng CW, Fu CL, Chan YH, Lee MP, Chan JW, et al. Left ventricular performance in patients with severe acute respiratory syndrome: a 30-day echocardiographic follow-up study. *Circulation.* 2003;108(15):1798-803. doi: 10.1161/01.CIR.0000094737.21775.32

## Информация об авторах

**Анастасия Олеговна Логинова**, врач кардиолог, ГБУЗ НО «НИИ – СККБ им. академика Б.А. Королёва», Нижний Новгород, Россия, ORCID: 0000-0001-8064-9130, Al.skbb@mail.ru.

**Екатерина Иосифовна Тарловская**, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой терапии и кардиологии, ФГБОУ ВО «ПММУ» Минздрава России, Нижний Новгород, Россия, ORCID: 0000-0002-9659-7010, etarlovskaya@mail.ru.

**Людмила Николаевна Анцыгина**, к.м.н., врач-терапевт 3-го кардиохирургического отделения, ГБУЗ НО «НИИ – СККБ им. академика Б.А. Королёва», Нижний Новгород, Россия, anciginaludmila@gmail.com.

**Полина Вячеславовна Пименова**, врач функциональной диагностики, ГБУЗ НО «НИИ – СККБ им. академика Б.А. Королёва», Нижний Новгород, Россия, polya.pimenowa@yandex.ru.

## Information about the authors

**Anastasiia O. Loginova**, Cardiologist, Research Institute - Specialized clinical hospital of cardiovascular surgery by academician B.A. Korolyev, Nizhny Novgorod, Russia; ORCID: 0000-0001-8064-9130; e-mail: Al.skbb@mail.ru

**Ekaterina I. Tarlovskaya**, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the department of cardiology and therapy, Privolzhsky Research Medical University, Nizhny Novgorod, Russia; ORCID: 0000-0002-9659-7010; e-mail: etarlovskaya@mail.ru

**Ludmila N. Ancigina**, Cand. Sci. (Med.), therapist, Research Institute - Specialized clinical hospital of cardiovascular surgery by academician B.A. Korolyev, Nizhny Novgorod, Russia; e-mail: anciginaludmila@gmail.com

**Polina V. Pimenova**, Physician of functional diagnostics, Research Institute - Specialized clinical hospital of cardiovascular surgery by academician B.A. Korolyev, Nizhny Novgorod, Russia; e-mail: polya.pimenowa@yandex.ru

Получено / Received: 24.05.2023

Принято к печати / Accepted: 29.05.2023

## ПАЦИЕНТЫ С ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА И ХРОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ ПОЧЕК — ВОЗМОЖНОСТЬ ПРИМЕНЕНИЯ МОЛЕКУЛЫ КЛЕТОЧНОЙ АДГЕЗИИ КАК ПРЕДИКТОРА ПРОГРЕССИРОВАНИЯ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

А.С. Самакаев, С.Е. Глова, Е.Е. Зимовейская, Л.А. Хаишева, С.В. Шлык

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

**Цель:** изучить уровень молекулы адгезии сосудистого эндотелия 1 типа у пациентов с ишемической болезнью сердца и хронической болезнью почек, определить возможность использования данного маркера в качестве предиктора прогрессирования сердечно-сосудистых заболеваний. **Материалы и методы:** в исследование включены 115 пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС), стабильной стенокардией (напряжения), функциональный класс 1–3, хронической болезнью почек (ХБП) С1–С3, средний возраст составил  $67,56 \pm 12,42$  лет (63 мужчины, 52 женщины). Проведена оценка уровня молекулы адгезии сосудистого эндотелия 1 типа (VCAM 1) с помощью иммуноферментного набора для количественного определения человеческого VCAM 1 ThermoFisher scientific. **Результаты:** у пациентов с ИБС и ХБП уровень сывороточного VCAM1 прогрессивно увеличивается по мере утяжеления ФК стенокардии и может расцениваться как ранний маркер прогрессирования ИБС. Уровень VCAM1 не зависит от стадии ХБП. При изучении корреляционных взаимосвязей между уровнем сывороточного VCAM1 и клинико-лабораторными данными было установлено, что имеется корреляционная взаимосвязь между VCAM1 и уровнем САД и ДАД. **Заключение:** для выявления пациентов с высоким риском сердечно-сосудистых осложнений при ИБС и ХБП целесообразно использовать определение уровня VCAM 1.

**Ключевые слова:** ишемическая болезнь сердца, хроническая болезнь почек, молекула адгезии сосудистого эндотелия 1 типа, VCAM 1.

**Для цитирования:** Самакаев А.С., Глова С.Е., Зимовейская Е.Е., Хаишева Л.А., Шлык С.В. Пациенты с ишемической болезнью сердца и хронической болезнью почек - возможность применения молекулы клеточной адгезии как предиктора прогрессирования сердечно-сосудистых заболеваний. Южно-Российский журнал терапевтической практики. 2023;4(2):56-63. DOI: 10.21886/2712-8156-2023-4-2-56-63

**Контактное лицо:** Светлана Евгеньевна Глова, glova\_svetlana@mail.ru

## PATIENTS WITH CORONARY HEART DISEASE AND CHRONIC KIDNEY DISEASE — THE POSSIBILITY OF APPLYING CELL ADHESION MOLECULE AS A PREDICTOR OF DISEASE PROGRESSION

A.S. Samakaev, S.E. Glova, L.A. Khaishcheva, E.E. Zimoveyskaya, S.V. Shlyk

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

**Objective:** to study the level of type 1 vascular endothelial adhesion molecule in patients with coronary heart disease depending on the stage of chronic kidney disease. **Material and methods:** the study included 115 patients, mean age was  $67.56 \pm 12.42$  years (63 men, 52 women) with ischemic heart disease (CAD), stable angina (tension), functional class 1–3, chronic kidney disease (CKD) C1–C3. The level of the vascular endothelial adhesion molecule type 1 (VCAM 1) was assessed using the enzyme immunoassay kit for the quantitative determination of human VCAM 1 ThermoFisher scientific. **Results:** in patients with CAD and CKD, the level of serum VCAM 1 progressively increases as angina pectoris worsens and can be regarded as an early marker of CAD progression. The level of VCAM 1 does not depend on the stage of CKD. When studying the correlation relationships between the level of serum VCAM 1 and clinical and laboratory data, it was found that there



is a correlation relationship between VCAM 1 and the level of SBP and DBP. **Conclusion:** in patients with CAD and CKD, it is advisable to use the determination of the level of VCAM 1 to identify patients with a high risk of cardiovascular complications.

**Keywords:** ischemic heart disease, chronic kidney disease, stage of chronic kidney disease, vascular endothelial adhesion molecule type 1, VCAM 1.

**For citation:** Samakaev A.S., Glova S.E., Khaishcheva L.A., Zimoveyskaya E.E., Shlyk S.V. Patients with coronary heart disease and chronic kidney disease - the possibility of applying cell adhesion molecule as a predictor of disease progression. *South Russian Journal of Therapeutic Practice*. 2023;4(2):56-63. DOI: 10.21886/2712-8156-2023-4-2-56-63

**Corresponding author:** Svetlana E. Glova, glova\_svetlana@mail.ru

## Введение

В XXI в. всё больше внимания уделяется кардио-ренальным взаимодействиям, что обусловлено значительным ростом распространённости как хронической болезни сердца, так и кардиальной патологии, первичные нарушения одного органа часто приводят к вторичной дисфункции или повреждению другого [1].

Начальным этапом ишемической болезни сердца (ИБС) является эндотелиальная дисфункция, которая также участвует и в прогрессировании хронической болезни почек (ХБП). Хроническое системное воспаление, вторичное по отношению к сердечно-сосудистым факторам риска, приводит к усилению регуляции молекул клеточной адгезии, включая молекулу адгезии сосудистых клеток-1 (VCAM-1), на поверхности эндотелиальных клеток [2]. Считается, что VCAM-1 отражает уровень эндотелиальной провоспалительной и проатеросклеротической активации в эндотелии. Поэтому представляет интерес оценка уровня VCAM-1 у пациентов с ИБС и ХБП.

**Цель исследования** — изучить уровень молекулы адгезии сосудистого эндотелия 1 типа у пациентов с ишемической болезнью сердца и хронической болезнью почек, определить возможность использования данного маркера в качестве предиктора прогрессирования сердечно-сосудистых заболеваний.

## Материалы и методы

В открытое проспективное нерандомизированное исследование было включено 115 пациентов старше 18 лет с ИБС, стабильной стенокардией (напряжения) (СН), функциональный класс (ФК) 1–3 (Клинические рекомендации «Стабильная ишемическая болезнь сердца». РКО, 2020) [3] и ХБП (63 мужчины, 52 женщины). Все пациенты подписали информированное согласие, протокол и информированное согласие были одобрены Локальным Независимым Этическим Комитетом при Ростовском государственном медицинском университете.

Средний возраст обследованных пациентов составил  $67,56 \pm 12,42$  года.

Критерием исключения из исследования являлось наличие симптоматической АГ, злокачественного новообразования, зависимости к психотропным препаратам или алкоголю, фибрилляции предсердий, острых инфекционных заболеваний, установленного заболевания ХБП, приводящее к снижению СКФ.

Включенные в исследование пациенты были разделены на 4 группы:

I группа: пациенты с ИБС, СН, ФК 1-3, ХБП С1 (10 человек (8,7%));

II группа: пациенты с ИБС, СН, ФК 1-3, ХБП С2 (18 человек (15,7%));

III группа: пациенты с ИБС, СН, ФК 1-3, ХБП С3а (43 человека (37,4%));

IV группа: пациенты с ИБС, СН, ФК 1-3, ХБП С3б (44 человека (29,6%)).

Пациенты, включённые в исследование, имели хроническую сердечную недостаточность, соответствующую 1 и 2 функциональному классу для исключения влияния ХСН на патологию почек, так как кардиоренальные взаимоотношения при ХСН изучены достаточно широко [4]. В 33,9% случаев обследованные пациенты имели чрезкожное коронарное вмешательство в анамнезе, количество пациентов с ЧКВ было сопоставимо между группами.

Включённым в исследование пациентам проводили стандартное клинико-инструментальное обследование с оценкой жалоб, анамнеза заболевания и жизни, общего клинического осмотра, исследования периферического артериального давления методом Н.С. Короткова с помощью прибора Omron M2 Eco/HEM-7051 с оценкой систолического артериального давления (САД) и диастолического артериального давления (ДАД), частоты сердечных сокращений (ЧСС). Выполняли измерение роста (см), веса (кг), определяли индекс массы тела по формуле  $ИМТ = \text{масса тела (кг)} / \text{рост (м)}^2$ .

Лабораторное исследование включало выполнение клинического анализа крови на гематологическом анализаторе MicroSS 20 plus, биохимического анализа крови с определением уровня креатинина, глюкозы, мочевины, общего билирубина, общего белка с помощью биохими-

Таблица 1

**Клинико-лабораторная характеристика пациентов с ИБС и ХБП**

| Показатели                         | M ± SD / Me   | 95% ДИ / Q <sub>1</sub> – Q <sub>3</sub> | n   | min   | max    |
|------------------------------------|---------------|------------------------------------------|-----|-------|--------|
| Клинико-анамнестические показатели |               |                                          |     |       |        |
| Возраст, M ± SD, лет               | 67,56 ± 12,42 | 65,26 – 69,85                            | 115 | 35,00 | 92,00  |
| ИМТ, Me, кг/м <sup>2</sup>         | 26,59         | 23,88 – 29,00                            | 115 | 16,00 | 42,24  |
| Объем талии, Me, см                | 95,00         | 83,00 – 110,00                           | 115 | 58,00 | 140,00 |
| САД, Me, мм рт.ст                  | 135,00        | 125,00 – 140,00                          | 115 | 90,00 | 180,00 |
| ДАД, Me, мм рт.ст.                 | 80,00         | 70,00 – 85,00                            | 115 | 58,00 | 100,00 |
| ЧСС, Me, ударов в мин.             | 68,00         | 63,50 – 75,00                            | 115 | 54,00 | 84,00  |
| Длительность ИБС, Me, лет          | 10,00         | 3,00 – 20,00                             | 115 | 0,00  | 40,00  |
| Лабораторные показатели            |               |                                          |     |       |        |
| Глюкоза, Me, ммоль/л               | 6,00          | 5,10 – 7,80                              | 115 | 1,48  | 37,79  |
| Общий билирубин, Me, ммоль/л       | 10,20         | 9,50 – 13,82                             | 115 | 3,00  | 76,70  |
| Мочевина, Me, ммоль/л              | 8,20          | 5,20 – 9,90                              | 115 | 2,90  | 68,70  |
| Общий белок, Me, г/л               | 65,00         | 62,80 – 72,20                            | 115 | 5,10  | 85,00  |
| Креатинин Me, мкмоль/л             | 114,00        | 96,00 – 128,50                           | 115 | 77,00 | 406,00 |
| АСТ, Me, Ед/л                      | 33,65         | 18,65 – 46,10                            | 115 | 12,30 | 557,00 |
| АЛТ, Me, Ед/л                      | 51,80         | 23,57 – 59,40                            | 115 | 0,21  | 517,60 |
| ОХС, Me, ммоль/л                   | 4,57          | 3,69 – 5,59                              | 115 | 2,08  | 51,00  |
| ЛПНП, M ± SD, ммоль/л              | 3,22 ± 1,25   | 2,92 – 3,52                              | 115 | 0,81  | 7,31   |
| ЛПВП, M ± SD, ммоль/л              | 1,06 ± 0,30   | 0,99 – 1,13                              | 115 | 0,58  | 2,54   |
| ТГ, Me, ммоль/л                    | 1,31          | 1,10 – 1,93                              | 115 | 0,70  | 5,34   |
| ИА(индекс атерогенности), Me       | 3,07          | 2,50 – 3,40                              | 115 | 1,30  | 8,75   |

ческого анализатора SAPHIRE 400 по стандартным методикам.

Для определения скорости клубочковой фильтрации использовали формулу CKD-Epidemiology Collaboration (2021):

СКФ, мл/мин/1,73м<sup>2</sup> (для женщин) = 141 \* min (Scr / K, 1) α \* max (Scr / K, 1) -1.209\* 0.993 Возраст \* 1,018 [если женщина] \* 1,159 [с учётом расовой принадлежности];

СКФ, мл/мин/1,73м<sup>2</sup> (для мужчин) = 144 \* min (Scr / K, 1) α \* max (Scr / K, 1) -1.209 \* 0.993 Возраст \* 1,159 [с учётом расовой принадлежности] [5, 6].

На основании клинических рекомендаций «Хроническая болезнь почек (ХБП)» (2021) устанавливали стадию ХБП [7].

Определяли количественный уровень молекулы адгезии сосудистого эндотелия 1 типа. Для определения уровня в сыворотке крови использовали иммуноферментный набор для количественного определения человеческого VCAM 1 ThermoFisher scientific.

Для проведения статистической обработки результатов использовали программу STATISTICA 12.0 и Microsoft Excel 2016. Распределение показателей оценивали на соответствие нормальному

характеру с помощью критерия Колмогорова-Смирнова и представляли в виде M±SD или медианы интерквартильного интервала [Me, 95% ДИ / Q<sub>1</sub>–Q<sub>3</sub>]. В зависимости от характера распределения данных использовали t-критерий Стьюдента или Краскела-Уоллиса для определения статистической значимости различий. Для качественных переменных применяли относительную частоту объекта исследования (n, %) и сравнивали их с помощью критерия χ<sup>2</sup> Пирсона. Статистически значимыми считали различия данных и корреляций между ними при p<0,05.

## Результаты

В исследовании приняли участие 115 пациентов (54,8% мужчин, 45,2% женщин) (табл. 1).

Обследованные пациенты были статистически значимо старше в группах III, IV по сравнению с группами I и II (p<0,05) (рис. 1). Эти данные соотносятся с популяционными показателями возраста пациентов в зависимости от стадии ХБП.

Результаты исследования не показали стати-

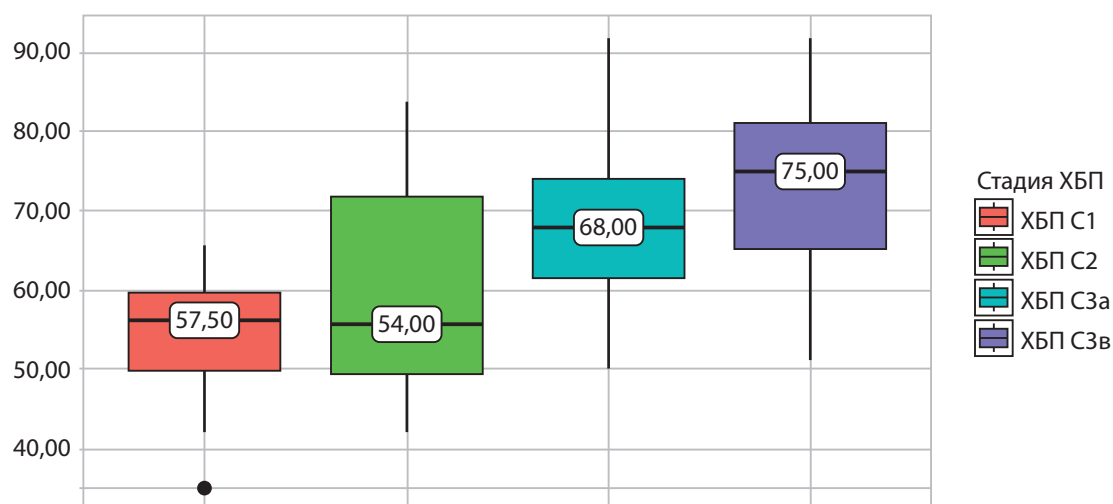


Рисунок 1. Возраст пациентов в зависимости от показателя стадии ХБП

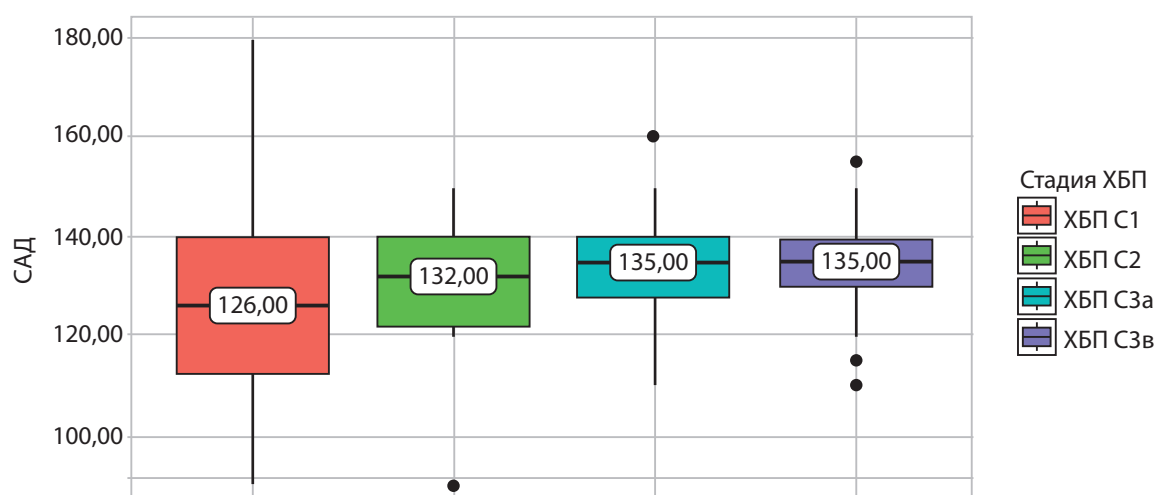


Рисунок 2. Уровень САД в зависимости от стадии ХБП

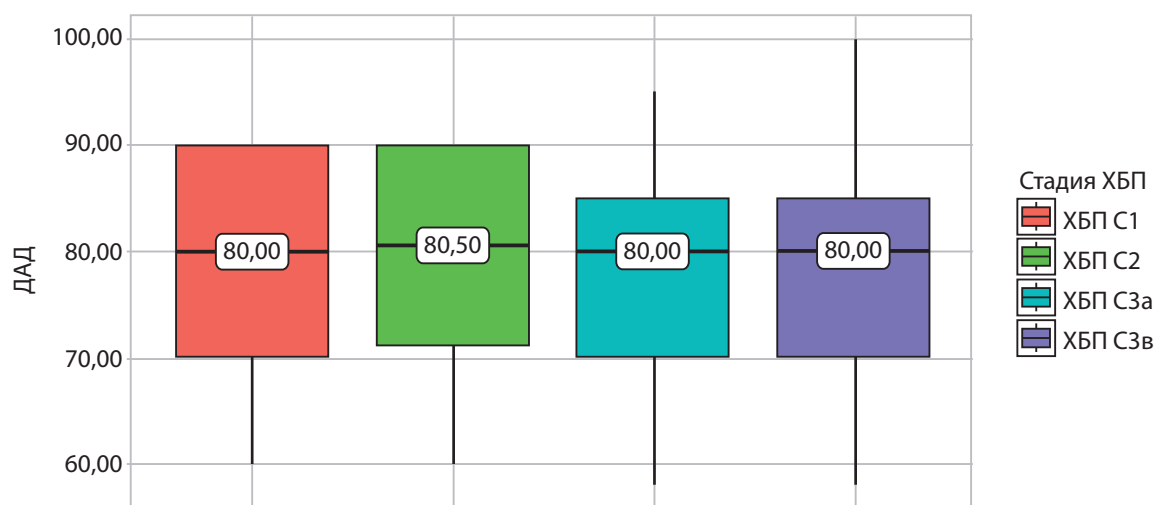


Рисунок 3. Уровень ДАД в зависимости от стадии ХБП



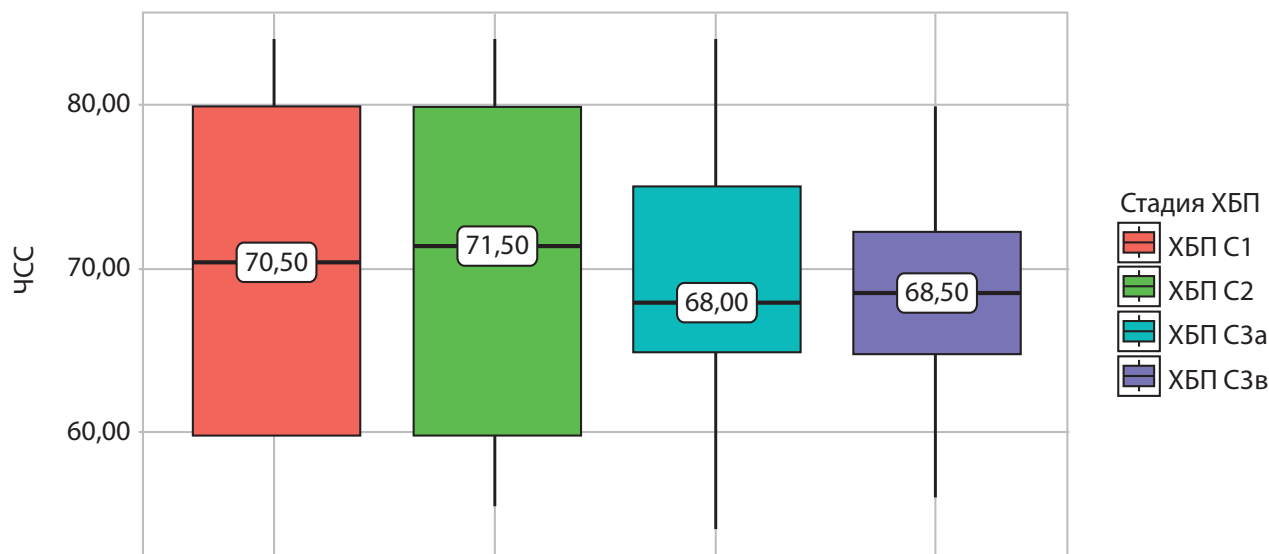


Рисунок 4. Уровень ЧСС в зависимости от стадии ХБП

Таблица 2

Показатели липидного обмена зависимости от стадии ХБП

| Показатель                                  | Группа I<br>n=10   | Группа II<br>n=18  | Группа III<br>n=43 | Группа IV<br>n=44  | p     |
|---------------------------------------------|--------------------|--------------------|--------------------|--------------------|-------|
| ОХС, Ме [Q <sub>1</sub> – Q <sub>3</sub> ]  | 5,12 [3,81 – 5,95] | 4,98 [4,28 – 6,30] | 4,43 [3,37 – 5,12] | 4,67 [3,69 – 5,21] | 0,657 |
| ЛПНП, Ме [Q <sub>1</sub> – Q <sub>3</sub> ] | 3,46 [2,9 – 4,50]  | 4,50 [2,91 – 4,50] | 2,91[2,41 – 3,46]  | 3,04[2,15 – 3,82]  | 0,408 |
| ЛПВП, Ме [Q <sub>1</sub> – Q <sub>3</sub> ] | 0,96 [0,78 – 1,29] | 0,78 [0,78 – 1,09] | 1,04[0,74 – 1,21]  | 1,11[0,94 – 1,23]  | 0,402 |
| ТГ, Ме [Q <sub>1</sub> – Q <sub>3</sub> ]   | 1,51 [1,19 – 3,48] | 1,63 [1,44 – 5,34] | 1,22[1,06 – 1,60]  | 1,39[1,09 – 1,94]  | 0,201 |
| ИА, Ме [Q <sub>1</sub> – Q <sub>3</sub> ]   | 2,90 [2,20 – 4,22] | 4,05 [3,10 – 5,35] | 2,55[2,29 – 3,00]  | 3,08[2,63 – 3,39]  | 0,435 |

Примечание: \* — различия показателей статистически значимы (p<0,05).

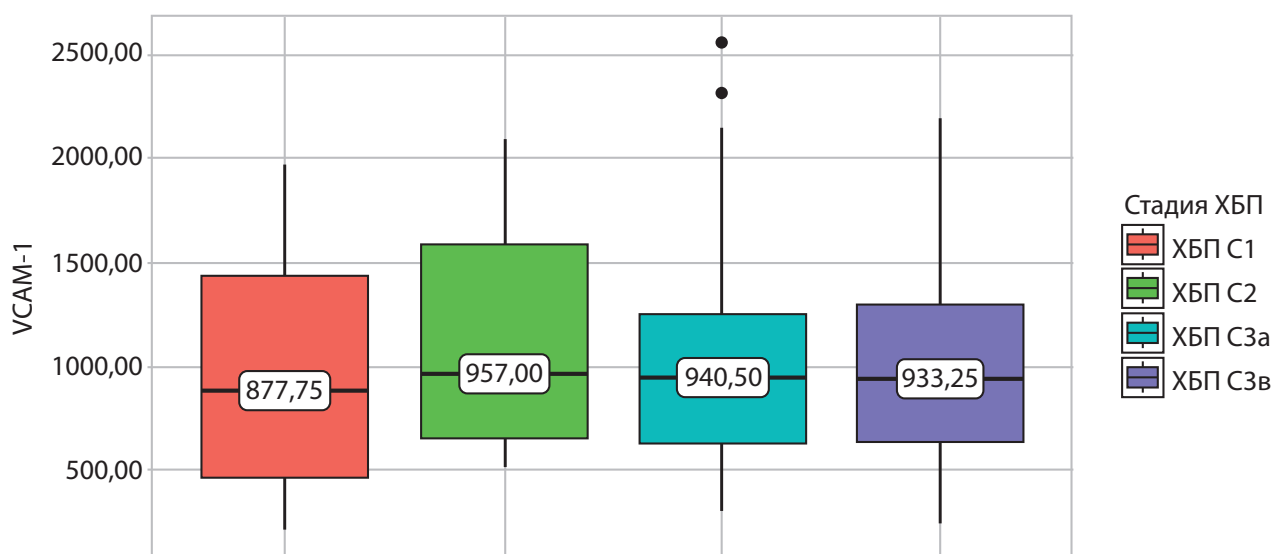


Рисунок 5. Анализ уровня VCAM-1 в зависимости от стадии ХБП

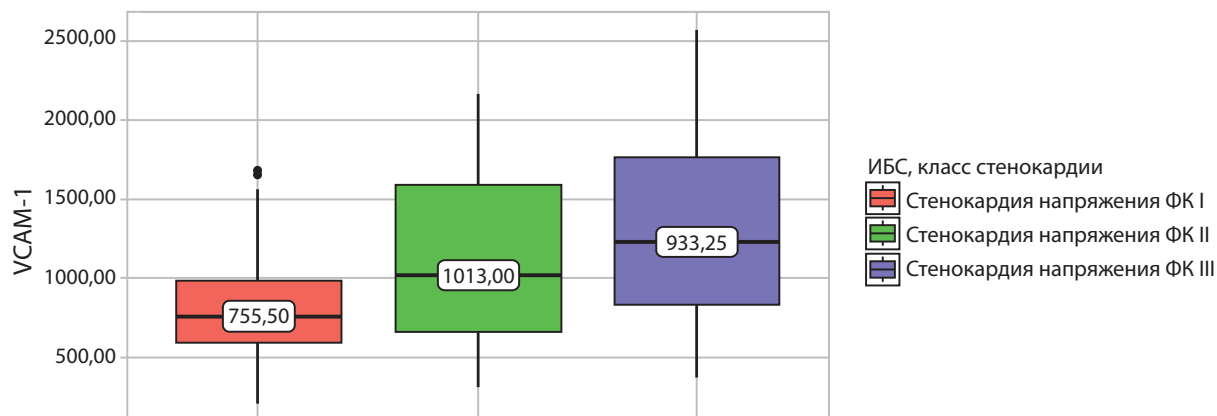


Рисунок 6. Анализ уровня VCAM-1 в зависимости от функционального класса стенокардии

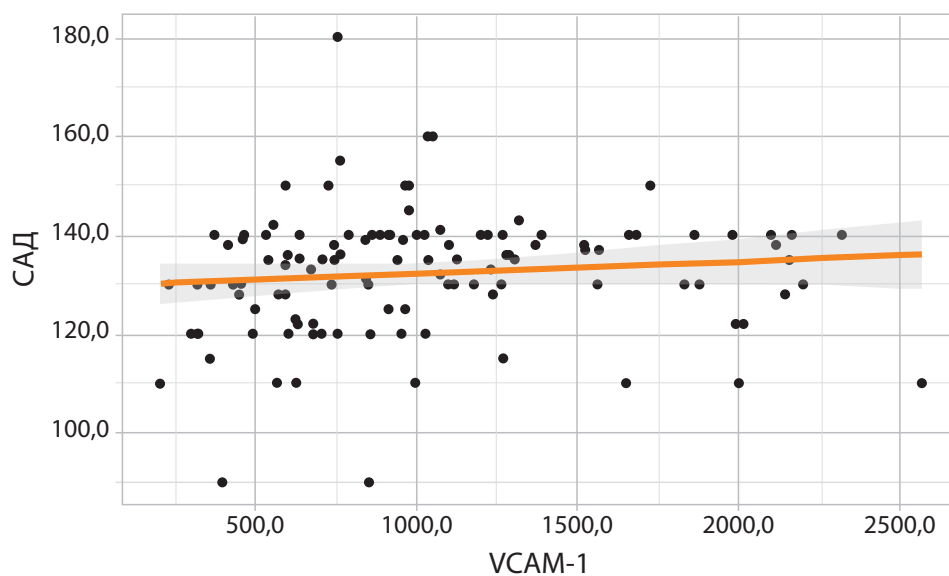


Рисунок 7. Корреляционная взаимосвязь между уровнем САД и уровнем VCAM- у пациентов с ИБС и ХБП

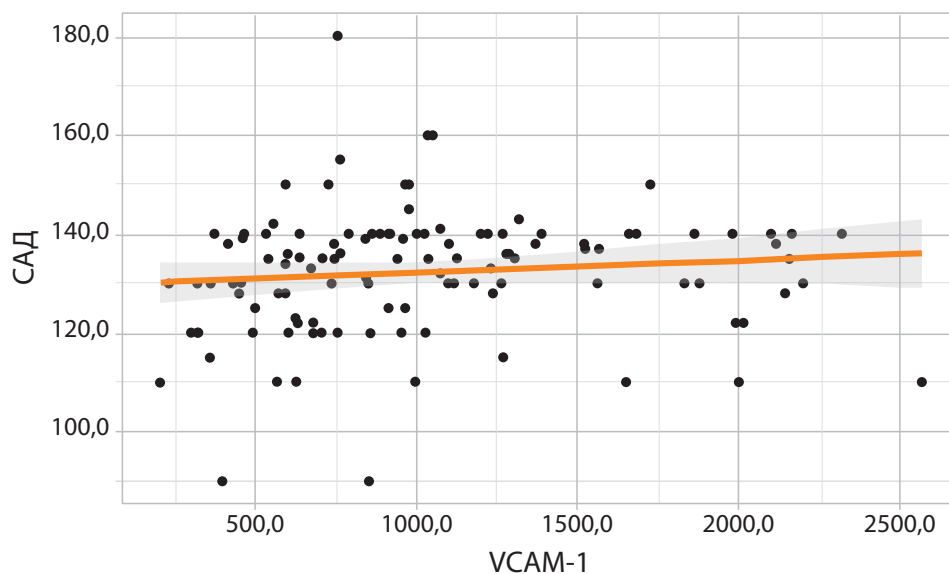


Рисунок 8. Корреляционная взаимосвязь между уровнем ДАД и уровнем VCAM- у пациентов с ИБС и ХБП

стически значимых различий между группами по уровню САД, ДАД, ЧСС ( $p \geq 0,05$ ). Эти данные представлены на рисунках II, III, IV.

В таблице 2 представлены показатели липидного обмена в зависимости от стадии ХБП. В соответствии с полученными данными, статистически значимых различий получено не было ( $p \geq 0,05$ ).

Согласно полученным данным, при оценке уровня VCAM-1 в зависимости от стадии ХБП (рис. 5) нам не удалось выявить статистически значимых различий ( $p = 0,830$ ).

При анализе уровня показателя VCAM-1 в зависимости от функционального класса стенокардии (рис. 6) были выявлены статистически значимые различия ( $p = 0,003$ ).

Был проведен корреляционный анализ взаимосвязи уровня VCAM1 и клинико-лабораторных показателей. Корреляционных взаимосвязей между уровнем VCAM1 и показателями липидного обмена установлено не было ( $p \geq 0,05$ ).

При оценке связи уровня САД и показателя VCAM-1 была установлена прямая корреляционная связь слабой силы 0,224 ( $p = 0,016$ ) (рис. 7).

При оценке связи уровня ДАД и показателя VCAM-1 также была установлена прямая корреляционная связь слабой силы 0,297 ( $p = 0,001$ ) (рис. 8).

## Обсуждение

В большом количестве клинических исследований установлено гемодинамическое взаимодействие сердца и почек при сердечной недостаточности. Так, выделяют хронический кардиоренальный синдром, при котором хроническая сердечная недостаточность (ХСН) приводит к формированию ХБП (снижение фракции выброса, ударного объема, артериальная гипертензия, дисфункция эндотелия, иммунологическое повреждение, провоспалительная и нейрогуморальная активация, атеросклероз, гипоперфузия почек, ишемия, некроз, склероз, фиброз, апоптоз) [1, 8, 9].

Однако существуют и другие причины развития ХБП у пациентов с ИБС без наличия ХСН. К ним относятся метаболические, гемодинамические нарушения, лекарственные препараты, токсические вещества, наличие анемии, иммунологические нарушения, нарушения регуляции сердечного ритма, тонуса сосудов [8]. Для замедления прогрессии данного процесса необходим поиск предикторов и взаимосвязи между этими процессами на ранних этапах.

VCAM-1 считается эндотелиально-специфическим биомаркером и важной молекулой клеточной адгезии, которая активируется во время

активации эндотелия [10]. Она контролирует рекрутирование и миграцию лейкоцитов к очагу воспаления и играет важную роль в атеросклеротическом процессе [11].

Эндотелиальная дисфункция возникает у пациентов с ХБП и увеличивает риск сердечно-сосудистых заболеваний. Так, в исследовании влияния нормального референтного диапазона фосфора и соответствующего паратгормона на функцию эндотелия у пациентов с ХБП было установлено, что VCAM-1 является независимым фактором для прогнозирования эндотелиальной дисфункции [12].

Некоторые исследования показывают, что уровень VCAM-1 коррелирует с сердечно-сосудистыми событиями и смертностью у пациентов с ХБП, с толщиной интимы-медиа у пациентов, находящихся на гемодиализе и с показателями дислипидемии, поэтому считается, что VCAM-1 отражает уровень эндотелиальной провоспалительной и проатеросклеротической активации в эндотелии. [13]. Повышенная экспрессия VCAM-1 на эндотелиальных клетках в месте коронарной бляшки положительно коррелирует со степенью сосудистого воспаления у пациентов с инфарктом миокарда [14]. Установлена статистически достоверная корреляция между толщиной комплекса интима медиа общей сонной артерии и уровнем молекулы адгезии VCAM-1 [15]. В нашем исследовании также было показано увеличение уровня VCAM1 по мере прогрессирования ишемической болезни сердца, которая взаимосвязана с утяжелением эндотелиальной дисфункции.

Были установлены прямые корреляционные взаимосвязи VCAM1 с уровнем САД и ДАД, которые подтверждают, что повышенное АД лежит в основе эндотелиальной дисфункции и является одним из ключевых ее детерминант [16].

## Заключение

У пациентов с ИБС и ХБП уровень сывороточного VCAM1 прогрессивно увеличивается по мере утяжеления ФК стенокардии и может расцениваться как ранний маркер прогрессирования ИБС, не зависит от стадии ХБП. Уровень сывороточного VCAM1 взаимосвязан с уровнем САД и ДАД. Для выявления пациентов с высоким риском сердечно-сосудистых осложнений при ИБС и ХБП целесообразно использовать определение уровня VCAM1.

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

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



## Список литературы

1. Резник Е.В., Никитин И.Г. Кардиоренальный синдром у больных с сердечной недостаточностью как этап кардиоренального континуума (часть I): определение, классификация, патогенез, диагностика, эпидемиология (обзор литературы). *Архивъ внутренней медицины*. 2019; 9(1):5-22. DOI: 10.20514/2226-6704-2019-9-1-5-22
2. Kamińska J, Stopiński M, Mucha K, Jędrzejczak A, Gołębiowski M, Niewczas MA, et al. IL 6 but not TNF is linked to coronary artery calcification in patients with chronic kidney disease. *Cytokine*. 2019;120:9-14. doi: 10.1016/j.cyt.2019.04.002
3. Стабильная ишемическая болезнь сердца. Клинические рекомендации 2020. *Российский кардиологический журнал*. 2020;25(11):4076. doi: 10.15829/1560-4071-2020-4076.
4. Арутюнов А.Г., Башкинов Р.А., Батлук Т.И., Мельников Е.С., Ермилова А.Н. Острое повреждение почек у пациентов с хронической сердечной недостаточностью. *Южно-Российский журнал терапевтической практики*. 2021;2(3):6-17. Doi: 10.21886/2712-8156-2021-2-3-6-17.
5. Levey AS, Stevens LA, Schmid CH, Zhang YL, Castro AF 3rd, Feldman HI, et al. A new equation to estimate glomerular filtration rate. *Ann Intern Med*. 2009;150(9):604-12. Erratum in: *Ann Intern Med*. 2011;155(6):408. PMID: 19414839; PMCID: PMC2763564. doi: 10.7326/0003-4819-150-9-200905050-00006.
6. Levey AS, Stevens LA. Estimating GFR using the CKD Epidemiology Collaboration (CKD-EPI) creatinine equation: more accurate GFR estimates, lower CKD prevalence estimates, and better risk predictions. *Am J Kidney Dis*. 2010;55(4):622-7. doi: 10.1053/j.ajkd.2010.02.337.
7. Клинические рекомендации. Хроническая болезнь почек (ХБП). *Нефрология*. 2021;25(5):10-82.
8. Иванов А.О., Шишкин А.Н. Современное представление об участии метаболических нарушений в кардиоренальных взаимоотношениях. *Вестник Санкт-Петербургского университета. Медицина*. 2018;13(3):224–236. doi: 10.21638/11701/spbu11.2018.301
9. Chawla LS, Bellomo R, Bihorac A, Goldstein SL, Siew ED, Bagshaw SM, et al. Acute kidney disease and renal recovery: consensus report of the Acute Disease Quality Initiative (ADQI) 16 Workgroup. *Nat Rev Nephrol*. 2017;13(4):241-257. doi: 10.1038/nrneph.2017.2
10. Roumeliotis S, Mallamaci F, Zoccali C. Endothelial Dysfunction in Chronic Kidney Disease, from Biology to Clinical Outcomes: A 2020 Update. *J Clin Med*. 2020;9(8):2359. doi: 10.3390/jcm9082359
11. Libby P. Inflammation in atherosclerosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2012;32(9):2045-51. doi: 10.1161/ATVBAHA.108.179705
12. Lee S, Kim SJ. Effects of Normal Reference Range of Phosphorus and Corresponding PTH on Endothelial Function in CKD Patients. *Front Med (Lausanne)*. 2022;9:935977. doi: 10.3389/fmed.2022.935977
13. Kocijancic M, Cubranic Z, Vujicic B, Racki S, Dvornik S, Zaputovic L. Soluble intracellular adhesion molecule-1 and omentin-1 as potential biomarkers of subclinical atherosclerosis in hemodialysis patients. *Int Urol Nephrol*. 2016;48(7):1145-54. doi: 10.1007/s11255-016-1275-2
14. Hoffmann J, Luxán G, Abplanalp WT, Glaser SF, Rasper T, Fischer A, et al. Post-myocardial infarction heart failure dysregulates the bone vascular niche. *Nat Commun*. 2021;12(1):3964. doi: 10.1038/s41467-021-24045-4
15. Касаткина С.Г., Панова Т.Н. Клинико-диагностическое значение изучения комплекса интима-медиа и уровня молекул адгезии sICAM-1 и sVCAM-1 у больных сахарным диабетом 2 типа. *Российский кардиологический журнал*. 2012;(3):47-50.
16. Ioannou K, Stel VS, Dounousi E, Jager KJ, Papagianni A, Pappas K, et al. Inflammation, Endothelial Dysfunction and Increased Left Ventricular Mass in Chronic Kidney Disease (CKD) Patients: A Longitudinal Study. *PLoS One*. 2015;10(9):e0138461. doi: 10.1371/journal.pone.0138461

## Информация об авторах

**Самакеев Азат Сафаевич**, аспирант кафедры терапии с курсом поликлинической терапии, ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России, Ростов-на-Дону, Россия.

**Глова Светлана Евгеньевна**, к.м.н., доцент кафедры терапии с курсом поликлинической терапии, ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России, Ростов-на-Дону, Россия.

**Хаишева Лариса Анатольевна**, д.м.н., профессор кафедры терапии с курсом поликлинической терапии, ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России, Ростов-на-Дону, Россия.

**Зимовейская Елизавета Евгеньевна**, студентка с курсом поликлинической терапии, ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России, Ростов-на-Дону, Россия.

**Шлык Сергей Владимирович**, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой терапии с курсом поликлинической терапии, ректор ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России, Ростов-на-Дону, Россия.

## Information about the authors

**Azat S. Samakaev**, postgraduate, Chair of Therapy, Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia.

**Svetlana E. Glova**, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, Chair of Therapy, Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia.

**Larisa A. Khaisheva**, Dr. Sci. (Med.), Professor, Chair of Therapy, Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia.

**Elizaveta E. Zimoveyskaya**, student, Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia.

**Sergey V. Shlyk**, Dr. Sci. (Med.), Professor, Chair of Therapy, Rector, Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia.

Получено / Received: 06.06.2023

Принято к печати / Accepted: 07.06.2023

## ФЕНОТИП БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ С ОЖИРЕНИЕМ В СОЧЕТАНИИ С ХРОНИЧЕСКОЙ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА

Е.В. Носкова, Ж.Г. Симонова, Ю.А. Баландина

ФГБОУ ВО «Кировский государственный медицинский университет» Минздрава России, Киров, Россия

**Цель:** изучить клинические характеристики пациентов с фенотипом бронхиальной астмы с ожирением в сочетании с хронической ишемической болезнью сердца. **Материал и методы:** в процессе открытого клинического исследования были сформированы две группы пациентов с хронической ишемической болезнью сердца (ХИБС) и бронхиальной астмой (БА). Пациенты I группы (n=43) имели в качестве сопутствующего заболевания ожирение. Группу II (n=50) составили пациенты без ожирения. Всем пациентам было проведено общеклиническое обследование. Оценены результаты холтеровского суточного мониторирования электрокардиограммы (ХМЭКГ), дуплексного сканирования брахиоцефальных артерий (ДС БЦА), трансторакальной эхокардиографии (ЭхоКГ), коронароангиографии (КАГ), спирографии. Также оценены результаты биохимического исследования крови. **Результаты:** для пациентов I группы основными жалобами оказались одышка (84% против 62%,  $p=0,036$ ) и кашель (65% против 40%,  $p=0,027$ ) в сравнении с пациентами контрольной группы. По результатам ЭХО-КГ в данной группе выявлены признаки перегрузки левых отделов сердца. Показатель КДО ЛЖ оказался более значимым, чем у пациентов контрольной группы ( $p=0,034$ ). Толщина МЖП также более значима у пациентов I группы ( $p=0,022$ ). По результатам УЗИ общей сонной и внутренней сонной артерий выявлены атеросклеротические бляшки у 53% пациентов группы I против 30% ( $p=0,037$ ) контрольной группы. Согласно данным КАГ, распространенность стеноза ПКА оказалась более значимой у пациентов группы I (56% против 24%,  $p=0,003$ ). У пациентов группы I по результатам спирографии выявлено более выраженное снижение показателя ОФВ1 ( $64,1 \pm 6,7$  против  $66,9 \pm 7,1$ ,  $p=0,042$ ). **Заключение:** для фенотипа БА с ожирением в сочетании с ХИБС характерны более частые жалобы на кашель как эквивалент удушья при бронхообструктивном синдроме. Также пациенты чаще отмечают одышку как эквивалент боли при стенокардии и, возможно, проявление дыхательной и сердечной недостаточности. Эти клинические особенности фенотипа находят отражение в результатах инструментальных методов обследования: выраженное атеросклеротическое поражение сосудов, признаки перегрузки левых отделов сердца, более значимое снижение показателя ОФВ1.

**Ключевые слова:** хроническая ишемическая болезнь сердца, бронхиальная астма, ожирение.

**Для цитирования:** Носкова Е.В., Симонова Ж.Г., Баландина Ю.А. Фенотип бронхиальной астмы с ожирением в сочетании с хронической ишемической болезнью сердца. *Южно-Российский журнал терапевтической практики*. 2023;4(2):64-72. DOI: 10.21886/2712-8156-2023-4-2-64-72

**Контактное лицо:** Симонова Жанна Георгиевна, simonova-kirov@rambler.ru.

## PHENOTYPE OF BRONCHIAL ASTHMA WITH OBESITY IN COMBINATION WITH CHRONIC CORONARY HEART DISEASE

E.V. Noskova, Zh.G. Simonova, Yu.A. Balandina

Kirov State Medical University, Kirov, Russia

**Objective:** to study the clinical characteristics of patients with the phenotype of obese bronchial asthma in combination with chronic coronary heart disease. **Material and methods:** in an open-label clinical trial, two groups of patients with chronic coronary heart disease (CHD) and bronchial asthma (BA) were formed. Patients of group I (n=43) had obesity as a concomitant disease. Group II (n=50) were non-obese patients. All patients underwent a general clinical examination. The results of Holter's daily monitoring of the electrocardiogram (HMECG), duplex scanning of the brachiocephalic arteries (BCA DS), transthoracic echocardiography (EchoCG), coronarography (CAG), and spirometry were evaluated. The results of biochemical blood testing were also evaluated. **Results:** for patients of group I, the main complaints were shortness of breath (84% vs 62%,  $p=0,036$ ) and cough (65% vs 40%,  $p=0,027$ ) compared with patients of the control group. According to the results of echo-CG in this group, signs of overload of the left heart were revealed. The LV EDV score was more significant than in the control group ( $p=0,034$ ). The thickness of IVS is also more significant in patients of group I ( $p=0,022$ ). Ultrasound

of the common carotid and internal carotid arteries revealed atherosclerotic plaques in 53% of patients of group I vs 30% ( $p=0,037$ ) of the control group. According to CAG, the prevalence of RCA stenosis was more significant in patients of group I (56% vs 24%,  $p=0,003$ ). In patients of group I, spirometry showed a more pronounced decrease in OFV1 ( $64,1\pm 6,7$  vs  $66,9\pm 7,1$ ,  $p=0,042$ ). **Conclusion:** the adipose BA phenotype combined with CHD is characterized by more frequent cough complaints as the equivalent of choking in bronchobstructive syndrome. Also, patients are more likely to note shortness of breath as the equivalent of angina pain and, possibly, the manifestation of respiratory and heart failure. These clinical features of the phenotype are reflected in the results of instrumental examination methods: pronounced atherosclerotic vascular damage, signs of overload of the left heart, a more significant decrease in the FEV1 rate.

**Keywords:** chronic coronary heart disease, bronchial asthma, obesity.

**For citation:** Noskova E.V., Simonova Zh.G., Balandina Yu.A. Phenotype of bronchial asthma with obesity in combination with chronic coronary heart disease. *South Russian Journal of Therapeutic Practice*. 2023;4(2):64-72. DOI: 10.21886/2712-8156-2023-4-2-64-72.

**Corresponding author:** Zhanna G. Simonova, simonova-kirov@rambler.ru.

## Введение

Бронхиальная астма (БА) рассматривается как хроническое мультифакториальное воспалительное заболевание дыхательных путей, которое характеризуется вариабельностью течения и клинической картины. Данное заболевание представлено различными фенотипами<sup>[1]</sup>. Значительный интерес представляет особенность клинического течения бронхиальной астмы у пациентов с ожирением из-за того, что ожирение в современном мире расценивается как важная медико-социальная проблема здравоохранения XXI в. [2].

На сегодняшний день известен самостоятельный фенотип «БА и ожирение», характеризующийся более тяжёлым и неконтролируемым течением астмы и высокой потребностью в терапии «по требованию» для купирования симптомов [3].

Авторами многочисленных отечественных и зарубежных научных трудов ведутся работы, связанные с проспективным изучением взаимосвязи между ожирением и бронхиальной астмой. В последнее время проведено достаточно исследований, рассматривающих увеличение индекса массы тела (ИМТ) как одного из предиктора развития БА. В современной медицине жировая ткань рассматривается в качестве активного эндокринного органа, который секретирует про- и противовоспалительными активные вещества [4,5]. X. Zhang и соавт. исследовали больных с ожирением и выявили в данной группе более высокое содержание лептина, С-реактивного белка (СРБ), интерферона-гамма, интерлейкина-5 (ИЛ-5), ИЛ-13, ИЛ-17 по сравнению с пациентами с нормальной и избыточной массой тела [6]. Ожирение повышает риск развития бронхиальной астмы почти в 2 раза [7]. В настоящее время изучается влияние лептина

на развитие сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ). В ряде исследований доказана роль лептина в процессе формирования атеросклеротической бляшки, а именно гормон способствует агрегации тромбоцитов и вызывает гипертрофию гладкомышечных клеток сосудов [8,9]. На сегодняшний день доказана связь ожирения и сердечно-сосудистых заболеваний и смертности [10]. Так, широко известное Фрамингемское исследование, которое включало 5209 мужчин и женщин без ССЗ в возрасте от 28 до 65 лет, показало независимое влияние ожирения на развитие сердечно-сосудистых осложнений, особенно у женщин [11]. Также имеются работы, доказывающие влияние жировой ткани между мышечными волокнами на формирование нарушений сердечного ритма, проводимости и сократительной дисфункции сердца [12,13].

Таким образом, фенотип БА с ожирением в сочетании с хронической ишемической болезнью сердца (ХИБС) представляется как значимая для медицины проблема. Ожирение является мощным фактором риска развития сердечно-сосудистых заболеваний. Ожирение может не только спровоцировать, но и усугубить течение бронхиальной астмы, при этом оказывая влияние на физиологию лёгких. Очевидна необходимость дальнейшего многогранного изучения коморбидности хронической ишемической болезни сердца и бронхиальной астмы с учетом фенотипических вариантов последней.

**Цель исследования** — изучить клинические характеристики пациентов с фенотипом бронхиальной астмы с ожирением в сочетании с хронической ишемической болезнью сердца.

## Материалы и методы

В процессе открытого клинического исследования, которое проводилось на базе КОГБУЗ «Кировская областная клиническая больница», были сформированы две группы пациентов с

<sup>1</sup> Global Initiative for Asthma. GINA 2021. [Электронный ресурс]. URL: <https://ginasthma.org>, дата обращения 14.02.2023г.



Таблица 1

**Демографическая характеристика пациентов с хронической ишемической болезнью сердца и бронхиальной астмой в сочетании с ожирением и без сочетания**

| Показатель                         | Пациенты с ХИБС, БА и ожирением (n=43) | Пациенты с ХИБС, БА без ожирения (n=50) | p ( $\chi^2$ ) |
|------------------------------------|----------------------------------------|-----------------------------------------|----------------|
| Мужчины, n (%)                     | 15 (35)                                | 24 (48)                                 | 0,286 (1,14)   |
| Женщины, n (%)                     | 28 (65)                                | 26 (52)                                 | 0,286 (1,14)   |
| Возраст, лет М±SD                  | 64±5                                   | 67±8,6                                  | 0,30           |
| ИМТ, кг/м <sup>2</sup> Ме [Q1; Q3] | 34 [31,7;38]                           | 26,5 [25;28]                            | 0,008          |

**Примечание:** ХИБС — хроническая ишемическая болезнь сердца, БА — бронхиальная астма, ИМТ — индекс массы тела, p — уровень значимости о существенности различий между группами,  $\chi^2$  — непараметрический метод, позволяющий оценить значимость различий между фактическим количеством исходов или качественных характеристик выборки.

ХИБС и БА. Пациенты I группы (n=43) имели в качестве сопутствующего заболевания ожирение. Критерии включения в исследование: 1) наличие диагноза стабильной стенокардии I–III функциональных классов (ФК), хронической сердечной недостаточности (ХСН) I, IIa стадия; 2) установленный диагноз бронхиальной астмы лёгкой, средней, тяжёлой степени тяжести; 3) возраст 35–75 лет; 4) ожирение I–III степени; 5) согласие пациента на участие в исследовании. Критерии невключения: 1) тяжёлая ХСН ( $\geq$  IIb стадия); 2) стабильная стенокардия IV ФК, нестабильная стенокардия; 3) острый инфаркт миокарда в течение последних 12 месяцев; 4) почечная и печёночная недостаточность; 5) злокачественные новообразования; 6) острое нарушение мозгового кровообращения (ОНМК) давностью менее 12 месяцев. Группу II (группу сравнения) (n=50) составили пациенты с ХИБС и БА, но без ожирения. Всем пациентам было проведено общеклиническое обследование, включающее сбор жалоб, изучение анамнеза заболевания, объективный осмотр, стандартное биохимическое исследование крови. Трансторакальная эхокардиография (ЭхоКГ) была проведена с помощью ультразвукового аппарата Affiniti 70 (Philips) в М и В режимах с использованием доплерэхокардиографии в импульсном, непрерывноволновом и цветовом режимах. Дуплексное сканирование брахиоцефальных артерий (ДС БЦА) было проведено с помощью ультразвукового аппарата Affiniti 70 (Philips). Коронароангиография (КАГ) была проведена с использованием ангиографического комплекса GE Innova 3100 IQ (GE Medical Systems, США). Всем пациентам для оценки нарушений ритма и проводимости было выполнено суточное холтеровское мониторирование электрокардиографических данных (ХМЭКГ) с помощью холтеровской кардиомониторной системы «Миокард-Холтер 2» («НИМП ЕН», Россия) в 12-тиканальном режи-

ме. Исследование функции внешнего дыхания проводили методом спирографии на аппарате «Спирограф СП 01К».

Диагноз «ИБС» устанавливали согласно клиническим рекомендациям Российского кардиологического общества по стабильной ишемической болезни сердца (2020), диагноз «Бронхиальная астма» — в соответствии с Российскими клиническими рекомендациями по бронхиальной астме (2021). Диагноз ожирения устанавливался при наличии ИМТ более 30 кг/м<sup>2</sup>. Все пациенты получали базисную терапию: ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ) или сартаны, статины, дезагреганты, блокаторы кальциевых каналов (БКК). Пациенты с сопутствующей БА получали базисную терапию согласно ступени лечения: ингаляционные глюкокортикостероиды или их комбинация с длительнодействующими  $\beta_2$ -агонистами.

Исследование выполнялось в соответствии со стандартами надлежащей клинической практики (Good Clinical Practice) и принципами Хельсинской Декларации. Протокол исследования был одобрен Локальным этическим комитетом.

Статистическая обработка данных проводилась с использованием компьютерных программ STATISTICA 10.0 для Windows и Microsoft Office Excel 2016. Нормальность распределения признаков уточнялась критерием Колмогорова-Смирнова. Данные представлены в виде среднеарифметического (М) и стандартного отклонения (SD) в случае нормального распределения, в виде медианы (Ме) и межквартильного размаха между 25-м и 75-м процентелем (Q1; Q3) — при распределении отличного от нормального. Качественные данные вычислялись в виде доли наблюдений (в форме процентов) конкретной категории в исследуемой выборке. Сравнение двух выборок при анализе переменных, измеряемых интервальными шкалами при нормальном распределении, осу-

Таблица 2

**Клинический статус пациентов с хронической ишемической болезнью сердца и бронхиальной астмой в сочетании с ожирением и без сочетания**

| Показатель                         | Пациенты с ХИБС, БА и ожирением (n=43) | Пациенты с ХИБС, БА без ожирения (n=50) | p ( $\chi^2$ ) |
|------------------------------------|----------------------------------------|-----------------------------------------|----------------|
| Инфаркт миокарда в анамнезе, n (%) | 17 (39,5)                              | 20 (40)                                 | 0,868 (0,03)   |
| ПОНК, n (%)                        | 2 (5)                                  | 5 (10)                                  | 0,561 (0,34)   |
| Сахарный диабет, n (%)             | 23 (53)                                | 29 (58)                                 | 0,68 (0,19)    |
| Курение, n                         | 5 (12)                                 | 7 (14)                                  | 0,976 (0)      |
| БА легкой степени тяжести, n (%)   | 10 (23)                                | 17 (34)                                 | 0,363 (0,83)   |
| БА средней степени тяжести, n (%)  | 23 (53)                                | 30 (60)                                 | 0,673 (0,18)   |
| БА тяжелой степени тяжести, n (%)  | 10 (23)                                | 3 (6)                                   | 0,036 (4,38)   |

**Примечание:** ХИБС — хроническая ишемическая болезнь сердца, БА — бронхиальная астма, ПОНК — последствия острого нарушения мозгового кровообращения, p — уровень значимости о существенности различий между группами,  $\chi^2$  — непараметрический метод, позволяющий оценить значимость различий между фактическим количеством исходов или качественных характеристик выборки.

Таблица 3

**Клиническая характеристика пациентов с хронической ишемической болезнью сердца и бронхиальной астмой в сочетании с ожирением и без сочетания**

| Симптом                               | Пациенты с ХИБС, БА и ожирением (n=43) | Пациенты с ХИБС, БА без ожирения (n=50) | p ( $\chi^2$ ) |
|---------------------------------------|----------------------------------------|-----------------------------------------|----------------|
| Одышка при физической нагрузке, n (%) | 36 (84)                                | 31 (62)                                 | 0,036 (4,39)   |
| Сердцебиение, n (%)                   | 15 (35)                                | 14 (28)                                 | 0,624 (0,24)   |
| Кашель, n (%) /                       | 28 (65)                                | 20 (40)                                 | 0,027 (4,88)   |
| Хрипы, свист в грудной клетке, n (%)  | 11 (26)                                | 9 (18)                                  | 0,526 (0,4)    |

**Примечание:** ХИБС — хроническая ишемическая болезнь сердца, БА — бронхиальная астма, p — уровень значимости о существенности различий между группами,  $\chi^2$  — непараметрический метод, позволяющий оценить значимость различий между фактическим количеством исходов или качественных характеристик выборки.

ществлялось с применением параметрического t-критерия Стьюдента для независимых групп и непараметрического критерия Манна-Уитни. Для изучения связей между случайными величинами применялся корреляционный анализ с расчётом непараметрического коэффициента корреляции Спирмена с обязательным визуальным контролем диаграмм рассеяния и исключением выбросов. Различия считались достоверными при уровне значимости  $p \leq 0,05$ . Для выявления взаимосвязи между качественными признаками, использовались таблицы сопряжённости и непараметрический критерий независимости «хи-квадрат» Пирсона.

**Результаты**

Пациенты в исследуемых группах не различались по полу ( $p=0,286$ ) и возрасту ( $p=0,603$ ) (табл. 1). В группе I мужчины составили 35%, в группе II — 48%. Женщины в I группе составили 65%, в группе II — 52%. Средний возраст пациентов I группы составил  $64 \pm 5$  лет, пациентов II группы —  $67 \pm 8,6$  лет.

В обеих группах пациенты имели сопутствующие заболевания (табл. 2). При этом у пациентов с ХИБС в сочетании с ожирением чаще имелось тяжёлое течение бронхиальной астмы (23% против 6%,  $p=0,036$ ) (табл. 2).

Таблица 4

**Сравнительная характеристика показателей эхокардиографического исследования пациентов с хронической ишемической болезнью сердца и бронхиальной астмой в сочетании с ожирением и без сочетания (M±SD)**

| Показатель                                 | Пациенты с ХИБС, БА и ожирением (n=43) | Пациенты с ХИБС, БА без ожирения (n=50) | p ( $\chi^2$ ) |
|--------------------------------------------|----------------------------------------|-----------------------------------------|----------------|
| КДР ЛП, мл                                 | 49,7±6,6                               | 44,7±5                                  | 0,547          |
| КДО ЛП, мл                                 | 70,5±23                                | 61,5±20                                 | 0,768          |
| ИКДО ЛП, мл/м <sup>2</sup>                 | 35,8±8,3                               | 34,4±11                                 | 0,919          |
| КДР ЛЖ, см                                 | 50±7,7                                 | 48±5,5                                  | 0,833          |
| КСО ЛЖ, мл                                 | 43 [39;61,5]                           | 38 [34;54,5]                            | 0,131          |
| КДО ЛЖ, мл                                 | 110 [97;128,5]                         | 99 [79;120,5]                           | 0,034          |
| ИКДО ЛЖ, мл/м <sup>2</sup>                 | 61±20,7                                | 55±18,5                                 | 0,829          |
| ФВ, %                                      | 55,6±11,7                              | 56±10                                   | 0,979          |
| ТЗСЛЖ, см                                  | 10±1,4                                 | 9,7±1                                   | 0,861          |
| ТМЖП, мм                                   | 11 [10;13]                             | 10 [10;11]                              | 0,022          |
| ММЛЖ, г                                    | 215±67                                 | 176±47                                  | 0,634          |
| ИММЛЖ, г/м <sup>2</sup>                    | 107±26                                 | 94±22                                   | 0,703          |
| ОТС (Ме [Q1; Q3])                          | 0,42 [0,4;0,45]                        | 0,43 [0,37;0,44]                        | 0,873          |
| Е/А ЛЖ (Ме [Q1; Q3])                       | 0,8 [0,7;0,9]                          | 0,8 [0,7;0,9]                           | 0,727          |
| ДТ ЛЖ, мс                                  | 238±77                                 | 264±113                                 | 0,849          |
| ПЖ: базальный диаметр, мм                  | 38±5,8                                 | 36±4,5                                  | 0,785          |
| ПЖ: срединный размер, мм                   | 28,4±5                                 | 26±4                                    | 0,708          |
| ТСПЖ, мм (Ме [Q1; Q3])                     | 5 [4;5]                                | 5 [4;5]                                 | 0,327          |
| TAPSE, мм                                  | 21,7±3                                 | 21,5±4                                  | 0,968          |
| КДОПП, мл (Ме [Q1; Q3])                    | 49 [41;55,7]                           | 47 [35,7;57]                            | 0,548          |
| ИКДОПП, мл/м <sup>2</sup> (Ме [Q1; Q3])    | 23 [22;28]                             | 24,5 [21;30,8]                          | 0,718          |
| Нижняя полая вена диаметром, мм            | 16±4                                   | 15±3                                    | 0,841          |
| e`s м/с (Ме [Q1; Q3])                      | 0,06 [0,06;0,07]                       | 0,06 [0,04;0,06]                        | 0,674          |
| e`l, м/с (Ме [Q1; Q3])                     | 0,08 [0,06;0,09]                       | 0,08 [0,06;0,09]                        | 0,984          |
| Е, м/с (Ме [Q1; Q3])                       | 0,71 [0,6;0,85]                        | 0,65 [0,5;0,83]                         | 0,888          |
| Е/е`                                       | 10,6±4                                 | 10±3                                    | 0,904          |
| СДЛА, мм рт.ст.                            | 37±9,8                                 | 36±11                                   | 0,946          |
| Диастолическая дисфункция 1 степень, n (%) | 10 (23)                                | 14 (28)                                 | 0,983 (0,08)   |
| Диастолическая дисфункция 2 степень, n (%) | 14 (32,5)                              | 6 (12)                                  | 0,031 (4,63)   |
| Диастолическая дисфункция 3 степень, n (%) | 1 (2)                                  | 1 (2)                                   | 0,543 (0,37)   |

**Примечание:** ХИБС — хроническая ишемическая болезнь сердца, БА — бронхиальная астма, КДР ЛП — конечно-диастолический размер левого предсердия, КДО ЛП — конечно-диастолический объем левого предсердия, ИКДО ЛП — индекс конечно-диастолического объема левого предсердия, ЛП — левое предсердие, КДР ЛЖ — конечно-диастолический размер левого желудочка, КСО ЛЖ — конечно-систолический объем левого желудочка, КДО ЛЖ — конечно-диастолический, ИКДО ЛЖ — индекс конечно-диастолического объема левого желудочка, ЛЖ — левый желудочек, ФВ — фракция выброса, ТЗСЛЖ — толщина задней стенки левого желудочка, ТМЖП — толщина межжелудочковой перегородки, ММЛЖ — масса миокарда левого желудочка, ИММЛЖ — индекс массы миокарда левого желудочка, ОТС — относительная толщина стенок, Е/А ЛЖ — отношение скорости потока в фазу диастолы к скорости потока в фазу систолы левого желудочка, ДТ ЛЖ — диастолическое наполнение левого желудочка, ПЖ — правый желудочек, ТСПЖ — толщина стенок правого желудочка, TAPSE — систолическая экскурсия в плоскости кольца трикуспидального клапана, КДОПП — конечно-диастолический объем правого предсердия, ИКДОПП — индекс конечно-диастолического объема правого предсердия, ПП — правое предсердие, e` — пик миокардиальной скорости раннего диастолического наполнения латеральной части фиброзного митрального кольца, s — пик систолической миокардиальной скорости латеральной части фиброзного митрального кольца, l — период диастазиса, в течение которого наблюдается небольшой пассивный ток крови из предсердия в желудочки, Е — пик скорости фазы раннего диастолического наполнения, СДЛА — систолическое давление в лёгочной артерии, p — уровень значимости о существенности различий между группами,  $\chi^2$  — непараметрический метод, позволяющий оценить значимость различий между фактическим количеством исходов или качественных характеристик выборки



Таблица 5

**Характеристика поражения сонных артерий у пациентов с хронической ишемической болезнью сердца и бронхиальной астмой в сочетании с ожирением и без сочетания**

| Показатель                   | Пациенты с ХИБС, БА и ожирением (n=43) | Пациенты с ХИБС, БА без ожирения (n=50) | p ( $\chi^2$ ) |
|------------------------------|----------------------------------------|-----------------------------------------|----------------|
| Наличие АСБ, n (%)           | 23 (53)                                | 15 (30)                                 | 0,037 (4,35)   |
| d ППА, мм (Me [Q1; Q3])      | 3,8 [3,4;4,1]                          | 3,9 [3,4;4,2]                           | 0,825          |
| d ЛПА, мм (Me [Q1; Q3])      | 3,9 [3,6;4,3]                          | 3,9 [3,45;4,4]                          | 0,904          |
| ТИМ справа, мм (Me [Q1; Q3]) | 0,8 [0,7;0,9]                          | 0,7 [0,7;0,9]                           | 0,779          |
| ТИМ слева, мм (Me [Q1; Q3])  | 0,8 [0,7;0,9]                          | 0,8 [0,7;0,9]                           | 0,920          |

**Примечание:** ХИБС — хроническая ишемическая болезнь сердца, БА — бронхиальная астма, d ППА — диаметр правой позвоночной артерии, d ЛПА — диаметр левой позвоночной артерии, ТИМ — толщина интима-медиа, p — уровень значимости о существенности различий между группами,  $\chi^2$  — непараметрический метод, позволяющий оценить значимость различий между фактическим количеством исходов или качественных характеристик выборки.

Таблица 6

**Характеристика поражения коронарных артерий у пациентов с хронической ишемической болезнью сердца и бронхиальной астмой в сочетании с ожирением и без сочетания**

| Показатель  | Пациенты с ХИБС, БА и ожирением (n=43) | Пациенты с ХИБС, БА без ожирения (n=50) | p ( $\chi^2$ ) |
|-------------|----------------------------------------|-----------------------------------------|----------------|
| ПМЖВ, n (%) | 12 (28)                                | 17 (34)                                 | 0,683 (0,17)   |
| ПКА, n (%)  | 24 (56)                                | 12 (24)                                 | 0,003 (8,57)   |
| ОВ, n (%)   | 14 (32,5)                              | 9 (18)                                  | 0,167 (1,91)   |
| ВТК, n (%)  | 3 (7)                                  | 0                                       | 0,190 (1,72)   |
| ДА, n (%)   | 5 (12)                                 | 4 (8)                                   | 0,812 (0,06)   |
| ЗМЖВ, n (%) | 2 (5)                                  | 0                                       | 0,409 (0,68)   |
| ЗБВ, n (%)  | 1 (2)                                  | 0                                       | 0,940 (0,01)   |

**Примечание:** ХИБС — хроническая ишемическая болезнь сердца, БА — бронхиальная астма, ПМЖВ — передняя межжелудочковая ветвь, ПКА — правая коронарная артерия, ОВ — огибающая ветвь левой коронарной артерии, ВТК — краевые (маргинальные) артерии ветви тупого края, ДА — диагональные артерии, ЗМЖВ — задняя межжелудочковая ветвь, ЗБВ — заднебоковая ветвь, p — уровень значимости о существенности различий между группами,  $\chi^2$  — непараметрический метод, позволяющий оценить значимость различий между фактическим количеством исходов или качественных характеристик выборки.

Основной жалобой среди пациентов I группы была одышка, 84%,  $p=0,036$ . Пациенты с ХИБС, БА в сочетании с ожирением чаще предъявляли жалобы на кашель (65% против 40%,  $p=0,027$ ) (табл. 3).

Сравнительный анализ параметров ЭхоКГ (табл. 4) показал, что в группе I показатель КДО ЛЖ был выше, чем среди пациентов II группы (110 [97;128,5] против 99 [79;120,5] мл;  $p=0,034$ ). Толщина МЖП выше среди пациентов I группы (11 [10;13] против 10 [10;11], мм;  $p=0,022$ ).

При изучении доплерографии выявлено, что среди пациентов I группы чаще встречалась недостаточность аортального клапана 1–2 сте-

пени в отличие от пациентов с ХИБС и БА без ожирения (35% против 14%,  $p=0,034$ ,  $\chi^2=4,49$ ).

При изучении результатов УЗИ общей сонной и внутренней сонной артерий нами установлено, что пациенты с ХИБС и БА в сочетании с ожирением чаще имели атеросклеротическое поражение артерий в отличие от пациентов без ожирения (53% против 30%,  $p=0,037$ , табл. 5).

Особенности результатов КАГ у пациентов с ХИБС и БА в зависимости от наличия ожирения представлены в табл. 6. Распространённость стеноза ПКА оказалась более значимой у пациентов I группы (56% против 24%,  $p=0,003$ ).

При изучении ХМ ЭКГ выявлено, что среди пациентов I группы чаще регистрировались над-

желудочковые нарушения ритма сердца (56% против 32%,  $p=0,035$ ), что связано с более частым использованием бета2-адреномиметиков при данном фенотипе.

Функция внешнего дыхания оказалась хуже у пациентов I группы, показатель ОФВ1 ниже среди пациентов I группы ( $64,1 \pm 6,7$  против  $66,9 \pm 7,1$ ,  $p=0,042$ ). Нарушение липидного обмена выявлено у большинства пациентов в обеих группах. Показатели липидограммы не имели статистически значимых отличий.

## Обсуждение

Определение фенотипических особенностей заболевания является требованием времени, так как персонализированная медицина на основании отбора пациентов предусматривает использование дифференцированных методов терапии и профилактики<sup>®</sup>.

Известно, что во взаимосвязи между ожирением и БА принимают участие ряд факторов: воспалительные, гормональные, генетические, механические, а также влияние сопутствующих заболеваний, ассоциированных с ожирением [14]. Недавний метаанализ из 13 исследований представил, что ИМТ более  $30 \text{ кг/м}^2$  увеличивал риск тяжёлого течения астмы в 3 раза [15]. В исследованиях продемонстрирован тот факт, что течение БА может ухудшиться при условии наличия сопутствующего ожирения. Неоспоримо, что снижение массы тела положительно влияет на протекание БА [16]. Р. Freitas и соавт. исследовали участников, которые находились на диетотерапии и регулярно выполняли физические упражнения, что улучшило функцию лёгких и привело к снижению воспалительных биомаркеров [17]. Взаимосвязь между снижением массы тела и воспалением дыхательных путей также было отражено в работе Н. Scott и соавт. Среди участников исследования потеря массы тела на 5–10% привела к улучшению контроля астмы в 58% случаях и качества жизни у 83% пациентов. Также наблюдалось уменьшение степени нейтрофильного воспаления дыхательных путей и снижение уровня эозинофилов в мокроте [18].

Фенотип БА с ожирением предполагает более тяжёлое течение БА, низкие показатели достижения контроля БА, часто резистентность к ингаляционным глюкокортикостероидам (ИГКС) и необходимость комбинированного лечения с добавлением длительно действующих бета-2-агонистов (ДДБА). Этот класс препаратов в связи с высокой биодоступностью реализует нежелательные лекарственные реакции в отношении миокарда и сосудов, в том числе увеличение частоты сердечных сокращений (ЧСС). Таким

образом, в отношении лечения стенокардии напряжения данная категория пациентов оказывается сложной в плане достижения целевой ЧСС, заявленной в Национальных рекомендациях по лечению стабильной ИБС. Кроме того, ожирение и связанная с ним дислипидемия, играя существенную роль в сердечно-сосудистом континууме, обуславливает более быстрое прогрессирование АС и, следовательно, усугубление течения ИБС. В свою очередь стабильная ИБС оказывает отягощающее влияние на течение БА и возможность адекватной терапии бронхообструктивного синдрома. Как известно, первой линией терапии для контроля ЧСС при ИБС рекомендованы бета-адреноблокаторы, которые в свою очередь могут приводить к бронхоконстрикции, теряя селективность в отношении бета-адренорецепторов в определенных клинических ситуациях.

В то же время, в исследовании И.Р. Поповой и О.М. Драпкиной установлена прямая корреляционная связь между ИМТ у пациентов и распространённостью сердечной недостаточности, гипертрофией и диастолической дисфункцией левого желудочка (ЛЖ). Частота возникновения диастолической дисфункции ЛЖ у пациентов с ожирением была в 2 раза выше, чем у пациентов с нормальной массой тела. Развитие ХСН в 12 раз чаще наблюдалось у больных с морбидным ожирением в отличие от пациентов с нормальной массой тела. При этом ХСН является ведущей причиной смерти у больных с ожирением [19]. Реальная клиническая практика наглядно демонстрирует всё многообразие коморбидного фона современных пациентов. Изучение клинико-функциональных особенностей коморбидного течения БА и ИБС представляет беспрецедентный интерес в целях улучшения качества и прогноза жизни, а также достижения мультидисциплинарного подхода в терапии рассматриваемого контингента пациентов [20].

Учитывая, что данная субпопуляция фенотипа БА с ожирением в сочетании с ХИБС более симптомна и плохо поддаётся контролю, неудивительно, что в отношении таких пациентов характерны повышенные показатели использования медицинских услуг и большие расходы здравоохранения.

Таким образом, фенотип БА с ожирением в сочетании с ХИБС является более сложным в плане подбора постоянной терапии для снижения сердечно-сосудистого риска и достижения удовлетворительного качества жизни. Важным для современной медицины является оптимизация терапии пациентов с сочетанной патологией. В отношении данной категории пациентов следует применять дифференцированный подход, диктующий необходимость разработки индивидуальных алгоритмов терапии.

## Заключение

Для фенотипа БА с ожирением в сочетании с ХИБС характерны более частые жалобы на кашель как эквивалент удушья при бронхообструктивном синдроме (65% пациентов). Также пациенты чаще отмечают одышку как эквивалент боли при стенокардии и, возможно, проявление дыхательной и сердечной недостаточности. Эти клинические особенности фенотипа находят отражение в результатах инструментальных методов обследования. По данным ЭХО-КГ, в рассматриваемой группе выявлены признаки перегрузки левых отделов сердца

(увеличение показателей КДО ЛЖ, ТМЖП), по спирометрии — более значимое снижение ОФВ1 ( $64,1 \pm 6,7$  против  $66,9 \pm 7,1$ ,  $p=0,042$ ). По результатам УЗИ общей сонной и внутренней сонной артерий атеросклеротические бляшки выявлены у 53% против 30% ( $p=0,037$ ) пациентов группы сравнения. Согласно результатам КАГ, распространённость стеноза ПКА более значима среди пациентов с рассматриваемым фенотипом (56% против 24%,  $p=0,003$ ).

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

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

## Список литературы

1. Chuchalin AG, Khaltaev N, Antonov NS, Galkin DV, Manakov LG, Antonini P, et al. Chronic respiratory diseases and risk factors in 12 regions of the Russian Federation. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2014;9:963-74. doi: 10.2147/COPD.S67283
2. Guguen C, Launois C, Dormoy V, Dewolf M, Dumazet A, Dury S, et al. Asthme et obésité : mécanismes et pistes thérapeutiques [Obesity and asthma: Mechanisms and therapeutic options]. *Rev Mal Respir.* 2020;37(2):134-143. (In French). doi: 10.1016/j.rmr.2019.03.015
3. Taylor B, Mannino D, Brown C, Crocker D, Twum-Baah N, Holguin F. Body mass index and asthma severity in the National Asthma Survey. *Thorax.* 2008;63(1):14-20. doi: 10.1136/thx.2007.082784
4. Oikonomou EK, Antoniadou C. The role of adipose tissue in cardiovascular health and disease. *Nat Rev Cardiol.* 2019;16(2):83-99. doi: 10.1038/s41569-018-0097-6
5. Zamboni M, Nori N, Brunelli A, Zoico E. How does adipose tissue contribute to inflammation? *Exp Gerontol.* 2021;143:111162. doi: 10.1016/j.exger.2020.111162
6. Zhang X, Zheng J, Zhang L, Liu Y, Chen GP, Zhang HP, et al. Systemic inflammation mediates the detrimental effects of obesity on asthma control. *Allergy Asthma Proc.* 2018;39(1):43-50. doi: 10.2500/aap.2018.39.4096
7. Garcia-Rio F, Alvarez-Puebla MJ, Esteban-Gorgojo I, Barranco P, Olaguibel JM. Obesity and Asthma: Key Clinical Questions. *J Investig Allergol Clin Immunol.* 2019;29(4):262-271. doi: 10.18176/jiaci.0316
8. Katsiki N, Mikhailidis DP, Banach M. Leptin, cardiovascular diseases and type 2 diabetes mellitus. *Acta Pharmacol Sin.* 2018;39(7):1176-1188. doi: 10.1038/aps.2018.40
9. Raman P, Khanal S. Leptin in Atherosclerosis: Focus on Macrophages, Endothelial and Smooth Muscle Cells. *Int J Mol Sci.* 2021;22(11):5446. doi: 10.3390/ijms22115446
10. Вербовой А.Ф., Пашенцева А.В., Шаронова Л.А. Ожирение и сердечно-сосудистая система. *Клин. мед.* 2017;95(1):31—35. DOI: 10.18821/0023-2149-2017-95-1-31-35.
11. Hubert HB, Feinleib M, McNamara PM, Castelli WP. Obesity as an independent risk factor for cardiovascular disease: a 26-year follow-up of participants in the Framingham Heart Study. *Circulation.* 1983;67(5):968-77. doi: 10.1161/01.cir.67.5.968
12. Lavie CJ, Pandey A, Lau DH, Alpert MA, Sanders P. Obesity and Atrial Fibrillation Prevalence, Pathogenesis, and Prognosis: Effects of Weight Loss and Exercise. *J Am Coll Cardiol.* 2017;70(16):2022-2035. doi: 10.1016/j.jacc.2017.09.002
13. Curione M, Tego A, Capoccia D, Varrenti M, Baiocco E, Salvatore S, et al. Prediction of QTc length as function of BMI: a clinical tool to establish arrhythmias risk in obesity. *Clin Ter.* 2011;162(6):e155-9. PMID: 22262335.
14. Villeneuve T, Guilleminault L. Asthme et obésité de l'adulte [Asthma and obesity in adults]. *Rev Mal Respir.* 2020;37(1):60-74. (In French). doi: 10.1016/j.rmr.2019.03.016
15. Jobim Benedetti F, Lúcia Bosa V, Mariante Giesta J, Bueno Fischer G. Anthropometric indicators of general and central obesity in the prediction of asthma in adolescents; central obesity in asthma. *Nutr Hosp.* 2015;32(6):2540-8. doi: 10.3305/nh.2015.32.6.9851
16. Khalid F, Holguin F. A review of obesity and asthma across the life span. *J Asthma.* 2018;55(12):1286-1300. doi: 10.1080/02770903.2018.1424187.
17. Freitas PD, Ferreira PG, Silva AG, Stelmach R, Carvalho-Pinto RM, Fernandes FL, et al. The Role of Exercise in a Weight-Loss Program on Clinical Control in Obese Adults with Asthma. A Randomized Controlled Trial. *Am J Respir Crit Care Med.* 2017;195(1):32-42. doi: 10.1164/rccm.201603-0446OC.
18. Scott HA, Gibson PG, Garg ML, Pretto JJ, Morgan PJ, Callister R, et al. Dietary restriction and exercise improve airway inflammation and clinical outcomes in overweight and obese asthma: a randomized trial. *Clin Exp Allergy.* 2013;43(1):36-49. doi: 10.1111/cea.12004
19. Попова И.Р., Драпкина О.М. Роль ожирения в развитии хронической сердечной недостаточности. *Лечебное дело.* 2012; (3): 68-73. eLIBRARY ID: 22923415
20. Носкова Е.В., Симонова Ж.Г. Сочетание бронхиальной астмы и ишемической болезни сердца в эпоху коморбидности. *Вятский медицинский вестник.* 2021;4(72):82-86. DOI 10.24412/2220-7880-2021-4-82-86.

## Информация об авторах

**Носкова Елена Владимировна**, очный аспирант кафедры госпитальной терапии ФГБОУ ВО Кировский государственный медицинский университет Минздрава России, Киров, Россия; ORCID: 0000-0002-8653-7727; e-mail: noslena2016@yandex.ru.

## Information about the authors

**Elena V. Noskova**, full-time postgraduate student of the Department of Hospital Therapy of Kirov State Medical University, Kirov, Russia; noslena2016@yandex.ru; ORCID: 0000-0002-8653-7727



**Симонова Жанна Георгиевна**, д.м.н., доцент, заведующий кафедрой госпитальной терапии ФГБОУ ВО Кировский государственный медицинский университет Минздрава России, Киров, Россия; ORCID: 0000-0002-9772-3867; e-mail: simonova-kirov@rambler.ru.

**Баландина Юлиана Алексеевна**, к.м.н., доцент кафедры госпитальной терапии ФГБОУ ВО Кировский государственный медицинский университет Минздрава России, Киров, Россия; ORCID: 0009-0007-2300-6076; e-mail: 650397@mail.ru.

**Zhanna G. Simonova**, Dr. Sci. (Med.), the associate professor, Head of Hospital Therapy of Kirov State Medical University, Kirov, Russia; ORCID: 0000-0002-9772-3867; e-mail: simonova-irov@rambler.ru.

**Yuliana A. Balandina**, Cand. Sci. (Med.), the associate professor of Hospital Therapy of Kirov State Medical University, Kirov, Russia; ORCID: 0009-0007-2300-6076; e-mail: 650397@mail.ru.

Получено / Received: 25.04.2023

Принято к печати / Accepted: 09.05.2023

© Коллектив авторов, 2023  
DOI: 10.21886/2712-8156-2023-4-2-73-79

## ПРОГНОЗИРОВАНИЕ ИСХОДОВ ДВОЙНОЙ АНТИГИПЕРТЕНЗИВНОЙ ТЕРАПИИ

Т.О. Окорочкова<sup>1</sup>, О.Н. Крючкова<sup>2</sup>

<sup>1</sup>ГБУЗ РК «Керченская больница №1 имени Н.И. Пирогова», Керчь, Россия

<sup>2</sup>ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского» Минобрнауки РФ, Симферополь, Россия

**Цели:** установить прогностические маркеры неэффективности двойной антигипертензивной терапии у пациентов с артериальной гипертензией (АГ) высокого и очень высокого сердечно-сосудистого риска, построить модель прогнозирования отрицательного исхода двойной гипотензивной терапии. **Материалы и методы:** обследовано 88 больных с неконтролируемым течением АГ, не получавших базисную антигипертензивную терапию, средний возраст —  $58,0 \pm 1,52$  лет. Обследование проводилось на основании действующих нормативных документов, регламентирующих ведение на стационарном этапе. Дополнительно определялся уровень высокочувствительного С-реактивного белка, уратов крови. Проводился суточный мониторинг артериального давления (СМАД) и электрокардиограммы (ЭКГ), респираторная полиграфия сна, компьютерная капилляроскопия. Поиск предикторов и построение прогностической модели проводились с использованием метода бинарной логистической регрессии. **Результаты:** эффективность двойной медикаментозной терапии составила 33,0%. Выделены прогностические маркеры, ассоциированные с отрицательным исходом лечения: толщина межжелудочковой перегородки (МЖП) (ОШ 3,44;  $p=0,009$ ), линейная плотность капиллярной сети (ОШ 4,65;  $p<0,001$ ), площадьная плотность капиллярной сети (ОШ 3,98;  $p<0,001$ ), ширина периваскулярной зоны (ОШ 6,04;  $p=0,002$ ), диаметр артериального отдела (ОШ 2,86;  $p=0,007$ ), диаметр переходного отдела капилляра (ОШ 3,59;  $p=0,005$ ), коэффициент ремоделирования (ОШ 8,40;  $p=0,003$ ), среднесуточное систолическое артериальное давление (САД) (ОШ 1,94;  $p=0,014$ ), среднесуточное САД (ОШ 2,86;  $p=0,014$ ), SDNNi (ОШ 2,86;  $p=0,007$ ). В итоговую модель вошли толщина МЖП, площадьная плотность капиллярной сети, среднесуточное САД. Характеристики модели: регрессионный коэффициент 25,74;  $p<0,001$ ;  $r$  Вальда 0,049; ОШ 9,1 (95% ДИ 3,12; 26,82). Чувствительность метода составила 83,1%, специфичность — 69,0%. Площадь под ROC-кривой составила  $0,805 \pm 0,05$  (95% ДИ 0,707; 0,882). Точка cut-off соответствовала значению расчетной вероятности 0,599. **Заключение:** продемонстрирована низкая эффективность двойной антигипертензивной терапии. С учётом отсутствия утвержденных алгоритмов прогнозирования исходов медикаментозного лечения у пациентов с неконтролируемой АГ разработанная модель представляет клинический интерес и может быть полезна в достижении лучшего контроля АД. Для улучшения качества модели в целях увеличения чувствительности и специфичности метода требуется дальнейшее изучение на выборках большего объема.

**Ключевые слова:** артериальная гипертензия, антигипертензивная терапия, прогнозирование, прогностические маркеры, контроль артериального давления.

**Для цитирования:** Окорочкова Т.О., Крючкова О.Н. Прогнозирование исходов двойной антигипертензивной терапии. Южно-Российский журнал терапевтической практики. 2023;4(2):73-79. DOI: 10.21886/2712-8156-2023-4-2-73-79

**Контактное лицо:** Татьяна Олеговна Окорочкова, petr\_ugadaev@mail.ru.

## PREDICTING OUTCOMES OF DUAL ANTIHYPERTENSIVE THERAPY

T.O. Okorokova<sup>1</sup>, O.N. Krjuchkova<sup>2</sup>

<sup>1</sup>N.I. Pirogov Kerch hospital №1, Kerch, Russia

<sup>2</sup>V.I. Vernadsky Crimean Federal University, Simferopol, Russia

**Objective:** to establish predictors of failure of dual antihypertensive therapy in patients with arterial hypertension (AH) of high and very high cardiovascular risk, to create a predicting model for the negative outcome of dual antihypertensive therapy. **Materials and methods:** The study included 88 patients with uncontrolled hypertension who did not receive basic antihypertensive therapy, mean age  $58.0 \pm 1.52$  years. The examination was carried out on the basis of the current regulatory documents regulating the examination at the stationary stage. Additionally, the level of highly sensitive C-reactive protein and blood uric acid was determined. 24-hour blood pressure monitoring (ABPM) and electrocardiogram (ECG), respiratory polygraphy of sleep, and computerized capillaroscopy were performed. The search for predictors and the creation of a predictive model were carried out using the binary logistic regression method. **Results:** the effectiveness of dual drug

therapy was 33.0%. Prognostic markers associated with a negative outcome of treatment were identified: interventricular septal thickness (IVS) (OR 3.44;  $p=0.009$ ), linear density of the capillary network (OR 4.65,  $p<0.001$ ), area density of the capillary network (OR 3, 98;  $p<0.001$ ); remodeling coefficient (OR 8.40;  $p=0.003$ ), mean nighttime systolic blood pressure (SBP) (OR 1.94;  $p=0.014$ ), mean daily SBP (OR 2.86;  $p=0.014$ ), SDNNi (OR 2.86;  $p=0.007$ ). The final model included the IVS, areal density of the capillary network, and the average daily SBP. Model characteristics: regression coefficient 25.74;  $p<0.001$ ;  $p$  Wald 0.049; OR 9.1 (95% CI 3.12; 26.82). The sensitivity of the method was 83.1%, the specificity was 69.0%. The area under the ROC curve was  $0.805\pm 0.05$  (95% CI 0.707; 0.882). The cut-off point corresponded to the calculated probability value of 0.599. **Conclusions:** the study demonstrated the low efficacy of dual antihypertensive therapy. Given the lack of approved algorithms for predicting outcomes of drug treatment in patients with uncontrolled hypertension, the developed model is of clinical interest and may be useful in achieving better BP control. To improve the quality of the model in order to increase the sensitivity and specificity of the method, further study on larger samples is required.

**Keywords:** arterial hypertension, blood pressure-lowering drug treatment, prognosis, predictors, blood pressure control.

**For citation:** Okorokova T.O., Krjukova O.N. Predicting outcomes of dual antihypertensive therapy. *South Russian Journal of Therapeutic Practice*. 2023;4(2):73-79. DOI: 10.21886/2712-8156-2023-4-2-73-79

**Corresponding author:** Tatyana O. Okorokova, petr\_ugadaev@mail.ru.

## Введение

Важнейшей задачей в лечении артериальной гипертензии (АГ) является достижение целевых уровней артериального давления (АД)<sup>[1]</sup> [1, 2]. При гипертонии снижение АД на 10 мм рт. ст. способствует уменьшению риска возникновения не только сосудистых осложнений (цереброваскулярных катастроф — на 27%, коронарной патологии — на 17%, сердечной недостаточности — на 28%), но и смертности от всех причин на 17% [3]. Несмотря на изученность проблемы и разработанные алгоритмы диагностики и лечения, достичь целевых уровней АД удается далеко не у всех больных. О низком уровне контроля при применении традиционных схем терапии свидетельствуют результаты клинических исследований, в лучшем случае он составляет около 50% [4,5]. В России и странах европейского региона [6] уровень эффективного контроля АД остается неудовлетворительно низким и, по данным ЭССЕ-РФ, составляет 23% [7].

В настоящее время первым шагом в лечении пациентов высокого и очень высокого сердечно-сосудистого риска (ССР) является двойная антигипертензивная терапия [1, 2]. Как показывает клинический опыт, большинству пациентов недостаточно двух активных молекул для эффективного контроля АД, что влечёт за собой назначение третьего лекарственного препарата. Уменьшить сроки достижения целевых уровней АД могла бы стартовая тройная антигипертензивная терапия, однако на сегодняшний день данная стратегия лечения не рекомендуется [1, 2]. Тем не менее авторы статьи

считают данный вопрос актуальным, открытым и требующим дальнейшего изучения.

Эффективным способом отбора кандидатов для назначения трёх антигипертензивных препаратов могла бы служить прогностическая модель, основанная на результатах комплексного обследования пациентов при инициации лечения. Доступны результаты исследований, посвящённых поиску предикторов неудовлетворительного контроля гипертонии [8–14]. Однако единого утверждённого алгоритма прогнозирования на сегодняшний день не существует.

**Цель исследования** — установить прогностические маркеры неэффективности двойной антигипертензивной терапии у пациентов с артериальной гипертензией (АГ) высокого и очень высокого сердечно-сосудистого риска, построить логистическую модель прогнозирования отрицательного исхода двойной гипотензивной терапии.

## Материалы и методы

Исследование проводилось на базе ГБУЗ РК «Симферопольская городская клиническая больница №7» и являлось рандомизированным открытым сравнительным. Одобрение на проведение исследования получено на заседании комитета по этике при ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет им. В.И. Вернадского» (протокол №3 от 19.03.2019) и соответствует международными стандартами Good Clinical Practice и Хельсинской декларации. Пациенты получили исчерпывающую информацию о проводимом исследовании, а также подписали добровольное информированное согласие на участие.

Количество участников составило 88, средний возраст составил  $58,0\pm 1,52$  лет. В ходе последова-

<sup>1</sup> Российское кардиологическое общество. Проект клинических рекомендаций 2022. Артериальная гипертензия у взрослых. URL: [https://scardio.ru/news/novosti\\_obschestva/proekt\\_rekomendaciy\\_po\\_arterialnoy\\_gipertenzii\\_u\\_vzroslykh/](https://scardio.ru/news/novosti_obschestva/proekt_rekomendaciy_po_arterialnoy_gipertenzii_u_vzroslykh/) (ссылка активна на 03.05.2023)



Таблица 1

## Критерии включения и исключения

| Критерии включения                                                                                                                    | Критерии исключения                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Неконтролируемая АГ, отсутствие базисной медикаментозной антигипертензивной терапии, высокий и очень высокий сердечно-сосудистый риск | ИБС, ХСН IIБ и выше стадии, показания к назначению бета-блокаторов, резервных гипотензивных лекарственных средств, клинически значимые аритмии, нарушения проводимости, пороки сердца с выраженными нарушениями гемодинамики, некоронарогенные заболевания миокарда, онкологический процесс, зависимости от приема алкоголя и наркотических препаратов, беременность и период грудного вскармливания, продвинутые стадии ДН, печёчно-клеточной недостаточности, воспалительный процесс (острый, обострение хронического), подагра, гематологические заболевания (за исключением легкого железодефицитного состояния). |

**Примечание:** АГ — артериальная гипертензия, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, ДН — дыхательная недостаточность.

тельного набора испытуемых руководствовались критериями включения и исключения (табл. 1).

Диагностика АГ проводилась на основании утвержденных критериев (Рекомендации по ведению артериальной гипертензии у взрослых) [1]. Перечень клиничко-лабораторных методов обследования формировался на основании действующих нормативных документов, регламентирующих обследование пациентов на стационарном этапе. Дополнительно определялся уровень высокочувствительного С-реактивного белка, уратов крови. Инструментальное обследование дополнительно включало проведение суточного мониторирования АД (СМАД) и электрокардиограммы (ЭКГ) на аппарате типа АВРМ-04 «Cardioscopy» (Labtech Ltd., Венгрия). Респираторная полиграфия сна проводилась с помощью диагностического регистрирующего устройства AlicePDx RESPIRONICS (Respironics Inc., США). Оценивалось состояние микроциркуляторного русла с использованием аппарата КК4-01-«ЦАВ» (компьютерный капилляроскоп для неинвазивного исследования микроциркуляции для оценки параметров капилляров, кровотока и агрегатов форменных элементов крови) (АО Центр «Анализ веществ», Россия).

Лечебная стратегия включала назначение стартовой двойной гипотензивной терапии с использованием следующих классов лекарственных препаратов: ингибитор ангиотензинпревращающего фермента, блокатор рецепторов ангиотензина II, диуретик, блокатор кальциевых каналов. Частота назначения комбинаций лекарственных препаратов была сопоставимой ( $p > 0,05$ ). Оценка эффективности терапии проводилась путём измерения АД медицинским персоналом на стационарном этапе и далее в амбулаторных условиях путем самоконтроля и СМАД. Целевые уровни АД  $< 140/90$  мм рт. ст. в соответствии с утвержденными клиническими рекомендациями [1].

Полученные результаты подвергли статистической обработке с использованием программ Statistica 12.5.192.7 (StatSoft, Inc., США), MedCalc 20.218. Предварительный расчёт размеров выборки не проводился. Данные проверяли на нормальность с использованием критериев Шапиро-Уилка и  $\chi^2$ . В результатах исследования количественные признаки представлены в виде среднего арифметического ( $M$ ) и стандартной ошибки среднего ( $m$ ) при нормальном распределении и в виде медиан в случае распределения отличного от нормального  $Me$  (25%; 75%). Качественные данные анализировались с использованием углового преобразования Фишера с учётом поправки Йейтса. Для оценки связи между факторами применялся метод ранговой корреляции Спирмена ( $\rho$ ). В основе поиска предикторов отрицательного исхода двойной гипотензивной терапии лежал метод бинарной логистической регрессии. Итоговая модель логистической регрессии построена путём пошагового включения переменных. Прогностическая модель дополнена построением ROC-кривой с определением площади под кривой (AUC), пороговое значение в точке отсечения cut-off определялось по наивысшему значению индекса Юдена.

## Результаты

В основе разделения пациентов на группы лежала оценка эффективности стартовой двойной антигипертензивной терапии. I группу ( $n=29$ ) составили больные, достигшие эффективного контроля АД, 2 ( $n=59$ ) — пациенты, которым для достижения целевых уровней АД потребовалось добавление третьего лекарственного агента. Первичный логистический анализ позволил выделить факторы, ассоции-

Таблица 2

**Характеристика отрицательных прогностических маркеров эффективности двойной антигипертензивной терапии (первичная оценка модели)**

| Прогностический маркер                                     | $\chi^2$ | p      | Значение               |
|------------------------------------------------------------|----------|--------|------------------------|
| Толщина МЖП, см                                            | 9,85     | 0,002  | 1,2 (1,1; 1,3)         |
| Толщина ЗСЛЖ, см                                           | 5,20     | 0,023  | 1,1 (1,0; 1,2)         |
| Гиперурикемия, n (%)                                       | 3,96     | 0,047  | 61 (69,30)             |
| Гипергликемия натощак или НТГ, n (%)                       | 4,21     | 0,040  | 31 (35,20)             |
| ЭКГ-критерии ГЛЖ, n (%)                                    | 7,12     | 0,008  | 45 (51,10)             |
| ИАГ, событий / час                                         | 16,33    | <0,001 | 4,40 (2,80; 8,60)      |
| Линейная плотность капиллярной сети, на 1 мм               | 10,58    | 0,001  | 7,81±0,12              |
| Площадная плотность капиллярной сети, на 1 мм <sup>2</sup> | 13,68    | <0,001 | 39,51±0,78             |
| Периваскулярная зона, мкм                                  | 14,15    | <0,001 | 106,30 (99,90; 112,70) |
| Диаметр артериального отдела, мкм                          | 6,92     | 0,009  | 8,35±0,09              |
| Диаметр переходного отдела, мкм                            | 8,18     | 0,004  | 12,12±0,11             |
| Коэффициент ремоделирования                                | 13,26    | <0,001 | 1,33 (1,29; 1,39)      |
| Среднее САД днём, мм рт. ст.                               | 4,78     | 0,029  | 138,60±0,94            |
| Среднее САД ночью, мм рт. ст.                              | 9,09     | 0,003  | 129 (122; 136)         |
| Среднее САД сутки, мм рт. ст.                              | 8,69     | 0,003  | 134,5 (131; 140)       |
| ИНДСАД сутки, %                                            | 7,08     | 0,008  | 49 (41; 63)            |
| SDNNi, мс                                                  | 4,19     | 0,041  | 42,63±1,28             |

**Примечание:** в случае нормального распределения данные указаны в виде  $M \pm m$ , в случае отличного от нормального распределения данные указаны в виде  $Me (Q1; Q3)$ , МЖП — межжелудочковая перегородка, ЗСЛЖ — задняя стенка левого желудочка, НТГ — нарушение толерантности к глюкозе, ЭКГ — электрокардиография, ИАГ — индекс апноэ-гипопноэ, САД — систолическое артериальное давление, ИНД — индекс нагрузки давлением, SDNNi — среднее стандартное отклонение значений RR интервалов.

ровавшиеся с отрицательным исходом двойной медикаментозной терапии АГ ( $p < 0,05$ ). Среди них показатели ЭхоКГ, факторы, определяющие сердечно-сосудистый риск, показатели респираторной полиграфии сна и компьютерной капилляроскопии, СМАД и суточного мониторирования ЭКГ. Детализированная информация представлена в таблице 2.

На основании величины ошибки ( $p < 0,05$ ) для  $\chi^2$  Вальда выделены наиболее значимые предикторы прогнозирования неэффективности стартовой двойной антигипертензивной терапии (табл. 3).

Проведение проверки на мультиколлинеарность путём оценки величины коэффициента ранговой корреляции Спирмена позволило выделить пять предикторов: МЖП, площадная плотность капиллярной сети (ППКС), диаметр артериального отдела капилляра, SDNNi, среднесуточное САД. Пошаговое включение переменных позволило построить модель логистической регрессии с максимальными уровнями чувствительности и специфичности (регрессионный коэффициент — 25,74; уровень статистической значимости  $p < 0,001$ ,  $r$  Вальда 0,049).

Итоговое уравнение логистической регрессии выглядит следующим образом:

$$p = \frac{1}{1 + e^{-( -12,972 + 5,353 \cdot x - 0,112 \cdot y + 0,088 \cdot z )}}$$

где  $p$  — вероятность положительного исхода при назначении стартовой двойной антигипертензивной терапии,  $x$  — толщина МЖП (см),  $y$  — ППКС, количество капилляров на мм<sup>2</sup>,  $z$  — среднесуточное САД, мм рт. ст.,  $e$  — основание натурального логарифма, константа, равная 2,7.

Итоговая модель характеризовалась следующим образом: отношение шансов — 9,1 (95% ДИ 3,12; 26,82), процент правильно спрогнозированных результатов — 77,3%. Чувствительность составила 83,1%, специфичность — 69,0%.

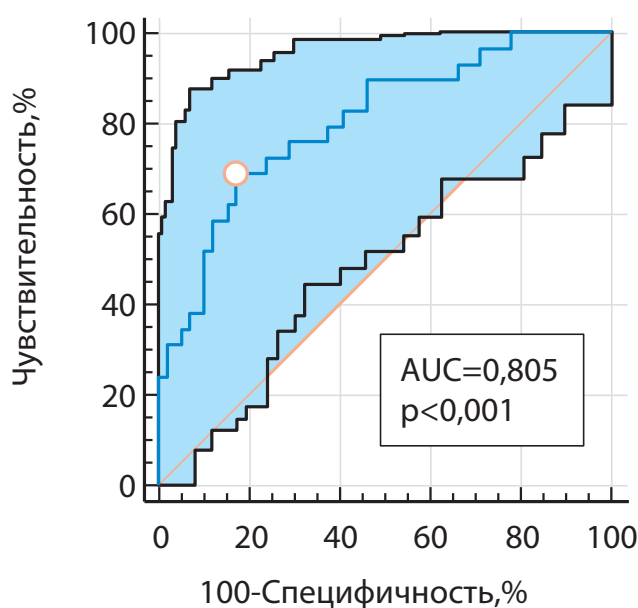
На основании логистической модели прогнозирования отрицательного исхода двойной антигипертензивной терапии построена ROC-кривая. Площадь под ROC-кривой составила  $0,805 \pm 0,05$  (95% ДИ 0,707; 0,882), уровень статистической значимости модели  $p < 0,0001$ . Точка

Таблица 3

**Отрицательные прогностические маркеры эффективности двойной антигипертензивной терапии (на основании критерия Вальда)**

| Предиктор                            | ОШ (95% ДИ)        | $\chi^2$ Вальда | p Вальда |
|--------------------------------------|--------------------|-----------------|----------|
| Толщина МЖП                          | 3,44 (0,98; 12,00) | 6,90            | 0,009    |
| Линейная плотность капиллярной сети  | 4,65 (1,49; 14,53) | 11,17           | <0,001   |
| Площадная плотность капиллярной сети | 3,98 (1,25; 12,60) | 12,83           | <0,001   |
| Периваскулярная зона                 | 6,04 (2,06; 17,71) | 9,43            | 0,002    |
| Диаметр артериального отдела         | 2,86 (0,71; 11,61) | 7,35            | 0,007    |
| Диаметр переходного отдела           | 3,59 (0,93; 13,91) | 7,90            | 0,005    |
| Коэффициент ремоделирования          | 8,40 (2,38; 29,69) | 8,66            | 0,003    |
| Среднее САД ночь                     | 1,94 (0,59; 6,41)  | 5,9             | 0,014    |
| Среднее САД сутки                    | 2,86 (0,71; 11,61) | 6,01            | 0,014    |
| SDNNi                                | 2,86 (0,71; 11,61) | 7,36            | 0,007    |

Примечание: МЖП — межжелудочковая перегородка, САД — систолическое артериальное давление, SDNNi — среднее стандартное отклонение значений RR интервалов, ОШ — отношение шансов, ДИ — доверительный интервал.



**Рисунок 1. ROC-кривая для оценки эффективности модели прогнозирования отрицательного исхода двойной антигипертензивной терапии**

отсечения соответствовала значению расчётной вероятности 0,599. Таким образом, при  $p \geq 0,599$  прогнозируется отрицательный исход двойной антигипертензивной терапии (рис. 1).

### Обсуждение

Результаты проведённого исследования свидетельствуют о низком уровне эффективного контроля АД при применении стандартной ан-

тигипертензивной терапии первого шага. Полученные данные согласуются с результатами исследований BP-CARE, CONTROL NT, ЭССЕ-РФ [6–8].

Нарушение углеводного обмена в виде повышения гликемии натощак и нарушения толерантности к глюкозе на первичном этапе статистического анализа ассоциировалось с неэффективным контролем АД, что соответствует результатам проведенного ранее исследования [11]. Отрицательную прогностическую ценность имели показатели СМАД (среднее суточное САД, среднее дневное САД, среднее ночное САД, ин-



декс нагрузки САД днем), что частично согласуется с результатами исследования CONTROLNT (Польша). Авторы публикации сообщают о том, что значение среднего суточного ДАД  $>76$  мм рт. ст. и вариабельность САД за сутки  $>17$  мм рт. ст. ассоциируются с низким контролем АД в польской популяции [8]. Однако стоит отметить, что имелись значительные различия в дизайне исследования CONTROLNT, а именно частое назначение бета-блокаторов (42,2%), включение пациентов с ИБС. О связи высоких уровней САД с вероятностью низкого контроля АД свидетельствуют также результаты исследования Visco V и соавт.[12], что согласуется с результатами проведенного исследования.

В отличие от исследования ЭССЕ-РФ, в котором отрицательными прогностическими маркерами в достижении целевых уровней АД служили возраст ( $p < 0,0001$ ), ожирение и гипертриглицеридемия ( $p < 0,0009$ ), повышенная частота сердечных сокращений ( $p < 0,0001$ )[8], нам не удалось выявить ассоциацию этих факторов с неэффективностью двойной схемы лечения. Возраст в качестве предиктора неэффективного контроля АД фигурировал также и в других исследованиях [12, 13].

Следует отметить, что значительная часть параметров компьютерной капилляроскопии в данной работе ассоциировались с вероятностью успеха гипотензивного лечения. Более того, наравне с результатами традиционных для АГ обследований, таких как СМАД, трансторакальная эхокардиография, в итоговую модель логистической регрессии вошла площадная плотность капиллярной сети как индикатор сосудистого разрежения у пациентов с неконтролируемым течением АГ. Действительно, как сообщается в ряде научных публикаций, оценка нарушений на микрососудистом уровне может представлять собой клинический интерес и служить инструменту улучшения стратификации ССР у пациентов с АГ [15, 16]. Полученные результаты свидетельствуют о тесной связи между изменениями микроциркуляторной гемодинамики и

факторами ССР, поражением органов-мишеней и системными осложнениями АГ. Считаем, что компьютерная капилляроскопия может использоваться в клинической практике ввиду её неинвазивности и простоты выполнения для повышения качества лечения больных АГ.

Согласно имеющимся требованиям к медицинским системам искусственного интеллекта в России, прогностические модели должны обладать чувствительностью  $>95\%$  и специфичностью  $>80\%$  [15]. Разработанная авторами модель хотя обладает меньшими уровнями чувствительности и специфичности, тем не менее посвящена перспективному направлению кардиологии, в особенности учитывая отсутствие утвержденных алгоритмов прогнозирования эффективности антигипертензивной терапии. В качестве ограничений разработанной модели прогнозирования также можно отметить отсутствие проверки эффективности модели на тестовой выборке [16].

## Заключение

В исследовании продемонстрирована низкая эффективность двойной антигипертензивной терапии. С учётом отсутствия утвержденных алгоритмов прогнозирования неэффективности медикаментозного лечения у пациентов с неконтролируемой гипертензией разработанная модель представляет клинический интерес и может быть полезна в достижении лучшего контроля АД. Для улучшения качества модели в целях увеличения чувствительности и специфичности метода требуется дальнейшее изучение на выборках большего объёма.

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

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

## Список литературы

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):3786. 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: The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology and the European Society of Hypertension. *Journal of Hypertension*. 2018;36(10):1953-2041. DOI: 10.1097/HJH.0000000000001940
3. Ikeda N., Sapienza D., Guerrero R., Aekplakorn W., Naghavi M., Mokdad A.H. et al. Control of hypertension with medication: a comparative analysis of national surveys in 20 countries. *Bull World Health Organ*. 2014;92(1):10-9. DOI: 10.2471/BLT.13.121954
4. Böhm M., Schumacher H., Teo K.K., Lonn E.M., Mahfoud F., Mann J.F.E. et al. Achieved blood pressure and cardiovascular outcomes in high-risk patients: results from ONTARGET and TRANSCEND trials. *Lancet*. 2017;389(10085): 2226-2237. DOI: 10.1016/S0140-6736(17)30754-7
5. ALLHAT Officers and Coordinators for the ALLHAT Collaborative Research Group. The Antihypertensive and Lipid-Lowering

- Treatment to Prevent Heart Attack Trial. Major outcomes in high-risk hypertensive patients randomized to angiotensin-converting enzyme inhibitor or calcium channel blocker vs diuretic: The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT). *JAMA*. 2002;288(5):2981-2997. DOI: 10.1001/jama.288.23.2981
6. Grassi G., Cifkova R., Laurent S., Narkiewicz K., Redon J., Farsang C. et al. Blood pressure control and cardiovascular risk profile in hypertensive patients from central and eastern European countries: results of the BP-CARE study. *Eur. Heart J.* 2011;32(2):218-225. DOI: 10.1093/eurheartj/ehq394
  7. Шальнова С.А., Конради А.О., Балано-ва Ю.А., Деев А.Д., Имаева А.Э., Муромцева Г.А. и др. Какие факторы влияют на контроль артериальной гипертензии в России. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2018;17(4):53-60. DOI: 10.15829/1728-8800-2018-4-53-60.
  8. Filipiak K.J., Tomaniak M., Piatek A.E., Szymański F.M., Tykarsk A. Negative predictors of treatment success in outpatient therapy of arterial hypertension in Poland. Results of the CONTROL NT observational registry. *Kardiologia Polska*. 2018;76(2):353-361. DOI: 10.5603/KP.a2017.0211
  9. Sadeghi R., Masoudi M.R., Patelarou A., Khanjani N. Predictive Factors for the Care and Control of Hypertension Based on the Health Belief Model Among Hypertensive Patients During the COVID-19 Epidemic in Sirjan, Iran. *Curr Hypertens Rev*. 2022;18(1):78-84. DOI: 10.2174/1573402117666210603115309
  10. Жеманюк С.П., Сиволап В.В. Факторы, що асоціюються з високою ймовірністю недосягнення цільового артеріального тиску у хворих на гіпертонічну хворобу. *Запорізький медичний журнал*. 2017;19(6):706-710. DOI: 10.14739/2310-1210.2017.6.114493
  11. Кавешников В.С., Трубачева И.А., Серебрякова В.Н. Факторы, связанные с эффективностью контроля артериальной гипертензии в общей популяции трудоспособного возраста. *Артериальная гипертензия*. 2022;28(5):546-556. DOI: 10.18705/1607-419X-2022-28-5-546-556
  12. Visco V., Finelli R., Pascale A.V., Mazzeo P., Ragosa N., Trimarco V. et al. Difficult-to-control hypertension: identification of clinical predictors and use of ICT-based integrated care to facilitate blood pressure control. *J Hum Hypertens*. 2018;32(7):467-476. DOI: 10.1038/s41371-018-0063-0
  13. Шелест Б.О. Клініко-анамнестичні параметри та їхня прогностична вага у терапії артеріальної гіпертензії з коморбідною патологією. *Патологія*. 2018;15(3):284-289. DOI: 10.14739/2310-1237.2018.3.151678
  14. Гафанович Е.Я., Львович И.Я. Прогнозирование исходов и выбор рационального лечения артериальной гипертензии с применением математических методов. *Вестник Воронежского государственного технического университета*. 2013;9(4):84-86. eLIBRARY ID: 20200963
  15. Agabiti-Rosei E., Rizzoni D. Microvascular structure as a prognostically relevant endpoint. *J Hypertens*. 2017;35(5):914-921. DOI: 10.1097/HJH.0000000000001259
  16. Rizzoni D., Agabiti-Rosei E. Hemodynamic consequences of changes in microvascular structure. *Am J Hypertens*. 2017;30(5):939-946. DOI: 10.1093/ajh/hpx032

## Информация об авторах

**Окорокова Т.О.**, врач-кардиолог, ГБУЗ РК «Керченская больница №1 имени Н.И. Пирогова», Керчь, Россия. ORCID: 0000-0002-8888-8168. E-mail: petr\_ugadaev@mail.ru.

**Крючкова О.Н.**, д.м.н., проф., профессор кафедры терапии, гастроэнтерологии, кардиологии и общей врачебной практики (семейной медицины), ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского», Медицинская академия имени С.И. Георгиевского, Симферополь, Россия. ORCID: 0000-0003-0350-6843. E-mail: kryuchkova62@yandex.ru.

## Information about the authors

**T.O. Okorokova**, cardiologist, N.I. Pirogov Kerch hospital, Kerch, Russia, petr\_ugadaev@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-8888-8168>.

**O.N. Krjukhova**, Dr. Sci. (Med.), Professor, professor of Department of Therapy, Gastroenterology, Cardiology and General Practice (Family Medicine), V.I. Vernadsky Crimean Federal University, Medical Academy named after S. I. Georgievsky, Simferopol, Russia, kryuchkova62@yandex.ru, <http://orcid.org/0000-0003-0350-6843>.

Получено / Received: 05.05.2023

Принято к печати / Accepted: 17.05.2023

## СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ МЕТАБОЛИЧЕСКИХ И СТРУКТУРНЫХ ИЗМЕНЕНИЙ В СКЕЛЕТНЫХ МЫШЦАХ И МИОКАРДЕ КРЫС НА ФОНЕ ДЛИТЕЛЬНОГО ВВЕДЕНИЯ СИМВАСТАТИНА

Е.С. Белоусова, З.И. Микашинович, Е.В. Виноградова, Т.Д. Лосева

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

**Цель:** провести сравнительный анализ динамики изменения конечных продуктов гликолиза и изоформного состава гигантского белка (титина и небулина) в скелетной и сердечной мышцах животных с гиперхолестеринемией (ГХ) на фоне длительного введения симвастатина. **Материалы и методы:** исследование проводилось на крысах, которых в течение трёх месяцев содержали на высокожировом и высокоуглеводном рационе. После подтверждения ГХ животных разделили на группы: I группа получала только экспериментальный рацион; II группа два месяца получала симвастатин в виде водной суспензии из расчета 0,012 г/кг массы животного один раз в сутки. Контрольная группа животных, содержалась на общем рационе вивария. **Результаты:** формирование ГХ сопровождалось накоплением пирувата и молочной кислоты как в миокарде, так и в мышечной ткани. Выявленные метаболические изменения отражают структурные нарушения и свидетельствуют о формировании гипоксии. На фоне введения симвастатина как в миокарде, так и в скелетной мускулатуре отмечено уменьшение уровня пирувата и молочной кислоты и приближение этих показателей к значениям контрольной группы. Такие изменения отражают тенденцию к восстановлению интеграции внутриклеточных метаболических процессов. Однако при исследовании белков титина и небулина на фоне применения симвастатина как в миокарде, так и в скелетных мышцах были отмечены структурные изменения: накопление протеолитического Т-фрагмента, снижение содержания изоформ интактного титина. Также статин-индуцированные структурные нарушения были выявлены в более ранних исследованиях биоптатов мышечной ткани крыс. **Заключение:** проведённое сравнительное исследование наглядно демонстрирует, что миокард наряду со скелетной мускулатурой является органом-мишенью токсического действия статинов. Исходя из этого данные, полученные в результате исследования, важно учитывать при фармакотерапии статинами.

**Ключевые слова:** статины, статиновая миопатия, скелетные мышцы, миокард.

**Для цитирования:** Белоусова Е.С., Микашинович З.И., Виноградова Е.В., Лосева Т.Д. Сравнительный анализ метаболических и структурных изменений в скелетных мышцах и миокарде крыс на фоне длительного введения симвастатина. *Южно-Российский журнал терапевтической практики*. 2023;4(2):80-86. DOI: 10.21886/2712-8156-2023-4-2-80-86

**Контактное лицо:** Виноградова Елена Викторовна, mod8792@mail.ru.

## COMPARATIVE ANALYSIS OF METABOLIC AND STRUCTURAL CHANGES IN THE SKELETAL MUSCLES AND MYOCARDIUM OF RATS ON THE BACKGROUND OF LONG-TERM ADMINISTRATION OF SIMVASTATIN

E.S. Belousova, Z.I. Mikashinowich, E.V. Vinogradova, T.D. Loseva

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

**Objective:** to conduct a comparative analysis of the dynamics of changes in the end products of glycolysis and the isoform composition of the giant protein - titin and nebulin in the skeletal and cardiac muscles of animals with HC during long-term administration of simvastatin. **Materials and methods:** the study was conducted on rats that were kept on a high-fat and high-carbohydrate diet for three months. After GC confirmation, the animals were divided into groups: group 1 received only the experimental diet; group 2 received simvastatin in the form of an aqueous suspension for two months at the rate of 0.012 g/kg of animal weight once a day. The control group of animals was kept on the general diet of the vivarium. **Results:** The formation of HCh was accompanied by the accumulation of pyruvate and lactic acid both in the myocardium and in muscle tissue. The revealed metabolic changes reflect structural disorders and indicate the formation of hypoxia. Against the background of the introduction of simvastatin, both in the myocardium and in the skeletal muscles, a decrease in the level of pyruvate and lactic acid was noted and these indicators approached the values of the control group. Such changes reflect a

tendency to restore the integration of intracellular metabolic processes. However, in the study of titin and nebulin proteins against the background of the use of simvastatin, both in the myocardium and in skeletal muscles, structural changes were noted: accumulation of the proteolytic T-fragment, a decrease in the content of intact titin isoforms. Also, statin-induced structural abnormalities have been identified in earlier studies of rat muscle biopsies. **Conclusion:** The conducted comparative study clearly demonstrates that the myocardium, along with skeletal muscles, is the target organ of the toxic effect of statins. Based on this, the data obtained as a result of the study, it is important to take into account the pharmacotherapy with statins.

**Keywords:** statins, statin myopathy, skeletal muscle, myocardium.

**For citation:** Belousova E.S., Mikashinovich Z.I., Vinogradova E.V., Loseva T.D. Comparative analysis of metabolic and structural changes in the skeletal muscles and myocardium of rats on the background of long-term administration of simvastatin. *South Russian Journal of Therapeutic Practice*. 2023;4(2):80-86. DOI: 10.21886/2712-8156-2023-4-2-80-86

**Corresponding author:** Elena. V. Vinogradova, mod8792@mail.ru.

## Введение

На сегодняшний день практически во всех странах мира отмечается тенденция к «старению» населения. Как следствие, на первое место выходят заболевания сердечно-сосудистой системы, основным фактором риска которых являются дислипидемии [1]. Наиболее эффективными лекарственными препаратами для коррекции данной патологии признаны структурные ингибиторы фермента 3-гидрокси-3-метилглутарил-кофермента А-редуктазы «статины» [2]. Доказано, что данный класс лекарственных средств эффективно снижает ХС ЛНП и увеличивает процент выживаемости в группах пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями, независимо от пола и возраста [3].

Согласно рекомендациям ВОЗ, статины являются обязательным компонентом терапии ишемической болезни сердца с высоким риском развития инфаркта миокарда и других осложнений [4].

Применение статинов в клинической практике осложнено наличием токсического действия на скелетную мускулатуру и печень. Исследованию патогенетических механизмов токсического влияния статинов на органы-мишени посвящено большое количество экспериментальных и клинических исследований.

Миокард является особой разновидностью мышечной ткани, имеющей ряд структурно-функциональных особенностей. В литературе имеется незначительное количество работ, посвященных изучению молекулярных изменений в миокарде при длительном приеме статинов [5]. Можно полагать, что дальнейший анализ этих изменений и выявление общих закономерностей патобиохимических изменений в скелетной мускулатуре и миокарде позволит существенно расширить понимание патогенеза статиновой миопатии и оптимизировать схемы терапии статинами.

Цель исследования — проведение сравнительного анализа динамики изменения конечных продуктов гликолиза и изоформного со-

става гигантского белка (титина и небулина) в скелетной и сердечной мышцах животных с экспериментальной гиперхолестеринемией на фоне длительного введения симвастатина.

## Материалы и методы

Для проведения исследования был взят гиполипидемический препарат симвастатин (Zocor®). В эксперименте использовали 105 беспородных крыс-самцов (возраст 12–14 месяцев, масса 300–350 г). При содержании животных руководствовались правилами СП 2.2.1.3218-14 «Санитарно-эпидемиологические требования к устройству, оборудованию и содержанию экспериментально-биологических клиник (вивариев)» от 29.08.2014.

Животных в течение трёх месяцев содержали на рационе с повышенным количеством животных жиров (топлённое сливочное масло) и легко усваиваемых углеводов (тростниковый сахар, манная крупа) [6]. Через три месяца крыс разделили на две группы: I группа — 35 крыс, которые получали только экспериментальный рацион, II группа — 35 крыс, которые получали в течение двух месяцев симвастатин (Zocor, 20 мг) из расчета 0,012 г/кг массы животного один раз в сутки. Данный лекарственный препарат вводили в виде водной суспензии через пищеводный зонд, что приводило к развитию у животных статин-индуцированной миопатии [7]. Для выведения животных из эксперимента использовали метод декапитации.

Группу контроля составили интактные крысы, которые получали базовый рацион вивария и по 2 мл воды очищенной ежедневно через пищеводный зонд.

Проведенное исследование выполнено в соответствии с этическими принципами, установленными «Европейской конвенцией по защите позвоночных животных, используемых для экспериментальных и других научных целей», принятой в Страсбурге 18.03.1986 г., подтверж-



Таблица 1

**Концентрация пирувата в скелетных мышцах и миокарде крыс,  
 после длительного приема симвастатина**

| Объект исследования | Ед. изм.       | Группа контроля              | I группа        | II группа        |
|---------------------|----------------|------------------------------|-----------------|------------------|
| Скелетная мышца     | [мкМ/мг белка] | 2,3 [2,3;2,3]                | 8 [8;8]*        | 3,3 [3;3,5]**    |
| Сердечная мышца     | [мкМ/мг белка] | 0,7 ± 0,1<br>0,72 [0,9; 0,8] | 1,6 [1,6; 1,8]* | 0,8 [0,7; 0,8]** |

Примечание: \* — достоверно при сравнении с группой контроля; \*\* — достоверно при сравнении с I группой.

дённой 15.06.2006 г., и одобрена локальным этическим комитетом ГБОУ ВПО «Ростовского государственного медицинского университета» МЗ РФ (протокол №21/15 от 10.12.2015 г.)

Гомогенат тканей готовили из расчёта 1г ткани : 9мл охлаждённого физиологического раствора.

Концентрацию пирувата определяли по цветной реакции с 2,4-динитрофенилгидразином [8]. Концентрацию молочной кислоты определяли по реакции параоксидифенила с уксусным альдегидом, который образуется из молочной кислоты в присутствии серной, фосфорной кислот и ионов меди [9].

Определение содержания титина проводили с использованием ДСН-электрофореза в крупнопористом горизонтальном полиакриламидном геле с добавлением агарозы по Tatsumi R., Hattori A., (1995) [10] в модификации Vkhlyantsev I.M., Podlubnaya Z.A., (2017) [11], на базе ФГБУН Института теоретической и экспериментальной биофизики РАН (г. Пущино). При проведении исследования содержания белка титина методом ДСН-гель электрофореза руководствовались ОФС.1.2.1.0023.15 «Электрофорез в полиакриламидном геле» Государственная Фармакопея XIV [12]. Нормирование проводили по общему белку, а содержание титина и небулина оценивали по отношению к содержанию тяжелых цепей миомина.

Статистическую обработку экспериментального материала осуществляли с использованием программ STATISTICA 10.0 и Excel Microsoft. Достоверность отличий проводили после проверки на подчинение нормальному закону распределения. В тех случаях, когда две сравниваемые выборки соответствовали нормальному закону распределения, для сравнительного анализа применяли параметрический критерий Стьюдента. В тех случаях, когда хотя бы одна из двух анализируемых выборок не подчинялась нормальному закону распределения, сравнительный анализ проводили с использованием

непараметрического критерия Манна-Уитни. Статистически достоверными считали те различия, которые соответствовали ошибке вероятности  $p \leq 0,05$ .

## Результаты

Для проведения комплексного сравнительного анализа влияния статинов на сердечную и скелетную мускулатуру экспериментальных животных было выполнено исследование динамики изменения конечных продуктов гликолиза — пирувата и молочной кислоты — на фоне длительного введения симвастатина и получены следующие результаты.

У животных с индуцированной гиперхолестеринемией (I группа) было отмечено значительное синхронное увеличение концентрации пирувата на 239,13% ( $p < 0,0001$ ) в скелетной мускулатуре и на 141,43% ( $p < 0,0001$ ) в сердечной мышце относительно показателей контрольной группы (табл. 1).

Введение симвастатина животным II группы привело к снижению уровня пирувата как в скелетной мускулатуре на 58,97% ( $p < 0,0001$ ), так и в миокарде — на 55,62% ( $p < 0,0001$ ) относительно показателей I группы (табл. 1).

При сравнении концентрации пирувата в исследуемых тканях животных II группы с группой контроля в скелетных мышцах наблюдалось её повышение на 39,13% ( $p < 0,0001$ ), а в миокарде статистически значимого отличия выявлено не было (табл. 1).

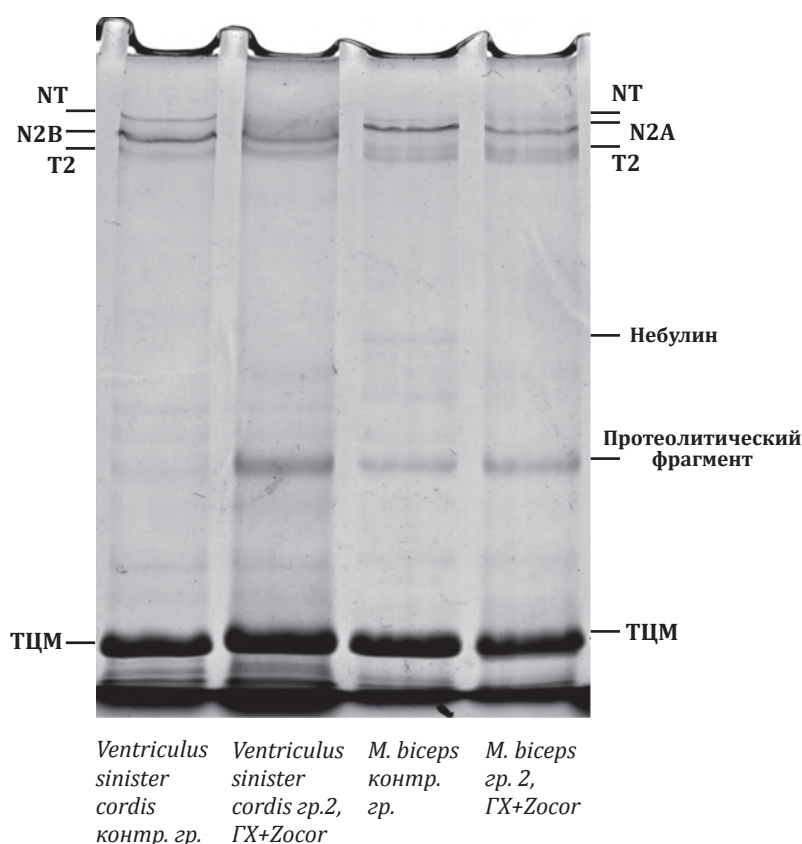
При исследовании уровня молочной кислоты было отмечено, что у животных с индуцированной гиперхолестеринемией (I группа) наблюдалось увеличение её концентрации на 71,71% ( $p < 0,0001$ ) в скелетных мышцах и на 98,47% ( $p < 0,0001$ ) в миокарде относительно контрольной группы (табл. 2).

Таблица 2

**Концентрация молочной кислоты в скелетных мышцах и миокарде крыс,  
после длительного приема симвастатина**

| Объект исследования | Ед. изм.       | Группа контроля | I группа                 | II группа              |
|---------------------|----------------|-----------------|--------------------------|------------------------|
| Скелетная мышца     | [мкМ/мг белка] | 3,9 [3,78;4,44] | 6,8±0,65<br>6,9 [6;7,3]* | 4,4<br>[4,32;5]**,*    |
| Сердечная мышца     | [мкМ/мг белка] | 2,9 [2,2; 3]    | 5,2<br>[5,1; 5,2]*       | 4,4<br>[4,1; 4,44]**,* |

Примечание: \* — достоверно при сравнении с группой контроля; \*\* — достоверно при сравнении с I группой.



**Рисунок 1. Изменение содержания титина и небулина в скелетных мышцах и миокарде экспериментальных животных**

После введения симвастатина животным с экспериментальной гиперхолестеринемией (II группа) было отмечено синхронное снижение концентрации молочной кислоты относительно I группы как в скелетных мышцах, так и в миокарде на 32,35% ( $p<0,0001$ ) и 14,9% ( $p<0,0001$ ) соответственно (табл. 2).

Относительно контрольной группы длительное применение симвастатина у животных с индуцированной гиперхолестеринемией (II группа) привело к увеличению концентрации молоч-

ной кислоты как в сердечной, так и в скелетной мускулатуре на 65,65% ( $p<0,0001$ ) и 16,16% ( $p<0,0001$ ) соответственно (табл. 2).

Для сравнительной оценки структурно-функционального состояния скелетных мышц и мышц миокарда животных с индуцированной гиперхолестеринемией, длительное время получавших симвастатин, было проведено изучение изоформного состава гигантского белка титина и небулина в *m. biceps* и *ventriculus sinister cordis* крыс исследуемых групп (рис. 1).

При сравнении электрофореграмм *m. biceps* и *ventriculus sinister cordis* животных II группы были выявлены аналогичные изменения изоформного состава титина и небулина на фоне длительного применения симвастатина.

Так было отмечено увеличение фракции протеолитического фрагмента Т2 на 94,45% ( $p < 0,001$ ) в сердечной мышце и на 21,24% ( $p < 0,001$ ) в скелетной мышце по сравнению с контрольной группой.

Кроме того, у животных данной группы было выявлено снижение содержания  $N_2B$ -изоформы в 1,45 раз в миокарде и  $N_2A$ -изоформы титина в 1,44 раза в скелетной мышце относительно контрольной группы. Также было зафиксировано снижение содержания высокомолекулярных NT-изоформ интактного титина в *m. biceps* в 1,6 раз, а в *ventriculus sinister cordis* отмечено практически их полное отсутствие. Важно отметить, что у животных на фоне длительного применения симвастатина небулин в скелетной мышце практически полностью отсутствует.

Примечательно, что у крыс, которым вводили статины на электрофореграмме, был отмечен протеолитический фрагмент (полоса белка с молекулярной массой ~300–400 кДа).

### Обсуждение

Известно, что пируват является важным промежуточным продуктом метаболизма клеток, источником энергии для митохондрий. Нарушение обмена пирувата делает невозможным их нормальную работу, что может приводить к повреждению тканей, в том числе и мышечной. Важно отметить, что сердечная мышца высоко окислительная ткань, которая 90% энергии производит за счёт митохондриального дыхания [13].

Повышение уровня пирувата как в скелетной, так и в сердечной мышце у животных с индуцированной гиперхолестеринемией (I группа), с одной стороны, может быть связано с избытком легко усваиваемых и быстро окисляющихся углеводов в рационе крыс данной группы. С другой стороны, столь значительное увеличение концентрации пирувата может свидетельствовать о дезинтеграции метаболизма на уровне регуляторных ферментов и блокированию вступления пирувата в энергетические циклы, что провоцирует накопление веществ радикальной природы [14].

Молочная кислота является конечным продуктом гликолиза. Известно, что уровень лактата может являться маркером тканевой гипоксии. В условиях кислородного голодания об-

менные реакции перестраиваются с аэробного на анаэробный путь утилизации глюкозы и основным становится гликолитический путь, что приводит к накоплению молочной кислоты [13].

Выявленное значительное увеличение концентрации молочной кислоты как в скелетной, так сердечной мышце у животных с гиперхолестеринемией (I группа), согласно данным литературы, приводит к закислению среды, накоплению кининов и активации защитно-приспособительного процесса (воспаления в тканях) [15].

Согласно данным литературы, уже двухнедельная ГХ характеризуется манифестацией дистрофических процессов в клетках, которые проявляются набуханием митохондрий, нарушением поперечно-полосатой исчерченности [16]. Выявленные метаболические изменения отражают структурные нарушения и свидетельствуют о формировании гипоксии, нарушении вовлечения промежуточных узловых метаболитов в общие пути окисления. Учитывая особенности метаболизма мышечной ткани и миокарда, необходимо отметить, что лактоацидоз способствует сдвигу креатинкиназной реакции вправо и усилению распада креатинфосфата, что способствует усугублению нарушения биоэнергетики миоцитов.

В литературе имеются достаточно неоднозначные данные о влиянии статинов на энергетический обмен в органах-мишенях. В обзоре, представленном Broniarek I., Jarmuszkievicz W. (2016), приводятся данные, что токсическое действие на митохондрии оказывают симвастатин и ловастатин (гидрофобные статины), тогда как аторвастатин и правастатин (гидрофильные статины) такими эффектами не обладают [17]. В тоже время Лакомкин В.Л. и соавт. приводят данные, что введение аторвастатина в эксперименте способствовало снижению сократительной активности миокарда и нарушало процессы антиоксидантной защиты у крыс [18].

После введения симвастатина (II группа) в миокарде и скелетных мышцах было выявлено снижение уровня пирувата и в сердечной мышце показатель приблизился к таковому у контрольной группы. Также было выявлено синхронное снижение уровня молочной кислоты как в скелетных мышцах, так и в миокарде относительно I группы, это позволяет предположить, что ингибирование ГМГ-КоА редуктазы, сопровождающееся снижением синтеза эндогенного холестерина, способствовало нивелированию гиперметаболизма глюкозы. Относительно группы контроля уровень молочной кислоты оставался повышенным. Можно полагать, что сохраняющийся лактоацидоз оказывает дизрегуляторное влияние на активность большинства регуляторных ферментов

[19,20]. В то же время, согласно данным литературы, повышение уровня лактата в условиях острого стресса, обусловленного введением высокой дозы симвастатина, что можно интерпретировать, как фактор метаболического перепрограммирования организма, который существенно уменьшает потребление кислорода и оптимизирует продукцию энергии в процессе митохондриального окислительного фосфорилирования [21].

При анализе электрофореграмм животных исследуемых групп можно сделать следующие выводы. Выявленное увеличение фракции протеолитического фрагмента T2 в скелетной мускулатуре и миокарде крыс, получавших симвастатин, вероятно обусловлено активацией протеолиза интактного титина кальций-зависимыми кальпаинами.

Кроме того, было выявлено существенное снижение  $N_2A$ ,  $N_2B$ , NT-изоформ, обусловленное введением симвастатина, как в сердечной, так и в скелетной мускулатуре.

Исследования, проведенные Грицыной Ю.В. и соавт., доказывают, что именно снижение NT-изоформ титина играет значительную роль в нарушении сократительной способности мышц [22]. А практически полное отсутствие небулина на электрофореграмме в скелетных мышцах животных данной группы лишь усугубляет ситуацию, так как данный белок не выполняет своих функций: стабилизации тонких нитей и регуляции взаимодействия актина и миозина. Также можно предположить, что выявленный

на электрофореграмме протеолитический фрагмент вероятно, является продуктом протеолиза высокомолекулярных белков [23].

В более ранних исследованиях в биоптатах мышечной ткани крыс с экспериментальной ГХ после введения симвастатина было выявлено нарушение упорядоченного расположения клеток, наличие гипотрофированных клеток с узкими веретеновидными ядрами, отсутствие поперечно-полосатой исчерченности, наличие сильно просветлённых участков (снижение количества миофибрилл и миоглобина) [24].

## Заключение

Таким образом, проведённое нами сравнительное исследование показывает, что миокард наряду со скелетной мускулатурой является органом-мишенью токсического действия статинов, что необходимо учитывать при назначении агрессивных доз гидрофобных лекарственных средств этой группы. Полученные данные ставят вопрос о включении в схемы терапии лекарственных средств, обеспечивающих метаболическую поддержку мышечной ткани и миокарда при длительном приёме статинов.

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

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

## Список литературы

1. Гуревич В.С., Козиолова Н.А., Ежов М.В., Сергиенко И.В., Алиева А.С., Вавилова Т.В., и др. Нерешенные проблемы дислипидемии и резидуального сердечно-сосудистого риска. Атеросклероз и дислипидемии. 2022;1(46):31–39. doi: 10.34687/2219-8202.JAD.2022.01.0003
2. Дзгукоев С.Г., Гармаш О.Ю., Дзгукоева Ф.С. Патогенетическое обоснование применения ингибитора 3-гидрокси-3-метилглутарил-коэнзима А редуктазы и антиоксиданта коэнзима Q10 в лечении и профилактике сердечно-сосудистой патологии. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2021;20 (6):127–133. doi:10.15829/1728-8800-2021-2793.
3. Colhoun H.M., Betteridge D.J., Durrington P.N., Hitman G.A., Neil H.A., Livingstone S.J., et al. Primary prevention of cardiovascular disease with atorvastatin in type 2 diabetes in the Collaborative Atorvastatin Diabetes Study (CARDS): multicentre randomised placebo-controlled trial. *Lancet*. 2004;364 (9435):685–96. doi: 10.1016 / S0140-6736 (04)16895-5
4. Зыков М.В. Проблема безопасности липидснижающей терапии. Кардиология. 2019;59(55):13–26. doi: 10.18087/cardio.2505
5. Okuyama H., Langsjoen P.H., Hamazaki T., Ogushi Y., Hama R., Kobayashi T., et al. Statins stimulate atherosclerosis and heart failure: pharmacological mechanisms. *Expert Rev Clin Pharmacol*. 2015;8(2):189–199. doi: 10.1586/17512433.2015.1011125.
6. Микашинович З.И., Белоусова Е.С., Семенец И.А., Ромашенко А.В., Кантария А.В., патент на изобретение №2733693, РФ, G09B 23/28, 2020. eLIBRARY ID: 44701732
7. Микашинович З.И., Белоусова Е.С., Саркисян О.Г., Вихлянцева И.М., Виноградова Е.В., патент РФ на изобретение №2632624, РФ, G09B 23/28, 2017. eLIBRARY ID: 38271454
8. Камышников В.С. Справочник по клинико-биохимическим исследованиям и лабораторной диагностике. 2-е изд., перераб. и доп. М.: МЕДпресс-информ. 2004:911.
9. Данилова Л.А., Башарина О.Б., Красникова Е.Н., Литвиненко Л.А., и др. Справочник по лабораторным исследованиям. СПб.: Питер. 2003:733.
10. Tatsumi R, Hattori A, Detection of giant myofibrillar proteins connectin and nebulin by electrophoresis in 2 % polyacrylamide slab gels strengthened with agarose. *Anal. Biochem*. 1995; 224(1):28–31. doi: 10.1006/abio.1995.1004
11. Vikhlyantsev IM, Podlubnaya ZA. Nuances of electrophoresis study of titin/connectin. *Biophys Rev*, 2017; 9(3):189–199. doi: 10.1007/ s12551-017-0266-6
12. ОФС.1.2.1.0023.15 «Электрофорез в полиакриламидном геле». Государственная Фармакопея Российской Федерации. XIV изд. Т.1.М.; 2018. С.650–668.
13. Устьянцева И.М., Хохлова О.И. Новые представления о роли лактата при шоке (обзор литературы). Политравма. 2009;2:70–73. eLIBRARY ID: 12849391



14. Микашинович З.И., Белоусова Е.С., Саркисян О.Г. Нарушение энергозависимых процессов в мышечной ткани как один из патогенетических механизмов статиновой миопатии. Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. 2016;162(10):426-429. eLIBRARY ID: 26737499
15. Колотьева Н.А., Потехина В.И., Горбачева И.В., Козлов А.В. Лактат: есть ли тупик метаболизма? Наука молодых (Eruditio juvenum) 2016;1:28-32. eLIBRARY ID: 25738143
16. Благодаров В.Н., Данилишина М.В., Лагода Н.Н., Рудницкая О.Г., Иванова М.Д. цитохимические аспекты энергетического дефицита миокарда в условиях атерогенной дислипидемии. Світ медицини та біології. 2011;7(4):20-23.
17. Broniarek I., Jarmuszkiewicz W. Statins and mitochondria. *Postepy Biochemii*. 2016;62(2):77-84. PMID: 28132458
18. Лакомкин В.Л., Капелько В.И., Ланкин В.З., Коновалова Г.Г. Каминный А.И. Влияние ингибитора  $\beta$ -гидрокси- $\beta$ -метилглутарил коэнзим А-редуктазы аторвастатина на сократимость изолированного сердца крыс в норме и при окислительном стрессе. Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. 2007;143 (4):383-385. doi: 10.1007/s10517-007-0142-7.
19. Минигалин А.Д., Шумаков А.Р., Баранова Т.И., Данилова .А., Калинин М.И., Морозов В.И. Срочные и отдаленные биохимические и физиологические эффекты предельной силовой нагрузки. Физиология человека. 2011; 37(2):86-91. eLIBRARY ID: 16311535.
20. Huang J., Du J., Lin W., Long Z., Zhang N., Huang X., et al. Regulation of lactate production through p53/ $\beta$ -enolase axis contributes to statin-associated muscle symptoms. *EBioMedicine*. 2019;45:251-260. doi: 10.1016/j.ebiom.2019.06.003
21. Чепур С.В., Плужников Н.Н., Чубарь О.В., Фатеев И.В., Бакулина Л.С., Литвиненко И.В. и др. Молочная кислота: динамика представлений о биологии лактата. Успехи современной биологии. 2021; 141(3):227-247. doi: 10.31857/S0042132421030042
22. Грицына Ю.В., Салмов Н.Н., Вихлянцева И.М., Уланова А.Д., Шарапов М.Г., Теплова В.В. и др. Изменение экспрессии гена и содержания тайтина (коннектина) в поперечно-полосатых мышцах хронически алкоголизированных крыс. Молекулярная биология. 2013; 47(6): 996-1003. doi: 10.1134/s0026893313060058.
23. Вихлянцева И.М., Подлубная З.А. Изоформный состав тайтина в мышцах при патологических процессах. Биофизика. 2008;53(6):1058-1065. doi: 10.1134/s0006350908060237
24. Белоусова Е.С., Микашинович З.И., Саркисян О.Г., Мажугин В.Ю. Морфо-молекулярные изменения в мышечной ткани крыс после длительного введения симвастатина. Международный журнал прикладных и экспериментальных исследований. 2017;9:96-100. eLIBRARY ID: 30056219

#### Информация об авторах

**Белоусова Елена Сергеевна**, к.б.н., доцент, заведующая кафедрой фармацевтической химии и фармакогнозии, ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения России, г. Ростов-на-Дону, Россия, <https://orcid.org/0000-0001-8703-4032>, e-mail: [belousova\\_es@rostgmu.ru](mailto:belousova_es@rostgmu.ru).

**Микашинович Зоя Ивановна**, д.б.н., профессор, профессор кафедры общей и клинической биохимии №1, ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения России, г. Ростов-на-Дону, Россия, <http://orcid.org/0000-0001-9906-8248>, e-mail: [mikashinovich@gmail.com](mailto:mikashinovich@gmail.com).

**Виноградова Елена Викторовна**, к.м.н., доцент кафедры фармацевтической химии и фармакогнозии, ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения России, г. Ростов-на-Дону, Россия, <https://orcid.org/0000-0002-1428-4839>, e-mail: [mod8792@mail.ru](mailto:mod8792@mail.ru).

**Лосева Татьяна Дмитриевна**, к.м.н., доцент кафедры химии подготовительного факультета по обучению иностранных граждан, ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения России, г. Ростов-на-Дону, Россия, <https://orcid.org/0009-0004-3245-395X>, e-mail: [friends\\_81@mail.ru](mailto:friends_81@mail.ru).

#### Information about the authors

**Elena S. Belousova**, Cand. Sci. (Bio), Associate Professor, Head of the Department of Pharmaceutical Chemistry and Pharmacognosy, Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia, <https://orcid.org/0000-0001-8703-4032>, e-mail: [belousova\\_es@rostgmu.ru](mailto:belousova_es@rostgmu.ru).

**Zoya I. Mikashinovich**, Dr. Sci. (Bio), Professor, Professor of the Department of General and Clinical Biochemistry № 1, Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia, <http://orcid.org/0000-0001-9906-8248>, e-mail: [mikashinovich@gmail.com](mailto:mikashinovich@gmail.com).

**Elena V. Vinogradova**, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Pharmaceutical Chemistry and Pharmacognosy, Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia, <https://orcid.org/0000-0002-1428-4839>, e-mail: [mod8792@mail.ru](mailto:mod8792@mail.ru).

**Tatyana D. Loseva**, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Chemistry of the Preparatory Faculty for the Education of Foreign Citizens, Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia, <https://orcid.org/0009-0004-3245-395X>, e-mail: [friends\\_81@mail.ru](mailto:friends_81@mail.ru).

Получено / Received: 20.03.2023

Принято к печати / Accepted: 26.05.2023

## ОСОБЕННОСТИ КОРОНАРНОЙ КАЛЬЦИФИКАЦИИ У ПАЦИЕНТОВ, ПОЛУЧАЮЩИХ ЗАМЕСТИТЕЛЬНУЮ ПОЧЕЧНУЮ ТЕРАПИЮ ПРОГРАММНЫМ ГЕМОДИАЛИЗОМ

В.С. Соснина, Ж.Г. Симонова

ФГБОУ ВО Кировский государственный медицинский университет Минздрава России, Киров, Россия

**Цель:** изучить особенности коронарной кальцификации у пациентов с хронической болезнью почек, получающих заместительную почечную терапию программным гемодиализом. **Материалы и методы:** в процессе открытого клинического исследования сформирована группа пациентов ( $n=43$ ) с терминальной стадией хронической болезни почек (23 женщины и 20 мужчин). Средний возраст пациентов составил  $54\pm 13$  лет, медиана стажа диализной терапии — 11 [6; 16] месяцев. Все пациенты получали заместительную почечную терапию программным гемодиализом. Процедуры проводили на аппаратах «искусственная почка» по стандартной схеме 3 раза в неделю по 4 часа. Пациентам проведено традиционное клиничко-лабораторное обследование. У всех пациентов была оценена степень кальцификации коронарных артерий методом мультиспиральной компьютерной томографии. По шкале Агатстона проведена оценка тяжести коронарной кальцификации с учетом плотности и площади отложения кальция. **Результаты:** по результатам мультиспиральной компьютерной томографии для определения степени кальцификации коронарных артерий нами установлено, что у 48% пациентов определялся низкий и минимальный кальциноз, у 16% — незначительная кальцификация, у 36% — умеренная и выраженная кальцификация. При сравнении лабораторных показателей в группах пациентов с различной кальцификацией коронарных артерий у пациентов с незначительной, умеренной и выраженной кальцификацией уровень неорганического фосфора ( $1,64\pm 0,07$  ммоль/л) оказался значимо выше, чем у пациентов с минимальным и низким кальцинозом ( $1,35\pm 0,12$  ммоль/л) ( $p=0,04$ ). Установлена выраженная прямая корреляционная зависимость между возрастом и показателем кальциевого индекса ( $r=0,52$ ,  $p=0,0011$ ). При увеличении стажа диализа отмечается увеличение кальциевого индекса ( $r=0,14$ ;  $p=0,045$ ). **Заключение:** у 52 % пациентов с терминальной стадией хронической болезни почек, получающих заместительную почечную терапию программным гемодиализом, по результатам мультиспиральной компьютерной томографии коронарных артерий определяется коронарная кальцификация. Пациенты с незначительным, умеренным и выраженным кальцинозом коронарных артерий имеют значимо более выраженный уровень сывороточного фосфора в сравнении с пациентами с минимальным и низким кальцинозом ( $p<0,05$ ). При этом возраст пациентов и стаж диализной терапии оказывают влияние на выраженность коронарного кальциноза.

**Ключевые слова:** коронарная кальцификация, кальциевый индекс, хроническая болезнь почек, программный гемодиализ.

**Для цитирования:** Соснина В.С., Симонова Ж.Г. Особенности коронарной кальцификации у пациентов, получающих заместительную почечную терапию программным гемодиализом. *Южно-Российский журнал терапевтической практики*. 2023;4(2):87-94. DOI: 10.21886/2712-8156-2023-4-2-87-94

**Контактное лицо:** Соснина Валентина Сергеевна, sosnina@mail.ru

## FEATURES OF CORONARY CALCIFICATION IN PATIENTS RECEIVING RENAL REPLACEMENT THERAPY WITH PROGRAM HEMODIALYSIS

V.S. Sosnina, J.G. Simonova

Kirov State Medical University, Kirov, Russia

**Objective:** to study the features of coronary calcification in patients with chronic kidney disease receiving renal replacement therapy with program hemodialysis. **Materials and methods:** in the process of an open clinical trial, a group of patients ( $n = 43$ ) with end-stage chronic kidney disease (23 women and 20 men) was formed. The average age of patients was  $54\pm 13$  years, the median length of dialysis therapy was 11 [6; 16] months. All patients received renal replacement therapy with program hemodialysis. The procedures were carried out on artificial kidney devices according to the standard scheme 3 times a week for 4 hours. Patients underwent traditional clinical and laboratory examination. All patients were assessed for

coronary calcification by multispiral computed tomography. On the Agatston scale, the severity of coronary calcification was assessed taking into account the density and area of calcium deposition. **Results:** on the results of multispiral computed tomography to determine the degree of calcification of the coronary arteries, we found that 48% of patients had low and minimal calcification, 16% — insignificant calcification, 36% — measured and pronounced calcification. When comparing laboratory parameters in the groups of patients with different calcification of the coronary arteries, the level of inorganic phosphorus ( $1,64 \pm 0,07$  mmol/L) was significantly higher in patients with insignificant, moderate and severe calcification than in patients with minimal and low calcinosis ( $1,35 \pm 0,12$  mmol/L) ( $p=0,04$ ). There was a pronounced direct correlation between age and calcium index ( $r=0,52$ ,  $p=0,0011$ ). With an increase in dialysis experience, an increase in calcium index is noted ( $r=0,14$ ;  $p=0,045$ ). **Conclusion:** in 52% of patients with end-stage chronic kidney disease receiving renal replacement therapy with program hemodialysis, coronary calcification is determined from the results of multispiral computed tomography of the coronary arteries. Patients with moderate to severe coronary calcinosis have significantly higher levels of serum phosphorus compared to patients with minimal to low calcinosis. At the same time, the age of patients and the length of dialysis therapy affect the severity of coronary calcinosis

**Keywords:** coronary calcification, calcium index, chronic kidney disease, program hemodialysis.

**For citation:** Sosnina V.S., Simonova J.G. Features of coronary calcification in patients receiving renal replacement therapy with program hemodialysis. *South Russian Journal of Therapeutic Practice*. 2023;4(2):87-94. DOI: 10.21886/2712-8156-2023-4-2-87-94

**Corresponding author:** Valentina S. Sosnina, sosnina@mail.ru

## Введение

На сегодняшний день количество пациентов с ХБП, получающих лечение гемодиализом, составляет более 1,2 млн человек в мире, и это количество увеличивается со скоростью около 7% в год, что связано как с прогрессом в технологиях диализа, так и с ростом заболеваемости ХБП [1]. Распространённость ХБП сопоставима с такими социально значимыми заболеваниями, как гипертоническая болезнь и СД, а также с ожирением и метаболическим синдромом [2]. Глобальная распространённость в общей популяции по результатам метаанализа крупных когортных исследований составила в среднем 13,4% [3]. У пациентов с ХБП вероятность развития сердечно-сосудистых событий выше, чем вероятность прогрессирования до терминальной ХПН, у них хуже прогноз, выше летальность после острого инфаркта миокарда (ИМ) и выше риск рецидива ИМ, сердечной недостаточности и внезапной сердечной смерти [4]. Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) при терминальной почечной недостаточности возникают в среднем в 20–35 раз чаще, чем в общей популяции, и показатели кардиоваскулярной летальности в группах, сопоставимых по полу и возрасту, многократно превышают таковые в общей популяции [5].

Кальцификация сосудов и сердца представляет серьёзную проблему для диализных пациентов и приводит к сердечной недостаточности, ишемической болезни сердца и смерти. По литературным данным, у пациентов с ХБП кальцификация сосудов начинается на 10–20 лет раньше, чем в общей популяции, а у гемодиализных (ГД) пациентов, включая лиц молодого возраста, кальцификация выявляется в 40–92% случаев [6,7,8].

Сосудистая кальцификация — это сложный процесс, который имеет общие механизмы с

нормальной кальцификацией костей, включая экспрессию основных проостеогенных факторов, таких как остеокальцин (Ок), остеопротегерин (ОпГ), остеоопонтин (Оп) и костные морфогенетические белки (ВМР)-2 и 4. Исследования показывают, что компонентами сосудистой кальцификации являются соли кальция, фосфаты, Оп, остеоонектин, ОпГ, Ок, коллаген 1-го типа и другие соединения, характерные для костной ткани [9–13].

Кальцификация проявляется как тонкая, зернистая плотность, очерчивающая часть заполненной кровью артерии, дающая рентгенографическое изображение в виде трубки из-за отложения кальция в средней и внутренней эластичных оболочках артерии. Кальцификация может также встречаться в атеросклеротических бляшках в интима крупных сосудов, рентгенографические проявления которой представлены в виде дискретных, беспорядочных затемнений.

Атеросклероз и кальциноз артерий — взаимосвязанные патологические процессы, протекающие синхронно. Считается, что атерогенез на всех этапах в той или иной форме сопровождается нарушениями фосфорно-кальциевого обмена и отложением депозитов кальция внутри атеросклеротической бляшки либо в медию артерии [14].

Распространённость артериальной кальцификации у диализных больных варьируется от 3 до 83%. В исследованиях, в которых изучалась частота кальцификации сосудов и клапанов сердца более чем у 4 тыс. пациентов с различными стадиями ХБП (у большинства диализная стадия ХПН), у взрослых пациентов, получавших лечение диализом, частота кальцификации КА составила 51–93%, а частота кальцификации клапанов сердца — 20–47% [15]. Таким образом, сосудистая кальцификация у пациентов на про-

Таблица 1

**Клиническая характеристика пациентов, получающих заместительную почечную терапию программным гемодиализом**

| Показатель                                | N=43                    |        |
|-------------------------------------------|-------------------------|--------|
|                                           | Абс. (%)                |        |
| Пол                                       | м                       | 20(47) |
|                                           | ж                       | 23(53) |
|                                           | M±SD                    |        |
| Возраст (лет)                             | 54±13                   |        |
|                                           | M <sub>e</sub> [Q1; Q3] |        |
| Стаж диализной терапии (мес)              | 11 [6;16]               |        |
|                                           | Абс. (%)                |        |
| Хронический гломерулонефрит               | 14(32)                  |        |
| Сахарный диабет 1 тип                     | 7(16)                   |        |
| Сахарный диабет 2 тип                     | 8(19)                   |        |
| Поликистоз почек                          | 6(13)                   |        |
| Системный амилоидоз                       | 4(10)                   |        |
| Системный васкулит                        | 2(5)                    |        |
| Врождённые аномалии мочевыводящей системы | 2(5)                    |        |

граммном гемодиализе прогрессирует и является независимым предиктором сердечно-сосудистой и общей смертности.

**Цель исследования** — изучить особенности коронарной кальцификации у пациентов с хронической болезнью почек, получающих заместительную почечную терапию программным гемодиализом.

**Материалы и методы**

В процессе открытого клинического исследования сформирована группа пациентов (n=43) с терминальной стадией хронической болезни почек (ХБП), из них 23 женщины и 20 мужчин. Средний возраст пациентов составил 54±13 лет. Медиана стажа диализной терапии — 11 [6;16] месяцев. Основные заболевания, которые привели к терминальной почечной недостаточности следующие: хронический гломерулонефрит (32%), сахарный диабетом 1 и 2 типа (16% и 19% соответственно), поликистоз почек (13%), системный амилоидоз (10%), системный васкулит (5%), врожденные аномалии мочевыводящей системы (5%) (табл. 1). Среди сопутствующих заболеваний — гипертоническая болезнь, ишемическая болезнь сердца, хроническая сердечная недостаточность, хронический пиелонефрит, бронхиальная астма, ревматоидный артрит. Пациенты получали нефропротективную, гипотензивную, гипогликемическую терапию в

зависимости от основного заболевания, также проводилась терапия сопутствующих заболеваний и осложнений ХБП: антиангинальная, глюкокортикостероидная, противоанемическая, терапия минерально-костных нарушений, терапия метаболических и гомеостатических нарушений, гастропротективная, гиполипидемическая (если до инициации диализа была рекомендована).

Все пациенты получали терапию программным гемодиализом на базе КОГБУЗ «Кировская областная клиническая больница». Процедуры проводили на аппаратах «искусственная почка» по стандартной схеме 3 раза в неделю по 4 часа. Все пациенты письменно подтвердили добровольное согласие на участие в исследовании. Критерии включения: 1) пациенты с терминальной стадией хронической болезни почек (ХБП), получающие заместительную почечную терапию программным гемодиализом; 2) возраст старше 18 лет; 3) согласие пациента на участие в исследовании. Критерии исключения: 1) подтвержденные онкологические заболевания, 2) тяжёлые сопутствующие патологии в стадии декомпенсации. Исследование одобрено локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО Кировский ГМУ, не ущемляло права, не подвергало опасности пациентов, было выполнено в соответствии с требованиями биомедицинской этики, предъявляемыми Хельсинской Декларацией Всемирной медицинской ассоциации (2000), и



Таблица 2

### Количественная оценка показателя Агатстона

| Показатель Агатстона                   | Риск развития ИБС                                                                      | Рекомендации                                                                                                                                                 |
|----------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 0<br>Очень низкий                      | Минимальный                                                                            | Общие профилактические мероприятия                                                                                                                           |
| 1–10<br>Низкий                         | Развитие ИБС маловероятно                                                              | Общие профилактические мероприятия                                                                                                                           |
| 11–100<br>Незначительная кальцификация | Значимая ИБС очень сомнительна<br>Возможны минимальные стенозы коронарных артерий (КА) | Исключение факторов риска                                                                                                                                    |
| 101–400<br>Умеренная кальцификация     | Высокий<br>Вероятны гемодинамически незначимые стенозы КА                              | Исключение факторов риска, кардиологическое дообследование                                                                                                   |
| Более 400<br>Выраженная кальцификация  | Очень высокий<br>Высокая вероятность гемодинамически значимых стенозов                 | Исключение факторов риска.<br>Необходимы дополнительные исследования для выявления ишемии миокарда (стресс-ЭКГ, стресс-эхо, коронарография по необходимости) |

стандартами надлежащей клинической практики (Good Clinical Practice). Для диагностики и количественной оценки коронарной кальцификации использовали мультиспиральную компьютерную томографию, обладающую высокой чувствительностью и специфичностью. Данная методика количественной оценки коронарной кальцификации неинвазивна и без контрастной нагрузки на пациента позволяет определить объём кальцинированного участка, его эквивалентную гидроксипатиту кальция массу и рассчитать кальциевый индекс (КИ) для каждой коронарной артерии [16]. По шкале Агатстона проведена оценка тяжести коронарной кальцификации с учетом плотности и площади отложения кальция (табл. 2). В зависимости от полученных значений общего КИ коронарных артерий выделяют 4 степени: минимального (1–10), незначительного (11–100), умеренного (101–400) и выраженного (>400) кальциноза.

Также всем пациентам проведено традиционное клинико-лабораторное обследование.

Статистическую обработку полученных результатов проводили методами параметрической и непараметрической статистики. Для каждой выборки проверяли гипотезу о нормальности распределения по Колмогорову-Смирнову, Шапиро-Уилку. Все данные представлены как средние значения и их стандартные отклонения ( $M \pm SD$ ) для нормального распределения, в виде медианы ( $M_e$ ) и межквартильного размаха между 25-м и 75-м процентилем ( $Q_1$ ;  $Q_3$ ) для непараметрического распределения. Сравнение количественных данных между двумя группами при нормальном распределении выполнено с помо-

щью параметрического t-критерия Стьюдента, при распределении отличным от нормального — непараметрического U-критерия Манна-Уитни. Статистическая значимость корреляционных зависимостей выборочных данных оценивалась с помощью ранговой корреляции Спирмена при помощи коэффициента парной корреляции ( $r$ ). Качественные признаки представлены относительными величинами. Статистическая обработка выполнена с помощью статистических программ StatTech v. 3.0.9 (разработчик — ООО «Статтех», Россия), пакета прикладных программ STATISTICA v. 10 (StatSoft Inc, США) и Microsoft Excel 2007.

### Результаты

Основные лабораторные показатели пациентов сформированной нами группы представлены в таблице 3.

Для пациентов оказались характерны анемия лёгкой степени тяжести, дислипидемия. Средние показатели общего и ионизированного кальция, общего белка находились в пределах целевых значений. Уровень азотемии соответствовал терминальной ХПН.

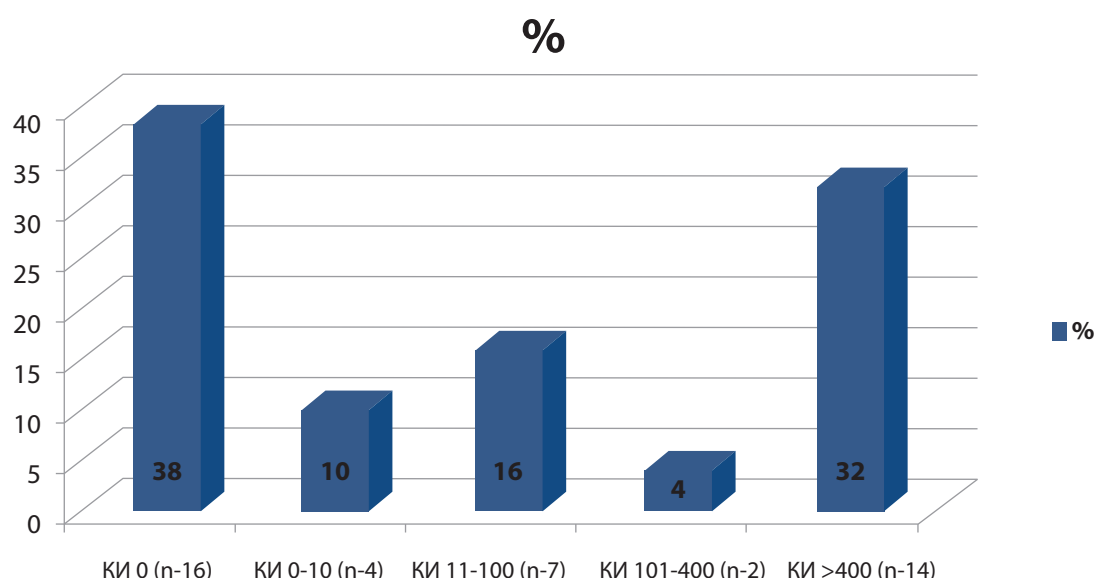
При проведении мультиспиральной компьютерной томографии для определения степени кальцификации коронарных артерий были получены следующие результаты.

Медиана кальциевого индекса у пациентов, находящихся на заместительной почечной терапии программным гемодиализом, составила 12

Таблица 3

**Характеристика лабораторных показателей пациентов  
на программном гемодиализе (n=43)**

| Показатель                                   | Величина             |
|----------------------------------------------|----------------------|
| Гемоглобин, г/л (M±SD)                       | 109,55±11,17         |
| Кальций общий до ГД, ммоль/л (M±SD)          | 2,18±0,14            |
| Кальций ионизированный до ГД, ммоль/л (M±SD) | 1,18±0,09            |
| Фосфор неорганический до ГД, ммоль/л (M±SD)  | 1,49±0,10            |
| ПТГ до ГД, пг/мл (Me [Q1; Q3])               | 222,8 [136,4; 459,6] |
| Белок общий, г/л (M±SD)                      | 64,5±4,90            |
| ХС ЛНП, ммоль/л (M±SD)                       | 2,86±0,99            |
| ХС ЛВП, ммоль/л (M±SD)                       | 1,13±0,32            |
| ТГ, ммоль/л (M±SD)                           | 1,78±0,74            |
| СОЭ (метод Вестергрен), мм/час (M±SD)        | 27±19                |
| Мочевина до ГД, ммоль/л (M±SD)               | 18,6±5,34            |
| Креатинин до ГД, ммоль/л (M±SD)              | 583±150              |

**Рисунок 1. Распределение пациентов, получающих заместительную почечную терапию программным гемодиализом, в зависимости от кальциевого индекса**

[0;440]. У 48% (n=20) пациентов по результатам МС КТ определён низкий и минимальный кальциноз. У 16% (n=7) пациентов выявлена незначительная кальцификация, у 36% (n=16) — умеренная и выраженная кальцификация, что говорит о высоком риске развития ИБС (рис. 1).

При оценке основных лабораторных показателей с учетом тяжести коронарной кальцификации были получены следующие результаты (табл. 4).

В обеих группах наблюдалась анемия лёгкой степени тяжести, увеличение паратиреоидного

гормона, дислипидемия. Уровни общего белка укладывались в целевые значения. В группе пациентов с незначительным, умеренным и выраженным кальцинозом средний уровень сывороточного фосфора ( $1,64 \pm 0,07$  ммоль/л) оказался значительно выше, чем у пациентов с минимальным и низким кальцинозом ( $1,35 \pm 0,12$  ммоль/л) ( $p=0,04$ ). При этом у пациентов с минимальным и низким кальцинозом показатели общего кальция и ионизированного кальция были ниже целевых значений.

Нами установлена выраженная прямая кор-

Таблица 4

**Сравнительная характеристика лабораторных показателей у пациентов на программном гемодиализе с учетом кальциевого индекса (КИ)**

| Показатели (M±SD)                       | Низкий, минимальный кальциноз, КИ=0-10 (n=20) | Незначительный, умеренный, выраженный кальциноз КИ=11-400 (n=23) | p    |
|-----------------------------------------|-----------------------------------------------|------------------------------------------------------------------|------|
| Гемоглобин, г/л                         | 106±8                                         | 112±13                                                           | 0,70 |
| Кальций общий (до ГД), ммоль/л          | 2,13±0,16                                     | 2,22±0,1                                                         | 0,64 |
| Кальций ионизированный (до ГД), ммоль/л | 1,12±0,09                                     | 1,21±0,09                                                        | 0,48 |
| Фосфор неорганический (до ГД), ммоль/л  | 1,35±0,12                                     | 1,64±0,07                                                        | 0,04 |
| ПТГ (до ГД), пг/мл                      | 373±413                                       | 362±353                                                          | 0,98 |
| Белок общий, г/л                        | 62,60±5,2                                     | 66±4,3                                                           | 0,62 |
| ХС ЛНП, ммоль/л                         | 2,94±1,34                                     | 2,82±0,64                                                        | 0,94 |
| ХС ЛВП-холестерол, ммоль/л              | 1,28±0,33                                     | 1,03±0,29                                                        | 0,57 |
| ТГ, ммоль/л                             | 1,82±0,90                                     | 1,77±0,64                                                        | 0,96 |
| СОЭ (метод Вестергрена), мм/час.        | 25±19                                         | 32±19                                                            | 0,80 |
| Мочевина до ГД, ммоль/л                 | 16±4                                          | 20±5                                                             | 0,54 |
| Креатинин до ГД, ммоль/л                | 567±102                                       | 583±184                                                          | 0,94 |

**Примечание:** p — уровень статистической значимости различий между группами.

реляционная зависимость между возрастом и показателем кальциевого индекса ( $r=0,52$ ,  $p=0,0011$ ). При увеличении возраста кальциевый индекс возрастает. Более того при оценке стажа диализной терапии и кальциевого индекса также выявлена корреляционная связь. При увеличении стажа диализа отмечается увеличение кальциевого индекса ( $r=0,14$ ;  $p=0,045$ ).

### Обсуждение

Кардиоваскулярная патология является ведущей причиной летальных исходов у пациентов, получающих заместительную почечную терапию программным гемодиализом. Проблема кальциноза коронарных артерий у пациентов диализной популяции в настоящее время заслуживает большого внимания и изучения.

В нашем исследовании при оценке коронарной кальцификации методом МС КТ у 52% пациентов выявлен коронарный кальциноз различной степени выраженности, то есть больше чем у половины обследованных пациентов. Причём у значительной части этих пациентов (32%) наблюдается выраженная кальцификация, что свидетельствует о выраженном атеросклерозе с

высокой вероятностью гемодинамически значимых стенозов.

В современной литературе имеются данные об изолированном влиянии фосфата у пациентов с терминальной ХПН на прогрессирование кардиоваскулярной кальцификации [17]. Исследуя особенности фосфорно-кальциевого статуса у пациентов, находящихся на программном гемодиализе, мы также установили влияние повышенного уровня фосфора на развитие кальциноза. По результатам проведенного статистического анализа выявлено, что пациенты с незначительным, умеренным и выраженным кальцинозом имеют уровень неорганического фосфора выше целевого.

В целом распространённость артериальной кальцификации увеличивается с продолжительностью лечения диализом. В исследовании, включавшем 135 больных, результаты которого опубликованы в 1977 г., распространённость сосудистой кальцификации увеличилась с 27% у тех, кто лечился менее 1 года, до 83% — у больных, леченных диализом более 8 лет [15]. В нашем исследовании эта связь также была подтверждена.

Проблема коронарной кальцификации у пациентов на программном гемодиализе очень актуальна. Необходимо изучать особенности коро-

нарной кальцификации, разрабатывать новые терапевтические стратегии, направленные на раннее выявление и соответствующее лечение данной патологии. Это позволит повысить качество жизни пациентов на программном гемодиализе и снизит летальность.

Метод МС КТ оценивает риск сердечно-сосудистых осложнений и может использоваться в качестве скрининга уровня кальцификации у пациентов, находящихся на программном гемодиализе. Он позволяет своевременно выявлять пациентов с коронарной кальцификацией, классифицировать их категорию сердечно-сосудистого риска и проводить соответствующую терапию.

Пациенты с незначительным, умеренным и выраженным кальцинозом коронарных артерий имеют значимо более выраженный уровень сывороточного фосфора ( $1,64 \pm 0,07$  ммоль/л) в сравнении с пациентами с минимальным и низким кальцинозом ( $1,35 \pm 0,12$  ммоль/л) ( $p=0,04$ ). Поэтому необходимо стремиться к целевым значениям фосфатемии у пациентов на программном гемодиализе. Самым эффективным и безопасным способом снижения фосфатемии на сегодняшний день является диета. При назначении фосфороснижающей терапии необходимо отказаться от кальций-содержащих фосфатбиндеров, которые способствуют кальцификации.

Кроме того, мы выявили, что с увеличением возраста кальциевый индекс возрастает и, соответственно, увеличивается риск развития ИБС.

Согласно результатам нашего исследования стаж диализной терапии также оказывает влияние на выраженность коронарного кальциноза. Поэтому пациентам с увеличением возраста и стажа диализной терапии следует определять кальциевый индекс в динамике, что обеспечит дополнительную стратификацию сердечно-сосудистого риска и своевременную коррекцию терапии.

## Заключение

У 52% пациентов с терминальной стадией хронической болезни почек, получающих заместительную почечную терапию программным гемодиализом, по результатам мультиспиральной компьютерной томографии коронарных артерий определяется сосудистая кальцификация. Пациенты с незначительным, умеренным и выраженным кальцинозом коронарных артерий имеют значимо более выраженный уровень сывороточного фосфора в сравнении с пациентами с минимальным и низким кальцинозом ( $p<0,05$ ). При этом возраст пациентов и стаж диализной терапии оказывают влияние на выраженность коронарного кальциноза.

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

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

## Список литературы

1. Zylbeari L, Bexheti Z, Zylbeari G, Dika-Haxhirexha F, Haxhirexha K. Frequency of Gastrointestinal Diseases in Patients with End-Stage Renal Disease Treated with Long Term Dialysis. *Albanian Journal of Trauma and Emergency Surgery*. 2018;2(2):105-112. doi: 10.32391/ajtes.v2i2.7
2. Смирнов А.В., Шилов Е.М., Добронравов В.А., Каюков И.Г., Бобкова И.Н., Швецов М.Ю. и др. Национальные рекомендации. Хроническая болезнь почек: основные принципы скрининга, диагностики, профилактики и подходы к лечению. *Нефрология*. 2012;16(1):89-115. eLIBRARY ID: 17661945
3. Hill NR, Fatoba ST, Oke JL, Hirst JA, O'Callaghan CA, Lasserson DS, et al. Global Prevalence of Chronic Kidney Disease - A Systematic Review and Meta-Analysis. *PLoS One*. 2016;11(7):e0158765. doi: 10.1371/journal.pone.0158765
4. Клинические практические рекомендации KDIGO 2012 по диагностике и лечению хронической болезни почек. *Нефрология и диализ*. 2017;19(1): 22-206. eLIBRARY ID: 29010883
5. Щербакова А.Г., Сигитова О.Н., Архипов Е.В. Клинико-функциональная характеристика кардио-ренального континуума. *Вестник современной клинической медицины*. 2008;1(1):78-82. eLIBRARY ID: 16218078
6. Егшатын Л.В., Рожинская Л.Я., Кузнецов Н.С. Сосудистая кальцификация и возможности ее коррекции у пациентов с терминальной стадией хронической болезни почек. *Эффективная фармакотерапия*. 2011;S:40-46. eLIBRARY ID: 21717494
7. Kawagishi T, Nishizawa Y, Konishi T, Kawasaki K, Emoto M, Shoji T, et al. High-resolution B-mode ultrasonography in evaluation of atherosclerosis in uremia. *Kidney Int*. 1995;48(3):820-6. doi: 10.1038/ki.1995.356
8. Cannata-Andía JB, Rodríguez-García M. Hyperphosphataemia as a cardiovascular risk factor -- how to manage the problem. *Nephrol Dial Transplant*. 2002;17 Suppl 11:16-9. doi: 10.1093/ndt/17.suppl\_11.16
9. Каштанова Е.В., Полонская Я.В., Рагино Ю.И. Кальцификация коронарных артерий и ее роль в развитии атеросклероза. *Терапевтический архив*. 2021;93(1):84-86. DOI: 10.26442/00403660.2021.01.200598
10. Полонская Я.В., Каштанова Е.В., Мурашов И.С., Волков А.М., Кургузов А.В., Чернявский А.М., и др. Ассоциации остеокальцина, остеопротегерина и кальцитонина с воспалительными биомаркерами в атеросклеротических бляшках коронарных артерий. *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины*. 2016;162(12):691-694. eLIBRARY ID: 27381462
11. Roijers RB, Debernardi N, Cleutjens JP, Schurgers LJ, Mutsaers PH, van der Vusse GJ. Microcalcifications in early intimal lesions of atherosclerotic human coronary arteries. *Am J Pathol*. 2011;178(6):2879-87. doi: 10.1016/j.ajpath.2011.02.004
12. Qiao JH, Mishra V, Fishbein MC, Sinha SK, Rajavashisth TB.



- Multinucleated giant cells in atherosclerotic plaques of human carotid arteries: Identification of osteoclast-like cells and their specific proteins in artery wall. *Exp Mol Pathol*. 2015;99(3):654-62. doi: 10.1016/j.yexmp.2015.11.010
13. Higgins CL, Isbilir S, Basto P, Chen IY, Vaduganathan M, Vaduganathan P, et al. Distribution of alkaline phosphatase, osteopontin, RANK ligand and osteoprotegerin in calcified human carotid atheroma. *Protein J*. 2015;34(5):315-28. doi: 10.1007/s10930-015-9620-3
  14. Shaw LJ, Narula J, Chandrashekar Y. The never-ending story on coronary calcium: is it predictive, punitive, or protective? *J Am Coll Cardiol*. 2015;65(13):1283-1285. doi: 10.1016/j.jacc.2015.02.024. Erratum in: *J Am Coll Cardiol*. 2015;65(20):2265. PMID: 25835439.
  15. National Kidney Foundation. K/DOQI clinical practice guidelines for bone metabolism and disease in chronic kidney disease. *Am J Kidney Dis*. 2003;42(4 Suppl 3):S1-201. PMID: 14520607.
  16. Барбараш О.Л., Кашталап В.В., Шибанова И.А., Коков А.Н. Фундаментальные и прикладные аспекты кальцификации коронарных артерий. *Российский кардиологический журнал*. 2020;25(S3):4005. doi: 10.15829/1560-4071-2020-4005
  17. Srivaths PR, Goldstein SL, Silverstein DM, Krishnamurthy R, Brewer ED. Elevated FGF 23 and phosphorus are associated with coronary calcification in hemodialysis patients. *Pediatr Nephrol*. 2011;26(6):945-51. doi: 10.1007/s00467-011-1822-0.
  18. Abdelbaky A, Corsini E, Figueroa AL, Fontanez S, Subramanian S, Ferencik M, et al. Focal arterial inflammation precedes subsequent calcification in the same location: a longitudinal FDG-PET/CT study. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2013;6(5):747-54. doi: 10.1161/CIRCIMAGING.113.000382.

### Информация об авторах

**Соснина Валентина Сергеевна**, очный аспирант кафедры госпитальной терапии ФГБОУ ВО Кировский государственный медицинский университет Минздрава России, Киров, Россия; ORCID: 0000-0002-9119-3922; e-mail: sosnina@mail.ru.

**Симонова Жанна Георгиевна**, д.м.н., доцент, заведующий кафедрой госпитальной терапии ФГБОУ ВО Кировский государственный медицинский университет Минздрава России, Киров, Россия; ORCID: 0000-0002-9772-3867; e-mail: simonova-kirov@rambler.ru.

### Information about the authors

**Valentina S. Sosnina**, full-time postgraduate student of the Department of Hospital Therapy of Kirov State Medical University, Kirov, Russia; sosnina@mail.ru ; ORCID: 0000-0002-9119-3922; e-mail: sosnina@mail.ru.

**Zhanna G. Simonova**, Dr. Sci. (Med.), the associate professor, Head of Hospital Therapy of Kirov State Medical University, Kirov, Russia; ORCID: 0000-0002-9772-3867; e-mail: simonova-kirov@rambler.ru.

Получено / Received: 25.05.2023

Принято к печати / Accepted: 05.06.2023

© Скиба Т.А., 2023  
DOI: 10.21886/2712-8156-2023-4-2-95-100

## НЕКОТОРЫЕ ИММУННЫЕ МЕХАНИЗМЫ ВОСПАЛЕНИЯ ПРИ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЕ, СОЧЕТАННОЙ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2-ГО ТИПА

Т.А. Скиба

ФГБОУ ВО «Луганский государственный университет им. Святителя Луки» Минздрава России, Луганск, Россия

**Цель:** изучить иммунные механизмы воспаления у пациентов с бронхиальной астмой (БА) в ассоциации с сахарным диабетом (СД) 2-го типа. **Материалы и методы:** исследованию подлежали 215 пациентов с персистирующей БА средней степени тяжести (средний возраст —  $28,6 \pm 2,4$  лет, 88 (40,9%) мужчин, 127 (59,1%) женщин. Среди обследованных больных было 64 человека с БА (I группа), 151 человек с БА в ассоциации с СД 2 типа (II группа), у которых наряду с рутинными лабораторными и инструментальными методами использовали определение показателей клеточного иммунитета, уровня IgE и лимфоцитарных аутоантител. **Результаты:** у пациентов с БА в сочетании с СД 2 типа чаще отмечается неконтролируемое течение заболевания с осложнением в виде дыхательной недостаточности II степени. У пациентов с БА, а также при сочетании БА с СД 2 типа было отмечено формирование вторичного иммунодефицита за счет клеточного звена. Сочетание БА и СД 2 типа характеризуется наиболее выраженными негативными изменениями клеточного иммунитета среди всех обследованных пациентов. При БА в сочетании с СД 2 типа отмечено снижение концентрации IgE наряду с увеличением количества лимфоцитарных аутоантител. **Выводы:** у больных БА в сочетании с СД 2 типа отмечается более тяжёлое течение БА и присоединение к аллергическому воспалению более деструктивного (аутоиммунного), что повышает риск развития осложнений обоих заболеваний.

**Ключевые слова:** бронхиальная астма, сахарный диабет 2-го типа, показатели клеточного и гуморального иммунитета.

**Для цитирования:** Скиба Т.А. Некоторые иммунные механизмы воспаления при бронхиальной астме, сочетанной с сахарным диабетом 2-го типа. *Южно-Российский журнал терапевтической практики*. 2023;4(2):95-100. DOI: 10.21886/2712-8156-2023-4-2-95-100

**Контактное лицо:** Татьяна Анатольевна Скиба, pobedonna.tatiana@yandex.ru

## SOME IMMUNE MECHANISMS OF INFLAMMATION IN BRONCHIAL ASTHMA COMBINED WITH TYPE 2 DIABETES MELLITUS

T.A. Skiba

Lugansk State University n. a. St. Luke, Lugansk, Russia

**Objective:** to study the immune mechanisms of inflammation of the patients with BA in association with type 2 diabetes mellitus (DM). **Materials and methods:** the study involved 215 patients with persistent BA of moderate severity at the age of ( $28.6 \pm 2.4$ ) years, including 88 men (40.9%), 127 women (59.1%). Among the examined patients with BA there were 64 — group I, persons with BA in association with type 2 diabetes — 151 (group II), in whom, along with routine laboratory and instrumental methods, cellular immunity, IgE and lymphocytic autoantibodies were determined. **Results:** patients with BA in combination with type 2 diabetes more often have an uncontrolled course of the disease with a complication in the form of grade II respiratory failure. In patients with BA, as well as with BA in combination with type 2 diabetes, the formation of secondary immunodeficiency due to the cellular link was noted. The combination of BA and type 2 diabetes is characterized by the most pronounced negative changes in cellular immunity among all examined patients. In BA in combination with type 2 diabetes, a decrease in the concentration of IgE was noted along with an increase in the number of lymphocytic autotantibodies. **Conclusion:** patients with BA in combination with type 2 diabetes have a more severe course of BA and the addition of a more destructive autoimmune to allergic inflammation, which increases the risk of complications of both diseases.

**Keywords:** bronchial asthma, type 2 diabetes mellitus, indicators of cellular and humoral immunity.

**For citation:** Skiba T.A. Some immune mechanisms of inflammation in bronchial asthma combined with type 2 diabetes mellitus. *South Russian Journal of Therapeutic Practice*. 2023;4(2):95-100. DOI: 10.21886/2712-8156-2023-4-2-95-100

**Corresponding author:** Tatiana A. Skiba, pobedonna.tatiana@yandex.ru

## Введение

Социальная и демографическая ситуация современного мира создает условия для значительной распространённости коморбидных состояний в медицине. Сосуществуя, эти состояния накладывают отпечаток на течение каждого, затрудняя диагностику, и снижают эффективность стандартной терапии. Риск смерти при наличии двух сопутствующих заболеваний составляет 5–10%, а при возрастании их количества до пяти увеличивается до 70–80% [1]. Особого внимания заслуживает сочетание заболеваний, которые имеют общие или близкие этиологические и патогенетические факторы.

Одним из часто встречаемых видов коморбидности является сочетание бронхиальной астмы (БА) и сахарного диабета (СД) 2 типа. Сочетание БА и СД 2 типа встречается в 2 раза чаще у женщин, при этом среднетяжёлое персистирующее течение БА при СД 2 типа также встречается вдвое чаще, чем только БА [2]. Несмотря на противоречивые данные о наличии патогенетической связи между БА и СД 2 типа, у больных БА выявлен умеренный и высокий риск развития СД 2 типа. При этом ассоциация БА и СД 2 типа определяется не только сопутствующими расстройствами метаболического статуса пациентов (ожирением), но и такими факторами, как возраст начала БА, степенью снижения показателей функции внешнего дыхания, клиническими симптомами, такими как одышка, тревога и депрессия [3,4].

Одним из основных механизмов развития БА является дисбаланс Т-лимфоцитов хелперов (Th) с преобладанием Th II типа с формированием вторичного иммунодефицита при нарастании степени тяжести болезни. Наличие коморбидного СД способствует усилению иммунных нарушений у пациентов с БА в виде дисбаланса про- и противовоспалительных цитокинов [5], что приводит к неэффективности стандартного базисного лечения и создаёт условия к применению дополнительных лекарственных препаратов.

Знание особенностей формирования патогенетических механизмов, участвующих в реализации иммунного воспаления при коморбидности БА и СД 2-го типа, позволит не только проводить корректное лечение, но и, возможно, способствовать профилактике прогрессии заболевания или даже изменению прогноза.

**Цель исследования** — изучить иммунные механизмы воспаления у пациентов с БА в ассоциации с СД 2-го типа.

## Материалы и методы

Исследованию подлежали 215 пациентов с персистирующей БА средней степени тяжести в возрасте  $28,6 \pm 2,4$  лет (88 (40,9%) мужчин, 127 (59,1%) женщин). Среди обследованных больных с БА было 64 (I группа), лиц с БА в ассоциации с СД 2 го типа — 151 (II группа). Диагноз БА и СД устанавливали в соответствии с клиническими рекомендациями. Исследование проведено в формате «случай-контроль». Критериями включения в исследование, кроме наличия указанных заболеваний, были согласие больного на обследование, выполнение рекомендованных диагностических процедур. Критериями исключения являлись сочетание БА и хронической обструктивной болезни легких, пациенты с БА других степеней тяжести, курение, употребление алкоголя, сахарный диабет I типа, инсулин-зависимый СД 2 типа, злокачественные новообразования, туберкулез, другие хронические заболевания в стадии обострения, вирусные гепатиты, ВИЧ-инфицирование, туберкулез. Исследование проведено с соблюдением принципов Хельсинской Декларации по этике. Все пациенты подписывали информированное согласие на участие в исследовании.

У всех больных наряду с исследованием клинического анализа крови (аппарат SYSMEX, Япония) методом проточной цитометрии определялись показатели клеточного иммунитета CD3+, CD4+, CD8+, CD16+, CD22+ с тест-системой ООО «Биомедспектр» (Москва, РФ), а также соотношение CD4/CD8. Иммуноглобулин (Ig) E исследовали методом иммуноферментного анализа с тест-системой «Полигност» (СПб, РФ). Концентрацию лимфоцитарных аутоантител определяли методом непрямой иммунофлуоресценции (Euroimmun AG, Германия). Инструментальные методы включали рентгенографическое, спирометрическое исследование (MIR, Италия), проведение теста с бронхолитиком (сальбутамол, 200 мкг) для установления обратимости бронхиальной обструкции, пульсоксиметрию аппаратом CMS50DL (Contec, Китай). Для выработки нормативных показателей были обследованы 32 практических здоровых донора того же возраста и пола.

Статистические исследования проводились с привлечением современной компьютерной программы. При нормальном распределении количественных признаков определяли среднее (M) и стандартное отклонение (SD), представляли в виде  $M \pm SD$ . Качественные переменные описывали абсолютными (n) и относительными величинами (процентами). Для определения достоверности разницы данных в независимых выборках использовали U-критерий Манна-Уитни. Для

установления возможных взаимозависимостей показателей применяли критерий корреляции Пирсона.

### Результаты

В начале наблюдения у всех больных БА наблюдались респираторный и астено-невротический синдромы. Респираторный синдром у пациентов I группы характеризовался 2–3 приступами удушья или затрудненного дыхания в дневные часы и 1–2 — в ночные, которые разрешались кашлем с выделением скудного количества слизистой или слизисто-гнойной мокроты. У больных II группы приступы затрудненного дыхания встречались 4–5 раз днём и 2–3 раза ночью, также сопровождались кашлем с выделением слизистой или слизисто-гнойной мокроты. При пикфлоуметрии у больных I группы суточная вариабельность пиковой скорости выдоха равнялась  $32,1 \pm 2,1$  %, а у больных II группы —  $36,4 \pm 2,4$  %. SpO<sub>2</sub> у больных I группы в периоде обострения составляла  $94,3 \pm 2,7$  %, у больных II группы —  $94,7 \pm 3,4$  %. При стабилизации состояния у больных I группы уровень ОФВ<sub>1</sub> составлял  $73,6 \pm 2,8$  %, ЖЕЛ —  $84,2 \pm 3,5$  %. У пациентов II группы ОФВ<sub>1</sub> достигал  $72,6 \pm 4,1$  %, ЖЕЛ —  $83,2 \pm 3,6$  %. Обратимость бронхиальной обструкции в тесте с сальбутамолом у пациентов I группы составляла  $20,3 \pm 3,4$  %, а во второй —  $18,7 \pm 2,6$  %. Однако у 5 (7,8%) больных в I группе и у 13 (8,6%) обследованных во II группе этот показатель в начале наблюдения был ниже 12%, что, возможно, было связано с выраженностью локального воспаления. Дыхательная недостаточность (ДН) I степени регистрировалась у

46 больных (71,9%) I группы и у 87 (57,6%) — II группы, соответственно, ДН II степени диагностировали у 25 пациентов (28,1%) I группы и у 65 (42,4%) — II группы. Уровень глюкозы у больных I группы составлял  $5,1 \pm 0,3$  ммоль/л, а во II группе —  $6,9 \pm 0,5$  ммоль/л, что было достоверно выше в 1,4 раза при гликированном гемоглобине (HbA1c) соответственно  $5,2 \pm 0,3$  % и  $7,2 \pm 0,4$  %.

Результаты, полученные при использовании опросника АСТ-теста, свидетельствовали, что больше половины пациентов I группы (34–53,1%) и 120 (79,5%) пациентов II группы набрали менее 19 баллов, что указывало на отсутствие контроля заболевания. При сравнении основных показателей клинического анализа крови было выявлено, что при БА и БА, сочетанной с СД 2-го типа, существенных различий не наблюдалось. При этом значения скорости оседания эритроцитов (СОЭ) у больных БА ( $8,3 \pm 0,6$  мм/час) были достоверно ( $p < 0,001$ ) ниже, чем в контрольной группе ( $11,3 \pm 0,8$  мм/час), и чем у больных БА, сочетанной с СД ( $13,2 \pm 1,2$  мм/час). У больных I группы значения эритроцитов и эозинофилов диагностировались выше, а уровень базофилов — ниже, чем в контроле ( $p < 0,001$ ). У пациентов I и II группы количество эозинофилов периферической крови было выше, чем в контроле, однако существенной разницы указанных показателей клинического анализа крови с больными БА не было. В формуле крови количество лимфоцитов в группах также не отличалось от контрольного.

Определение показателей клеточного иммунитета показало, что при отсутствии отличий в количестве лимфоцитов в разных группах больных (табл. 1), у больных I группы общая

Таблица 1

### Состояние показателей клеточного иммунитета у исследованных пациентов с БА

| Показатель, % | Контрольная группа (n=32) | БА (n=64)        | БА в сочетании с СД 2-го типа (n=151) |
|---------------|---------------------------|------------------|---------------------------------------|
| CD3+          | $60,2 \pm 4,3$            | $60,7 \pm 5,2$   | $36 \pm 2,4^{* \Delta}$               |
| CD4+          | $40,3 \pm 2,8$            | $36,0 \pm 2,1^*$ | $30 \pm 2,3^{* \Delta}$               |
| CD8+          | $22,1 \pm 1,9$            | $20,3 \pm 3,4^*$ | $21,3 \pm 1,5^{\Delta}$               |
| CD4/CD8       | $1,81 \pm 0,12$           | $1,83 \pm 0,15$  | $1,37 \pm 0,11^{* \Delta}$            |
| CD16+         | $21,1 \pm 0,9$            | $18,2 \pm 1,3^*$ | $14,2 \pm 0,8^{* \Delta}$             |
| CD22+         | $20,3 \pm 1,7$            | $22,1 \pm 1,1$   | $15,2 \pm 0,9^{* \Delta}$             |

**Примечания:** \* — ( $p < 0,001$ ) при сравнении показателей у лиц с БА и контрольными;  $\Delta$  ( $p < 0,001$ ) - при сравнении показателей у лиц с БА и БА с СД 2 типа.



Таблица 2

**Содержание IgE в сыворотке крови обследованных пациентов с БА**

| Показатель                       | Контрольная группа<br>(n=32) | БА<br>(n=64) | БА в сочетании СД 2 типа<br>(n=151) |
|----------------------------------|------------------------------|--------------|-------------------------------------|
| IgE, МЕ/мл                       | 61,3 ± 3,4                   | 141,5±8,3*   | 61,7 ± 4,1 <sup>Δ</sup>             |
| Лимфоцитарные<br>аутоантитела, % | 3,1±0,2                      | 11,2±1,4*    | 21,4±2,2* <sup>Δ</sup>              |

**Примечания:** \* —  $p < 0,001$  при сравнении показателей у лиц с БА и контрольной группы; <sup>Δ</sup> ( $p < 0,001$ ) — при сравнении показателей у лиц с БА и БА с СД 2 типа.

популяция иммунокомпетентных клеток не отличалась от контрольных цифр ( $p > 0,05$ ).

Пул CD3 + клеток у больных II группы оказался самым немногочисленным среди всех обследованных лиц, при этом их количество было ниже, чем у пациентов I группы, в 1,7 раза ( $p < 0,001$ ).

Уровень натуральных киллеров CD16+ у пациентов I группы был ниже, чем в контрольной группе, в 1,2 раза ( $p < 0,001$ ). У больных II группы значения CD16+- лимфоцитов были достоверно ниже контрольных в 1,5 раза и в 1,3 раза ( $p < 0,001$ ), чем в I группе.

Показатель Т-хелперов у больных I группы оказался ниже, чем у здоровых лиц, в 1,1 раза ( $p < 0,001$ ) а у пациентов II группы — самым низким среди всех исследованных. Уровень цитотоксических Т-лимфоцитов наиболее низким был выявлен у больных I группы.

Однонаправленное снижение количества CD4+- и CD8+- лимфоцитов у пациентов с БА привело к отсутствию изменений в иммунорегуляторных индексах по сравнению с контрольной группой. У пациентов II группы соотношение CD4/CD8 оказалось достоверно сниженным по сравнению с лицами I группы в 1,3 раза ( $p < 0,001$ ) и образовало негативную корреляционную зависимость с показателем  $ОФВ_1$  I группы ( $r = +0,314$ ,  $p < 0,05$ ); у пациентов I группы эта зависимость также была позитивной, но слабее ( $r = +0,237$ ,  $p < 0,05$ ). Количество CD22+- лимфоцитов в крови больных I группы не отличалось от аналогичного в контрольной группе. У пациентов II группы содержание в крови CD22+-лимфоцитов было сниженным при сравнении с контрольным (в 1,3 раза) с аналогичным в первой группе (в 1,5 раза) ( $p < 0,001$ ).

При анализе концентрации IgE в крови пациентов с БА отмечалось повышение его значений (табл. 2) в среднем в 2,3 раза по сравнению с контрольными значениями, что при отсутствии изменений в количестве CD22+-клеток отражает их сохранённую активность.

У больных с коморбидностью БА и СД 2-го

типа количество CD22+-клеток не отличалось от контрольного. У больных I группы уровень IgE образовывал корреляционную взаимосвязь с количеством CD22+-клеток ( $r = 0,458$ ,  $p < 0,05$ ). У пациентов II группы такая корреляция между CD22+ и концентрацией IgE отмечена не была.

Количество лимфоцитарных аутоантител у больных I группы в начале наблюдения было выше нормы в 3,7 раза ( $p < 0,001$ ). У пациентов II группы уровень лимфоцитарных аутоантител в период обострения БА превосходил таковой у здоровых лиц в 7 раз ( $p < 0,001$ ) и был выше, чем в I группе, в 2 раза ( $p < 0,01$ ). При этом обнаружена негативная корреляционная зависимость уровня CD3+лимфоцитов с уровнем лимфоцитарных антител у пациентов I группы ( $r = -0,424$ ,  $p < 0,05$ ) и более крепкая — у больных II группы ( $r = -0,513$ ,  $p < 0,05$ ). Уровень НвА1с у больных II группы образовывал слабую негативную корреляционную связь с концентрацией IgE ( $r = -0,329$ ,  $p < 0,05$ ) и средней силы позитивную — с показателем лимфоцитарных антител ( $r = +0,583$ ,  $p < 0,05$ ).

## Обсуждение

Таким образом, у больных БА в сочетании с СД 2 типа отмечено более тяжёлое течение заболевания с неконтролируемым течением, ДН II степени, ускорением СОЭ.

Несмотря на отсутствие изменений в количестве лимфоцитов периферической крови, у всех пациентов отмечались значительные сдвиги в количестве и составе иммунокомпетентных клеток. Выявленные изменения показателей клеточного иммунитета у больных БА характеризуют начальные проявления формирования вторичного иммунодефицита: при неизменном содержании общей популяции иммунокомпетентных клеток в крови больных и нормальном значении соотношения CD4/CD8, было отмечено снижение количества натуральных киллеров, Т-хелперов и цитотоксических

Т-лимфоцитов. Количество В-лимфоцитов у лиц с БА сохранялось в пределах нормы. Эти данные совпадают с характерными чертами иммунного статуса не только при БА, но и при СД [6, 7].

Клинически у пациентов с сочетанием БА и СД 2 типа формируется синдром отягощения: у них чаще встречается ДН II степени и реже наблюдается контролируемое течение БА. При сочетании БА и СД 2-го типа выявлялось более глубокое, чем только при БА, угнетение клеточного иммунитета со снижением всех изученных показателей и наиболее выраженным уменьшением иммунорегуляторного индекса. Несмотря на то, что патогенетическая связь между БА и СД 2-го типа в настоящее время продолжает обсуждаться [8, 9], их сосуществование у больных характеризуется формированием индуцированной вторичной недостаточности клеточного иммунитета.

Учитывая, что при БА, сочетанной с СД 2-го типа, значения IgE не отличались от контрольных, можно думать, что у этих пациентов, наряду с клеточным иммунодефицитом, формируется изменение характера воспаления при БА. Увеличение уровня лимфоцитарных аутоантител свидетельствует, с одной стороны, о механизме формирования недостаточности клеточного иммунитета, а с другой — о присоединении к аллергическому воспалению при БА в ассоциации с СД 2-го типа еще одного, более агрессивного патогенетического механизма, а именно аутоиммунного, который обладает более значительным деструктивным эффектом. На это указывают и выявленные корреляционные связи между изученными показателями.

При этом ведущую роль в формировании такого воспаления играет именно СД 2-го типа. Последний способствует более значимому угнетению клеточного иммунодефицита у пациентов с БА, что может повлечь более раннее формирование осложнений обоих заболеваний. Данный факт служит предпосылкой для поиска путей иммунокоррекции.

## Заключение

У пациентов с сочетанием БА и СД 2 типа формируется синдром отягощения с более частым неконтролируемым течением БА, осложненным ДН II степени. У больных БА и БА в ассоциации с СД 2-го типа отмечается формирование вторичной иммунной недостаточности за счёт клеточного звена иммунитета. БА в сочетании с СД 2-го типа характеризуется снижением концентрации IgE и возрастанием количества лимфоцитарных аутоантител по сравнению с больными БА без коморбидности, что может способствовать изменению характера воспаления у пациентов — присоединению к аллергическому более деструктивного аутоиммунного воспаления.

Дальнейшие исследования будут направлены на изучение особенностей гуморального иммунного ответа у указанных групп пациентов.

**Финансирование.** Исследование выполнено за личные средства автора.

**Конфликт интересов.** Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

## Список литературы

1. Верткин А.Л., Ховасова Н.О. Коморбидность — новая патология. Технологии её профилактики и лечения. *Архив внутренней медицины*. 2013;4(12):68–74. eLIBRARY ID: 20909615
2. Рыбалка О.О., Ушаков В.Ф., Кушникова И.П. Течение бронхиальной астмы на сахарного диабета 2 типа в климатических условиях Югры. *Академический журнал Западной Сибири*. 2013;5(48-9):25–26. eLIBRARY ID: 20425379
3. Еременко Г. В. Особенности течения бронхиальной астмы у больных с сопутствующим сахарным диабетом. *Проблемы эндокринной патологии*. 2015;2(52):22–27. eLIBRARY ID: 29437575
4. Жук Е.А. Оценка риска развития сахарного диабета по шкале FINDRISC у женщин, страдающих бронхиальной астмой. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2019;18(S1):73. eLIBRARY ID: 37242191
5. Кушникова И.П., Рыбалка О.О. Клиническая значимость цитокинов у больных бронхиальной астмой с сопутствующей артериальной гипертензией и сахарным диабетом 2 типа. *Академический журнал Западной Сибири*. 2015;11(4):68–69. eLIBRARY ID: 24303443
6. Viardot A, Grey ST, Mackay F, Chisholm D. Potential antiinflammatory role of insulin via the preferential polarization of effector T cells toward a T helper 2 phenotype. *Endocrinology*. 2007;148(1):346–53. doi: 10.1210/en.2006-0686
7. Лазуткина Е.Л., Лазаренко Л.Л., Бардов В.С. Показатели гуморального и клеточного иммунитета у больных бронхиальной астмой. Сб. трудов XXVI Нац. Конгресса по болезням органов дыхания. Москва, 2016: 33–34. ISBN 978-5-901450-13-0.
8. Иванов В.А., Сорокина Л.Н., Минеев В.Н., Шестакова Н.Э., Быстрова А.А., Трофимов В.И. Сочетание бронхиальной астмы и сахарного диабета: синергизм или антагонизм? *Пульмонология*. 2014;6:103–107. doi: 10.18093/0869-0189-2014-0-6-103-107.
9. Кобылянский В.И., Бабаджанова Г.Ю., Сунцов Ю.И. Изучение связей между хронической обструктивной болезнью легких, бронхиальной астмой и сахарным диабетом II типа. *Клиническая медицина*. 2009;12:40–43. eLIBRARY ID: 13086082

**Информация об авторе**

**Скиба Татьяна Анатольевна**, доцент кафедры внутренней медицины, пульмонологии и аллергологии, ФГБОУ ВО «Луганский государственный университет им. Святителя Луки» Минздрава России, Луганск, Россия; pobedonna.tatiana@yandex.ru

**Information about the author**

**Tatiana A. Skiba**, Associate Professor of the Department of Internal Medicine, Pulmonology and Allergology, Lugansk State University n. a. St. Luke, Lugansk, Russia; pobedonna.tatiana@yandex.ru

Получено / Received: 29.05.2023

Принято к печати / Accepted: 05.06.2023

## РАСПРОСТРАНЁННОСТЬ ТРЕВОЖНОГО СИНДРОМА У ЛИЦ С ХРОНИЧЕСКИМИ НЕИНФЕКЦИОННЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ В РЕАЛЬНОЙ КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ

Н.Ю. Шимохина, Ж.Р. Баранович, А.С. Юневич, А.А. Савченко, О.В. Зимницкая, М.М. Петрова

ФГБОУ ВО Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф.Войно-Ясенецкого  
Минздрава России, Красноярск, Россия

**Цель:** изучение распространения синдрома тревоги у пациентов с хроническими неинфекционными заболеваниями (ХНИЗ) в амбулаторной практике. **Материалы и методы:** включены лица обоего пола старше 18 лет, посещавшие амбулаторно-поликлинические учреждения крупного промышленного центра Восточной Сибири летом 2022 г. Диагнозы ХНИЗ были установлены согласно современным клиническим рекомендациям. Обследованные были разделены на две группы. В первую группу включены лица без ХНИЗ, во вторую группу вошли пациенты с сопутствующими ХНИЗ. Оценка психоэмоционального состояния выполнялась с помощью теста Спилбергера-Ханина с отдельным определением уровней личностной и ситуативной тревоги. Статистический анализ данных проводился с помощью пакета прикладных программ Statistica 12.0 (StatSoft Inc., США). **Результаты:** уровень ситуативной тревоги у пациентов с ХНИЗ был статистически значимо выше в сравнении с лицами без сопутствующей соматической патологии. У пациентов с ХНИЗ в сравнении с лицами без таковых выявлено значимое повышение медианы баллов по уровню низкой и умеренно выраженной личностной тревоги и по уровню умеренной и высокой ситуативной тревоги. В группе пациентов с ХНИЗ достоверно чаще отмечался высокий уровень личностной и ситуативной тревоги в сравнении с лицами без ХНИЗ. **Заключение:** распространённость тревожного синдрома, в особенности ситуативной тревоги у пациентов с ХНИЗ в амбулаторно-поликлинической сети достаточно высока и достигает 93%, что требует решения вопроса о практической психиатрической помощи данным пациентам.

**Ключевые слова:** хронические неинфекционные заболевания, тревога.

**Для цитирования:** Шимохина Н.Ю., Баранович Ж.Р., Юневич А.С., Савченко А.А., Зимницкая О.В., Петрова М.М. Распространённость тревожного синдрома у лиц с хроническими неинфекционными заболеваниями в реальной клинической практике. *Южно-Российский журнал терапевтической практики*. 2023;4(2):101-108. DOI: 10.21886/2712-8156-2023-4-2-101-108

**Контактное лицо:** Шимохина Наталья Юрьевна, doctorkardiolog99@rambler.ru

## THE PREVALENCE OF ANXIETY SYNDROME IN PEOPLE WITH CHRONIC NON-COMMUNICABLE DISEASES IN REAL CLINICAL PRACTICE

N.Yu. Shimokhina, Zh.R. Baranovich, A.S. Yunevich, A.A. Savchenko, O.V. Zimnitskaya, M.M. Petrova

Prof. V. F. Voino-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University, Krasnoyarsk, Russia

**Objective:** to study of the features of the spread of anxiety syndrome in patients with chronic non-communicable diseases (CNCD) in outpatient practice. **Materials and methods:** the study included persons of both sexes over 18 years of age who visited outpatient facilities in a large industrial center of Eastern Siberia in the summer of 2022. Diagnosis of chronic NCDs was established according to modern clinical guidelines. The examined were divided into two groups. The first group included persons without NCDs, the second group included patients with concomitant NCDs. The psycho-emotional state was assessed using the Spielberger-Khanin test with separate determination of the levels of personal and situational anxiety. Statistical data analysis was carried out using the Statistica 12.0 software package (StatSoft Inc., USA). **Results:** the level of situational anxiety in patients with chronic NCDs was statistically significantly higher compared to individuals without concomitant somatic pathology. In patients with chronic NCD, compared with individuals without them, a significant increase in the median scores for the level of low and moderately expressed personal anxiety and for the level of moderate and high situational anxiety was revealed. In the group of patients with CNCD, a high level of personal and situational anxiety was significantly more often observed in comparison with persons without CNCD. **Conclusion:** the prevalence of anxiety syndrome, especially situational anxiety in patients with chronic NCD in the outpatient network is quite high and reaches 93%, which requires a solution to the issue of practical psychiatric care for these patients.



**Keywords:** chronic noncommunicable diseases, anxiety.

**For citation:** Shimokhina N.Yu., Baranovich Zh.R., Yunevich A.S., Savchenko A.A., Zimnitskaya O.V., Petrova M.M. The prevalence of anxiety syndrome in people with chronic non-communicable diseases in real clinical practice. *South Russian Journal of Therapeutic Practice*. 2023;4(2):101-108. DOI: 10.21886/2712-8156-2023-4-2-101-108

**Corresponding author:** Natalya Y. Shimokhina, doctorkardiolog99@rambler.ru

## Введение

Психическое здоровье является важнейшим компонентом благополучного общества. По данным ВОЗ, в настоящее время распространённость расстройств психического спектра достигает 22,1% [1]. Факторы, влияющие на психическое здоровье, очень многообразны и сложны, в свою очередь хронические неинфекционные заболевания (ХНИЗ) являются одной из важных причин воздействия на ментальное состояние [2]. Обновлённое исследование глобального бремени болезней 2017 г. показало, что доля смертей, вызванных ХНИЗ, — наибольшая, составляя 73,4% от общего числа смертей [3]. Прогнозируется, что число смертей от ХНИЗ будет продолжать расти, так что к 2030 г. общее число смертей, связанных с ХНИЗ, увеличится во всем мире до 52 млн, при этом 42 млн (81%) будет приходиться на страны с низким и средним уровнем доходов, в том числе на Россию [4].

Наличие ХНИЗ оказывает серьёзное влияние на психоэмоциональное состояние пациентов, являясь своего рода отрицательной психической стимуляцией [2]. Исследования показали, что воспалительные реакции, связанные с острыми или хроническими заболеваниями, могут влиять на доступность аминокислот-предшественников нейротрансмиттеров, и эти изменения связаны с психическим здоровьем [5].

Риск тревожно-депрессивных расстройств повышен у пациентов с онкологическими заболеваниями [6,7], заболеваниями сердечно-сосудистой системы [8,9,10], высоким артериальным давлением [11,12], дислипидемией [7,9], заболеваниями бронхолегочной системы [13], заболеваниями органов пищеварения [14] и у пациентов с сахарным диабетом [15]. Кроме того, пациенты с мультиморбидностью в два раза чаще страдают как депрессией, так и тревогой в сравнении с лицами без нескольких сопутствующих заболеваний [16,17]. Наличие тревожно-депрессивных расстройств может осложнить течение ХНИЗ, способствуя системному воспалительному ответу, поддерживая неправильный образ жизни и плохую приверженность к лечению. Кроме того, сочетание психоэмоциональных нарушений и ХНИЗ взаимно увеличивают тяжесть симптомов, снижают продолжительность и качество жизни пациентов и повышают медицинские расходы на терапию [18].

В ряде работ продемонстрирована распространённость тревожно-депрессивных расстройств в период стационарного лечения пациентов, при этом полученные данные существенно разнятся. Например, при хронической обструктивной болезни лёгких (ХОБЛ) умеренно-тяжёлая тревога выявляется у 18,5% пациентов, а депрессивные симптомы — у 30,7% [19], в то время как при остром коронарном синдроме (ОКС) распространённость аффективных расстройств достигает 50% [20]. Вместе с тем немногие исследования характеризуют особенности распространения тревожных расстройств у пациентов с ХНИЗ в амбулаторной терапевтической практике.

**Цель исследования** — изучить особенности распространения синдрома тревоги у пациентов с ХНИЗ в амбулаторной практике.

## Материалы и методы

В условиях амбулаторного приёма в исследование были включены 1004 человека (565 женщин и 440 мужчин, средний возраст —  $55,7 \pm 14,1$  лет), первую группу составили лица без ХНИЗ (190 человек, 134 женщины и 56 мужчин, средний возраст —  $39,1 \pm 10,6$  лет), во вторую группу вошли пациенты с ХНИЗ (всего 814 человек, 430 женщин и 384 мужчины, средний возраст —  $59,6 \pm 11,8$  лет).

Исследование проводилось в период с июля по август 2022 г. на базе поликлиник Красноярска. Критериями включения в исследование являлись согласие на участие в исследовании с подписанием информированного согласия и возраст старше 18 лет. В исследование не включали пациентов моложе 18 лет и лиц, отказавшихся отвечать на вопросы анкеты, не подписавшие информированное согласие. Критериями включения в группу лиц без ХНИЗ было определение I группы здоровья в ходе проведения диспансеризации.

Диагноз ХНИЗ и/или факторов риска их развития в группе сравнения был установлен с учётом жалоб и анамнеза пациентов, имеющих данные амбулаторной карты в соответствии с актуальными клиническими рекомендациями.

Исследование тревожных расстройств проводилось субъективно с помощью теста тре-

возможности Спилбергера-Ханина [21]. Опросник предназначен для самооценки тревоги и включает две субшкалы, одна из которых состоит из 20 высказываний, относящихся к определению уровня тревожности как к состоянию на данный момент, то есть реактивная или ситуативная тревожность, и вторые 20 высказываний, определяющих тревожность как личностную особенность, то есть как свойство личности. Несомненным плюсом теста является возможность дифференцированного подхода к оценке синдрома тревоги и как личностному свойству, и как состоянию на текущее время. Опросник был адаптирован на русский язык Ю.Л. Ханиным.

Ситуативная (реактивная) тревожность — это состояние человека в настоящий момент времени. Состояние реактивного или ситуативного синдрома тревоги в соответствии с текстом методики характеризуется субъективно переживаемыми эмоциями человека: нервозностью, беспокойством, напряжением, озабоченностью. Ситуативно синдром тревоги возникает как следствие эмоциональной реакции на стрессовую или экстремальную ситуацию и может быть динамичным по времени и разным по уровню интенсивности.

Вторая субшкала характеризует тревожность как черту личности или привычное самоощущение. При восприятии индивидом широкого спектра объективно безопасных обстоятельств как содержащих угрозу можно судить о наличии у него свойства или мотива приобретённой поведенческой черты, побуждающей его реагировать на эти обстоятельства состоянием тревоги, выраженность которой не соответствует размеру действительной опасности. Вместе с тем, у человека деятельного, активного, особенно

творческой личности, наличие определенного уровня тревожности — это даже обязательная и естественная особенность. У каждого человека существует свой оптимальный уровень тревожности, это называется полезной тревожностью.

Заполнению опросника предшествовал вводный инструктаж, а затраченное на исследование время занимало не более 30 минут. По каждой субшкале могут быть получены следующие ответы на высказывание от «вовсе нет» до «совершенно верно», что будет кодироваться от 1 до 4 баллов соответственно, при этом итоговый балл может варьироваться от 20 до 80. Результаты оценивались следующим образом: до 30 баллов — низкий уровень тревоги, 31–44 балла — умеренная выраженность, 45 и более — высокий уровень тревоги. При анализе полученных ответов в ходе тестирования надо выполнять подсчёт баллов по каждой из подшкал, а наличие синдрома тревоги диагностируется при общем количестве баллов от 31 и более.

Исследование было проведено в соответствии с принципами Хельсинской Декларации Всемирной Медицинской Ассоциации (World Medical Association Declaration of Helsinki 1964, 2011 — поправки), «Правилами клинической практики в Российской Федерации», утверждёнными Приказом Минздрава России от 19.06.2003 г. № 266 и соглашением по Надлежащей клинической практике (ICH GCP).

Описание выборки производили с помощью подсчёта медианы (Me) и интерквартильного размаха в виде 25 и 75 перцентилей ( $Q_{0,25}$ – $Q_{0,75}$ ). Качественные переменные были представлены в абсолютных значениях и процентах ( $n$  (%)). Достоверность различий количественных показателей оценивали с помощью непараметриче-

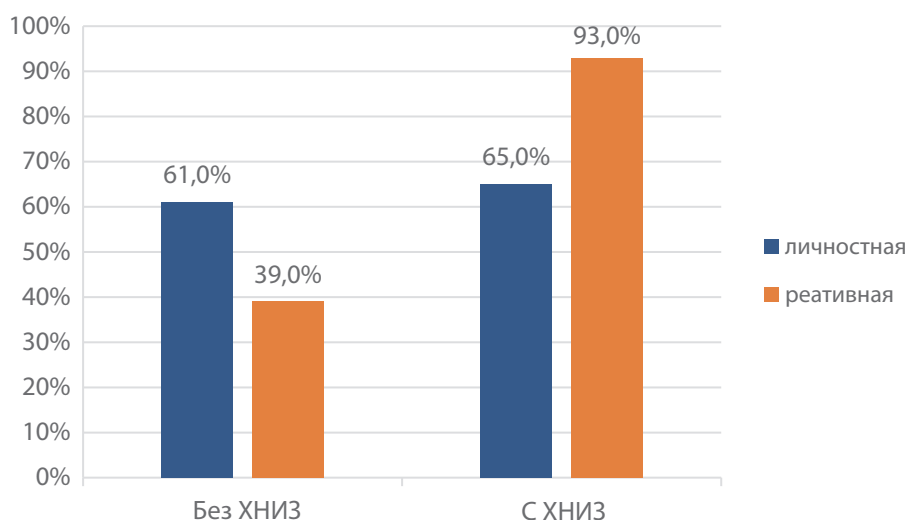


Рисунок 1. Распространённость синдрома тревоги у обследованных.

Таблица 1

### Клинико-лабораторная характеристика обследованных

| Показатель                 | Лица без ХНИЗ (n=190)<br>Me (Q <sub>0,25</sub> -Q <sub>0,75</sub> ) | Пациенты с ХНИЗ<br>(n=814)<br>Me (Q <sub>0,25</sub> -Q <sub>0,75</sub> ) | p        |
|----------------------------|---------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------|----------|
| Возраст, лет               | 41,0 (30,0-45,0)                                                    | 60,0 (52,0-68,0)                                                         | 0,001*   |
| Женщины, чел. (%)          | 134 (70,5%)                                                         | 430 (52,8%)                                                              | 0,0001** |
| Мужчины, чел. (%)          | 56 (29,5%)                                                          | 384 (47,2%)                                                              | 0,0001** |
| Тревога личностная, балл   | 37,0 (27,0-44,0)                                                    | 43,0 (34,0-48,0)                                                         | 0,0001*  |
| Тревога ситуационная, балл | 39,0 (34,0-46,0)                                                    | 40,0 (35,0-45,0)                                                         | 0,039*   |
| ИМТ, кг/м <sup>2</sup>     | 23,7 (21,2-25,8)                                                    | 28,7 (26,0-32,9)                                                         | 0,0001*  |
| Окружность талии, см       | 75,0 (68,0-81,0)                                                    | 92,0 (85,0-98,0)                                                         | 0,0001*  |
| САД, мм рт. ст.            | 122,0 (119,0-125,0)                                                 | 132,0 (126,0-138,0)                                                      | 0,0001*  |
| ДАД, мм рт. ст.            | 80,0 (78,0-82,0)                                                    | 83,0 (80,0-87,0)                                                         | 0,0001*  |
| ЧСС, уд/мин.               | 75,0 (70,0-78,0)                                                    | 74,0 (68,0-80,0)                                                         | 0,916*   |
| Общий холестерин, ммоль/л  | 3,9 (3,5-4,2)                                                       | 4,0 (3,4-4,8)                                                            | 0,152*   |
| ЛПНП, ммоль/л              | 1,9 (1,6-2,3)                                                       | 2,4 (2,1-3,1)                                                            | 0,0001*  |
| ЛПВП, ммоль/л              | 1,5 (1,0-2,1)                                                       | 1,0 (0,9-1,2)                                                            | 0,0015*  |
| Триглицериды, ммоль/л      | 1,2 (0,6-1,5)                                                       | 1,5 (1,0-2,1)                                                            | 0,001*   |
| Глюкоза, ммоль/л           | 4,1 (3,8-4,7)                                                       | 4,9 (4,1-6,8)                                                            | 0,0001*  |
| Креатинин, мкмоль/л        | 78,0 (50,0-90,0)                                                    | 87,0 (75,0-98,0)                                                         | 0,0001*  |
| Гемоглобин, г/л            | 135,0 (115,0-141,0)                                                 | 140,0 (130,0-145,0)                                                      | 0,0001*  |

**Примечание:** данные представлены в виде медианы (Me) и межквартильного размаха (Q<sub>0,25</sub>-Q<sub>0,75</sub>), p\* — уровень статистической значимости по критерию Манна-Уитни, p\*\* — уровень статистической значимости по критерию Пирсона  $\chi^2$  с поправкой Йетса на непрерывность; ИМТ — индекс массы тела, САД — систолическое артериальное давление, ДАД — диастолическое артериальное давление, ЧСС — частота сердечных сокращений, ЛПНП — липопротеиды низкой плотности, ЛПВП — липопротеиды высокой плотности.

ского критерия U-критерия Манна-Уитни. Сравнение качественных переменных проводилось с использованием критерия Пирсона  $\chi^2$  с поправкой Йетса на непрерывность. Статистический анализ осуществляли в пакете прикладных программ Statistica 12.0 (StatSoft Inc., США).

### Результаты

Среди 814 пациентов с ХНИЗ лица с заболеваниями сердечно-сосудистой системы составили 54,9% (447 человек), с сахарным диабетом — 16,7% (136 человек), с заболеваниями бронхолёгочной системы — 15,8% (129 человек), 12,5% — лица с злокачественными новообразованиями (102 человека).

При изучении распространённости синдрома тревоги среди обследованных лиц, нами обнаружено, что личностная тревога наблюдалась у 116 человек без ХНИЗ (61%) и у 529 пациентов с ХНИЗ (65%). Ситуативная тревога была обнаружена у 74 человек без ХНИЗ (39%) и у 753 обследованных с ХНИЗ (93%) (рис. 1).

дованных с ХНИЗ (93%) (рис. 1).

Клинико-лабораторная характеристика обследованных представлена в таблице 1. Медиана возраста пациентов с ХНИЗ была статистически значимо выше, чем в группе лиц без сопутствующих ХНИЗ. В обеих группах испытуемых преобладали пациенты женского пола.

Включённые в исследование лица не имели значимых статистических различий только по частоте сердечных сокращений и уровню общего холестерина. В то же время статистически значимые различия были выявлены по уровню индекса массы тела (ИМТ) и окружности талии, которые были выше в группе пациентов с ХНИЗ. Значения систолического артериального давления (САД) и диастолического артериального давления (ДАД) также были значимо выше в группе обследованных с ХНИЗ. При изучении показателей липидного спектра липопротеиды низкой плотности (ЛПНП) и триглицериды были достоверно выше в группе пациентов с ХНИЗ, тогда как уровни липопротеидов высокой плотности (ЛПВП) в этой когорте обследованных были значимо ниже, чем у лиц без ХНИЗ.

Таблица 2

## Выраженность личностной тревоги у обследованных

| Уровень тревоги  | Лица без ХНИЗ (n=190) | Пациенты с ХНИЗ (n=814) | p      |
|------------------|-----------------------|-------------------------|--------|
| Низкая, баллы    | 25,0 (21,0-27,0)      | 26,0 (26,0-29,0)        | 0,0002 |
| Умеренная, баллы | 39,0 (35,0-42,0)      | 41,0 (35,0-44,0)        | 0,0025 |
| Высокая, баллы   | 49,5 (48,0-53,0)      | 50,0 (48,0-53,0)        | 0,7369 |

**Примечание:** данные представлены в виде медианы (Me) и межквартильного размаха ( $Q_{0,25}$ - $Q_{0,75}$ ), p — уровень статической значимости по критерию Манна-Уитни.

Таблица 3

## Выраженность ситуативной тревоги у обследованных

| Уровень тревоги  | Лица без ХНИЗ (n=190) | Пациенты с ХНИЗ (n=814) | p      |
|------------------|-----------------------|-------------------------|--------|
| Низкая, баллы    | 28,0 (24,0-29,0)      | 29,0 (29,0-29,0)        | 0,3320 |
| Умеренная, баллы | 36,0 (34,0-41,0)      | 39,0 (35,0-42,0)        | 0,0033 |
| Высокая, баллы   | 50,0 (48,0-53,0)      | 53,0 (50,0-73,5)        | 0,0003 |

**Примечание:** данные представлены в виде медианы (Me) и межквартильного размаха ( $Q_{0,25}$ - $Q_{0,75}$ ), p — уровень статической значимости по критерию Манна-Уитни.

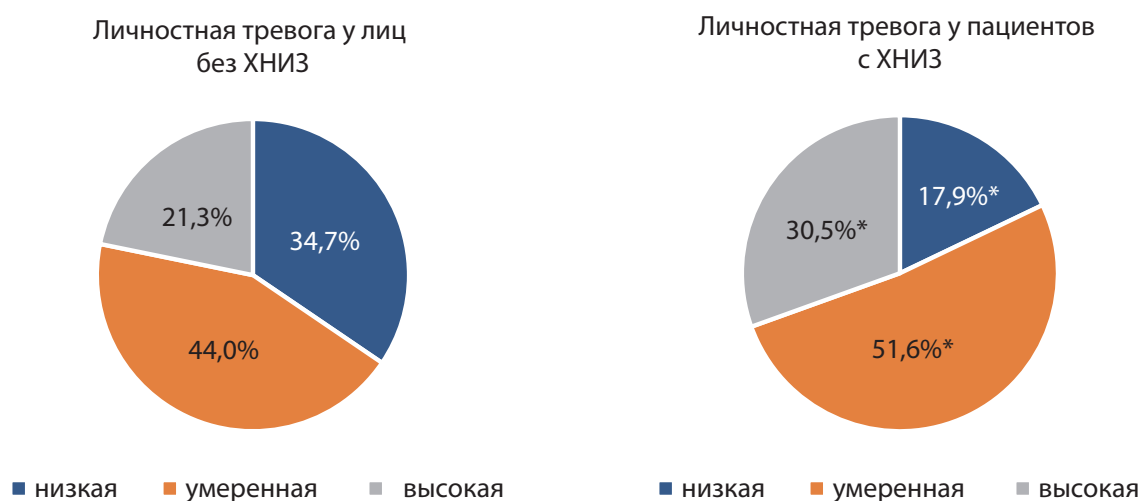


Рисунок 2. Частота уровней личностной тревоги у обследованных.

**Примечание:**  $\chi^2=21,36$ ; \* —  $p<0,001$  в сравнении с лицами без ХНИЗ; p — уровень статической значимости по критерию Пирсона  $\chi^2$  с поправкой Йетса на непрерывность.

Уровень глюкозы был достоверно выше в группе пациентов с ХНИЗ, как значения креатинина и гемоглобина.

При оценке личностной тревоги по шкале Спилбергера-Ханина средний балл в группе пациентов с ХНИЗ составил 43,0 (34,0–48,0) и был статистически значимо выше, чем значения в группе лиц без ХНИЗ, в которой он составил 37,0 (27,0–44,0) баллов. Что касается ситуативной тревоги, то в группе обследованных с ХНИЗ

средний балл составил 40,0 (35,0–45,0) и был достоверно выше, чем в группе лиц без ХНИЗ, в которой он имел значения 39,0 (34,0–46,0).

При анализе уровней выраженности личностной тревоги обнаружено, что среди пациентов с ХНИЗ медиана показателей как низкого уровня тревоги, так и умеренно выраженной тревоги были выше, чем в группе лиц без ХНИЗ. Статистически значимых различий не получено только по высокому уровню тревоги, не



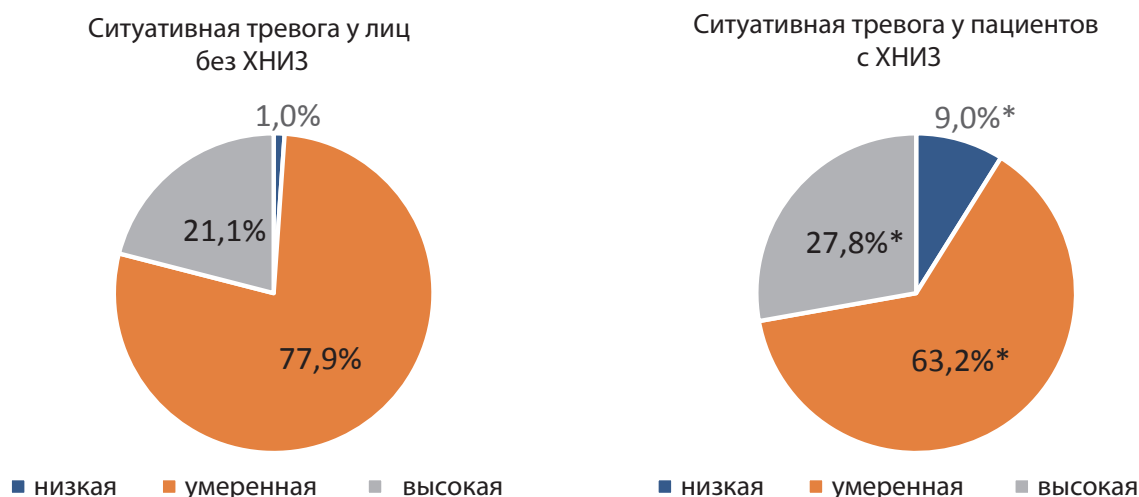


Рисунок 3. Частота уровней ситуативной тревоги у обследованных.

Примечание:  $\chi^2=20,53$ ; \* —  $p<0,001$  в сравнении с лицами без ХНИЗ; р — уровень статической значимости по критерию Пирсона  $\chi^2$  с поправкой Йетса на непрерывность.

различавшимся в обеих группах испытуемых (табл. 2).

При изучении выраженности уровней ситуативной тревоги было обнаружено, что у обследованных с ХНИЗ значимо не отличалось от группы лиц без ХНИЗ только количество баллов низкого уровня тревоги, при этом медиана баллов по уровню умеренной и высокой тревоги была значимо выше в когорте пациентов с ХНИЗ (табл. 3).

Анализ уровней личностной тревоги у обследованных групп пациентов продемонстрировал статистически значимо больший процент встречаемости высокого уровня у пациентов с ХНИЗ (30,5% против 21,3%,  $p<0,001$ ). В группе обследованных с ХНИЗ статистически значимо чаще встречалась умеренно выраженная личностная тревога — 51,6% против 44,0% ( $p<0,001$ ). Низкий уровень личностной тревоги был значимо ниже у пациентов с ХНИЗ в сравнении с группой лиц без ХНИЗ, составляя 17,9% против 34,7% ( $p<0,001$ ) (рис. 2).

При исследовании частоты выраженности ситуативной тревоги среди обследованных пациентов установлено, что достоверно с большей частотой высокий уровень наблюдался в группе лиц с ХНИЗ, составляя 27,8% против 21,1% в группе без ХНИЗ ( $p<0,0001$ ). Умеренно выраженная реактивная тревога значимо чаще встречалась у обследованных без ХНИЗ (77,9% против 63,2% в группе пациентов с ХНИЗ ( $p<0,001$ )). Низкий уровень ситуативной тревоги достоверно чаще отмечался в группе лиц с сопутствующими ХНИЗ в сравнении с обследованными без таковых (9,0% в сравнении с 1,0%,  $p<0,001$ ) (рис. 3).

## Обсуждение

По оценкам исследователей, депрессивные и тревожные расстройства стабильно занимают первую двадцатку ведущих причин глобального бремени болезней у мужчин и женщин [3]. Распространённость расстройств аффективного спектра выше среди лиц с ХНИЗ, составляя по некоторым оценкам от 9% до 29% для тревоги и от 23% до 44% — для депрессии [22,23,24]. В нашей работе личностная тревога обнаружена у 65% пациентов с ХНИЗ, в то время как частота реактивной тревоги достигает 93%. По-видимому, на неоднозначность оценок распространённости тревожно-депрессивных расстройств влияет широкая неоднородность диагностики ХНИЗ у включённых в исследования пациентов. К занижению истинной распространённости тревожных расстройств может приводить исключение из исследований пациентов с уже диагностированным тревожно-депрессивным синдромом или получающих терапию по этому поводу, что может некорректно отражать общее распространение аффективных расстройств в общей популяции пациентов с ХНИЗ.

Насколько нам известно, не существует общепринятой и проверенной методики качественной оценки распространённости тревоги и зачастую такая оценка является субъективной и недооценивает вариации тревожного синдрома. Кроме того, неоднородность полученных результатов (касаемо распространённости психоэмоциональных расстройств) может быть связана с различными инструментами скрининга или диагностической методики. В частности,

наиболее часто используется Госпитальная Шкала Тревоги и Депрессии (HADS), опросник для самодиагностики депрессии пациента (PHQ-9), шкала депрессии Бека (BDI), при этом обычно исследования проводятся в крупных стационарах. Вместе с тем, группа пациентов с ХНИЗ, посещающих амбулаторно-поликлиническую сеть, вероятно, отличается от тех, кто находится в стационаре с неограниченным доступом к медицинской помощи.

Использованный в нашей работе опросник Спилбергера-Ханина является единственной методикой, позволяющей дифференцированно измерить тревожность и как реактивное состояние, и как личностную черту. При этом личностная тревожность — это устойчиво проявляющаяся склонность к тревожному реагированию на различные психогенные факторы. Ситуативная тревожность характеризуется обостренным восприятием различных ситуаций и субъективно проявляется напряжением, раздражительностью, беспокойством, вспыльчивостью [21].

Наличие у пациентов ХНИЗ само по себе оказывает большое влияние на качество жизни людей, а сопутствующие тревога с депрессией на фоне длительного соматического заболевания может привести к ещё большему ухудшению самочувствия, функциональным нарушениям, снижению приверженности к лечению и преждевременной смертности [22].

Выполнение крупных и методологически верных исследований по изучению распространения синдрома тревоги среди пациентов

с ХНИЗ может внести ценный вклад в решение проблемы бремени соматических и аффективных расстройств среди населения и оценить связь между психосоциальными факторами и физическими заболеваниями. Если соматические и сопутствующие психоэмоциональные заболевания настолько распространены, как предполагают наши результаты, практикующие врачи должны сделать доступной высококачественную и адаптированную психиатрическую помощь для пациентов с ХНИЗ.

Выводы:

1) Среди всех обследованных частота личностной тревоги существенно не отличалась и была выявлена у 61% лиц без ХНИЗ и 65% пациентов с сопутствующими ХНИЗ, тогда как реактивная тревога наблюдалась значимо чаще среди лиц последней группы — 93% в сравнении с 39% в группе лиц без ХНИЗ.

2) У пациентов с ХНИЗ выраженность как личностной тревоги, так и ситуативной (медиана баллов) была статистически значимо выше, чем в группе лиц без ХНИЗ. В группе обследованных с ХНИЗ достоверно чаще наблюдался высокий уровень личностной и ситуативной тревоги в сравнении с лицами без ХНИЗ, что свидетельствует о необходимости специализированной помощи пациентам данной группы.

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

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

#### Список литературы

1. Charlson F, van Ommeren M, Flaxman A, Cornett J, Whiteford H, Saxena S. New WHO prevalence estimates of mental disorders in conflict settings: a systematic review and meta-analysis. *Lancet*. 2019;394(10194):240-248. doi: 10.1016/S0140-6736(19)30934-1.
2. Liu X, Cao H, Zhu H, Zhang H, Niu K, Tang N, et al. Association of chronic diseases with depression, anxiety and stress in Chinese general population: The CHCN-BTH cohort study. *J Affect Disord*. 2021;282:1278-1287. doi: 10.1016/j.jad.2021.01.040.
3. GBD 2017 Causes of Death Collaborators. Global, regional, and national age-sex-specific mortality for 282 causes of death in 195 countries and territories, 1980-2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *Lancet*. 2018;392(10159):1736-1788. doi: 10.1016/S0140-6736(18)32203-7.
4. Arokiasamy P, Uttamacharya, Kowal P, Capistrant BD, Gildner TE, Thiele E, et al. Chronic Noncommunicable Diseases in 6 Low- and Middle-Income Countries: Findings From Wave 1 of the World Health Organization's Study on Global Ageing and Adult Health (SAGE). *Am J Epidemiol*. 2017;185(6):414-428. doi: 10.1093/aje/kww125.
5. Hüfner K, Fuchs D, Blauth M, Sperner-Unterweger B. How acute and chronic physical disease may influence mental health - An Analysis of neurotransmitter precursor amino acid levels. *Psychoneuroendocrinology*. 2019;106:95-101. doi: 10.1016/j.psyneuen.2019.03.028.
6. Zhu J, Fang F, Sjölander A, Fall K, Adami HO, Valdimarsdóttir U. First-onset mental disorders after cancer diagnosis and cancer-specific mortality: a nationwide cohort study. *Ann Oncol*. 2017;28(8):1964-1969. doi: 10.1093/annonc/mdx265.
7. Huang Y, Wang Y, Wang H, Liu Z, Yu X, Yan J, et al. Prevalence of mental disorders in China: a cross-sectional epidemiological study. *Lancet Psychiatry*. 2019;6(3):211-224. doi: 10.1016/S2215-0366(18)30511-X.
8. Silverman AL, Herzog AA, Silverman DI. Hearts and Minds: Stress, Anxiety, and Depression: Unsung Risk Factors for Cardiovascular Disease. *Cardiol Rev*. 2019;27(4):202-207. doi: 10.1097/CRD.0000000000000228.
9. Serpytis P, Navickas P, Lukaviciute L, Navickas A, Aranauskas R, Serpytis R, et al. Gender-Based Differences in Anxiety and Depression Following Acute Myocardial Infarction. *Arq Bras Cardiol*. 2018;111(5):676-683. doi: 10.5935/abc.20180161.
10. Zhang Y, Chen Y, Ma L. Depression and cardiovascular disease in elderly: Current understanding. *J Clin Neurosci*. 2018;47:1-5. doi: 10.1016/j.jocn.2017.09.022.
11. Hamam MS, Kunjummen E, Hussain MS, Nasereldin M, Bennett S, Miller J. Anxiety, Depression, and Pain: Considerations in the Treatment of Patients with Uncontrolled Hypertension.

- Curr Hypertens Rep.* 2020;22(12):106. doi: 10.1007/s11906-020-01117-2.
12. Johnson HM. Anxiety and Hypertension: Is There a Link? A Literature Review of the Comorbidity Relationship Between Anxiety and Hypertension. *Curr Hypertens Rep.* 2019;21(9):66. doi: 10.1007/s11906-019-0972-5.
  13. Volpato E, Toniolo S, Pagnini F, Banfi P. The Relationship Between Anxiety, Depression and Treatment Adherence in Chronic Obstructive Pulmonary Disease: A Systematic Review. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2021;16:2001-2021. doi: 10.2147/COPD.S313841.
  14. Bisgaard TH, Allin KH, Keefer L, Ananthakrishnan AN, Jess T. Depression and anxiety in inflammatory bowel disease: epidemiology, mechanisms and treatment. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2022;19(11):717-726. doi: 10.1038/s41575-022-00634-6.
  15. Benmaamar S, Lazar N, El Harch I, Maiouak M, Qarmiche N, Otmani N, et al. Depression and anxiety in patients with diabetes in a Moroccan region. *Encephale.* 2022;48(6):601-606. doi: 10.1016/j.encep.2021.06.014.
  16. Read JR, Sharpe L, Modini M, Dear BF. Multimorbidity and depression: A systematic review and meta-analysis. *J Affect Disord.* 2017;221:36-46. doi: 10.1016/j.jad.2017.06.009.
  17. Smith L, Shin JI, Jacob L, Schuch F, Pizzol D, López Sánchez GF, et al. Physical multimorbidity predicts the onset and persistence of anxiety: A prospective analysis of the Irish Longitudinal Study on Ageing. *J Affect Disord.* 2022;309:71-76. doi: 10.1016/j.jad.2022.04.022.
  18. Armbrecht E, Shah R, Poorman GW, Luo L, Stephens JM, Li B, et al. Economic and Humanistic Burden Associated with Depression and Anxiety Among Adults with Non-Communicable Chronic Diseases (NCCDs) in the United States. *J Multidiscip Healthc.* 2021;14:887-896. doi: 10.2147/JMDH.S280200.
  19. Pierobon A, Ranzini L, Torlaschi V, Sini Bottelli E, Giardini A, Bruschi C, Maestri R, et al. Screening for neuropsychological impairment in COPD patients undergoing rehabilitation. *PLoS One.* 2018;13(8):e0199736. doi: 10.1371/journal.pone.0199736.
  20. Shimokhina NY, Savchenko AA, Petrova MM. Peculiarities of Platelet Metabolism in Patients with Acute Coronary Syndrome with Anxiety-Depressive Disorders and Informativity of Enzymes in the Forecast of Development of Cardiovascular Complications. *Pharmaceuticals (Basel).* 2020;13(8):169. doi: 10.3390/ph13080169.
  21. Драпкина О.М., Шепель Р.Н., Кабурова А.Н. Оценка субъективной ситуационной и личностной тревожности у лиц с избыточной массой тела. *Неотложная кардиология и кардиоваскулярные риски*, 2017, Т. 1, № 1, С. 83-88. eLIBRARY ID: 32522367.
  22. Uphoff EP, Newbould L, Walker I, Ashraf N, Chaturvedi S, Kandasamy A, et al.; NIH Global Health Research Group – IMPACT. A systematic review and meta-analysis of the prevalence of common mental disorders in people with non-communicable diseases in Bangladesh, India, and Pakistan. *J Glob Health.* 2019;9(2):020417. doi: 10.7189/jogh.09.020417.
  23. Гацких ИВ, Окладникова ЕВ, Шалда ТП, Петрова ММ, Наркевич АН. Связь тревожно-депрессивных расстройств с когнитивными нарушениями у пациентов с сахарным диабетом. *Сибирское медицинское обозрение.* 2018;(2): 94-99. doi: 10.20333/2500136-2018-2-94-99.
  24. Песковец РД, Штарик СЮ, Евсюков АА. Распространенность тревожных расстройств в общемедицинской сети и их связь с сердечно-сосудистыми заболеваниями. *Сибирское медицинское обозрение.* 2019;(6):73-79. doi: 10.20333/2500136-2019-6-73-79.

#### Информация об авторах

**Шимохина Наталья Юрьевна**, д.м.н., доцент кафедры поликлинической терапии и семейной медицины с курсом ПО, ФГБОУ ВО КрасГМУ им. проф. В.Ф.Войно-Ясенецкого Минздрава России, Красноярск, Россия. ORCID 0000-0002-0091-5265, e-mail: doctorkardiolog99@rambler.ru.

**Баранович Жанна Ринатовна**, студентка 6 курса лечебного факультета ФГБОУ ВО КрасГМУ им. проф. В.Ф.Войно-Ясенецкого Минздрава России, Красноярск, Россия. ORCID 0009-0003-9581-0451, e-mail: sibkras88@mail.ru.

**Юневич Анастасия Сергеевна**, студентка 5 курса лечебного факультета ФГБОУ ВО КрасГМУ им. проф. В.Ф.Войно-Ясенецкого Минздрава России, Красноярск, Россия. ORCID 0000-0001-7821-6176, e-mail: nastya\_unevich@mail.ru.

**Савченко Андрей Анатольевич**, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой физиологии имени профессора А.Т.Пшоники, ФГБОУ ВО КрасГМУ им. проф. В.Ф.Войно-Ясенецкого Минздрава России, Красноярск, Россия. ORCID 0000-0001-5829-672X, e-mail: aasavchenko@yandex.ru.

**Зимницкая Ольга Викторовна**, к.м.н., доцент кафедры поликлинической терапии и семейной медицины с курсом ПО, ФГБОУ ВО КрасГМУ им. проф. В.Ф.Войно-Ясенецкого Минздрава России, Красноярск, Россия. ORCID 0000-0002-7027-0458, e-mail: zvezda\_5786@mail.ru.

**Петрова Марина Михайловна**, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой поликлинической терапии и семейной медицины с курсом ПО, ФГБОУ ВО КрасГМУ им. проф. В.Ф.Войно-Ясенецкого Минздрава России, Красноярск, Россия. ORCID 0000-0002-8493-0058, e-mail: stk99@yandex.ru.

#### Information about the authors

Natalya Y. Shimokhina, Dr. Sci (Med.), Prof. V. F. Voino-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University, Krasnoyarsk, Russia. ORCID 0000-0002-0091-5265, e-mail: doctorkardiolog99@rambler.ru.

Zhanna R. Baranovich, Prof. V. F. Voino-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University, Krasnoyarsk, Russia. ORCID 0009-0003-9581-0451, e-mail: sibkras88@mail.ru.

Anastasia S. Yunevich, Prof. V. F. Voino-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University, Krasnoyarsk, Russia. ORCID 0000-0001-7821-6176, e-mail: nastya\_unevich@mail.ru.

Andrei A. Savchenko, Dr. Sci (Med.), Prof. V. F. Voino-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University, Krasnoyarsk, Russia. ORCID 0000-0001-5829-672X, e-mail: aasavchenko@yandex.ru.

Olga V. Zimnitskaya, Cand. Sci. (Med.), Prof. V. F. Voino-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University, Krasnoyarsk, Russia. ORCID 0000-0002-7027-0458, e-mail: zvezda\_5786@mail.ru.

Marina M. Petrova, Dr. Sci (Med.), Prof. V. F. Voino-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University, Krasnoyarsk, Russia. ORCID 0000-0002-8493-0058, e-mail: stk99@yandex.ru.

Получено / Received: 19.05.2023

Принято к печати / Accepted: 22.05.2023



## ИССЛЕДОВАНИЕ СУБХРОНИЧЕСКОЙ ТОКСИЧНОСТИ ПРИ ПЕРОРАЛЬНОМ ВВЕДЕНИИ ОЛОВООРГАНИЧЕСКИХ СОЕДИНЕНИЙ, СОДЕРЖАЩИХ ФРАГМЕНТ 2,6-ДИ-ТРЕТ-БУТИЛФЕНОЛА

М.С. Алхусейн-Кулягинова<sup>1</sup>, И.И. Аркания<sup>1</sup>, В.В. Трепель<sup>1</sup>, С.А. Могушкова<sup>1</sup>, Е.Я. Киртанасова<sup>1</sup>,  
М.А. Додохова<sup>1</sup>, М.В. Гулян<sup>1</sup>, Д.Б. Шпаковский<sup>2</sup>, Е.Р. Милаева<sup>2</sup>, И.М. Котиева<sup>1</sup>

<sup>1</sup>ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России, Ростов-на-Дону, Россия

<sup>2</sup> ФГБОУ ВО «Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова», Москва, Россия

**Цель:** оценка субхронической токсичности бис-(3,5-ди-*трет*-бутил-4-гидроксифенил)тиолат диметиллола (Me-3) и (3,5-ди-*трет*-бутил-4-гидроксифенил)тиолат трифениллола (Me-5) с выявлением внешних признаков токсичности и изменением показателей функционального состояния печени и почек крыс линии Wistar (самки) при 14-кратном ежедневном внутрижелудочном введении для моделирования метронормального режима химиотерапии. **Материалы и методы:** исследование проведено на 24 крысах Wistar (самки) весом 190–210 г. Тестируемые соединения вводили четырнадцатикратно ежедневно внутрижелудочно в суммарной дозе для Me-3 2000 мг/кг, для Me-5 - 954 мг/кг. **Результаты:** для субстанций, относящихся к классу органических производных олова, выявлены особенности протекания токсического процесса и показатели функционального состояния органов детоксикации (печень и почки) при субхроническом введении. Введение в суммарных дозах, составляющих полуетальную дозу при четырнадцатикратном введении, не вызвало гибели животных и развития внешних признаков токсичности. Изменение показателей функционального состояния печени и почек не отмечено. **Вывод:** анализ результатов исследования позволит разработать оптимальные схемы введения оловоорганических соединений, содержащих фрагмент 2,6-ди-трет-бутилфенола, в метронормальном режиме химиотерапии.

**Ключевые слова:** оловоорганические соединения, субхроническая токсичность, 2,6-ди-*трет*-бутилфенол, доклинические исследования.

**Для цитирования:** Алхусейн-Кулягинова М.С., Аркания И.И., Трепель В.В., Могушкова С.А., Киртанасова Е.Я., Додохова М.А., Гулян М.В., Шпаковский Д.Б., Милаева Е.Р., Котиева И.М. Исследование субхронической токсичности при пероральном введении оловоорганических соединений, содержащих фрагмент 2,6-ди-трет-бутилфенола. *Южно-Российский журнал терапевтической практики*. 2023;4(2):109-114. DOI: 10.21886/2712-8156-2023-4-2-109-114

**Контактное лицо:** Маргарита Авдеевна Додохова, dodohova@mail.ru

## RESEARCH OF SUBCHRONIC ORAL TOXICITY AFTER THE INJECTION OF ORGANOTIN COMPOUNDS CONTAINING A FRAGMENT OF 2,6-DI-TERT-BUTYLPHENOL

M.S. Alkhusein-Kulyaginova<sup>1</sup>, I.I. Arkaniya<sup>1</sup>, V.V. Trepel<sup>1</sup>, S.A. Mogushkova<sup>1</sup>, E.Y. Kirtanasova<sup>1</sup>,  
M.A. Dodokhova<sup>1</sup>, M.V. Gulyan<sup>1</sup>, D.B. Shpakovsky<sup>2</sup>, E.R. Milaeva<sup>2</sup>, I.M. Kotieva<sup>1</sup>

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

<sup>2</sup> M.V. Lomonosov Moscow State University, Moscow, Russia

**Objective:** to assess the subchronic toxicity of bis(3,5-di-tert-butyl-4-hydroxyphenyl)dimethyltin (Me-3) and (3,5-di-tert-butyl-4-hydroxyphenyl)triphenyltin (Me-5) with the identification of external signs of toxicity and changes in the indicators of the functional state of the liver and kidneys of Wistar rats (females) with 14-fold daily intragastric injection to simulate a metronomic chemotherapy regimen. **Materials and method:** the study was conducted on 24 Wistar rats (females) weighing 190-210 g. The tested compounds were administered fourteen times daily intragastrically at a total dose of 2000 mg/kg for Me-3, 954 mg/kg for Me-5. **Results:** for substances belonging to the class of organic tin derivatives: the features of the toxic process and indicators of the functional state of detoxification organs (liver and kidneys) with



subchronic administration were revealed. The injection in total doses amounting to a half-year dose with a fourteen-fold administration did not cause the death of animals and the development of external signs of toxicity, changes in the functional state of the liver and kidneys were not noted. **Conclusion:** the analysis of the results of the study will allow us to develop optimal schemes for the injection of organotin compounds containing a fragment of 2,6-di-tert-butylphenol in the metronomic regimen.

**Keywords:** organotin compounds, subchronic toxicity, 2,6-di-tert-butylphenol fragment, preclinical studies.

**For citation:** Alkhusein-Kulyaginova M.S., Arkaniya I.I., Trepel V.V., Mogushkova S.A., Kirtanasova E.Y., Dodokhova M.A., Gulyan M.V., Shpakovsky D.B., Milaeva E.R., Kotieva I.M. Research of subchronic oral toxicity after the injection of organotin compounds containing a fragment of 2,6-di-tert-butylphenol. *South Russian Journal of Therapeutic Practice*. 2023;4(2):109-114. DOI: 10.21886/2712-8156-2023-4-2-109-114

**Corresponding author:** Margarita A. Dodokhova, dodokhova@mail.ru.

## Введение

Оловоорганические соединения широко изучаются в качестве перспективных кандидатов в противоопухолевые лекарственные средства [1, 2]. Высокая системная цитотоксическая активность является ограничением *in vivo* исследований, в связи с чем более распространённым оказываются *in vitro* исследования [3]. Создание гибридных молекул, включающих биоцидный (олово) и протекторный (фенольный) фрагменты, является многообещающей стратегией синтеза фармакологически активных соединений. В ранее опубликованных исследованиях был установлен умеренный противоопухолевый, высокий антиметастатический эффект введения бис-(3,5-ди-*трет*-бутил-4-гидроксифенил)тиолат диметилолова (Me-3) и (3,5-ди-*трет*-бутил-4-гидроксифенил)тиолат трифенилолова (Me-5) на двух видах перевиваемых опухолей мышей [4, 5], при чём системная токсичность была снижена в несколько раз.

В настоящее время остается высоким процент выявления злокачественных новообразований на III и IV стадиях развития опухолевого процесса [6]. Для таких пациентов основным методом лечения остается химиотерапия, а введение противоопухолевых лекарственных средств приобретает паллиативный характер. Метротрономный режим введения противоопухолевых и антиметастатических химиотерапевтических агентов представляет собой регулярное на протяжении длительного периода времени назначение цитотоксических препаратов в дозах, значительно меньших максимально переносимых [7]. Преимуществами данной методики введения являются минимальные побочные эффекты и минимальная вероятность развития приобретенной лекарственной устойчивости.

Для дальней доклинической разработки гибридных оловоорганических соединений, содержащих фрагмент 2,6-ди-*трет*-бутилфенола, в качестве кандидатов в противоопухолевые лекарственные средства целесообразным явля-

ется моделирование метротрономного режима введения с целью выяснения возможных побочных эффектов при химиотерапии.

**Цель исследования** — оценка субхронической токсичности бис-(3,5-ди-*трет*-бутил-4-гидроксифенил)тиолат диметилолова (Me-3) и (3,5-ди-*трет*-бутил-4-гидроксифенил)тиолат трифенилолова (Me-5) с выявлением внешних признаков токсичности и изменения показателей функционального состояния печени и почек крыс линии Wistar (самки) при 14-кратном ежедневном внутрижелудочном введении для моделирования метротрономного режима химиотерапии.

## Материалы и методы

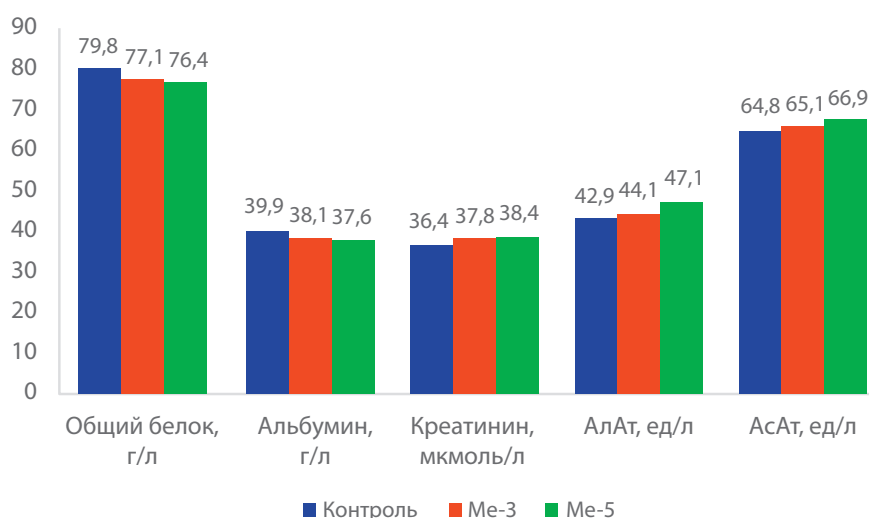
В качестве объектов исследования использовали два оловоорганических соединения: ((3,5-ди-*трет*-бутил-4-гидроксифенилтиолат) трифенилолова (Me-5) и бис(3,5-ди-*трет*-бутил-4-гидроксифенилтиолат) диметилолова (Me-3), синтезированные соавторами по известной методике [8].

Исследование субхронической токсичности провели на 24 крысах Wistar (самки) весом 190–210 г, в контрольной группе 6 особей, в опытных группах — по 8 особей. Исследования выполняли в соответствии с Международными и Российскими требованиями проведения научных исследований с использованием лабораторных животных. После окончания срока карантинного изолирования (14 суток) животные были рандомизированы. Для достижения целей работы животные были разделены на 3 группы: первая — контрольная, вторая — опытная с введением Me-3, третья — опытная с введением Me-5. Тестируемые соединения вводили 14-кратно ежедневно внутрижелудочно через зонд в виде взвеси, полученной путем суспензирования в 1% водном растворе желатина, объемом не более 2 мл. Животным из контрольных групп был введен 1% водный раствор желатина в аналогичных объемах. Суммарная доза была

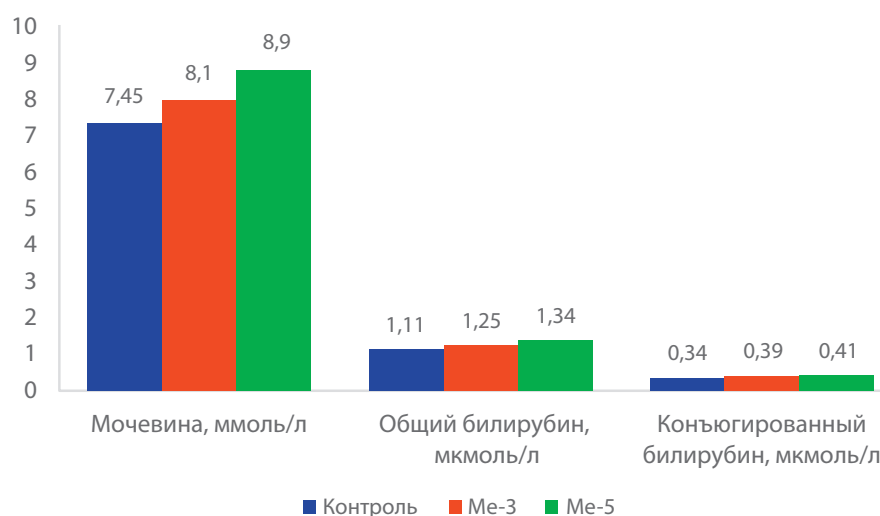
Таблица 1

**Результаты изучения общего состояния животных после 14-кратного ежедневного внутрижелудочного введения гибридных оловоорганических соединений Ме-3 и Ме-5**

| Исследуемые показатели                                          | Группы животных         |                         |                         |
|-----------------------------------------------------------------|-------------------------|-------------------------|-------------------------|
|                                                                 | Контроль (1)            | Ме-3 (2)                | Ме-5 (3)                |
| Летальные эффекты (пало / всего)                                | 0/6                     | 0/8                     | 0/8                     |
| Средний вес животных в группе, г<br>исходный / перед эвтаназией | 196,3±4,6/<br>217,2±7,2 | 198,2±3,5/<br>214,8±2,4 | 199,1±2,9/<br>213,2±6,1 |
| Клиническая картина интоксикации                                | нет                     | нет                     | нет                     |



**Рисунок 1. Биохимические показатели крови животных ( $M \pm m$ , p) после 14-кратного ежедневного внутрижелудочного введения гибридных оловоорганических соединений Ме-3 и Ме-5 (общий белок, альбумин, креатинин, АлАт, АсАт).**



**Рисунок 2. Биохимические показатели крови животных ( $M \pm m$ , p) после 14-кратного ежедневного внутрижелудочного введения гибридных оловоорганических соединений Ме-3 и Ме-5 (мочевина, общий и конъюгированный билирубин).**

равна численному значению  $LD_{50}$ , определённо-му при изучении острой токсичности (для Ме-3 — 2000 мг/кг, для Ме-5 — 954 мг/кг).

Согласно методическим рекомендациям для доклинических исследований на животных [9], на токсикологическом этапе в течение всего срока эксперимента каждая особь осматривалась ежедневно на протяжении 14 суток. При осмотре оценивали общее состояние животных по следующим показателям:

1. Летальность.
2. Динамика изменения массы тела.
3. Клиническая картина интоксикации.

Экспериментальную часть работы проводили в соответствии с принципами Хельсинкской декларации, дизайн исследования одобрен локальным независимым этическим комитетом Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Ростовский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (протокол № 15/22 от 06 октября 2022).

Для биохимической оценки функционально-метаболического состояния органов животных проводили анализ изменения показателей крови (общий белок, альбумин, мочевины, креатинин, общий и конъюгированный билирубин, активность АсАт-аспартатаминотрансферазы (КФ 2.6.1.1), АлАт-аланинаминотрансферазы (КФ 2.6.1.2)). Для определения были использованы автоматический биохимический анализатор ACCENT 300 и стандартные наборы фирмы CORMAY (Польша).

Для анализа всех результатов применяли описательную статистику. Статистическую обработку полученных данных проводили с использованием пакета компьютерных программ версии «Statistica 6.0». Нормальность распределения оценивали с помощью модифицированной версии метода Колмогорова-Смирнова, а именно по методике Андерсона-Дарлинга. Оценка достоверности различий между сравниваемыми параметрами проведена помощью t-критерия Стьюдента. Различия считали статистически значимыми при  $p \leq 0,05$ . Сравнение групп производили попарно.

## Результаты

По истечении срока наблюдения (14 суток) произведена оценка общего состояния животных (табл. 1).

Изменения массы тела животных не имели достоверных различий и колебались в пределах физиологических норм для данного вида животных.

Клиническая картина отравления отсутствовала на всех этапах эксперимента: рефлекс переворачивания и отдергивания хвоста, груминг, кормовой и питьевой режим сохранены в полном объёме, внешний вид животных опрятный, шерсть блестящая, патологические самопроизвольные движения в конечностях и судороги отсутствуют.

Результаты изменения показателей функционального состояния печени и почек в крови животных, получавших субстанции Ме-3 и Ме-5, приведены на рисунке 1 и 2.

В основной массе значения показателей функционального состояния печени и почек в крови животных в контрольной и опытных группах не имеют достоверных различий, синтетическая функция печени сохранена в полном объёме (общий белок, альбумин, мочевины, конъюгированный билирубин). Тенденция к снижению содержания альбумина и повышение уровня мочевины и конъюгированного билирубина при введении Ме-5 имеет незначительный характер.

## Обсуждение

Инновационные диагностические подходы и современные методы лечения злокачественных новообразований, бесспорно, повлияли на увеличение продолжительности жизни больных, однако до сих пор не привели к возможности полного излечения пациентов с диссеминированными формами опухолей [10]. У данных пациентов химиотерапевтическое лечение должно иметь паллиативный характер и быть максимально щадящим [11]. Отличительной особенностью подавляющего большинства препаратов, применяемых в химиотерапии онкологических заболеваний, является их исходная цитотоксичность. Это в значительной степени определяет гепато- и нефротоксический потенциал противоопухолевых препаратов, принимая во внимание центральную роль печени в их метаболизме [12, 13]. Выраженное повреждение органов детоксикации препятствует проведению в полном объёме противоопухолевой терапии, требует пересмотра ее курса, что, несомненно, влияет на прогноз развития заболевания [14]. В этой связи разработка метронормального режима введения противоопухолевых лекарственных средств в перспективе может существенно повысить продолжительность и качество жизни пациентов со злокачественными новообразованиями III и IV стадий онкологического процесса. В клинике наиболее изучена данная методика при лечении диссеминирован-

ного колоректального рака и метастатического гормонозависимого HER2-негативного рака молочной железы [15, 16]. В схему доклинического исследования лидерных соединений из тестируемых перспективных кандидатов в противоопухолевые лекарственные средства необходимо включать изучение их действия при метрономном режиме введения [17].

В проведенном нами исследовании при введении гибридных оловоорганических соединений, содержащих фрагмент 2,6-ди-трет-бутилфенола - Me-3 и Me-5, в суммарных дозах, составляющих полуетальную дозу при однократном введении, не вызывало гибели животных и развития внешних признаков токсичности, изменение показателей функционального состояния печени и почек не отмечено.

### Заключение

Для субстанций, относящихся к классу ор-

ганических производных олова — бис-(3,5-ди-трет-бутил-4-гидроксифенил)тиолат диметиллола (Me-3) и (3,5-ди-трет-бутил-4-гидроксифенил)тиолат трифениллола (Me-5) — не выявлены внешние признаки токсичности и изменения показателей функционального состояния печени и почек крыс линии Wistar (самки) при 14-кратном ежедневном внутрижелудочном введении. Таким образом, успешно проведено моделирование метрономного режима введения с целью выяснения возможных побочных эффектов при химиотерапии. Исследование показало целесообразность дальнейшей разработки гибридных оловоорганических соединений, содержащих фрагмент 2,6-ди-трет-бутилфенола, в качестве кандидатов в противоопухолевые лекарственные средства для паллиативной химиотерапии.

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

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

### Литература

1. Devi J, Boora A, Rani M, Arora T. Recent Advancements in Organotin(IV) Complexes as Potent Cytotoxic Agents. *Anticancer Agents Med Chem.* 2023;23(2):164-191. doi: 10.2174/1871520622666220520095549
2. Nikitin EA, Shpakovsky DB, Tyurin VY, Kazak AA, Gracheva YA, Vasilichin VA, et al. Novel organotin complexes with phenol and imidazole moieties for optimized antitumor properties. *Journal of Organometallic Chemistry.* 2022;959:122212. Doi: 10.1016/j.jorgchem.2021.122212
3. Додохова М.А., Сафроненко А.В., Котиева И.М., Сухорукова Н.В., Ганцгорн Е.В., Алхусейн-Кулягинова М.С., и др. Оценка фармакотерапевтического потенциала оловоорганических соединений in vivo. *Биофармацевтический журнал.* 2021;13(3):30-34. DOI: 10.30906/2073-8099-2021-13-3-30-34
4. Dodokhova MA, Safronenko AV, Kotieva IM, Alkhuseyn-Kulyaginova MS, Shpakovsky DB, Milaev ER. Evaluation of the pharmacological activity of hybrid organotin compounds in a B16 melanoma model in the classical and metronomic administration modes. *Research Results in Pharmacology.* 2022;8(1):85-93. Doi: 10.3897/rrpharmacology.8.76363
5. Dodokhova M.A., Safronenko A.V., Kotieva I.M., Alkhuseyn-Kulyaginova M.S., Shpakovsky D.B., Milaeva E.R. Impact of organotin compounds on the growth of epidermoid Lewis carcinoma. *Research Results in Pharmacology.* 2021;7(4):81-88. Doi: 10.3897/rrpharmacology.7.71455
6. *Состояние онкологической помощи населению России в 2020 году.* Под. ред. Каприна А.Д., Старинского В.В., Петровой Г.В. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2021.
7. Федянин М.Ю., Покатаев И.А., Тюляндин С.А. Метрономные режимы химиотерапии в онкологии. *Тазовая хирургия и онкология.* 2016;6(1):27-35. Doi: 10.17650/2220-3478-2016-6-1-27-35
8. Мухатова Е.М., Осипова В.П., Коляда М.Н., Мовчан Н.О., Шпаковский Д.Б., Грачева Ю.А., и др. Синтез и антиоксидантная активность новых оловоорганических соединений, содержащих фрагмент 2,6-ди-трет-бутилфенола. *Доклады Академии наук.* 2013;451(1):46. Doi: 10.7868/S0869565213190134
9. Авдеева О.И., Макарова М.Н., Калатанова А.В., Ковалева М.А. Биоэтические и экономические аспекты в основе выбора метода изучения токсичности лекарственных средств при однократном введении. *Лабораторные животные для научных исследований.* 2018;1. Doi: 10.29296/2618723X-2018-01-01
10. Карабина Е.В. Насущные вопросы лекарственной терапии и возможности их решения. *Практическая онкология.* 2020;21(2):106-122. Doi: 10.31917/2102106
11. Хачатрян Л.А., Щербаков А.П., Чиквина И.И., Николаева Д.М. Новые подходы к решению старой проблемы. *Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии.* 2022;21(1):122-135. Doi: 10.24287/1726-1708-2022-21-1-122-135
12. Ткаченко П.Е., Ивашкин В.Т., Маевская М.В. Клинические рекомендации по коррекции гепатотоксичности, индуцированной противоопухолевой терапией. *Злокачественные опухоли.* 2020;10(3s2-2):52-65. Doi: 10.18027/2224-5057-2020-10-3s2-40
13. Ивашкин В.Т., Райхельсон К.Л., Пальгова Л.К., Маевская М.В., Герасимова О.А., Кондрашина Э.А., и др. Лекарственные поражения печени у онкологических пациентов. *Онкогематология.* 2020;15(3):80-94. Doi: 10.17650/1818-8346-2020-15-3-80-94
14. Лазебник Л.Б., Голованова Е.В., Хлынова О.В., Алексеенко С.А., Арямкина О.Л., Бакулин И.Г., и др. Лекарственные поражения печени (ЛПП) у взрослых. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология.* 2020;174(2):29-54. Doi: 10.31146/1682-8658-esp-174-2-29-54
15. Стрельцова О.В. Лечение пациентов с диссеминированным колоректальным раком с использованием метрономной химиотерапии. *Медицинский журнал.* 2020;1(71):123-128. eLIBRARY ID: 42399441
16. Фролова М.А., Глазкова Е.В., Стенина М.Б. Клинический случай применения перорального винорелбина в метро-



номном режиме при метастатическом гормонозависимом Her2-негативном раке молочной железы. *Медицинский Совет*. 2021;(9):148-153. Doi: 10.21518/2079-701X-2021-9-148-153

17. Сивак К.В., Стосман К.И., Саватеева-Любимова Т.Н. Не-

фро- и гепатотоксические эффекты уранила ацетата при хроническом 18-недельном введении крысам. *Токсикологический вестник*. 2021;(2):51-58. Doi: 10.36946/0869-7922-2021-2-51-58

#### Информация об авторах

**Маргарита Стефановна Алхусейн-Кулягинова**, ассистент кафедры патологической физиологии, ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России, Ростов-на-Дону, Россия; rita.kuljaginva@rambler.ru, ORCID 0000-0001-5123-5289.

**Ираклий Ильич Аркания**, обучающийся лечебно-профилактического факультета, ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России, Ростов-на-Дону, Россия; irakli.arkania@gmail.com, ORCID 0000-0002-7325-7240.

**Валерия Вартановна Трепель**, обучающийся лечебно-профилактического факультета, ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России, Ростов-на-Дону, letrepel@mail.ru, ORCID 0000-0001-9245-0460.

**Самира Аюповна Могушкова**, обучающийся лечебно-профилактического факультета, ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России, Ростов-на-Дону, Россия; samir4ik006@mail.ru, ORCID 0009-0000-4396-0907.

**Елена Яковлевна Киртанасова**, обучающийся лечебно-профилактического факультета, ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России, Ростов-на-Дону, Россия; elena.kirtanasova@yandex.ru, ORCID 0009-0001-9672-2088.

**Маргарита Авдеевна Додохова**, к.м.н., доцент кафедры патологической физиологии, ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России, Ростов-на-Дону, Россия; dodohova@mail.ru, ORCID 0000-0003-3104-827X.

**Марина Владимировна Гулян**, к.м.н., доцент кафедры патологической физиологии ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России, Ростов-на-Дону, Россия; 25marinablik@mail.ru, ORCID: 0000-0001-6023-8916.

**Дмитрий Борисович Шпаковский**, к.х.н., старший научный сотрудник кафедры медицинской химии и тонкого органического синтеза, ФГБОУ ВО «Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова», Москва, Россия; dmshpak@mail.ru, ORCID 0000-0002-7824-3382.

**Елена Рудольфовна Милаева**, д.х.н., профессор, заведующая кафедрой медицинской химии и тонкого органического синтеза, ФГБОУ ВО «Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова», Москва, Россия; helenamilaeva@mail.ru, ORCID 0000-0002-5489-3866.

**Инга Мовлиевна Котиева**, д.м.н., проректор по научной работе, профессор кафедры патологической физиологии ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России, Ростов-на-Дону, kukulik70@mail.ru, ORCID 0000-0002-2796-9466.

#### Information about the authors

**Margarita S. Alkhuseyn-Kulyaginova**, Assistant of the Department of Pathological Physiology, Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia; rita.kuljaginva@rambler.ru, ORCID 0000-0001-5123-5289.

**Irakli I. Arkania**, a student of the Faculty of Medicine and Prevention, Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia; irakli.arkania@gmail.com, ORCID 0000-0002-7325-7240.

**Valeria V. Trepel**, a student of the Faculty of Medicine and Prevention, Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia; letrepel@mail.ru, ORCID 0000-0001-9245-0460.

**Samira A. Mogushkova**, a student of the Faculty of Medicine and Prevention, Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia; samir4ik006@mail.ru, ORCID 0009-0000-4396-0907.

**Elena Y. Kirtanasova**, a student of the Faculty of Medicine and Prevention, Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia; elena.kirtanasova@yandex.ru, ORCID 0009-0001-9672-2088.

**Margarita A. Dodokhova**, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Pathological Physiology, Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia; dodohova@mail.ru, ORCID 0000-0003-3104-827X.

**Marina V. Gulyan**, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Pathological Physiology of the Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia; 25marinablik@mail.ru, ORCID: 0000-0001-6023-8916.

**Dmitry B. Shpakovsky**, Cand. Sci. (Chem.), Senior Researcher, of the Department of Medicinal Chemistry and Fine Organic Synthesis, Faculty of Chemistry, M.V. Lomonosov Moscow State University, Moscow, Russia; dmshpak@mail.ru, ORCID 0000-0002-7824-3382.

**Elena R. Milaeva**, Dr. Sci. (Chem.), Professor, Head of the Department of Medicinal Chemistry and Fine Organic Synthesis, Faculty of Chemistry, M.V. Lomonosov Moscow State University, Moscow, Russia; helenamilaeva@mail.ru, ORCID 0000-0002-5489-3866.

**Inga M. Kotieva**, Dr. Sci. (Med.), Vice-Rector for Scientific Work, Professor of the Department of Pathological Physiology, Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia; kukulik70@mail.ru, ORCID 0000-0002-2796-9466.

Получено / Received: 08.05.2023

Принято к печати / Accepted: 19.05.2023

## ИНФАРКТ МИОКАРДА КАК МАСКА КАТЕХОЛАМИН-ИНДУЦИРОВАННОЙ КАРДИОМИОПАТИИ, РАЗВИВШЕЙСЯ НА ФОНЕ ФЕОХРОМОЦИТОМЫ

Н.А. Лигай<sup>1</sup>, М.С. Ланкина<sup>2</sup>, И.А. Багаева<sup>1</sup>, А.В. Хрипун<sup>1,2</sup>, А.И. Чесникова<sup>2</sup>

<sup>1</sup>ГБУ РО «Ростовская областная клиническая больница», Ростов-на-Дону, Россия

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

Феохромоцитома (ФХ) — опухоль из хромоаффинных клеток симпато-адреналовой системы, продуцирующая большое количество катехоламинов (адреналин, норадреналин, дофамин). В литературе отсутствуют достоверные данные о частоте кардиальных проявлений феохромоцитомы, что связано с редкостью данной патологии. Данный случай демонстрирует развитие катехоламин-индуцированной кардиомиопатии, протекающей под маской инфаркта миокарда как первичное проявление феохромоцитомы. Пациентка была направлена с диагнозом «Ишемическая болезнь сердца, инфаркт миокарда» для выполнения коронароангиографии, по результату исследования патологии коронарных артерий не выявлено. В процессе дообследования выявлена феохромоцитома левого надпочечника. Первоначальные изменения электрокардиограммы, эхокардиографического исследования, лабораторных показателей регрессировали, что подтверждало развитие кардиомиопатии, развившейся на фоне феохромоцитомы. В настоящее время возрастает количество сведений о неишемическом поражении миокарда у пациентов с феохромоцитомой. Эти изменения в виде клинических появлений (боли за грудиной, одышка, различные виды аритмий), а также неспецифических изменений, по данным ЭКГ, нарушений локальной кинетики со снижением глобальной сократимости миокарда без стенотического поражения КА получили название катехоламин-индуцированной кардиомиопатии.

**Ключевые слова:** инфаркт миокарда, катехоламин-индуцированная кардиомиопатия, кардиомиопатия такоцубо, феохромоцитома.

**Для цитирования:** Лигай Н.А., Ланкина М.С., Багаева И.А., Хрипун А.В., Чесникова А.И. Инфаркт миокарда как маска катехоламин-индуцированной кардиомиопатии, развившейся на фоне феохромоцитомы. *Южно-Российский журнал терапевтической практики*. 2023;4(2):115-121. DOI: 10.21886/2712-8156-2023-4-2-115-121

**Контактное лицо:** Наталья Артуровна Лигай, n-ligay35760@yandex.ru.

## MYOCARDIAL INFARCTION AS A MASK FOR CATECHOLAMINE-INDUCED CARDIOMYOPATHY AGAINST THE BACKGROUND OF PHEOCHROMOCYTOMA

N.A. Ligay<sup>1</sup>, M.S. Lankin<sup>2</sup>, I.A. Bagaeva<sup>1</sup>, A.V. Khripun<sup>1,2</sup>, A.I. Chesnikova<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Rostov Regional Clinical Hospital, Rostov-on-Don, Russia

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

Pheochromocytoma (PC) is a tumor of chromaffin cells of the sympathetic-adrenal system that produces a large amount of catecholamines (adrenaline, norepinephrine, dopamine). There are no reliable data in the literature on the frequency of cardiac manifestations of pheochromocytoma, which is associated with the rarity of this pathology. This case demonstrates the development of catecholamine-induced cardiomyopathy, proceeding under the guise of a heart attack, as the primary manifestation of pheochromocytoma. The patient was referred with a diagnosis of «Ischemic heart disease, myocardial infarction» to perform coronary angiography, according to the result of the study, no pathology of the coronary arteries was detected. In the process of additional examination, a pheochromocytoma of the left adrenal gland was revealed. The initial changes in the electrocardiogram, echocardiographic examination, and laboratory parameters regressed, which confirmed the development of cardiomyopathy that developed against the background of pheochromocytoma. Currently, there is an increasing amount of information about non-ischemic myocardial damage in patients with pheochromocytoma. These changes in the form of clinical manifestations (pain behind the sternum, shortness of breath, various types of arrhythmias) as well as non-specific changes according to ECG data, disturbances of local kinetics with a decrease in global myocardial

contractility without stenotic damage to the coronary artery were called catecholamine-induced cardiomyopathy.

**Keywords:** myocardial infarction, catecholamine-induced cardiomyopathy, takotsubo cardiomyopathy, pheochromocytoma.

**For citation:** Ligay N.A., Lankina M.S., Bagaeva I.A., Khripun A.V., Chesnikova A.I. Myocardial infarction as a mask for catecholamine-induced cardiomyopathy against the background of pheochromocytoma. *South Russian Journal of Therapeutic Practice*. 2023;4(2):115-121. DOI: 10.21886/2712-8156-2023-4-2-115-121

**Corresponding author:** Natalya A. Ligay, n-ligay35760@yandex.ru.

## Введение

Феохромоцитома (ФХ) — опухоль из хромофинных клеток симпато-адреналовой системы, продуцирующая большое количество катехоламинов (адреналин, норадреналин, дофамин). Разнообразие клинических проявлений определяется избыточной продукцией катехоламинов и их действием на органы и системы с преобладанием сердечно-сосудистых изменений (синдром артериальной гипертензии), а также метаболическими расстройствами. Согласно литературным данным распространенность ФХ составляет 1–2 случая на 100 тыс. взрослого населения в год, из них более 4% — среди больных с образованиями надпочечников, 0,3% случаев — среди больных с вторичными формами артериальной гипертензии [1]. В связи с редкостью данной патологии достоверные сведения о частоте кардиальных проявлений ФХ отсутствуют. R. Zhang с соавт. в своем обзоре с 1991 по 2016 гг. описали 163 клинических случая поражения миокарда, представленные гипертрофической, дилатационной, неклассифицированной кардиомиопатией, а также миокардитом и кардиомиопатией такоцубо (КМП такоцубо) [2]. Кроме того, катехоламиновые кардиомиопатии могут приводить к острому очаговому повреждению, скрывающемуся под маской инфаркта миокарда.

Описание клинического случая

Пациентка Т., 31 год. Поступила 06.05.22 г. с

направительным диагнозом «Ишемическая болезнь сердца, инфаркт миокарда передне-перегородочно-верхушечной области с подъемом сегмента ST, без патологического зубца Q от 05.05.22 г. Системный тромболизис (Актилизе) 05.05.22 г». Жалобы при поступлении: выраженная слабость, чувство нехватки воздуха, учащенного сердцебиения. Анамнез заболевания: наследственность по сердечно-сосудистым заболеваниям не отягощена. Прием лекарственных препаратов и биологически активных добавок отрицает. Вредные привычки отрицает. Заболела остро 04.05.22 г., когда на фоне относительно благополучия возникли интенсивные боли в груди, тошнота, многократно рвота, повышение цифр артериального давления (АД) до 190/100 мм рт. ст., гипергидроз, чувство страха, учащенного сердцебиения. Вызвала скорую помощь, снижены цифры АД до 150/90 мм рт. ст., однако незначительные боли, сердцебиение сохранялись. В утренние часы 05.05.22 г. повторно в связи с рецидивированием симптомов, появлением одышки вызвала скорую. По электрокардиограмме (ЭКГ) — элевация сегмента ST в миокарде передне-перегородочно-верхушечно-боковой области ЛЖ. Состояние расценено как острый коронарный синдром с подъемом сегмента ST, выполнен системный тромболизис. В рамках фармакинвизивного подхода переведена в РСЦ ГБУ РО РОКБ для коронароангиографии.

*При осмотре.* Нормостеник, индекс массы тела — 20,3 кг/м<sup>2</sup>. Кожные покровы бледные,

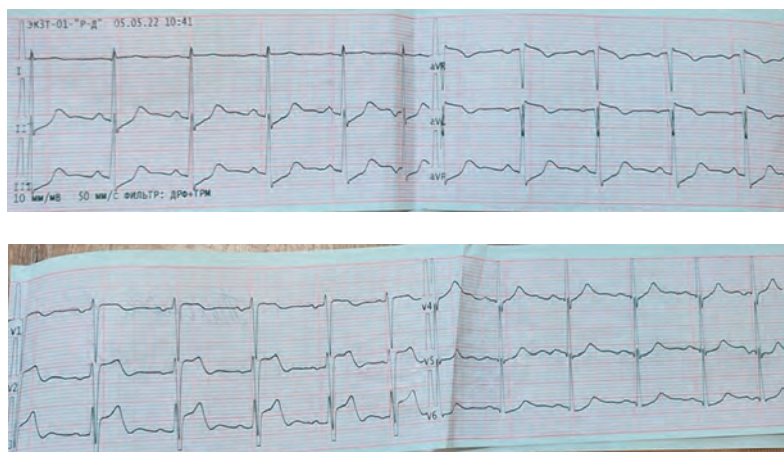


Рисунок 1. Электрокардиограмма при поступлении в стационар

Таблица 1

## Результаты лабораторного исследования

| Показатели                 | Результаты                  |
|----------------------------|-----------------------------|
| Гемоглобин                 | 137 г /л                    |
| Лейкоциты                  | $33.9 \times 10^9/\text{л}$ |
| Палочкоядерные нейтрофилы  | 3%                          |
| Сегментоядерные нейтрофилы | 80%                         |
| Лимфоциты                  | 13%                         |
| Моноциты                   | 3%                          |
| Тромбоциты                 | $292 \times 10^9/\text{л}$  |
| СОЭ                        | 30                          |
| АЛТ                        | 37 ед/л                     |
| АСТ                        | 79 ед/л                     |
| Мочевина                   | 16.0 ммоль/л                |
| Креатинин                  | 130 мкмоль/л                |
| Глюкоза                    | 8.2 ммоль/л                 |
| СРБ                        | 169.4 мг/л                  |

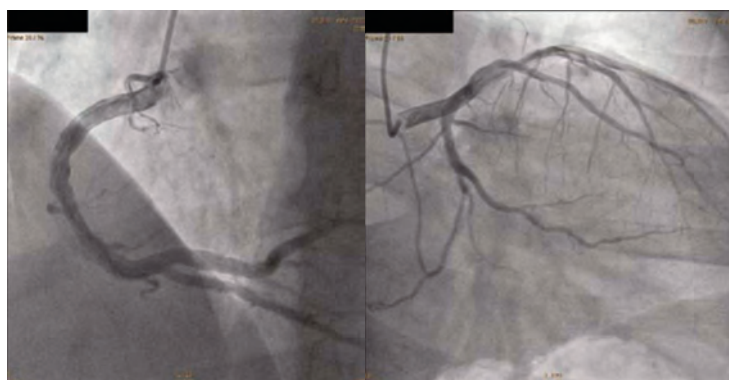


Рисунок 2. Коронарная ангиография: значимых стенозов не выявлено

прохладные на ощупь, отмечается невыраженный акроцианоз пальцев рук, губ. АД на обеих руках — 100/60 мм рт. ст., частота сердечных сокращений — 113 уд. в мин. Тоны сердца ритмичны. Дыхание жёсткое, хрипов нет. Частота дыхательных движений — 19 в минуту, насыщение кислородом — 88%. Живот мягкий, безболезненный при пальпации, отеков нижних конечностей нет.

**Диагностическая оценка.** ЭКГ— синусовая тахикардия, элевация сегмента ST переднеперегородочной стенки левого желудочка с реципрокными изменениями по нижней стенке ЛЖ. (рис 1).

Эхокардиографическое исследование: размеры полостей и стенок сердца в пределах нормы. Снижение фракции выброса — 35%, акинез передне-перегородочной стенок левого желудочка.

Лабораторные данные: тропониновый тест

положительный (348 нг/л), обращает внимание повышение лейкоцитов до  $33.9 \times 10^9/\text{л}$  без сдвига лейкоцитарной формулы, скорости оседания эритроцитов — до 30 в мин., аспаратаминотрансферазы — до 79 ед./л, мочевины — 16.0 ммоль/л, креатинина — 130 мкмоль/л, глюкозы — 8.2 ммоль/л, С-реактивного белка — 169.4 мг/л (табл. 1).

Коронароангиография: значимых стенозов коронарных артерий (КА) не выявлено (рис. 2).

С учётом клинических данных, результатов лабораторно-инструментальных методов исследования проводилась дифференциальная диагностика следующих возможных состояний:

1. Инфаркт миокарда без обструкции КА.
2. Миокардит.
3. КМП такоцубо.

С учётом выраженного лейкоцитоза в поисках первичного источника инфекции неоднократно выполнялся тест полимеразной цепной



Таблица 2

**Результаты тестирования на вирусную инфекцию, как возможную причину  
воспалительного заболевания миокарда**

| Методы                      | Дата выполнения | Результаты        |
|-----------------------------|-----------------|-------------------|
| ПЦР к Sars-Cov 2            | 9.05.22         | отрицательно      |
| ПЦР к Sars-Cov 2            | 11.05.22        | отрицательно      |
| ИФА к ВИЧ, Hbs, HCV         | 8.05.22         | отрицательно      |
| ИФА к ВПГ                   | 11.05.22        | отрицательно      |
| ИФА к ВПГ 2 типа            | 11.05.22        | отрицательно      |
| ИФА к ЦМВ                   | 11.05.22        | отрицательно      |
| ИФА к вирусу Эпштейн -Барр  | 11.05.22        | отрицательно      |
| Посев крови на стерильность | 6.05.22         | Рост не обнаружен |
| Посев крови на стерильность | 11.05.22        | Рост не обнаружен |

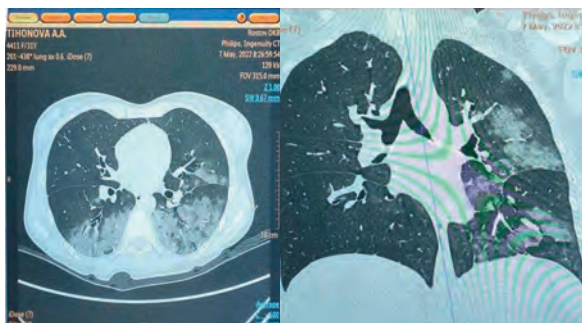


Рисунок 3. Спиральная компьютерная томография органов грудной клетки

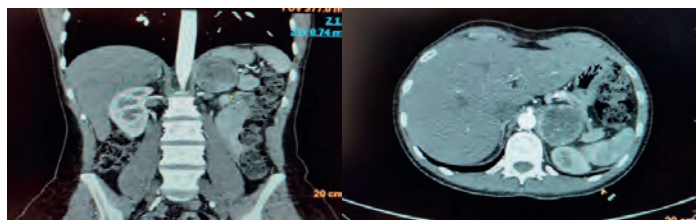


Рисунок 4. Спиральная компьютерная томография органов брюшной полости —  
образование левого надпочечника (указано стрелкой).

реакции к Sars-Cov2, иммуноферментный анализ к вирусу иммунодефицита человека, гепатита С, гепатита В, вирусу простого герпеса 1 и 2 типа, цитомегаловирусу, вирусу Эпштейн-Барр, неоднократно посев крови на стерильность. Патологии не выявлено (табл. 2).

Спиральная компьютерная томография органов грудной клетки представлена на рисунке 3.

Заключение: КТ-признаки следует дифференцировать как проявления двусторонней полисегментарной пневмонии? Отёк легких?

Ультразвуковое исследование органов брюшной полости: в проекции левого надпочечника - гипозохогенная структура d 60 мм. Образование забрюшинного пространства слева, вероятно,

надпочечника.

Компьютерная томография органов брюшной полости с контрастированием: КТ-признаки объемного образования левого забрюшинного пространства 48×48×52 мм, вероятнее, исходящее из надпочечника (рис. 4).

Консультирована эндокринологом, эндокринным хирургом. Для подтверждения диагноза рекомендовано лабораторное исследование, определение уровня метанефринов в суточной моче. По результатам анализа выявлено значимое повышение уровня экскреции метанефрина до 4292 мкг/сут. (N< 350 мкг/сут.) и нормаметанефрина до 1653 мкг/сут. (N<600 мкг/сут.). Диагноз ФХ подтверждён (табл. 3).

Таблица 3

## Определение уровня метанефринов в суточной моче, гормонов крови

| Показатели         | Референтные значения | Результат |
|--------------------|----------------------|-----------|
| Свободный кортизол | 58.0-403.0 мкг/24ч   | 516.2     |
| Метанефрин         | менее 350.0мкг/24ч   | 4292.0    |
| Норметанефрин      | менее 600.0мкг/24ч   | 1653.0    |
| ТТГ                | 0.300 – 4.000 mIU/L  | 0.953     |
| FT4                | 0.61 – 1.63 ng/dl    | 1.20      |
| PTH                | 12.00 – 88.00 pg/ml  | 42.60     |
| Ts                 | 0.35 – 2.60 mmol/l   | 1.43      |
| Кортизол           | 4.30 – 22.40 mkg/dl  | 11.69     |
| Альдостерон        | менее 199 пг/мл      | 63.5      |
| АКТГ               | менее 46.00 пг/мл    | 14.40     |
| Фосфор             | 0.9 - 1.5 ммоль/л    | 1.4       |
| Кальций            | 2.10 - 2.65 ммоль/л  | 2.34      |

Таблица 4

## Лабораторные показатели в динамике

|                               | 6.05.22 | 13.05.22 |
|-------------------------------|---------|----------|
| Лейкоциты, 10х9/л             | 33.9    | 7.73     |
| С-реактивный белок, мг        | 169.4   | 2.5      |
| Аспаратаминотрансфераза, ед/л | 79      | 25       |
| Мочевина, ммоль/л             | 16.0    | 7.2      |
| Креатинин, мкмоль/л           | 130     | 61.1     |
| Глюкоза, ммоль/л              | 8.2     | 6.14     |
| Гликированный гемоглобин, %   |         | 5.6      |

Для окончательного исключения ишемического, воспалительного генеза поражения выполнена магнитно-резонансная томография (МРТ) сердца: размеры полостей, толщина стенок в норме. Признаков патологического накопления контраста на ранних сериях и замедленного выведения на отсроченных сериях не выявлено. Признаки дискинезии в кинорежиме отмечаются (рис. 5).

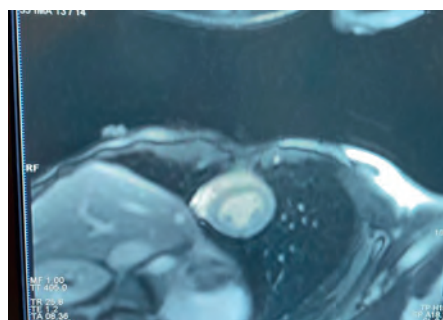


Рисунок 5. Магнитно-резонансная томография миокарда

Таким образом, сформирован клинический диагноз. Основной — «Катехоламин-индуцированная кардиомиопатия», фоновый — «Феохромоцитома левого надпочечника. Симпато-адреналовый криз от 04.05.22 г. Осложнения — отёк лёгких 04.05.22 г. Нарушенная толерантность к углеводам. Лейкемоидная реакция нейтрофильного типа».

В динамике лабораторные показатели нормализовались (табл. 4).

ЭКГ в динамике представлена на рисунке 6.

Эхокардиографическое исследование в динамике: отмечается повышение ФВ левого желудочка до 65%, зон асинергии не выявлено.

Спиральная компьютерная томография органов грудной клетки в динамике: в обоих лёгких очаговых, инфильтративных изменений не выявлено. КТ-признаков патологических изменений органов грудной клетки не выявлено.

07.06.22 г. пациентке была выполнена левосторонняя адреналэктомия. Результаты цитологического и гистологического исследований подтвердили наличие нейроэндокринной опухоли.



Рисунок 6. ЭКГ в динамике

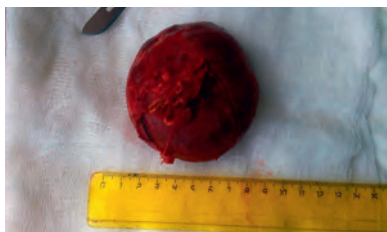


Рисунок 7. Макроскопический препарат — феохромоцитома левого надпочечника

ли доброкачественного характера (рис. 7).

Послеоперационный период прошел без особенностей. Пациентке при выписке даны подробные рекомендации по образу жизни и наблюдению.

**Динамика и исходы.** Спустя месяц пациентка явилась на плановую консультацию. Чувствует себя удовлетворительно, жалоб не отмечает. Контролирует цифры АД и частоты сердечных сокращений без препаратов.

#### Обсуждение

Данные Zelinka Т. с соавт. позволяют говорить о достаточно высокой распространенности ИБС среди лиц с ФХ. Так, инфаркт миокарда без подъёма ST и с подъёмом ST имеют место у 9 из 145 (6,2%) пациентов с ФХ [3]. Речь идет об инфаркте 2 типа на фоне несоответствия между потребностью миокарда в кислороде и его доставкой на фоне тахикардии и высокого артериального давления. В данном клиническом случае для исключения ишемического поражения проведено исследование МРТ сердца. В то же время возрастает количество сведений о неишемическом поражении миокарда у пациентов с феохромоцитомой. Эти изменения в виде клинических появлений (боли за грудиной, одышка, различные виды аритмий), а также неспецифических изменений, по данным ЭКГ, нарушений локальной кинетики со снижением глобальной сократимости миокарда без стенотического поражения КА получили название катехоламин-индуцированной кардиомиопатии [4]. Высокая постнагрузка на фоне системной вазоконстрикции, увеличения общего периферического сопротивления может привести к острой левожелудочковой недостаточности (отёку лёгких), как в нашем клиническом случае. Патогенез развития катехоламин-индуцированной кардиомиопатии на фоне феохромоцитомы

связан с прямым кардиотоксическим действием катехоламинов на кардиомиоциты, активной стимуляцией в-адренорецепторов миокарда, что может привести к синдрому оглушения левого желудочка с выраженным нарушением его сократительной функции. Аналогичный механизм поражения миокарда встречается у пациентов с КМП такоцубо [5]. И хотя до недавнего времени большей популярностью пользовались критерии диагностики КМП такоцубо, предложенные клиникой Mayo [6] и исключающие диагноз при наличии феохромоцитомы, то, согласно обновлённым международным диагностическим критериям заболевания InterTAK в 2018 г. [7], данная кардиомиопатия может возникать и на фоне обострений соматической патологии, в том числе при феохромоцитоме [8]. КМП Такоцубо является осложнением ФХ, по различным данным, в 2,6–4,3% случаев [9]. В отличие от пациентов с классической КМП Такоцубо пациенты с катехоламин-индуцированной такоцубо-подобной кардиомиопатией достоверно моложе, имеют более высокую частоту развития тяжёлой сердечной недостаточности и кардиогенного шока [10,11].

#### Заключение

Таким образом, анализ представленного клинического случая демонстрирует возможность манифестации ФХ при осложнённых формах. Хотя феохромоцитома встречается достаточно редко, её следует учитывать при дифференциальной диагностике инфаркта миокарда 2 типа и кардиомиопатии такоцубо, особенно у молодых пациентов без наследственно отягощенного кардиологического анамнеза и предшествующей



щих стрессорных воздействий. Сходство клинических признаков и исходов у пациентов с КМП такоубо и кардиомиопатией, индуцированной феохромоцитомой, указывает на схожий кардиальный патофизиологический процесс.

**Прогноз для пациента.** Пациентка из данного клинического случая имеет благоприятный прогноз при условии соблюдения рекомендаций врача.

От пациентки получено письменного добровольное информированное согласие на публикацию описания клинического случая (дата подписания — 17.06.2022).

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

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

### Список литературы

1. Davis MA, Bove GM. A case of pheochromocytoma presenting as low back pain. *J Manipulative Physiol Ther.* 2007;30(8):598-601. doi: 10.1016/j.jmpt.2007.06.009
2. Zhang R, Gupta D, Albert SG. Pheochromocytoma as a reversible cause of cardiomyopathy: Analysis and review of the literature. *Int J Cardiol.* 2017;249:319-323. doi: 10.1016/j.ijcard.2017.07.014
3. Zelinka T, Petrák O, Turková H, Holaj R, Strauch B, Kršek M, et al. High incidence of cardiovascular complications in pheochromocytoma. *Horm Metab Res.* 2012;44(5):379-84. doi: 10.1055/s-0032-1306294
4. Kassim TA, Clarke DD, Mai VQ, Clyde PW, Mohamed Shakir KM. Catecholamine-induced cardiomyopathy. *Endocr Pract.* 2008;14(9):1137-49. doi: 10.4158/EP.14.9.1137
5. Lyon AR, Bossone E, Schneider B, Sechtem U, Citro R, Underwood SR, et al. Current state of knowledge on Takotsubo syndrome: a Position Statement from the Taskforce on Takotsubo Syndrome of the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. *Eur J Heart Fail.* 2016;18(1):8-27. doi: 10.1002/ehf.424
6. Prasad A, Lerman A, Rihal CS. Apical ballooning syndrome (Tako-Tsubo or stress cardiomyopathy): a mimic of acute myocardial infarction. *Am Heart J.* 2008;155(3):408-17. doi: 10.1016/j.ahj.2007.11.008
7. Ghadri JR, Wittstein IS, Prasad A, Sharkey S, Dote K, Akashi YJ, et al. International Expert Consensus Document on Takotsubo Syndrome (Part II): Diagnostic Workup, Outcome, and Management. *Eur Heart J.* 2018;39(22):2047-2062. doi: 10.1093/eurheartj/ehy077
8. Болдуева С.А., Евдокимов Д.С. Кардиомиопатия такоубо. Обзор данных литературы: понятие, эпидемиология, патогенез. Часть I. *Российский кардиологический журнал.* 2022;27(35):4993. DOI: 10.15829/1560-4071-2022-4993
9. Gagnon N, Mansour S, Bitton Y, Bourdeau I. Takotsubo-like cardiomyopathy in a large cohort of patients with pheochromocytoma and paraganglioma. *Endocr Pract.* 2017;23(10):1178-1192. doi: 10.4158/EP171930.OR
10. Agarwal V, Kant G, Hans N, Messerli FH. Takotsubo-like cardiomyopathy in pheochromocytoma. *Int J Cardiol.* 2011;153(3):241-8. doi: 10.1016/j.ijcard.2011.03.027
11. Y-Hassan S. Clinical Features and Outcome of Pheochromocytoma-Induced Takotsubo Syndrome: Analysis of 80 Published Cases. *Am J Cardiol.* 2016;117(11):1836-44. doi: 10.1016/j.amjcard.2016.03.019

### Информация об авторах

**Анна Ивановна Чесникова**, д. м. н., проф., профессор кафедры внутренних болезней №1 ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России, главный внештатный терапевт Южного федерального округа. Ростов-на-Дону, Россия. E-mail: rostov-ossn@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0002-9323-592X>.

**Алексей Валерьевич Хрипун**, к. м. н., доцент кафедры внутренних болезней №1 ФГБОУ «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России, главный внештатный кардиолог МЗ Ростовской области, заместитель главного врача по медицинской части ГБУ РО «Ростовская областная клиническая больница», директор регионального сосудистого центра. Ростов-на-Дону, Россия. E-mail: khripoun1@gmail.com, ORCID: [orcid.org/0000-0001-6765-2837](https://orcid.org/0000-0001-6765-2837).

**Инна Алхазовна Багаева**, заведующая кардиологическим отделением регионального сосудистого центра, ГБУ РО «Ростовская областная клиническая больница». Ростов-на-Дону, Россия. E-mail: inbagaeva@yandex.ru.

**Мария Сергеевна Ланкина**, к. м. н., доцент кафедры внутренних болезней №1 ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России, Ростов-на-Дону, Россия. E-mail: maryhome@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6121-7831>.

**Наталья Артуровна Лига**, врач-кардиолог регионального сосудистого центра, ГБУ РО «Ростовская областная клиническая больница». Ростов-на-Дону, Россия. E-mail: n-ligay35760@yandex.ru.

### Information about the authors

**Anna I. Chesnikova**, Dr. Sci. (Med.), Professor, Professor of the Department of Internal Medicine No. 1, Rostov State Medical University, chief freelance therapist of the Southern Federal District. Rostov-on-Don, Russia. E-mail: rostov-ossn@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0002-9323-592X>.

**Alexey V. Khripun**, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Internal Diseases No. 1 of the Rostov State Medical University, Chief Freelance Cardiologist of the Ministry of Health of the Rostov Region, Deputy Chief Physician for the Medical Department of the Rostov Regional Clinical Hospital, Director of the Regional Vascular Center. Rostov-on-Don, Russia. E-mail: khripoun1@gmail.com, ORCID: [orcid.org/0000-0001-6765-2837](https://orcid.org/0000-0001-6765-2837).

**Inna A. Bagaeva**, head of the cardiology department of the regional vascular center, Rostov Regional Clinical Hospital, Rostov-on-Don, Russia. E-mail: inbagaeva@yandex.ru.

**Maria S. Lankina**, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Internal Medicine No. 1 of the Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia. E-mail: maryhome@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6121-7831>.

**Natalya A. Ligay**, cardiologist of the regional vascular center, Rostov Regional Clinical Hospital, Rostov-on-Don, Russia. E-mail: n-ligay35760@yandex.ru.

Получено / Received: 12.05.2023

Принято к печати / Accepted: 30.05.2023



© Коллектив авторов, 2023  
DOI: 10.21886/2712-8156-2023-4-2-122-128

## СОЧЕТАНИЕ МИЕЛОПРОЛИФЕРАТИВНОГО И ЛИМФОПРОЛИФЕРАТИВНОГО ЗАБОЛЕВАНИЙ: КЛИНИЧЕСКИЕ НАБЛЮДЕНИЯ

Ю.В. Шатохин, И.В. Снежко, Е.В. Бурнашева, Е.В. Рябикина, С.В. Морданов, А.А. Мацуга,  
Е.В. Дегтерева

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

В настоящее время отмечается рост числа публикаций, посвящённых проблеме первично-множественных опухолей — новообразований, возникающих одновременно (синхронно) или поочередно (метахронно), развивающихся самостоятельно и независимо друг от друга в пределах одного или разных органов. Они описаны в виде двух, трёх и более нозологий. В связи с наличием дефектов иммунной системы при хроническом лимфолейкозе частой находкой являются солидные опухоли разных локализаций. Их развитие возможно и при других гематологических заболеваниях. Вероятно, это обусловлено успехами в излечении опухолевых заболеваний, увеличением продолжительности жизни пациентов, урбанизацией, возрастанием интенсивности канцерогенных техногенных, лекарственных воздействий, наличием первичных и вторичных иммунодефицитов, а также использованием современных методов диагностики. Одновременное выявление миелопролиферативного и лимфопролиферативного заболеваний у пациента встречается редко (в 1%), и это влечет за собой трудности в диагностике и назначении терапии при такой ассоциации. В связи с этим необходима настороженность при наличии клинических и лабораторных признаков заболевания системы крови, не характерных для установленного типа гемобластоза. И, безусловно, несомненный интерес представляет собственный опыт ведения таких пациентов.

**Ключевые слова:** первично-множественные опухоли, сочетание лимфопролиферативного и миелопролиферативного заболеваний, диагностика, тактика терапии.

**Для цитирования:** Шатохин Ю. В., Снежко И. В., Бурнашева Е. В., Рябикина Е. В., Морданов С. В., Мацуга А. А., Дегтерева Е. В. Сочетание миелопролиферативного и лимфопролиферативного заболеваний: клинические наблюдения. *Южно-Российский журнал терапевтической практики*. 2023;4(2):122-128. DOI: 10.21886/2712-8156-2023-4-2-122-128

**Контактное лицо:** Ирина Викторовна Снежко, i.snezhko@mail.ru.

## COMBINATION OF MYELOPROLIFERATIVE AND LYMPHOPROLIFERATIVE DISEASES: CLINICAL OBSERVATIONS

Y.V. Shatokhin, I.V. Snezhko, E.V. Burnasheva, E.V. Ryabikina, S.V. Mordanov, A.A. Matsuga,  
E.V. Degtereva

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

Currently, there is an increase in the number of publications, devoted to the problem of multiple primary tumors — neoplasms that occur simultaneously (synchronously) or alternately (metachronously), developing independently and independently of each other within the same or different organs. They are described as two, three or more nosologies. Due to the presence of defects in the immune system in chronic lymphocytic leukemia, solid tumors of different localization are a common finding. Their development is possible in other hematological diseases. This is probably due to success in the cure of tumor diseases, an increase in the life expectancy of patients, urbanization, an increase in the intensity of carcinogenic technogenic and medicinal effects, the presence of primary and secondary immunodeficiencies, as well as the use of modern diagnostic methods. Simultaneous detection of myeloproliferative and lymphoproliferative diseases in a patient is rare (in 1%), and this entails difficulties in diagnosing and prescribing therapy with such an association. In this regard, alertness is necessary in the presence of clinical and laboratory signs of a disease of the blood system that are not characteristic of the established type of hemoblastosis. And, of course, of undoubted interest is our own experience in managing such patients.

**Keywords:** primary-multiple tumors, a combination of lymphoproliferative and myeloproliferative diseases, diagnostics, therapy tactics.

**For citation:** Shatokhin Y.V., Snezhko I.V., Burnasheva E.V., Ryabikina E.V., Mordanov S.V., Matsuga A.A., Degtereva E.V. Combination of myeloproliferative and lymphoproliferative diseases: clinical observations. *South Russian Journal of Therapeutic Practice*. 2023;4(2):122-128. DOI: 10.21886/2712-8156-2023-4-2-122-128

**For correspondence:** Irina V. Snezhko; i.snezhko@mail.ru.

## Введение

Успехи в излечении опухолевых заболеваний, увеличение продолжительности жизни пациентов, урбанизация, возрастание интенсивности канцерогенных техногенных, лекарственных воздействий, наличие первичных и вторичных иммунодефицитов, использование современных методов диагностики (компьютерная томография (КТ), позитронно-эмиссионная томография / КТ (ПЭТ/КТ), иммуногистохимические и др.) привели к росту числа публикаций, посвящённых проблеме всё чаще встречающихся первично-множественных опухолей (ПМО). ПМО — это новообразования, возникающие одновременно (синхронно) или поочередно (метахронно), самостоятельно и независимо друг от друга в пределах одного или разных органов [1,2,3]. Спектр ПМО достаточно широк. Хорошо известна возможность развития у одного больного солидных ПМО (меланомы, саркомы мягких тканей, опухолей легких и толстой кишки), а также у онкологических и онкогематологических больных после проведенной цитостатической терапии (миелодисплазий и вторичных острых лейкозов). ПМО могут быть диагностированы в любом возрасте, чаще всего у лиц старше 50 лет.

Известно, что хронический лимфолейкоз (ХЛЛ) в связи с генетической нестабильностью, нарушением репарации дезоксирибонуклеиновой кислоты, иммунодефицитом, спровоцированным как самим заболеванием, так и его лечением, может сочетаться как с солидными опухолями разных локализаций (кожи, желудка, легких, кишечника и других), так и множественной миеломой (ММ) [1,2,4]. Это возможно и при других гематологических заболеваниях. В основном, преобладает сочетание двух опухолей, реже — трёх и более локализаций. На приеме гематолога консультативно-диагностической поликлиники РостГМУ в 2018 г. зафиксирован случай подтвержденных морфологически 5 метахронных и синхронных опухолей у пациентки 71 года: фолликулярная В-клеточная лимфома с поражением подчелюстных, шейных, грудных, забрюшинных, подвздошных лимфоузлов, состояние после 2 курсов ПХТ; рак шейки матки, комбинированное лечение (2008); рак левой почки, нефрэктомия (2016); рак вульвы, комбинированное лечение (2018); рак анального канала, состояние после оперативного лечения (2018).

Хорошо известна в ходе бластной трансформации Ph-позитивного хронического миелоидного лейкоза (Ph+ХМЛ) миелоидно-лимфоидная смена фенотипа опухоли, однако наличие разнотипных гематологических (хронических миелоидного и лимфоидного / плазмочитиоидного новообразований) у одного пациента встречается крайне редко (менее 1% пациентов) [1,3,4,5,6].

Многие исследователи пытались установить хронологическую связь возникновения двух заболеваний кроветворной системы у одного человека с помощью молекулярно-генетических методов. Вероятность происхождения заболеваний из общей плюрипотентной клетки на фоне нестабильности генома подтверждало наличие мутации JAK2 V617 F как в миелоидных, так и в В-лимфоцитах при ХЛЛ, который сочетался с хроническим миелопролиферативным заболеванием (ХМПЗ) [7]. В других случаях мутация JAK2 V617 F в лимфоидных клетках не определялась, что способствовало возникновению теории о происхождении двух заболеваний из разных предшественников, более зрелых кроветворных клеток — полипотентных [4]. Так, по данным [6], наиболее часто выявлялась ассоциация Ph-негативного ХМПЗ и ХЛЛ, на долю которого приходилось примерно 50% пациентов с сочетанными заболеваниями. Авторы обнаружили доказательство сосуществования двух независимых хронических миелоидного и лимфоидного (плазмочитиоидного) новообразований. При медиане наблюдения 5,2 года у 22 пациентов с ХМПЗ в 1,1% развились хронические лимфопролиферативные заболевания (ХЛПЗ) в течение жизни, что позволило сделать вывод, что риск развития ХЛПЗ у пациентов с ХМПЗ увеличен в 2,72 раза по сравнению с общей популяцией [8,9].

В работе [5] авторы проанализировали клинические данные из 50 статей, сообщающих о сочетании ХМПЗ и ХЛПЗ у 214 пациентов, из которых у 44% больных диагностированы эссенциальная тромбоцитемия (ЭТ), у 29% — истинная полицитемия (ИП), у 23% — первичный миелофиброз (ПМФ). Медиана возраста 67 лет, у половины из них возникли ХЛПЗ после медианы наблюдения 72 мес., тогда как в 20% диагноз ХЛПЗ предшествовал ХМПЗ или был синхронен. По данным других авторов, в Дании у 83 пациентов с ХМПЗ синхронно или метахронно выявленные ХЛПЗ были представлены у 32% больных

агрессивными лимфомами, у 53% — ХЛЛ или лимфомой из крупных гранулярных лимфоцитов, у 10% — периферическими Т-клеточными лимфомами, особенно ангиоиммунобластными. У пациентов, страдающих ЭТ, отмечена значительно более высокая доля активированных В-лимфоцитов по сравнению со здоровыми взрослыми и пациентами с тройной негативной ЭТ [10].

Конституциональные варианты онкогенов (p53, VHL) и однонуклеотидные полиморфизмы (SNP) ассоциированы с предрасположенностью к ПМО. В частности, однонуклеотидный полиморфизм rs 2736100\_С гена теломеразной обратной транскриптазы (TERT) является строгим предрасполагающим фактором для развития ХМПЗ, ХЛЛ и солидных опухолей. Мутация JAK2 V617 F, которая определяется у большей части пациентов с ХМПЗ, увеличивает риск развития гемобластозов, включая ХЛПЗ, и солидных опухолей. Кроме того, вариант TERT rs 2736100\_С значительно увеличивает риск солидных опухолей у пациентов с мутацией JAK2 из-за возможного синергетического действия [4–6].

Группой учёных из Италии проведено довольно крупное исследование, в котором принимали участие 46 больных с подобной ассоциацией. В 89% случаев ХМПЗ было выявлено у пациентов, ранее не получавших лечение по поводу ХЛПЗ. Это свидетельствует о том, что в большинстве случаев ХМПЗ возникает не на фоне «мутагенного» эффекта предшествующей химиотерапии, а вследствие иммунодефицита, присущего самому ХЛПЗ. Также было определено, что наличие у пациента ХМПЗ не связано со степенью агрессивности ХЛПЗ и не усугубляет прогноз лимфопролиферативного заболевания. Миелодиспластический синдром на фоне ХЛПЗ был диагностирован всего в 6,6% случаев, что свидетельствует о крайне редком выявлении такого сочетания [7].

В работе Меликян А.Л. и соавт. (2014) из 17 пациентов с сочетанием ХМПЗ и ХЛПЗ, у 3 пациентов выявлено наличие двух видов ХМПЗ. Еще 3 пациента были с последовательным развитием 3 злокачественных заболеваний (рак/В-ХЛЛ/Rh+ХМЛ, рак/ИП/В-ХЛЛ, рак/ЭТ/ММ). ХМПЗ были представлены следующими заболеваниями: ИП, ПМФ, ЭТ, недифференцированный вариант ХМПЗ, Rh+ХМЛ. ХЛПЗ — такими, как ХЛЛ, волосатоклеточный лейкоз, парпротеинемические гемобластозы [1].

Большинство авторов приходят к выводу о том, что ХМПЗ — это клональные нарушения с повышенным риском развития вторичного лимфопролиферативного новообразования [1,3–10].

Учитывая редкость сочетанной патологии, несомненный интерес представляет собствен-

ный опыт ведения пациентов с ПМО, особенностей их клинического течения, диагностики и тактики терапии.

Остановимся более подробно на следующих клинических наблюдениях.

### Клинический случай 1.

У пациента Г., 1965 г. р., жалобы на ночную профузную потливость появились в 2015 г. в возрасте 50 лет. В общем анализе крови (ОАК) выявлены лейкоцитоз, лимфоцитоз, не обследовался. В сентябре 2018 г. отметил появление тяжести и уплотнения в левом подреберье. При дообследовании в ОАК: лейкоциты (WBC)  $48,1 \times 10^9/\text{л}$ , лимфоциты (л/ц) 86% ( $41,3 \times 10^9/\text{л}$ ), гемоглобин (Hb) 115 г/л, тромбоциты (Plt)  $33 \times 10^9/\text{л}$ . В миелограмме лимфоплазия костного мозга (л/ц 93,4%), при иммунофенотипировании (ИФТ) периферической крови ИФТ (CD19+CD5+CD23+CD20+CD38-) более всего соответствует В-ХЛЛ.

При эластографии выявлялись гепатомегалия (правая доля — 230 мм, левая доля — 140 мм), спленомегалия —  $250 \times 73$  мм, фиброз F4 по шкале METAVIR. В октябре 2018 г. в отделении гематологии Ростовского государственного медицинского университета (РостГМУ) имели место проявления геморрагического васкулита, периферическая лимфаденопатия (шейные и подчелюстные л/узлы — до 2,5–3,0 см), гепатоспленомегалия; лабораторно в ОАК WBC  $110,1 \times 10^9/\text{л}$ , л/ц 87%, Hb 110 г/л, Plt  $34 \times 10^9/\text{л}$ ; умеренное повышение трансаминаз (АЛТ 52 Ед/л, АСТ 64 Ед/л), повышение ЛДГ до 511 ед/л. При FISH-исследовании делеция 17p13 не обнаружена, мутация гена TP53 не выявлена. Данные ЭхоКГ: небольшое расширение полости левого предсердия. Глобальная систолическая функция миокарда левого желудочка удовлетворительная (фракция выброса около 64%. Диастолическая дисфункция миокарда ЛЖ 1 типа.

На основании полученных результатов обследования установлен диагноз: «В-ХЛЛ, С стадия по Binet. Сопутствующие заболевания: ИБС. Пароксизмальная форма фибрилляции предсердий. Желудочковая экстрасистолия по типу тригеминии, квадригеминии, IVb. Классификация по Лауну-Вольфу Артериальная гипертензия II стадия, 2 степени, риск 2. Хронический вирусный гепатит С (2018 г). Желчнокаменная болезнь. Осложнение: инфекционно-аллергический геморрагический васкулит, кожная форма».

С октября 2018 г. по февраль 2019 г. проведено 4 курса ХТ по схеме «Ритуксимаб + бендамустин (RB)». При обследовании в марте 2019 г.



зафиксировано сокращение размеров периферических лимфоузлов до нормальных; регресс аутоиммунных проявлений (геморрагический васкулит). В ОАК в постцитостатическом периоде снижение уровня WBC до  $2,9 \times 10^9/\text{л}$ , эозинофилия (эоз.) 8%, некоторое снижение уровня Plt до  $153 \times 10^9/\text{л}$ ; повышение активности трансаминаз: АСТ до 87 ед/л, АЛТ до 93 ед/л; КТ-признаки гепатоспленомегалии (печень 221 мм, селезенка  $182 \times 100 \times 196$  мм), выраженной гиперплазии л/узлов (до 52 мм). После проведения двух курсов по схеме RB в октябре 2019 г. в ОАК обращало на себя внимание снижение уровня WBC до  $2,8 \times 10^9/\text{л}$ , повышение уровня эоз. до 10%, палочкоядерных нейтрофилов — до 34%, л/ц — 34%, в миелограмме л/ц — 9,3%, сохранялся ИФТ В-ХЛЛ. При КТ признаки небольших апикальных субплевральных булл, сохранение гепатоспленомегалии, сокращение размеров лимфоузлов до 23 мм.

С октября 2019 г., учитывая сохраняющийся патологический клон клеток, по результатам ИФТ костного мозга, спленомегалию, проводилась терапия по схеме ритуксимаб + лейкеран. В связи с активностью гепатита С с ноября 2019 г. в течение 12 недель пациент получал безинтерфероновую терапию (даклатасвир 60 мг/сутки, софосбувир 400 мг/сутки), что привело к достижению стойкого вирусологического ответа (ПЦР РНК ВГС не обнаружено).

В январе 2020 г. некоторое сокращение размеров селезенки до  $170 \times 123 \times 160$  мм, печени — до 165 мм. С января 2020 г. проведено 6 курсов поддерживающей терапии ритуксимабом. В июне 2020 г. лейкопения (WBC  $3,2 \times 10^9/\text{л}$ ), эозинофилия 10%, палочкоядерные нейтрофилы 19%, некоторое повышение уровня ЛДГ до 410 ед/л. В миелограмме лимфоциты составили 30%, эоз. 6,5%. Встречались круглоядерные нейтрофилы, признаки дисгранулоцитопоза. Проводилась терапия по схеме ритуксимаб + лейкеран, поддерживающая терапия ритуксимабом.

В декабре 2020 г. при обследовании в РостГМУ в ОАК WBC  $4,5 \times 10^9/\text{л}$ , эозинофилия — 8%, сдвиг в лейкоцитарной формуле влево до миелоцитов 6%, палочкоядерных 36% (встречаются круглоядерные нейтрофилы), л/ц — 18%, повышение уровня Нв — до 162 г/л, ЛДГ — до 750 ед/л.

Учитывая сохраняющиеся гепатоспленомегалию, эозинофилию, сдвиг лейкоцитарной формулы влево до юных форм, с целью исключения вторичного гематологического заболевания (ХМПЗ) пациенту было выполнено дообследование. При цитогенетическом исследовании костного мозга Ph-хромосома не обнаружена, при молекулярно-генетическом — BCR/ABL, JAK-2 не обнаружены, обнаружена мутация «2-го типа»

(insTTGTC) в экзоне 9 CALR. При гистологическом исследовании костного мозга №14069-71/20 выявлены следующие изменения. Очаговый параоссальный и периваскулярный ретикулиновый фиброз, жировых клеток до 50%, гемопоэтическая ткань представлена всеми ростками и переходными формами; мегакариоциты (МГКЦ) в мазках расположены поодиночке и мелкими группами до 7 клеток, крупные и мелкие с округлыми ядрами, расположены беспорядочно. На основании результатов обследования пациенту был установлен диагноз «ХМПЗ: первичный миелофиброз (согласно критериям ВОЗ от 2017 г., присутствуют 3 больших критерия и 2 малых критерия)». Состояние оставалось удовлетворительным, планировалось динамическое наблюдение, коррекция терапии, однако быстрое и тяжёлое течение новой коронавирусной инфекцией, ковид-ассоциированной пневмонии привели к гибели пациента.

## Клинический случай 2

Пациентка С., 1973 г.р., считает себя больной с возраста 36 лет, когда в марте 2010 г. в ОАК впервые выявлен гипертромбоцитоз более  $1000 \times 10^9/\text{л}$  ( $1056-1023-1073 \times 10^9/\text{л}$ ). Показатели красной крови, лейкоцитов и лейкоцитарной формулы не имели отклонений от нормы. В миелограмме (апрель, 2010) — пунктат клеточный, представлен всеми ростками гемопоэза. Гранулоцитарный росток расширен за счёт преобладания молодых клеточных форм над зрелыми. Количество МГКЦ в пределах нормы. Определяются МГКЦ различной степени зрелости, активные. При цитогенетическом исследовании костного мозга в апреле 2010 г. Ph-хромосома не выявлена, при цитохимическом исследовании описано большое количество сгустков тромбоцитов, имеющих интенсивную PAS-реакцию и слабую реакцию на альфа-нафтилацетат эстеразы (АНАЭ). В мазке значительное число МГКЦ средних размеров с расщеплённым, уродливым ядром, преобладающее число с интенсивной PAS-реакцией и слабой реакцией на АНАЭ. В РостГМУ диагностирована эссенциальная тромбоцитемия. Получала гидроксимочевину 500–1000 мг через день; количество тромбоцитов составляло  $800-900 \times 10^9/\text{л}$ .

В 2016 г., учитывая длительный приём гидреа, осуществлён перевод на интерферон-альфа (INF $\alpha$ ) по 3 млн 2 раза в неделю, который получала в течение 4 месяцев, на фоне чего отмечено снижение массы тела, нарастание слабости, анемии, в связи с чем INF $\alpha$  отменён. Продолжена терапия гидреа 0,5–1 г в сутки, ко-



личество тромбоцитов сохранялось в пределах  $700-800 \times 10^9/\text{л}$

Учитывая жалобы на слабость, выпадение волос, периодически снижение уровня Нв, снижение уровня ферритина до  $18,4 \text{ мкг/л}$ , диагностирован латентный дефицит железа и проводилась терапия препаратами железа (феррум лек 1 табл. в день) с положительным эффектом. WBC —  $2,9 \times 10^9/\text{л}$ , эоз — 8%, пал — 5%, с\я — 61%, л\ц — 16%, Нв —  $142 \text{ г/л}$ , Ег —  $4,7 \times 10^{12}/\text{л}$ , Plt —  $153 \times 10^9/\text{л}$ .

В декабре 2016 г. выявлен поверхностный Нр-ассоциированный (+++) гастродуоденит, эндоскопические признаки ГПОД 1 ст., косвенные признаки дискинезии ЖВП. С января по июнь 2017 г. получала препараты железа, витамины группы В с положительным эффектом, отмечено восстановление показателей красной крови.

В июне 2017 г. на фоне респираторной вирусной инфекции отмечено увеличение околоушного л/узла справа, впоследствии регрессировавшего; в июле 2017 г. увеличение затылочного л/узла справа, в течение 1–2 дней регрессировавшего самостоятельно.

Осенью 2017 г. в повторных анализах крови отмечено нарастание абсолютного лимфоцитоза (WBC —  $11,4 \times 10^9$ , Нв —  $131 \text{ г/л}$ , Plt —  $814 \times 10^9$ , л\ц — 61%), в связи с чем было заподозрено лимфопролиферативное заболевание. При ИФТ л\ц периферической крови получены данные в пользу лимфомы клеток зоны мантии. Учитывая сложность постановки диагноза, пациентка была обследована и консультирована в НИИ детской онкологии, гематологии и трансплантологии Р. М. Горбачевой СПбГМУ им. ак. И.П. Павлова. В марте 2018 г. Plt —  $735 \times 10^9/\text{л}$ , WBC —  $10,1 \times 10^9/\text{л}$ , нейтрофилы — 31,4%, л\ц — 63,6%, ЛДГ —  $176 \text{ Ед/л}$ . При УЗИ лимфатических узлов выявлено увеличение подмышечных л/узлов (справа —  $1,68 \times 0,8$ , максимальный диаметр —  $1,42 \times 0,9$ , форма овоидная, расположены единично в апикальной и задней группах, гиперплазия мантийной зоны без усиления кровотока; слева —  $1,15 \times 0,6$  см, максимальный диаметр —  $1,54 \times 0,84$ , форма овоидная, расположены единично в пекторальной и центральной группах, гиперплазия мантийной зоны без усиления кровотока), подчелюстных (справа размеры:  $1,6 \times 0,54$  см, форма овоидная, расположены единично, гиперплазия мантийной зоны без усиления кровотока; слева —  $2,46 \times 0,8$ , форма овоидная, расположены единично, гиперплазия мантийной зоны без усиления кровотока). Заключение: увеличение шейных, подмышечных л/узлов диссеминированного характера.

По результату миелограммы, представленные препараты из пунктата костного мозга гипоклеточные с минимальным количеством

жировых пустот, синцитиальных участков нет. Эритроидный росток сужен до 10,8%, нормобластический. Морфологически умеренно сохранён. Миелоидный росток составил 61,8%. Нейтрофильный гранулоцитарный ряд с преобладанием зрелоклеточного компонента (39% из 55,8%). Выраженный лимфоцитоз до 27% из малых зрелых л\ц. МГКЦ 4–5х, тромбоцитарные пластинки скоплениями по всем полям зрения.

При ИФТ 27.04.2018 г. в исследованном образце костного мозга популяция л\ц 48,1%, из них В-клеток — 65,8%. Среди В-л\ц определяется популяция (93,3%) с ИФТ, характерным для В-ХЛЛ: CD19+/CD5+/CD23+/CD200+/CD20dim+/CD22-/CD38-. При FISH-исследовании слитный химерный ген CCND1-IgH не обнаружен. Делеция гена TP53 (17p) не выявлена. При кариотипировании клеток костного мозга хромосомной патологии не выявлено. Мутация в 12 экзоне гена JAK2, MPL1 (RQ-PCR) не обнаружена. Выявлена мутация гена CALR. При гистологическом исследовании трепанобиоптата костного мозга клеточность костного мозга снижена (по возрасту). Гемопозитические островки занимают 10–30% площади. Ретикулиновый фиброз. Гранулоцитарный росток представлен промежуточными и зрелыми формами. Зрелые формы с признаками нарушения сегментации ядер. Эритропоэз нормобластический. Эритроидный росток с преимущественно диффузным распределением эритрокариоцитов. Часть эритрокариоцитов с умеренно широкой цитоплазмой. Эритробласты лежат группами по 2–3 клетки. МГКЦ в умеренном количестве (в среднем 10–12 клеток в лакуне), полиморфны, преобладают клетки среднего размера. Много клеток с гиперлобулярными ядрами, встречаются клетки с отдельно лежащими долями ядра. МГКЦ лежат преимущественно одиночно или рыхлыми группами из 2–3 клеток. При иммуногистохимическом исследовании костного мозга № 10774/18: Умеренный избыток В-клеток (CD20+), клетки лежат интерстициально, в составе сгущений и очагов. Значительное количество Т-клеток (CD3+), клетки лежат интерстициально, в виде сгущений и очагов. Заключение: «Умеренно гипоклеточный костный мозг. Структура и клеточный состав костного мозга (в т. ч. морфология МГКЦ) соответствуют наблюдаемому при ХМПЗ (в частности, эссенциальной тромбоцитемии) на фоне терапии. Избыток В-лимфоидных клеток. Фенотип большинства В-клеток, по данным иммуногистохимического исследования и проточной цитометрии, соответствует В-ХЛЛ».

Таким образом, имеет место сочетание ХМПЗ (CALRmut позитивное) и лимфоидной опухоли из зрелых В-клеток низкой гистологической степени злокачественности.

При наблюдении в динамике в ОАК в июне 2018 г. отмечались лейкоцитоз до  $12,42 \times 10^9/\text{л}$ , л\ц — 54,2% ( $6,73 \times 10^9/\text{л}$ ), при УЗИ органов брюшной полости диффузные изменения почек, киста левой почки (1,3 см). Забрюшинные лимфоузлы не увеличены. При УЗИ лимфоузлов шеи от 14.09.18 г.: гиперплазия шейных лимфоузлов подчелюстных лимфоузлов, лимфоузлов заушной области с двух сторон.

В ОАК (октябрь 2018 г.) нарастание лейкоцитов до  $16,41 \times 10^9/\text{л}$ , Нв — 122 г/л, ЦП — 1,08, тромбоциты —  $868 \times 10^9/\text{л}$ , л\ц —  $10,18 \times 10^9/\text{л}$  (64%). В миелограмме костный мозг нормоклеточный, миелоидный росток угнетён, л\ц — 32,4%, МГКЦ с отшнуровкой тромбоцитов, свободные Plt скоплениями. Терапии по поводу ХЛЛ не получала.

К марту-апрелю 2019 г. отмечено нарастание лейкоцитоза до  $14,3\text{--}18,46 \times 10^9/\text{л}$  и лимфоцитоза (л\ц 71%), в связи с чем гематологом по месту жительства проведена терапия эндоксаном 100 мг/сут. внутрь в течение 25 дней в июне, повторно — в июле 2019 г. на фоне приёма гидроксикарбамида. Достигнуто снижение уровня WBC до  $11,09 \times 10^9/\text{л}$ . Однако спустя 2 недели повышение температуры тела до  $38^\circ\text{C}$ , чувство ломоты в поясничной области, дизурические явления, повышение цифр АД до 160/60 мм рт. ст. Состояние расценено как острая инфекция мочевыводящих путей, получала аугментин по 1000 мг дважды в день внутрь, затем цефазолин в течение 7 дней. Лихорадка рецидивировала. При посеве мочи на стерильность высеяна *Klebsiella pneumoniae*  $10^7$  КОЕ\мл: результаты фенотипического исследования на продукцию бета-лактамаз расширенного спектра положительны, инактивации карбапенемов не обнаружено, резистентная к амоксициллин-клавулановой кислоте, гентамицину, цiproфлоксацину, цефтазидину, цефепиму, чувствительная к эртапенему, пиперациллину/тазобактаму, амикацину. На фоне терапии эртапенемом 1000 мг в сутки в течение 7 дней отмечена нормализация состояния, в моче по Нечипоренко лейкоциты  $300 \times$ , эритроциты  $400 \times$ , посев мочи был стерил. Проведены реабилитационные мероприятия.

В течение последних полутора лет препарат гидреа не принимает, получает анагредид

(тромборедуктин) 0,5 мг по 1 табл. 2 раза в день в сочетании с пентоксифиллином 400 мг 2 раза в день, что позволяет поддерживать Plt на уровне  $700 \times 10^9/\text{л}$ . Переносимость препарата удовлетворительная.

При наблюдении в динамике на протяжении последних 5 лет патологии со стороны мочевыводящей системы, эпизодов инфекционных осложнений не отмечалось. Новую коронавирусную инфекцию перенесла в лёгкой форме. Периодически отмечается нарастание анемии, однако приём железосодержащих препаратов купирует это состояние. Пациентка трудоспособна. Представляет интерес выявление у ее дочери, 2002 г. р., в возрасте 18 лет двух опухолевых заболеваний: 03.12.2020 удаление забрюшинной опухоли, резекция тонкой кишки, ИГХ-гастроинтестинальная стромальная опухоль, 15.02.21 г. удаление двух узловых образования средостения, ИГХ-мезенхимальная опухоль нейrogenного происхождения, индекс пролиферации — 5%.

## Заключение

Таким образом, представленный материал позволяет сделать следующие выводы.

У пациента возможно развитие одновременного или последовательного двух опухолевых заболеваний кроветворения, затрагивающих разные ростки гемопоэза.

Длительно сохраняющиеся клинические и лабораторные признаки заболевания системы крови, не характерные для установленного типа гемобластоза, требуют в ряде случаев дообследования пациента с целью поиска второго опухолевого заболевания кроветворной системы.

Ведущим критерием в выборе терапевтической тактики служит активность того или другого гематологического заболевания и её значимость для выживаемости пациента.

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

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

## Список литературы

1. Меликян А.Л., Колошейнова Т.И., Горячева С.Р., Суборцева И.Н., Вахрушева М.В., Колосова Е.Н., и др. Синхронные и метастатические миелоидные и лимфоидные опухоли. *Терапевтический архив*. 2014;86(7):37-44.
2. Цыба Н.Н., Обухова Т.Н., Капланская И.Б., Ковалева Л.Г., Тихонова Л.Ю., Грецов Е.М., и др. Сочетание двух форм хронического лейкоза и солидной опухоли у одного больного. *Терапевтический архив*. 2007;79(10):74-77. eLIBRARY ID: 11626699
3. Landtblom AR, Bower H, Andersson TM, Dickman PW, Samuelsson J, Björkholm M, et al. Second malignancies in patients with myeloproliferative neoplasms: a population-based cohort study of 9379 patients. *Leukemia*. 2018;32(10):2203-2210. doi: 10.1038/s41375-018-0027-y
4. Rumi E, Passamonti F, Elena C, Pietra D, Arcaini L, Astori C, et al. Increased risk of lymphoid neoplasm in patients

- with myeloproliferative neoplasm: a study of 1,915 patients. *Haematologica*. 2011;96(3):454-8. doi: 10.3324/haematol.2010.033779.
5. Marchetti M, Carobbio A, Capitoni E, Barbui T. Lymphoproliferative disorders in patients with chronic myeloproliferative neoplasms: A systematic review. *Am J Hematol*. 2018;93(5):698-703. doi: 10.1002/ajh.25049
  6. Hauck G, Jonigk D, Kreipe H, Hussein K. Simultaneous and sequential concurrent myeloproliferative and lymphoproliferative neoplasms. *Acta Haematol*. 2013;129(3):187-96. doi: 10.1159/000342484
  7. Hussein K, Brakensiek K, Ballmaier M, Bormann M, Göhring G, Buhr T, et al. B-CLL developing in a patient with PV is not affected by V617F mutation of the Janus kinase 2. *Eur J Haematol*. 2006;77(6):539-41. doi: 10.1111/j.0902-4441.2006.t01-1-EJH2940.x
  8. Laurenti L, Tarnani M, Nichele I, Ciolli S, Cortelezzi A, Forconi F, et al. The coexistence of chronic lymphocytic leukemia and myeloproliferative neoplasms: a retrospective multicentric GIMEMA experience. *Am J Hematol*. 2011;86(12):1007-12. doi: 10.1002/ajh.22171
  9. Vannucchi AM, Masala G, Antonioli E, Chiara Susini M, Guglielmelli P, Pieri L, et al. Increased risk of lymphoid neoplasms in patients with Philadelphia chromosome-negative myeloproliferative neoplasms. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2009;18(7):2068-73. doi: 10.1158/1055-9965.EPI-09-0353
  10. Frederiksen H, Farkas DK, Christiansen CF, Hasselbalch HC, Sørensen HT. Chronic myeloproliferative neoplasms and subsequent cancer risk: a Danish population-based cohort study. *Blood*. 2011;118(25):6515-20. doi: 10.1182/blood-2011-04-348755

#### Информация об авторах:

**Шатохин Юрий Васильевич**, д.м.н., профессор, зав. кафедрой 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 0003-0002-2246-2858; e-mail: shatokhin-yv@yandex.ru.

**Снежко Ирина Викторовна**, 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 0000-0003-0688-0435; e-mail: i.snezhko@mail.ru.

**Бурнашева Ева Владимировна**, к.м.н., ассистент кафедры внутренних болезней № 2, ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России; Ростов-на-Дону, Россия. ORCID 0000-0001-7818-4776, e-mail: burnash-eva@yandex.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: ryabikel@mail.ru.

**Морданов Сергей Викторович**, к.м.н., ассистент 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.

**Мацуга Андрей Александрович**, ассистент 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 0000-0002-3557-3373, e-mail: andrey.matsuga@yandex.ru.

**Дегтерева Елена Валентиновна**, к.м.н., доцент кафедры гематологии и трансфузиологии, ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России; Ростов-на-Дону, Россия. ORCID 0000-0002-3286-3930; e-mail: e.degtтерева@mail.ru.

#### Information about the authors

**Yury V. Shatokhin**, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head. 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 0003-0002-2246-2858; Email: shatokhin-yv@yandex.ru.

**Irina V. Snezhko**, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Hematology and Transfusiology (with a course in clinical laboratory diagnostics, genetics and laboratory genetics), Rostov-on-Don, Russia. ORCID 0000-0003-0688-0435; Email: i.snezhko@mail.ru.

**Eva V. Burnasheva**, Cand. Sci. (Med.), Assistant of the Department of Internal Diseases No. 2, Rostov-on-Don, Russia. ORCID 0000-0001-7818-4776, email: burnash-eva@yandex.ru.

**Elena V. Ryabikina**, Cand. Sci. (Med.), Associate 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; Email: ryabikel@mail.ru.

**Sergey V. Mordanov**, Cand. Sci. (Med.), Assistant 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.

**Andrey A. Matsuga**, Assistant of the Department of Hematology and Transfusiology (with the course of clinical laboratory diagnostics, genetics and laboratory genetics), Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia. ORCID 0000-0002-3557-3373, email: andrey.matsuga@yandex.ru.

**Elena V. Degtereva**, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Hematology and Transfusiology, Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia. ORCID 0000-0002-3286-3930; Email: e.degtтерева@mail.ru.

Получено / Received: 31.01.2023

Принято к печати / Accepted: 05.04.2023



© Коллектив авторов, 2023  
DOI: 10.21886/2712-8156-2023-4-2-129-135

## ПРОФЕССОР АНДРЕЕВ НИКОЛАЙ АГАПИЕВИЧ: ЖИЗНЬ, ОТДАННАЯ СЛУЖЕНИЮ МЕДИЦИНЕ (К 140-ЛЕТИЮ СО ДНЯ СМЕРТИ)

**В.П. Терентьев, М.З. Гасанов, Ю.В. Кузнецова**

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

Прародителем Ростовского государственного медицинского университета (РостГМУ) по праву можно считать Императорский Варшавский университет (ИВУ). У истоков образования кафедры госпитальной терапии в Варшаве стоял опытный интернист и прогрессивный ученый Андреев Николай Агапиевич (1836–1883 гг.) — патолог и терапевт, член-корреспондент Императорского Виленского медицинского общества, действительный статский советник, доктор медицины, профессор, заведующий кафедрой с 1870 по 1875 гг. Настоящая статья посвящена его светлой памяти и приурочена к 140-летию со дня смерти одного из отцов-основателей кафедры госпитальной терапии РостГМУ.

**Ключевые слова:** Андреев Николай Агапиевич, Императорский Варшавский университет, Анри Юшар, Хойновский Бронислав Адамович.

**Для цитирования:** Терентьев В.П., Гасанов М.З., Кузнецова Ю.В. Профессор Андреев Николай Агапиевич: жизнь, отданная служению медицине (к 140-летию со дня смерти). *Южно-Российский журнал терапевтической практики*. 2023;4(2):129-135. DOI: 10.21886/2712-8156-2023-4-2-129-135

**Контактное лицо:** Митхат Зульфугарович Гасанов, mitkhat@mail.ru.

## PROFESSOR ANDREYEV NIKOLAY AGAPIEVICH: A LIFE DEVOTED TO MEDICINE (ON THE 140TH ANNIVERSARY OF THE DEATH)

**V.P. Terentyev, M.Z. Gasanov, Yu.V. Kuznetsova**

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

The Imperial University of Warsaw can rightfully be considered the progenitor of the Rostov State Medical University. At the origins of the formation of the Department of Hospital Therapy in Warsaw was an experienced internist and progressive scientist Andreev Nikolay Agapievich (1836–1883) - pathologist and therapist, corresponding member of the Imperial Vilna Medical Society, Active State Councillor, doctor of medicine, professor, head of the department from 1870 to 1875. This article is dedicated to his blessed memory and to the 140th anniversary of the death of one of the founding fathers of the Hospital Therapy Department of RostSMU.

**Keywords:** Andreev Nikolay Agapievich, Imperial University of Warsaw, Henri Huchard, Bronislav Adamovich Khoynovsky.

**For citation:** Terentyev V.P., Gasanov M.Z., Kuznetsova Yu.V. Professor Andreyev Nikolay Agapievich: A life devoted to medicine (on the 140th anniversary of the death). *South Russian Journal of Therapeutic Practice*. 2023;4(2):129-135. DOI: 10.21886/2712-8156-2023-4-2-129-135

**Corresponding author:** Mitkhat Z. Gasanov, mitkhat@mail.ru.

*«Надо питать прошлое,  
чтобы объяснить настоящее  
и иметь надежду на будущее».  
М.П. Мусоргский*

«Господа! Как во время большого путешествия, так и к концу его, обычно путник оглядывается назад, чтобы в последний раз обозреть пройденные пространства. И я тот путник. После долгого уже пути я также хочу сделать остановку, чтобы еще раз окинуть взором оставшееся позади. Вдали, во мгле ясно обрисовываются

силуэты тех, кто указывал нам путь. Издали они нам кажутся маленькими; но не потому ли мы их выше, что стоим на их плечах и на их солидном фундаменте продолжаем строить величественное здание науки? Мы поступаем непра-



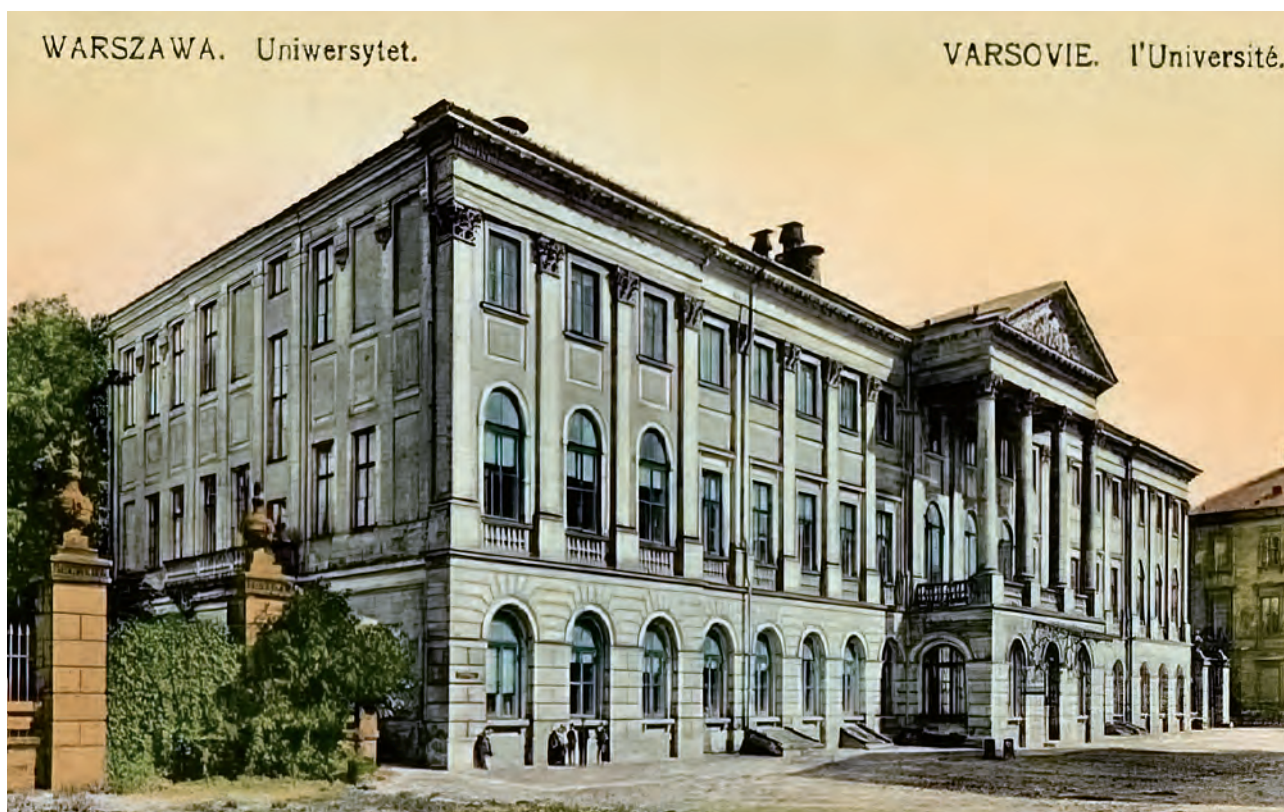


Рисунок 1. Здание Императорского Варшавского университета (около 1880-х гг.)

вильно, предавая их слишком забвению...» [1]. Этими словами один из основоположников мировой кардиологии Анри Юшар открывал свой трёхтомный труд по болезням сердца. Они как нельзя точно отражают роль наших Учителей и их открытий на пути непрерывного научного континуума.

Прародителем Ростовского государственного медицинского университета (РостГМУ) по праву можно считать Императорский Варшавский университет (ИВУ), который был открыт по Указу Александра I в 1816 году в г. Варшаве. Однако просуществовал он чуть менее 15 лет и на фоне охвативших Царство Польское гражданских волнений был закрыт. В 1862 г., спустя 32 года, была предпринята попытка открытия Варшавской Главной школы на базе медико-хирургической академии, однако в 1869 г. она вновь была преобразована в Императорский Варшавский университет [2,3].

В Уставе значилось, что он состоял из пяти факультетов: Права и Администрации, Философского, Богословского, Наук и художеств и Медицинского. На медицинском факультете были образованы 16 кафедр, среди которых две терапевтических — факультетская и госпитальная [4,5].

Клиническая база и аудитории кафедры го-

спитальной терапевтической клиники (первое название кафедры) располагались в стенах современной в то время клиники — Больнице Младенца Иисуса.



Рисунок 2. Больница Младенца Иисуса в Варшаве (около 1900-х гг.)

Заведующими кафедрой в варшавский период были яркие интернисты — ученики выдающихся русских и европейских ученых, профессора: Хойновский Бронислав Адамович (1869–1870), Андреев Николай Агапиевич (1870–1875), Левицкий Петр Иванович (1875–1880), Попов Лев Васильевич (1881–1890), Стольников Яков Яковлевич (1890–1895), Щербаков Алексей Иванович (1895–1908), Мухин Николай Иванович (1909–1911), Богданов Николай Матвеевич (1912–1915) и Гутников Зиновий Васильевич (1915–1916) [6,7].

Николай Агапиевич происходил из мещан Вологодской губернии и родился 8 октября 1836 г. в Кадникове, небольшом городке на северо-западе России [8,9]. Среднее образование получил в местной гимназии, которую окончил с золотой медалью в 1854 г. [10,11]. Его родители Агапий Андреевич и Евдокия Филипповна (урожденная Шагина) видели у Николая страсть к образованию и пророчили сыну блестящее будущее. Поступив на 1-й курс одного из самых престижных медицинских образовательных учреждений страны того времени — Императорскую медико-хирургическую академию в Санкт-Петербурге, — студент Андреев в полной мере реализовал свои способности к обучению. Проявив прекрасные знания предметов на выпускных испытаниях, в 1858 г. получил диплом лекаря с отличием и золотую медаль [12].

В 1859 г. Андреев поступил на службу в военное ведомство и был прикомандирован сверхкомплектным лекарем ко 2-му С.-Петербургскому военно-сухопутному госпиталю [13].

Юный выпускник проявлял недюжинные способности и интерес к наукам и, желая продолжить свое обучение, в 1860 г. был принят на должность помощника профессора терапевтической клиники Варшавской Медико-Хирургической Академии. Под руководством профессора Т.С. Иллинского в течение трёх лет он изучал патологические процессы, сопровождающиеся изменением и нарушением циркуляции крови. В одной из своих работ он писал: «Изучающему патологию не трудно заметить, что современное состояние её почти совсем не допускает патологической физиологии красного кровяного кружка. Пока этот элемент исполняет свое загадочное назначение в циркулирующей крови, в нём не замечают никаких морфологических изменений. Выполнившему роль в крови шарiku приписывают ту же участь, какой он подвергается, вышедши из сосудов в экстравазатах, то есть сморщивание и молекулярное распадение».

Им высказана оригинальная мысль о том, что «при любом заболевании красные кровяные шарики активно реагируют на патологический процесс. При правильном распознавании этого момента практический врач может по анализу крови дать заключение, болен или здоров человек. И хотя «место приложения» болезни может быть неясно, но исследователь способен выявить наличие патологического процесса. И дело практикующего врача определить эту болезнь». Мог ли тогда представить себе Николай Агапиевич, что через 150 лет все человечество будет широко использовать общий анализ крови в качестве «золотого стандарта» диагностики?

По результатам наблюдений им был выдвинут ряд фундаментальных положений по гистологии и патофизиологии. В 1862 г. за научный труд «О кровяном шарике в гистологическом отношении» Николай Агапиевич был удостоен степени доктора медицины [14].

Для подготовки к профессорскому званию в 1864 г. он был отправлен за границу, где в течение двух лет слушал лекции известного немецкого патолога профессора Рудольфа Вирхова, посещал практические занятия и работал в лабораториях передовых ученых Боннского института в Германии.

Продвижение по военно-медицинскому ведомству доктора Андреева часто сопровождалось перемещениями по службе. Так, в 1862 г. он состоял старшим лекарем 7-й конно-артиллерийской бригады, в 1864 г. переведён старшим лекарем в 6-й Волынский Уланский Великого князя Константина Николаевича полк, в 1865 г. по распоряжению начальства перемещен в Варшавский Уяздовский Госпиталь сначала старшим ординатором, а позже в 1866 г. — помощником главного доктора [15].

Вскоре после открытия Императорского Варшавского университета Андреев, успевший зарекомендовать себя как автор целого ряда актуальных научных работ, 30 ноября 1869 г. был назначен экстраординарным профессором по кафедре частной патологии и терапии и уже 8 января 1870 г. прочитал свою первую лекцию «Об основах современной патологии и терапии». Однако менее чем через год, 31 октября, в связи с безвременной кончиной проф. Хойновского Б.А. был перемещён ординарным профессором на кафедру госпитальной терапевтической клиники, в связи с чем фактически считается её первым заведующим [6, 13].

В тот же период (с 1870 по 1873 гг.) Николай Агапиевич исполнял обязанности секретаря медицинского факультета и внедрял в образовательный процесс как обновлённые знания по диагностике и лечению заболеваний, так и новые дисциплины.

С самого начала своей врачебной деятельности он считал, что для успешной лечебной работы надо разрешать социальные проблемы: «оздоровить быт народа, избавить от голода обездоленных». Андреев часто повторял слова яркого отечественного интерниста Матвея Яковлевича Мудрова: «Легче предупредить болезнь, нежели лечить больного человека». Проблеме профилактики заболеваний он посвятил основательную статью «Об отношении гигиены к каждому из членов общества», в которой говорил о необходимости повседневного повышения культуры самого населения, прививая ему знания о причинах возникновения распространенных заболеваний. Он обращал особое



внимание на проблемы комплексного подхода в лечении больного, на условия, в которых возникает патология. Многие заразные болезни, в том числе брюшной тиф, развивались, «как правило, у людей бедных, неимущих, которые жили в тяжёлых условиях, недоедая, в холоде, в страшной нищете». По мнению Н.А. Андреева, туберкулёз в то время был настоящим национальным бедствием. Неслучайно большая часть его наблюдений и научных трудов были посвящены разработке именно этой темы в попытках обнаружить решение сложной клинической задачи — ранней диагностики и эффективного лечения этого заболевания.

В статьях, посвящённых изучению клинко-анатомической характеристики бугорчатки, Андреев впервые показал, что «большая часть случаев лёгочной чахотки развивалась из хронического катара дыхательных трубок и катарального воспаления лёгких и что так называемые туберкулы как новообразования развиваются изнутри кровеносных и лимфатических сосудов, в стенках последних и при участии их морфологических элементов» [16, 17]. Эти положения были успешно повторены в 1867 г. известным немецким врачом проф. Феликсом фон Нимейером [18].

Профессор Андреев Н.А. был энергичным и талантливым ученым-энтузиастом. Им опубликовано более 30 научных трудов. Наибольшее значение имеют его работы по бугорчатке, колтуне, гистологии кровяных шариков и др. Основные исследования проведены им в области гистологии и патологической анатомии. Выдвинутые гипотезы позднее неоднократно подтверждались. Так, в своей диссертации он указал на возможность прижизненных морфологических изменений красных кровяных телец в сосудах. Позднее, в 1865 г., в своих лекциях основоположник теории клеточной патологии в медицине профессор Р. Вирхов признал эту возможность [19].

Одной из наиболее значимых работ Андреева Н.А. является научный труд «К учению о тканях», опубликованный в крупном отечественном медицинском журнале. В нём он отмечал, что «развитие гноя происходит из белых и красных шариков крови». Через несколько лет ученик Р. Вирхова немецкий патологоанатом и патофизиолог Юлиус Фридрих Конгейм повторил проведённые Андреевым исследования, что получило известность в учёных кругах и привело к широкому признанию результатов научным сообществом [20].

Представляют также интерес клинические наблюдения учёного над патолого-физиологической сущностью лихорадочного состояния и, в частности, его клинического значения для «рас-

познавания, предсказания и лечения» [21]. Он прекрасно понимал, что появление длительного субфебрилитета у пациента может быть ключевым диагностическим манифестом заболевания и поэтому сбор жалоб и анамнеза, осмотр и физикальное обследование больного проводил с особенной тщательностью.

Целый ряд его работ был посвящён проблеме происхождения и лечения колтуна [22–26]. Среди публикаций встречаются также описания клинических случаев острого миелолейкоза [27], ангионеврозов [28] и др. [29].

Николай Агапиевич был прекрасным оратором. Его лекции настолько пользовались популярностью среди слушателей, что в 1880 г. несколько студентов, объединив свои конспекты, опубликовали полный курс клинических сообщений в книге «Частная патология и терапия». Во введении он отмечал, что «основой курса служит изучение патолого-анатомических изменений при внутренних болезнях человеческого организма, изучение причин, от которых развиваются эти болезни и способов, которыми они лечатся. Частная патология и терапия излагает образцовые формы болезней и притом описывает их все в строгой системе. Вследствие этого она, как наука, подготавливающая к клиническим наблюдениям и пополняющая их, является необходимой для образования будущих практических врачей» [30].

Во время руководства кафедрой проф. Андреевым Н.А. наибольшее развитие получили следующие научные направления: общая терапия, дерматовенерология, гематология [31]. Сотрудники принимали участие в съездах врачей, представляли клинические случаи и результаты собственных наблюдений. Популярны были разборы трудных пациентов и анализ годовой статистики Варшавской больницы Младенца Иисуса [32].

Кафедра имела собственную госпитальную клинику и, как её директор, Николай Агапиевич должен был вести ежегодную статистику. Его первый отчёт (за 1872 г.) сохранился до наших дней и представляет действительный интерес в виду как уникальности документа, так и облегчения восприятия положения дел в медицинском учреждении того времени [33]. Приводим его без изменений:

«В начале отчётного года состояло на лицо по документальной книге 28 номеров предметов, на сумму 319 р. По материальной книге 37 номеров на сумму 125 р. 12 к. Всего на сумму 444 р. 12 к. В течение отчетного года приобретено по документальной книге 8 номеров на сумму 239 р; по материальной книге 11 номеров на сумму 58 р. 70 к. Сверх того перечислен из физического кабинета барометр Фортэна стоимостью в 50 р.

Израсходовано материалов и испорчено мелких стеклянных вспомогательных вещей на сумму 56 р. 58 к. К концу отчетного года состояло всех предметов на сумму 735 р. 24 к.

В клинике пользовались 50 человек студентов 5-го курса медицинского факультета всеми находящимися в ней учебными пособиями на столько, что могли проследить каждый не менее 5-ти больных. Кроме того:

а) 12 посторонних кандидатов на лекаря проследили по 2 больных каждый;

б) Докторант Шилтов вместе с несколькими студентами сделал наблюдение над распространением амилоидного перерождения почек: о результатах этих наблюдений напечатано в №38 «Современной медицины» за 1871 год;

в) студент Пржевоский приготовил для печати наблюдение над развитием, распознаванием и сущностью *leukemiae myelogenicae*, которое в чистом виде при жизни узвано было здесь в первый раз;

г) студент Дембчинский приготовил для печати наблюдения над условиями утренних ожесточений и вечерних послаблений некоторых лихорадочных болезней;

д) студент Гросштерн собрал довольно поучительную клиническую картину хронического отравления спиртом;

е) студент Вноровский Роман описал оригинальный случай хронического отравления фосфорными парами;

ж) студент Людкевич констатировал полезное действие *kermes mineralis* в холере;

з) сделано большое количество наблюдений над распознаванием и лечением сосудистых невродов, которые до сих пор не вошли еще в нозологию.

Все эти наблюдения предназначены к опубликованию, которое уже и началось в «Журнал для гистологии, фармакологии и клинической медицины».

Сверх всего этого велась подробная научная медицинская статистика.

В течение отчетного года в клинике пользовалось 404 больных обоего пола. Из них: выздоровело совершенно — 184, получило облегчение — 144; переведено в другие специальные отделения — 9; осталось по закрытии клиники — 5; умерло — 62.

В течение года сделано 6 проколов живота для выпущения воды из брюшной полости и около 10 венесекций. Патолого-анатомических вскрытий произведено 54».

Представленный отчет дополняет картину не только отлаженного образовательного процесса на кафедре, но и активной научной работы, проводимой с приобщением студентов к этой важной и неотъемлемой части повседневной

врачебной деятельности.

В 1875 г. профессор Андреев Н.А. вернулся на свою кафедру частной патологии и терапии, а кафедру госпитальной терапевтической клиники возглавил приехавший из Казани опытный интернист и перспективный ученый профессор Левицкий Петр Иванович [13, 34].

С 1867 г. Андреев Н.А. — член медицинского Совета Царства Польского. Он был активным общественным и политическим деятелем, часто критиковавшим руководство вуза и даже страны, открыто заявляя о своей позиции по тем или иным вопросам. Большой общественный резонанс получила его статья «Причины неудач рекрутских наборов в царстве Польском».

Несмотря на сложные взаимоотношения с руководством вуза, его вклад в развитие медицинской науки и образование, а также самопожертвование и неустанный труд не остались без внимания. Он был Кавалером трех Орденов — Св. Анны 3 степени, Св. Анны 2 степени и Св. Станислава 2 степени, — которыми был «Всемилоостивейше пожалован в воздаяние отличной усердной службы и за особые труды».

Николай Агапиевич был женат на дочери надворного советника Елизавете Петровне Альсковой, но детей не имел, поэтому всё свое время без остатка посвящал работе. Он «умер, стоя на службе» 15 февраля 1883 г. на 47-м году жизни. Похоронен в Варшаве [13].

Современной кафедре госпитальной терапии РостГМУ (внутренних болезней №1) уже более 105 лет. Это равнозначно даже не одной человеческой жизни, а трём-четырёх. Вместе с тем, жизнь человеческая и кафедральная не сопоставимы. Кафедра может жить волнами, как и в обычной жизни в ней бывают спады и подъёмы. Иногда творческий спад в кафедральном коллективе со стороны может восприниматься излишне пессимистично, но на самом деле в сложном кафедральном организме происходит перегруппировка сил, накапливается новая энергия, появляются новые люди, идеи, зарождаются новые научные направления, что в дальнейшем определяет творческий подъём, период научно-образовательного ренессанса.

Сколько всего ещё мог бы сделать так рано ушедший из жизни Андреев Н.А.? Какие планы так и не успел реализовать учёный? Нам этого не узнать. Но научно-образовательные традиции, заложенные им 140 лет назад, продолжают жить и выкристаллизовываться по сей день уже в настоящем коллективе кафедры...

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

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



### Список литературы

1. Юшар Анри (Huchard Н.). *Болезни сердца и их лечение. IX лекций*. Перевод д-ра Б.Г. Милевского. С-Петербург. Тип. «Энергия»; 1910.
2. Schiller J. *Moskiewskie materiały do dziejów Cesarskiego Uniwersytetu Warszawskiego. Rozprawy z Dziejów Oświaty*. 2010;47:197-208.
3. Крамская С.В., Шлык С.В. Исторический путь: от Варшавского университета до Ростовского государственного медицинского университета. *Южно-Российский журнал терапевтической практики*. 2020;1(2):10-21. Doi: 10.21886/2712-8156-2020-1-2-10-21
4. *Устав Императорского Варшавского университета*. Царское Село. СПб.; 1869.
5. *Акт открытия Императорского Варшавского университета*. Казенная типография Варшавского учебного округа. Варшава; 1869.
6. Кравчук Марк. *История 1-го медицинского факультета медицинской академии в Варшаве (1809-2006)*. Люблин; 2007.
7. Jerzy M. *The University of Warsaw. History and traditions*. Warsaw; 2017.
8. Российский государственный военно-исторический архив (РГВИА), ф. 316, опись 63, дело 143, л. 3 «Метрическое свидетельство о рождении Андреева Николая Агапиевича»
9. Турупанов Н. *Родом из Кадникова*. Кр. Север; 1989.
10. *Имена вологжан в науке и технике*. Архангельск: Сев.-Зап. кн. изд-во; 1968.
11. Дилакторский П. А. *Вологжане-писатели*. Вологда; 1900.
12. *Российский медицинский список, издаваемый по Высочайшему повелению, медицинским департаментом Министерства внутренних дел на 1861 год*. Тип. Мин. вн. дел.; 1861.
13. Российский государственный исторический архив (РГИА), ф. 733, опись 225, дело 11 «Формулярный список о службе бывшего ординарного профессора Императорского Варшавского университета по кафедре частной патологии и терапии, доктора медицины, Действительного статского советника Николая Агапиевича Андреева».
14. Андреев Н.А. *О кровяном шарике в гистологическом отношении. Диссертация, написанная на степень доктора медицины лекарем Николаем Андреевым*. Санкт-Петербург; 1862.
15. Змеев Л.Ф. *Русские врачи писатели*. Тип. Ф. Елеонского, и К. С.-Петербург; 1886.
16. Андреев Н.А. Клинико-патологические наблюдения над развитием бугорчатки легких. *Военно-медицинский журнал*. 1862; Октябрь.
17. Андреев Н.А. О вторичных бугорчатых новообразованиях. *Медицинский вестник*. 1862;51.
18. Андреев Н.А. По поводу появления нового взгляда проф. Нимейера на бугорчатку. *Медицинский вестник*. 1868;1–3
19. Андреев Н.А. Взгляд Вирхова на собственное клеточковое учение. *Медицинский вестник*. 1865;16.
20. Андреев Н.А. К учению о тканях. *Военно-медицинский журнал*. 1865; Май – июнь.
21. Андреев Н.А. Практическое значение лихорадочно-возвышенной температуры тела. *Медицинский вестник*. 1868;52.
22. Андреев Н.А. Секреторно-трофический невроз волосовых сосочков кожи с последовательным склеиванием волос (колтун). «Протоколы заседаний IV-го съезда русских естествоиспытателей и врачей в Казани». Казань; 1873.
23. Андреев Н.А. *Идиопатический и симптоматический секреторно-потовый невроз волосовых аппаратов кожи*. Варшава; 1875.
24. Андреев Н.А. О связи волос с кожей и организмом. *Варшавские университетские известия*. 1874;2.
25. Андреев Н.А. Эндемический сосудисто-трофический невроз с нарушением перспирационной функции кожи при участии волосовых аппаратов. *Варшавские университетские известия*. 1875;2-5.
26. Андреев Н.А. Колтун с точки зрения гистологической и опытной. *Варшавские университетские известия*. 1875;5.
27. Андреев Н.А. *Leucomia myelogenica, qua trophoneurosis paralytica. Журнал для нормальной и патологической гистологии, фармакологии и клинической медицины*. 1872.
28. Андреев Н.А. Ангионеврозы, как особый класс болезней. *Журнал для нормальной и патологической гистологии, фармакологии и клинической медицины*. 1872; Февраль, апрель, май, июль и август.
29. Андреев Н.А. Вопросы для ведения научной медицинской статистики. *Варшавские университетские известия*. 1872;1.
30. *Частная патология и терапия. Лекции, читанные профессором Н. Андреевым в Императорском Варшавском университете в 1879-1880-м академическом году*. Варшава; 1879.
31. Кафедра госпитальной терапевтической клиники в кн.: *Обозрение преподавания предметов в Императорском Варшавском университете на 1870-1871 академический год*. Варшава, типография Варшавского учебного округа; 1870.
32. Кафедра госпитальной терапевтической клиники в кн.: *Краткий отчет о состоянии Императорского Варшавского университета на 1870-1871 академический год*. Варшава, типография Варшавского учебного округа; 1870.
33. Кафедра госпитальной терапевтической клиники в кн.: *Годичный акт Императорского Варшавского университета*. Варшава, типография Варшавского учебного округа; 1872.
34. Российский государственный исторический архив (РГИА), ф. 733, опись 149, дело 210 «Формулярный список о службе сверхштатного экстраординарного профессора Императорского Варшавского университета по кафедре терапевтической госпитальной клиники, коллежского советника Петра Левицкого».

### Информация об авторах

Терентьев Владимир Петрович, д.м.н., профессор, профессор кафедры внутренних болезней №1 ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России, Ростов-на-Дону, Россия. ORCID: 0000-0003-3607-5832, e-mail: vpterev@mail.ru.

Гасанов Митхат Зильфугарович, к.м.н., доцент кафедры внутренних болезней №1 ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России,

### Information about the authors

**Vladimir P. Terentyev**, Dr. Sci. (Med.), Prof., Professor of Internal Medicine Department No.1 of Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia. ORCID: 0000-0003-3607-5832, e-mail: vpterev@mail.ru.

**Mitkhat Z. Gasanov**, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Internal Medicine Department No.1, Rostov state medical University, Rostov-on-Don, Russia. ORCID: 0000-0001-5856-0404, e-mail: mitkhat@mail.ru.

Ростов-на-Дону, Россия. ORCID: 0000-0001-5856-0404, e-mail: mitkhat@mail.ru.

Кузнецова Юлия Витальевна, студентка ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России, Ростов-на-Дону, Россия. ORCID: 0000-0002-5740-3009, e-mail: ul.kuznetsova04@mail.ru.

**Yulia V. Kuznetsova**, student of Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia. ORCID: 0000-0002-5740-3009, e-mail: ul.kuznetsova04@mail.ru.

Получено / *Received*: 11.05.2023

Принято к печати / *Accepted*: 29.05.2023

