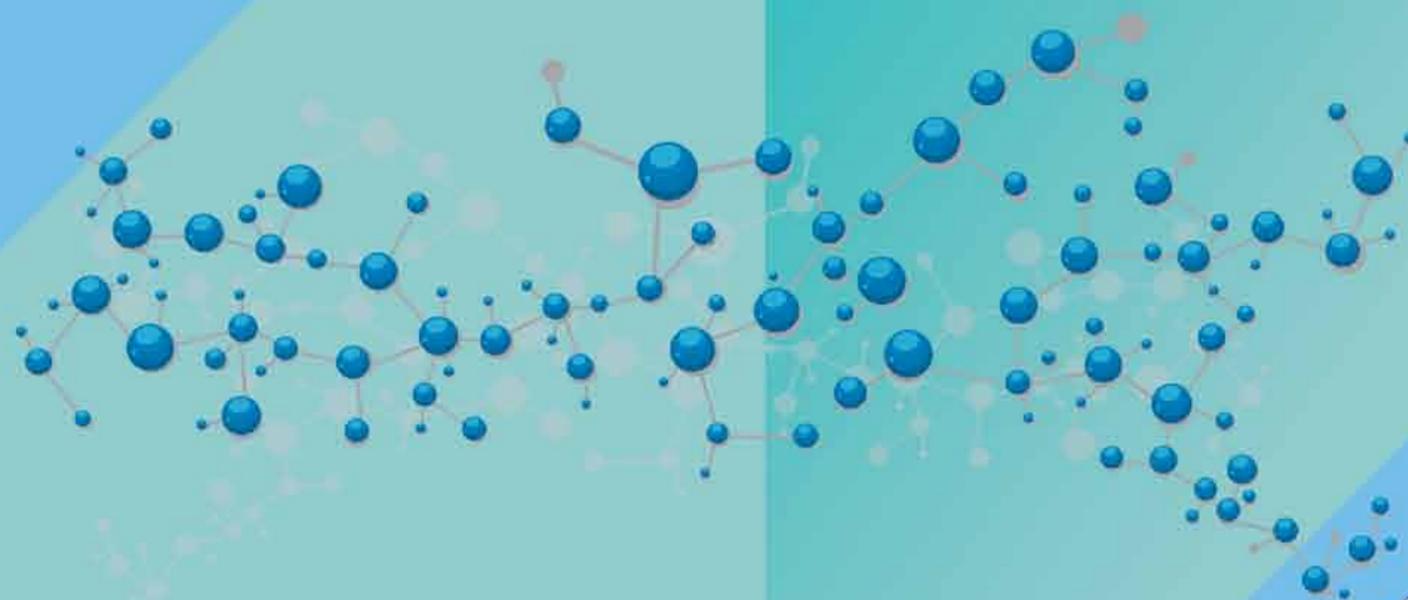


Южно-Российский журнал
терапевтической практики

South Russian Journal
of Therapeutic Practice

№ 4 / 2023

Том
Vol. 4



Ростов-на-Дону



ROSTOV РОСТОВСКИЙ
STATE ГОСУДАРСТВЕННЫЙ
MEDICAL МЕДИЦИНСКИЙ
UNIVERSITY УНИВЕРСИТЕТ

Южно-Российский журнал терапевтической практики

Научно-практический рецензируемый медицинский журнал



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

Издание выходит ежеквартально

T.4, №4, 2023

ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР

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

ЗАМЕСТИТЕЛЬ ГЛАВНОГО РЕДАКТОРА

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

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

Бабаева А.Р., д.м.н., проф. (Волгоград, Россия)
Балязин В.А., д.м.н., проф. (Ростов-на-Дону, Россия)
Батюшин М.М., д.м.н., проф. (Ростов-на-Дону, Россия)
Брижак З.И., д.псих.н., доц. (Ростов-на-Дону, Россия)
Волкова Н.И., д.м.н., проф. (Ростов-на-Дону, Россия)
Воробьев С.В., д.м.н., проф. (Ростов-на-Дону, Россия)
Гончарова З.А., д.м.н., доц. (Ростов-на-Дону, Россия)
Горбань В.В., д.м.н., проф. (Краснодар, Россия)
Горблянский Ю.Ю., д.м.н., проф. (Ростов-на-Дону, Россия)
Досаева Г.С., д.ю.н., доц. (Ростов-на-Дону, Россия)
Дробота Н.В., д.м.н., проф. (Ростов-на-Дону, Россия)
Елисеева Л.Н., д.м.н., проф. (Краснодар, Россия)
Канорский С.Г., д.м.н., проф. (Краснодар, Россия)
Кастанаян А.А., д.м.н., проф. (Ростов-на-Дону, Россия)
Кляритская 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)
Карнищенко В.Н., д.м.н., проф. (Москва, Россия)
Конради А.О., член-корр. РАН, д.м.н., проф. (Санкт-Петербург, Россия)
Мареев В.Ю., д.м.н., проф. (Москва, Россия)

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

НАУЧНЫЙ РЕДАКТОР

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

Адрес редакции и издателя:

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

Отпечатано:

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

Дата выхода в свет: 22.12.2023 Зак. 906
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.

Материалы представленных статей рецензи-
руются согласно требованиям к публика-
циям, регламентированным ВАК.

Ответственный секретарь:
Богданова Д.П.

Технический редактор:
Соколова А.В.

Верстка – ИП Ютишев А.С.

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

South Russian Journal of Therapeutic Practice

Scientific peer-reviewed medical journal



Founder – Rostov State Medical University

Publication Frequency: Quarterly

Vol.4, №4, 2023

EDITOR-IN-CHIEF:

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

DEPUTY CHIEF EDITOR:

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

EDITORIAL BOARD

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

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

EDITORIAL COUNCIL

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

Martynov A.I., Academician of RAS, Dr. Sci. (Medicine), Professor (Moscow, Russia)
Martsevich S. Yu., Dr. Sci. (Medicine), Professor (Moscow, Russia)
Petrov V.I., Academician of RAS, Dr. Sci. (Medicine), Professor (Volgograd, Russia)
Skoromets A.A., Academician of RAS, Dr. Sci. (Medicine), Professor (St.Petersburg, Russia)
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. Khaisheva, Dr. Sci. (Medicine), Associate Professor (Rostov-on-Don, Russia)

Postal address:

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

Registered by the Federal service for supervision of communications, information technology and mass communications (Roskomnadzor)
ПИ № ФС 77 – 77773 from January 29, 2020.

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

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

Executive Secretary:
Dina P. Bogdanova

Technical editor:
Anastasia V. Sokolova

Release date: 22.12.2023 Order 906
Circulation: 100. Price is free

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

СОДЕРЖАНИЕ:

Обзоры

<i>Игнатенко Г.А., Тарадин Г.Г., Кононенко Л.В.</i> ФАРМАКОТЕРАПИЯ ГИПЕРТРОФИЧЕСКОЙ КАРДИОМИОПАТИИ	6
<i>Базилевич А.В., Сидоров Р.В., Каплуновская М.А., Хаишева Л.А., Шлык С.В.</i> ВЫБОР МЕТОДА КОРОНАРНОЙ РЕВАСКУЛЯРИЗАЦИИ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ КОМОРБИДНОЙ ПАТОЛОГИИ	14
<i>Ребров А.П.</i> НАРУШЕНИЯ ПРОВОДИМОСТИ И РИТМА СЕРДЦА У БОЛЬНЫХ РЕВМАТОИДНЫМ АРТРИТОМ	22
<i>Налетов А.В., Сердюкова Д.А., Шапченко Т.И.</i> ГИСТАМИНОВАЯ ИНТОКСИКАЦИЯ ПРИ СКОМБРОИДНОМ ОТРАВЛЕНИИ	30

Оригинальные исследования

<i>Киселёва Н.В., Тарловская Е.И., Болдина М.В.</i> ОСОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ У ПАЦИЕНТОВ, ПЕРЕНЕСШИХ НОВУЮ КОРОНАВИРУСНУЮ ИНФЕКЦИЮ.....	34
<i>Васюкова А.А., Калинин А.Л.</i> СТЕПЕНЬ ИШЕМИИ-РЕПЕРFUЗИИ КАК ВОЗМОЖНЫЙ ФАКТОР РИСКА РАЗВИТИЯ ФИБРИЛЛЯЦИИ ПРЕДСЕРДИЙ У ПАЦИЕНТОВ С СИНДРОМОМ ОБСТРУКТИВНОГО АПНОЭ СНА.....	41
<i>Хоролец Е.В., Ахвердиева М.К., Шлык С.В.</i> АНАЛИЗ РОСТОВОГО ФАКТОРА ДИФФЕРЕНЦИРОВКИ-15 У БОЛЬНЫХ ОСТРЫМ ИНФАРКТОМ МИОКАРДА С ПОДЪЕМОМ СЕКМЕНТА ST НА ГОСПИТАЛЬНОМ ЭТАПЕ ЛЕЧЕНИЯ	51
<i>Тихомирова Н.Ю., Елисеева Л.Н., Ждамарова О.И., Малхасян И.Г.</i> ОСОБЕННОСТИ ИЗМЕНЕНИЙ СО СТОРОНЫ СЕРДЦА, СОСУДОВ И ВНУТРЕННИХ ОРГАНОВ У МУЖЧИН С ГИПЕРТОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ВЕЛИЧИНЫ ИНДЕКСА МАССЫ ТЕЛА.....	60
<i>Богдалова Л.Р., Никитина Н.М., Юпатова М.И., Ребров А.П.</i> ОСОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ И ЖЁСТКОСТЬ АРТЕРИЙ У ПАЦИЕНТОВ С АНКИЛОЗИРУЮЩИМ СПОНДИЛИТОМ, ПЕРЕНЕСШИХ COVID-19.....	69
<i>Налётов С.В., Налётова О.С., Сердюк Е.Б., Налётова Е.Н., Алесинский М.М., Сидоренко И.А.</i> ДИНАМИКА ПОКАЗАТЕЛЕЙ ОБМЕНА ЛИПИДОВ У БОЛЬНЫХ ГИПЕРТОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ, ПЕРЕНЕСШИХ COVID-19, ПРИ ВКЛЮЧЕНИИ В СОСТАВ КОМБИНИРОВАННОЙ АНТИГИПЕРТЕНЗИВНОЙ ФАРМАКОТЕРАПИИ КОМПЛЕКСА L-АРГИНИН+ДИГИДРОКВЕРЦЕТИН	77
<i>Барциц М.К., Сафроненко А.В., Ганцгорн Е.В., Уманский М.Н.</i> ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ ПРИМЕНЕНИЯ ЖЕЛЕЗА КАРБОКСИМАЛЬТОЗАТА НА ПОЗДНИХ СРОКАХ БЕРЕМЕННОСТИ И В ПОСЛЕРОДОВОМ ПЕРИОДЕ	83
<i>Алхусейн-Кулягинова М.С., Додохова М.А., Агаризаева С., Климова Л.Ю., Гулян М.В., Шпаковский Д.Б., Милаева Е.Р., Котиева И.М.</i> ОЦЕНКА МАРКЕРОВ АПОПТОТИЧЕСКИХ ПРОЦЕССОВ И ПЕРОКСИДНОГО ОКИСЛЕНИЯ ЛИПИДОВ МИТОХОНДРИАЛЬНОЙ ФРАКЦИИ ПЕЧЕНИ ЖИВОТНЫХ-НОСИТЕЛЕЙ ЭПИДЕРМОИДНОЙ КАРЦИНОМЫ LEWIS НА РАЗНЫХ СТАДИЯХ РАЗВИТИЯ ОПУХОЛЕВОГО ПРОЦЕССА ПРИ ВВЕДЕНИИ ОЛОВООРГАНИЧЕСКИХ СОЕДИНЕНИЙ С ПРОТЕКТОРНЫМ ФРАГМЕНТОМ.....	89

Клинические случаи

<i>Баранова Ю.Р., Романова И.А., Стешенко Р.Н., Мелехина И.Ф., Никитина Н.М., Кароли Н.А.</i> ГРАНУЛЕМАТОЗ ВЕГЕНЕРА: ТРУДНОСТИ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ (КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ)	95
<i>Батюшин М.М., Белобородова Т.П., Коробка В.Л., Нестеренко И.Н., Синельник Е.А., Брновицкая Н.А., Бондаренко Н.Б., Батюшина А.М.</i> СЛУЧАЙ РАЗВИТИЯ МЕМБРАНОЗНОЙ НЕФРОПАТИИ НА ФОНЕ АТИПИЧНОГО ГЕМОЛИТИКО-УРЕМИЧЕСКОГО СИНДРОМА, АКТИВИРОВАННОГО В РЕЗУЛЬТАТЕ ОСТРОЙ РЕСПИРАТОРНО-ВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ	101

Юбилейные даты

К ЮБИЛЕЮ ГРЕБЕННИКОВА ВИКТОРА АНДРЕЕВИЧА	107
--	-----

Мы помним

ВЛАДИМИР ПЕТРОВИЧ ТЕРЕНТЬЕВ: 02.04.1946 – 24.10.2023.....	109
---	-----

CONTENTS:

Review

<i>G.A. Ignatenko, G.G. Taradin, L.V. Kononenko</i> PHARMACOTHERAPY FOR HYPERTROPHIC CARDIOMYOPATHY	6
<i>A.V. Bazilevich, R.V. Sidorov, M.A. Kaplunovskaya, L.A. Haisheva, S.V. Shlyk</i> THE CHOICE OF CORONARY REVASCLARIZATION METHOD DEPENDING ON COMORBID PATHOLOGY.....	14
<i>A.P. Rebrov</i> DISORDERS OF CARDIAC CONDUCTION AND RHYTHM IN PATIENTS WITH RHEUMATOID ARTHRITIS.....	22
<i>A.V. Nalyotov, D.A. Serdyukova, T.I. Shapchenko</i> HISTAMINE INTOXICATION IN SCOMBROID POISONING.....	30

Origins

<i>N.V. Kiseleva, E.I. Tarlovskaya, M.V. Boldina</i> FEATURES OF THE COURSE OF BRONCHIAL ASTHMA IN PATIENTS WHO HAVE SUFFERED A NEW CORONAVIRUS INFECTION.....	34
<i>A.A. Vasiukova, A.L. Kalinkin</i> THE DEGREE OF ISCHEMIA-REPERFUSION AS A POSSIBLE RISK FACTOR FOR THE DEVELOPMENT OF ATRIAL FIBRILLATION IN PATIENTS WITH OBSTRUCTIVE SLEEP APNEA SYNDROME.....	41
<i>E.V. Khorolets, M.K. Akhverdieva, S.V. Shlyk</i> ANALYSIS OF GROWTH DIFFERENTIATION FACTOR-15 AT THE HOSPITAL STAGE OF TREATMENT OF PATIENTS WITH ACUTE MYOCARDIAL INFARCTION.....	51
<i>N.Yu. Tikhomirova, L.N. Eliseeva, O.I. Zhdamarova, I.G. Malkhasyan</i> FEATURES OF CHANGES IN THE HEART, BLOOD VESSELS AND INTERNAL ORGANS IN MEN WITH HYPERTENSION, DEPENDING ON THE VALUE OF THE BODY MASS INDEX	60
<i>L.R. Bogdalova, N.M. Nikitina, M.I. Yupatova, A.P. Rebrov</i> FEATURES OF THE ARTERIAL HYPERTENSION COURSE AND ARTERIAL STIFFNESS IN PATIENTS WITH ANKYLOSING SPONDYLITIS WHO GET INFECTED COVID-19.....	69
<i>S.V. Nalotov, O.S. Nalotova, E.B. Serdiuk, E.N. Nalotova, M.M. Alesinsky, I.A. Sidorenko</i> DYNAMICS OF LIPID METABOLISM IN HYPERTENSIVE PATIENTS WHO HAVE HAD COVID-19 WHEN THE L-ARGININE + DIHYDROQUERCETIN COMPLEX IS INCLUDED IN THE COMBINED ANTIHYPERTENSIVE PHARMACOTHERAPY	77
<i>M.K. Bartsits, A.V. Safronenko, E.V. Gantsgorn, M.N. Umanskiy</i> EVALUATION OF THE EFFECTIVENESS OF THE USE OF IRON CARBOXYMALTOSATE IN LATE PREGNANCY AND IN THE POSTPARTUM PERIOD.....	83
<i>M.S. Alhusein-Kulyaginova, M.A. Dodokhova, S. Z. Agarizaeva, S.I. Starostin, L.Y. Klimova, N.S. Silin, M.V. Gulyan, D.B. Shpakovsky, E.R. Milaeva, I.M. Kotieva</i> EVALUATION OF THE APOPTOTIC PROCESSES MARKERS AND PEROXIDE OXIDATION OF THE MITOCHONDRIAL FRACTION LIPIDS OF THE LIVER OF ANIMALS CARRYING LEWIS EPIDERMOID CARCINOMA AT DIFFERENT STAGES OF THE TUMOR PROCESS DEVELOPMENT WITH THE INTRODUCTION OF ORGANOTIN COMPOUNDS WITH A TREAD FRAGMENT	89

Clinical cases

<i>Y.R. Baranova, I.A. Romanova, R.N. Steshenko, I.F. Melehina, N.M. Nikitina, N.A. Karoli</i> WEGENER'S GRANULOMATOSIS: DIFFICULTIES IN DIAGNOSIS AND TREATMENT	95
<i>M.M. Batiushin, T.P. Beloborodova, V.L. Korobka, I.N. Nesterenko, E.A. Sinelnik, N.A. Bronovitskaya, N.B. Bondarenko, A.M. Batiushina</i> A CASE OF DEVELOPMENT OF MEMBRANOUS NEPHROPATHY AGAINST THE BACKGROUND OF ATYPICAL HEMOLYTIC-UREMIC SYNDROME ACTIVATED AS A RESULT OF ACUTE RESPIRATORY VIRAL INFECTION	101

Anniversaries

TO THE ANNIVERSARY OF VICTOR ANDREEVICH GREBENNIKOV	107
---	-----

We remember

VLADIMIR PETROVICH TERYENTYEV: 02.04.1946 – 24.10.2023	109
--	-----

Глубокоуважаемые коллеги!

Перед Вами 4-й номер 2023 года Южно-Российского журнала терапевтической практики. Уходящий год был плодотворным для нашего журнала. В каждом номере мы предлагали читателям обзорные статьи и оригинальные исследования, посвященные актуальным проблемам клинической практики, разборы сложных клинических случаев. Надеемся, что содержание каждого номера представляет интерес для широкого круга читателей. Позвольте выразить всем авторам сердечную признательность за вклад в развитие нашего журнала!

Глубокоуважаемые коллеги! Примите самые тёплые и искренние поздравления с Новым годом и Рождеством!

Новый год – это время, когда принято подводить итоги и строить планы на будущее. Чистые помыслы и надежды, ожидание чудес, желание творить исключительно добрые дела – неперенные спутники новогоднего праздника.

Уходящий год был наполнен событиями, напряжённой работой, подарил радость побед и достижений, а также неоценимый жизненный опыт. Каким будет наступающий год – зависит от нас с Вами, от нашей целеустремленности, инициативности, от самоотверженной работы и профессионализма.

Пусть Новый 2024 год оправдает наши надежды, принесёт мир, уют и радость в каждую семью, станет годом удач и добрых дел, полным ярких событий и впечатлений!

Желаем Вам здоровья, неиссякаемой энергии, профессиональных успехов, оптимизма! Пусть все мечты, даже самые смелые, воплотятся в жизнь! Счастья, радости и благополучия Вам и Вашим семьям!

*С уважением, от редакции Южно-Российского
журнала терапевтической практики
доктор медицинских наук, профессор
А.И. Чесникова*



© Коллектив авторов, 2023
DOI: 10.21886/2712-8156-2023-4-4-6-13

ФАРМАКОТЕРАПИЯ ГИПЕРТРОФИЧЕСКОЙ КАРДИОМИОПАТИИ

Г.А. Игнатенко, Г.Г. Тарадин, Л.В. Кононенко

ФГБОУ ВО «Донецкий государственный медицинский университет им. М. Горького» Минздрава России, Донецк, ДНР, Россия

Представленный обзор посвящён современным подходам лекарственной терапии гипертрофической кардиомиопатии. Затронуты общие вопросы лечения, включая модификацию образа жизни, поддержание адекватной гидратации и избегание ситуаций, способствующих усилению обструкции. Описана роль традиционно используемых β -адреноблокаторов и недигидропиридиновых блокаторов кальциевых каналов в лечении заболевания. Приведены данные по применению дизопирамида, лечение которым позволяет уменьшить градиент обструкции, выраженность клинических проявлений заболевания и улучшить диастолическую функцию. Особое внимание уделено новому классу препаратов — ингибиторам кардиального миозина, а именно мавакамтену и афикамтену. Сообщаются результаты рандомизированных клинических исследований, посвящённых оценке эффективности этих препаратов. Представлен современный взгляд на место в терапии гипертрофической кардиомиопатии пергексила, триметазидина, ранолазина, элеклазина, блокаторов рецепторов ангиотензина II, а также комбинации сакубитрила и валсартана.

Ключевые слова: гипертрофическая кардиомиопатия, терапия, фармакотерапия, лечение, мавакамтен, афикамтен.

Для цитирования: Игнатенко Г.А., Тарадин Г.Г., Кононенко Л.В. Фармакотерапия гипертрофической кардиомиопатии. Южно-Российский журнал терапевтической практики. 2023;4(4):6-13. DOI: 10.21886/2712-8156-2023-4-4-6-13.

Контактное лицо: Геннадий Геннадьевич Тарадин, taradin@inbox.ru.

PHARMACOTHERAPY FOR HYPERTROPHIC CARDIOMYOPATHY

G.A. Ignatenko, G.G. Taradin, L.V. Kononenko

Donetsk State Medical University n. a. M. Gorky, Donetsk, Donetsk People's Republic, Russia

The presented review concerns modern approaches to drug therapy for hypertrophic cardiomyopathy. General issues of the treatment are touched upon, including lifestyle modification, maintaining adequate hydration and avoiding situations that increase obstruction. The role of traditionally used β -blockers and non-dihydropyridine calcium channel blockers in the treatment of the disease is described. Data on the use of disopyramide are presented, the treatment of which allows reducing the obstruction gradient, ameliorating clinical manifestations and improving diastolic function. Special attention is paid to a new class of drugs — cardiac myosin inhibitors: mavacamten and aficamten. The results of randomized clinical trials regarding to evaluating the efficacy of these drugs are reported. The review presents a modern view of the place of perhexiline, trimetazidine, ranolazine, eleclazine, angiotensin II receptor blockers, combination of sacubitril and valsartan in the therapy of hypertrophic cardiomyopathy.

Keywords: hypertrophic cardiomyopathy, therapy, pharmacotherapy, treatment, mavacamten, aficamten.

For citation: Ignatenko G.A., Taradin G.G., Kononenko L.V. Pharmacotherapy for hypertrophic cardiomyopathy. South Russian Journal of Therapeutic Practice. 2023;4(4):6-13. DOI: 10.21886/2712-8156-2023-4-4-6-13.

Corresponding author: Gennady G. Taradin, taradin@inbox.ru.

Введение

Гипертрофическая кардиомиопатия (ГКМП) — относительно распространённое наследственное заболевание сердца с различными клиническими проявлениями, вариантами течения и исходом, включая сердечную недостаточность (СН), тромбоэмболические осложнения, жизне-

опасные нарушения ритма сердца и внезапную сердечную смерть (ВСС) [1–4].

Фенотипические проявления ГКМП обусловлены гипертрофией преимущественно левого желудочка (ЛЖ), гиперконтрактильностью миокарда, диастолической дисфункцией, поражением микроциркуляторного русла, нарушениями ритма и проводимости сердца [5].

У пациентов часто отмечаются снижение переносимости физической нагрузки, одышка и боль в грудной клетке, что обусловлено ухудшением диастолической релаксации и податливости ЛЖ, обструкцией выносящего тракта ЛЖ (ВТЛЖ), митральной недостаточностью и субэндокардиальной ишемией [6].

В настоящее время в связи с уменьшением случаев ВСС у больных ГКМП СН стала основной причиной инвалидизации и смертности, ответственной до 60% смертей, обусловленных заболеванием [7]. У пациентов с обструкцией ВТЛЖ отмечается увеличение риска смертности или прогрессирования застойной СН в 4 раза больше, чем у больных без обструкции [2, 8].

В последние годы отмечены существенные достижения в разработке методов лечения, непосредственно нацеленных на патофизиологические механизмы ГКМП [9]. Сформулированы рекомендации с учётом терапевтического воздействия на уменьшение обструкции ВТЛЖ, диастолическую дисфункцию и СН при этом заболевании. В настоящем обзоре рассматриваются современные подходы в области фармакологии ГКМП.

Общие подходы к лечению

До разработки препаратов, направленных на уменьшение сократимости и выраженности гипертрофии ЛЖ, варианты фармакологии были нацелены на контроль симптомов, обусловленных обструкцией ВТЛЖ.

При изучении отдаленных исходов ГКМП показано, что традиционно применяемые препараты, включая β -адреноблокаторы (β -АБ), блокаторы кальциевых каналов (БКК) и дигопирамид, не влияют на естественное течение заболевания, вызывая обоснованную обеспокоенность пациентов с высоким пожизненным риском возникновения жизнеопасных аритмий и ВСС. Расширение знаний о генетических механизмах, лежащих в основе ГКМП, позволило разработать новые методы лечения, потенциально модифицирующие заболевание, которые могли бы предотвратить или уменьшить гипертрофию ЛЖ [10].

Терапевтические цели при ГКМП заключаются в уменьшении выраженности симптомов и улучшении качества жизни больных [9]. Основная задача лечебной стратегии обструктивной формы кардиомиопатии связана с замедлением прогрессирования обструкции и уменьшением выраженности градиента в ВТЛЖ или на среднежелудочковом уровне за счёт применения препаратов с отрицательным инотропным эффектом, замедляющих частоту сердечных со-

кращений, при этом, не вызывая вазодилатацию артериол.

Независимо от выраженности симптомов при постановке диагноза ГКМП рекомендуются меры по модификации образа жизни. В частности, следует поддерживать адекватную гидратацию, выполнять аэробные физические нагрузки легкой-умеренной интенсивности, отказаться от чрезмерного употребления алкоголя, кофе, контролировать здоровый вес тела и избегать ситуаций, вызывающих резкие изменения преднагрузки (в частности, быстрые изменения положения тела), способные индуцировать или усугубить обструкцию [10, 11].

β -Адреноблокаторы

β -АБ, не обладающие выраженным вазодилатирующим эффектом (например, метопролол, пропранолол, атенолол), представляют терапию «первой линии» и являются одними из наиболее часто используемых препаратов, способных уменьшить обструкцию и удлинить фазу диастолы за счёт отрицательных инотропного и хронотропного эффектов [12]. β -АБ эффективны при скрытой (или латентной) обструкции, вызываемой физической нагрузкой, а также при обструкции в состоянии покоя [13]. В рандомизированном перекрёстном исследовании, в котором пациенты с обструктивной ГКМП получали либо метопролол, либо плацебо в течение 2 недель, у больных, получавших метопролол, отмечены более низкие значения градиент ВТЛЖ в покое (25 vs 72 мм рт. ст., $p=0,007$), при физической нагрузке (28 vs 62 мм рт. ст., $p < 0,001$) и после нагрузки (45 vs 115 мм рт. ст., $p < 0,0001$) [12]. Кроме того, лечение метопрололом сопровождалось уменьшением выраженности симптомов и улучшением качества жизни.

Блокаторы кальциевых каналов

В лечении ГКМП применяют недигидропиридиновые БКК (нп-БКК) верапамил и дилтиазем, уменьшающие выраженность симптомов у пациентов с обструктивной ГКМП. Полагают, что нп-БКК являются менее эффективными в терапии ГКМП, чем β -АБ [14]. Верапамил и дилтиазем, кроме своих отрицательных инотропного и хронотропного эффектов, обладают вазодилатирующими свойствами, что ограничивает их широкое применение. Использование нп-БКК в комбинации с β -АБ в качестве терапии при ГКМП не подкреплено доказательствами

ми; кроме того, их сочетание нередко вызывает артериальную гипотензию и брадикардию. Однако нгп-БКК могут рассматриваться при непереносимости или противопоказаниях к б-АБ [2, 9, 10–13]. Имеются сообщения, что у больных с выраженной обструкцией ВТЛЖ (≥ 100 мм рт. ст.) наблюдалось значительное увеличение градиента после введения верапамила вплоть до отёка лёгких [14, 15]. Во избежание этого потенциального осложнения начинать терапию верапамилем у больных ГКМП необходимо под наблюдением врача [15]. Нифедипин и другие дигидропиридиновые производные не рекомендуются при обструктивной ГКМП [3, 14].

Дизопирамид

Дизопирамид (блокатор натриевых каналов с мощным отрицательным инотропным эффектом) используется для лечения ГКМП в течение 40 лет для уменьшения градиента ВТЛЖ и выраженности симптомов в качестве варианта отсрочки применения методов септальной редукции (MCP) [8, 16]. Дизопирамид может улучшать диастолическую функцию ЛЖ у больных ГКМП. Сообщается о долгосрочной эффективности и безопасности дизопирамида у пациентов с обструктивной ГКМП в многоцентровом исследовании [17]. Две трети пациентов, получавших дизопирамид, могли лечиться консервативно с улучшением симптомов и снижением на $\approx 50\%$ градиента в ВТЛЖ в течение более трёх лет. Дизопирамид может применяться в виде монотерапии, а также в комбинации с б-АБ или нгп-БКК при их недостаточной эффективности [3]. В начале лечения может потребоваться госпитализация для мониторинга проаритмических эффектов, вероятности удлинения интервала QT и развития антихолинергических эффектов. Дизопирамид не следует назначать одновременно с препаратами, удлиняющими интервал QT (например, амиодарон, соталол). Кроме того, дизопирамид применяют с осторожностью у больных с фибрилляцией предсердий, что сопряжено с ускорением атриовентрикулярного проведения и увеличением частоты желудочкового ответа [3].

Ингибиторы кардиального миозина

Ингибиторы кардиального миозина представляют новый класс препаратов для лечения ГКМП, направленные на уменьшение гиперконтрактивности ЛЖ. Сократительная способ-

ность сердца опосредуется миозином, моторным белком, содержащим АТФ-азу, которая гидролизует АТФ с образованием актин-миозиновых поперечных мостиков [9, 18]. В результате этого саркомер укорачивается и происходит сокращение мышцы. При ГКМП большинство патогенных мутаций приводят к увеличению образования актин-миозиновых поперечных мостиков и к состоянию гипердинамического сокращения. Таким образом, ингибиторы кардиального миозина, ингибируя миозиновую АТФ-азу, уменьшают количество точек «миозин-актин» и понижают состояние гипердинамического сокращения [10, 13, 19, 20]. В настоящее время проходят клиническую оценку два ингибитора миозина: мавакамтен и афикамтен.

Мавакамтен (МУК-461) является обратимым селективным аллостерическим ингибитором миозиновой АТФ-азы, снижающим сократимость миокарда [10, 19].

Первым клиническим исследованием у пациентов с обструктивной ГКМП являлось многоцентровое рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование EXPLORER-HCM [21], в котором 251 больной был рандомизирован в группы мавакамтена или плацебо на протяжении 30 недель. При лечении мавакамтенем достижение первичной конечной точки (улучшение переносимости физической нагрузки или функционального класса (ФК) по NYHA) было отмечено у 37% пациентов по сравнению с 17% группы плацебо. Кроме того, терапия мавакамтенем сопровождалась существенным снижением градиента обструкции и улучшением самочувствия больных. Вторичный анализ результатов EXPLORER-HCM продемонстрировал улучшение пикового поглощения кислорода у пациентов с симптомной обструктивной ГКМП [22].

В клиническом исследовании VALOR-HCM, в котором изучены 112 пациентов с пиковым градиентом ВТЛЖ > 50 мм рт. ст. и ФК III-IV по NYHA, подходящие для лечения с помощью MCP были распределены в группы мавакамтена (5-15 мг) или плацебо [23]. Первичная конечная точка исследования заключалась в том, сколько пациентов будут соответствовать критериям для MCP после фармакологического лечения. Спустя 16 нед. 76,8% больных, получавших плацебо, оставались кандидатами для лечения с помощью MCP, в то время как среди пациентов, получавших мавакамтен, таких было всего 17,9%.

В многоцентровом исследовании MAVERICK-HCM изучалось влияние мавакамтена на динамику ФК СН, фракции выброса ЛЖ и уровня N-концевого натрийуретического пептида про-В-типа (NT-proBNP) у пациентов с необструктивной ГКМП [24]. В качестве гипотезы было

высказано предположение, что мавакамтен, воздействуя на контрактильную механику кардиомиоцитов, может обладать благоприятными эффектами на патофизиологические процессы заболевания. Таким образом он способен уменьшить выраженность симптомов при ГКМП. В исследовании приняли участие 59 пациентов, разделенных на три группы: мавакамтен (2 разные дозировки) и плацебо. После 16 недель лечения отмечена хорошая переносимость препарата, и в группе, получавшей мавакамтен, наблюдалось значительное снижение уровня NT-proBNP [24].

В настоящее время продолжают исследования, посвященные изучению влияния мавакамтена на частоту и выраженность побочных эффектов на протяжении длительного периода наблюдения (PIONEER-OLE, MAVA-LTE, REDWOOD-HCM и HORIZON-HCM), результаты которых представляют несомненный научный и клинический интерес [25].

Афикамтен (СК-274) является селективным ингибитором кардиального миозина нового поколения. По сравнению с мавакамтеном он имеет более короткий период полувыведения, достигает устойчивого состояния в течение 2 недель и может иметь более широкое «терапевтическое окно» [19, 26]. Кроме того, исследования показали, что афикамтен по сравнению с мавакамтеном не оказывает существенного влияния на цитохром P450, что уменьшает межлекарственное взаимодействие [10, 19].

Опубликованы результаты второй фазы исследования REDWOOD-HCM [27], в котором почти у всех пациентов, получавших афикамтен в течение 10 недель, наблюдалось устранение градиента обструкции в ВТЛЖ в состоянии покоя по сравнению с больными, получавшими плацебо (93% и 8% соответственно). У значительного числа пациентов удалось добиться улучшения ФК по NYHA и снижения уровней NT-proBNP.

Продолжается проведение третьей фазы клинического исследования SEQUOIA-HCM по оценке эффективности афикамтена у пациентов с симптомной обструктивной ГКМП в течение 24 недель. Исследование началось в 2022 г, ожидается, что в него войдет 270 пациентов, включая тех, кто получает дизопирамид. Первичной конечной точкой расценивается изменение пикового потребления кислорода по данным кардиопульмонального нагрузочного теста от исходного уровня [10].

Пергексалин и триметазидин

При ГКМП мутации генов, кодирующих белки саркомера, приводят к неэффективному ис-

пользованию АТФ, предъявляя повышенные потребности кардиомиоцитов в энергии, что может привести к «энергетическому истощению» и нарушению важных гомеостатических функций [9, 13, 20]. Действительно, у носителей мутаций ГКМП соотношение креатинфосфата к АТФ снижено, что характерно для нарушений метаболизма высокоэнергетических фосфатов. В качестве компенсаторного механизма происходит повышенное использование углеводов по сравнению с жирными кислотами по аналогии с адаптацией кардиомиоцитов во время ишемии. Нарушение энергетического состояния миокарда является ранним признаком ГКМП, что может способствовать развитию гипертрофии, неблагоприятному ремоделированию сердца и СН [13].

Пергексалин, используемый в качестве антиангинального препарата в Австралии и Новой Зеландии, является пероральным ингибитором карнитин-пальмитоил-трансферазы I (CPT-1). Пергексалин стимулирует окисление глюкозы и снижает поглощение жирных кислот в митохондриях, что приводит к большей зависимости клеток от углеводов для продукции АТФ [13, 20].

В исследовании METAL-HCM [28] были выявлены благоприятные изменения сердечного метаболизма и улучшение переносимости физической нагрузки среди пациентов ГКМП, получавших пергексалин по сравнению с группой плацебо.

Похожий препарат (триметазидина дигидрохлорид) считается более безопасным и хорошо переносимым лекарственным средством, улучшающим энергетическую эффективность миокарда благодаря прямому ингибированию β -окисления для стимуляции глюкозы и снижения окисления жирных кислот. Свободные жирные кислоты менее эффективны в качестве источника энергии для миокарда, поскольку для производства эквивалентного количества АТФ им требуется примерно на 10% больше кислорода, чем при окислении глюкозы [13]. Однако, по результатам проведенного рандомизированного плацебо-контролируемого двойного слепого клинического исследования, терапия триметазидином не продемонстрировала благоприятное влияние на переносимость физической нагрузки больными ГКМП [29].

Ингибиторы ионных каналов

Кардиомиоциты больных ГКМП обладают усиленной активностью позднего натриевого тока (I_{NaL}) вследствие индуцированного ферментом фосфорилирования натриевых каналов, что

приводит к повышению уровней внутриклеточного кальция посредством ионного обмена. Дисбаланс кальция и натрия может способствовать изменению механических свойств кардиомиоцитов (гиперконтрактильность и нарушение релаксации) [9, 20].

Ранолазин и элеклазин ингибируют активность I_{NaL} и, таким образом, могут теоретически препятствовать диастолической и микрососудистой дисфункции и способствовать расслаблению миокарда [10, 20].

Результаты небольшого одноцентрового открытого исследования RHYME [30] по лечению ранолазином в течение 2 месяцев у 11 пациентов с симптомной ГКМП свидетельствуют об улучшении симптомов стенокардии и СН. Однако данные крупного многоцентрового двойного слепого рандомизированного исследования (RESTYLE-HCM) не обнаружили существенной разницы в конечной точке (по физической работоспособности, уровням NT-proBNP и улучшению диастолической функции ЛЖ) между группами, принимавшими ранолазин и плацебо, хотя среди больных, получавших ранолазин, отмечено снижение количества желудочковых экстрасистол [31].

Элеклазин (GS-967) *in vitro* продемонстрировал аналогичные ранолазину эффекты, но в концентрации в 20 раз меньше, что обусловлено его более мощными свойствами и выраженной селективностью к блокируемым каналам [32]. В исследовании LIBERTY-HCM [33] изучалась эффективность элеклазина у 172 пациентов с ГКМП в возрасте от 18 до 65 лет. В исследовании пациенты с симптомной ГКМП с или без обструкции получали элеклазин в течение не менее 24 недель. Конечными точками для оценки препарата были улучшение переносимости физической нагрузки, диастолической функции, снижение уровней NT-proBNP, частоты аритмии и выраженности обструкции. Однако данные, собранные в ходе другого клинического исследования с применением элеклазина у пациентов с имплантированными дефибрилляторами (исследование TEMPO, NCT02104583), не показали положительного влияния на возникновение желудочковых аритмий и побудили спонсора прекратить клинические исследования элеклазина, включая LIBERTY-HCM [32].

В целом, результаты исследований RESTYLE-HCM и LIBERTY-HCM показали, что блокаторы I_{NaL} не эффективны в улучшении переносимости физической нагрузки пациентами с симптомной ГКМП. Поскольку ограничения в переносимости физической нагрузки при необструктивной ГКМП в основном обусловлены диастолической дисфункцией, вероятно, что предпринятые подходы к её улучшению за счёт селективного ингибирования I_{NaL} имеют

ограниченное клиническое значение. В то же время вполне возможно, что ингибирование I_{NaL} может уменьшить вероятность возникновения аритмий [32].

Блокаторы рецепторов ангиотензина II

Изучение ГКМП на мышинных моделях показало, что гипертрофия и фиброз миокарда в значительной степени опосредованы β -трансформирующим фактором роста [34]. Известно, что блокаторы рецепторов ангиотензина II (БРА-II) ингибируют активацию β -трансформирующего фактора роста, в связи с чем выдвинуто предположение, что эти препараты могут замедлять прогрессирование или даже предотвращать развитие ГКМП.

В крупном одноцентровом рандомизированном исследовании INHERIT по применению лосартана у больных ($n=133$) с обструктивной и необструктивной ГКМП не удалось выявить благоприятные эффекты на массу ЛЖ и переносимость физической нагрузки [35]. Высказано предположение, что отсутствие влияния на гипертрофию миокарда обусловлено уже сформировавшейся фенотипической экспрессией, когда диагноз уже установлен. Модифицирующая терапия может быть наиболее эффективной при применении на ранних стадиях заболевания при отсутствии выраженной гипертрофии [36].

В небольшом пилотном исследовании ($n=20$) лосартана у пациентов с необструктивной ГКМП наблюдалась тенденция к уменьшению массы миокарда ЛЖ и площади миокардиального фиброза по данным магнитно-резонансной томографии по сравнению с плацебо [37].

В многоцентровом двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании VANISH участвовали 178 больных ГКМП на ранней стадии, которых рандомизировали в группы валсартана или плацебо. Лечение валсартаном сопровождалось улучшением первичного составного исхода в отношении структуры/функции сердца и его ремоделирования по сравнению с плацебо [36]. Недавний мета-анализ показал, что лечение БРА-II сопровождается значительным снижением массы миокарда ЛЖ у пациентов ГКМП [38].

Сакубитрил/валсартан

Ранее проведённые исследования продемонстрировали способность сакубитрила и валсартана увеличивать переносимость физической нагрузки при СН с сохраненной фракцией вы-

броса вследствие улучшения диастолической функции [39], что предполагает благоприятный эффект при лечении симптомных больных ГКМП, особенно необструктивной формы.

Для оценки выдвинутой гипотезы 240 пациентов с диагнозом ГКМП (среднее значение максимальной толщины миокарда — 19 ± 4 мм) были включены во вторую фазу проспективного многоцентрового клинического исследования SILICOFCM (NCT03832660). Цель исследования — оценить, может ли и каким образом фиксированная комбинация сакубитрил/валсартан влиять на толерантность к физической нагрузке у пациентов с необструктивной ГКМП [40]. Исследование должно было завершиться в конце 2022 г., результаты которого пока не опубликованы.

Заключение

Лечение ГКМП должно рассматриваться в контексте индивидуализированного подхода к больному с учётом возраста, давности за-

болевания, обструкции ВТЛЖ, симптомов СН, нарушений ритма сердца и других клинико-инструментальных показателей. Традиционно в качестве препаратов «первой линии» выступают β -АБ, а при их непереносимости — нгп-БКК. В последние годы фармакотерапия ГКМП претерпела значительные изменения и перешла от эмпирической к научно обоснованной стратегии. Продолжаются разработки и апробации новых молекул, направленных на миофиламенты саркомера, включая ингибиторы миозина мавакамтен и афикамтен. Будущие разработки ориентированы на персонализированные подходы к выбору лекарств, основанные на генетическом субстрате каждого пациента и на моделях *in silico*, а также попытки предотвратить развитие заболевания у носителей мутаций без выраженной фенотипической экспрессии.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Maron BJ, Ommen SR, Semsarian C, Spirito P, Olivetto I, Maron MS. Hypertrophic cardiomyopathy: present and future, with translation into contemporary cardiovascular medicine. *J Am Coll Cardiol*. 2014;64(1):83-99. doi: 10.1016/j.jacc.2014.05.003
2. Ommen SR, Mital S, Burke MA, Day SM, Deswal A, Elliott P, et al. 2020 AHA/ACC Guideline for the diagnosis and treatment of patients with hypertrophic cardiomyopathy: A report of the American college of cardiology/American heart association joint committee on clinical practice guidelines. *J Am Coll Cardiol*. 2020;76(25):e159-e240. doi: 10.1016/j.jacc.2020.08.045
3. Authors/Task Force members; Elliott PM, Anastasakis A, Borger MA, Borggrefe M, Cecchi F, et al. 2014 ESC Guidelines on diagnosis and management of hypertrophic cardiomyopathy: the Task Force for the Diagnosis and Management of Hypertrophic Cardiomyopathy of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 2014;35(39):2733-79. doi: 10.1093/eurheartj/ehu284
4. Габрусенко С.А., Гудкова А.Я., Козиолова Н.А., Александрова С.А., Берсенева М.И., Гордеев М.Л. и др. Гипертрофическая кардиомиопатия. Клинические рекомендации. 2020. *Российский кардиологический журнал*. 2021;26(5):4541. doi: 10.15829/1560-4071-2021-4541
5. Ватутин Н.Т., Тарадин Г.Г., Марон М.С. Гипертрофическая кардиомиопатия: генетические изменения, патогенез и патофизиология. *Российский кардиологический журнал*. 2014;(5):35-42. doi: 10.15829/1560-4071-2014-5-35-42
6. Raphael CE, Cooper R, Parker KH, Collinson J, Vassiliou V, Pennell DJ, et al. Mechanisms of myocardial ischemia in hypertrophic cardiomyopathy: insights from wave intensity analysis and magnetic resonance. *J Am Coll Cardiol*. 2016;68(15):1651-1660. doi: 10.1016/j.jacc.2016.07.751
7. Maron BJ, Rowin EJ, Maron MS. Hypertrophic cardiomyopathy: new concepts and therapies. *Annu Rev Med*. 2022;73:363-375. doi: 10.1146/annurev-med-042220-021539
8. Maron BJ, Desai MY, Nishimura RA, Spirito P, Rakowski H, Towbin JA, et al. Management of hypertrophic cardiomyopathy: JACC State-of-the-Art Review. *J Am Coll Cardiol*. 2022;79(4):390-414. doi: 10.1016/j.jacc.2021.11.021
9. Гудкова А.Я., Стрельцова А.А., Костарева А.А. Гипертрофическая кардиомиопатия: современные возможности фармакологических подходов к лечению. *Терапевтический архив*. 2019;91(9):129-136. doi: 10.26442/00403660.2019.09.000137
10. Packard E, de Fera A, Peshin S, Reza N, Owens AT. Contemporary therapies and future directions in the management of hypertrophic cardiomyopathy. *Cardiol Ther*. 2022;11(4):491-507. doi: 10.1007/s40119-022-00283-5
11. Geske JB, Ommen SR, Gersh BJ. Hypertrophic cardiomyopathy: clinical update. *JACC Heart Fail*. 2018;6(5):364-375. doi: 10.1016/j.jchf.2018.02.010
12. Dybro AM, Rasmussen TB, Nielsen RR, Andersen MJ, Jensen MK, Poulsen SH. Randomized trial of metoprolol in patients with obstructive hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol*. 2021;78(25):2505-2517. doi: 10.1016/j.jacc.2021.07.065
13. Zampieri M, Berteotti M, Ferrantini C, Tasseti L, Gabriele M, Tomberli B, et al. Pathophysiology and treatment of hypertrophic cardiomyopathy: new perspectives. *Curr Heart Fail Rep*. 2021;18(4):169-179. doi: 10.1007/s11897-021-00523-0
14. Spoladore R, Fragasso G, Pannone L, Slavich M, Margonato A. Pharmacotherapy for the treatment of obstructive hypertrophic cardiomyopathy. *Expert Opin Pharmacother*. 2020;21(2):233-242. doi: 10.1080/14656566.2019.1702023
15. Batzner A, Schäfers HJ, Borisov KV, Seggewiß H. Hypertrophic obstructive cardiomyopathy. *Dtsch Arztebl Int*. 2019;116(4):47-53. doi: 10.3238/arztebl.2019.0047
16. Sanchez-Nadales A, Anampa-Guzmán A, Khan A. Disopyramide for hypertrophic cardiomyopathy. *Cureus*. 2019;11(4):e4526. doi: 10.7759/cureus.4526
17. Sherrid MV, Barac I, McKenna WJ, Elliott PM, Dickie S, Chojnowska L, et al. Multicenter study of the efficacy

- and safety of disopyramide in obstructive hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol*. 2005;45(8):1251-8. doi: 10.1016/j.jacc.2005.01.012
18. Toepfer CN, Garfinkel AC, Venturini G, Wakimoto H, Repetti G, Alamo L, et al. Myosin sequestration regulates sarcomere function, cardiomyocyte energetics, and metabolism, informing the pathogenesis of hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation*. 2020;141(10):828-842. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.119.042339
19. Autore C, Francia P, Tini G, Musumeci B. Old and new therapeutic solutions in the treatment of hypertrophic cardiomyopathy. *Eur Heart J Suppl*. 2023;25(Suppl B):B12-B15. doi: 10.1093/eurheartjsupp/suad060
20. Tuohy CV, Kaul S, Song HK, Nazer B, Heitner SB. Hypertrophic cardiomyopathy: the future of treatment. *Eur J Heart Fail*. 2020;22(2):228-240. doi: 10.1002/ejhf.1715
21. Olivotto I, Oreziak A, Barriales-Villa R, Abraham TP, Masri A, Garcia-Pavia P, et al. Mavacamten for treatment of symptomatic obstructive hypertrophic cardiomyopathy (EXPLORER-HCM): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet*. 2020;396(10253):759-769. doi: 10.1016/S0140-6736(20)31792-X
22. Wheeler MT, Olivotto I, Elliott PM, Saberi S, Owens AT, Maurer MS, et al. Effects of mavacamten on measures of cardiopulmonary exercise testing beyond peak oxygen consumption: a secondary analysis of the explorer-hcm randomized trial. *JAMA Cardiol*. 2023;8(3):240-247. doi: 10.1001/jamacardio.2022.5099
23. Desai MY, Owens A, Geske JB, Wolski K, Naidu SS, Smedira NG, et al. Myosin inhibition in patients with obstructive hypertrophic cardiomyopathy referred for septal reduction therapy. *J Am Coll Cardiol*. 2022;80(2):95-108. doi: 10.1016/j.jacc.2022.04.048
24. Ho CY, Mealiffe ME, Bach RG, Bhattacharya M, Choudhury L, Edelberg JM, et al. Evaluation of mavacamten in symptomatic patients with nonobstructive hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol*. 2020;75(21):2649-2660. doi: 10.1016/j.jacc.2020.03.064
25. Dalo JD, Weisman ND, White CM. Mavacamten, a first-in-class cardiac myosin inhibitor for obstructive hypertrophic cardiomyopathy. *Ann Pharmacother*. 2023;57(4):489-502. doi: 10.1177/10600280221117812
26. Chuang C, Collibee S, Ashcraft L, Wang W, Vander Wal M, Wang X, et al. Discovery of aficamten (ck-274), a next-generation cardiac myosin inhibitor for the treatment of hypertrophic cardiomyopathy. *J Med Chem*. 2021;64(19):14142-14152. doi: 10.1021/acs.jmedchem.1c01290
27. Maron MS, Masri A, Choudhury L, Olivotto I, Saberi S, Wang A, et al. Phase 2 study of aficamten in patients with obstructive hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol*. 2023;81(1):34-45. doi: 10.1016/j.jacc.2022.10.020
28. Abozguia K, Elliott P, McKenna W, Phan TT, Nallur-Shivu G, Ahmed I, et al. Metabolic modulator perhexiline corrects energy deficiency and improves exercise capacity in symptomatic hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation*. 2010;122(16):1562-1569. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.109.934059
29. Coats CJ, Pavlou M, Watkinson OT, Protonotarios A, Moss L, Hyland R, et al. Effect of trimetazidine dihydrochloride therapy on exercise capacity in patients with nonobstructive hypertrophic cardiomyopathy: a randomized clinical trial. *JAMA Cardiol*. 2019;4(3):230-235. doi: 10.1001/jamacardio.2018.4847
30. Gentry JL 3rd, Mentz RJ, Hurdle M, Wang A. Ranolazine for treatment of angina or dyspnea in hypertrophic cardiomyopathy patients (RHYME). *J Am Coll Cardiol*. 2016;68(16):1815-1817. doi: 10.1016/j.jacc.2016.07.758
31. Olivotto I, Camici PG, Merlini PA, Rapezzi C, Patten M, Climent V, et al. Efficacy of ranolazine in patients with symptomatic hypertrophic cardiomyopathy: The RESTYLE-HCM randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Circ Heart Fail*. 2018;11(1):e004124. doi: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.117.004124
32. Palandri C, Santini L, Argirò A, Margara F, Doste R, Bueno-Orovio A, et al. Pharmacological management of hypertrophic cardiomyopathy: from bench to bedside. *Drugs*. 2022;82(8):889-912. doi: 10.1007/s40265-022-01728-w
33. Olivotto I, Hellawell JL, Farzaneh-Far R, Blair C, Coppini R, Myers J, et al. Novel approach targeting the complex pathophysiology of hypertrophic cardiomyopathy: the impact of late sodium current inhibition on exercise capacity in subjects with symptomatic hypertrophic cardiomyopathy (LIBERTY-HCM) Trial. *Circ Heart Fail*. 2016;9(3):e002764. doi: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.115.002764
34. Teekakirikul P, Eminaga S, Toka O, Alcalai R, Wang L, Wakimoto H, et al. Cardiac fibrosis in mice with hypertrophic cardiomyopathy is mediated by non-myocyte proliferation and requires Tgf- β . *J Clin Invest*. 2010;120(10):3520-3529. doi: 10.1172/JCI42028
35. Axelsson A, Iversen K, Vejlsstrup N, Ho C, Norsk J, Langhoff L, et al. Efficacy and safety of the angiotensin II receptor blocker losartan for hypertrophic cardiomyopathy: the INHERIT randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2015;3(2):123-131. doi: 10.1016/S2213-8587(14)70241-4
36. Ho CY, Day SM, Axelsson A, Russell MW, Zahka K, Lever HM, et al. Valsartan in early-stage hypertrophic cardiomyopathy: a randomized phase 2 trial. *Nat Med*. 2021;27(10):1818-1824. doi: 10.1038/s41591-021-01505-4
37. Shimada YJ, Passeri JJ, Baggish AL, O'Callaghan C, Lowry PA, Yannekis G, et al. Effects of losartan on left ventricular hypertrophy and fibrosis in patients with nonobstructive hypertrophic cardiomyopathy. *JACC Heart Fail*. 2013;1(6):480-487. doi: 10.1016/j.jchf.2013.09.001
38. Abdelazeem B, Abbas KS, Ahmad S, Raslan H, Labieb F, Savarapu P. The effect of angiotensin II receptor blockers in patients with hypertrophic cardiomyopathy: an updated systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Rev Cardiovasc Med*. 2022;23(4):141. doi: 10.31083/j.rcm2304141
39. Pieske B, Wachter R, Shah SJ, Baldrige A, Szczepoedy P, Ibram G, et al; PARALLAX Investigators and Committee members. Effect of sacubitril/valsartan vs standard medical therapies on plasma NT-proBNP concentration and submaximal exercise capacity in patients with heart failure and preserved ejection fraction: The PARALLAX randomized clinical trial. *JAMA*. 2021;326(19):1919-1929. doi: 10.1001/jama.2021.18463
40. Tafelmeier M, Baessler A, Wagner S, Unsoeld B, Preveden A, Barlocco F, et al. Design of the SILICOFM study: Effect of sacubitril/valsartan vs lifestyle intervention on functional capacity in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Clin Cardiol*. 2020;43(5):430-440. doi: 10.1002/clc.23346

Информация об авторах

Игнатенко Григорий Анатольевич, д.м.н., ректор, ведущий кафедрой пропедевтики внутренних болезней, ФГБОУ ВО «Донецкий государственный медицинский университет им. М. Горького» Минздрава России, Донецк, ДНР, Россия, <https://orcid.org/0000-0003-3611-1186>, gai-1959@mail.ru.

Information about the authors

Grigory A. Ignatenko, Dr. Sci. (Med.), Donetsk State Medical University n. a. M. Gorky, Donetsk, Donetsk People's Republic, Russia, <https://orcid.org/0000-0003-3611-1186>, gai-1959@mail.ru.

Gennadiy G. Taradin, Cand. Sci. (Med.), Donetsk State Medical University n. a. M. Gorky, Donetsk, Donetsk People's Republic,

Тарадин Геннадий Геннадьевич, к.м.н., заведующий кафедрой терапии ФИПО им. проф. А.И. Дядыка, ФГБОУ ВО «Донецкий государственный медицинский университет им. М. Горького» Минздрава России, Донецк, ДНР, Россия, <https://orcid.org/0000-0003-3984-8482>, taradin@inbox.ru.

Кононенко Людмила Викторовна, ассистент кафедры терапии ФИПО им. проф. А.И. Дядыка, ФГБОУ ВО «Донецкий государственный медицинский университет им. М. Горького» Минздрава России, Донецк, ДНР, Россия, <https://orcid.org/0009-0005-4560-2632>, liudmilavikkononenko@yandex.ru.

Russia, <https://orcid.org/0000-0003-3984-8482>, taradin@inbox.ru.

Ludmila V. Kononenko, Donetsk State Medical University n. a. M. Gorky, Donetsk, Donetsk People's Republic, Russia, <https://orcid.org/0009-0005-4560-2632>, liudmilavikkononenko@yandex.ru.

Получено / *Recieved*: 16.06.2023

Принято к печати / *Accepted*: 24.07.2023

© Коллектив авторов, 2023
DOI: 10.21886/2712-8156-2023-4-4-14-21

ВЫБОР МЕТОДА КОРОНАРНОЙ РЕВАСКУЛЯРИЗАЦИИ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ КОМОРБИДНОЙ ПАТОЛОГИИ

А.В. Базилевич, Р.В. Сидоров, М.А. Каплуновская, Л.А. Хаишева, С.В. Шлык

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

Ишемическая болезнь сердца (ИБС) имеет ведущую роль в статистике мировой смертности. Несмотря на очевидный прогресс в разработке новых схем медикаментозного лечения, хирургическое лечение остаётся важной составляющей. Широкое распространение и сложность лечения пациентов с ИБС и коморбидной патологией, в особенности с сахарным диабетом и хронической болезнью почек, заставляет задумываться исследователей о правильных подходах к терапии таких пациентов. Решение о выполнении реваскуляризации принимается по согласованию со всеми участниками Heart Team, учитывая результаты инвазивного исследования, наличие жалоб у пациента и его «ответа» на медикаментозную терапию. Чрескожные коронарные вмешательства (ЧКВ) приводят к рестенозам и повторным реваскуляризациям пока ещё статистически чаще, чем открытые операции. Альтернативным методом, соединяющим в себе плюсы коронарного шунтирования и ЧКВ и уменьшающим риски неблагоприятных осложнений обеих процедур, является гибридная реваскуляризация миокарда. Выбор оптимальной стратегии хирургического лечения у пациентов с коморбидной патологией требует особого внимания.

Ключевые слова: ишемическая болезнь сердца, сахарный диабет, хроническая болезнь почек, реваскуляризация миокарда, коронарное шунтирование, гибридная реваскуляризация миокарда.

Для цитирования: Базилевич А.В., Сидоров Р.В., Каплуновская М.А., Хаишева Л.А., Шлык С.В. Выбор метода коронарной реваскуляризации в зависимости от коморбидной патологии. *Южно-Российский журнал терапевтической практики.* 2023;4(4):14-21 DOI: 10.21886/2712-8156-2023-4-4-14-21.

Контактное лицо: Анна Вадимовна Базилевич, bazya14@gmail.com.

THE CHOICE OF CORONARY REVASCULARIZATION METHOD DEPENDING ON COMORBID PATHOLOGY

A.V. Bazilevich, R.V. Sidorov, M.A. Kaplunovskaya, L.A. Haisheva, S.V. Shlyk

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

Coronary heart disease plays a leading role in global mortality statistics. Despite the obvious progress in the development of new drug regimens, surgical treatment remains an important component. The high prevalence and complexity of treatment of patients with CHD and comorbid pathology, especially diabetes mellitus and chronic kidney disease, make researchers think about proper approaches to therapy of such patients. The decision to perform revascularization is made in consultation with all Heart Team members, taking into account the results of the invasive study, the presence of complaints in the patient and his «response» to drug therapy. Percutaneous coronary interventions (PCI) are still statistically more likely to result in restenosis and repeat revascularizations than open surgery. Hybrid myocardial revascularization is an alternative method combining the advantages of coronary artery bypass and PCI and reducing the risks of both procedures adverse complications. The choice of the optimal strategy of surgical treatment in patients with comorbid pathology requires special attention.

Keywords: ischemic heart disease, diabetes mellitus, chronic kidney disease, myocardial revascularization, coronary artery bypass, hybrid myocardial revascularization.

For citation: Bazilevich A.V., Sidorov R.V., Kaplunovskaya M.A., Haisheva L.A., Shlyk S.V. The choice of coronary revascularization method depending on comorbid pathology. *South Russian Journal of Therapeutic Practice.* 2023;4(4):14-21. DOI: 10.21886/2712-8156-2023-4-4-14-21

Corresponding author: Anna V. Bazilevich, bazya14@gmail.com.

Введение

Статистика Всемирной организации здравоохранения

ранения (ВОЗ) уже более 50 лет выделяет лидирующий вклад сердечно-сосудистой патологии в мировую смертность. Отрадно, что статистика смер-

ности в Российской Федерации (РФ) от болезней системы кровообращения в 2023 г. (данные на январь 2023 г.) снизилась на 12,5% в сравнении с аналогичным периодом 2019 г., по данным Министерства здравоохранения РФ, что связано с увеличением объёмов диспансеризации, улучшением качества работы амбулаторного звена и усовершенствованием высокотехнологичных методов оказания помощи данной категории пациентов.

Однако, несмотря на очевидный прогресс в усовершенствовании лекарственных препаратов и схем их назначения, хирургическое лечение остаётся одной из важных составляющих в улучшении прогноза и уменьшении выраженности симптомов ишемии при гемодинамически значимом стенозировании коронарных артерий (КА), когда у пациента имеется ограничивающая физическую активность стенокардия или её эквиваленты, несмотря на оптимальную медикаментозную терапию [1]. При этом, согласно рекомендациям, эффективность назначенной лекарственной терапии целесообразно оценивать через 2–4 недели (класс рекомендаций — I, уровень доказательности — C), а саму оценку эффективности терапии следует проводить по количеству приступов стенокардии в неделю, по потребности в приёме короткодействующего нитроглицерина, по расстоянию, которое проходит пациент до появления приступов стенокардии, или по его возможности подъёма по лестнице (класс рекомендаций — I, уровень доказательности — B) [2].

Лечение ишемической болезни сердца у пациентов с коморбидной патологией

Широкое распространение и сложность лечения пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС) и коморбидной патологией всё больше заставляют задумываться исследователей о правильных подходах к терапии таких пациентов [3]. Особого внимания заслуживают пациенты с такими сопутствующими заболеваниями, как сахарный диабет (СД) 2 типа и хроническая болезнь почек (ХБП), в связи с частотой выявления этих коморбидных состояний, тяжестью протекания основного заболевания у таких больных, а также меньшей оптимистичностью прогноза по сравнению с пациентами, страдающими только ишемической болезнью сердца [4]. Также выявление сопутствующей патологии и её лечение с подбором оптимальных схем для таких пациентов уже само по себе является управлением рисков неблагоприятных исходов в виде жизнеугрожающих и инвалидизирующих осложнений, а также профилактики возможных послеоперационных осложнений [5].

Сахарный диабет 2 типа

Наличие у пациентов с ИБС СД 2 типа увеличивает риск любого сердечно-сосудистого события, ухудшает прогноз после перенесенного инфаркта миокарда (ИМ), присутствует у 25–30% пациентов, поступивших в стационар с острым коронарным синдромом (ОКС), и обнаруживается у 40% пациентов, перенёвших коронарное шунтирование (КШ) [6].

Высокая социальная значимость сочетания ИБС с СД 2 типа всё чаще привлекает внимание мирового врачебного сообщества. Сахарный диабет является не просто сопутствующей патологией, развивающейся отдельно от ИБС: эти заболевания имеют тесную патофизиологическую связь. В настоящее время исследователи рассматривают СД 2 типа как генерализованное протромботическое состояние [7]. Гипергликемия, а также гиперинсулинемия, присущие этому заболеванию, оказывают неблагоприятное влияние на эндотелий сосудов, нарушая NO-зависимые регуляторные механизмы, вызывая воспалительные и вазоконстрикторные явления, что в итоге приводит к атеротромбозу. Также избыточный уровень глюкозы в крови повреждает рецепторы тромбоцитов, приводя к нарушению их функции — нарушению адгезии, активации и агрегации, уменьшению продолжительности существования, а также увеличению циркуляции незрелых форм. Всё это является звеньями патогенетической цепочки с формированием триады Вирхова, ведущей к развитию сердечно-сосудистых событий [8].

Однако, несмотря на увеличивающиеся знания о патогенезе развития данной патологии и арсенал медикаментозных препаратов, примерно у 1/3 пациентов, находящихся на оптимальной консервативной терапии или перенёвших реваскуляризацию, сохраняются симптомы стенокардии [9]. Также нужно отметить, что у пациентов с СД наблюдаются более распространённые и тяжёлые поражения коронарных артерий (КА) по сравнению с пациентами без диабета, которые ставят вопросы перед мультидисциплинарной командой об адекватной тактике хирургического и медикаментозного лечения. [9]. В связи с этим в 2022 г. Американская ассоциация сердца (АНА – American Heart Association) опубликовала документ, в котором были описаны принципы лечения пациентов со стабильной ИБС и СД 2 типа. В документе сказано, что основу лечения пациентов с СД 2 типа и ИБС составляет оптимальная медикаментозная терапия в сочетании с изменением образа жизни [10]. Результаты реваскуляризации, как чрескожного коронарного вмешательства (ЧКВ), так и КШ у пациентов с сопутствующим диа-

бетом, хуже, чем у пациентов с изолированной ИБС, а риск периоперационных осложнений и развития рестенозов выше. Тем не менее показанием к использованию хирургического лечения у пациентов с ИБС и СД 2 типа остаются такими же, как и у пациентов без СД [10, 11]. Эксперты АНА и ESC (European Society of Cardiology), исходя из данных рандомизированных контролируемых исследований (РКИ) последних лет, говорят о том, что основными показаниями к хирургическому лечению ИБС с пациентов с СД 2 типа в дополнение к оптимальной медикаментам, несмотря на достаточную терапию, наличие распространенных участков ишемии миокарда, значимое стенозирование общего ствола левой КА или проксимальное поражение левой передней нисходящей КА. При этом оптимальной тактикой реваскуляризации считают ЧКВ с использованием радиального доступа и покрытых стентов новых поколений, либо КШ с использованием в качестве кондуита левой внутренней грудной артерии (ЛВГА). У пациентов с многососудистым поражением коронарных артерий, поражением ствола левой коронарной артерии (ЛКА), проксимальным стенозом передней межжелудочковой ветви левой коронарной артерии (ПМЖВ ЛКА), а также низкой фракцией выброса (ФВ) и наличием множественной сопутствующей патологии выбор метода реваскуляризации должен осуществляться в индивидуальном порядке с учётом коронарной анатомии, хирургического риска, а также предпочтений пациента. Однако стоит отметить, что в настоящее время исследования показывают, что наиболее благоприятный прогноз имеют пациенты с оптимальной медикаментозной терапией и выполнением КШ в качестве хирургического лечения [9–11].

Хроническая болезнь почек

Сочетание ИБС с ХБП самостоятельно увеличивает риск смерти. При этом снижение скорости клубочковой фильтрации (СКФ) ниже 75 мл/мин./1,73 м² до 60 мл/мин./1,73 м² увеличивает риск неблагоприятных событий линейно, а пациенты на стадиях ХБП С3 а, б, С4 (снижение СКФ от 60 до 15 мл/мин./1,73 м²) имеют соответственно двух- и трёхкратный риск развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий и смерти по сравнению с пациентами без ХБП [12].

Нужно учитывать, что приём потенциально нефротоксичных препаратов, даже независимо от наличия ХБП, требует проверки уровня СКФ, электролитов и сывороточной концентрации препарата (класс рекомендаций — I, уровень

доказательности — A) [13]. Большинство клинических испытаний с участием пациентов с ИБС либо исключало из исследования больных с прогрессирующим заболеванием почек, либо включало их в небольшом количестве, чтобы можно было уверенно оценить риски и пользу определённых компонентов терапии [14]. В исследовании 1992 г. с участием всего 26 пациентов, которые являлись кандидатами на трансплантацию почки, было показано, что выполнение у таких больных хирургического лечения ИБС связано с более низким риском развития инфаркта миокарда и смерти, чем применение изолировано медикаментозного лечения [15]. Рандомизированное клиническое испытание ISCHEMIA-CKD было спланировано с целью проверить, есть ли дополнительная польза от инвазивной стратегии у пациентов со стабильной ишемической болезнью сердца и прогрессирующей хронической болезнью почек. В этом исследовании отмечено, что первоначальная инвазивная стратегия не приводила к более низкой частоте смерти или нефатального инфаркта миокарда по сравнению с исключительно консервативной терапией. Среди пациентов с клинически стабильной ИБС, которым было проведено КШ, процент отдалённой летальности после реваскуляризации коронарных артерий был аналогичен проценту отдалённой летальности при оптимальной медикаментозной терапии (23% против 22%, $p = 0,92$) [15].

Хирургическое лечение ИБС

Решение о выполнении реваскуляризации принимается по согласованию со всеми участниками команды врачей, отвечающих за лечение пациента с ИБС (Heart Team), с учётом результатов инвазивного исследования (коронарографии, определение фракционного резерва кровотока (ФРК) при наличии стеноза менее 90% для определения его гемодинамической значимости), наличие жалоб у пациента и его «ответа» на медикаментозную терапию. Согласно российским рекомендациям по стабильной ИБС 2020 г., хирургическое лечение данного заболевания осуществляется по двум группам показаний: реваскуляризация для улучшения прогноза и реваскуляризация для уменьшения выраженности симптомов при отсутствии эффекта от медикаментозной терапии [1]. Выбор же наиболее эффективного метода хирургического лечения осуществляется консилиумом врачей, входящих в Heart Team и учитывает анатомические особенности поражения КА, сопутствующую патологию и вероятные риски вмешательства,

а также, что немаловажно, согласие пациент на конкретный способ оперативного вмешательства [1, 2].

Коронарное шунтирование

Коронарное шунтирование (КШ) как метод прямой реваскуляризации миокарда известен с 60-х гг. XX в., а первенство в успешном применении маммарокоронарного шунтирования (МКШ) принадлежит советскому хирургу Василию Ивановичу Колесову, который впервые в мире использовал МКШ на работающем сердце для лечения 44-летнего пациента с тяжёлой стенокардией [16]. В настоящий момент коронарное шунтирование имеет несколько вариантов своего исполнения, однако традиционное коронарное шунтирование через стернотомный доступ с использованием искусственного кровообращения (ИК), несмотря на выполнение стратегии полной реваскуляризации миокарда и эффективную ликвидацию симптомов ИБС, является травматичной процедурой и сопровождается высоким риском развития ряда осложнений, таких как острое нарушение мозгового кровообращения (ОНМК), развитие тяжёлой постгеморрагической анемии, посткардиотомного синдрома, гнойно-воспалительных процессов с диастазом грудины, вплоть до гнойных медиастенитов [17]. Реабилитационный период у таких пациентов длится гораздо дольше по сравнению с восстановлением после проведения чрескожного коронарного вмешательства (ЧКВ) или использования миниинвазивных методов КШ, а ограничения в первые месяцы после операции (сон в положении лежа на спине, ношение послеоперационного бандажа, снижение или отказ от физических нагрузок) становятся не только физически, но и психологически тяжёлыми для пациентов [18].

Миниинвазивная коронарная хирургия

Чрескожные коронарные вмешательства лишены большинства недостатков шунтирования, однако, несмотря на очевидную малотравматичность и быстрое восстановление пациентов после операции, а также современные модификации стентов и их покрытий, пока ещё статистически чаще ЧКВ приводит к рестенозам и повторным реваскуляризациям, чем открытые операции [19]. Именно поэтому попытки соединить малотравматичность ЧКВ и эффективность КШ привели к созданию нового направления в

кардиохирургии — малоинвазивной коронарной хирургии (МИКХ). МИКХ является отличной альтернативой, позволяющей выполнять КШ через небольшой доступ (минидоступ) — министернотомию или миниторакотомию. Осуществление «большой» операции через «маленький» разрез способствует скорейшему улучшению качества жизни через уменьшение продолжительности нахождения пациента в условиях стационара и периода реабилитации, а значит более ранней активизации пациента, и быстрым расширением физической активности [20]. Однако в проспективном рандомизированном исследовании Micsrevs эффективности и безопасность МИКХ была показана только для коррекции хронической окклюзии левой коронарной артерии (ЛКА) и стеноза проксимальной ее части [21]. А преимущество данной техники над ЧКВ (более низкий процент повторного коронарного вмешательства) было доказано исключительно при выполнении КШ проксимальной части передней межжелудочковой ветви левой коронарной артерии (ПМЖВ ЛКА) (класс рекомендаций — IIa, уровень доказательности — B) [2].

Гибридная коронарная реваскуляризация

Альтернативным методом, соединяющим в себе плюсы КШ и ЧКВ и уменьшающим риски неблагоприятных осложнений обеих процедур, является гибридная реваскуляризация миокарда. Гибридная реваскуляризация миокарда, гибридная процедура (от лат. *hibrida, hybrida* — «помесь») — это восстановление коронарного кровотока посредством КШ и ЧКВ у одного пациента [22]. При использовании этого метода открытым способом кровотоки восстанавливают в межжелудочковой ветви левой коронарной артерии, где в качестве кондуита выступает левая внутренняя грудная артерия (LIMA to LAD), остальные же поражённые артерии стентируют [23]. При изучении долговечности шунтов после КШ в рандомизированном клиническом исследовании PREVENT IV (Project of Ex Vivo Vein Graft Engineering via Transfection IV) было показано, что через 12–18 месяцев проходимость венозных кондуитов сохраняется лишь в 75% случаев, через 5–7 лет — от 75 до 86%, а в отдалённом периоде снижается до 55% [24]. При этом Cao S. et al. (2012) в своём мета-анализе сообщают о потенциале проходимости левой внутренней грудной артерии (ЛВГА) через 1 год до 96%, через 5 лет — до 88–94%, а через 10 лет — до 85–90%, что явно свидетельствует в пользу использования ЛВГА в качестве кондуита по сравнению с аутовеной [25]. Нужно отметить, что

ограничений в использовании определенного доступа для выполнения шунтирования нет. Это может быть как классическая стернотомия, так и наименее инвазивные (левосторонняя передне-боковая торакотомия с использованием специального ретрактора или даже торакоскопически) [26].

Гибридные процедуры можно разделить на несколько видов с учётом времени выполнения этапов и их очередности: одноэтапная гибридная реваскуляризация в условиях гибридной операционной, двухэтапная реваскуляризация с выполнением первым этапом КШ, затем ЧКВ и двухэтапная реваскуляризация с первичным выполнением ЧКВ, затем вторым этапом КШ [27].

По данным анализа общества торокальных хирургов США, одноэтапная гибридная реваскуляризация составляет всего 20% от всех видов гибридных процедур [28]. Это связано, с одной стороны, с большими экономическими затратами на оборудование таких гибридных операционных, а также высокой стоимостью лечения одного пациента, а с другой стороны, с целесообразностью одномоментного выполнения обоих этапов и минимизацией рисков, таких как кровотечение и тромбоз стента [27, 28]. То есть, несмотря на сокращение времени пребывания пациента в стационаре, уменьшение количества повторных госпитализаций и быстрое улучшение качества жизни, решение вопроса о выполнении одноэтапной гибридной реваскуляризации должно приниматься консилиумом врачей, входящих в Heart Team для снижения риска получения неблагоприятных осложнений [28].

Двухэтапная гибридная стратегия может выполняться в 2 вариациях. Чаще всего сначала осуществляют открытое вмешательство, а затем в период до 60 дней выполняют ЧКВ для восстановления кровотока по всем поражённым артериям. При этом очевидным плюсом является возможность оценить качество анастомоза и устранить проблемы с помощью ЧКВ, однако при этом стоит учитывать возможность обнаружения псевдостеноза в дистальных участках из-за перианастомотического отека, который разрешается в течение нескольких недель после операции. Также следует оценивать риск развития послеоперационных кровотечений при приеме двойной дезагрегантной терапии после установки стента в раннем послеоперационном периоде если ЧКВ выполняется в течение 24–72 часов после открытого вмешательства [27–29].

Вторым вариантом двухэтапной гибридной реваскуляризации является выполнение КШ после предварительной установки стента в поражённые артерии кроме ПМЖВ ЛКА. Положительной стороной такого подхода можно

считать «защищённость» миокарда для выполнения вмешательства на работающем сердце (off-pump), однако меньшая используемость этого варианта связана с необходимостью отмены дезагрегантной терапии перед открытой операцией и очевидным риском тромбоза стента при выполнении этого условия [28–30].

Показание к выполнению гибридной процедуры

Гибридная реваскуляризация миокарда может быть показана пациентам с поражением проксимальной трети ПМЖВ ЛКА и ещё минимум одной вовлечённой артерией с гемодинамически значимым стенозом. Также можно рассмотреть возможность гибридного подхода при дистальном поражении ствола ЛКА с переходом на ПМЖВ ЛКА, когда выполняется анастомоз ЛВГА-ПМЖВ ЛКА, а в ЛКА с переходом в ОВ ЛКА. Вторым этапом устанавливаются стенты с лекарственным покрытием в другие поражённые артерии, что обеспечивает полноту реваскуляризации всех коронарных артерий [29, 30].

Также, решая вопрос о выполнении гибридных операций, нужно учитывать сопутствующую патологию пациента. Такой подход будет предпочтителен у больных, которым нежелательно подключение аппарата искусственного кровообращения. Это прежде всего пожилые пациенты с кальцинозом аорты, у которых при подключении АИК может возникнуть высокий риск развития инсульта, пациенты с низкой фракцией выброса из-за риска развития периоперационной сердечной слабости, а также пациенты с поражением сонных артерий [30].

Пациенты с такой сопутствующей патологией, как хроническая болезнь почек, могут рассматриваться кандидатами для гибридной реваскуляризации. С одной стороны, это связано с меньшей нагрузкой контрастов по сравнению с многососудистым ЧКВ, а с другой стороны, с нежелательностью использования АИК у таких пациентов [31]. У больных с сахарным диабетом статистически чаще диагностируют многососудистое поражение коронарных артерий, а использование ЛВГА в качестве шунта у пациентов с таким заболеванием улучшает отдаленные результаты и выживаемость, при этом использование аутовены или лучевой артерии в качестве кондуитов для коронарных артерий кроме ПМЖВ ЛКА является прогностически худшим вариантом по сравнению с выполнением ЧКВ и установкой стентов с лекарственным покрытием. Также не менее значимым является более частое развитие стерильной инфекции у пациентов с сахарным диабетом, кото-

рую можно избежать, используя альтернативный доступ, такой как передне-боковая торакотомия или торакоскопия [29, 31].

Технические аспекты гибридных вмешательств

С технической точки зрения оба этапа гибридной процедуры ничем не отличаются от операций КШ и ЧКВ, выполняемых по отдельности. Особенностью открытого этапа может быть большой выбор хирургических доступов: от классической стернотомии до альтернативных менее инвазивных доступов, обеспечивающих более быстрый восстановительный период после операции [32].

К таким доступам можно отнести передне-боковую миниторакотомию в IV или V межребёрье с использованием специального ранорасширителя, обеспечивающего подъём ребра для улучшения визуализации. Еще менее инвазивным является видеоассистированное выделение ЛВГА с последующим выполнением анастомоза через миниторакотомический доступ (3–5 см разрез). Наименее травматичным (но и пока наименее используемым) является тотальное эндоскопическое коронарное шунтирование (ТЕСАВ), когда и выделение ЛВГА, и основной этап операции выполняются торакоскопически с использованием платформы DaVinci. Данный метод пока не получил широкого распространения, что связано с высокой стоимостью хирургической платформы а также с хирургической сложностью выполнения основного этапа через манипуляторы, введённые торакоскопически в условиях работающего сердца [32, 33].

Гибридная реваскуляризация у коморбидных пациентов

Выбор оптимальной стратегии хирургического лечения у пациентов с СД требует особого внимания. Больные сахарным диабетом 2 типа, как правило, составляют значительную часть пациентов в исследованиях, посвящённых лечению ИБС. Однако количество исследований, где представлены только больные с сочетанием ИБС и СД, незначительно [31]. Harscamp и соавт. сравнили результаты 103 пациентов после гибридной реваскуляризации миокарда и 515 пациентов после выполнения КШ. В двух группах развитие таких осложнений, как необходимость в повторной операции и возникновение ОПП,

были сопоставимы, однако гибридный метод продемонстрировал значительно меньшее количество послеоперационных переливаний крови, дренирований плевральной полости, а также большую скорость реабилитации пациентов с более короткой продолжительностью пребывания в стационаре [28]. Значительно более низкая частота инсультов была отмечена у пациентов с СД после перенесённой гибридной процедуры по сравнению с КШ (от 0 до 3,6%; $p=0,046$). Через 3 года наблюдения смертность в этих группах была сопоставимой [34].

ОПП является довольно частым осложнением после ЧКВ и КШ. В многочисленных исследованиях анализировался ОПП в условиях КШ или ЧКВ. Частота послеоперационных ОПП колеблется от 8,9 до 48,5% у пациентов, перенёвших изолированное КШ, и от 7,1 до 21,5% у пациентов, перенёвших ЧКВ [35]. Общие факторы риска развития ОПП после АКШ и ЧКВ включают пожилую возраст, женский пол, ранее существовавшие ХБП, ХОБЛ, сахарный диабет, артериальную гипертензию, гиперлипидемию, застойную сердечную недостаточность, ожирение, а также использование сердечно-легочной реанимации и контрастного вещества [36].

Гибридная реваскуляризация, как процедура, включающая и КШ, и ЧКВ, теоретически может увеличивать частоту развития ОПП, особенно у пациентов с ХБП и СД 2 типа. Zhou et al. сообщают, что у пациентов после выполнения гибридной реваскуляризации, чаще развивалось повреждение почек, чем у пациентов с КШ off-pump, однако это не достигло статистической значимости (25,2 против 17,6%, $P=0,13$) [35]. В исследовании Li et al. у 8,9% пациентов развился ОПП после гибридной процедуры, что немного ниже, чем зарегистрированные случаи почечного повреждения после КШ или ЧКВ, полученные данные могут быть обусловлены отсутствием необходимости использования аппарата искусственного кровообращения, следствием чего явилось уменьшение системной воспалительной реакции и ишемически-реперфузионных нарушений. Также стоит учитывать, что авторы сообщают о максимальном уменьшении применения нефротоксичных препаратов у этих пациентов и использовании в качестве контрастного вещества изоосмолярного неионогенного иодиксанола, который имеет ту же физиологическую осмолярность, что и кровь [37].

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Российское кардиологическое общество. Стабильная ишемическая болезнь сердца. Клинические рекомендации 2020. *Российский кардиологический журнал*. 2020;25(11):4076. DOI: 10.15829/1560-4071-2020-4076
2. Рекомендации ESC/EACTS по реваскуляризации миокарда 2018. *Российский кардиологический журнал*. 2019;(8):151-226. DOI: 10.15829/1560-4071-2019-8-151-226
3. Buddeke J, Bots ML, van Dis I, Visseren FL, Hollander M, Schellevis FG, et al. Comorbidity in patients with cardiovascular disease in primary care: a cohort study with routine healthcare data. *Br J Gen Pract*. 2019;69(683):e398-e406. DOI: 10.3399/bjgp19X702725
4. Kendir C, van den Akker M, Vos R, Metsemakers J. Cardiovascular disease patients have increased risk for comorbidity: A cross-sectional study in the Netherlands. *Eur J Gen Pract*. 2018;24(1):45-50. DOI: 10.1080/13814788.2017.1398318
5. Барбараш О.Л., Семенов В.Ю., Самородская И.В., Евсеева М.В., Рожков Н.А., Сумин А.Н., и др. Коморбидная патология у больных ишемической болезнью сердца при коронарном шунтировании: опыт двух кардиохирургических центров. *Российский кардиологический журнал*. 2017;(3):6-13. DOI: 10.15829/1560-4071-2017-3-6-13
6. Щукина Е.В., Приколота О.А., Багрий В.А., Андрусак А.Ю., Рыбалко Г.С., Шестерина Ю.Б., и др. Лечение пациентов с хронической ишемической болезнью сердца и сахарным диабетом 2 типа. *Архивъ внутренней медицины*. 2023;13(2):97-109. DOI: 10.20514/2226-6704-2023-13-2-97-109
7. Bates ER. Antiplatelet Therapy in Patients with Coronary Disease and Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2019;381(14):1373-1375. DOI: 10.1056/NEJMe1910813
8. Cosentino F, Grant PJ, Aboyans V, Bailey CJ, Ceriello A, Delgado V, et al. 2019 ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD. *Eur Heart J*. 2020;41(2):255-323. Erratum in: *Eur Heart J*. 2020;41(45):4317. DOI: 10.1093/eurheartj/ehz486.
9. Mancini GBJ, Boden WE, Brooks MM, Vlachos H, Chaitman BR, Frye R, et al. Impact of treatment strategies on outcomes in patients with stable coronary artery disease and type 2 diabetes mellitus according to presenting angina severity: A pooled analysis of three federally-funded randomized trials. *Atherosclerosis*. 2018;277:186-194. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2018.04.005
10. Joseph JJ, Deedwania P, Acharya T, Aguilar D, Bhatt DL, Chyun DA, et al. Comprehensive Management of Cardiovascular Risk Factors for Adults With Type 2 Diabetes: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation*. 2022;145(9):e722-e759. DOI: 10.1161/CIR.0000000000001040
11. Farkouh ME, Domanski M, Dangas GD, Godoy LC, Mack MJ, Siami FS, et al. Long-Term Survival Following Multivessel Revascularization in Patients With Diabetes: The FREEDOM Follow-On Study. *J Am Coll Cardiol*. 2019;73(6):629-638. DOI: 10.1016/j.jacc.2018.11.001
12. Ржевская О.Н., Моисеева А.Ю., Эсауленко А.Н., Пинчук А.В., Алиджанова Х.Г. Хроническая болезнь почек и инфаркт миокарда. *Журнал им. Н.В. Склифосовского «Неотложная медицинская помощь»*. 2022;11(1):104-118. DOI: 10.23934/2223-9022-2022-11-1-104-118
13. Клинические рекомендации. Хроническая болезнь почек (ХБП). *Нефрология*. 2021;25(5):10-82.
14. Zannad F, Rossignol P. Cardiovascular Outcome Trials in Patients With Advanced Kidney Disease: Time for Action. *Circulation*. 2017;135(19):1769-1771. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.117.027338
15. Bangalore S, Maron DJ, Hochman JS. Management of Coronary Disease in Patients with Advanced Kidney Disease. Reply. *N Engl J Med*. 2020;383(11):1091-1092. DOI: 10.1056/NEJMc2024023
16. Шевченко Ю.Л., Борщев Г.Г., Ульбашев Д.С., Землянов А.В. Выбор кондуитов в коронарной хирургии. *Вестник НМХЦ им. Н.И. Пирогова*. 2019;14(1):97-104. Doi: 10.25881/VPNMSC.2019.69.57.019
17. Шевченко Ю.Л., Сусов Р.П. Послеоперационные инфекционно-воспалительные осложнения в кардиоторакальной хирургии. *Вестник НМХЦ им. Н.И. Пирогова*. 2022;17(1):84-89. DOI: 10.25881/20728255_2022_17_1_84
18. Han P, Yu H, Xie F, Li M, Chen X, Yu X, et al. Effects of early rehabilitation on functional outcomes in patients after coronary artery bypass graft surgery: a randomized controlled trial. *J Int Med Res*. 2022;50(3):3000605221087031. DOI: 10.1177/03000605221087031
19. Wang R, Serruys PW, Gao C, Hara H, Takahashi K, Ono M, et al. Ten-year all-cause death after percutaneous or surgical revascularization in diabetic patients with complex coronary artery disease. *Eur Heart J*. 2021;43(1):56-67. DOI: 10.1093/eurheartj/ehab441
20. Анцыгина ЛН, Кордатов ПН. Принципы реабилитации больных ишемической болезнью сердца после хирургической реваскуляризации миокарда. *Физическая и реабилитационная медицина, медицинская реабилитация*. 2020;2(2):190-199. DOI: 10.36425/rehab34111
21. Зеньков А.А. Анализ качества жизни при различных методах хирургической реваскуляризации миокарда: проспективное рандомизированное исследование MICSREVS. *Вестник Витебского государственного медицинского университета*. 2018;17(1):68-80.
22. Nolan S, Filion KB, Atallah R, Moss E, Reynier P, Eisenberg MJ. Hybrid Coronary Revascularization vs Complete Coronary Artery Bypass Grafting for Multivessel Coronary Artery Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Invasive Cardiol*. 2018;30(12):E131-E149. PMID: 30504516.
23. Yu L, Zhu K, Du N, Si Y, Liang J, Shen R, et al. Comparison of hybrid coronary revascularization versus coronary artery bypass grafting in patients with multivessel coronary artery disease: a meta-analysis. *J Cardiothorac Surg*. 2022;17(1):147. DOI: 10.1186/s13019-022-01903-w
24. Xenogiannis I, Zenati M, Bhatt DL, Rao SV, Rodés-Cabau J, Goldman S, et al. Saphenous Vein Graft Failure: From Pathophysiology to Prevention and Treatment Strategies. *Circulation*. 2021;144(9):728-745. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.120.052163
25. Ren J, Royse C, Srivastav N, Lu O, Royse A. Long-Term Survival of Multiple Versus Single Arterial Coronary Bypass Grafting in Elderly Patients. *J Clin Med*. 2023;12(7):2594. DOI: 10.3390/jcm12072594
26. Bonatti J, Wallner S, Crailsheim I, Grabenwöger M, Winkler B. Minimally invasive and robotic coronary artery bypass grafting-a 25-year review. *J Thorac Dis*. 2021;13(3):1922-1944. DOI: 10.21037/jtd-20-1535
27. Nenna A, Nappi F, Spadaccio C, Greco SM, Pilato M, Stilo F, et al. Hybrid coronary revascularization in multivessel coronary artery disease: a systematic review. *Future Cardiol*. 2022;18(3):219-234. DOI: 10.2217/fca-2020-0244
28. Van den Eynde J, Sá MP, De Groote S, Amabile A, Sicouri S, Ramlawi B, et al. Hybrid coronary revascularization versus percutaneous coronary intervention: A systematic review and meta-analysis. *Int J Cardiol Heart Vasc*. 2021;37:100916. DOI: 10.1016/j.ijcha.2021.100916
29. Moreno PR, Stone GW, Gonzalez-Lengua CA, Puskas JD. The Hybrid Coronary Approach for Optimal Revascularization: JACC Review Topic of the Week. *J Am Coll Cardiol*. 2020;76(3):321-333. DOI: 10.1016/j.jacc.2020.04.078
30. Purmessur R, Wijesena T, Ali J. Minimal-Access Coronary Revascularization: Past, Present, and Future. *J Cardiovasc Dev Dis*. 2023;10(8):326. DOI: 10.3390/jcdd10080326

31. Bhat S, Yatsynovich Y, Sharma UC. Coronary revascularization in patients with stable coronary disease and diabetes mellitus. *Diab Vasc Dis Res.* 2021;18(2):14791641211002469. DOI: 10.1177/14791641211002469
32. Sanetra K, Buszman PP, Jankowska-Sanetra J, Cisowski M, Fil W, Gorycki B, et al. One-stage hybrid coronary revascularization for the treatment of multivessel coronary artery disease-Periprocedural and long-term results from the «HYBRID-COR» feasibility study. *Front Cardiovasc Med.* 2022;9:1016255. DOI: 10.3389/fcvm.2022.1016255
33. Fuchs-Buder T, Settembre N, Schmartz D. Hybridoperationssaal [Hybrid operating theater]. *Anaesthesist.* 2018;67(7):480-487. (In German). DOI: 10.1007/s00101-018-0464-z
34. Li D, Guo Y, Gao Y, An X, Liu Y, Gu S, et al. One-Stop Hybrid Coronary Revascularization Versus Off-Pump Coronary Artery Bypass Grafting in Patients With Multivessel Coronary Artery Disease. *Front Cardiovasc Med.* 2021;8:755797. DOI: 10.3389/fcvm.2021.755797
35. Li D, Gao J, Guo Y, Jia Y, An X, Liu Y, et al. Risk factor analysis of acute kidney injury after one-stop hybrid coronary revascularization. *Ann Palliat Med.* 2021;10(7):7398-7405. DOI: 10.21037/apm-21-959
36. Wintgen L, Dakkak AR, Shakaki MA, Wisniewski K, Biancari F, Martens S, et al. Acute kidney injury following coronary artery bypass grafting and control angiography: a comprehensive analysis of 221 patients. *Heart Vessels.* 2021;36(1):1-6. DOI: 10.1007/s00380-020-01655-4
37. Sarnak MJ, Amann K, Bangalore S, Cavalcante JL, Charytan DM, Craig JC, et al. Chronic Kidney Disease and Coronary Artery Disease: JACC State-of-the-Art Review. *J Am Coll Cardiol.* 2019;74(14):1823-1838. DOI: 10.1016/j.jacc.2019.08.1017

Информация об авторах

Базилевич Анна Вадимовна – ассистент кафедры хирургических болезней №2, врач-сердечно-сосудистый хирург кардиохирургического отделения клиники, ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России, Ростов-на-Дону, Россия; bazya14@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-6461-0612>

Сидоров Роман Валентинович – д.м.н., доцент, профессор кафедры хирургических болезней №2, руководитель Центра кардиологии и сердечно-сосудистой хирургии клиники, заведующий кардиохирургическим отделением клиники, ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России, Ростов-на-Дону, Россия; romas-64@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-8411-1554>

Каплуновская Милена Андреевна – студентка, ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России, Ростов-на-Дону, Россия; milena.kaplunovskaya@mail.ru

Хаишева Лариса Анатольевна - д.м.н., профессор кафедры внутренних болезней №4 ФПК и ППС, ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России, Ростов-на-Дону, Россия; katelnitskay@mail.ru

Шлык Сергей Владимирович - д.м.н., профессор, ректор, ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России, Ростов-на-Дону, Россия; shlyk_sw@rostgmu.ru; <https://orcid.org/0000-0003-3070-8424>

Information about authors

Anna V. Bazilevich – Assistant of surgery department №2, cardiovascular surgeon of cardiosurgery department, Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia; bazya14@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-6461-0612>

Roman V. Sidorov – Dr. Sci. (Med.), assistant professor, Professor of surgery department №2, Chief of Cardiology and Cardiovascular surgery Center, Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia; romas-64@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-8411-1554>

Milena A. Kaplunovskaya – student, Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia; milena.kaplunovskaya@mail.ru

Larisa A. Haisheva - Dr. Sci. (Med.), professor of Internal Disease department №4, Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia; katelnitskay@mail.ru

Sergey V. Shlyk - Dr. Sci. (Med.), professor, Rector, Rostov State Medical University, , Rostov-on-Don, Russia; shlyk_sw@rostgmu.ru; <https://orcid.org/0000-0003-3070-8424>

Получено / Received: 24.10.2023

Принято к печати / Accepted: 30.10.2023

© Коллектив авторов, 2023
DOI: 10.21886/2712-8156-2023-4-4-22-29

НАРУШЕНИЯ ПРОВОДИМОСТИ И РИТМА СЕРДЦА У БОЛЬНЫХ РЕВМАТОИДНЫМ АРТРИТОМ

А.П. Ребров

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

В статье представлены данные о частоте и особенностях развития различных нарушений проводимости и ритма сердца у пациентов с ревматоидным артритом, механизмах развития этих нарушений, обсуждена роль воспаления, ремоделирования предсердий, дисфункции вегетативной нервной системы, активации ренин-ангиотензиновой системы, эндотелиальной дисфункции и других факторов.

Ключевые слова: ревматоидный артрит, воспаление, нарушения ритма сердца, нарушения проводимости, внезапная сердечная смерть.

Для цитирования: Ребров А.П. Нарушения проводимости и ритма сердца у больных ревматоидным артритом. *Южно-Российский журнал терапевтической практики*. 2023;4(4):22-29. DOI: 10.21886/2712-8156-2023-4-4-22-29.

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

DISORDERS OF CARDIAC CONDUCTION AND RHYTHM IN PATIENTS WITH RHEUMATOID ARTHRITIS

A.P. Rebrov

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

The article presents data on the frequency and features of the development of various cardiac conduction and rhythm disorders in patients with rheumatoid arthritis, the mechanisms of development of these disorders, and discusses the role of inflammation, atrial remodeling, dysfunction of the autonomic nervous system, activation of the renin-angiotensin system, endothelial dysfunction and other factors.

Keywords: rheumatoid arthritis, inflammation, heart rhythm disturbances, conduction disturbances, sudden cardiac death.

For citation: A.P. Rebrov Disorders of cardiac conduction and rhythm in patients with rheumatoid arthritis. *South Russian Journal of Therapeutic Practice*. 2023;4(4):22-29. DOI: 10.21886/2712-8156-2023-4-4-22-29.

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

Введение

Ревматоидный артрит (РА) — это системное аутоиммунное заболевание, характеризующееся развитием аутоантител, ревматоидных факторов, нацеленных на Fc-часть IgG, и факторов против циклических цитруллинированных пептидов. Основным проявлением заболевания является хронический воспалительный полиартрит с рецидивирующим синовитом, способный привести к необратимому повреждению суставов и инвалидности. Патологические эффекты РА опосредуются воспалительными цитокинами, включая фактор некроза опухоли (ФНО) α и

интерлейкин-1 (ИЛ-1), и усугубляются аутоантителами, что приводит к постоянному аутоиммунно-воспалительному циклу.

Распространённость РА составляет 1–2% и относительно постоянна в разных популяциях во всем мире. В последние годы хронические воспалительные заболевания, в том числе РА, всё чаще становятся факторами риска сердечно-сосудистых заболеваний, включая ишемическую болезнь сердца (ИБС), инфаркт миокарда (ИМ), желудочковые аритмии и внезапную сердечную смерть (ВСС) [1,2].

В ходе обсуждения на различных форумах актуальности проблемы нарушений ритма сердца

и проводимости, роли и значения фибрилляции предсердий (ФП) в риске развития неблагоприятных событий, особенностей ведения и лечения пациентов с ФП внимание специалистов и врачей сосредоточено в основном на пациентах с артериальной гипертонией, ишемической болезнью сердца, хронической болезнью почек, сахарным диабетом. И это абсолютно логично и закономерно, так как эти пациенты составляют основную когорту больных с сердечно-сосудистыми заболеваниями с высоким риском развития неблагоприятных событий. Однако нередко из поля зрения специалистов, терапевтов, кардиологов выпадает достаточно большая когорта пациентов с аутоиммунными и аутовоспалительными заболеваниями. В данном обзоре внимание будет сосредоточено на особенностях развития нарушений проводимости и ритма сердца у пациентов с РА. Такой выбор патологии обусловлен несколькими причинами: высокой частотой встречаемости заболевания (1–2% в популяции), высоким риском поражения сердца, достаточно большим объёмом уже накопленных данных. На сегодняшний день известно, что у пациентов с РА повышен риск различных аритмий, включая фибрилляцию предсердий, атриоventрикулярную узловую тахикардию, преждевременные сокращения желудочков и неустойчивую желудочковую тахикардию, а также стойкую желудочковую тахикардию и фибрилляцию желудочков. В данной статье не будут обсуждаться аспекты лекарственного воздействия препаратов, используемых для лечения пациентов с РА, в связи с достаточно большим объёмом уже имеющихся данных, требующих подробного освещения в отдельной публикации.

Внезапная сердечная смерть, желудочковые нарушения ритма сердца

Внезапная сердечная смерть (ВСС) характеризуется резкой потерей сердечного выброса и часто вызывается желудочковой аритмией, либо желудочковой тахикардией, либо фибрилляцией. Ежегодная частота ВСС среди населения в целом составляет ~0,2% [3], а у пациентов с РА вероятность развития ВСС вдвое выше, чем у здоровых людей из контрольной группы [4,5]. Механизмы, связывающие РА с ВСС, вероятно, многофакторны [6]. Прежде всего, существует чётко установленная связь между ИБС и ВСС, которая может опосредовать часть риска ВСС при РА [7]. Проведённые исследования у больных с РА продемонстрировали положительную взаимосвязь между риском ИБС и повышенными маркерами системного воспаления, включая С-реактивный белок (СРБ) и скорость оседания

эритроцитов (СОЭ), а также с осложнениями активности воспалительного заболевания, включая васкулит и заболевание лёгких [4]. У пациентов с РА вероятность более тяжёлой ИБС выше, чем у пациентов контрольной группы. КТ-коронарная ангиография, выполненная у пациентов без известной ИБС, и сравнение пациентов с РА и без РА показало, что пациенты с РА с большей вероятностью будут иметь недиагностированную ИБС, больше поражённых сегментов коронарной артерии с более высокой нагрузкой на бляшки и с большей вероятностью иметь многососудистую коронарную болезнь [8]. В крупномасштабном метаанализе наблюдательных исследований было показано, что пациенты с РА имеют более высокую частоту ИМ по сравнению с контрольной группой даже после учёта обычных факторов риска [9].

Однако накопленные данные свидетельствуют о том, что только наличием ИБС сложно объяснить более высокий риск ВСС при РА и что часть повышенного риска отражает прямое влияние РА на электрофизиологию желудочков и риск аритмии. В ранних исследованиях, сравнивающих пациентов с РА с населением в целом, наблюдали повышенную смертность от сердечно-сосудистых заболеваний без соответствующего увеличения числа госпитализаций по поводу сердечно-сосудистых заболеваний [10], что свидетельствует о более высокой летальности пациентов с РА при данной госпитализации. Действительно, последующие исследования показали, что как краткосрочная смертность, так и риск ВСС после острого коронарного синдрома (ОКС) выше у пациентов с РА [11, 12]. Это увеличение лишь частично объяснялось различиями в тяжести событий и другими сопутствующими заболеваниями [12]. Хотя нет прямых доказательств того, что желудочковые аритмии чаще встречаются у пациентов с РА без ИБС, однако существует вероятность того, что независимый механизм, связанный с воспалительным процессом, обусловленный РА, может усилить риск ВСС. В ряде недавних обзоров исследована общая связь между воспалением и развитием аритмий и ВСС при РА [5, 13, 6]. В настоящем обзоре будет рассмотрена связь между РА и желудочковыми аритмиями с анализом роли фиброза и неишемического структурного ремоделирования в желудочковом аритмогенезе у людей с РА, роли цитокинов на процессы ремоделирования ионного тока.

Электрокардиограмма у пациентов с ревматоидным артритом

Итак, перед нами пациент с РА, у которого на данный момент могут отсутствовать жалобы со

стороны сердца. Что можно с большой долей вероятности обнаружить на электрокардиограмме у такого пациента?

В настоящее время установлено, что РА связан с рядом тонких отклонений на ЭКГ. В то время как здоровая ЭКГ характеризуется быстрой и синхронной деполяризацией и реполяризацией желудочков, пациенты с РА могут иметь отклонения в обоих компонентах потенциала сердечного действия. Показано, что у пациентов с РА продолжительность скорректированного интервала QT (QTc) на 10–20 мс больше по сравнению со здоровым контролем [14, 15]. Возможна и ситуация, когда при сопоставимой продолжительности QTc имеется увеличение дисперсии QT (QTd), показателя гетерогенности сердечной реполяризации и субклинического предшественника удлинённого QTc [16]. Высказано предположение, что большая продолжительность QTc может зависеть от продолжительности и тяжести заболевания. Так, в одном из исследований была установлена сходная продолжительность QTc у лиц контрольной группы и пациентов с РА на момент постановки диагноза, однако при дальнейшем наблюдении в течение 12 лет установлено, что у пациентов с РА имеется более высокий риск развития удлинённой продолжительности QTc [17]. При этом у пациентов с РА уровни цитокинов в плазме были положительно взаимосвязаны с продолжительностью QTc [18]. Для клинической практики необходимо учитывать, что пациенты с РА с повышенным уровнем СРБ имеют более длительную продолжительность QTc, чем пациенты с нормальным уровнем СРБ [19]. Важно отметить, что продолжительность QTc напрямую взаимосвязана со смертностью при РА [20], причём эта взаимосвязь сохраняется после поправки на несколько факторов, влияющих на сердечно-сосудистую систему. В литературе описана серия случаев пациентов с хроническим воспалительным артритом с увеличенной продолжительностью QTc, у которых была остановка сердца из-за Torsades de pointes (TdP) [21].

Нарушения деполяризации при РА менее чётко определены. Однако исследования, проведённые ещё в 1970-х гг., сообщают о большей продолжительности QRS и повышенной распространённости (частичной) блокады правой ножки пучка Гиса (БПНПГ) при РА [22]. Совсем недавно исследование, сравнивающее когорту РА без явной задержки межжелудочкового проведения с подобранной контрольной группой, показало, что у пациентов с РА была более высокая частота фрагментированного QRS (fQRS) и что его вероятность коррелировала с длительностью заболевания [23]; fQRS был связан с фиброзом миокарда и образованием рубцов как при ишемической, так и неишемической карди-

омиопатии, хотя её значение при РА ещё предстоит выяснить [24]. Наконец, у пациентов с РА было зарегистрировано увеличение максимальной продолжительности зубца Р и его дисперсии. Считается, что это является предиктором развития фибрилляции предсердий и может быть связано с нарушением диастолической функции [25].

Неишемические изменения миокарда у больных РА и нарушения ритма сердца

В настоящее время накапливается всё больше данных о том, что именно хроническое воспаление при РА предрасполагает к структурным изменениям миокарда желудочков, включая фиброз, который может способствовать аритмогенезу. При РА редки серьёзные структурные изменения и явное снижение систолической функции левого желудочка, однако незначительное снижение диастолической функции встречается достаточно часто и коррелирует с активностью заболевания [26]. Точно так же у некоторых пациентов с РА, наблюдается эксцентрическое ремоделирование сердца, связанное с уменьшением относительной толщины перегородки, что коррелирует с уровнями антициклического цитруллинированного пептида и гамма-глобулина, что предполагает связь с тяжестью заболевания [27].

Магнитно-резонансная томография сердца (МРТ) использовалась для характеристики проаритмического субстрата, связанного с РА. В одном исследовании почти половина (45%) бессимптомных пациентов с РА имели аномалии МРТ с различиями в локализации позднего повышения гадолиния (LGE) между пациентами [28]. Большинство (88%) из них продемонстрировали эпикардальный LGE, что свидетельствует о фиброзе миокарда и миокардите. У некоторых пациентов (11%) наблюдались не сегментарные дефекты перфузии, предполагающие микрососудистую ишемию, возможно, связанную с васкулитом. В частности, маркеры активности заболевания, такие как количество поражённых суставов и уровни СРБ, предсказывали присутствие LGE и коррелировали с уровнями мозгового натрийуретического пептида [29]. Эти данные позволяют предположить, что значительная часть пациентов с РА с явно нормальной общей сердечной функцией может иметь субклинический зависимый от болезни фиброз миокарда, меньшая часть пациентов может иметь микрососудистую ишемию, связанную с васкулитом. В соответствии с этим можно полагать, что у пациентов с РА может развиваться улучшенная перфузия с помощью интенсивной терапии, модифицирующей болезнь.

Механизмы сердечного фиброза и аритмогенеза

Какие механизмы лежат в основе взаимосвязи между сердечным фиброзом и системным воспалением? Возможно, они связаны с влиянием/воздействием воспалительных цитокинов на экспрессию факторов роста кардиомиоцитов [30]. Для понимания этих механизмов в настоящее время мы ориентируемся на результаты экспериментальных исследований, изложенные в подробном обзоре [31]. Сердечный фиброз вызывается пролиферацией сердечных фибробластов и чрезмерным отложением внеклеточного матрикса (ВКМ), который состоит из коллагена I и III типов, протеогликана и других белков. ВКМ строго контролируется относительным балансом протеолитических матриксных металлопротеиназ (ММП) и их противоположных тканевых ингибиторов (ТИМП). Циркулирующие цитокины изменяют паттерны экспрессии ММП и ТИМП в сердечных фибробластах, тем самым способствуя профибротическому состоянию. Например, у мышей со специфической для сердца сверхэкспрессией ФНО α развивается значительно повышенное содержание общего сердечного фибриллярного белка, связанное с увеличением соотношения ТИМП и ММП. При этом ФНО α , ИЛ-6 и ИЛ-1 способствуют пролиферации и миграции сердечных фибробластов через рецепторы их клеточной поверхности. Эти цитокины могут также увеличивать экспрессию рецепторов ангиотензина II фибробластами, что увеличивает передачу сигналов по пути ренин-ангиотензин [32]. Наконец, ФНО α и ИЛ-6 способствуют локальному высвобождению трансформирующего фактора роста (TGF) β фибробластами. Считается, что этот паракринный и аутокринный фактор важен для сердечного фиброза и может лежать в основе механизмов, способствующих пролиферации фибробластов, их превращению в миофибробласты и отложению ВКМ [33].

Кардиальный фиброз замедляет проводимость желудочков, способствует ранней постдеполяризации за счёт уменьшения резерва реполяризации и создает цепи повторного входа [34]. Таким образом, вполне вероятно, что такое ремоделирование миокарда вносит вклад, по крайней мере частично, в желудочковые аритмии при РА.

Модуляция ионных каналов сердца

В настоящее время появляется всё больше доказательств того, что воспалительные цитокины при РА могут напрямую изменять трансмем-

бранные ионные токи, в частности токи калия и кальция, что приводит к изменениям ЭКГ. Относительный баланс между этими токами является ключевым в определении продолжительности потенциала действия, продолжительности QTc и вероятности ВСС [13, 35]. В обзорах, посвящённых этим аспектам, обсуждаются экспериментальные данные, свидетельствующие о влиянии провоспалительных цитокинов на трансмембранные ионные токи [31]. В целом можно отметить, что при РА выходящие калиевые токи регулируются с понижением, а входящие кальциевые и натриевые токи повышаются, что приводит к удлинению интервала QT. В настоящей статье эти вопросы подробно рассматриваться не будут, так как это экспериментальные данные, которые требуют, с одной стороны, объёмного обсуждения, а с другой — проведения дополнительных исследований и подтверждений в клинической практике, например, оценки эффективности различной антицитокиновой терапии.

Фибрилляция предсердий

Фибрилляция предсердий (ФП) является наиболее распространённой сердечной аритмией со значительным увеличением заболеваемости и смертности во всем мире. В литературе имеются указания, что РА ассоциирован с повышенной частотой сердечных аритмий, таких как ФП [36]. В датском общенациональном когортном исследовании было показано, что частота ФП у пациентов с РА на 40% выше, чем в общей популяции [37]. Кроме того, у пациентов с РА моложе 50 лет относительный риск ФП увеличивается в 3 раза. В другом исследовании установлено, что частота госпитализаций по поводу ФП у пациентов с РА в 1,4 раза выше, чем у пациентов без РА [38]. В то же время необходимо отметить, что не все исследования подтверждают повышение риска ФП, связанного с РА. Эти противоречивые результаты могут быть связаны с особенностями проведённых исследований рядом различий, таких как возраст пациентов, гендерный состав и продолжительность наблюдения. Но необходимо отметить, что при наблюдении за пациентами в течение 9,6 лет был выявлен более высокий риск ФП среди пациентов с РА по сравнению с пациентами, не страдающими РА [39]. Однако смертность от ФП была одинакова как у пациентов с РА, так и без него. В недавнем исследовании было отмечено, что РА выступает как независимый фактор риска развития ФП [40]. В этом исследовании в когорте РА было больше женщин. Таким образом, имеющиеся данные предполагают связь между ФП и РА, по-

этому рутинный скрининг на ФП должен быть частью обследования пациентов с РА.

Структурное remodelирование предсердий связано с сохранением и рецидивами ФП, а электрическое remodelирование предсердий может быть первой стадией начала ФП [40]. РА участвует как в электрическом, так и в структурном remodelировании предсердий.

Индексы зубца Р (длительность зубца Р, дисперсия зубца Р и стандартное отклонение зубца Р) связаны с remodelированием предсердий, с повышенным риском ФП [41, 42]. У пациентов с РА показатели дисперсии зубца Р увеличены. Индуцированное ИЛ-6 подавление предсердного коннексина ответственно за это изменение. У пациентов с РА уровень ИЛ-6 в сыворотке крови в десять раз выше, чем у здоровых людей, а ИЛ-6-опосредованные нарушения обработки Ca^{2+} способствуют развитию ФП за счёт увеличения склонности к аритмогенным альтернациям [43]. Установлено, что продолжительность и дисперсия зубца Р, признаки для прогнозирования ФП выше у пациентов с РА, чем у здоровых людей из контрольной группы [25]. Они быстро вызывают электрическое remodelирование предсердий. Длительная предсердная электромеханическая проводимость связана со снижением активности пролидазы плазмы у пациентов с ФП [44]. А у пациентов с РА обмен коллагена и фиброз уменьшаются при более низкой активности пролидазы. Время проводимости предсердий является одним из факторов, отражающих remodelирование левого предсердия, а также прогностическим фактором рецидива ФП.

Поздняя стадия remodelирования предсердий в основном характеризуется структурным remodelированием. Установлено, что существует тенденция к увеличению левого предсердия (ЛП) у кардиологических бессимптомных пациентов с РА [45]. Фиброз предсердий является отличительной чертой структурного remodelирования предсердий, а у больных РА наблюдается обширный фиброз предсердий [46]. Степень фиброза ЛП связана не только с возникновением ФП [47], но также является хорошим предиктором рецидива ФП после абляции ФП [48]. Необходимо отметить, что по сравнению с контрольной группой степень фиброза, по данным магнитно-резонансной томографии сердца, аналогична или ниже у пациентов с РА с низкой и умеренной активностью заболевания [49]. При этом резистентность к инсулину (ИР) способствует повышенной восприимчивости к ФП, вызывая как структурное remodelирование предсердий, так и аномальный внутриклеточный гомеостаз кальция [50], а повышенная ИР отмечена у пациентов с РА с высокой активностью заболевания [50].

Фибрилляция предсердий и вегетативная нервная система

После активации вегетативной нервной системы (ВНС) значительные изменения в электрофизиологии предсердий приводят к возникновению ФП. Методы, уменьшающие вегетативную иннервацию, могут уменьшить частоту ФП. Проведённые исследования свидетельствуют о дисбалансе ВНС у больных РА [51]. Считается, что активность симпатического нерва (СНС) играет важную роль в провоцировании ФП. Это делает предсердия более уязвимыми для аритмогенных факторов из лёгочных вен. Имеются данные об усилении симпатического влияния у пациентов с РА, что связано с усилением как боли, так и воспаления при РА [52]. Дисфункция ВНС при РА проявляется не только в состоянии покоя, так как был продемонстрирован усиленный симпатический ответ на физическую нагрузку у женщин в постменопаузе с РА.

Фибрилляция предсердий и ренин-ангиотензиновая система

Предполагается, что ренин-ангиотензиновая система (РАС) играет ключевую роль в возникновении и развитии ФП посредством структурного и электрического remodelирования [53]. Показано, что блокада РАС снижает относительный риск рецидива ФП на 39%. Ангиотензин-превращающий фермент (АПФ) и ангиотензин II (Анг II) являются основными компонентами РАС, и РАС находится внутриклеточно в сердечных миоцитах. Стимуляция ангиотензина II может вызывать ФП через воспаление, накопление эпикардального жира и электрическое remodelирование сердца. Установлено, что экспрессия АПФ и Анг II повышается в синовиальной оболочке суставов у пациентов с РА [54]. При этом у женщин с РА сывороточные уровни компонентов РАС, таких как АПФ и ангиотензин II, выше, чем у здоровых женщин, и эта разница не изменяется при использовании ингибиторов АПФ, а уровни Анг II выше при активном РА по сравнению с пациентами в ремиссии [55].

Фибрилляция предсердий и эндотелиальная дисфункция

Проведённые исследования показали, что эндотелиальная дисфункция связана с повышенным риском развития ФП [56]. Частота ФП значительно выше у пациентов с коронарной эндотелиальной дисфункцией по сравнению с пациентами с нормальной коронарной эндо-

телиальной функцией и аналогичными факторами риска ФП [56]. Возможные механизмы включают воспаление и окислительный стресс. У пациентов с РА установлено наличие эндотелиальной дисфункции от микрососудистых до макрососудистых [57]. Повышение уровня ФНО- α вызывает эндотелиальную дисфункцию при РА, что связано со снижением биодоступности оксида азота (NO) и снижением уровней циклического гуанозинмонофосфата (цГМФ) за счёт увеличения содержания окисленных липопротеинов низкой плотности (ox-LDL) в сосудах и активации пути лектиноподобных окисленных липопротеинов низкой плотности-1/ядерного фактора-кВ/аргиназы 2 (LOX-1/NFкВ/Arg2) [58].

Фибрилляция предсердий и другие потенциальные сердечно-сосудистые факторы риска

Эпикардальная жировая ткань (ЭЖТ) располагается между висцеральным перикардом и поверхностью эпикарда. Увеличение толщины ЭЖТ является независимым предиктором ФП и связано с тяжестью и рецидивами ФП [59]. У пациентов с РА толщина ЭЖТ выше, чем у здоровых людей [60]. При этом толщина ЭЖТ положительно коррелирует с тяжестью РА. Более высокие концентрации адипонектина независимо связаны с повышенным риском ФП, особенно у пожилых людей. Уровни циркулирующего адипонектина значительно выше у пациентов с РА, и они играют важную провоспалительную роль в патогенезе РА [61].

Заключение

Представленные в обзоре данные свидетельствуют о том, что РА связан с повышенным

риском желудочковых аритмий и ВСС. Хотя это частично связано с повышенным риском ИБС, данные как клинических, так и фундаментальных научных исследований показывают, что воспалительный процесс сам по себе изменяет электрофизиологию сердца за счёт трёх основных механизмов. Во-первых, было показано, что хроническое воздействие цитокинов модулирует ионные каналы сердца. В частности, выходящие калиевые токи регулируются с понижением, а входящие кальциевые и натриевые токи повышаются, что приводит к удлинению интервала QT. Во-вторых, вегетативная дисфункция, которая, как известно, предрасполагает к желудочковой аритмии, часто встречается при РА. Наконец, субклиническое структурное ремоделирование, включая фиброз, широко распространено при РА и также способствует аритмогенезу.

У пациентов с РА выше риск развития ФП, чем у пациентов без РА. По сравнению с общей популяцией у пациентов с РА повышена смертность, а одной из причин этого может быть повышенная частота ФП. Основные патофизиологические механизмы ФП включают ремоделирование предсердий, дисфункцию вегетативной нервной системы, активацию PAC, эндотелиальную дисфункцию, увеличение толщины ЭЖТ, более высокие концентрации адипонектина и ИР.

Учитывая повышенный риск аритмии, пациентам с РА целесообразно проводить хотя бы обычное кардиологическое обследование даже при отсутствии явных сердечно-сосудистых заболеваний. Это должно включать регулярный электрокардиографический мониторинг для выявления аномалий, связанных с повышенным риском желудочковых аритмий.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Lopez-Candales A, Hernández Burgos PM, Hernandez-Suarez DF, Harris D. Linking Chronic Inflammation with Cardiovascular Disease: From Normal Aging to the Metabolic Syndrome. *J Nat Sci.* 2017;3(4):e341. PMID: 28670620; PMCID: PMC5488800.
2. Mason JC, Libby P. Cardiovascular disease in patients with chronic inflammation: mechanisms underlying premature cardiovascular events in rheumatologic conditions. *Eur Heart J.* 2015;36(8):482-9c. DOI: 10.1093/eurheartj/ehu403
3. Myerburg RJ, Interian A Jr, Mitrani RM, Kessler KM, Castellanos A. Frequency of sudden cardiac death and profiles of risk. *Am J Cardiol.* 1997;80(5B):10F-19F. DOI: 10.1016/s0002-9149(97)00477-3
4. Maradit-Kremers H, Nicola PJ, Crowson CS, Ballman KV, Gabriel SE. Cardiovascular death in rheumatoid arthritis: a population-based study. *Arthritis Rheum.* 2005;52(3):722-32. DOI: 10.1002/art.20878
5. Masoud S, Lim PB, Kitas GD, Panoulas V. Sudden cardiac death in patients with rheumatoid arthritis. *World J Cardiol.* 2017;9(7):562-573. DOI: 10.4330/wjc.v9.i7.562
6. Lazzarini PE, Capecchi PL, Laghi-Pasini F. Systemic inflammation and arrhythmic risk: lessons from rheumatoid arthritis. *Eur Heart J.* 2017;38(22):1717-1727. DOI: 10.1093/eurheartj/ehw208
7. Myerburg RJ, Junttila MJ. Sudden cardiac death caused by coronary heart disease. *Circulation.* 2012;125(8):1043-52. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.111.023846

8. Karpouzas GA, Malpeso J, Choi TY, Li D, Munoz S, Budoff MJ. Prevalence, extent and composition of coronary plaque in patients with rheumatoid arthritis without symptoms or prior diagnosis of coronary artery disease. *Ann Rheum Dis.* 2014;73(10):1797-804. DOI: 10.1136/annrheumdis-2013-203617
9. Maradit-Kremers H, Crowson CS, Nicola PJ, Ballman KV, Roger VL, Jacobsen SJ, Gabriel SE. Increased unrecognized coronary heart disease and sudden deaths in rheumatoid arthritis: a population-based cohort study. *Arthritis Rheum.* 2005;52(2):402-11. DOI: 10.1002/art.20853
10. Goodson N, Marks J, Lunt M, Symmons D. Cardiovascular admissions and mortality in an inception cohort of patients with rheumatoid arthritis with onset in the 1980s and 1990s. *Ann Rheum Dis.* 2005;64(11):1595-601. DOI: 10.1136/ard.2004.034777
11. Van Doornum S, Brand C, King B, Sundararajan V. Increased case fatality rates following a first acute cardiovascular event in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 2006;54(7):2061-8. DOI: 10.1002/art.21932
12. Mantel Å, Holmqvist M, Jernberg T, Wällberg-Jonsson S, Askling J. Rheumatoid arthritis is associated with a more severe presentation of acute coronary syndrome and worse short-term outcome. *Eur Heart J.* 2015;36(48):3413-22. DOI: 10.1093/eurheartj/ehv461
13. Lazzerini PE, Capecchi PL, Acampa M, Galeazzi M, Laghi-Pasini F. Arrhythmic risk in rheumatoid arthritis: the driving role of systemic inflammation. *Autoimmun Rev.* 2014;13(9):936-44. DOI: 10.1016/j.autrev.2014.05.007
14. Kobayashi H, Kobayashi Y, Yokoe I, Kitamura N, Nishiwaki A, Takei M, et al. Heart Rate-corrected QT Interval Duration in Rheumatoid Arthritis and Its Reduction with Treatment with the Interleukin 6 Inhibitor Tocilizumab. *J Rheumatol.* 2018;45(12):1620-1627. DOI: 10.3899/jrheum.180065
15. Lazzerini PE, Laghi-Pasini F, Bertolozzi I, Morozzi G, Lorenzini S, Simpatico A, et al. Systemic inflammation as a novel QT-prolonging risk factor in patients with torsades de pointes. *Heart.* 2017;103(22):1821-1829. DOI: 10.1136/heartjnl-2016-311079
16. Cindas A, Gökçe-Kutsal Y, Tokgözoğlu L, Karanfil A. QT dispersion and cardiac involvement in patients with rheumatoid arthritis. *Scand J Rheumatol.* 2002;31(1):22-6. DOI: 10.1080/030097402317255327
17. Chauhan K, Ackerman MJ, Crowson CS, Matteson EL, Gabriel SE. Population-based study of QT interval prolongation in patients with rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol.* 2015;33(1):84-9. PMID: 25572282; PMCID: PMC4366055.
18. Adlan AM, Panoulas VF, Smith JP, Fisher JP, Kitas GD. Association between corrected QT interval and inflammatory cytokines in rheumatoid arthritis. *J Rheumatol.* 2015;42(3):421-8. DOI: 10.3899/jrheum.140861
19. Lazzerini PE, Capecchi PL, Hammoud M, Maffei S, Bisogno S, et al. Association between high sensitivity C-reactive protein, heart rate variability and corrected QT interval in patients with chronic inflammatory arthritis. *Eur J Intern Med.* 2013;24(4):368-74. DOI: 10.1016/j.ejim.2013.02.009
20. Panoulas VF, Toms TE, Douglas KM, Sandoo A, Metsios GS, Stavropoulos-Kalinoglou A, et al. Prolonged QTc interval predicts all-cause mortality in patients with rheumatoid arthritis: an association driven by high inflammatory burden. *Rheumatology (Oxford).* 2014;53(1):131-7. DOI: 10.1093/rheumatology/ket338
21. Lazzerini PE, Capecchi PL, Bertolozzi I, Morozzi G, Lorenzini S, Simpatico A, et al. Marked QTc Prolongation and Torsades de pointes in Patients with Chronic Inflammatory Arthritis. *Front Cardiovasc Med.* 2016;3:31. DOI: 10.3389/fcvm.2016.00031
22. Villecco AS, de Liberali E, Bianchi FB, Pisi E. Antibodies to cardiac conducting tissue and abnormalities of cardiac conduction in rheumatoid arthritis. *Clin Exp Immunol.* 1983;53(3):536-40. PMID: 6352096; PMCID: PMC1535654.
23. Kadi H, Inanir A, Habiboglu A, Ceyhan K, Koc F, Çelik A, Onalan O, Arslan S. Frequency of fragmented QRS on ECG is increased in patients with rheumatoid arthritis without cardiovascular disease: a pilot study. *Mod Rheumatol.* 2012;22(2):238-42. DOI: 10.1007/s10165-011-0493-9
24. Jain R, Singh R, Yamini S, Das MK. Fragmented ECG as a risk marker in cardiovascular diseases. *Curr Cardiol Rev.* 2014;10(3):277-86. DOI: 10.2174/1573403x10666140514103451
25. Guler H, Seyfeli E, Sahin G, Duru M, Akgul F, Saglam H, et al. P wave dispersion in patients with rheumatoid arthritis: its relation with clinical and echocardiographic parameters. *Rheumatol Int.* 2007;27(9):813-8. DOI: 10.1007/s00296-007-0307-8
26. Arslan S, Bozkurt E, Sari RA, Erol MK. Diastolic function abnormalities in active rheumatoid arthritis evaluation by conventional Doppler and tissue Doppler: relation with duration of disease. *Clin Rheumatol.* 2006;25(3):294-9. DOI: 10.1007/s10067-005-0014-3
27. Pascale V, Finelli R, Giannotti R, Coscioni E, Izzo R, Rozza F, et al. Cardiac eccentric remodeling in patients with rheumatoid arthritis. *Sci Rep.* 2018;8(1):5867. DOI: 10.1038/s41598-018-24323-0
28. Kobayashi Y, Giles JT, Hirano M, Yokoe I, Nakajima Y, Bathon JM, et al. Assessment of myocardial abnormalities in rheumatoid arthritis using a comprehensive cardiac magnetic resonance approach: a pilot study. *Arthritis Res Ther.* 2010;12(5):R171. DOI: 10.1186/ar3131
29. Kobayashi H, Kobayashi Y, Yokoe I, Akashi Y, Takei M, Giles JT. Magnetic Resonance Imaging-Detected Myocardial Inflammation and Fibrosis in Rheumatoid Arthritis: Associations With Disease Characteristics and N-Terminal Pro-Brain Natriuretic Peptide Levels. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2017;69(9):1304-1311. DOI: 10.1002/acr.23138
30. Suthahar N, Meijers WC, Silljé HHW, de Boer RA. From Inflammation to Fibrosis-Molecular and Cellular Mechanisms of Myocardial Tissue Remodelling and Perspectives on Differential Treatment Opportunities. *Curr Heart Fail Rep.* 2017;14(4):235-250. DOI: 10.1007/s11897-017-0343-y
31. Patel KHK, Jones TN, Sattler S, Mason JC, Ng FS. Proarrhythmic electrophysiological and structural remodeling in rheumatoid arthritis. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2020;319(5):H1008-H1020. DOI: 10.1152/ajpheart.00401.2020
32. Kania G, Blyszczuk P, Eriksson U. Mechanisms of cardiac fibrosis in inflammatory heart disease. *Trends Cardiovasc Med.* 2009;19(8):247-52. DOI: 10.1016/j.tcm.2010.02.005
33. Kania G, Blyszczuk P, Stein S, Valaperti A, Germano D, Dirnhofner S, et al. Heart-infiltrating prominin-1+/CD133+ progenitor cells represent the cellular source of transforming growth factor beta-mediated cardiac fibrosis in experimental autoimmune myocarditis. *Circ Res.* 2009;105(5):462-70. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.109.196287
34. Morita N, Mandel WJ, Kobayashi Y, Karagueuzian HS. Cardiac fibrosis as a determinant of ventricular tachyarrhythmias. *J Arrhythm.* 2014;30(6):389-394. DOI: 10.1016/j.joa.2013.12.008
35. Tse G, Chan YW, Keung W, Yan BP. Electrophysiological mechanisms of long and short QT syndromes. *Int J Cardiol Heart Vasc.* 2016;14:8-13. DOI: 10.1016/j.ijcha.2016.11.006
36. Qian Y, Fei Z, Nian F. The Association Between Rheumatoid Arthritis and Atrial Fibrillation: Epidemiology, Pathophysiology and Management. *Int J Gen Med.* 2023;16:1899-1908. DOI: 10.2147/IJGM.S406926
37. Lindhardsen J, Ahlehoff O, Gislason GH, Madsen OR, Olesen JB, Svendsen JH, et al. Risk of atrial fibrillation and stroke in rheumatoid arthritis: Danish nationwide cohort study. *BMJ.* 2012;344:e1257. DOI: 10.1136/bmj.e1257

38. Kim SC, Liu J, Solomon DH. The risk of atrial fibrillation in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2014;73(6):1091-5. DOI: 10.1136/annrheumdis-2013-203343
39. Bacani AK, Crowson CS, Roger VL, Gabriel SE, Matteson EL. Increased incidence of atrial fibrillation in patients with rheumatoid arthritis. *Biomed Res Int*. 2015;2015:809514. DOI: 10.1155/2015/809514
40. Argnani L, Zanetti A, Carrara G, Silvagni E, Guerrini G, Zambon A, et al. Rheumatoid Arthritis and Cardiovascular Risk: Retrospective Matched-Cohort Analysis Based on the RECORD Study of the Italian Society for Rheumatology. *Front Med (Lausanne)*. 2021;8:745601. DOI: 10.3389/fmed.2021.745601
41. Beyer C, Tokarska L, Stühlinger M, Feuchtnner G, Hintringer F, Honold S, et al. Structural Cardiac Remodeling in Atrial Fibrillation. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2021;14(11):2199-2208. DOI: 10.1016/j.jcmg.2021.04.027
42. Li TYW, Yeo LLL, Ho JSY, Leow AS, Chan MY, Dalakoti M, et al. Association of Electrocardiographic P-Wave Markers and Atrial Fibrillation in Embolic Stroke of Undetermined Source. *Cerebrovasc Dis*. 2021;50(1):46-53. DOI: 10.1159/000512179
43. Narazaki M, Tanaka T, Kishimoto T. The role and therapeutic targeting of IL-6 in rheumatoid arthritis. *Expert Rev Clin Immunol*. 2017;13(6):535-551. DOI: 10.1080/1744666X.2017.1295850
44. Tascanov MB. The Relationship Between Prolidase Activity and Atrial Electromechanical Changes in Patients with Paroxysmal Atrial Fibrillation. *Comb Chem High Throughput Screen*. 2019;22(1):69-75. DOI: 10.2174/1386207322666190306143317
45. Meune C, Wahbi K, Assous N, Weber S, Kahan A, Allanore Y. Myocardial dysfunction in rheumatoid arthritis: a controlled tissue-Doppler echocardiography study. *J Rheumatol*. 2007;34(10):2005-9. PMID: 17787044.
46. Alcalde Ó, Cabrera Gómez S, Vallès Gras E, Benito Villabriga B, Zuccarino F, Martí-Almor J. Rheumatoid Arthritis With Severe Atrial Fibrosis and Multiple Atrial Arrhythmias: Chronic Atrial Myocarditis? *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)*. 2018;71(5):396-397. (In English, Spanish). DOI: 10.1016/j.rec.2017.04.003
47. Bertelsen L, Diederichsen SZ, Haugan KJ, Brandes A, Graff C, Krieger D, et al. Left Atrial Late Gadolinium Enhancement is Associated With Incident Atrial Fibrillation as Detected by Continuous Monitoring With Implantable Loop Recorders. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2020;13(8):1690-1700. Erratum in: *JACC Cardiovasc Imaging*. 2021;14(2):523-524. DOI: 10.1016/j.jcmg.2020.03.024.
48. Ma J, Chen Q, Ma S. Left atrial fibrosis in atrial fibrillation: Mechanisms, clinical evaluation and management. *J Cell Mol Med*. 2021;25(6):2764-2775. DOI: 10.1111/jcmm.16350
49. Bradham W, Ormseth MJ, Elumogo C, Palanisamy S, Liu CY, Lawson MA, et al. Absence of Fibrosis and Inflammation by Cardiac Magnetic Resonance Imaging in Rheumatoid Arthritis Patients with Low to Moderate Disease Activity. *J Rheumatol*. 2018;45(8):1078-1084. DOI: 10.3899/jrheum.170770
50. Chan YH, Chang GJ, Lai YJ, Chen WJ, Chang SH, Hung LM, et al. Atrial fibrillation and its arrhythmogenesis associated with insulin resistance. *Cardiovasc Diabetol*. 2019;18(1):125. DOI: 10.1186/s12933-019-0928-8
51. Koopman FA, van Maanen MA, Vervoordeldonk MJ, Tak PP. Balancing the autonomic nervous system to reduce inflammation in rheumatoid arthritis. *J Intern Med*. 2017;282(1):64-75. DOI: 10.1111/joim.12626
52. Adlan AM, Paton JF, Lip GY, Kitas GD, Fisher JP. Increased sympathetic nerve activity and reduced cardiac baroreflex sensitivity in rheumatoid arthritis. *J Physiol*. 2017;595(3):967-981. DOI: 10.1113/JP272944
53. Zhao J, Chen M, Zhuo C, Huang Y, Zheng L, Wang Q. The Effect of Renin-Angiotensin System Inhibitors on the Recurrence of Atrial Fibrillation After Catheter Ablation. *Int Heart J*. 2020;61(6):1174-1182. DOI: 10.1536/ihj.20-346
54. Braz NFT, Pinto MRC, Vieira ÉLM, Souza AJ, Teixeira AL, Simões-E-Silva AC, et al. Renin-angiotensin system molecules are associated with subclinical atherosclerosis and disease activity in rheumatoid arthritis. *Mod Rheumatol*. 2021;31(1):119-126. DOI: 10.1080/14397595.2020.1740418
55. Khajeh Pour S, Scoville C, Tavernier SS, Aghazadeh-Habashi A. Plasma angiotensin peptides as biomarkers of rheumatoid arthritis are correlated with anti-ACE2 auto-antibodies level and disease intensity. *Inflammopharmacology*. 2022;30(4):1295-1302. DOI: 10.1007/s10787-022-01008-9
56. Corban MT, Godo S, Burczak DR, Noseworthy PA, Toya T, Lewis BR, et al. Coronary Endothelial Dysfunction Is Associated With Increased Risk of Incident Atrial Fibrillation. *J Am Heart Assoc*. 2020;9(8):e014850. DOI: 10.1161/JAHA.119.014850
57. Bassu S, Zinellu A, Sotgia S, Mangoni AA, Floris A, Farina G, et al. Oxidative Stress Biomarkers and Peripheral Endothelial Dysfunction in Rheumatoid Arthritis: A Monocentric Cross-Sectional Case-Control Study. *Molecules*. 2020;25(17):3855. DOI: 10.3390/molecules25173855
58. Akhmedov A, Crucet M, Simic B, Kraller S, Bonetti NR, Ospelt C, et al. TNF α induces endothelial dysfunction in rheumatoid arthritis via LOX-1 and arginase 2: reversal by monoclonal TNF α antibodies. *Cardiovasc Res*. 2022;118(1):254-266. DOI: 10.1093/cvr/cvab005
59. Iten L, Carroz P, Domenichini G, Graf D, Herrera C, Le Bloa M, et al. Tissu adipeux épicaudique et fibrillation auriculaire [Epicardial adipose tissue and atrial fibrillation]. *Rev Med Suisse*. 2022;18(783):1048-1051. (In French). DOI: 10.53738/REVME2022.18.783.1048
60. Fatma E, Bunyamin K, Savas S, Mehmet U, Selma Y, Ismail B, et al. Epicardial fat thickness in patients with rheumatoid arthritis. *Afr Health Sci*. 2015;15(2):489-95. DOI: 10.4314/ahs.v15i2.23
61. Szumilas K, Szumilas P, Stuczynowska-Głabowska S, Zgutka K, Pawlik A. Role of Adiponectin in the Pathogenesis of Rheumatoid Arthritis. *Int J Mol Sci*. 2020;21(21):8265. DOI: 10.3390/ijms21218265

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, arebprov@yandex.ru.

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, arebprov@yandex.ru.

Получено / Received: 15.09.2023

Принято к печати / Accepted: 30.10.2023

© Коллектив авторов, 2023
DOI: 10.21886/2712-8156-2023-4-4-30-33

ГИСТАМИНОВАЯ ИНТОКСИКАЦИЯ ПРИ СКОМБРОИДНОМ ОТРАВЛЕНИИ

А.В. Налетов, Д.А. Сердюкова, Т.И. Шапченко

ФГБОУ ВО «Донецкий государственный медицинский университет им. М. Горького» Минздрава России,
Донецк, Донецкая Народная Республика, Россия

Цель: на основании данных современной отечественной и зарубежной научной литературы изучить состояние вопроса, посвящённого гистаминовой интоксикации при скомброидном отравлении. **Материалы и методы:** изучены материалы работ современных литературных источников по вопросу скомброидного отравления. **Результаты:** в статье представлены актуальные сведения по вопросу развития гистаминовой интоксикации при скомброидном отравлении. Рассмотрены патогенетические механизмы заболевания и его клинические особенности, возможные варианты диагностики, принципы терапии. **Выводы:** в настоящее время скомброидоз остается актуальной проблемой, поскольку отсутствие специфических клинических проявлений и лабораторной диагностики, схожесть клинической картины с симптомами IgE-опосредованной аллергической реакцией на рыбу являются причиной неправильной постановки диагноза, недооценки клинических симптомов заболевания.

Ключевые слова: скомброидное отравление, гистаминовая интоксикация, гистамин.

Для цитирования: Налетов А.В., Сердюкова Д.А., Шапченко Т.И. Гистаминовая интоксикация при скомброидном отравлении. *Южно-Российский журнал терапевтической практики.* 2023;4(4):30-33. DOI: 10.21886/2712-8156-2023-4-4-30-33.

Контактное лицо: Андрей Васильевич Налетов, nalyotov-a@mail.ru.

HISTAMINE INTOXICATION IN SCOMBROID POISONING

A.V. Nalyotov, D.A. Serdyukova, T.I. Shapchenko

Donetsk State Medical University n. a. M. Gorky, Donetsk, Donetsk People's Republic, Russia

Objective: based on the data of modern domestic and foreign scientific literature, to study the state of the issue of histamine intoxication in scombroid poisoning. **Materials and methods:** the materials of the works of modern literary sources on this topic are studied. **Results:** the article presents current information on the development of histamine intoxication in scombroid poisoning. The pathogenetic mechanisms of the disease and its clinical features, possible diagnostic options, principles of therapy are considered. **Conclusions:** currently, scombroidosis remains an urgent problem, since the absence of specific clinical manifestations and laboratory diagnostics, the similarity of the clinical picture with the symptoms of an IgE allergic reaction to fish are the cause of incorrect diagnosis, underestimation of the clinical symptoms of the disease.

Keywords: scombroid poisoning, histamine intoxication, histamine.

For citation: Nalyotov A.V., Serdyukova D.A., Shapchenko T.I. Histamine intoxication in scombroid poisoning. *South Russian Journal of Therapeutic Practice.* 2023;4(4):30-33. DOI: 10.21886/2712-8156-2023-4-4-30-33.

Corresponding author: Andrew V. Nalyotov, nalyotov-a@mail.ru.

Рыба является одним из самых полезных и легкоусвояемых продуктов питания, поскольку в ней содержится большое количество аминокислот, в том числе незаменимых, микро- (фосфор, кальций, калий, натрий, магний, сера, хлор и др.) и макроэлементов (железо, медь, марганец, кобальт, бром, йод), водо- (тиамин, рибофлавин, пиридоксин, цианкобаламин, никотиновую кислоту) и жирорастворимых витаминов (А, D, E), полиненасыщенных жирных кислот (в частности омега-3). Главным недостатком

данного продукта питания является то, что даже при краткосрочном нарушении правил его хранения в рыбе может образовываться большое количество токсичных производных, что приводит к развитию патологических процессов при употреблении её в пищу. Одним из видов таких патологических состояний является скомброидное отравление, вследствие поступления в организм большого количества гистамина с развитием гистаминовой интоксикации.

Гистамин является биогенным амином, который имеет молекулярную формулу $C_5H_9N_3$. Впервые данное вещество было описано Генри Халлет Дейл и соавт. в 1910 г. Позднее, в 1927 г., установлено, что гистамин является естественным компонентом человеческого организма, который синтезируется из аминокислоты гистидина путём декарбоксилирования при участии фермента L-гистидиндекарбоксилазы, коферментом которой является пиридоксальфосфат (активная форма витамина B6). С 1932 г. гистамин стал рассматриваться в качестве медиатора аллергических реакций. Гистамин синтезируется многими клетками организма (мастоциты, базофилы, желудочные энтерохроматофильные клетки, гистаминергические нейроны и др.), однако наибольшее его количество находится в тучных клетках. Он сохраняется внутриклеточно в везикулах и выделяется при стимуляции клеток, инициируя значительное количество физиологических и патологических процессов [1,2].

В процессе аллергической реакции одним из ключевых моментов является высвобождение гистамина вместе с протеазами и цитокинами из тучных клеток. На поверхности тучной клетки расположены высокоспециализированные рецепторы FCER1. Данные рецепторы тесно связываются с высоко специфическими IgE, которые вырабатываются плазматическими клетками в ответ на появление в организме аллергена.

Однако дегрануляция тучных клеток может также происходить за счёт неиммунных механизмов (псевдоаллергическая реакция), которые регулируются циклическими нуклеотидами цАМФ и цГМФ. Так, высвобожденный гистамин повышает концентрацию цАМФ. При снижении концентрации цАМФ под действием медиаторов воспаления, ряда цитокинов (интерлейкин-1 (ИЛ-1), ИЛ-3, ИЛ-8, гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор, фактор активации тромбоцитов), алкоголя, некоторых продуктов питания, лекарственных средств, гипоксии, гипертермии регуляция уровня гистамина в крови нарушается, что приводит к повышению его концентрации [2,3].

Основным фактором, предотвращающим повышение концентрации гистамина в организме, является нормальное функционирование систем катаболизма гистамина. Данный процесс происходит двумя путями. Разрушение внеклеточного гистамина осуществляется под влиянием секреторного белка диаминоксидазы (ДАО) или моноаминоксидазы до N-метилимидазолацетальдегида. Фермент ДАО накапливается в мембраноассоциированных везикулярных структурах эпителиальных клеток и высвобождается из них при стимуля-

ции. ДАО отвечает за уровень внеклеточного гистамина, который может повышаться после употребления богатой гистамином пищи или активации тучных клеток. У млекопитающих экспрессия ДАО ограничена определенными тканями — тонкой кишкой, восходящей ободочной кишкой, плацентой и почками. В кишечнике активность ДАО постепенно увеличивается от двенадцатиперстной кишки к подвздошной кишке и локализуется в основном в кишечных ворсинках. У здоровых людей ферментативный барьер клеток эпителия тонкой кишки обеспечивает ДАО, противодействуя чрезмерному всасыванию в кровь гистамина экзогенного происхождения. Второй механизм (внутриклеточный) происходит при помощи фермента гистамин-N-метилтрансферазы (HNMT), который является цитозольным протеином. Действие HNMT проявляется только внутриклеточно. HNMT экспрессируется в широком диапазоне тканей человека, прежде всего в почках и печени, а также в селезенке, толстой кишке, простате, яичниках, клетках спинного мозга, трахее и дыхательных путях. Ферменты ДАО и HNMT не конкурируют между собой за субстрат. При снижении уровня ДАО или цитозольного фермента концентрация экзогенного и эндогенного гистамина в крови повышается [1,2,4].

У здоровых людей гистамин быстро инактивируется ДАО, однако даже у них могут возникать серьёзные симптомы, обусловленные повышенной концентрацией гистамина в крови, что лежит в основе развития гистаминовой интоксикации, которая возникает при приёме пищи с высоким содержанием гистамина (некоторые сорта рыбы или ферментированных сыров) [5,6].

Скомброидное отравление (скомбровидный синдром, скомброидоз), также известное, как отравление гистамином, является наиболее распространённой причиной гистаминовой интоксикации во всём мире в результате употребления рыбы семейств *Scombroidae* (скумбрия, тунец, макрель, анчоусы), обработка или условия хранения которой были нарушены [7,8]. При нарушении способов хранения рыбы (обычно при температуре выше 4°C) возникают условия для роста различных бактерий, способствующих превращению гистидина (присутствующего в мясе жирной рыбы) в гистамин с помощью бактериальных ферментов (в частности гистидиндекарбоксилазы). При температуре 20°C данный процесс происходит в считанные часы, токсичный уровень гистамина может накапливаться всего за 2 часа [9]. Данные сорта рыбы обладают более высокой токсичностью по сравнению с эквивалентной пероральной дозой чистого гистамина [10].

Патогенез гистаминовой интоксикации при скомброидозе до конца не изучен. Одним из механизмов является потенцирование или ингибирование ферментов, контролирующих метаболизм гистамина, присутствие веществ, которые вызывают дегрануляцию тучных клеток, наличие других агонистов гистамина и существование непереносимости гистамина, которыми можно объяснить высокую межindividually вариабельность реакции на скомброидную рыбу.

В качестве ещё одного механизма токсичности гистамина при скомброидозе рассматривается влияние других веществ, образующихся в процессе неправильного хранения рыбы, — кадаверином и путресцином. Данные вещества ингибируют ДАО, находящуюся в кишечнике, либо могут высвобождать гистамин из связи с муцином слизистой оболочки кишки, облегчая его всасывание.

Гистамин является единственным биогенным амином с нормативными ограничениями, установленными законодательством Европейского союза, максимум до 200 мг/кг в свежей рыбе и 400 мг/кг в рыбопродуктах, обработанных ферментативным созревaniem в рассоле. Уровень гистамина, присутствующий в свежей рыбе, составляет менее 0,01 мг/100 г. Считается, что для развития клиники скомброидоза необходимо содержания гистамина превышающее 50 мг в 100 г рыбы [6].

Клиническая картина скомброидного отравления характеризуется гистаминовой интоксикацией, напоминает острую аллергическую реакцию, появляющуюся через 10–60 минут после употребления рыбы и могут проявляться в течение нескольких часов или суток, но в редких случаях сохраняются в течение нескольких дней. Симптомы обычно лёгкие, начинаются с жжения или покалывания на языке [11]. У пациентов наблюдают покраснение лица и верхней части тела (напоминающее солнечный ожог), сильную головную боль, сердцебиение, зуд, помутнение зрения, отёк языка и лица, спазмы в животе, диарею [12]. Редко могут быть нарушения дыхания, аритмия и гипотония, требующие госпитализации.

Диагностика скомброидного отравления не имеет специфических диагностических тестов, диагноз, как правило, основывается на оценке клинических проявлений и истории недавнего употребления рыбы, эпидемиологической ситуации и быстром ответе на приём антигистаминных препаратов. После предварительной установки диагноза в лабораторию направляют остатки употребленной рыбы для определения в ней уровня гистамина. Также было выдвинуто предположение о необходимости исследования уровня гистамина в плазме крови пациента в впервые 4 часа после отравления, что является специфическим показателем скомброидоза [5].

При дифференциальной диагностике с пищевой аллергией может быть полезным определение концентрации триптазы в сыворотке крови, измерение которой проводят в течение 1–2 часов после появления симптомов. При пищевой аллергии уровень сывороточной триптазы повышен, а при скомброидном отравлении он находится в пределах физиологических значений [13].

В лечении гистаминовой интоксикации при симптомах лёгкой и средней тяжести назначают блокаторы гистаминовых рецепторов H1 и H2 короткими курсами. При тяжёлом течении заболевания применяют эпинефрин в сочетании со стероидами [11].

Выводы

На сегодняшний день скомброидоз остается актуальной проблемой, поскольку отсутствие специфических клинических проявлений и лабораторной диагностики, схожесть клинической картины с симптомами IgE-опосредованной аллергической реакцией на рыбу являются причиной неправильной постановки диагноза, недооценки клинических симптомов заболевания.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Nazar W, Plata-Nazar K, Sznurkowska K, Szlagatys-Sidorkiewicz A. Histamine Intolerance in Children: A Narrative Review. *Nutrients*. 2021;13(5):1486. DOI: 10.3390/nu13051486
2. Налетов А.В., Чалая Л.Ф., Зуева Г.В. Синдром нарушенной толерантности к гистамину. Вестник неотложной и восстановительной хирургии. 2022;7(2):202-208. eLIBRARY ID: 5876-7445
3. Zhao Y, Zhang X, Jin H, Chen L, Ji J, Zhang Z. Histamine Intolerance-A Kind of Pseudoallergic Reaction. *Biomolecules*. 2022;12(3):454. DOI: 10.3390/biom12030454
4. Турчина М.С., Карасева З.В. Синдром низкой резистентности к гистамину: причина или следствие патологии ЖКТ? Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2020; 179(7): 152–157. DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-179-7-152-157.
5. Colombo FM, Cattaneo P, Confalonieri E, Bernardi C. Histamine food poisonings: A systematic review and meta-analysis. *Crit Rev Food Sci Nutr*. 2018;58(7):1131-1151. DOI: 10.1080/10408398.2016.1242476

6. Kovacova-Hanuszkova E, Buday T, Gavliakova S, Plevkova J. Histamine, histamine intoxication and intolerance. *Allergol Immunopathol (Madr)*. 2015;43(5):498-506. DOI: 10.1016/j.aller.2015.05.001
7. Feng C, Teuber S, Gershwin ME. Histamine (Scombroid) Fish Poisoning: a Comprehensive Review. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2016;50(1):64-9. DOI: 10.1007/s12016-015-8467-x
8. San Mauro Martin I, Brachero S, Garicano Vilar E. Histamine intolerance and dietary management: A complete review. *Allergol Immunopathol (Madr)*. 2016;44(5):475-83. DOI: 10.1016/j.aller.2016.04.015
9. Guergué-Díaz de Cerio O, Barrutia-Borque A, Gardeazabal-García J. Scombroid Poisoning: A Practical Approach. *Actas Dermosifiliogr*. 2016;107(7):567-71. (In English, Spanish). DOI: 10.1016/j.ad.2016.02.010
10. Comas-Basté O, Sánchez-Pérez S, Veciana-Nogués MT, Latorre-Moratalla M, Vidal-Carou MDC. Histamine Intolerance: The Current State of the Art. *Biomolecules*. 2020;10(8):1181. DOI: 10.3390/biom10081181
11. Vickers J, Safai B. Images in clinical medicine. Scombroid poisoning. *N Engl J Med*. 2013;368(23):e31. DOI: 10.1056/NEJMicm1300169
12. Eyer-Silva WA, Arteaga Hoyos VP, Nascimento L. Scombroid Fish Poisoning. *Am J Trop Med Hyg*. 2022;106(5):1300. DOI: 10.4269/ajtmh.21-1345. Epub ahead of print.
13. Ricci G, Zannoni M, Cigolini D, Caroselli C, Codogni R, Caruso B, Bonello E, Rocca GP. Tryptase serum level as a possible indicator of scombroid syndrome. *Clin Toxicol (Phila)*. 2010;48(3):203-6. DOI: 10.3109/15563651003649177

Информация об авторах

Налетов Андрей Васильевич, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой педиатрии №2, ФГБОУ ВО «Донецкий государственный медицинский университет им. М. Горького» Минздрава России, Донецк, Донецкая Народная Республика, Россия. <https://orcid.org/0000-0002-4733-3262>, nalyotov-a@mail.ru.

Сердюкова Дарья Андреевна, ординатор кафедры педиатрии №2, ФГБОУ ВО «Донецкий государственный медицинский университет им. М. Горького» Минздрава России, Донецк, Донецкая Народная Республика, Россия.

Шапченко Татьяна Ивановна, к.м.н., ассистент кафедры педиатрии №2, ФГБОУ ВО «Донецкий государственный медицинский университет им. М. Горького» Минздрава России, Донецк, Донецкая Народная Республика, Россия

Information about the authors

Andrew V. Nalyotov, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Pediatrics №2, Donetsk State Medical University n. a. M. Gorky, Donetsk, Donetsk People's Republic, Russia. <https://orcid.org/0000-0002-4733-3262>, nalyotov-a@mail.ru.

Daria A. Serdyukova, resident of the Department of Pediatrics №2, Donetsk State Medical University n. a. M. Gorky, Donetsk, Donetsk People's Republic, Russia.

Tatyana I. Shapchenko, Cand. Sci. (Med.), Assistant Professor of the Department of Pediatrics №2, Donetsk State Medical University n. a. M. Gorky, Donetsk, Donetsk People's Republic, Russia.

Получено / Received: 03.05.2023

Принято к печати / Accepted: 06.06.2023

ОСОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ У ПАЦИЕНТОВ, ПЕРЕНЁСШИХ НОВУЮ КОРОНАВИРУСНУЮ ИНФЕКЦИЮ

Н.В. Киселёва, Е.И. Тарловская, М.В. Болдина

ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава России, Нижний Новгород, Россия

Цель: оценить клинический статус пациентов с бронхиальной астмой в постковидном периоде в зависимости от тяжести течения острого периода COVID-19. **Материалы и методы:** проведено исследование случай-контроль пациентов с диагнозом БА, перенёсших коронавирусную инфекцию, которые обратились в Нижегородский областной пульмонологический центр за консультацией по поводу БА. В анализ включены 56 пациентов. Методы обследования включали в себя два этапа: ретроспективный и проспективный. Оценивались степень тяжести астмы, ступень терапии астмы, контроль БА по глобальной инициативе по астме (GINA), а также выраженность одышки (mMRC- тест). **Результаты:** при анализе были выявлены статистически значимые различия по всем шкалам вне зависимости от степени тяжести острого течения COVID-19, $p < 0,005$. В процессе анализа данных в зависимости от тяжести течения острого периода инфекции были найдены статистически значимые различия клинического статуса до и после COVID-19 у пациентов с легким и среднетяжёлым течением коронавирусной инфекции. У пациентов, перенёсших COVID-19 лёгкой степени тяжести, ухудшились показатели клинического статуса по всем шкалам: тяжесть астмы до COVID-19 – 2,00 [2,00–2,00], после – 2,00 [2,00–3,00], $p < 0,005$; контроль по GINA до COVID-19 – 2,00 [2,00–2,00], после – 3,00 [2,00–3,00]; ступень терапии до COVID-19 – 3,00 [2,25–3,00], после – 4,00 [4,00–5,00] $p < 0,005$; выраженность одышки до COVID-19 – 1,00 [1,00–1,00], после – 2,00 [1,00–2,00], $p < 0,005$. У пациентов, перенёсших COVID-19 средней степени тяжести, также ухудшились все показатели клинического статуса по всем шкалам: тяжесть астмы до COVID-19 – 2,00 [2,00–2,00], после – 2,00 [2,00–3,00], $p < 0,005$; контроль по GINA до COVID-19 – 2,00 [2,00–2,00], после – 3,00 [2,00–3,00]; ступень терапии до COVID-19 – 3,00 [3,00–3,00], после – 4,00 [4,00–5,00], $p < 0,005$; выраженность одышки до COVID-19 – 1,00 [1,00–1,00], после – 2,00 [1,00–2,00], $p < 0,005$. **Заключение:** результаты нашего исследования демонстрируют негативное влияние SARS-CoV-2 на клинический статус пациентов с БА, перенёсших новую коронавирусную инфекцию.

Ключевые слова: COVID-19, бронхиальная астма, SARS-CoV-2, течение бронхиальной астмы.

Для цитирования: Киселёва Н.В., Тарловская Е.И., Болдина М.В. Особенности течения бронхиальной астмы у пациентов, перенёсших новую коронавирусную инфекцию. *Южно-Российский журнал терапевтической практики*. 2023;4(4):34-40. DOI: 10.21886/2712-8156-2023-4-4-34-40.

Контактное лицо: Нина Валерьевна Киселёва, ni.na@bk.ru.

FEATURES OF THE COURSE OF BRONCHIAL ASTHMA IN PATIENTS WHO HAVE SUFFERED A NEW CORONAVIRUS INFECTION

N.V. Kiseleva, E.I. Tarlovskaya, M.V. Boldina

Privolzhsky Research Medical University, Nizhny Novgorod, Russia

Objective: to evaluate the clinical status of patients with bronchial asthma in the post-Covid period depending on the severity of the acute period of COVID-19. **Materials and methods:** a case-control study was conducted of patients diagnosed with asthma who had suffered a coronavirus infection, who turned to the Nizhny Novgorod Regional Pulmonology Center for consultation about asthma. The analysis included 56 patients. The survey methods included two stages: retrospective and prospective. The following scales were assessed: the severity of asthma, the level of asthma therapy, asthma control according to the Global Initiative for Asthma (GINA), and the severity of shortness of breath (mMRC test). **Results:** the analysis revealed statistically significant differences on all scales, regardless of the severity of the acute course of COVID-19, $p < 0.005$. In the process of data analysis, depending on the severity of the acute period of infection, statistically significant differences in the clinical status before and after COVID-19 were found in patients with mild and moderate coronavirus infection. In patients who had mild COVID-19, clinical status indicators worsened on all scales: asthma severity before COVID-19 – 2.00 [2.00–2.00], after COVID-19 – 2.00 [2.00–3.00], $p < 0.005$; control according to GINA before COVID-19 – 2.00 [2.00–2.00] after

COVID-19 – 3.00 [2.00–3.00]; step therapy before COVID-19 – 3.00 [2.25–3.00], after – 4.00 [4.00–5.00], $p < 0.005$; severity of shortness of breath before COVID-19 – 1.00 [0.25–1.00], after COVID-19 – 2.00 [1.00–2.00], $p < 0.005$. Patients who had moderate COVID-19 also worsened all indicators of clinical status on all scales: severity of asthma before COVID-19 – 2.00 [2.00–2.00], after COVID-19 – 2.00 [2.00–3.00], $p < 0.005$; control according to GINA before COVID-19 – 2.00 [2.00–2.00], after COVID-19 – 3.00 [2.00–3.00]; level of therapy before COVID-19 – 3.00 [3.00–3.00], after COVID-19 – 4.00 [4.00–5.00], $p < 0.005$; severity of shortness of breath before COVID-19 – 1,00 [1.00–1.00], after COVID-19 – 2.00 [1.00–2.00], $p < 0.005$. **Conclusion.** The results of our study demonstrate the negative impact of SARS-CoV-2 on the clinical status of patients with asthma who have suffered a new coronavirus infection.

Keywords: COVID-19, bronchial asthma, SARS-CoV-2, course of bronchial asthma.

For citation: Kiseleva N.V., Tarlovskaya E.I., Boldina M.V. Features of the course of bronchial asthma in patients who have suffered a new coronavirus infection. *South Russian Journal of Therapeutic Practice*. 2023;4(4):34-40. DOI: 10.21886/2712-8156-2023-4-4-34-40.

Corresponding author: Nina V. Kiseleva, ni.na@bk.ru.

Введение

В начале пандемии имелись противоречивые данные о связи между бронхиальной астмой (БА) и восприимчивостью к COVID-19. Сначала астма рассматривалась как потенциальный фактор высокого риска заражения и тяжёлого течения COVID-19, но по мере развития пандемии и дальнейшего анализа структуры заболеваемости астма не проявила себя как дополнительный фактор неблагоприятных исходов COVID-19 [1]. По данным Lombardi С. и соавт. [2], инфекция SARS-CoV-2 в большинстве случаев приводила к лёгкой форме заболевания COVID-19 у пациентов с БА, что, возможно, связано с аллергическим компонентом Т2 воспалением, которое характеризуется активацией провоспалительных цитокинов, включая интерлейкины (IL)-4, -5 и -13, повышением уровня иммуноглобулина Е (IgE), эозинофилов и фракционного выдыхаемого оксида азота (FeNO), а также хорошим контролем астмы. Однако для пациентов с тяжёлой или неконтролируемой астмой риск среднетяжёлого и тяжёлого течения COVID-19, приводящий к госпитализации и/или смерти, был выше. По данным Assaf S. и соавт. [3], у большинства пациентов после перенесённой новой коронавирусной инфекции ухудшаются симптомы астмы, теряется контроль, изменяется степень терапии. Тяжесть и продолжительность постковидных симптомов, таких как одышка, кашель, учащённое сердцебиение, мышечные боли, различались у пациентов значительно. Одни сообщали о быстром выздоровлении после заражения COVID-19 и возвращении к привычному образу жизни, но часть пациентов продолжала испытывать симптомы через несколько недель или многие месяцы [4].

По данным Agondi R.C. и соавт., ухудшение не только является субъективным и выражается в снижении баллов теста по контролю над астмой (АСТ-тест), но и приводит к необходимости увеличения степени терапии астмы [5]. Воз-

действие COVID-19 на людей с астмой сложное и, вероятно, варьируется в зависимости от различных факторов. Однако в литературе недостаточно данных о том, как влияет тяжесть течения острого периода COVID-19 на течение БА.

Цель исследования — оценить клинический статус пациентов с бронхиальной астмой в постковидном периоде в зависимости от тяжести течения острого периода COVID-19.

Материалы и методы

Проведено исследование случай-контроль пациентов с диагнозом БА, перенёсших коронавирусную инфекцию. В анализ включены 56 пациентов с БА, перенесшие лёгкую, средней степени и тяжёлую коронавирусную инфекцию, подтверждённую положительным результатом полимеразной цепной реакции (ПЦР), и находившиеся на амбулаторном или стационарном лечении. Критериями включения являлись возраст старше 18 лет, диагноз БА, обращение в Нижегородский областной пульмонологический центр за консультацией по поводу БА, перенесённая новая коронавирусная инфекция. Все пациенты, включённые в исследование, имели диагноз БА до начала пандемии COVID-19. Было получено информированное согласие каждого пациента на участие в исследовании. Критерии исключения — возраст пациентов менее 18 лет, не подтверждённая с помощью ПЦР-теста коронавирусная инфекция, ХОБЛ, беременность и лактация, коматозные состояния, делириозные состояния, хроническая алкогольная интоксикация и/или наркотическая зависимость, тяжёлые когнитивные нарушения и психические расстройства, отказ в подписании формы информированного согласия на участие в наблюдательном исследовании. Методы обследования включали в себя два этапа: ретроспективный и проспективный. Первым этапом был проведён ретроспективный анализ карт пациентов до

Таблица 1

Сравнительный анализ клинического статуса у пациентов с БА вне зависимости от степени тяжести острого течения COVID-19

Показатель	До Covid-19	После Covid-19	p. ratio
Тяжесть астмы, баллы	2,00 [2,00;2,00]	2,00 [2,00-3,00]	P<0,005
Контроль по GINA, баллы	2,00 [2,00-2,00]	3,00 [2,00-3,00]	P<0,005
Степень терапии, баллы	3,00 [2,25-3,00]	4,00 [4,00-5,00]	P<0,005
Одышка, баллы	1,00 [1,25-1,00]	2,00 [1,00-2,00]	P<0,005

Примечание: p. ratio — уровень статистической значимости.

Таблица 2

Сравнительный анализ клинического статуса у пациентов с БА перенёвшие коронавирусную инфекцию легкой степени тяжести

Показатель	До Covid-19	После Covid-19	p. ratio
Тяжесть астмы, баллы	2,00 [2,00;2,00]	2,00 [2,00-3,00]	P<0,005
Контроль по GINA, баллы	2,00 [2,00-2,00]	3,00 [2,00-3,00]	P<0,005
Степень терапии, баллы	3,00 [3,00-3,00]	4,00 [4,00-5,00]	P<0,005
Одышка, баллы	1,00 [1,00-1,00]	2,00 [1,00-2,00]	P<0,005

Примечание: p. ratio — уровень статистической значимости.

пандемии COVID-19. Оценивались такие шкалы, как степень тяжести астмы, степень терапии астмы, контроль БА по глобальной инициативе по астме (GINA), а также выраженность одышки (mMRC- тест). В проспективной части оценивались те же показатели.

Статистическая обработка данных проводилась с использованием компьютерной программы SPSS Statistics 26.0. Принадлежность выборки к распределению определяли с помощью критерия Колмогорова-Смирнова. В случае, если распределение статистически значимо не отличалось от нормального, для описания центральной тенденции и меры рассеяния применялись среднее выборочное значение и стандартное отклонение ($M \pm \sigma$), а в случае, при котором распределение статистически значимо отличалось от нормального, использовали медиану и квартили ($Me [Q1; Q3]$). Были проведены непараметрические тесты для двух зависимых выборок (пациенты с БА до пандемии COVID-19 и после перенесённой коронавирусной инфекции) использовался критерий Уилкоксона. Значение $p < 0,005$ считалось значимым.

Результаты

В исследование было включено 56 амбулаторных больных (7 мужчин, 49 женщин) в возрасте от 22 до 83 лет (средний возраст — $60,93 \pm 10,9$ года) с подтверждённым диагнозом «БА» до начала пандемии COVID-19. Из них 41,6% перенесло COVID-19 лёгкой степени тяжести, 44,6% — средней степени тяжести, 14,3% — тяжёлой степени тяжести. На первом этапе исследования были проанализированы шкалы выраженности одышки (mMRC- тест), контроль астмы по глобальной инициативе по астме (GINA), степень тяжести астмы и степень терапии астмы до и после коронавирусной инфекции вне зависимости от степени тяжести острого течения COVID-19. При анализе были выявлены статистически значимые различия по всем шкалам, которые указаны в таблице 1.

Дальнейшей целью исследования являлась оценка динамики клинических симптомов у пациентов в постковидном периоде в сравнении с исходным (до заболевания COVID-19) статусом

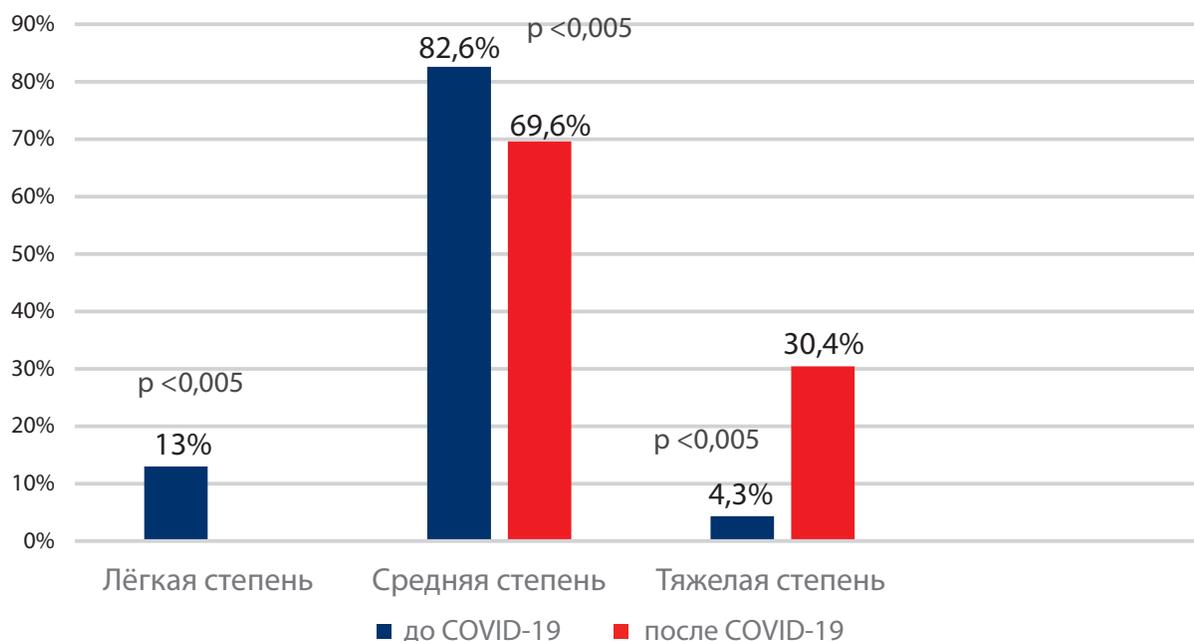


Рисунок 1. Динамика степени тяжести бронхиальной астмы у пациентов, перенёсших COVID-19 легкой степени.

Таблица 3

Сравнительный анализ клинического статуса у пациентов с БА, перенёсших коронавирусную инфекцию средней степени тяжести

Показатель	До Covid-19	После Covid-19	p. ratio
Тяжесть астмы, баллы	2,00 [1,5-2,00]	2,00 [2,00-3,00]	P<0,005
Контроль по GINA, баллы	2,00 [2,00-2,00]	3,00 [2,00-3,00]	P<0,005
Степень терапии, баллы	3,00 [3,00-3,00]	4,00 [4,00-5,00]	P<0,005
Одышка, баллы	1,00 [0,00-1,00]	2,00 [1,00-2,00]	P<0,005

Примечание: p. ratio — уровень статистической значимости.

в зависимости от тяжести течения острого периода инфекции. В процессе анализа данных были найдены статистически значимые различия клинического статуса до и после COVID-19 у пациентов с легким и среднетяжелым течением коронавирусной инфекции. В группе тяжелого течения не было выявлено статистически значимых различий, возможно, из-за малого количества пациентов (14,3%).

В таблице 2 указано, что у пациентов, перенёсших COVID-19 лёгкой степени тяжести, ухудшились все показатели клинического статуса.

После перенесённой коронавирусной инфекции было выявлено снижение числа пациентов

со средней степенью тяжести БА (с 82,6 до 69,6%, $p < 0,005$) при этом возросло число пациентов с тяжелой степенью тяжести БА (с 4,3 до 30,4%, $p < 0,005$). У всех пациентов, имевших лёгкую степень тяжести БА (13%), астма перешла в среднюю степень тяжести (100%), $p < 0,005$ (рис. 1).

После перенесённой коронавирусной инфекции вырос процент неконтролируемой астмы (с 4,3 до 52,2%, $p < 0,005$), а частичный контроль снизился с 95,7 до 47,8%, $p < 0,005$. Тяжесть одышки после Covid-19 также увеличилась. Так, процент пациентов со средней степенью тяжести одышки вырос с 8,7 до 43,5%, $p < 0,005$, увеличился процент пациентов с тяжёлой одыш-

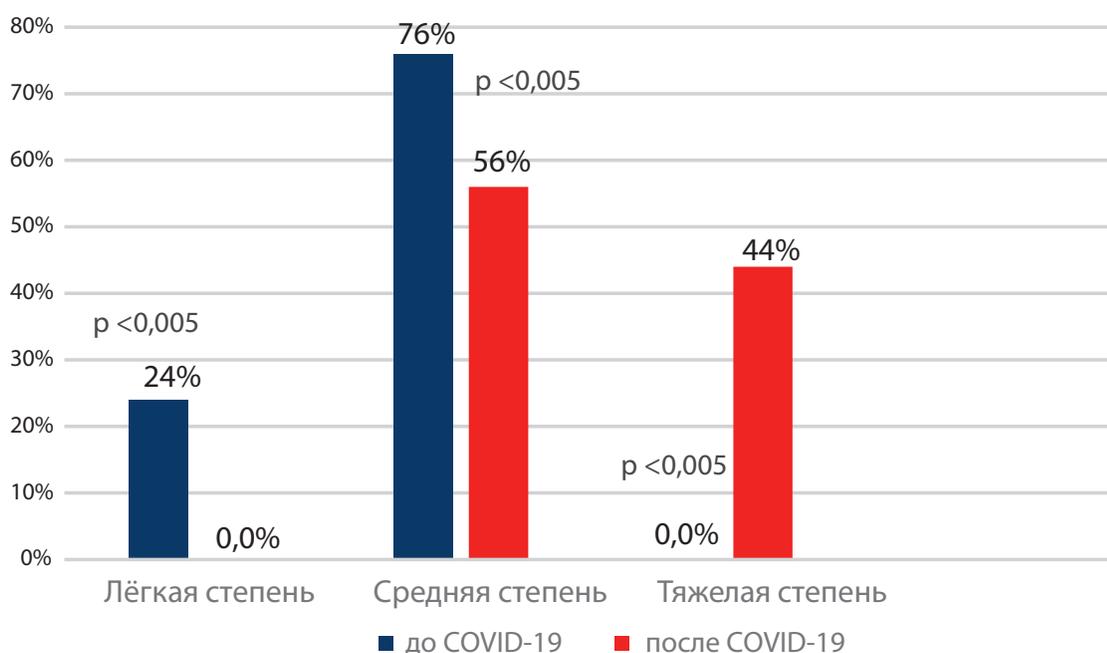


Рисунок 2. Динамика степени тяжести бронхиальной астмы у пациентов, перенёсших COVID-19 средней степени тяжести.

кой (с 0 до 8,7%, $p < 0,005$), а число пациентов с лёгкой одышкой снизилось с 73,9 до 47,8%, $p < 0,005$.

До коронавирусной инфекции 21,7% пациентов находилось на второй ступени терапии, после COVID-19 все пациенты данной группы перешли на более высокую степень терапии: 60% — на четвертую степень терапии, 40% — на пятую степень терапии. Снизился процент пациентов, которые находились на третьей ступени терапии (с 69,6 до 4,3%, $p < 0,05$), в то время как отмечается увеличение процента пациентов, получавших четвертую степень терапии, с 8,7 до 56,5%, $p < 0,05$ и пятую степень терапии (с 0 до 39,1%, $p < 0,05$).

У пациентов, перенёсших COVID-19 средней степени тяжести, также ухудшились все показатели клинического статуса (табл. 3).

Все пациенты с лёгкой степенью тяжести БА (24%) перешли в группу средней степени тяжести (100%), $p < 0,05$. После перенесённой коронавирусной инфекции число пациентов со средней степенью тяжести снизилось (с 76 до 56%, $p < 0,05$), в то время как увеличился процент пациентов с тяжелой степенью тяжести БА (с 0 до 44%, $p < 0,005$) (рис. 2).

Кроме того, увеличился процент неконтролируемой астмы (с 20 до 72%, $p < 0,005$), а частичный контроль снизился с 80 до 28%, $p < 0,005$. После COVID-19 увеличился процент пациентов с тяжёлой степенью одышки (с 0 до 14%, $p < 0,005$), уровень средней степени одышки вырос с 8 до 40%, $p < 0,005$, лёгкая степень одышки снизи-

лась с 60 до 48%, $p < 0,005$. Важно отметить, что 32% пациентов совсем не испытывало одышку до пандемии. Степень терапии БА также повысилась после COVID-19. До коронавирусной инфекции 20% пациентов находилось на второй ступени терапии, 80% — на третьей ступени терапии. После COVID-19 все пациенты данной группы перешли на четвертую (64%) и пятую (36%) ступени терапии.

Обсуждение

Коронавирусная инфекция влияет на коморбидных пациентов и ухудшает течение основного заболевания и прогноз [6]. Пациенты с БА не стали исключением, хотя изначально выдвигалось предположение, что БА не является дополнительным фактором риска тяжёлого течения COVID-19 [7]. Проведённое исследование показывает, что клиническая картина у пациентов с БА после COVID-19 ухудшается. Течение астмы становится более тяжёлым и неконтролируемым, степень терапии увеличивается со второй и третьей, преимущественно до четвертой и пятой, одышка после перенесённой инфекции становится более выраженной у пациентов как с лёгким, так и со среднетяжёлым течением COVID-19.

Аналогичные данные приводят Muntean I.A. и соавт. [8], исследование которых указывает

на ухудшение БА у 62,1% пациентов даже при лёгком течении коронавирусной инфекции. Согласно исследованию Wang Chun Kwok и соавт. [9], контроль астмы ухудшается после выздоровления от лёгкой и среднетяжёлой формы COVID-19. По данным этого исследования, увеличилось число случаев неконтролируемой астмы после выздоровления.

Результаты крупного исследования Philip K.E.J. и соавт. [4] так же показали, что у пациентов с БА, перенёсших COVID-19, ухудшилось течение заболевания, в результате чего они были вынуждены чаще использовать ингаляторы для облегчения симптомов, так как в связи с ухудшением симптомов БА в них выросла потребность.

Warner J.O. и соавт. [10] выдвинули гипотезу, объясняющую связь между БА и отдалёнными последствиями COVID-19. У пациентов, инфицированных SARS-CoV-2, активируются врождённые лимфоцитарные клетки с фенотипом типа 2 (ILC-2), которые высвобождают ряд цитокинов, связанных с аллергическими заболеваниями (IL4, 5, 9 и 13). Цитокины Th-2 из ILC-2 создают Th-2-предвзятый адаптивный иммунный ответ на инфекцию. Они не только играют роль в защите от тяжёлой инфекции COVID-19, но и увеличивают риски длительного персистирования SARS-CoV2. Авторами также выдвинулось предположение о том, что цитокины Th-2 из ILC-2 могут увеличивать тяжесть ранее существующих аллергических заболеваний и способствовать возникновению стойких симптомов после выздоровления от острой инфекции COVID-19.

Vijayakumar B. и соавт. [11] в своём исследовании изучали взаимосвязь между иммунной системой и респираторной патологией после COVID-19. У пациентов после COVID-19 наблюдались повышение концентрации белков, увеличение активированных CD8⁺ и CD4⁺ клеток ткане-резидентной памяти (T_{RM}), Т-клеток и В-клеток, а также изменённый пул моноцитов. В совокупности эти данные позволяют предположить, что повышенное количество Т-клеток, особенно клеток CD8⁺ T_{RM}, связано с повышенными показателями гибели клеток, повреждением эпителия и продолжающимся заболеванием дыхательных путей после COVID-19. Важно отметить, что повышенное количество цитотоксических лимфоцитов, которое способствует продолжающему повреждению эпителия, в большей степени наблюдалось у тех лиц, кто до коронавирусной инфекции уже имел персистирующие заболевания лёгких и дисфункцию дыхательных путей.

Lepretre F. и соавт. [12] отводят важную роль естественным клеткам-киллерам (NK), которые

являются ключевыми участниками противовирусного иммунного ответа. Лёгкие являются одним из основных резервуаров NK-клеток в организме, где они составляют около 10–20% лимфоцитов и продуцируют большое количество цитокинов, таких как IFN- γ , TNF- α , GM-CSF, IL-10, IL-5 и IL-13, а также хемокинов, и формируют адаптивные иммунные ответы. При астме, особенно при тяжёлой степени тяжести, функции NK-клеток нарушаются. Свойственно, защитная функция NK- тоже становится ниже. SARS-CoV-2 также влияет на активацию NK-клеток. При острой инфекции SARS-CoV-2 количество NK-клеток в крови снижается, и возможность контролировать вирусную инфекцию и способствовать восстановлению тканей также снижается, что может объяснить утяжеление респираторных симптомов астмы после COVID-19. Предполагается, что у пациентов с персистирующими заболеваниями легких в большом количестве имеются CD8 T_{RM} и другие иммунные клетки в дыхательных путях, которые активизируются после заражения SARS-CoV-2, повреждают эпителий и вызывают длительную дыхательную дисфункцию[12].

Заключение

Результаты нашего исследования демонстрируют негативное влияние SARS-CoV-2 на клинический статус пациентов с БА, перенёсших новую коронавирусную инфекцию. Течение БА ухудшается у большинства пациентов, перенёсших коронавирусную инфекцию. Исследование показало, что даже у тех пациентов, которые перенесли коронавирусную инфекцию лёгкой степени, происходит ухудшение течения БА и снижается контроль заболевания. Пациенты в связи с ухудшением основного заболевания после эпидемии COVID-19 нуждаются в дополнительном наблюдении врача-терапевта или пульмонолога, коррекции терапии и достижении контроля над БА. Необходимо информирование пациентов о важности приёма лекарственных препаратов, которые требуются для лечения БА, поддержания контроля над астмой. Также следует предпринять все необходимые действия, такие как вакцинация, использование личных средств защиты, соблюдение изоляции при подъёме заболеваемости коронавирусной инфекцией, использование телемедицины в консультативных целях, когда личный визит к врачу не возможен, ограничение контакта с больными COVID-19, чтобы избежать заражения вирусом SARS-CoV-2 и в дальнейшем снизить риск тяжелого течения БА.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Zhang JJ, Dong X, Cao YY, Yuan YD, Yang YB, Yan YQ, et al. Clinical characteristics of 140 patients infected with SARS-CoV-2 in Wuhan, China. *Allergy*. 2020;75(7):1730-1741. DOI: 10.1111/all.14238
2. Lombardi C, Gani F, Berti A, Comberiat P, Peroni D, Cottini M. Asthma and COVID-19: a dangerous liaison? *Asthma Res Pract*. 2021;7(1):9. DOI: 10.1186/s40733-021-00075-z
3. Assaf S, Stenberg H, Jesenak M, Tarasevych SP, Hanania NA, Diamant Z. Asthma in the era of COVID-19. *Respir Med*. 2023;218:107373. DOI: 10.1016/j.rmed.2023.107373
4. Philip KEJ, Buttery S, Williams P, Vijayakumar B, Tonkin J, Cumella A, et al. Impact of COVID-19 on people with asthma: a mixed methods analysis from a UK wide survey. *BMJ Open Respir Res*. 2022;9(1):e001056. DOI: 10.1136/bmjresp-2021-001056
5. Agondi RC, Menechino N, Marinho AKBB, Kalil J, Giavina-Bianchi P. Worsening of asthma control after COVID-19. *Front Med (Lausanne)*. 2022;9:882665. DOI: 10.3389/fmed.2022.882665
6. Chiner-Vives E, Cordovilla-Pérez R, de la Rosa-Carrillo D, García-Clemente M, Izquierdo-Alonso JL, Otero-Candelera R, et al. Short and Long-Term Impact of COVID-19 Infection on Previous Respiratory Diseases. *Arch Bronconeumol*. 2022;58 Suppl 1:39-50. DOI: 10.1016/j.arbres.2022.03.011
7. Овсянников Е.С., Авдеев С.Н., Будневский А.В., Дробышева Е.С., Савушкина И.А. Бронхиальная астма и COVID-19: вопросы коморбидности. *Туберкулез и болезни легких*. 2021;99(9):6-14. DOI: 10.21292/2075-1230-2021-99-9-6-14
8. Muntean IA, Leru PM, Pinteau I, Bocsan IC, Dobrican CT, Deleanu D. A retrospective study regarding the influence of COVID-19 disease on asthma. *BMC Pulm Med*. 2023;23(1):22. DOI: 10.1186/s12890-023-02309-7
9. Kwok WC, Tam TCC, Lam DCL, Leung JKC, Chan KPF, Chan SKS, et al. Worsening of asthma control after recovery from mild to moderate COVID-19 in patients from Hong Kong. *Respir Res*. 2023;24(1):53. DOI: 10.1186/s12931-023-02363-z
10. Warner JO, Warner JA, Munblit D. Hypotheses to explain the associations between asthma and the consequences of COVID-19 infection. *Clin Exp Allergy*. 2022;52(1):7-9. DOI: 10.1111/cea.14021
11. Vijayakumar B, Boustani K, Ogger PP, Papadaki A, Tonkin J, Orton CM, et al. Immuno-proteomic profiling reveals aberrant immune cell regulation in the airways of individuals with ongoing post-COVID-19 respiratory disease. *Immunity*. 2022;55(3):542-556.e5. DOI: 10.1016/j.immuni.2022.01.017
12. Lepretre F, Gras D, Chanez P, Duez C. Natural killer cells in the lung: potential role in asthma and virus-induced exacerbation? *Eur Respir Rev*. 2023;32(169):230036. DOI: 10.1183/16000617.0036-2023

Информация об авторах

Киселёва Нина Валерьевна, аспирант кафедры терапии и кардиологии ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава России, Нижний Новгород, Россия. ni.na@bk.ru

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

Болдина Марина Викторовна, к.м.н., доцент кафедры терапии и кардиологии ФГБОУ ВО «ПИМУ» Минздрава России, Нижний Новгород, Россия.

Information about the authors

Nina V. Kiseleva, postgraduate student of the Department of Therapy and Cardiology of the Volga Region Research Medical University of the Ministry of Health of Russia, Nizhny Novgorod, Russia.

Ekaterina I. Tarlovsky — Dr. Sci. (Med.), Professor, head of the Department of therapy and cardiology, Volga Research Medical University, Nizhny Novgorod, Russia. ORCID:0000-0002-9659-7010. e-mail: etarlovskaya@mail.ru.

M.V. Boldina, Candidate of Medical Sciences, Associate Professor of the Department of Therapy and Cardiology of the Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "PIMU" of the Ministry of Health of Russia, Nizhny Novgorod, Russia.

Получено / Recieved: 07.11.2023

Принято к печати / Accepted: 13.11.2023

СТЕПЕНЬ ИШЕМИИ-РЕПЕРФУЗИИ КАК ВОЗМОЖНЫЙ ФАКТОР РИСКА РАЗВИТИЯ ФИБРИЛЛЯЦИИ ПРЕДСЕРДИЙ У ПАЦИЕНТОВ С СИНДРОМОМ ОБСТРУКТИВНОГО АПНОЭ СНА

А.А. Васюкова, А.Л. Калинин

ФГБОУ ВО «Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова», Москва, Россия

Цель: выявление возможных факторов возникновения фибрилляции предсердий (ФП) у пациентов с синдромом обструктивного апноэ сна (СОАС). **Материалы и методы:** в ретроспективное исследование было включено 50 пациентов (38 мужчин и 12 женщин, средний возраст 53 (13) года), поступивших в центр медицины сна МНОЦ МГУ им. М.В. Ломоносова с жалобами на храп и остановки дыхания во время сна и прошедших полисомнографическое исследование. В исследование включались пациенты только со средней и тяжёлой степенью СОАС. Для всех пациентов, включённых в исследование, оценивалось наличие сопутствующей патологии (артериальной гипертензии (АГ), сахарного диабета 2 типа (СД), ишемической болезни сердца (ИБС) и синдрома беспокойных ног (СБН)). **Результаты:** 11 пациентов имели ФП в анамнезе и/или по данным полисомнографического исследования. При оценке сердечного ритма во время полисомнографического исследования ФП имели 5 пациентов (10%), из них 1 пациент ранее не сообщал о наличии аритмии. Была разработана прогностическая модель для определения вероятности ФП в зависимости от возраста, показателя «Средняя десатурация, %» методом бинарной логистической регрессии. Полученная регрессионная модель является статистически значимой ($p < 0,001$). При увеличении возраста на 1 шансы ФП увеличивались в 1,211 раза. При увеличении показателя «Средняя десатурация, %» на 1 шансы ФП увеличивались в 1,448 раза. **Заключение:** впервые показано, что наряду с таким известным фактором риска ФП, как возраст, параметры дыхательных нарушений во время сна, а именно средняя десатурация может играть роль в развитии ФП через механизмы ишемии-реперфузии миокарда. Средняя десатурация, отражающая степень ишемии-реперфузии, может стать фактором риска развития ФП.

Ключевые слова: обструктивное апноэ сна, фибрилляция предсердий, циклическая гипоксия, интермиттирующая гипоксия, ишемия-реперфузия, факторы риска.

Для цитирования: Васюкова А.А., Калинин А.Л. Степень ишемии-реперфузии как возможный фактор риска развития фибрилляции предсердий у пациентов с синдромом обструктивного апноэ сна. *Южно-Российский журнал терапевтической практики.* 2023;4(4):41-50. DOI: 10.21886/2712-8156-2023-4-4-41-50.

Контактное лицо: Александр Леонидович Калинин, akalinkin@sleeplab.ru.

THE DEGREE OF ISCHEMIA-REPERFUSION AS A POSSIBLE RISK FACTOR FOR THE DEVELOPMENT OF ATRIAL FIBRILLATION IN PATIENTS WITH OBSTRUCTIVE SLEEP APNEA SYNDROME

A.A. Vasiukova, A.L. Kalinkin

Lomonosov Moscow State University, Moscow, Russia

Objective: the purpose of this study was to identify possible factors for the occurrence of atrial fibrillation (AF) in patients with obstructive sleep apnea syndrome (OSA). **Materials and methods:** the retrospective study included 50 patients (38 men and 12 women, average age 53 (13) years) admitted to Sleep Medicine Center of University clinic of Lomonosov State University with complaints of snoring and stop of breathing during sleep and who underwent a polysomnographic study. The study included only patients with moderate and severe OSA. For all patients included in the study, the presence of comorbidities was assessed: arterial hypertension (HTN), type 2 diabetes mellitus (DM), coronary heart disease (CHD) and restless legs syndrome (RLS). **Results:** 11 patients had a history of atrial fibrillation and/or during polysomnography. When assessing heart rhythm during a polysomnographic study, 5 patients (10%) had AF, of which 1 patient had not previously reported the presence of arrhythmia. A predictive model was developed to estimate the probability of AF (atrium fibrillation) conditioning on age, average desaturation, % using binary logistic regression. The resulting regression model is statistically significant ($p < 0.001$). Based on the value of Nagelkerke R^2 , the model explains 50.6% of the observed AF variance. 1 increase of age is

associated with 1.211 times increase in AF odds. 1 increase of average desaturation, % is associated with 1.448 times increase in AF odds. **Conclusions:** it was shown for the first time that, along with such a well-known risk factor for AF as age, parameters of respiratory disorders during sleep, namely, average desaturation, can play a role in the development of AF through the mechanisms of myocardial ischemia-reperfusion. Average desaturation, reflecting the degree of ischemia-reperfusion, may become a risk factor for the development of AF.

Keywords: obstructive sleep apnea, atrial fibrillation, cyclic hypoxia, intermittent hypoxia, ischemia-reperfusion, risk factors.

For citation: Vasiukova A.A., Kalinkin A.L. The degree of ischemia-reperfusion as a possible risk factor for the development of atrial fibrillation in patients with obstructive sleep apnea syndrome. *South Russian Journal of Therapeutic Practice*. 2023;4(4):41-50. DOI: 10.21886/2712-8156-2023-4-4-41-50.

Corresponding author: Alexander L. Kalinkin, akalinkin@sleeplab.ru.

Введение

Синдром обструктивного апноэ сна (СОАС) — нарушение дыхания, связанное со сном, характеризующееся повторяющимися эпизодами прекращения дыхания или существенного уменьшения дыхательного потока, несмотря на сохранение дыхательных усилий, сопровождаемое клинической симптоматикой в виде храпа, избыточной дневной сонливости, частыми ночными мочеиспусканиями и ряда других симптомов. Большинство дыхательных пауз длятся от 10 до 30 секунд, но могут продолжаться в течение одной минуты и дольше. Это может привести к резкому снижению насыщения гемоглобина крови кислородом [1].

СОАС широко распространён среди пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ). Встречаемость СОАС у пациентов с ССЗ варьируется от 47 до 83% в зависимости от особенностей конкретного ССЗ. Наиболее часто СОАС сочетается с резистентной артериальной гипертензией (АГ), ишемической болезнью сердца (ИБС), инфарктом и хронической сердечной недостаточностью¹.

В настоящее время предложено рассматривать СОАС как независимый фактор риска развития сердечно-сосудистых осложнений. Этому способствует снижение насыщения гемоглобина крови кислородом, фрагментация сна и ряд других факторов.

Распространённость несмертельных сердечно-сосудистых событий у пациентов с нелеченым тяжёлым СОАС значительно выше, чем у здоровых, равно как и частота сердечно-сосудистой смерти вследствие инфаркта миокарда или инсульта [2]. Наличие СОАС связано со значительно более высоким риском сердечно-сосудистых осложнений у пациентов с острым коронарным синдромом [3]. Предшествующий

инсульт повышает вероятность сердечно-сосудистых осложнений при сочетании с СОАС в 2 раза [4]. К повышению риска ССЗ также приводит сочетание СОАС и метаболического синдрома [5].

Одним из значительных аспектов взаимосвязи СОАС с сердечно-сосудистыми заболеваниями является изучение его влияния на развитие АГ. У половины пациентов, страдающих СОАС, наблюдается АГ. Люди с неизлеченным СОАС имеют от 2 до 3 раз более высокий риск развития АГ. Синдром обструктивного апноэ сна был определён как значимый фактор, в особенности связанный с резистентной АГ, что может иметь важное значение в популяциях с высокой распространённостью недиагностированного СОАС, плохо контролируемой АГ и сопутствующей ей осложнениями [6].

Физиологически и нормальное, и повышенное артериальное давление (АД) в ночное время снижается. У пациентов с СОАС во время сна АД зачастую снижается недостаточно (non-dipper) или даже превышает дневные значения (night peaker). Такой паттерн АД в течение суток увеличивает риск сердечно-сосудистых событий в ночные и ранние утренние часы. В связи с этим была предложена относительно новая классификация АГ, связанной со сном: устойчивый тип (АГ сохраняется и в дневное, и в ночное время) и тип перенапряжения (только утренняя АГ, без ночных эпизодов повышения АД) [7].

Пациенты с нарушением дыхания во сне имеют предрасположенность к аритмиям из-за изменений в активности вегетативной нервной системы со смещением в сторону преобладания тонуса симпатической нервной системы и других факторов. Механизм аритмогенеза связан с возникновением эктопических очагов, триггерной активностью водителя ритма и повторным входом возбуждения (механизм re-entry). Кроме того, связанные с нарушениями дыхания во сне механические воздействия отрицательного внутригрудного давления на свободные стенки предсердий и желудочков способствуют растяжению сердца, что может предрасполагать

1 Черкасова С. А. Клинико-диагностическое значение синдрома обструктивного апноэ сна у пациентов с фибрилляцией предсердий в сочетании с артериальной гипертензией и хронической сердечной недостаточностью: Дисс. ...к-та мед. наук / Саратов, 2018. – 125 с.

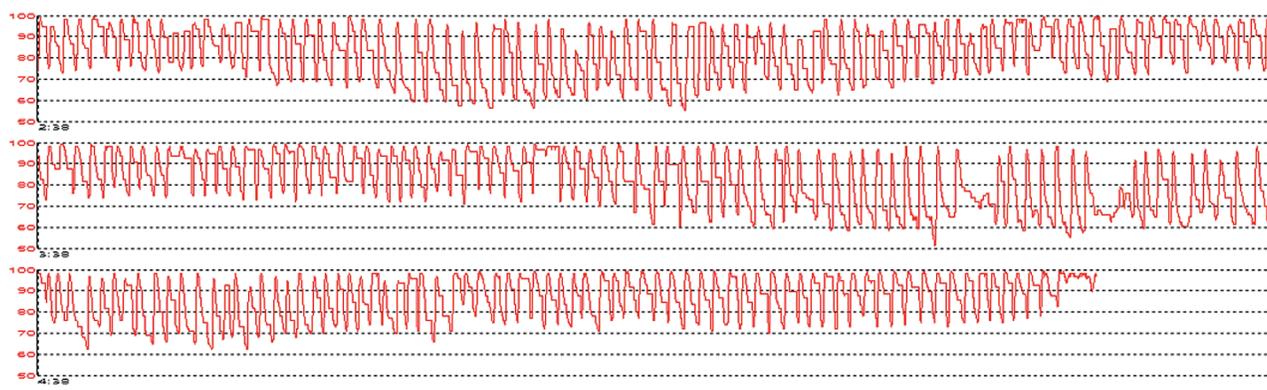


Рисунок 1. Циклическая (интермиттирующая) гипоксия во время сна у больного СОАС тяжелой степени. Минимальное значение SpO₂ — 51%. Мужчина, 28 лет.

к аритмиям через механизмы механико-электрической обратной связи. У лиц с нарушением дыхания во сне в четыре раза выше вероятность фибрилляции предсердий (ФП), в три раза выше вероятность возникновения желудочковой тахикардии и почти в два раза выше вероятность сложной желудочковой экстрасистолии. Кроме того, у трети испытуемых с ФП наблюдается пароксизмальная форма ФП, возникающая эпизодически только во время сна [8].

Наиболее распространённой аритмией у пациентов СОАС является ФП. В настоящее время распространённость ФП (2% мировой популяции) вдвое превышает показатели, зарегистрированные за последнее десятилетие [9]. Существование ФП и СОАС может быть частично объяснено общими факторами риска, включая пожилой возраст, АГ, ожирение, сахарный диабет и структурные заболевания сердца, а также взаимовлияющими патофизиологическими механизмами. К ним относят гипоксемию, повышенную активность симпатической нервной системы, окислительный стресс, системное воспаление и отрицательное внутригрудное давление.

Циклическая (интермиттирующая) гипоксия (рис. 1), связанная с апноэ во сне, сопоставима с ишемическим и реперфузионным повреждением при нарушении кровотока. Интермиттирующая гипоксия способствует индуцированию факторов транскрипции: ядерного фактора «каппа би» (NF-κB) и ядерного фактора для экспрессии интерлейкина-6 (NF-IL6). Выработка этих факторов сопровождается увеличением синтеза воспалительных цитокинов, таких как фактор некроза опухоли-альфа и интерлейкин-6. Провоспалительное состояние способствует нарушению функции эндотелия, увеличению агрегационной активности тромбоцитов, повышению резистентности к инсулину, ремоделированию миокарда [10].

При СОАС неэффективные дыхательные движения (дыхательные экскурсии грудной клетки и брюшной стенки при закрытых верхних дыхательных путях) увеличивают отрицательное внутригрудное давление и повышают разницу между внутрисердечным и внесердечным давлениями, а также постнагрузку на левый желудочек. Отрицательное внутригрудное давление приводит к засасыванию крови в правый желудочек, что ведёт к повышению преднагрузки.

Вследствие хронически повторяющихся эпизодов обструкции во время сна происходит ремоделирование сердца. Колебания внутригрудного давления приводят к перегрузке предсердий объёмом, их растяжению и изменениям структуры миокарда в устьях лёгочных вен, что также способствует развитию ФП. Фиброз стенки предсердий способствует перераспределению коннексина, что ведёт к увеличению времени предсердной проводимости [11]. Уменьшенная рефрактерность и увеличение времени проводимости лежат в основе инициации и поддержания механизма re-entry при повторяющихся эпизодах СОАС.

Материалы и методы

Ретроспективное исследование проведено в центре медицины сна Медицинского научно-образовательного центра МГУ им. М.В. Ломоносова. В исследовании принимало участие 50 пациентов (38 мужчин и 12 женщин, средний возраст — 53 (13) года) с СОАС средней и тяжелой степени.

У всех пациентов, включённых в исследование, оценивалось наличие сопутствующей патологии: АГ, сахарного диабета 2 типа, ИБС и синдрома беспокойных ног.

Критерии включения пациентов в исследование:

Таблица 1

Описательная статистика категориальных переменных

Показатели	Категории	Абс.	%	95% ДИ
Пол	Ж	12	24,0	13,1 – 38,2
	М	38	76,0	61,8 – 86,9
Ритм	синусовый ритм	39	78,0	64,0 – 88,5
	ФП	11	22,0	11,5 – 36,0
Артериальная гипертензия	есть	34	68,0	53,3 – 80,5
	нет	16	32,0	19,5 – 46,7
Сахарный диабет 2 типа	есть	6	12,0	4,5 – 24,3
	нет	44	88,0	75,7 – 95,5
ИБС	есть	6	12,0	4,5 – 24,3
	нет	44	88,0	75,7 – 95,5
Синдром беспокойных ног	есть	8	16,0	7,2 – 29,1
	нет	42	84,0	70,9 – 92,8
	3	4	8,0	2,2 – 19,2

1. Пациенты мужского и женского пола в возрасте от 18 лет и старше.

2. Жалобы на храп, остановки дыхания во сне.

3. Наличие результатов полисомнографического исследования.

Критерии невключения пациентов в исследование:

1. Хронические формы ринитов и риносинуситов.

2. Хронический тонзиллит.

3. Центральное апноэ сна.

4. Нарушения ритма сердца, кроме ФП.

Методы обследования включали оценку жалоб больных, оценку клинического состояния и состояния ЛОР-органов. Полисомнографическое исследование проводилось на диагностической системе Embla N7000 с помощью программного обеспечения RemLogic 4.0. Запись данных проводилась с регистрацией: электроэнцефалограммы (ЭЭГ), субментальной электромиограммы (ЭМГ), электроокулограммы (ЭОГ), электрокардиограммы (ЭКГ), электромиограммы *m.tibialis anterior* обеих ног, дыхательных движений грудной клетки и брюшной стенки, уровня насыщения гемоглобина крови кислородом посредством пульсоксиметрии, наличия храпа и оценки назофарингеального воздушного потока. Диагноз ФП устанавливался на основании клинических рекомендаций 2020 [12]. У 6 пациентов отмечалась пароксизмальная форма ФП, у 2 — персистирующая форма, у 2 — постоянная и у 1 пациента отмечался впервые возникший пароксизм. Данные эхокардиографической оценки не были представлены у всех пациентов, поэтому на данном этапе исследования данные эхокардиографической диагностики не включались в исследование.

Исследование проводилось в соответствии с принципами Хельсинской Декларации.

Количественные показатели оценивались на предмет соответствия нормальному распределению с помощью критерия Шапиро-Уилка. Количественные показатели, имеющие нормальное распределение, описывались с помощью средних арифметических величин (M) и стандартных отклонений (SD), границ 95% доверительного интервала (95% ДИ). В случае отсутствия нормального распределения количественные данные описывались с помощью медианы (Me) и нижнего и верхнего квартилей (Q1–Q3). Сравнение двух групп по количественному показателю, имеющему нормальное распределение, при условии равенства дисперсий выполнялось с помощью t-критерия Стьюдента. Сравнение двух групп по количественному показателю, распределение которого отличалось от нормального, выполнялось с помощью U-критерия Манна-Уитни. Категориальные данные описывались с указанием абсолютных значений и процентных долей. Сравнение процентных долей при анализе четырехпольных таблиц сопряженности выполнялось с помощью точного критерия Фишера (при значениях ожидаемого явления менее 10). Сравнение процентных долей при анализе многопольных таблиц сопряженности выполнялось с помощью критерия хи-квадрат Пирсона. Построение прогностической модели вероятности определенного исхода выполнялось при помощи метода логистической регрессии. Отбор предикторов осуществлялся методом пошагового исключения. Мерой определённости, указывающей на ту часть дисперсии, которая может быть объяснена с помощью логистической регрессии, слу-

Таблица 2

Описательная статистика количественных переменных

Показатели	M ± SD / Me	95% ДИ / Q ₁ - Q ₃	n	min	max
Возраст, M ± SD	53 ± 13	49 - 57	50	30	76
ИМТ, Me	30,49	27,59 - 34,32	50	20,20	50,48
ИАГ, M ± SD	46,5 ± 25,4	39,3 - 53,8	50	16,8	128,9
Min сатурация, Me	81,0	76,0 - 85,8	50	51,0	89,0
Кол-во эпизодов десатураций (ИД), Me	214,5	98,5 - 290,8	46	59,0	632,0
ИД в час, Me	39,0	21,6 - 55,6	46	11,6	98,4
Средняя SpO ₂ , Me	92,9	91,8 - 93,8	50	77,0	96,1
Средняя десатурация, %, Me	5,7	4,7 - 6,8	48	3,4	18,0
SpO ₂ ≤ 90, мин., Me	21,6	4,0 - 67,1	50	0,2	253,1
ЧСС средн., M ± SD	68,7 ± 8,3	66,3 - 71,1	48	52,6	90,5

Таблица 3

Анализ групп в зависимости от показателя «Ритм»

Показатели	Категории	Ритм			p
		M ± SD / Me	95% ДИ / Q ₁ - Q ₃	n	
Возраст	синусовый ритм	50	43 - 58	39	0,006*
	ФП	71	56 - 72	11	
ИМТ	синусовый ритм	30,25	27,35 - 33,66	39	0,157
	ФП	33,25	28,92 - 38,14	11	
Индекс апноэ-ги- пноэ	синусовый ритм	41,1	25,9 - 62,5	39	0,907
	ФП	45,2	29,4 - 55,3	11	
Минимальная SpO ₂	синусовый ритм	81,0	77,0 - 85,5	39	0,647
	ФП	81,0	73,5 - 85,5	11	
Кол-во эпизодов десатураций	синусовый ритм	214,0	112,0 - 292,0	37	0,533
	ФП	256,0	76,0 - 271,0	9	
Индекс десатураций, в час	синусовый ритм	38,9	21,7 - 53,5	37	0,978
	ФП	46,3	17,9 - 57,0	9	
Средняя SpO ₂	синусовый ритм	92,9	92,0 - 94,0	39	0,302
	ФП	92,7	91,5 - 93,1	11	
Средняя десатурация, %	синусовый ритм	5,6	4,4 - 6,7	37	0,432
	ФП	5,7	5,3 - 7,8	11	
SpO ₂ ≤ 90, мин	синусовый ритм	19,7	3,9 - 61,4	39	0,833
	ФП	23,6	4,5 - 60,6	11	
ЧСС средн.	синусовый ритм	69,6 ± 8,0	67,0 - 72,2	38	0,135
	ФП	65,2 ± 8,8	58,8 - 71,5	10	

Примечание: * — различия показателей статистически значимы (p < 0,05), SpO₂ — насыщение гемоглобина крови кислородом.

Таблица 4

Анализ категориальных показателей в зависимости от групп «Ритм»

Показатели	Категории	Ритм		p
		Синусовый ритм	ФП	
Пол	Ж	9 (75,0)	3 (25,0)	1,000
	М	30 (78,9)	8 (21,1)	
Артериальная гипертензия	есть	25 (73,5)	9 (26,5)	0,466
	нет	14 (87,5)	2 (12,5)	
Сахарный диабет 2 типа	есть	5 (83,3)	1 (16,7)	1,000
	нет	34 (77,3)	10 (22,7)	
ИБС	есть	5 (83,3)	1 (16,7)	1,000
	нет	34 (77,3)	10 (22,7)	
Синдром беспокойных ног	есть	6 (75,0)	2 (25,0)	1,000
	нет	33 (78,6)	9 (21,4)	

Таблица 5

Характеристики связи предикторов модели с вероятностью выявления ФП

Предикторы	Unadjusted		Adjusted	
	COR; 95% ДИ	p	AOR; 95% ДИ	p
Возраст	1,140; 1,041 – 1,249	0,005*	1,211; 1,063 – 1,380	0,004*
Средняя десатурация, %	1,136; 0,908 – 1,419	0,265	1,448; 1,020 – 2,056	0,038*

Примечание: * — влияние предиктора статистически значимо (p < 0,05).

жил коэффициент R² Найджелкерка. Для оценки диагностической значимости количественных признаков при прогнозировании определенного исхода, применялся метод анализа ROC-кривых. Разделяющее значение количественного признака в точке cut-off определялось по наивысшему значению индекса Юдена.

Анализ данных представлял собой разработку прогностической модели для определения вероятности ФП в зависимости от клинико-демографических показателей и данных полисомнографического исследования.

Результаты

11 пациентов имели фибрилляцию предсердий в анамнезе и/или по данным полисомнографического исследования. При оценке сердечного ритма во время полисомнографического исследования ФП имели 5 пациентов (10%), из них 1 пациент ранее не сообщал о наличии аритмии.

Клинико-демографические данные и основные параметры дыхательных нарушений во вре-

мя сна при проведении полисомнографического исследования представлены в таблицах 1 и 2.

Нами был выполнен анализ групп по количественным признакам в зависимости от показателя «Ритм». Результаты представлены в таблице 3.

В результате сравнения возраста в зависимости от показателя «Ритм» нами были выявлены статистически значимые различия (p = 0,006) (используемый метод: U-критерий Манна-Уитни). По остальным показателям статистически значимых различий получено не было.

Нами был выполнен анализ категориальных показателей в зависимости от групп «Ритм» (табл. 4).

При сравнении показателя «Ритм» в зависимости от пола, показателя «АГ», показателя «СД», показателя «ИБС», показателя «Синдром беспокойных ног» не удалось выявить статистически значимых различий.

Таким образом, группы с синусовым ритмом и ФП статистически значимо не различались ни по одному показателю за исключением возраста, что, естественно, было предположить.

Была разработана прогностическая модель для определения вероятности ФП в зависимо-

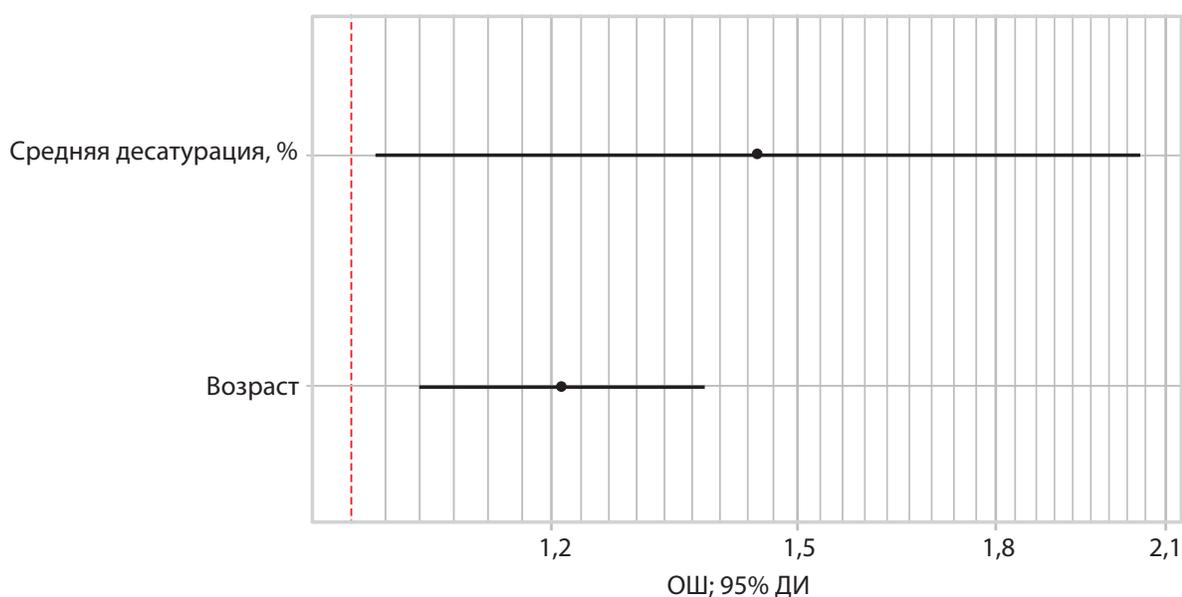


Рисунок 2. Оценки отношения шансов с 95% ДИ для изучаемых предикторов ФП.

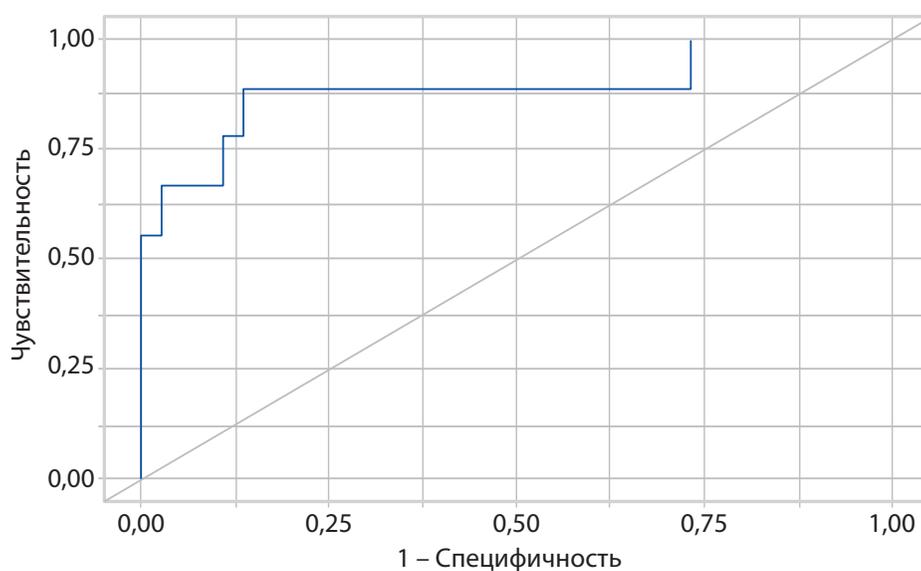


Рисунок 3. ROC-кривая, характеризующая зависимость вероятности ФП от значения логистической функции P.

сти от возраста, показателя «Средняя десатурация, %» методом бинарной логистической регрессии. Число наблюдений составило 46. Наблюдаемая зависимость описывается следующим уравнением:

$$P = 1 / (1 + e^{-z}) \times 100\%$$

$$z = -15,279 + 0,191X_{\text{Возраст}} + 0,370X_{\text{Средняя десатурация, \%}}$$

где P — вероятность ФП, $X_{\text{Возраст}}$ — Возраст, $X_{\text{Средняя десатурация, \%}}$ — Средняя десатурация, %.

Полученная регрессионная модель является статистически значимой ($p < 0,001$). Исходя из значения коэффициента детерминации Найджелкерка, модель объясняет 50,6% наблюдаемой дисперсии показателя «ФП» (табл. 5).

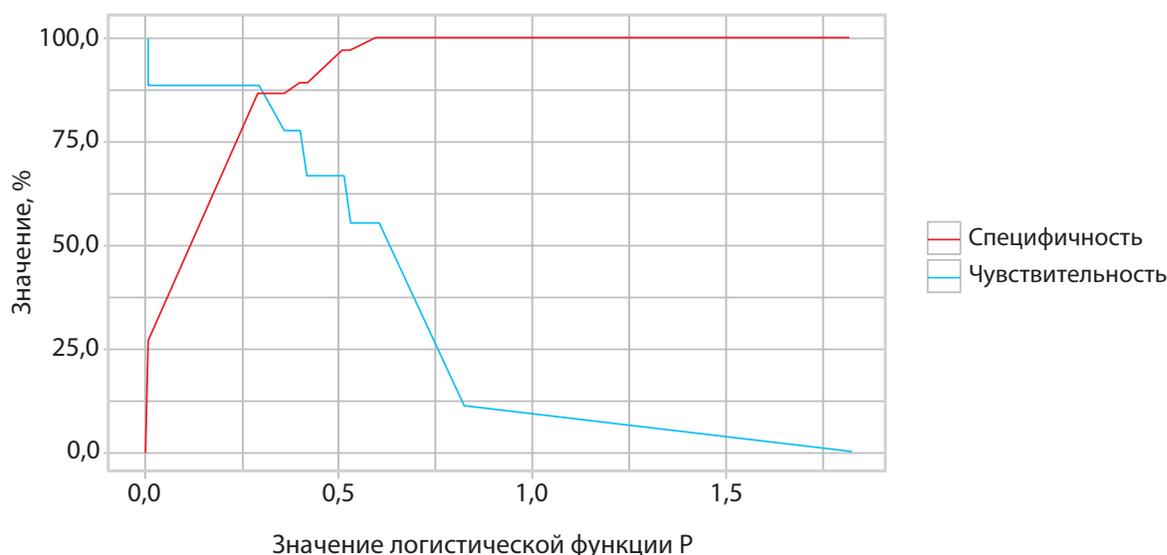


Рисунок 4. Анализ чувствительности и специфичности модели в зависимости от пороговых значений логистической функции P.

При увеличении возраста на 1 шансы ФП увеличивались в 1,211 раза. При увеличении показателя «Средняя десатурация, %» на 1 шансы ФП увеличивались в 1,448 раза (рис.2).

При оценке зависимости вероятности ФП от значения логистической функции P с помощью ROC-анализа была получена следующая кривая (рис.3).

Площадь под ROC-кривой составила $0,889 \pm 0,075$ с 95% ДИ: 0,743–1,000. Полученная модель была статистически значимой ($p < 0,001$).

Пороговое значение логистической функции P в точке cut-off, которому соответствовало наивысшее значение индекса Юдена, составило 0,292. ФП прогнозировалось при значении логистической функции P выше данной величины или равном ей. Чувствительность и специфичность модели составили 88,9% и 86,5%, соответственно (рис. 4).

Обсуждение

Обструктивное апноэ сна (ОАС) является сопутствующим состоянием у 21–74% пациентов с ФП и связано с 88% увеличением риска развития ФП [13]. Эта связь частично поддерживается общими факторами риска, такими как возраст, АГ и другими сердечно-сосудистыми заболеваниями, следовательно, независимый добавочный риск ОАС составляет 21% [14]. Учитывая, что влияние ОАС на морфологическую структуру правых отделов сердца, как один из возможных механизмов развития ФП, весьма противоречиво, а в нашем исследовании были

только пациенты с СОАС, мы сфокусировались на факторах риска, обусловленных самими дыхательными нарушениями во время сна.

Нами продемонстрировано, что наряду с таким известным фактором риска ФП, как возраст, параметры дыхательных нарушений во время сна, а именно средняя десатурация, могут играть роль в развитии ФП.

В исследование включались пациенты со средней и тяжелой степенью СОАС в связи с тем, что данные степени считаются клинически значимыми в отличие от легкой степени СОАС и, прежде всего, это связано с более выраженными эпизодами десатураций. Механизмы, которые влекут за собой развитие различных патологических процессов в сердечно-сосудистой системе у больных СОАС, включают циклическую гипоксию, гипер- и гипоканию, колебания внутригрудного давления, фрагментацию сна, нестабильность вегетативного контроля с выраженной симпатической активацией. Однако ведущим патофизиологическим механизмом является циклическая гипоксия.

Резкое снижение насыщения гемоглобина крови кислородом с последующей реоксигенацией является отражением процесса ишемии-реперфузии, при котором происходит повышенная выработка активных форм кислорода с соответствующим развитием различных патологических процессов вследствие повреждения клеточных структур, тканей и формирования хронического воспаления.

Все перечисленные механизмы повреждающего воздействия на сердечно-сосудистую си-

стему влияют и на развитие ФП. В связи с этим представляется очень важным выделение наиболее значимых факторов риска ФП у больных СОАС с целью стратификации риска и разработки методов профилактики и лечения.

В настоящее время основным методом лечения СОАС являются различные виды респираторной поддержки, среди которых доминирующую роль выполняет «сипап»-терапия — метод создания постоянного положительного давления в дыхательных путях пациента во время сна. «Сипап»-терапия не только нивелирует клиническую симптоматику СОАС, но и существенным образом способствует смягчению течения различных сердечно-сосудистых заболеваний. «Сипап»-терапия снижает и частоту рецидивов фибрилляции предсердий [15].

Ограничением исследования является небольшая выборка, что будет учтено в дальнейших наших исследованиях. Требуется проведение крупных когортных, а также проспективных исследований для определения новых факторов риска развития ФП у больных СОАС.

Заключение

Наряду с таким известным фактором риска ФП, как возраст, параметры дыхательных нарушений во время сна, а именно средняя десатурация, могут стать фактором риска развития ФП у больных СОАС. Средняя десатурация отражает степень снижения насыщения гемоглобина крови кислородом и, соответственно, реоксигенации (степень ишемии-реперфузии) и является косвенным отражением степени тяжести СОАС, если брать во внимание индекс апноэ-гипопноэ, по которому в настоящее время оценивается его тяжесть. Однако ни индекс апноэ-гипопноэ, ни другие показатели дыхательных нарушений во время сна, кроме средней десатурации, не продемонстрировали связи с наличием ФП в нашем исследовании.

Финансирование. Работа выполнена в рамках государственного задания МГУ им. М.В. Ломоносова с использованием оборудования, закупленного по Программе развития МГУ.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА

1. The American Academy of Sleep Medicine. *The International Classification of Sleep Disorders 3-TR*. 2023.
2. Тюрин В.П., Савчук О.В., Проскурнова В.В., Добриков Е.А., Кулагина А.М. Синдром обструктивного апноэ сна, как независимый предиктор сердечно-сосудистой смертности. *Вестник НМХЦ им. Н.И. Пирогова*. 2020;15(2):126-128. Doi: 10.25881/BPNMSC.2020.95.30.022
3. Wang X, Fan J, Guo R, Hao W, Gong W, Yan Y, et al. Association of obstructive sleep apnoea with cardiovascular events in women and men with acute coronary syndrome. *Eur Respir J*. 2023;61(1):2201110. DOI: 10.1183/13993003.01110-2022
4. Wang B, Hao W, Fan J, Yan Y, Gong W, Zheng W, et al. Clinical significance of obstructive sleep apnea in patients with acute coronary syndrome with or without prior stroke: a prospective cohort study. *Eur J Med Res*. 2023;28(1):107. DOI: 10.1186/s40001-023-01071-0
5. Liu L, Su X, Zhao Z, Han J, Li J, Xu W, et al. Association of Metabolic Syndrome With Long-Term Cardiovascular Risks and All-Cause Mortality in Elderly Patients With Obstructive Sleep Apnea. *Front Cardiovasc Med*. 2022;8:813280. DOI: 10.3389/fcvm.2021.813280
6. Михайлова О.О., Гогиберидзе К.О., Елфимова Е.М., Литвин А.Ю., Чазова И.Е. Неконтролируемая артериальная гипертензия и синдром обструктивного апноэ сна: комплексный подход к лечению. *Системные гипертензии*. 2022;19(3):41-47. DOI: 10.38109/2075-082X-2022-3-41-47
7. Marrone O, Bonsignore MR. Blood-pressure variability in patients with obstructive sleep apnea: current perspectives. *Nat Sci Sleep*. 2018;10:229-242. DOI: 10.2147/NSS.S148543
8. Mehra R, Benjamin EJ, Shahar E, Gottlieb DJ, Nawabit R, Kirchner HL, et al. Association of nocturnal arrhythmias with sleep-disordered breathing: The Sleep Heart Health Study. *Am J Respir Crit Care Med*. 2006;173(8):910-6. DOI: 10.1164/rccm.200509-1442OC
9. Zoni-Berisso M, Lercari F, Carazza T, Domenicucci S. Epidemiology of atrial fibrillation: European perspective. *Clin Epidemiol*. 2014;6:213-20. DOI: 10.2147/CLEP.S47385
10. Большакова С.Е., Мадаева И.М., Бердина О.Н., Бугун О.В., Рычкова Л.В. Биомаркеры эндотелиальной дисфункции как фактора риска развития сердечно-сосудистых заболеваний при синдроме обструктивного апноэ сна. *Профилактическая медицина*. 2022;25(8):114-119. DOI: 10.17116/profmed20222508114
11. Iwasaki YK, Kato T, Xiong F, Shi YF, Naud P, Maguy A, et al. Atrial fibrillation promotion with long-term repetitive obstructive sleep apnea in a rat model. *J Am Coll Cardiol*. 2014;64(19):2013-23. DOI: 10.1016/j.jacc.2014.05.077
12. Аракелян М.Г., Бокерия Л.А., Васильева Е.Ю., Голицын С.П., Голухова Е.З., Горев М.В., и др. Фибрилляция и трепетание предсердий. Клинические рекомендации 2020. *Российский кардиологический журнал*. 2021;26(7):4594. DOI: 10.15829/1560-4071-2021-4594
13. Linz D, McEvoy RD, Cowie MR, Somers VK, Nattel S, Lévy P, et al. Associations of Obstructive Sleep Apnea With Atrial Fibrillation and Continuous Positive Airway Pressure Treatment: A Review. *JAMA Cardiol*. 2018;3(6):532-540. DOI: 10.1001/jamacardio.2018.0095
14. Chen W, Cai X, Yan H, Pan Y. Causal Effect of Obstructive Sleep Apnea on Atrial Fibrillation: A Mendelian Randomization Study. *J Am Heart Assoc*. 2021;10(23):e022560. DOI: 10.1161/JAHA.121.022560
15. Wang YX, Luo JM, Huang R, Xiao Y. [Continuous positive airway pressure therapy affects the recurrence of atrial fibrillation in patients with obstructive sleep apnea: a systematic review and meta-analysis]. *Zhonghua Jie He He Hu Xi Za Zhi*. 2023;46(8):751-759. (In Chinese). DOI: 10.3760/cma.j.cn112147-20230213-00064

Информация об авторах

Васюкова Александра Алексеевна, студентка факультета фундаментальной медицины, ФГБОУ ВО «Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова», Москва, Россия, <https://orcid.org/0009-0007-9156-8177>, aleksandraparshina17@gmail.com.

Калинкин Александр Леонидович, руководитель центра медицины сна МНОЦ, ФГБОУ ВО «Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова», Москва, Россия, akalinkin@sleeplab.ru.

Information about the authors

Aleksandra A. Vasiukova, student of the Fundamental Medicine Faculty of the Lomonosov Moscow State University, Moscow, Russia, <https://orcid.org/0009-0007-9156-8177>, aleksandraparshina17@gmail.com.

Alexander L. Kalinkin, head of the Sleep Medicine Center of the Lomonosov Moscow State University Clinic, leading researcher of the Department of Age-Related Diseases of the Lomonosov Moscow State University, Moscow, Russia, <https://orcid.org/0000-0002-5324-4733>, akalinkin@sleeplab.ru.

Получено / Received: 19.10.2023

Принято к печати / Accepted: 13.11.2023

АНАЛИЗ РОСТОВОГО ФАКТОРА ДИФФЕРЕНЦИРОВКИ-15 У БОЛЬНЫХ ОСТРЫМ ИНФАРКТОМ МИОКАРДА С ПОДЪЁМОМ СЕГМЕНТА ST НА ГОСПИТАЛЬНОМ ЭТАПЕ ЛЕЧЕНИЯ

Е.В. Хоролец, М.К. Ахвердиева, С.В. Шлык

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

Цель: динамическое изучение клинико-лабораторных данных, уровня ростового фактора дифференцировки 15 (GDF-15) в течение госпитального лечения у больных острым инфарктом миокарда с подъёмом сегмента ST (ИМпST). **Материалы и методы:** проведён анализ клинико-лабораторных данных, параметров эхокардиографии (ЭхоКГ), оценён прогноз госпитальной летальности больных ИМпST по шкале GRACE. Выявлены клинико-лабораторные особенности больных ИМпST с учётом значений GDF-15. Статистическая обработка проводилась с применением пакета статистических программ «Statistica 10.0 for Windows». **Результаты:** данные клинико-лабораторной характеристики больных ИМпST в первые сутки заболевания определяли прогноз. Значения GDF-15 повышались в первые сутки развития ИМпST и зависели от степени риска госпитальной летальности шкалы GRACE. Значения GDF-15 имели тенденцию к снижению в течение стационарного этапа лечения. Больные ИМпST с концентрацией GDF-15 ≥ 1200 нг/мл не достигали референтных значений в динамике госпитального лечения, имели более высокие значения маркеров некроза миокарда, отражая влияние на прогноз. **Заключение:** показатель GDF-15 возможно использовать в качестве маркера прогноза ИМпST в сочетании с оценкой шкалы GRACE. Высокие значения GDF-15 в течение госпитального этапа лечения пациентов отражают высокий риск госпитальной летальности больных ИМпST.

Ключевые слова: острый инфаркт миокарда, GDF-15, прогноз.

Для цитирования: Хоролец Е.В., Ахвердиева М.К., Шлык С.В. Анализ ростового фактора дифференцировки-15 у больных острым инфарктом миокарда с подъёмом сегмента ST на госпитальном этапе лечения. *Южно-Российский журнал терапевтической практики*. 2023;4(4):51-59. DOI: 10.21886/2712-8156-2023-4-4-51-59.

Контактное лицо: Екатерина Викторовна Хоролец, kata_maran@mail.ru.

ANALYSIS OF GROWTH DIFFERENTIATION FACTOR-15 AT THE HOSPITAL STAGE OF TREATMENT OF PATIENTS WITH ACUTE MYOCARDIAL INFARCTION

E.V. Khorolets, M.K. Akhverdieva, S.V. Shlyk

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

Objective: to dynamically study the clinical characteristics, the level of growth differentiation factor 15 (GDF-15) during hospital treatment in patients with acute ST-segment elevation myocardial infarction (STEMI). **Materials and methods:** an analysis of clinical and laboratory data of STEMI patients during hospital treatment and echocardiography parameters was carried out. Scores were calculated on the GRACE scale to assess the prognosis of in-hospital mortality of patients. The characteristics of patients with STEMI were identified taking into account GDF-15 values. Statistical processing using the statistical software package «Statistica 10.0 for Windows». **Results:** clinical and laboratory characteristics of STEMI patients on the first day of the disease determined the prognosis. GDF-15 values increased on the first day of STEMI development and depended on the risk of in-hospital mortality on the GRACE scale. GDF-15 values tended to decrease during the inpatient phase of treatment. Patients with STEMI with a GDF-15 concentration equal to or more than 1200 ng/ml did not reach reference values in the dynamics of hospital treatment and had higher values of markers of myocardial necrosis, reflecting the impact on the prognosis. **Conclusion:** the GDF-15 indicator can be used as a marker for the prognosis of STEMI in combination with the GRACE scale assessment. High GDF-15 values during the hospital phase of patient treatment reflect the prognosis of STEMI patients.

Keywords: acute myocardial infarction, GDF-15, prognosis.

For citation: Khorolets E.V., Akhverdiev M.K., Shlyk S.V. Analysis of growth differentiation factor-15 at the hospital stage of treatment of patients with acute myocardial infarction. *South Russian Journal of Therapeutic Practice*. 2023;4(4):51-59. DOI: 10.21886/2712-8156-2023-4-4-51-59.

Corresponding author: Ekaterina V. Khorolets, kata_maran@mail.ru.

Введение

Поиск новых факторов риска, маркеров прогноза, оптимальной тактики ведения больных острым инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST (ИМпST) продолжается и по настоящее время. Успех консервативной терапии и хирургического лечения острого коронарного синдрома (ОКС) зависит от многих факторов, среди которых важнейшую роль, помимо успешного восстановления коронарного кровотока, играет выраженность эндотелиальной дисфункции, сосудистого воспаления, нарушения структуры и функции кардиомиоцитов. Поэтому поиск предикторов неблагоприятного течения сосудистых катастроф, маркеров прогнозопределяющих патологических процессов является актуальной задачей. В фокусе научных изысканий находится оценка современных маркеров прогноза течения острого инфаркта миокарда (ОИМ) в экспериментальных и клинических работах. Активно изучается вклад в развитие и прогрессирование сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) так называемых новых цитокинов, среди которых особое место занимает ростовой фактор дифференцировки — 15 (РДФ или GDF-15). Известно, что GDF-15 является членом суперсемейства белков трансформирующего фактора роста β . Трансформирующий фактор роста β осуществляет контроль над пролиферацией, клеточной дифференцировкой, участвует в иммуно-, ангио-, фиброгенезе [1, 2]. GDF-15 в свою очередь через различные механизмы принимает опосредованное участие в повышении защитного потенциала кардиомиоцитов. Установлено, что GDF-15 отвечает за регуляцию активации макрофагов, что способствует снижению перерождения макрофагов в пенные клетки. Увеличение концентрации GDF-15 определяется и в атеросклеротических бляшках [3]. По мнению Kempf T. et al., показатель GDF-15 обладает высоким цитопротективными потенциалом и увеличивает защитные механизмы сердца [3, 4]. В литературе представлены данные об участии показателя GDF-15 в развитии апоптоза, интерлейкин-6-зависимого воспаления сосудистой стенки, процессе атеросклероза [5]. Острое повреждение, стресс гипоксия, воспаление приводят к увеличению уровня GDF-15, тогда как при стабилизации состояния отмечается тенденция к снижению данного показателя [6]. Известно, что снижение уровня GDF-15 соотносится с уменьшением атерогенеза, снижением

инфильтрации бляшки макрофагами, уменьшением некротического ядра и увеличением количества образования коллагена, что способствует стабилизации атеросклеротической бляшки. В экспериментальной работе с моделированием ОИМ показано повышение экспрессии GDF-15 в тканях сердца мышей [4].

Установлено, что концентрация GDF-15 в крови коррелирует с факторами риска ССЗ. В частности, доказана роль GDF-15 в увеличении риска развития сердечной недостаточности [7]. Показатель GDF-15 является не просто одним из факторов риска, но и маркером прогноза при ССЗ [8]. В ряде исследований (GUSTO-IV, FRISC-2, ASSENT-2, AMI) значения GDF-15 изучались у больных ОКС с целью стратификации риска [9, 10]. Доказано, что при высоких цифрах GDF-15 у больных ОКС увеличивается риск смерти и количество осложнений [11]. Показатель GDF-15 у больных ОИМ является маркером риска развития повторных сердечно-сосудистых событий [12].

Как известно, ИМпST имеет более высокий риск ранних и летальных осложнений на госпитальном этапе лечения. На наш взгляд, является актуальным изучение клинико-лабораторного «портрета» пациентов с ИМпST в первые сутки от начала заболевания, когда риск ранних осложнений выше, когда формируются состояния, влияющие на риск возникновения поздних осложнений и повторных сердечно-сосудистых событий.

Цель исследования — динамическое изучение клинической характеристики, GDF-15 в течение госпитального лечения больных острым инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST.

Материал и методы

В исследование включено 150 больных ИМпST. Учитывая клинические рекомендации (Острый инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST электрокардиограммы, 2020), диагноз «ИМпST» устанавливали на основании данных жалоб, клинических показателей, ЭКГ критериев, лабораторных биомаркеров некроза миокарда: тропонина I, креатининфосфокиназы (КФК), МВ фракции креатининфосфокиназы (МВ-КФК).

Согласно стандартам надлежащей клинической практики (GoodClinicalPractice) и принципам Хельсинской Декларации, все пациенты

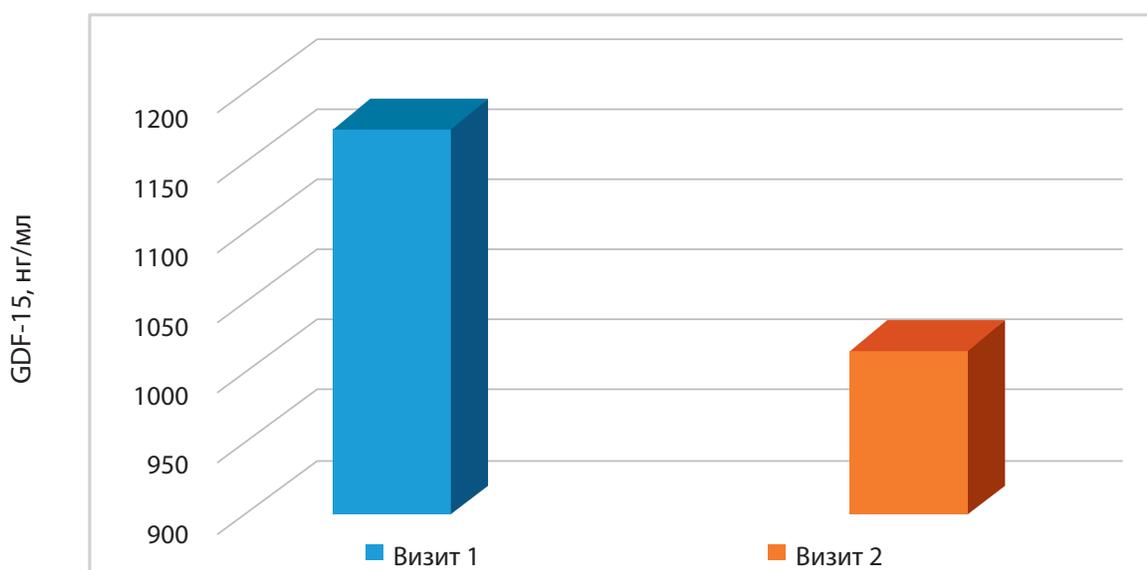


Рисунок 1. Динамика уровня GDF-15 в общей группе больных ИМпСТ в течение госпитального лечения ($p > 0,05$).

Примечание: визит 1 — госпитализация, визит 2 — выписка пациента из стационара.

ознакомились и подписали информированное согласие до включения в исследование. Критерии включения в исследование: ИМпСТ в первые сутки заболевания, острая сердечная недостаточность (ОСН) классификации T.Killip II-IV степени, пациенты среднего и пожилого возраста (по данным Всемирной организации здравоохранения (2017) 45 лет и старше), известная в анамнезе артериальная гипертензия. Пациенты соответствовали критериям включения для изучения более однородной группы. Критериями исключения явились известные в анамнезе или документированные нарушения углеводного обмена (сахарный диабет первого и второго типа), печеночная недостаточность, почечная недостаточность (при расчётной скорости клубочковой фильтрации (СКФ) менее 30 мл/мин/1,73м²), ранее верифицированные системные заболевания соединительной ткани, онкологические заболевания, инфекционные заболевания. Также в исследование не включались женщины фертильного возраста [10].

Проведён анализ объективных данных пациентов: измерялось систолическое (САД), диастолическое артериальное давление (ДАД), определялась частота сердечных сокращений (ЧСС). Анализировались биохимические параметры крови: биомаркеры некроза миокарда, аспартатаминотрансфераза (АСЛТ), аланинаминотрансфераза (АЛТ), уровень мочевины, креатинина, рассчитывалась СКФ по формуле СКД-ЕПІ. Иммуноферментным методом (стандартные наборы реактивов Human GDF-15/

MIC-1 ELISA (BioVendor, Чехия) определяли значения GDF-15 в крови. Согласно клиническим рекомендациям (Острый инфаркт миокарда с подъёмом сегмента ST электрокардиограммы, 2020), ЭхоКГ у больных ОИМ выполнена в первые сутки заболевания. Оценивались геометрия полостей, локальная и глобальная сократимость сердца, наличие возможных осложнений. В частности, оценивались такие параметры ЭХО-КГ, как размеры левого предсердия (ЛП), правого предсердия (ПП), ЛЖ, правого желудочка (ПЖ), ударный объём (УО), фракция выброса (ФВ) ЛЖ, конечно-систолический объём (КСО) ЛЖ, конечно-диастолический объём (КДО) ЛЖ, давление в лёгочной артерии (ЛА), пик Е, пик А, соотношение Е/А. В течение стационарного лечения больных ИМпСТ проведены визиты наблюдения: 1-й — при госпитализации, 2-й — при выписке из отделения. По шкале Global registry of acute coronary events (GRACE) подсчитан прогноз госпитальной летальности пациентов: при < 126 баллов риск расценивался как низкий (до 2% госпитальной летальности), от 126 до 154 баллов — как средний (2–5%), более 154 баллов — высокий риск (более 5%). Представлены данные общей характеристики больных ИМпСТ, проанализированы показатели в группах в зависимости от уровня GDF-15 менее 1200 нг/мл (референтные значения) и GDF-15 \geq 1200 нг/мл.

Статистическая обработка изучаемого материала выполнялась с применением пакета статистических программ «Statistica 10.0 for Windows». Для оценки статистических разли-

Таблица 1

Характеристика больных ИМпST в зависимости от уровня GDF-15 (нг/мл)

Показатель	GDF-15<1200, нг/мл	GDF-15≥1200, нг/мл	p
Возраст, лет	60,10±1,50	64,09±1,34	p<0,05
САД, мм рт. ст.	136,09±23,63	133,93±31,13	p>0,05
ДАД, мм рт. ст.	82,95±12,62	81,34±16,80	p>0,05
ЧСС, ударов в минуту	80,53±15,29	83,10±21,14	p>0,05
Риск госпитальной летальности по шкале GRACE, баллы	157,69±25,49	170,57±36,60,	p<0,05
КФК, ЕД/л	275,24±46,07	355,25±52,27	p<0,05
МВ-КФК, ЕД/л	44,22±6,60	78,87±24,54	p<0,05
Креатинин, мкмоль/л	84,92±3,80	84,56±3,72	p>0,05
СКФ, мл/мин/1,73 м ²	80,29±3,21	80,0±2,94	p>0,05

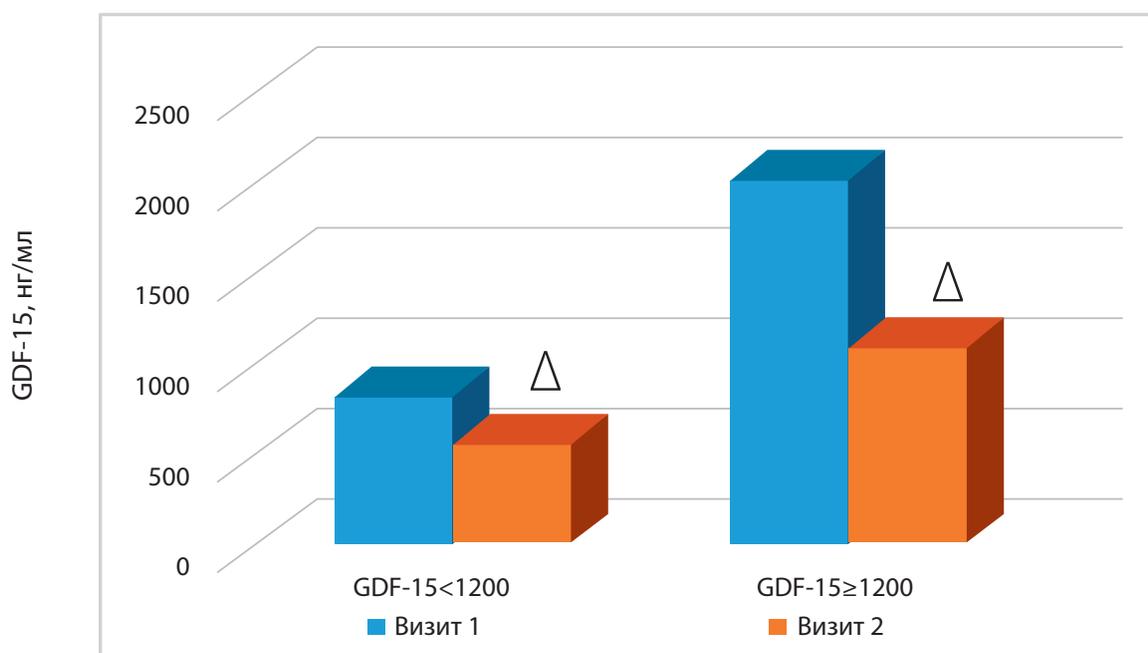


Рисунок 2. Оценка динамики концентрации GDF-15 в группах с уровнем GDF-15<1200 и GDF-15≥1200 нг/мл в течение госпитального лечения больных ИМпST.

Примечание: Δ — p<0,05 при динамике 1 и 2 визита в изучаемых группах.

чий использовались непараметрические критерии Mann-Whitney, Wilcoxon. Рассчитывали коэффициент корреляции Спирмена и уровня его значимости. В статье полученные данные представлены средними значениями и ошибкой средней (M±m). Методом бинарной логистической регрессии построена прогностическая модель вероятности наличия события. Для расчёта разделяющего значения количественного признака в точке «cut-off» при прогнозировании применялся метод ROC-анализа. Значение точки «cut-off» определялось по наивысшему значе-

нию индекса Юдена. Статистически значимыми различия считали при p<0,05.

Результаты

При проведении клинико-лабораторного анализа и оценке показателей ЭХО-КГ в общей группе получены характерные для ИМпST данные. Гемодинамически больные ИМпST были стабильны, имели повышенные маркеры не-

Таблица 2

Показатели ЭхоКГ у больных ИМпСТ в зависимости от значений GDF-15 (нг/мл)

Показатель	GDF-15 <1200, нг/мл	GDF-15 ≥1200, нг/мл	p
	M±SE	M±SE	
Размер ЛП, мм	42,43 ± 0,97	42,01 ± 0,96	>0,05
ЛЖ КСР, мм	41,76 ± 0,94	41,64 ± 0,96	>0,05
ЛЖ КДР, мм	54,33 ± 0,77	53,88 ± 0,80	>0,05
КСО, мл	75,36 ± 2,13	75,42 ± 1,94	>0,05
КДО, мл	141,43 ± 2,48	138,82 ± 2,71	>0,05
ФВ ЛЖ, %	47,01 ± 0,95	46,77 ± 1,14	>0,05
Давление ЛА, мм рт. ст.	33,68 ± 1,28	33,20 ± 1,29	>0,05
E, см\с	52,2 ± 1,53	49,58 ± 1,58	>0,05
A, см\с	61,59 ± 1,64	60,37 ± 1,71	>0,05
E\A	2,33 ± 1,41	2,35 ± 1,45	>0,05
Размер ПП, мм	33,61 ± 1,01	34,00 ± 1,01	>0,05
Размер ПЖ, мм	30,76 ± 1,04	31,17 ± 1,04	>0,05

кроза миокарда, сохраненную СКФ (81,17±1,98 мл/мин/1,73 м²). Согласно данным ЭхоКГ, у больных ИМпСТ выявлено снижение систолической функции миокарда ЛЖ (ФВ ЛЖ 46,11±0,50%), увеличение давления в малом круге кровообращения (32,46 ± 0,59 мм. рт. ст.) с тенденцией к увеличению пика А (60,40 ± 1,12 см/с).

В общей группе больных уровень GDF-15 на визите 1 статистически значимо не отличается от такового на визите 2 (p>0,05) (рис. 1). Согласно данным литературы, у пациентов с ОИМ уровень GDF-15 увеличивается в первые сутки заболевания и вносит свой вклад в прогноз.

Представляется интересной оценка на момент поступления в стационар клинико-лабораторных данных у больных ИМпСТ с нормальным и превышающим референсные значения уровнем GDF-15. В таблице 1 приведена сравнительная характеристика клинико-лабораторных данных в группах больных с уровнем GDF-15<1200 и GDF-15≥1200 нг/мл на момент поступления в стационар.

Группа пациентов с уровнем GDF-15≥1200 нг/мл, была старше по возрасту, имела большее количество баллов по шкале GRACE, что соответствует высокому риску госпитальной летальности по сравнению с группой пациентов, где уровень GDF-15 <1200 нг/мл (p<0,05). Изучаемые показатели гемодинамики (САД, ДАД, ЧСС), а также уровень креатинина и СКФ сопоставимы между собой и не зависят уровня GDF-15 (p>0,05). Больные ИМпСТ с уровнем GDF-15≥1200 нг/мл имели более высокие значения маркеров некроза миокарда (КФК и МВ-КФК), что отражает больший объем поражения ми-

окарда. Получена положительная корреляция GDF-15 (визит 1) с значениями МВ-КФК r=0,35 (p<0,05).

На рисунке 2 представлены средние значения GDF-15 в группах с уровнем GDF-15<1200 и GDF-15≥1200 нг/мл в течение госпитального лечения больных ИМпСТ. Получены данные о снижении значений GDF-15 в течение лечения в отделении в группах больных с GDF-15<1200 нг/мл и GDF-15≥1200 нг/мл (p<0,05). При этом обращает внимание, что у больных ИМпСТ с концентрацией GDF-15≥1200 нг/мл на момент поступления данный показатель не достигал нормальных значений к моменту выписки из стационара, что может свидетельствовать о неблагоприятном прогнозе пациентов.

По нашим данным, больные ИМпСТ из группы с уровнем GDF-15≥1200 нг/мл были старше по возрасту, имели более высокие значения маркеров некроза миокарда и самые высокие баллы по шкале GRACE, что соответствует высокому риску госпитальной летальности. При этом в данной группе показатель GDF-15 не достигал референсных значений на этапе выписки из стационара.

Нами получены положительные корреляции значений GDF-15 на визите 1 со значениями GDF-15 визита 2 (r=0,42; p<0,05). Рассчитана отрицательная корреляция между уровнем GDF-15 визита 1 с СКФ r=-0,39; (p<0,05). Проведён корреляционный анализ лабораторного маркера GDF-15 с параметрами ЭХО-КГ. Так, уровень GDF-15 на визите 2 имел положительные корреляции с параметрами ПП (r=0,37; p<0,05), ПЖ (r=0,29; p<0,05), давлением в ЛА (r=0,31; p<0,05).

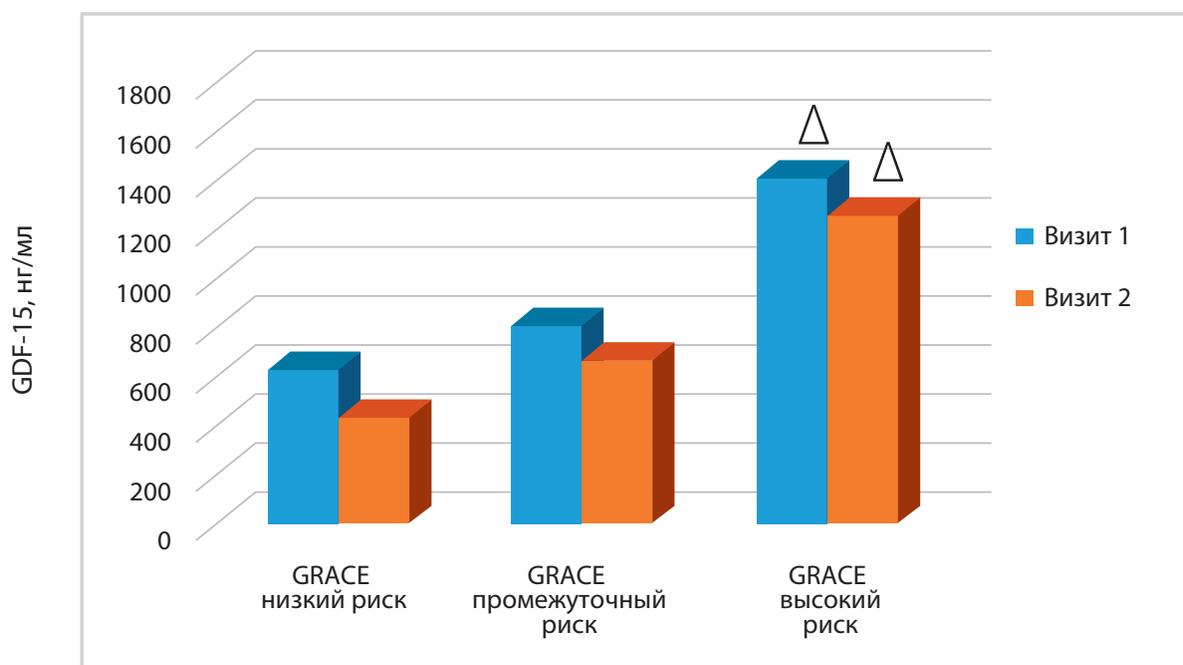


Рисунок 3. Концентрация GDF-15 в группах с различным риском госпитальной летальности шкалы GRACE.

Примечание: Δ — $p < 0,05$ увеличение концентрации GDF-15 на фоне повышения риска госпитальной летальности шкалы GRACE на 1 и 2 визитах; $p > 0,05$ — при динамике 1 и 2 визита в изучаемых группах.

Показатели GDF-15 имели отрицательную корреляционную связь со сниженной ФВ ЛЖ как на визите 1 ($r = -0,21$; $p < 0,05$), так на визите 2 ($r = -0,21$; $p < 0,05$). В таблице 2 представлены данные ЭхоКГ больных ИМпСТ в зависимости от значений $GDF-15 < 1200$ и $GDF-15 \geq 1200$ нг/мл.

Полученные данные ЭхоКГ больных ИМпСТ в зависимости от уровня $GDF-15 < 1200$ и $GDF-15 \geq 1200$ нг/мл статистически значимых различий не имеют. В двух анализируемых группах больных ИМпСТ выявлено снижение ФВ ЛЖ и увеличение давления в ЛА.

На госпитальном этапе лечения пациенты получали базисную терапию, включая реперфузионную, антитромбоцитарную, гиполипидемическую терапию, β -адреноблокаторы, ингибиторы ренин-ангиотензин-альдостероновой системы. Современные шкалы прогноза позволяют определить риск летальности пациентов с ОИМ в стационаре, одной из которой является шкала госпитальной летальности GRACE.

С учётом риска госпитальной летальности шкалы GRACE (низкий, средний и высокий) нами рассчитан средний уровень GDF-15 на визите госпитализации в стационар и при визите выписки пациента (рис. 3).

На рисунке 3 представлены данные увеличения концентрации GDF-15 на визите поступления больных ИМпСТ на фоне прогрессивного повышения риска госпитальной летальности по шкале GRACE ($p < 0,05$). Не получено статистиче-

ски значимых различий динамики уровня GDF-15 у больных ИМпСТ в зависимости от шкалы риска госпитальной летальности GRACE. У пациентов высокого риска по шкале GRACE на визите выписки из стационара уровень GDF-15 сохранялся высоким по сравнению с группой больных ИМпСТ низкого риска.

Необходимо отметить, что больные ИМпСТ высокого риска госпитальной летальности по шкале GRACE имеют максимальный уровень GDF-15 уже в первые сутки ОИМ и не достигают нормальных значений при выписке больных на этап амбулаторного лечения.

Известно, что прогноз больных ИМпСТ на госпитальном этапе обусловлен развитием ранних осложнений, одним из которых является острая левожелудочковая недостаточность. Была разработана прогностическая модель для определения вероятности развития острой левожелудочковой недостаточности у больных ИМпСТ в зависимости от таких показателей, как возраст, размер ЛП (по данным ЭхоКГ), баллы по шкале риска госпитальной летальности GRACE.

Наблюдаемая зависимость описывается уравнением

$$P = 1 / (1 + e^{-z}) \times 100\%$$

$$z = -38,642 - 0,231X_{\text{Возраст}} + 0,357X_{\text{ЛП}} + 0,204X_{\text{GRACE (баллы)}}$$

где P — вероятность острой левожелудочковой недостаточности, $X_{\text{Возраст}}$ — возраст пациента

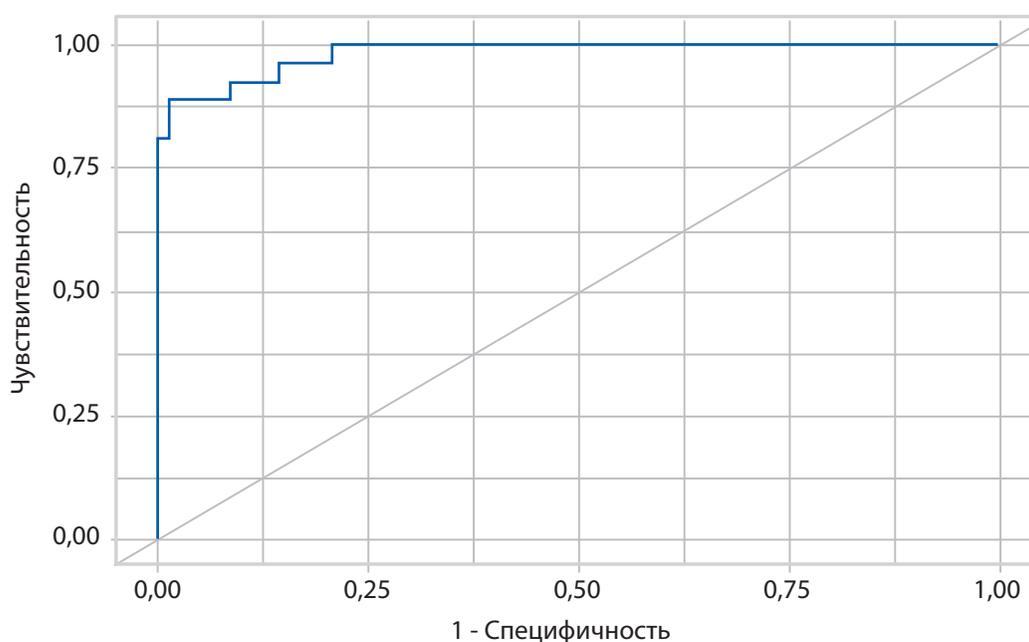


Рисунок 4. ROC-кривая, характеризующая зависимость вероятности показателя «острая левожелудочковая недостаточность» от значения логистической функции P.

(лет), $X_{\text{ЛП}}$ — размер левого предсердия (мм, по данным ЭХОКГ), X_{GRACE} (баллы) — оценка риска госпитальной летальности шкалы GRACE (баллы).

При оценке зависимости вероятности острой левожелудочковой недостаточности от значения логистической функции P с помощью ROC-анализа получена кривая (рис. 4)

Площадь под ROC-кривой составила $0,983 \pm 0,018$ с 95% ДИ: 0,947–1,000. Полученная модель статистически значима ($p < 0,001$). Пороговое значение логистической функции P в точке «cut-off», которому соответствовало наибольшее значение индекса Юдена, составило 0,144 (вероятность — 14,4%). Острая левожелудочковая недостаточность прогнозировалась при значении логистической функции P выше данной величины или равном ей. Чувствительность и специфичность модели составили 92,6% и 91,2% соответственно. Полученная модель оценки вероятности имеет параметры, которые широко используются в клинической практике, позволяет определить риск развития острой левожелудочковой недостаточности на госпитальном этапе лечения больных ИМпСТ.

Обсуждение

Продолжается поиск новых факторов риска, клинических и лабораторных маркеров, влияющих и предопределяющих прогноз больных

ИМпСТ в течение госпитального этапа лечения. Актуальной задачей является изучение лабораторного показателя GDF-15, внедрение новых критериев прогноза в клиническую практику.

Известно, что высокие значения концентрации GDF-15 связаны со снижением СКФ, более высоким уровнем С-реактивного белка, тропонина Т [11]. У изучаемых нами больных ИМпСТ, СКФ была сопоставима в группах с нормальным и повышенным уровнем GDF-15, при этом высокие значения маркеров некроза миокарда выявлены в группе пациентов с высоким уровнем GDF-15.

У изучаемых пациентов в первые сутки ИМпСТ выявлено увеличение уровня GDF-15 и отсутствие его динамики в течение госпитального этапа наблюдения пациентов в общей группе, что соответствует источникам литературы [6]. Повышение концентрации $\text{GDF-15} \geq 1200$ нг/мл у больных ИМпСТ в первые сутки заболевания предопределяют дальнейший прогноз [10]. Таким образом, возможно выделить группу больных ИМпСТ с уровнем $\text{GDF-15} > 1200$ нг/мл, в которой не отмечается снижение концентрации GDF-15 до нормальных значений в стационаре, что в свою очередь предопределяет прогноз пациентов на госпитальном этапе лечения.

В экспериментальных работах на мышах доказано антигипертрофическое и антиремоделирующее действие уровня GDF-15 [13]. По данным исследования PIVUS, высокий уровень

GDF-15 был выявлен при выраженных изменениях ремоделирования миокарда и гипертрофии миокарда ЛЖ [14]. Известно, что уровень GDF-15 коррелирует с параметрами ЭхоКГ (индексом массы миокарда ЛЖ, диастолической дисфункцией ЛЖ, индексом объема ЛП, соотношением E/e') [15]. Полученные результаты ЭхоКГ больных ИМпСТ подтверждают снижение сократительной способности миокарда ЛЖ, тенденцию к увеличению давления в малом круге кровообращения и пика А [16]. Согласно литературным данным [17], увеличение уровня GDF-15 связано с увлечением фиброза миокарда, процессами ремоделирования миокарда, что в свою очередь способствует развитию сердечной недостаточности. GDF-15 коррелирует с маркерами повреждения миокарда, больные с ИМпСТ имеют выше уровень GDF-15 вне зависимости от локализации инфаркта [18].

Нами установлены факторы прогрессирования сердечной недостаточности, такие как тенденция к снижению ФВ, перегрузка правых отделов сердца, признаки лёгочной гипертензии, что подтверждено данными научной литературы [19]. Известно, что у больных с хронической сердечной недостаточностью (ХСН) со сниженной ФВ ЛЖ наблюдаются более высокие значения GDF-15 по сравнению с таковыми у больных с промежуточной ФВ ЛЖ.

Установлено, что уровень GDF-15 более выражено повышается у пациентов с ХСН с низкой ФВ по сравнению с пациентами с сохранной и промежуточной ФВ. Логично, что данный маркер может быть использован в качестве диагностики типов сердечной недостаточности. Высокая концентрация GDF-15 при ХСН с низкой

ФВ ЛЖ является маркером неэффективного лечения и повышения смертности пациентов [20]. Полученные нами результаты позволяют выделить группу с высоким риском развития осложнений, в том числе и сердечной недостаточности.

По результатам нашего исследования, группа больных ИМпСТ с уровнем GDF-15 ≥ 1200 нг/мл имела более высокий риск госпитальной летальности по шкале GRACE, а также, более высокие значения маркеров некроза миокарда.

Заключение

Больные ИМпСТ с концентрацией GDF-15 ≥ 1200 нг/мл в первые сутки заболевания госпитального лечения не достигают нормального уровня GDF-15, имеют более высокие показатели маркеров некроза миокарда, больше баллов по шкале GRACE, что соответствует высокому риску госпитальной летальности. Идентификация больных ИМпСТ с значениями GDF-15 ≥ 1200 нг/мл позволяют своевременно оценить прогноз развития сердечной недостаточности и выбрать правильную тактику ведения. Разработана модель оценки риска развития острой левожелудочковой недостаточности у больных ИМпСТ на госпитальном этапе лечения.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА

- Zimmers TA, Jin X, Hsiao EC, McGrath SA, Esquela AF, Koniaris LG. Growth differentiation factor-15/macrophage inhibitory cytokine-1 induction after kidney and lung injury. *Shock*. 2005;23(6):543-8. PMID: 15897808.
- Алиева А.М., Резник Е.В., Пинчук Т.В., Аракелян Р.А., Валиев Р.К., Рахаев А.М., и др. Фактор дифференцировки роста-15 (GDF-15) как биологический маркер при сердечной недостаточности. *Архивъ вънутренней медицины*. 2023;13(1):14-23. DOI: 10.20514/2226-6704-2023-13-1-14-23
- Kempf T, Zarbock A, Widera C, Butz S, Stadtmann A, Rossaint J, et al. GDF-15 is an inhibitor of leukocyte integrin activation required for survival after myocardial infarction in mice. *Nat Med*. 2011;17(5):581-8. DOI: 10.1038/nm.2354
- de Jager SC, Bermúdez B, Bot I, Koenen RR, Bot M, Kavelaars A, et al. Growth differentiation factor 15 deficiency protects against atherosclerosis by attenuating CCR2-mediated macrophage chemotaxis. *J Exp Med*. 2011;208(2):217-25. DOI: 10.1084/jem.20100370
- Bonaterre GA, Zügel S, Thogersen J, Walter SA, Haberkorn U, Strelau J, et al. Growth differentiation factor-15 deficiency inhibits atherosclerosis progression by regulating interleukin-6-dependent inflammatory response to vascular injury. *J Am Heart Assoc*. 2012;1(6):e002550. DOI: 10.1161/JAHA.112.002550
- Wesseling M, de Poel JHC, de Jager SCA. Growth differentiation factor 15 in adverse cardiac remodelling: from biomarker to causal player. *ESC Heart Fail*. 2020;7(4):1488-1501. DOI: 10.1002/ehf2.12728
- Norozzi K, Buchhorn R, Yasin A, Geyer S, Binder L, Seabrook JA, et al. Growth differentiation factor 15: an additional diagnostic tool for the risk stratification of developing heart failure in patients with operated congenital heart defects? *Am Heart J*. 2011;162(1):131-5. DOI: 10.1016/j.ahj.2011.03.036
- Wollert KC, Kempf T, Wallentin L. Growth Differentiation Factor 15 as a Biomarker in Cardiovascular Disease. *Clin Chem*. 2017;63(1):140-151. DOI: 10.1373/clinchem.2016.255174
- Argmann CA, Van Den Diepstraten CH, Sawyez CG, Edwards JY, Hegele RA, Wolfe BM, et al. Transforming growth factor-beta1 inhibits macrophage cholesteryl ester accumulation induced by native and oxidized VLDL remnants. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2001;21(12):2011-8. DOI: 10.1161/hq1201.099426
- Xu J, Kimball TR, Lorenz JN, Brown DA, Bauskin AR, Kleivitsky R, et al. GDF15/MIC-1 functions as a protective and antihypertrophic factor released from the myocardium in association with

- SMAD protein activation. *Circ Res.* 2006;98(3):342-50. DOI: 10.1161/01.RES.0000202804.84885.d0
11. Bonaca MP, Morrow DA, Braunwald E, Cannon CP, Jiang S, Breher S, et al. Growth differentiation factor-15 and risk of recurrent events in patients stabilized after acute coronary syndrome: observations from PROVE IT-TIMI 22. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2011;31(1):203-10. DOI: 10.1161/ATV.110.213512
 12. Сабирзянова А.А., Галявич А.С., Балеева Л.В., Галева З.М. Прогностическое значение фактора дифференцировки роста-15 у пациентов с инфарктом миокарда. *Российский кардиологический журнал.* 2021;26(2):4288. DOI: 10.15829/1560-4071-2021-4288
 13. Lind L, Wallentin L, Kempf T, Tapken H, Quint A, Lindahl B, et al. Growth-differentiation factor-15 is an independent marker of cardiovascular dysfunction and disease in the elderly: results from the Prospective Investigation of the Vasculature in Uppsala Seniors (PIVUS) Study. *Eur Heart J.* 2009;30(19):2346-53. DOI: 10.1093/eurheartj/ehp261
 14. Хоролец Е.В., Шлык С.В. Оценка прогноза сердечной недостаточности у пациентов с острым инфарктом миокарда в период стационарного лечения. *Современные проблемы науки и образования.* 2018;4:162. eLIBRARY ID: 36344974; EDN: YMHAAX
 15. Хоролец Е.В., Шлык С.В. Особенности ростового фактора дифференцировки-15 у пациентов с острым инфарктом миокарда. *Международный журнал сердца и сосудистых заболеваний.* 2021;9(30): 28-33. eLIBRARY ID: 46490650; EDN: WTNZGY
 16. Хавинсон В.Х., Кузник Б.И., Линькова Н.С., Колчина Н.В. Роль цитокина MIC-1/GDF15 в развитии заболеваний у лиц пожилого возраста (обзор литературы и собственных данных). *Успехи физиол. наук.* 2015;46(4):38-52. eLIBRARY ID: 25686015; EDN: VQCGQN
 17. Сабирзянова А.А., Галявич А.С., Балеева Л.В., Галева З.М. Фактор дифференцировки роста-15 у пациентов в острой стадии инфаркта миокарда. *Кардиология.* 2020;60(11):42-48. DOI: 10.18087/cardio.2020.11.n1251
 18. Wu CK, Su MM, Wu YF, Hwang JJ, Lin LY. Combination of Plasma Biomarkers and Clinical Data for the Detection of Myocardial Fibrosis or Aggravation of Heart Failure Symptoms in Heart Failure with Preserved Ejection Fraction Patients. *J Clin Med.* 2018;7(11):427. DOI: 10.3390/jcm7110427
 19. Bouabdallaoui N, Claggett B, Zile MR, McMurray JJV, O'Meara E, Packer M, et al. Growth differentiation factor-15 is not modified by sacubitril/valsartan and is an independent marker of risk in patients with heart failure and reduced ejection fraction: the PARADIGM-HF trial. *Eur J Heart Fail.* 2018;20(12):1701-1709. DOI: 10.1002/ejhf.1301
 20. Li J, Cui Y, Huang A, Li Q, Jia W, Liu K, et al. Additional Diagnostic Value of Growth Differentiation Factor-15 (GDF-15) to N-Terminal B-Type Natriuretic Peptide (NT-proBNP) in Patients with Different Stages of Heart Failure. *Med Sci Monit.* 2018;24:4992-4999. DOI: 10.12659/MSM.910671

Информация об авторах

Хоролец Екатерина Викторовна, к.м.н., доцент кафедры терапии с курсом поликлинической терапии ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России, Ростов-на-Дону, Россия. ORCID: 0000-0002-7693-9634, e-mail: kata_maran@mail.ru.

Ахвердиева Милана Камилловна, к.м.н., доцент кафедры терапии с курсом поликлинической терапии ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России, Ростов-на-Дону, Россия. ORCID: 0000-0002-0780-754X, e-mail: kamilla1369@mail.ru.

Шлык Сергей Владимирович, д.м.н., заведующий кафедрой терапии с курсом поликлинической терапии ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России, Ростов-на-Дону, Россия. ORCID: 0000-0003-3070-8424, e-mail: shlyk_sw@rostgmu.ru.

Information about the authors

Ekaterina V. Khorolets, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Therapy with a course of polyclinic therapy of the Rostov State Medical University Ministry of Health of the Russian Federation, Rostov-on-Don, Russian Federation, ORCID: 0000-0002-7693-9634, e-mail: kata_maran@mail.ru.

Milana K. Akhverdieva, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Therapy with a course of polyclinic therapy of the Rostov State Medical University Ministry of Health of the Russian Federation, Rostov-on-Don, Russian Federation, ORCID: 0000-0002-0780-754X, e-mail: kamilla1369@mail.ru.

Sergey V. Shlyk, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Therapy with a course of polyclinic therapy of the Rostov State Medical University Ministry of Health of the Russian Federation, Rostov-on-Don, Russian Federation, ORCID: 0000-0003-3070-8424, e-mail: shlyk_sw@rostgmu.ru.

Получено / Received: 12.07.2023

Принято к печати / Accepted: 29.11.2023

© Коллектив авторов, 2023
DOI: 10.21886/2712-8156-2023-4-4-60-68

ОСОБЕННОСТИ ИЗМЕНЕНИЙ СО СТОРОНЫ СЕРДЦА, СОСУДОВ И ВНУТРЕННИХ ОРГАНОВ У МУЖЧИН С ГИПЕРТОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ВЕЛИЧИНЫ ИНДЕКСА МАССЫ ТЕЛА

Н.Ю. Тихомирова, Л.Н. Елисеева, О.И. Ждамарова, И.Г. Малхасян

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

Цель: изучение особенностей изменений со стороны сердца, сосудов и внутренних органов (печени и почек) у мужчин с гипертонической болезнью в зависимости от величины индекса массы тела (ИМТ). Материалы и методы: были обследованы 194 мужчины от 25 до 63 лет с гипертонической болезнью, в зависимости от величины ИМТ они были разделены на три группы. Всем пациентам определяли содержание в сыворотке крови креатинина (с расчётом скорости клубочковой фильтрации), глюкозы, аспаратаминотрансферазы, аланинаминотрансферазы (АЛТ), липидный спектр, мочевой кислоты. Кроме того, выполнено эхокардиографическое исследование, ультразвуковое исследование (УЗИ) почек с измерением артериального и венозного кровотока по магистральным сосудам почек, УЗИ печени. В дальнейшем проводилось сравнение групп между собой по изучаемым лабораторным и инструментальным данным. Результаты: по мере увеличения значений ИМТ достоверно возрастали показатели АЛТ, индексированного конечного диастолического размера (иКДР), относительной толщины стенок (ОТС) левого желудочка (ЛЖ), массы миокарда левого желудочка (ММЛЖ), иММЛЖ, размера правой доли печени, встречаемости гепатостеатоза. Приверженность к приёму антигипертензивной терапии в выделенных группах составила от 18,9 до 20,5%. Двухсторонние нарушения оттока по почечным венам в 1,8 раза чаще встречались среди лиц с нормальным ИМТ по сравнению с ожирением ($p < 0,05$). Заключение: среди обследованных молодых мужчин с гипертонической болезнью отмечаются черты неблагоприятного «кардиологического» профиля и низкая приверженность к приёму антигипертензивной терапии, что по мере увеличения возраста и стажа заболевания ассоциируется с высоким риском развития ассоциированных клинических состояний в будущем. У пациентов мужского пола с гипертонической болезнью и ожирением частота встречаемости гепатостеатоза составляет 100%, оказывая дополнительно неблагоприятное влияние на сердечно-сосудистый риск. Выявленные особенности почечного венозного кровотока среди пациентов с гипертонической болезнью заслуживают дальнейшего исследования.

Ключевые слова: индекс массы тела, гепатостеатоз, гипертоническая болезнь, неалкогольная жировая болезнь печени, атеросклероз, сердечно-сосудистый риск.

Для цитирования: Тихомирова Н.Ю., Елисеева Л.Н., Ждамарова О.И., Малхасян И.Г. Особенности изменений со стороны сердца, сосудов и внутренних органов у мужчин с гипертонической болезнью в зависимости от величины индекса массы тела. *Южно-Российский журнал терапевтической практики*. 2023;4(4):60-68. DOI: 10.21886/2712-8156-2023-4-4-60-68.

Контактное лицо: Надежда Юрьевна Тихомирова, tihomirovum@rambler.ru.

FEATURES OF CHANGES IN THE HEART, BLOOD VESSELS AND INTERNAL ORGANS IN MEN WITH HYPERTENSION, DEPENDING ON THE VALUE OF THE BODY MASS INDEX

N.Yu. Tikhomirova, L.N. Eliseeva, O.I. Zhdamarova, I.G. Malkhasyan

Kuban State Medical University, Krasnodar, Russia

Objective: study of the features of changes in the heart, blood vessels and internal organs (liver and kidneys) in men with hypertension, depending on the BMI value. **Materials and methods:** 194 men aged 25 to 63 with hypertension were examined. All the examined patients were divided into 3 groups depending on the BMI value. All patients included in the study were determined by serum creatinine (calculated by GFR), glucose, aspartate aminotransferase, alanine aminotransferase, lipid spectrum, uric acid. In addition, echocardiography, ultrasound of the kidneys with measurement of arterial and venous blood flow through the main vessels of the kidneys, ultrasound of the liver were performed. In the future, the groups were

compared with each other according to the studied laboratory and instrumental data. **Results:** as the BMI values increased, the indicators of alanine aminotransferase, IFDS, RWT LV, MMLV, IMLV, the size of the right lobe of the liver, the incidence of hepatosteatosis significantly increased. Adherence to antihypertensive therapy in the selected groups ranged from 18,9 to 20,5%. Bilateral disorders of outflow through the renal veins were 1,8 times more common among people with normal BMI compared with obesity ($p < 0.05$). **Conclusion:** among the examined young men with hypertension, there are features of an unfavorable «cardiological» profile and low adherence to antihypertensive therapy, which, as the age and length of the disease increases, is associated with a high risk of developing associated clinical conditions in the future. In male patients with hypertension and obesity, the incidence of hepatosteatosis is 100%, having an additional adverse effect on cardiovascular risk. The revealed features of renal venous blood flow among patients with hypertension deserve further investigation.

Keywords: body mass index, hepatosteatosis, hypertension, non-alcoholic fatty liver disease, atherosclerosis, cardiovascular risk.

For citation: Tikhomirova N.Yu., Eliseeva L.N., Zhdamarova O.I., Malkhasyan I.G. Features of changes in the heart, blood vessels and internal organs in men with hypertension, depending on the value of the body mass index. *South Russian Journal of Therapeutic Practice*. 2023;4(4):60-68. DOI: 10.21886/2712-8156-2023-4-4-60-68.

Corresponding author: Nadezhda Y. Tikhomirova, tikhomirovum@rambler.ru.

Введение

В настоящее время лидирующее место среди причин смертности в развитых и многих развивающихся странах занимают сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ). Их профилактика и лечение являются актуальной проблемой современной медицины. Показано, что ключевую роль в развитии факторов риска ССЗ (дислипидемии, артериальной гипертензии (АГ), нарушений углеводного обмена) играет абдоминальное ожирение [1], являющееся фактором риска развития сахарного диабета 2 типа (СД-2) и ССЗ.

По данным метаанализа, наличие ожирения в 3,5 раза повышало риск развития неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП) [2]. НАЖБП является мультифакторным заболеванием, характеризующимся поражением печени различной степени тяжести, изменением метаболических параметров и повышением риска сердечно-сосудистых осложнений. Выделяют следующие клинические формы: жировой гепатоз, неалкогольный стеатогепатит (НАСГ), цирроз печени (ЦП). Диагноз «НАЖБП» верифицируется по результатам ультразвукового исследования (УЗИ) печени при наличии стеатоза печени [3]. Стеатоз является начальной стадией, за которой следует НАСГ, являющийся прогрессирующей формой НАЖБП, ассоциирующейся с осложнениями со стороны сердечно-сосудистой системы и печени (трансформация в цирроз или гепатоцеллюлярную карциному) [4]. Повышение сердечно-сосудистой смертности, ассоциированное с НАЖБП, превалирует в мужской популяции.

По результатам исследования DIREG 2, охватившего 50 145 человек, признаки НАЖБП выявлены у 24,4%, при этом абдоминальное ожирение имели 67,2% обследованных, а индекс массы тела, превышающий 27 кг/м^2 , — 80,5% [5].

Дислипидемия является ведущим фактором риска развития заболеваний сердечно-сосудистой системы. Особенностью дислипидемии при

НАЖБП является повышение уровня триглицеридов (ТГ) и уменьшением липопротеинов высокой плотности (ЛПВП). В клинических наблюдениях при НАЖБП отмечена избыточная выработка медиаторов воспаления с повреждением внутренней стенки артерий, что также является независимым фактором развития атеросклероза [6]. Выраженность НАЖБП и наличие атеросклероза сосудов, а также гистологические изменения печени и эндотелиальная дисфункция взаимосвязаны между собой [7,8,9]. Атеросклеротические бляшки достоверно чаще встречаются у пациентов с наличием НАЖБП по сравнению с теми, у кого не отмечалось признаков НАЖБП (57,8% vs. 37,5%, $p < 0,001$) [10].

Наличие НАЖБП сопровождается развитием гипертрофии левого желудочка, диастолической дисфункции и дилатации камер сердца [11]. Степень тяжести поражения печени напрямую коррелирует с тяжестью структурно-функциональных нарушений сердца [12,13].

Несмотря на накопленные данные о неблагоприятном влиянии на сердечно-сосудистую систему гепатостеатоза, наличие данного состояния не отражено в качестве фактора сердечно-сосудистого риска в национальных клинических рекомендациях «Артериальная гипертензия у взрослых» 2021 г.

Цель исследования — изучить особенности изменений со стороны сердца, сосудов и внутренних органов (печени и почек) у мужчин с гипертонической болезнью в зависимости от величины ИМТ.

Материалы и методы

Были обследованы 194 мужчины с гипертонической болезнью. Все обследованные в зависимости от величины ИМТ разделены на 3 группы: I группа — с нормальной массой тела (ИМТ — 20–

Характеристика пациентов, включённых в исследование

	I группа (ИМТ 20–24,9кг/м²) (n=44)	II группа (ИМТ 25–29,9кг/м²) (n=74)	III группа (ИМТ≥30кг/м²) (n=76)
Возраст, лет	38,5±9,14	38,23±8,69	39,1±7,05
ИМТ, кг/м ²	24,03±1,6	27,9±1,15*	33,86±3,9 ^{II}
Глюкоза, ммоль/л	5,4±0,48	5,57±1,2	5,6±0,79
Общий холестерин, ммоль/л	5,7±1,06	5,67±1,13	5,94±1,37
ЛПНП, ммоль/л	3,88±0,95	3,8±0,97	3,87±1,08
ЛПВП, ммоль/л	1,25±0,2	1,23±0,18	1,17±0,31
Триглицериды, ммоль/л	1,58±0,9	1,79±0,87	2,26±1,35 ^{II}
АЛТ, Ед/л	29,65±17,47	37,29±19,78*	49,25±36,18 ^{II}
АСТ, ммоль/л	26,65±7,8	28,74±11,9	33,37±17,7 ^{II}
Мочевая кислота, мкмоль/л	360,06±62,4	388,8±82,58	434,2±94,94 ^{II}
Креатинин, мкмоль/л	92,69±6,97	92,37±16,98	92,27±11,9
СКФ, мл/мин./1,73 м ²	90,1±8,2	92,6±15,5	91,4±15,8
КДР,мм	47,4±3,12	49,3±2,79	50,42±3,13
иКДР, см/м ²	2,45±0,17	2,35±0,16*	2,22±0,18 ^{II}
ОТСлж	0,404±0,04	0,418±0,04*	0,43±0,04 ^{II}
ММЛЖ, г	188,4±42,3	224,2±44,2*	250,09±53,8 ^{II}
иММЛЖ, г/м ²	97,03±20,47	106,59±19,97*	109,77±21,34 ^{II}
Печень, мм	145±13,13	158,8±13,5*	171,5±14,78 ^{II}
Гепатостеатоз, %	34,1%	75,7%*	100% ^{II}
АСБ сонных артерий, %	27,3%	16,2%	17,1%
АГТ,%	20,5%	18,9%	19,7%

Примечание: p<0,05; * — при сравнении групп I и II; ^{II} — при сравнении групп II и III; ^{III} — при сравнении групп I и III.

24,9 кг/м², n=44), II группа — с избыточной массой тела (ИМТ — 25–29,9 кг/м², n=74), III группа — с ожирением (ИМТ ≥30,0 кг/м², n=76).

Критериями включения являлись наличие информированного согласия на участие, мужской пол, наличие артериальной гипертензии. Критериями исключения являлись отказ от участия, наличие симптоматической АГ, сахарного диабета, хронической сердечной недостаточности, установленного диагноза вирусного гепатита. При установлении диагноза АГ опирались на национальные клинические рекомендации по диагностике данного состояния [14].

Всем включённым в исследование пациентам проведен диохимический анализ крови (креатинин, глюкоза, аспартатаминотрансфераза (АСТ), аланинаминотрансфераза (АЛТ), липидный спектр, мочевая кислота). Скорость клубочковой

фильтрации (СКФ) проводили при помощи наиболее актуальной в настоящее время формулы по СКD-EPI.

Для проведения ультразвукового исследования сердца использовался аппарат «PHILIPS» HD 11 XE по стандартному протоколу. Вычисляли массу миокарда левого желудочка (ММЛЖ) при помощи аппарата. При интерпретации полученных значений как гипертрофии левого желудочка (ГЛЖ) опирались на национальные клинические рекомендации по диагностике данного состояния. Расчет относительной толщины стенок (ОТС) ЛЖ проводился по общепринятой формуле. Тип геометрии ЛЖ выполняли по классификации A. Ganau (1992) [15,16,17].

Ультразвуковое исследование почек, а также почечных сосудов также выполнено на аппарате «PHILIPS» HD 11 XE: вначале проводилось скри-

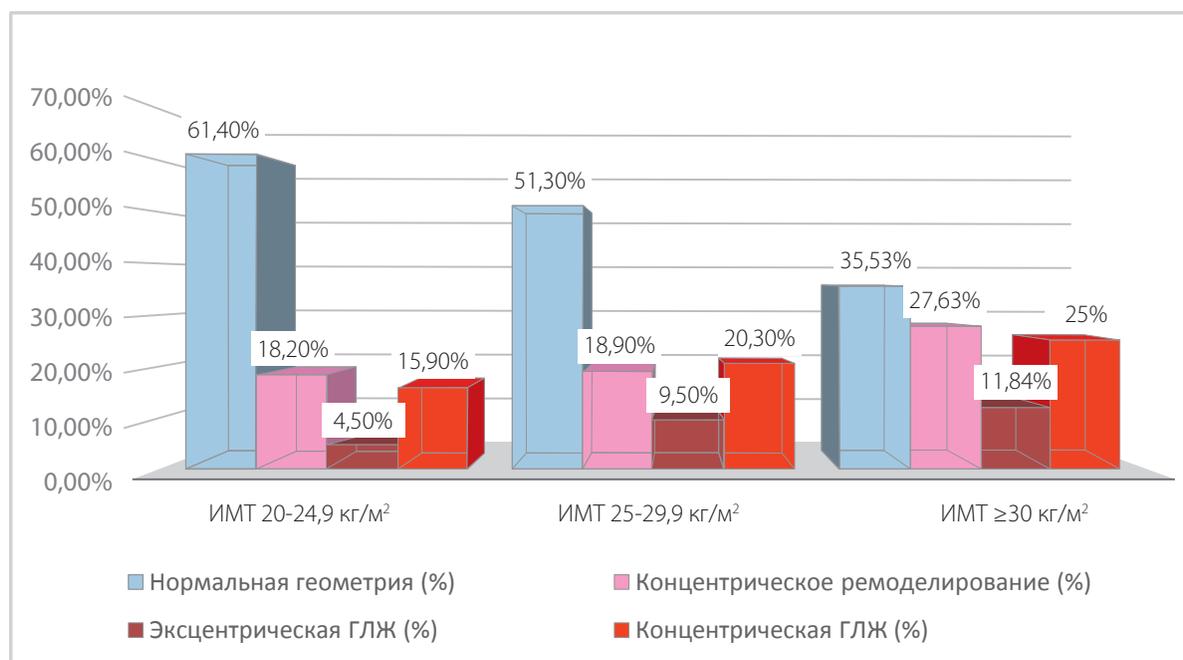


Рисунок 1. Типы геометрии ЛЖ в зависимости от ИМТ.

нинговое исследование для выявления аномалий строения, урологических проблем, затем приступали к изучению ренального кровотока. При исследовании почечного кровотока измеряли максимальную и минимальную скорость в магистральной почечной артерии и вене, индексы резистентности. Оценка нарушений почечного венозного кровотока проводилась по авторской методике, согласно которой при $\Delta V_{\text{вен}} \geq 21$ см/с расценивалось как нарушение¹.

Кроме ЭХОКГ и ультразвукового исследования почек и почечного кровотока всем обследованным выполнено ультразвуковое исследование печени.

Статистическая обработка данных, полученных в исследовании, осуществлялась с помощью программы AtteStat. Для сравнения групп использовали критерий Стьюдента для данных, представленных в виде $M \pm SD$. При сравнении качественных данных, представленных в виде %, использовали точный критерий Фишера. В качестве порогового значения статистической значимости считали при $p < 0,05$.

Результаты

Характеристика пациентов в группах представлена в таблице 1.

1 Пат. 2373856 РФ, МКИ А61 В8/06 Способ оценки венозного кровотока по магистральным почечным венам / Л.Н.Елисеева, О.И.Ждамарова, А.Г.Тонян. - №2008132282/14; Заявл.4.08.2008; Опубл.27.11.2009, Бюл. №9.- 3с.

Контингент обследованных представлен преимущественно молодыми людьми: средний возраст в I группе составил $38,5 \pm 9,14$ лет, во II группе — $38,23 \pm 8,69$ лет, а в III группе — $39,1 \pm 7,05$ лет, $p > 0,05$. Приверженность к приему антигипертензивной терапии была низкой (от 19,7 до 20,5%) и статистически достоверно не различалась между группами.

Достоверных различий между группами по уровню глюкозы, общего холестерина, ЛПНП, ЛПВП, креатинина, СКФ, КДР отмечено не было, однако отмечено, что в группе с ожирением средний уровень глюкозы составил $5,6 \pm 0,79$ ммоль/л, средний уровень общего холестерина во всех группах превысил 4,9 ммоль/л, а ЛПНП превысил 3 ммоль/л. По мере увеличения массы тела возрастали и концентрации триглицеридов ($1,58 \pm 0,9$ ммоль/л vs $1,79 \pm 0,87$ ммоль/л vs $2,26 \pm 1,35$ ммоль/л) и мочевой кислоты ($360,06 \pm 62,4$ мкмоль/л vs $388,8 \pm 82,58$ мкмоль/л vs $434,2 \pm 94,94$ мкмоль/л). Так, достоверные различия ($p < 0,05$), по данным показателям, выявлены между группами II и III, а также группой I и III.

Выявлены достоверные различия между группами по уровню АЛТ ($p < 0,05$). В соответствии с реактивами нашей лаборатории уровень АЛТ у мужчин не должен превышать 37 Ед/л. Наблюдался рост уровня данного показателя от I группы к III группе, причем среднее его значение в III группе выходит за границы референтного интервала. По уровню АСТ также отмечено нарастание данного показателя от I группы

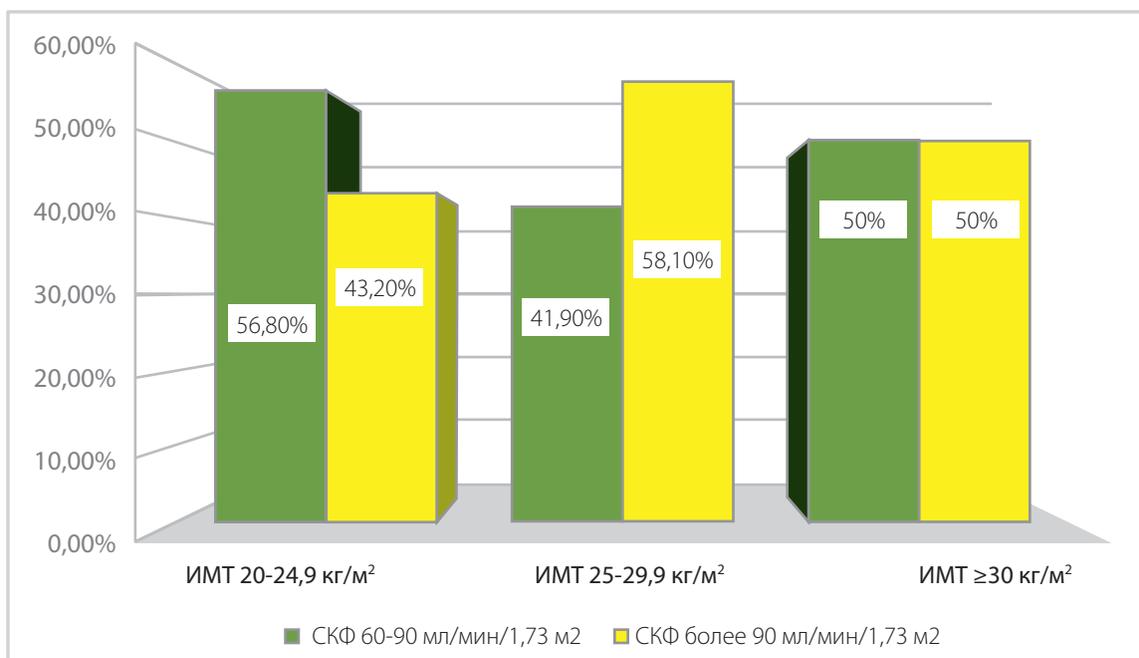


Рисунок 2. Показатели СКФ в зависимости от ИМТ.

к III группе, получены достоверные различия между группами I и III ($p < 0,05$). В соответствии с реактивами нашей лаборатории уровень АСТ у мужчин не должен превышать 41 Ед/л.

Выявлены достоверные различия между группами по величине косого размера правой доли печени ($p < 0,05$). В норме косой сагиттальный размер правой доли составляет до 15 см. Наблюдался рост данного показателя от I группы к III группе, причём среднее его значение в группах II и III выходит за границы нормы.

Частота встречаемости гепатостеатоза по мере повышения ИМТ достоверно ($p < 0,05$) возрастала: от 34,1% в группе с нормальным ИМТ до 100% в группе с ожирением.

Значимые различия ($p < 0,05$) отмечаются при сравнении групп по эхокардиографическим параметрам. По мере нарастания ИМТ достоверно возрастают показатели ММЛЖ ($188,4 \pm 42,3$ г vs $224,2 \pm 44,2$ г vs $250,09 \pm 53,8$ г, $p < 0,05$), иММЛЖ ($97,03 \pm 20,47$ г/м² vs $106,59 \pm 19,97$ г/м² vs $109,77 \pm 21,34$ г/м², $p < 0,05$), ОТС ЛЖ ($0,404 \pm 0,04$ vs $0,418 \pm 0,04$ vs $0,43 \pm 0,04$, $p < 0,05$), а показатели иКДР, наоборот, снижаются ($2,45 \pm 0,17$ см/м² vs $2,35 \pm 0,16$ см/м² vs $2,22 \pm 0,18$ см/м², $p < 0,05$).

При изучении показателей, отражающих тип геометрии ЛЖ (результаты представлены на рисунке 1), было обнаружено, что во всех трёх группах преобладающим типом являлась нормальная геометрия, однако она в 1,7 раза ($p < 0,05$) чаще встречалась в I группе по сравнению с III группой. По мере нарастания ИМТ возрастала частота встречаемости концентри-

ческой гипертрофии ЛЖ (15,9% vs 20,3% vs 25%, $p > 0,05$).

Достоверных различий по величине креатинина и СКФ между группами выявлено не было (рисунок 2). Однако, доля лиц с СКФ 60-90 мл/мин/1,73 м² в I группе по сравнению с группами II и III была самой высокой (56,8% vs 41,9% vs 50%, $p > 0,05$).

При сравнении показателей, характеризующих почечный артериальный кровоток в правой почке, были получены достоверные различия между группами. Наибольшие значения показателей почечного артериального кровотока отмечались в группе лиц с нормальной массой тела и снижались по мере увеличения показателя ИМТ ($V_a \text{ max ПП } 75,39 \pm 13,1$ см/с vs $69,7 \pm 10,64$ см/с vs $66,64 \pm 11,5$ см/с, $p < 0,05$; $V_a \text{ min ПП } 26,37 \pm 4,8$ см/с vs $24,34 \pm 4,5$ см/с vs $22,88 \pm 4,03$ см/с, $p < 0,05$).

При сравнении почечного артериального кровотока в левой почке достоверные различия получены при сравнении лиц с нормальной массой тела и ожирением по показателям $V_a \text{ max}$ и $V_a \text{ min}$ ($V_a \text{ max ЛП } 74,18 \pm 12,6$ см/с vs $68,95 \pm 12,08$ см/с, $p < 0,05$; $V_a \text{ min ЛП } 25,3 \pm 4,38$ см/с vs $23,36 \pm 4,2$ см/с, $p < 0,05$), а по показателю $V_a \text{ min}$ — ещё и между группами с избыточной массой тела и ожирением ($V_a \text{ min ЛП } 24,6 \pm 4,48$ см/с vs $23,36 \pm 4,2$ см/с, $p < 0,05$).

Показатели почечного венозного кровотока также имели различия при изменении величины ИМТ. При сравнении группы с нормальной массой тела и ожирением ($V_{\text{ven}} \text{ min ПП}$

Характеристика показателей артериального и венозного почечного кровотока
среди обследованных

	I группа (ИМТ 20–24,9 кг/м ²) (n=44)	II группа (ИМТ 25–29,9 кг/м ²) (n=74)	III группа 3 (ИМТ ≥30 кг/м ²) (n=76)
V _a max ПП, см/с	75,39±13,1	69,7±10,64*	66,64±11,5 ^П
V _a min ПП, см/с	26,37±4,8	24,34±4,5*	22,88±4,03 ^П
RI ПП	0,65±0,025	0,65±0,027	0,66±0,02
V _{ven} max ПП, см/с	30,32±6,26	30,1±6,67	30,89±6,9
V _{ven} min ПП, см/с	8,7±7,8	9,2±8	11,99±8,66 ^П
V _{ven} ПП, см/с	21,6±6,5	20,95±7,2	18,9±7,66 ^П
V _a max ЛП, см/с	74,18±12,6	72,04±11,96	68,95±12,08 ^П
V _a min ЛП, см/с	25,3±4,38	24,6±4,48	23,36±4,2 ^П
RI ЛП	0,659±0,02	0,659±0,02	0,66±0,02
V _{ven} max ЛП, см/с	32,48±9,04	31,68±8,46	32,58±9
V _{ven} min ЛП, см/с	6,6±6,74	8,3±8,4	11,2±10,39 ^П
V _{ven} ЛП, см/с	25,86±8,85	23,36±8,36	21,34±8,8
V _{ven} ≤20 см/с с двух сторон, (%)	13,6%	27%*	44,7% ^П
V _{ven} >20 см/с одностороннее, (%)	18,2%	18,9%	17,1%
V _{ven} >20 см/с с двух сторон, (%)	68,2%	54,1%	38,2% ^П

Примечание: p<0,05, * — при сравнении групп I и II; ^П — при сравнении групп II и III; ^П — при сравнении групп I и III.

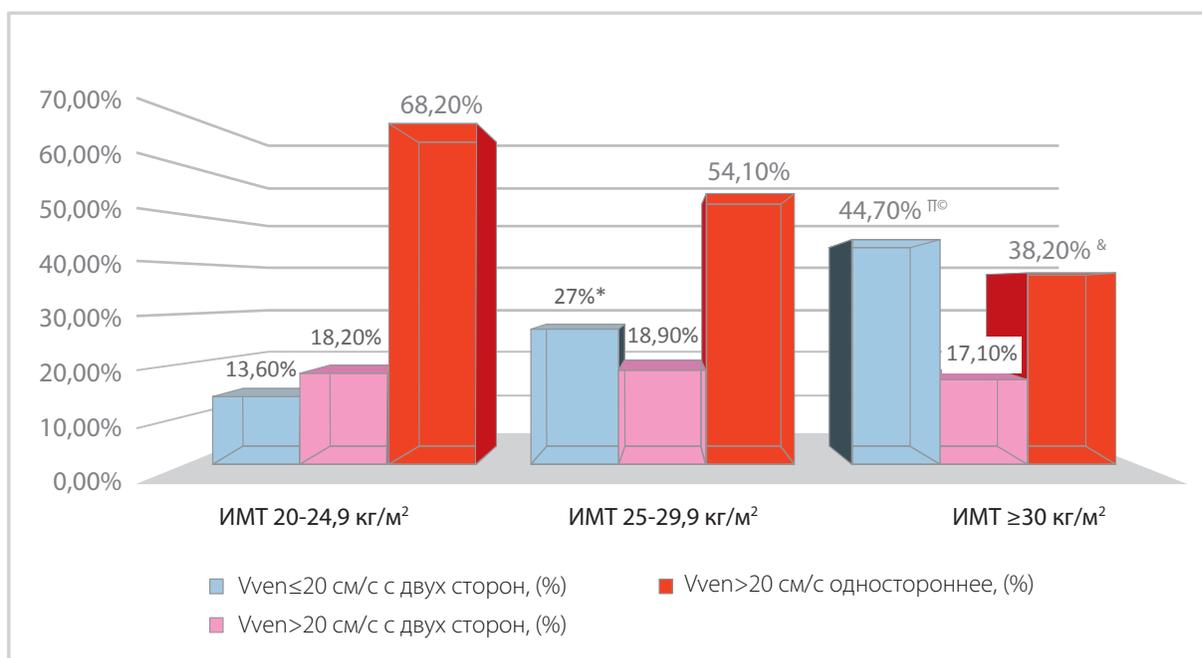


Рисунок 3. Типы нарушений почечного венозного кровотока в зависимости от ИМТ.

Примечание: p<0,05 * — между I группой (ИМТ — 20–24,9 кг/м²) и II группой (ИМТ — 25–29,9 кг/м²) с V_{ven} ≤ 20 см/с с двух сторон; p<0,05 ^П — между II группой (ИМТ — 20–24,9 кг/м²) и III группой (ИМТ — 25–29,9 кг/м²) с V_{ven} ≤ 20 см/с с двух сторон; p<0,05^П — между I группой (ИМТ — 20–24,9 кг/м²) и III группой (ИМТ — 25–29,9 кг/м²) с V_{ven} ≤ 20 см/с с двух сторон; p<0,05^П — между I группой (ИМТ — 20–24,9 кг/м²) и III группой (ИМТ — 25–29,9 кг/м²) с V_{ven} > 20 см/с с двух сторон.

8,7±7,8 см/с vs 11,99±8,66 см/с, $p<0,05$; $V_{\text{ven}} \text{ min}$ ЛП 6,6±6,74 см/с vs 11,2±10,39 см/с, $p<0,05$; $\Delta V_{\text{ven}} \text{ ПП}$ 21,6±6,5 см/с vs 18,9±7,66 см/с, $p<0,05$) и при сравнении группы с избыточной массой тела и ожирением ($V_{\text{ven}} \text{ min}$ ПП 9,2±8 см/с vs 11,99±8,66 см/с, $p<0,05$; $V_{\text{ven}} \text{ min}$ ЛП 8,3±8,4 см/с vs 11,2±10,39 см/с, $p<0,05$; $\Delta V_{\text{ven}} \text{ ПП}$ 20,95±7,2 см/с vs 18,9±7,66 см/с, $p<0,05$) были получены достоверные различия показателей, характеризующих почечный венозный кровоток. Так лица с нормальной массой тела имели меньшие значения показателя $V_{\text{ven}} \text{ min}$ ПП и ЛП и большие $\Delta V_{\text{ven}} \text{ ПП}$.

При анализе показателей почечного венозного кровотока в аспекте нарушений оттока по почечным венам (рис. 3) оказалось, что среди пациентов с ожирением в сравнении с группой с избыточной и нормальной массой тела достоверно чаще встречался нормальный двухсторонний отток по почечным венам (44,7% vs 27% vs 13,6%, $p<0,05$). Достоверных различий по одностороннему нарушению оттока по почечным венам между группами получено не было. В отношении двухсторонних нарушений оттока по почечным венам достоверные различия обнаружены только между группой с нормальной массой тела и ожирением (68,2% vs 38,2%, $p<0,05$).

Обсуждение

Согласно клинических рекомендаций «Артериальная гипертензия у взрослых» 2021 г., среди факторов, определяющих сердечно-сосудистый риск и стадию заболевания у пациентов с АГ, представлены уровень общего холестерина >4,9 ммоль/л, ЛПНП >3,0 ммоль/л, ЛПВП (для мужчин) <1,0 ммоль/л, триглицеридов >1,7 ммоль/л, глюкозы плазмы натощак 5,6–6,9 ммоль/л, мочевой кислоты ≥ 420 мкмоль/л (для мужчин) [14]. В соответствии с данной информацией все пациенты молодого возраста с гипертензивной болезнью вне зависимости от величины ИМТ имеют превышение целевых показателей по уровням общего холестерина, ЛПНП, пациенты с избыточной массой тела и ожирением дополнительно — по уровню триглицеридов, а пациенты с ожирением дополнительно — по уровням мочевой кислоты и глюкозы. Полученные данные о проатерогенном сывороточном липидном профиле у мужчин с ожирением согласуются с подобными изменениями у пациентов с абдоминальным ожирением и различными формами неалкогольной жировой болезни печени [18].

Целевым уровнем триглицеридов, согласно клиническим рекомендациям «Артери-

альная гипертензия у взрослых» 2021 г., является <1,7 ммоль/л, а мочевой кислоты — <420 мкмоль/л (для мужчин). Данные изменения могут свидетельствовать об увеличении темпов старения мужчин, проявляющимся в том числе нарушениями липидного обмена, и диктует необходимость целенаправленной диагностики этих изменений для проведения корректирующей терапии [19].

Среди наших обследованных при увеличении ИМТ отмечалось нарастание концентрации печёночных трансаминаз, что ассоциировалось с тем, что доля лиц с гепатостеатозом в группе лиц с ожирением составила 100%. По данным других исследователей, повышение активности трансаминаз печени отмечается чаще у обследованных с НАСГ, однако нормальные показатели трансаминаз (45% обследованных) не исключают вероятность существования фиброзных изменений в печени [20].

По мере увеличения значений ИМТ увеличивались ОТС ЛЖ, ММЛЖ, ИММЛЖ. Согласно исследованию, посвящённому изучению особенностей неалкогольной жировой болезни печени у кардиологических больных с избыточной массой тела и ожирением было установлено, что ИММЛЖ, объём левого предсердия, а также толщина комплекса интима-медиа коррелируют с прогрессированием патологических изменений в паренхиме печени [21]. Примечательно, что пациенты, включённые в данное исследование [22], были значительно старше нашей группы обследованных (средний возраст мужчин, включённых в исследование, составил $61,2 \pm 1,7$ года).

В последние годы повышение давления в венозной системе почек рассматривают в качестве ключевого механизма в возникновении и прогрессировании повреждения почек [22,23,24,25]. Полученные в нашем исследовании данные о высокой распространённости нарушений почечного венозного кровотока среди пациентов с гипертензивной болезнью и нормальной массой тела (68,2%), вероятно, обусловлены дисплазией соединительной ткани, признаки которой чаще встречаются у лиц с нормальной массой тела. Полученные результаты заслуживают дальнейшего исследования.

Заключение

Несмотря на молодой возраст, среди обследованного нами контингента пациентов с артериальной гипертензией уже отмечаются черты неблагоприятного «кардиологического» профиля (высокий уровень общего холестерина, ЛПНП, триглицеридов, мочевой кислоты, пока-

зателей ЭХОКГ) и низкая приверженность к приему антигипертензивной терапии, что по мере увеличения возраста и стажа заболевания ассоциируется с высоким риском развития ассоциированных клинических состояний в будущем. У пациентов мужского пола с гипертонической болезнью и ожирением частота встречаемости гепатостеатоза составляет 100%, оказывая дополнительно неблагоприятное влияние на сердечно-сосудистый риск. Среди лиц мужского пола с гипертонической болезнью и нормальной

массой тела в 1,8 раза чаще в сравнении с лицами мужского пола с гипертонической болезнью и ожирением встречались двухсторонние нарушения почечного венозного оттока, что заслуживает дальнейшего изучения в последующих работах.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Matsuzawa Y, Funahashi T, Kihara S, Shimomura I. Adiponectin and metabolic syndrome. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2004;24(1):29-33. DOI: 10.1161/01.ATV.0000099786.99623.EF
2. Li L, Liu DW, Yan HY, Wang ZY, Zhao SH, Wang B. Obesity is an independent risk factor for non-alcoholic fatty liver disease: evidence from a meta-analysis of 21 cohort studies. *Obes Rev.* 2016;17(6):510-9. DOI: 10.1111/obr.12407
3. Carr RM, Oranu A, Khungar V. Nonalcoholic Fatty Liver Disease: Pathophysiology and Management. *Gastroenterol Clin North Am.* 2016;45(4):639-652. DOI: 10.1016/j.gtc.2016.07.003
4. European Association for the Study of the Liver (EASL); European Association for the Study of Diabetes (EASD); European Association for the Study of Obesity (EASO). EASL-EASD-EASO Clinical Practice Guidelines for the management of non-alcoholic fatty liver disease. *J Hepatol.* 2016;64(6):1388-402. DOI: 10.1016/j.jhep.2015.11.004
5. Ивашкин В.Т., Драпкина О.М., Маев И.В., Трухманов А.С., Блинов Д.В., Пальгова Л.К., и др. Распространенность неалкогольной жировой болезни печени у пациентов амбулаторно-поликлинической практики в Российской Федерации: результаты исследования DIREG 2. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2015;25 (6):31-41. eLIBRARY ID: 25631462; EDN: VOXFQP
6. Литовский И.А., Гордиенко А.В., Смирнов А.А. Гипертоническая болезнь и атеросклероз: вопросы патогенеза, диагностики, лечения. Санкт-Петербург: ВМА; 2012. eLIBRARY ID: 19562355; EDN QMCDYR.
7. Денисов Н.Л., Гриневич В.Б., Чернецова Е.В., Кравчук Ю.А., Ивашкин К.В. Роль неалкогольной жировой болезни печени в формировании атеросклеротического поражения сосудистой стенки у пациентов с абдоминальным ожирением. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2017;27(1):62-71. DOI: 10.22416/1382-4376-2017-27-1-62-71
8. Fracanzani AL, Tiraboschi S, Pisano G, Consonni D, Baragetti A, Bertelli C, et al. Progression of carotid vascular damage and cardiovascular events in non-alcoholic fatty liver disease patients compared to the general population during 10 years of follow-up. *Atherosclerosis.* 2016;246:208-13. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2016.01.016
9. Zhang QQ, Lu LG. Nonalcoholic Fatty Liver Disease: Dyslipidemia, Risk for Cardiovascular Complications, and Treatment Strategy. *J Clin Transl Hepatol.* 2015;3(1):78-84. DOI: 10.14218/JCTH.2014.00037
10. Bhatia L, Scorletti E, Curzen N, Clough GF, Calder PC, Byrne CD. Improvement in non-alcoholic fatty liver disease severity is associated with a reduction in carotid intima-media thickness progression. *Atherosclerosis.* 2016;246:13-20. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2015.12.028
11. Lin YC, Lo HM, Chen JD. Sonographic fatty liver, overweight and ischemic heart disease. *World J Gastroenterol.* 2005;11(31):4838-42. DOI: 10.3748/wjg.v11.i31.4838
12. Lee MK, Park HJ, Jeon WS, Park SE, Park CY, Lee WY, et al. Higher association of coronary artery calcification with non-alcoholic fatty liver disease than with abdominal obesity in middle-aged Korean men: the Kangbuk Samsung Health Study. *Cardiovasc Diabetol.* 2015;14:88. DOI: 10.1186/s12933-015-0253-9
13. Jacobs K, Brouha S, Bettencourt R, Barrett-Connor E, Sirlin C, Loomba R. Association of Nonalcoholic Fatty Liver Disease With Visceral Adiposity but Not Coronary Artery Calcification in the Elderly. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2016;14(9):1337-1344.e3. DOI: 10.1016/j.cgh.2016.01.010
14. Кобалева Ж.Д., Конради А.О., Недогада С.В., Шляхта 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
15. Рабочая группа по лечению артериальной гипертензии Европейского общества кардиологов (ЕОК, ESC) и Европейского общества по артериальной гипертензии (ЕОАГ, ESH). 2018 ЕОК/ЕОАГ Рекомендации по лечению больных с артериальной гипертензией. Российский кардиологический журнал. 2018;(12):143-228. DOI: 10.15829/1560-4071-2018-12-143-228
16. Lang RM, Badano LP, Mor-Avi V, Afalalo J, Armstrong A, Ernande L, et al. Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults: an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *J Am Soc Echocardiogr.* 2015;28(1):1-39.e14. DOI: 10.1016/j.echo.2014.10.003
17. Беленков Ю.Н. Ремоделирование левого желудочка: комплексный подход. Журнал сердечная недостаточность. 2002;3(14):161-163. eLIBRARY ID: 21850757; EDN SKEEBH.
18. Денисов Н.Л., Гриневич В.Б., Чернецова Е.В., Корноухова Л.А., Вострикова Е.Б., Чуприна С.В., и др. Современные концепции патогенеза атеросклеротического поражения сосудистой стенки у пациентов с абдоминальным ожирением и различными формами неалкогольной жировой болезни печени. Вестник Национального медико-хирургического центра им. Н.И. Пирогова. 2017;12(1):57-62. eLIBRARY ID: 28860558; EDN YHOLIP.
19. Федорцев В.Н., Загарских Е.Ю., Прощай Г.А., Василенко В.С. Изменения липидного обмена у мужчин молодого и среднего возраста, характерные для преждевременного старения. Медицина: теория и практика. 2022;7(3):3-8. DOI 10.56871/9225.2022.77.60.001
20. Денисов Н.Л., Гриневич В.Б., Чернецова Е.В., Корноухова Л.А., Кравчук Ю.А., Парцерняк С.А. и др. Неалкогольная жировая болезнь печени как новая компонента метаболического синдрома в свете современных методов диагностики. Вестник Северо-Западного государственного

- медицинского университета. 2017;9(1):34-41. eLIBRARY ID: 29024970; EDN YLDZLZ.
21. Логачева И.В., Рязанова Т.А., Макарова В.Р., Сурнина О.В. Неалкогольная жировая болезнь печени у кардиологических больных с избыточной массой тела и ожирением. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2018;28(6):27-37. DOI: 10.22416/1382-4376-2018-28-6-27-37
22. Di Nicolò P. The dark side of the kidney in cardio-renal syndrome: renal venous hypertension and congestive kidney failure. *Heart Fail Rev*. 2018;23(2):291-302. DOI: 10.1007/s10741-018-9673-4
23. Deferrari G, Cipriani A, La Porta E. Renal dysfunction in cardiovascular diseases and its consequences. *J Nephrol*. 2021;34(1):137-153. DOI: 10.1007/s40620-020-00842-w
24. Husain-Syed F, Gröne HJ, Assmus B, Bauer P, Gall H, Seeger W, et al. Congestive nephropathy: a neglected entity? Proposal for diagnostic criteria and future perspectives. *ESC Heart Fail*. 2021;8(1):183-203. DOI: 10.1002/ehf2.13118
25. Ждамарова О.И., Елисеева Л.Н., Урбан П.И. Дополнительные эффекты диосмина в лечении артериальной гипертензии у пациентов с нарушением венозного кровотока почек. *Южно-Российский журнал терапевтической практики*. 2022;3(2):63-70. DOI: 10.21886/2712-8156-2022-3-2-63-70.

Информация об авторах

Тихомирова Надежда Юрьевна, к.м.н., доцент кафедры факультетской терапии, ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Краснодар, Россия. ORCID: 0000-0002-5031-6930. E-mail: tihomirovum@rambler.ru.

Елисеева Людмила Николаевна, д.м.н., профессор, зав. кафедрой факультетской терапии, ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Краснодар, Россия. ORCID: 0000-0002-5275-3261. E-mail: Yeliseyeva@mail.ru.

Ждамарова Ольга Ильинична, к.м.н., ст. лаборант кафедры факультетской терапии, ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Краснодар, Россия. E-mail: oijdamar@mail.ru.

Малхасян Ирма Гагиковна, к.м.н., доцент кафедры факультетской терапии, ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Краснодар, Россия. ORCID:0000-0001-5961-3184. E-mail: irma-malkhasyan@mail.ru.

Information about the authors

Tikhomirova Nadezhda Yurievna, PhD, Associate Professor of the Department of Faculty Therapy, Kuban State Medical University, Krasnodar, Russia. ORCID: 0000-0002-5031-6930. E-mail: tihomirovum@rambler.ru.

Eliseeva Lyudmila Nikolaevna, MD, Professor, Head of the Department of Faculty Therapy, Kuban State Medical University, Krasnodar, Russia. ORCID: 0000-0002-5275-3261. E-mail: Yeliseyeva@mail.ru.

Zhdamarova Olga Ilyinichna, PhD, Senior laboratory assistant of the Department of Faculty Therapy, Kuban State Medical University, Krasnodar, Russia. E-mail: oijdamar@mail.ru.

Malkhasyan Irma Gagikovna, PhD, Associate Professor of the Department of Faculty Therapy, Kuban State Medical University, Krasnodar, Russia. ORCID:0000-0001-5961-3184. E-mail: irma-malkhasyan@mail.ru.

Получено / Received: 01.11.2023

Принято к печати / Accepted: 03.11.2023

ОСОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ И ЖЁСТКОСТЬ АРТЕРИЙ У ПАЦИЕНТОВ С АНКИЛОЗИРУЮЩИМ СПОНДИЛИТОМ, ПЕРЕНЁСШИХ COVID-19

Л.Р. Богдалова, Н.М. Никитина, М.И. Юпатова, А. П. Ребров

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

Цель: оценить особенности развития и течения артериальной гипертензии (АГ) и изменения жёсткости сосудистой стенки у пациентов с анкилозирующим спондилитом (АС), перенёсших COVID-19. **Материалы и методы:** в исследование включены 60 пациентов с достоверным диагнозом «АС». В зависимости от наличия COVID-19 в анамнезе пациенты были разделены на две группы. Основную группу составили 30 пациентов с АС, которые перенесли COVID-19 различной степени тяжести в течение 12 предшествующих месяцев. В группу сравнения вошли 30 пациентов с АС, которые не имели лабораторно и клинически подтверждённой инфекции COVID-19 в течение последнего года. Проведён опрос пациентов по тяжести перенесённой коронавирусной инфекции и сохраняющимся симптомам в постковидный период. Активность АС оценивалась по индексам ASDAS (СРБ, BASDAI). Измеряли АД и исследовали параметры артериальной ригидности осциллографическим методом, оценивали результаты амбулаторного измерения АД. **Результаты:** в ранние сроки после COVID-19 у 6 (20%) пациентов имела место дестабилизация АД на амбулаторном этапе при домашнем измерении АД. Через 12 месяцев повышение АД сохранилось лишь у 2 (7%) пациентов, у остальных наблюдалась стабилизация АД с отменой антигипертензивных препаратов. Не выявлено взаимосвязей между уровнем АД, жёсткостью артерий и активностью АС. Отмечена слабая обратная взаимосвязь между тяжестью перенесённой коронавирусной инфекции и уровнем систолического АД, между возрастом и скоростью распространения пульсовой волны. Достоверных различий между систолическим и диастолическим АД, скоростью распространения пульсовой волны, индексом аугментации в аорте у пациентов с АС с перенесённой коронавирусной инфекцией и без неё не было выявлено. В основной группе зафиксирован 1 летальный исход вследствие развития острого инфаркта миокарда с подъемом ST через 6 месяцев после перенесённого COVID-19, а у пациентов группы сравнения неблагоприятные сердечно-сосудистые события не были зарегистрированы. **Заключение:** предполагалось, что у пациентов с АС, перенёсших COVID-19, чаще будет выявляться повышение АД, чем у не болевших COVID-19. Установлено, что в ранние сроки после COVID-19 (первые три месяца) возможно обратимое повышение АД без существенного изменения жесткости артерий. Однако в дальнейшем у пациентов с АС не выявлено существенных различий по частоте повышения АД, уровню АД, жёсткости артерий в зависимости от наличия в анамнезе COVID – 19.

Ключевые слова: анкилозирующий спондилит, коронавирусная инфекция, постковидный синдром, артериальная гипертензия, сердечно-сосудистый риск.

Для цитирования: Богдалова Л.Р., Никитина Н.М., Юпатова М.И., Ребров А. П. Особенности течения артериальной гипертензии и жёсткость артерий у пациентов с анкилозирующим спондилитом, перенёсших COVID-19. *Южно-Российский журнал терапевтической практики.* 2023;4(4):69-76. DOI: 10.21886/2712-8156-2023-4-4-69-76.

Контактное лицо: Лейла Рустемовна Богдалова, leylochka18-04@mail.ru.

FEATURES OF THE ARTERIAL HYPERTENSION COURSE AND ARTERIAL STIFFNESS IN PATIENTS WITH ANKYLOSING SPONDYLITIS WHO GET INFECTED COVID-19

L.R. Bogdalova, N.M. Nikitina, M.I. Yupatova, A.P. Rebrov

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

Objective: to evaluate the features of development and course of arterial hypertension (AH) and changes in vascular stiffness in patients with ankylosing spondylitis (AS) who underwent COVID-19. **Materials and methods:** 60 patients with a reliable diagnosis of AS were included in the study. Patients were divided into 2 groups depending on the presence of COVID - 19 in anamnesis. The main group consisted of 30 patients with AS who had suffered COVID-19 of varying severity

during the previous 12 months. The comparison group consisted of 30 patients with AS who had no laboratory and clinically confirmed COVID-19 infection within the last year. Patients were interviewed regarding the severity of their previous coronavirus infection and persisting symptoms in the post-COVID-19 period. AS activity was evaluated by ASDAS (CRB, BASDAI-index). BP measurement and study of arterial stiffness parameters by oscillographic method, evaluation of the results of ambulatory BP measurement were performed. **Results:** 6 (20%) patients had BP destabilization at the outpatient stage during home BP measurement early after COVID-19. After 12 months, BP elevation persisted in only 2 (7%) patients, the rest had BP stabilization with withdrawal of antihypertensive drugs. No correlation between BP level, arterial stiffness and AS activity was found. There was a weak inverse correlation between the severity of coronavirus infection and the level of systolic blood pressure, between age and pulse wave velocity. No significant differences in systolic, diastolic blood pressure, pulse wave velocity, aortic augmentation index were found in patients with AS with and without coronavirus infection. In the main group, 1 fatal outcome due to the development of acute ST-elevation myocardial infarction 6 months after COVID-19 was recorded, and no adverse cardiovascular events were registered among patients in the comparison group. **Conclusion:** it was hypothesized that patients with AS who underwent COVID-19 would be more likely to show BP elevation than those who did not undergo COVID-19. It was found that early after COVID-19 (first three months) a reversible increase in BP without significant changes in arterial stiffness is possible. However, no significant differences in the frequency of BP elevation, BP level, and arterial stiffness were found in patients with AS and COVID-19 or without COVID-19 in anamnesis.

Keywords: ankylosing spondylitis, coronavirus infection, post-CoVID-19 syndrome, arterial hypertension, cardiovascular risk.

For citation: Bogdalova L.R., Nikitina N.M., Yupatova M.I., Rebrov A.P. Features of the arterial hypertension course and arterial stiffness in patients with ankylosing spondylitis who get infected COVID-19. *South Russian Journal of Therapeutic Practice*. 2023;4(4):69-76. DOI: 10.21886/2712-8156-2023-4-4-69-76.

Corresponding author: Leyla R. Bogdalova, leylochka18-04@mail.ru.

Введение

Частота развития сердечно-сосудистых заболеваний у лиц, перенёсших COVID-19, выше, чем в общей популяции [1]. Основные факторы, способствующие развитию сердечно-сосудистых заболеваний при COVID-19, продолжают изучаться. Артериальная гипертензия (АГ) является основным фактором риска развития сердечно-сосудистых заболеваний, однако краткосрочное и долгосрочное влияние COVID-19 на течение АГ остается неясным.

Результаты некоторых исследований свидетельствуют об отсутствии повышения частоты развития АГ у лиц, перенёсших COVID-19 [2,3], данные других исследований — о повышении АД в ранние сроки (до 1 месяца) после перенесённой инфекции [4].

Имеются данные о повышении жёсткости центральных артерий у ранее здоровых молодых людей, перенёсших COVID-19, от лёгкой до умеренной степени тяжести по сравнению с лицами не болевшими COVID-19 [4]. Представляет интерес понимание влияния времени после перенесённой коронавирусной инфекции на развитие изменений жёсткости артерий и повышение уровня АД.

Недостаточное число работ посвящено изучению факторов сердечно-сосудистого риска у пациентов, перенёсших COVID-19, в отсроченный период времени (после 12 недель). Сохранение в этот период клинических проявлений со стороны различных органов и систем, возникших после инфекции, по определению ВОЗ, носит название постковидного синдрома [5]. Имеется до-

статочное количество публикаций, где описаны сердечно-сосудистые проявления постковидного синдрома (ПКС) в общей популяции [6–10], но существенно меньше исследований посвящено изучению особенностей постковидного синдрома у пациентов с ревматическими заболеваниями [11–13], к которым относится и анкилозирующий спондилит (АС).

АС ассоциируется с повышенным сердечно-сосудистым риском [14], однако особенности развития и течения АГ и состояния эластических свойств сосудистой стенки в постковидный период у пациентов с АС не изучались, что и обусловило интерес к данной проблеме.

Цель исследования — оценить особенности развития и течения АГ и изменения жёсткости сосудистой стенки у пациентов с АС, перенёсших COVID-19.

Материалы и методы

В исследование включены 60 пациентов с достоверным диагнозом «АС» (согласно модифицированным Нью-Йоркским критериям 1984 г.) [15] от 18 до 65 лет, находящихся на лечении в ревматологическом отделении ГУЗ «Областная клиническая больница» г. Саратова. Средний возраст обследованных лиц — $45,35 \pm 9,1$ лет, средняя продолжительность заболевания — $10,8 \pm 9,3$ лет. Преобладали пациенты с умеренной и высокой активностью АС. В зависимости от наличия COVID-19 в анамнезе пациенты были разделены на 2 группы. Основную группу составили

30 пациентов с АС, которые перенесли COVID-19 различной степени тяжести в течение 12 предшествующих месяцев. Диагноз «COVID-19» был верифицирован с помощью метода полимеразной цепной реакции с обратной транскрипцией для обнаружения РНК SARS CoV-2. У пациентов, перенёсших COVID-19, время с момента перенесённой инфекции составило от 12 до 52 недель. В группу сравнения вошли 30 пациентов с АС, которые не имели лабораторно и клинически подтвержденной инфекции COVID-19 в течение последнего года. Пациенты, перенёсшие и не перенёсшие COVID-19, были сопоставимы по полу, возрасту и особенностям течения АС.

Критериями исключения являлись другие ревматические заболевания, кроме АС, беременность, заболевания центральной и периферической нервной системы, ВИЧ, гепатит В, С, сепсис, туберкулез, иные хронические заболевания с тяжёлым течением и частыми обострениями (более 2 раз в год), возраст старше 65 лет, наличие в анамнезе ишемической болезни сердца.

Проводили опрос пациентов по тяжести перенесённой коронавирусной инфекции и сохраняющимся симптомам в течение 3, 6 и 12 месяцев после выздоровления с использованием самостоятельно разработанного опросника. На основании результатов опроса для дальнейшего анализа в основной группе были выделены подгруппа пациентов с АС и постковидным синдромом (25 пациентов), у 5 пациентов проявлений постковидного синдрома не выявлено.

На момент оценки в группе перенёсших COVID-19 шесть пациентов (20%) были вакцинированы различными вакцинами (3 — Гам-Ковид-Вак, 2 — Спутник Лайт, 1 — Ковивак). Данные по вакцинации в группе контроля не изучались.

Исследовали параметры общего анализа крови, скорость оседания эритроцитов (СОЭ), уровень С-реактивного белка (СРБ). Активность АС оценивалась по индексам ASDAS (СРБ (Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score с определением С-реактивного белка) [16], BASDAI (Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index)) [17]. Измерение АД и исследование параметров артериальной ригидности проводили осциллографическим методом с использованием артериографа TensioClinic, «Тензиомед» (Венгрия). Измеряли среднее систолическое АД (САД), диастолическое АД (ДАД), скорость распространения пульсовой волны в аорте (СПВА), пульсовое давление, частоту сердечных сокращений (ЧСС), индекс аугментации в аорте.

Наряду с этим оценивали результаты амбулаторного изменения АД пациентом дома (дневник амбулаторного контроля).

Участникам было дано указание воздерживаться от кофеина и любых безрецептурных лекарств в течение как минимум 12 часов, а также алкоголя и физических упражнений в течение как минимум 24 часов до проведения обследования.

После получения подробного устного и письменного объяснения протокола исследования участники предоставили информированное письменное согласие. Все процедуры были одобрены Этическим комитетом ФГБОУ ВО «Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского» Минздрава России.

Статистическая обработка данных проводилась с использованием программ Microsoft Excel, Statistica 10.0. Для проверки соответствия распределения признака нормальному распределению применяли методы Колмогорова-Смирнова и Шапиро-Уилка, нормальным считалось распределение при $p > 0,05$. Для описания нормально распределённых количественных признаков использовалось среднее значение признака и среднее квадратичное отклонение ($M \pm \delta$); для описания выборочного распределения признаков, отличающегося от нормального указывались медиана, верхний и нижний квартили — $Me [Q25; Q75]$. Взаимосвязи между двумя качественными показателями с нормальным распределением исследовали, рассчитывая коэффициент корреляции Пирсона. Взаимосвязи признаков с распределением, отличным от нормального, исследовали, рассчитывая непараметрический коэффициент Спирмена. Сравнение двух независимых групп количественных признаков с нормальным распределением осуществляли с использованием t -критерия Стьюдента. С целью сравнения двух независимых групп количественных показателей с ненормальным распределением использовали критерий Манна-Уитни.

Результаты

Клиническая характеристика обследованных пациентов с АС представлена в таблице 1.

Пациенты основной и группы сравнения были сопоставимы по полу, возрасту, длительности, активности заболевания, по основным факторам сердечно-сосудистого риска (артериальной гипертензии, курению, частоте встречаемости липидных нарушений, ожирения). Пациенты группы сравнения чаще получали НПВП в постоянном режиме, преобладали пациенты с отсутствием поражения органов-мишеней (I стадия АГ).

При анализе течения коронавирусной инфекции установлено, что 18 (60%) пациентов

Таблица 1

**Клиническая характеристика пациентов с анкилозирующим спондилитом
в зависимости от наличия в анамнезе COVID-19**

Показатель	Перенёвшие COVID-19 (n=30)	Не перенёвшие COVID-19 (n=30)	Достоверность различий, p
Пол (женский/мужской)	15/15 (50%/50%)	13/17 (43%/57%)	0,71
Средний возраст (M±δ), лет	44,7±10,1	45,9±8,02	0,6
Длительность заболевания, (Me, 25%-75%), лет	7 [4;14]	9 [5;16]	0,64
Активность АС:			
Низкая	3 (10%)	2 (7%)	0,68
Умеренная	16 (53%)	10 (33%)	0,12
Высокая	11 (37%)	18 (60%)	0,08
ASDAS (M±δ)	3,34±1,3	3,64±0,9	0,46
BASDAI (M±δ)	5,24±2,5	5,6±2,21	0,66
Базисная терапия:			
НПВП в постоянном режиме	13 (43%)	21 (70%)	0,03
ГИБП	9 (30%)	5 (17%)	0,23
Прием ГК	20 (67%)	14 (47%)	
Наличие в анамнезе артериальной гипертензии (АГ)	14 (46,6%)	17 (57%)	0,42
АГ в анамнезе:			
I стадия	4 (13,3%)	11 (37%)	0,03
II стадия	7 (23,3%)	3 (10%)	0,17
III стадия	3 (10%)	3 (10%)	1,0
Антигипертензивная терапия	13 (43%)	13 (43%)	1,0
Курение	10 (33%)	14 (47%)	0,27
Дислипидемия	7 (23%)	9 (30%)	0,54
Ожирение	12 (40%)	8 (27%)	0,29

Примечание: АС — анкилозирующий спондилит, ASDAS — Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score, BASDAI — the Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index, НПВП — нестероидные противовоспалительные препараты, ГИБП — генно-инженерные биологические препараты, АГ — артериальная гипертензия, ГК — глюкокортикоиды.

перенесли COVID-19 в лёгкой форме (без интерстициального поражения легких), 9 (30%) — в среднетяжёлой форме (объём поражения лёгких — КТ 1-2), 3 (10%) — в тяжёлой форме (объём поражения лёгких — КТ 3-4). У 3 (10%) пациентов отмечался «цитокиновый шторм», по поводу которого была проведена терапия генно-инженерными биологическими препаратами (ГИБП). У данных пациентов дестабилизации АД не отмечалось.

Дестабилизацию АД во время коронавирусной инфекции отметили 8 (27%) пациентов, через 3 месяца — 6 (20%) пациентов, через 6 месяцев — 6 (20%) пациентов (на амбулаторном этапе при домашнем измерении АД). Впервые отметили повышение АД после коронавирусной инфекции 3 пациента, у 2 из них повышение сохранялось в течение 6 месяцев с последующей

нормализацией АД. Через 12 месяцев повышение АД сохранилось лишь у 2 (7%) пациентов, у остальных наблюдалась стабилизация АД с отменой антигипертензивных препаратов.

Исходные результаты измерения АД и параметров артериальной ригидности в двух группах пациентов были сопоставимы (табл. 2).

Повышение САД, по данным инструментального обследования, отмечалось у 10 (33%) пациентов, перенёвших COVID-19, у 12 (40%) пациентов группы сравнения, ДАД — у 9 (30%) и 10 (33%) соответственно. Впервые выявленная АГ зарегистрирована у 4 (13%) и 3 (10%) больных соответственно (p=0,41).

Повышение СИВА более 10 м/с наблюдалось у 5 (17%) пациентов, перенёвших COVID-19, и у 3 (10%) пациентов группы сравнения.

Не выявлено взаимосвязи между уровнем АД,

Исходные показатели артериального давления и артериальной ригидности у пациентов с анкилозирующим спондилитом, перенёсших и не перенёсших COVID-19

Показатель	Перенёсшие COVID-19 (n=30)	Не перенёсшие COVID-19 (n=30)	Достоверность различий, p
Среднее САД, (медиана, 25–75%), мм рт. ст.	128 [123;138]	129 [123;137]	0,71
Среднее ДАД, (медиана, 25–75%), мм рт. ст.	77 [71;86]	77 [69;93]	0,9
Среднее пульсовое АД, (медиана, 25–75%), мм рт. ст.	53 [47;61]	52 [47;58]	0,55
СПВА (M±δ), м/с	8,34±1,42	8,06±2,24	0,31
Индекс аугментации в аорте (M±δ), %	25±11,3	24,8±16,57	0,46
Средняя ЧСС (M±δ)	70,4±18,67	74,9±12,8	0,93

Примечания: САД — систолическое АД, ДАД — диастолическое АД, СПВА — скорость пульсовой волны в аорте, ЧСС — частота сердечных сокращений

жесткостью артерий и активностью АС. Отмечена слабая обратная взаимосвязь ($r=-0,36$, $p<0,05$) между тяжестью перенесённой коронавирусной инфекции и уровнем САД, между возрастом и СПВА ($r=0,3$, $p=0,027$).

Достоверных различий по САД, ДАД, СПВА, индексом аугментации в аорте у пациентов с АС с перенесённой коронавирусной инфекции и без нее не выявлено (табл. 2).

Среди пациентов, перенёсших COVID-19, зафиксирован 1 летальный исход вследствие развития острого инфаркта миокарда с подъемом ST через 6 месяцев после перенесённого COVID-19, а среди пациентов группы сравнения неблагоприятные сердечно-сосудистые события не зарегистрированы.

У 25 (83%) перенёсших COVID-19 пациентов имелись проявления постковидного синдрома (ПКС). Наиболее часто встречались слабость (у 21 (70%) пациента), одышка — у 7 (23%), артралгии — у 17 (57%) больных. Лишь у 3 из 25 (12%) пациентов имелся 1 симптом ПКС, у остальных отмечено сочетание нескольких симптомов. У 5 (17%) пациентов симптомы ПКС отсутствовали. Не выявлено различий ни по одному из изучаемых показателей между пациентами с проявлениями ПКС и без него ($p > 0,05$ для всех показателей).

Обсуждение

АС — системное аутовоспалительное заболевание суставов и позвоночника, которое сопряжено с повышенным риском развития сердечно-сосудистой патологии [18–20]. Пер-

систирующее системное воспаление повышает риск сердечно-сосудистых заболеваний [21–24]. Провоспалительные цитокины (ФНО α , ИЛ1, ИЛ6) увеличивают жесткость сосудистой стенки и способствуют более раннему развитию атеросклероза [22,25].

Одним из факторов риска и самостоятельным сердечно-сосудистым заболеванием является АГ. По данным литературы, распространенность АГ у пациентов со спондилоартритами выше, чем в общей популяции [20,26].

Интерес к изучению влияния COVID-19 на состояние сердечно-сосудистой системы определил цель данного исследования, а именно изучение особенностей течения АГ и изменения жесткости артерий у пациентов с АС, перенёсших COVID-19. В доступной литературе мы не нашли сведений о влиянии COVID-19 на АД и жесткость артерий у пациентов с АС.

Полученные нами данные свидетельствуют о том, что в ранние сроки (первые три месяца) после COVID-19 возможно обратимое повышение АД без изменения жесткости артерий, что согласуется с данными других исследователей [27]. Вопреки нашей гипотезе, частота встречаемости повышенного АД, уровень АД, повышение жесткости артерий у пациентов с АС, перенёсших COVID-19, и у пациентов АС, которые не болели COVID-19, в последующем не отличались.

Учитывая растущее количество исследований, указывающих на повышенный риск сердечно-сосудистых заболеваний в общей популяции, связанных с COVID-19 [1,28], полученные нами результаты свидетельствуют о различных последствиях перенесённого COVID-19 у пациентов с разными хроническими заболеваниями. Отсутствие значимых изменений у пациентов

с АС, перенёсших и не перенёсших COVID-19, по уровню АД и артериальной ригидности при сопоставимых параметрах выраженности воспаления может быть связано как с уже существующим воспалением при АС, так с проводимой базисной терапией по поводу основного заболевания. При этом необходимо отметить, что среди пациентов, не болевших COVID-19, преобладали пациенты, получающие НПВП в постоянном режиме.

По результатам опросника 6 (20%) пациентов отмечали дестабилизацию АД через 3 месяца после перенесённого COVID-19, однако при измерении АД в стационарных условиях (6–12 месяцев после выздоровления) у всех пациентов отмечены нормальный уровень АД и нормальные показатели артериальной ригидности. Данные предыдущих исследований дают некоторое представление о факторах, которые могут способствовать временному повышению АД. Так, в исследовании S.M. Ratchford с соавт. показано, что на ранней стадии заболевания у молодых лиц общей популяции, перенёсших COVID-19, наблюдается вазоконстрикция [2], что наиболее вероятно связано с повышенной активностью симпатической нервной системы [29]. COVID-19 может провоцировать эндотелиальную дисфункцию сосудов внутренних органов (легких, сердца, почек и печени), способствуя тем самым индукции повреждения тканей органов [30].

Результаты исследований, в которых участвовали лица, находящиеся в более позднем интервале после перенесённой инфекции (19±14 недель), свидетельствуют об отсутствии нарушений сосудистой функции [31], нарушениях жесткости только у лиц с ПКС [3]. По нашим данным, наличие постковидного синдрома у пациентов с АС не ассоциировалось со значимым влиянием на течение АГ, эластические свойства сосудов.

В нескольких исследованиях сообщалось о впервые возникшей гипертонии после COVID-19 у пожилых людей и людей с ранее существовавшими сопутствующими заболеваниями [31–34]. В нашем исследовании участвовали лица более молодого возраста. У 4 пациентов с АС, перенёсших COVID-19, была впервые выявлена АГ. Однако и у них в период наблюдения (6–12 месяцев) не отмечено увеличения жёсткости артерий.

Временная связь между сосудистой дисфункцией, повышенной жёсткостью артерий и повы-

шением АД является предметом дискуссий. Было высказано предположение, что повышенное периферическое сосудистое сопротивление из-за изменений в более мелких артериях приводит к повышению плечевого давления, жесткости крупных артерий [35–36], что ведёт к росту центрального АД. Считается, что в свою очередь повышение центрального АД способствует структурным нарушениям в более мелких артериях, что вновь приводит к возрастанию периферического АД, создавая «порочный круг».

Кратковременность повышения АД на фоне и в ранние сроки после инфекции COVID-19, вероятно, недостаточно для того, чтобы вызвать необратимые структурные изменения в сосудистой стенке.

Заключение

Предполагалось, что у пациентов с АС, перенёсших COVID-19, чаще будет выявляться повышение АД, чем у пациентов с АС, не болевших COVID-19. Установлено, что в ранние сроки после COVID-19 (первые три месяца) возможно обратимое повышение АД без существенного изменения жесткости артерий. Однако в дальнейшем у пациентов с АС не выявлено существенных различий по частоте повышения АД, уровню АД, жесткости артерий в зависимости от наличия в анамнезе COVID-19. Возможно, выявленные особенности обусловлены наличием исходно у пациентов с АС достаточно выраженного системного воспаления, на фоне которого влияние COVID-19 менее значимо, чем у исходно здоровых лиц. Вопрос о том, характерна ли такая ситуация для всех пациентов с аутовоспалительными и/или аутоиммунными заболеваниями, требует дальнейшего изучения. Необходимы длительные наблюдения за пациентами, чтобы полностью оценить вклад перенесённой коронавирусной инфекции на сердечно-сосудистые риски как в общей популяции, так и при ревматических заболеваниях.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Xie Y, Xu E, Bowe B, Al-Aly Z. Long-term cardiovascular outcomes of COVID-19. *Nat Med*. 2022;28(3):583-590. DOI: 10.1038/s41591-022-01689-3
2. Ratchford SM, Stickford JL, Province VM, Stute N, Augenreich MA, Koontz LK, et al. Vascular alterations among young adults with SARS-CoV-2. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2021;320(1):H404-H410. DOI: 10.1152/ajpheart.00897.2020
3. Nandadeva D, Young BE, Stephens BY, Grotle AK, Skow RJ, Middleton AJ, et al. Blunted peripheral but not cerebral vasodilator function in young otherwise healthy adults

- with persistent symptoms following COVID-19. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2021;321(3):H479-H484. DOI: 10.1152/ajpheart.00368.2021
4. Szeghy RE, Province VM, Stute NL, Augenreich MA, Koontz LK, Stickford JL, et al. Carotid stiffness, intima-media thickness and aortic augmentation index among adults with SARS-CoV-2. *Exp Physiol*. 2022;107(7):694-707. DOI: 10.1113/EP089481
 5. Soriano JB, Murthy S, Marshall JC, Relan P, Diaz JV; WHO Clinical Case Definition Working Group on Post-COVID-19 Condition. A clinical case definition of post-COVID-19 condition by a Delphi consensus. *Lancet Infect Dis*. 2022;22(4):e102-e107. DOI: 10.1016/S1473-3099(21)00703-9
 6. Østergaard L. SARS CoV-2 related microvascular damage and symptoms during and after COVID-19: Consequences of capillary transit-time changes, tissue hypoxia and inflammation. *Physiol Rep*. 2021;9(3):e14726. DOI: 10.14814/phy2.14726
 7. Lopez-Leon S, Wegman-Ostrosky T, Perelman C, Sepulveda R, Rebolledo P, Cuapio A, et al. More Than 50 Long-Term Effects of COVID-19: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Res Sq* [Preprint]. 2021:rs.3.rs-266574. Update in: *Sci Rep*. 2021;11(1):16144. PMID: 33688642; PMCID: PMC7941645. DOI: 10.21203/rs.3.rs-266574/v1.
 8. Арутюнов Г.П., Тарловская Е.И., Арутюнов А.Г., Беленков Ю.Н., Конради А.О., Лопатин Ю.М., и др. Клинические особенности постковидного периода. Результаты международного регистра "Анализ динамики коморбидных заболеваний у пациентов, перенесших инфицирование SARS-CoV-2 (АКТИВ SARS-CoV-2)". Предварительные данные (6 месяцев наблюдения). *Российский кардиологический журнал*. 2021;26(10):4708. DOI: 10.15829/1560-4071-2021-4708
 9. Bliddal S, Banasik K, Pedersen OB, Nissen J, Cantwell L, Schwinn M, et al. Acute and persistent symptoms in non-hospitalized PCR-confirmed COVID-19 patients. *Sci Rep*. 2021;11(1):13153. DOI: 10.1038/s41598-021-92045-x
 10. Вахненко Ю.В., Доровских И.Е., Домке А.П. Кардиоваскулярная составляющая постковидного синдрома. Тихоокеанский медицинский журнал. 2022;(1):56-64. DOI: 10.34215/1609-1175-2022-1-56-64
 11. Аронова Е.С., Белов Б.С., Гриднева Г.И. Постковидный синдром и ревматические заболевания: акцент на ревматоидный артрит (собственные данные). *Медицинский совет*. 2022;(2):108-113. DOI: 10.21518/2079-701X-2022-16-2-108-113
 12. Мазуров В.И., Беляева И.Б., Саранцева Л.Е., Чудинов А.Л., Башкинов Р.А., Трофимов Е.А., и др. Влияние новой коронавирусной инфекции на клиническое течение иммуно-воспалительных ревматических заболеваний. *Вестник Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова*. 2021;13(2):39-47. DOI: 10.17816/mechnikov72269
 13. Никитина Н.М., Кароли Н.А., Богдалова Л.Р., Канаева Т.В., Смирнова Н.Д., Ребров А.П. Особенности постковидного синдрома у пациентов с ревматическими заболеваниями. *Медицинский алфавит*. 2022;(29):49-53. DOI:10.33667/2078-5631-2022-29-49-53
 14. Ребров А.П., Гайдукова И.З., Поддубный Д.А. Кардиоваскулярная патология у больных анкилозирующим спондилитом. *Научно-практическая ревматология*. 2012;50(2):100-105. DOI: 10.14412/1995-4484-2012-1281
 15. van der Linden S, Valkenburg HA, Cats A. Evaluation of diagnostic criteria for ankylosing spondylitis. A proposal for modification of the New York criteria. *Arthritis Rheum*. 1984;27(4):361-8. DOI: 10.1002/art.1780270401
 16. Machado P, Landewé R, Lie E, Kvien TK, Braun J, Baker D, et al. Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score (ASDAS): defining cut-off values for disease activity states and improvement scores. *Ann Rheum Dis*. 2011;70(1):47-53. DOI: 10.1136/ard.2010.138594
 17. Garrett S, Jenkinson T, Kennedy LG, Whitelock H, Gaisford P, Calin A. A new approach to defining disease status in ankylosing spondylitis: the Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index. *J Rheumatol*. 1994;21(12):2286-91. PMID: 7699630.
 18. Papagoras C, Voulgari PV, Drosos AA. Cardiovascular Disease in Spondyloarthritides. *Curr Vasc Pharmacol*. 2020;18(5):473-487. DOI: 10.2174/1570161117666190426164306
 19. Hintenberger R, Affenzeller B, Vladychuk V, Pieringer H. Cardiovascular risk in axial spondyloarthritis-a systematic review. *Clin Rheumatol*. 2023;42(10):2621-2633. DOI: 10.1007/s10067-023-06655-z
 20. Toussiroit E. The Risk of Cardiovascular Diseases in Axial Spondyloarthritis. Current Insights. *Front Med (Lausanne)*. 2021;8:782150. DOI: 10.3389/fmed.2021.782150
 21. Agca R, Heslinga SC, Rollefstad S, Heslinga M, McInnes IB, Peters MJ, et al. EULAR recommendations for cardiovascular disease risk management in patients with rheumatoid arthritis and other forms of inflammatory joint disorders: 2015/2016 update. *Ann Rheum Dis*. 2017;76(1):17-28. DOI: 10.1136/annrheumdis-2016-209775
 22. Heslinga SC, Van den Oever IA, Van Sijl AM, Peters MJ, Van der Horst-Bruinsma IE, Smulders YM, et al. Cardiovascular risk management in patients with active ankylosing spondylitis: a detailed evaluation. *BMC Musculoskelet Disord*. 2015;16:80. DOI: 10.1186/s12891-015-0532-3
 23. Hung YM, Chang WP, Wei JC, Chou P, Wang PY. Midlife Ankylosing Spondylitis Increases the Risk of Cardiovascular Diseases in Males 5 Years Later: A National Population-Based Study. *Medicine (Baltimore)*. 2016;95(18):e3596. DOI: 10.1097/MD.0000000000003596
 24. Lee JL, Sinnathurai P, Buchbinder R, Hill C, Lassere M, March L. Biologics and cardiovascular events in inflammatory arthritis: a prospective national cohort study. *Arthritis Res Ther*. 2018;20(1):171. DOI: 10.1186/s13075-018-1669-x
 25. Tournadre A, Mathieu S, Soubrier M. Managing cardiovascular risk in patients with inflammatory arthritis: practical considerations. *Ther Adv Musculoskelet Dis*. 2016;8(5):180-191. DOI: 10.1177/1759720X16664306
 26. Peters MJ, van der Horst-Bruinsma IE, Dijkmans BA, Nurmohamed MT. Cardiovascular risk profile of patients with spondylarthropathies, particularly ankylosing spondylitis and psoriatic arthritis. *Semin Arthritis Rheum*. 2004;34(3):585-92. DOI: 10.1016/j.semarthrit.2004.07.010
 27. Nandadeva D, Skow RJ, Grotle AK, Stephens BY, Young BE, Fadel PJ. Impact of COVID-19 on ambulatory blood pressure in young adults: a cross-sectional analysis investigating time since diagnosis. *J Appl Physiol (1985)*. 2022;133(1):183-190. DOI: 10.1152/jappphysiol.00216.2022
 28. Martínez-Salazar B, Holwerda M, Stüdle C, Piragyte I, Mercader N, Engelhardt B, et al. COVID-19 and the Vasculature: Current Aspects and Long-Term Consequences. *Front Cell Dev Biol*. 2022;10:824851. DOI: 10.3389/fcell.2022.824851
 29. Stute NL, Stickford JL, Province VM, Augenreich MA, Ratchford SM, Stickford ASL. COVID-19 is getting on our nerves: sympathetic neural activity and haemodynamics in young adults recovering from SARS-CoV-2. *J Physiol*. 2021;599(18):4269-4285. DOI: 10.1113/JP281888
 30. Bermejo-Martin JF, Almansa R, Torres A, González-Rivera M, Kelvin DJ. COVID-19 as a cardiovascular disease: the potential role of chronic endothelial dysfunction. *Cardiovasc Res*. 2020;116(10):e132-e133. DOI: 10.1093/cvr/cvaa140
 31. Dillon GA, Wolf ST, Alexander LM. Nitric oxide-mediated cutaneous microvascular function is not altered in young adults following mild-to-moderate SARS CoV-2 infection. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2022;322(2):H319-H327. DOI: 10.1152/ajpheart.00602.2021
 32. Chen G, Li X, Gong Z, Xia H, Wang Y, Wang X, et al. Hypertension as a sequela in patients of SARS-CoV-2 infection. *PLoS One*.

- 2021;16(4):e0250815. DOI: 10.1371/journal.pone.0250815
33. Akpek M. Does COVID-19 Cause Hypertension? *Angiology*. 2022;73(7):682-687. DOI: 10.1177/00033197211053903
34. Wasim D, Alme B, Jordal S, Lind Eagan TM, Tadic M, Mancía G, et al. Characteristics of 24-hour ambulatory blood pressure monitoring in a COVID-19 survivor. *Future Cardiol*. 2021;17(8):1321-1326. DOI: 10.2217/fca-2020-0235
35. Safar ME, Asmar R, Benetos A, Blacher J, Boutouyrie P, Lacolley P, et al. Interaction Between Hypertension and Arterial Stiffness. *Hypertension*. 2018;72(4):796-805. DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.118.11212
36. Laurent S, Boutouyrie P. The structural factor of hypertension: large and small artery alterations. *Circ Res*. 2015;116(6):1007-21. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.116.303596

Информация об авторах

Богдалова Лейла Рустемовна, ассистент кафедры госпитальной терапии лечебного факультета ФГБОУ ВО «Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского» Минздрава России, Саратов, Россия, leylochka18-04@mail.ru, ORCID: 0000-0001-5247-5815.

Никитина Наталья Михайловна, д.м.н., заведующий кафедрой госпитальной терапии лечебного факультета ФГБОУ ВО «Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского» Минздрава России, Саратов, Россия, nikina02@yandex.ru, ORCID: 0000-0002-0313-1191.

Юпатова Мария Игоревна, ассистент кафедры госпитальной терапии лечебного факультета ФГБОУ ВО «Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского» Минздрава России, Саратов, Россия, agent.smi@mail.ru, ORCID: 0000-0001-8120-4424.

Ребров Андрей Петрович, д.м.н., профессор кафедры госпитальной терапии лечебного факультета ФГБОУ ВО «Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского» Минздрава России, полномочный представитель РНМОТ в Приволжском ФО, Саратов, Россия, arebrev@yandex.ru, ORCID ID: 0000-0002-3463-7734.

Information about the authors

Leyla R. Bogdalova, assistant of hospital therapy department of Federal State Educational Institution of High Education "Saratov State Medical University n.a. V.I. Razumovsky" Ministry of Health Russian Federation, Saratov, Russia, leylochka18-04@mail.ru, ORCID: 0000-0001-5247-5815.

Natalya M. Nikitina, PhD, head of hospital therapy department of Federal State Educational Institution of High Education "Saratov State Medical University n.a. V.I. Razumovsky" Ministry of Health Russian Federation, Saratov, Russia, nikina02@yandex.ru. ORCID:0000-0002-0313-1191.

Maria I. Yumatova, assistant of hospital therapy department of Federal State Educational Institution of High Education "Saratov State Medical University n.a. V.I. Razumovsky" Ministry of Health Russian Federation, Saratov, Russia, agent.smi@mail.ru, ORCID: 0000-0001-8120-4424.

Andrey P. Rebrov, PhD, professor of hospital therapy department of Federal State Educational Institution of High Education "Saratov State Medical University n.a. V.I. Razumovsky" Ministry of Health Russian Federation, Saratov, Russia, ORCID: 0000-0002-3463-7734.

Получено / Received: 11.11.2023

Принято к печати / Accepted: 16.11.2023

ДИНАМИКА ПОКАЗАТЕЛЕЙ ОБМЕНА ЛИПИДОВ У БОЛЬНЫХ ГИПЕРТОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ, ПЕРЕНЁСШИХ COVID-19, ПРИ ВКЛЮЧЕНИИ В СОСТАВ КОМБИНИРОВАННОЙ АНТИГИПЕРТЕНЗИВНОЙ ФАРМАКОТЕРАПИИ КОМПЛЕКСА L-АРГИНИН+ДИГИДРОКВЕРЦЕТИН

С.В. Налётов, О.С. Налётова, Е.Б.Сердюк, Е.Н. Налётова, М.М. Алесинский, И.А. Сидоренко

ФГБОУ ВО «Донецкий государственный медицинский университет им. М. Горького» Минздрава России, Донецк, Россия

Цель: оценка динамики показателей обмена липидов у больных гипертонической болезнью (ГБ), перенёсших COVID-19, при включении в комбинированную антигипертензивную терапию (АГТ) комплекса L-аргинин + дигидрокверцетин. **Материалы и методы:** в статье приведены данные о динамике показателей обмена липидов у больных ГБ II стадии, перенёсших COVID-19, при включении в комбинированную антигипертензивную терапию комплекса L-аргинин (таблетки по 500 мг 1 раз в сутки) + дигидрокверцетин (таблетки по 25 мг 2 раза в сутки). **Результаты:** у больных, которые получали комбинированную антигипертензивную терапию, включающую статины (первая группа), не было достигнуто целевого значения показателя триглицеридов (<1,7 ммоль/л). Целевое значение для расчётного показателя холестерина липопротеинов невысокой плотности (<3,7 ммоль/л) также не было достигнуто. Более значимые изменения обмена липидов были выявлены у пациентов (вторая группа), которые принимали комплекс L-аргинин + дигидрокверцетин в составе комбинированной антигипертензивной терапии, включающей статины. Так, у больных второй группы существенно (на 20–30%) снизились показатели общего холестерина и триглицеридов. Выраженным было также снижение у данного контингента больных (на 30%) расчётного показателя холестерина липопротеинов невысокой плотности и достигнуто целевое его значение (<3,7 ммоль/л), а именно $3,13 \pm 0,19$ ммоль/л. **Выводы:** включение комплекса L-аргинин (таблетки по 500 мг 1 раз в сутки) + дигидрокверцетин (таблетки по 25 мг 2 раза в сутки) в состав комбинированной АГТ + статины больных ГБ II стадии, перенесших COVID-19, более эффективно, чем комбинированная АГТ + статины влияет на ОЛ, что проявляется улучшением ключевых его показателей (ОХС, ТГ, ХС-ЛНП и ХС-ЛВП), а также расчётного показателя ХС-нелВП.

Ключевые слова: гипертоническая болезнь, COVID-19, обмен липидов, L-аргинин, дигидрокверцетин.

Для цитирования: С.В. Налётов, О.С. Налётова, Е.Б.Сердюк, Е.Н. Налётова, М.М. Алесинский, И.А. Сидоренко Динамика показателей обмена липидов у больных гипертонической болезнью, перенёсших COVID-19, при включении в состав комбинированной антигипертензивной фармакотерапии комплекса L-аргинин+дигидрокверцетин. *Южно-Российский журнал терапевтической практики.* 2023;4(4):77-82. DOI: 10.21886/2712-8156-2023-4-4-77-82.

Контактное лицо: Сергей Васильевич Налётов, sergiy.nalotov@gmail.com.

DYNAMICS OF LIPID METABOLISM IN HYPERTENSIVE PATIENTS WHO HAVE HAD COVID-19 WHEN THE L-ARGININE + DIHYDROQUERCETIN COMPLEX IS INCLUDED IN THE COMBINED ANTIHYPERTENSIVE PHARMACOTHERAPY

S.V. Nalotov, O.S. Nalotova, E.B. Serdiuk, E.N. Nalotova, M.M. Alesinsky, I.A. Sidorenko

M. Gorky Donetsk State Medical University, Donetsk, Russia

Summary. Purpose: To evaluate data on the dynamics of lipid metabolism in patients with arterial hypertension stage II who have had COVID-19, when the L-arginine complex + dihydroquercetin. **Materials and methods:** The article provides data on the dynamics of lipid metabolism in patients with arterial hypertension stage II who have had COVID-19, when the L-arginine complex (500 mg tablets 1 time per day) + dihydroquercetin (25 mg tablets 2 times) is included in combination antihypertensive therapy per day. **Results:** In patients who received combination antihypertensive therapy, which included

statins (group 1), the target triglyceride value (<1.7 mmol/l) was not achieved. The target value for calculated low-density lipoprotein cholesterol (<3.7 mmol/L) was also not achieved. More significant changes in lipid metabolism were detected in patients (group 2) who took the L-arginine + dihydroquercetin complex as part of combined antihypertensive therapy, which included statins. Thus, in patients of group 2, total cholesterol and triglycerides decreased significantly (by 20-30%). There was also a significant decrease in this group of patients (by 30%) in the calculated indicator of low-density lipoprotein cholesterol and its target value was achieved (<3.7 mmol/l), namely 3.13 ± 0.19 mmol/l. **Summary:** the inclusion of the L-arginine complex (tablets 500 mg 1 time per day) + dihydroquercetin (tablets 25 mg 2 times per day) in the combined AHT + statins in patients with stage II hypertension who have had COVID-19 is more effective than the combination AHT + statins affect OB, which is manifested by an improvement in its key indicators (TC, TG, LDL-C and HDL-C), as well as the calculated indicator of non-HDL-C.

Keywords: hypertension, COVID-19, lipid metabolism, L-arginine, dihydroquercetin.

For citation: Nalotov S.V., Nalotova O.S., Serdiuk E.B., Nalotova E.N., Alesinsky M.M., Sidorenko I.A. Dynamics of lipid metabolism in hypertensive patients who have had COVID-19 when the L-arginine + dihydroquercetin complex is included in the combined antihypertensive pharmacotherapy. *South Russian Journal of Therapeutic Practice*. 2023;4(4):77-82. DOI: 10.21886/2712-8156-2023-4-4-77-82.

Corresponding author: Sergey V. Nalotov, sergiy.nalotov@gmail.com.

Введение

Многие десятилетия артериальная гипертензия (АГ) является главной проблемой кардиологии и оказывает существенное влияние на показатели сердечно-сосудистой смертности. Чаще всего (90-95% случаев) причина повышения артериального давления (АД) не может быть определена врачом, в такой ситуации диагностируется первичная АГ или гипертоническая болезнь (ГБ) [1].

К наиболее важным патогенетическим звеньям формирования и прогрессирования ГБ относятся активация симпатoadреналовой, ренин-ангиотензин-альдостероновой систем, а также дисфункция эндотелия (ДЭ), что проявляется повышением продукции вазоконстрикторных агентов (ангиотензина II и эндотелина), а также снижением выработки депрессорных субстанций (оксида азота, брадикинина, простаглицлина и др.) [1, 2].

Развитие и прогноз ГБ существенно зависит от наличия и выраженности факторов риска, к которым наряду с полом, возрастом, вредными привычками (курение) больного, относится также дислипидемия. Оценивая состояние обмена липидов (ОЛ), согласно «Клиническим рекомендациям “Артериальная гипертензия у взрослых”» (2020), утверждённых Министерством здравоохранения России, необходимо учитывать каждый его показатель, а именно уровни общего холестерина (ОХС), холестерина липопротеинов низкой плотности (ХС-ЛНП), холестерина липопротеинов высокой плотности (ХС-ЛВП) и триглицеридов (ТГ) [3, 4]. Нарушение ОЛ ведёт к повреждению эндотелия сосудов, прогрессированию атеросклероза и в конечном итоге определяют исход ГБ [5, 6, 7].

Начало 2020 г. было ознаменовано тем, что Всемирная организация здравоохранения объявила о пандемии новой коронавирусной инфекции (COVID-19), причиной которой стал одноцепочечный РНК-вирус SARS-CoV-2. При

тяжёлом течении инфекции некоторые авторы описывают развитие диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови. [8, 9]. Ряд исследователей указывает на то, что при тяжёлых формах течения COVID-19 выявляется статистически достоверная связь между наличием микротромбов в сосудах лёгких, нарушениями коагуляционного баланса и поражением эндотелия сосудов. Надо полагать, что фактор перенесённого больными COVID-19 не может не отразиться на течении ГБ и эффективности её лечения [10, 11, 12, 13].

Цель исследования — оценка динамики показателей ОЛ у больных ГБ, перенёсших COVID-19, при включении в комбинированную антигипертензивную терапию (АГТ) комплекса L-аргинин + дигидрокверцетин.

Материалы и методы

Материалом для проведения исследования были проживающие в г. Донецке больные ГБ II стадии. Обследование больных проводилось в поликлиническом отделении Донецкого клинического территориального медицинского объединения. Исследование проводилось в соответствии с принципами Хельсинской Декларации. Разрешение на его проведение было утверждено на заседании Этического комитета ФГБОУ ВО «ДонГМУ им. М. Горького», протокол №69/5-1 от 24 ноября 2021 г.

В исследование были включены 109 больных ГБ II стадии, перенёсших среднетяжёлое течение COVID-19 6 месяцев назад.

Исследование проводилось в два этапа. В ходе 1-го этапа (неделя 0) был оценён клинический статус больных ГБ II стадии, перенёсших COVID-19, проанализирована АГТ, включающая статины, назначенная больным ранее, внесены необходимые изменения в режим приема препаратов (в случае необходимости). В рамках лабо-

Таблица 1

Распределение больных ГБ II стадии, перенёсших COVID-19, в группах по возрасту и полу

Группы пациентов	Показатели						
	Средний возраст, лет, ±m	Минимальный возраст, лет	Максимальный возраст, лет	Мужчины		Женщины	
				Абс.	%	Абс.	%
I группа (n=54)	54,1±1,3	42	63	28	51,8	26	48,2
II группа (n=55)	53,9±1,4	43	62	29	52,7	26	47,3

раторного обследования была получена оценка исходного состояния ОЛ данного контингента больных.

Перед началом 2-го этапа (неделя 1–12) больные были распределены на две группы: I группа (54 человека) — больные ГБ II стадии, перенёсшие COVID-19, которые на протяжении всего периода наблюдения принимали комбинированную АГТ; I группа (55 человек) — больные ГБ II стадии, перенёсшие COVID-19, которые на протяжении всего периода наблюдения принимали в составе комбинированной АГТ комплекс L-аргинин (таблетки по 500 мг 1 раз в сутки) + дигидрокверцетин (таблетки по 25 мг 2 раза в сутки).

В ходе 2-го этапа больные обеих групп принимали соответствующее дизайну исследования лечение, осуществляли контроль АД (утром, днём и вечером). Приём препаратов и уровни АД больные фиксировали в дневнике пациента (домашнее мониторирование АД).

В рамках оценки ОЛ анализировались показатели общего ХС (ОХС), холестерина липопротеинов низкой плотности (ХС-ЛНП), холестерина липопротеинов высокой плотности (ХС-ЛВП) и триглицеридов (ТГ) в недели 0 и 12. Согласно рекомендациям новой шкалы Systematic Coronary Risk Evaluation 2 (SCORE2), которая позволяет определять суммарный риск сердечно-сосудистого заболевания атерогенного генеза, вместо уровня ОХС используется уровень ХС липопротеинов невысокой плотности (ХС-неЛВП) — расчетный показатель, определяемый по формуле:

$$\text{ХС-неЛВП} = \text{ОХС} - \text{ХС-ЛВП} \quad (1).$$

ХС-неЛВП, значение которого должно быть <3,7 ммоль/л, является более точным параметром, учитывающим все атерогенные частицы и превосходящим в способности прогнозирования основных сердечно-сосудистых осложнений [5, 14]. Обновленная версия предыдущей шкалы SCORE также имеет расширенный возрастной диапазон от 40 до 90 лет, включая применение

шкалы SCORE2 Older Persons для людей в возрасте 70 лет и старше. Новые клинические рекомендации «Нарушения липидного обмена» были разработаны Российским кардиологическим обществом при участии Национального общества по изучению атеросклероза, утверждены Минздравом России в феврале 2023 г. и приобретают законодательный характер с 1 января 2024 г. [15].

Все результаты исследования обрабатывались с помощью специализированных пакетов статистических программ Statistica 6, MedicalStatistics. Для представления результатов приводилось значение среднего арифметического (\bar{x}) и ошибки среднего (m) показателей [16].

Результаты

Характеристика больных ГБ II стадии, перенёсших COVID-19, принявших участие в исследовании, представлена в таблице 1.

Не было выявлено статистически значимых различий распределения больных в обеих группах ни по возрасту ($p=0,81$), ни по полу ($p=0,92$).

Приведённые в таблице 2 результаты свидетельствуют о том, что в обеих группах у больных ГБ II стадии, перенёсших среднетяжёлое течение COVID-19, исходно показатель ХС неЛВП в 1,2 раза превышает целевой уровень (<3,7 ммоль/л). У больных обеих групп значения показателей ОЛ свидетельствуют о дислипидемии, а именно ОХС > 4,9 ммоль/л, ТГ > 1,7 ммоль/л, ХС-ЛНП > 3,0 ммоль/л.

Все больные, включённые в исследование, получали статины преимущественно в минимальных дозах. Этим, вероятно, можно объяснить недостаточной эффективностью проводимой гиполипидемической терапии. Как уже было отмечено, в рамках 1-ого этапа (неделя 0), осуществлялась коррекция режима приема пре-

Таблица 2

Динамика показателей ОЛ у больных ГБ II стадии, перенёсших COVID-19, в ходе исследования, $\pm m$

Период лечения	I группа (n=54)	II группа (n=55)
ОХС (ммоль/л)		
0 неделя	5,36 \pm 0,35	5,39 \pm 0,38
12-я неделя	4,88 \pm 0,32*	4,31 \pm 0,26 [#]
ТГ (ммоль/л)		
0 неделя	1,94 \pm 0,12	1,97 \pm 0,14
12-я неделя	1,7 \pm 0,11	1,64 \pm 0,11 [#]
ХС-ЛВП (ммоль/л)		
0 неделя	0,98 \pm 0,06	0,97 \pm 0,06
12-я неделя	1,07 \pm 0,07	1,18 \pm 0,08 [#]
ХС-ЛНП (ммоль/л)		
0 неделя	3,02 \pm 0,18	3,08 \pm 0,19
12-я неделя	2,41 \pm 0,14*	1,51 \pm 0,15 [#]
ХС-неЛВП (ммоль/л)		
0 неделя	4,48 \pm 0,24	4,42 \pm 0,25
12-я неделя	3,81 \pm 0,23*	3,13 \pm 0,19 [#]

Примечания: * — показатели, для которых выявлено статистически значимое ($p < 0,05$) отличие от исходных показателей; # — показатели, для которых выявлено статистически значимое ($p < 0,001$) отличие от исходных показателей; [§] — показатели, для которых выявлено статистически значимое ($p < 0,05$) отличие от показателей I группы.

паратов (в случае необходимости). Проводилась также коррекция режима приема статинов.

В ходе исследования наблюдалась позитивная динамика показателей ОЛ у пациентов обеих групп (табл. 2). Так, у больных I группы отмечена позитивная динамика со стороны показателей ОХС, ХС-ЛНП. Эти изменения были статистически значимыми ($p < 0,05$). Были также достигнуты целевые значения для ОХС ($< 4,9$ ммоль/л) и ХС-ЛНП ($< 3,0$ ммоль/л) (табл. 2).

В то же время не было достигнуто целевое значение показателя ТГ ($< 1,7$ ммоль/л). Целевое значение для расчётного показателя ХС-неЛВП ($< 3,7$ ммоль/л) также не было достигнуто (табл. 2). В этой связи больным I группы было назначено включение в гиполипидемическую терапию эзетимиба, который рекомендован в случае, если показатель ХС-ЛНП в ходе лечения не снизился на 50% от исходного значения или его уровень составляет $> 1,4$ ммоль/л [15, 17].

Более значимые изменения ОЛ выявлены у пациентов II группы, которые принимали в составе комбинированной АГТ комплекс L-аргинин + дигидрохверцетин, в дозах, установленных дизайном исследования (табл. 2). Так, у больных II группы существенно (на 20–30%) снизились показатели ОХС, ТГ (табл. 2).

Выраженным было также снижение расчетного показателя ХС-неЛВП (на 30%) (табл. 2).

Несмотря на то, что у больных II групп показатель ХС-ЛНП в ходе лечения не достиг целевого значения $< 1,4$ ммоль/л, снижение его составило $> 50\%$, поэтому эзетимиб этим пациентам рекомендован не был [15, 18].

Заключение

Таким образом, можно сделать заключение, что включение комплекса L-аргинин (таблетки по 500 мг 1 раз в сутки) + дигидрохверцетин (таблетки по 25 мг 2 раза в сутки) в состав комбинированной АГТ + статины больных ГБ II стадии, перенёсших COVID-19, более эффективно, чем комбинированная АГТ + статины влияет на ОЛ, что проявляется улучшением ключевых его показателей (ОХС, ТГ, ХС-ЛНП и ХС-ЛВП), а также расчётного показателя ХС-неЛВП.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Налётова О.С. *Гипертоническая болезнь, сочетанная с расстройством адаптации: клиника, диагностика и лечение*. Донецк: Цифровая типография; 2019.
2. Higashi Y, Noma K, Yoshizumi M, Kihara Y. Endothelial function and oxidative stress in cardiovascular diseases. *Circ J*. 2009;73(3):411-8. DOI: 10.1253/circj.cj-08-1102
3. Ежов М.В., Сергиенко И.В., Аронов Д.М., Арабидзе Г.Г., Ахмеджанов Н.М., Бажан С.С., и др. Диагностика и коррекция нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза. *Атеросклероз и дислипидемии*. 2017;3(28):5–22. eLIBRARY ID: 29667695; EDN: YZFRFX
4. Кобалава Ж.Д., Конради А.О., Недогада С.В., Шляхто Е.В., Арутюнов Г.П., Баранова Е.И., и др. Артериальная гипертензия у взрослых. Клинические рекомендации 2020. Российские рекомендации VI пересмотр. *Российский кардиологический журнал*. 2020;25(3):3786. DOI: 10.15829/1560-4071-2020-3-3786
5. Диагностика и коррекция нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза. *Российские рекомендации, VII пересмотр. Атеросклероз и дислипидемии*. 2020;1(38):7–42. DOI: 10.34687/2219-8202. JAD.2020.01.0002
6. Borghi C, Fogacci F, Agnoletti D, Cicero AFG. Hypertension and Dyslipidemia Combined Therapeutic Approaches. *High Blood Press Cardiovasc Prev*. 2022;29(3):221-230. DOI: 10.1007/s40292-022-00507-8
7. Dąbrowska E, Narkiewicz K. Hypertension and Dyslipidemia: the Two Partners in Endothelium-Related Crime. *Curr Atheroscler Rep*. 2023;25(9):605-612. DOI: 10.1007/s11883-023-01132-z
8. Воробьев П.А., Момот А.П., Зайцев А.А., Елыкомов В.А., Сычев Д.А., Краснова Л.С., и др. Синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови при инфекции COVID-19. *Терапия*. 2020;6(5):25-34. DOI: 10.18565/therapy.2020.5.25-34
9. Han H, Yang L, Liu R, Liu F, Wu KL, Li J, et al. Prominent changes in blood coagulation of patients with SARS-CoV-2 infection. *Clin Chem Lab Med*. 2020;58(7):1116-1120. DOI: 10.1515/cclm-2020-0188
10. Игнатенко Г.А., Налётов С.В., Налётова Е.Н., Сердюк Е.Б., Алесинский М.М., Налётова О.С., и др. Дисфункция эндотелия у больных гипертонической болезнью, перенесших COVID-19. *Архив клинической и экспериментальной медицины*. 2022;31(2):127-131. eLIBRARY ID: 49734783; EDN: UASFYP
11. Золотовская И.А., Кузьмин В.П., Рубаненко О.А., Шацкая П.Р., Саласюк А.С. Липидный профиль пациентов с артериальной гипертензией, перенесших COVID-19: возможности лекарственной терапии (наблюдательное исследование ЛИДЕР). *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии*. 2022;18(3):282-288. DOI: 10.20996/1819-6446-2022-06-08
12. Крюков Е.В., ред. *Патогенез и клинические проявления поражения сердечно-сосудистой системы у пациентов с новой коронавирусной инфекцией (COVID-19)*. СПб.; 2021.
13. Налётов С.В., Налётова Е.Н., Сидоренко И.А., Налётова О.С., Сердюк Е.Б., Белевцова Э.Л. Индуцированная COVID-19 дисфункция эндотелия и возможные пути фармакологической коррекции. *Университетская Клиника*. 2021;4(41):117-123. eLIBRARY ID: 47425175; EDN: IMZZHN
14. Шальнова С.А., Метельская В.А., Кученко В.А., Яровая Е.Б., Капустина А.В., Муромцева Г.А., и др. Холестерин, не входящий в состав липопротеинов высокой плотности: современный ориентир оценки нарушений липидного обмена. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии*. 2022;18(4):366-375. DOI: 10.20996/1819-6446-2022-07-01
15. Сергиенко И.В. Российские клинические рекомендации по нарушению липидного обмена 2024 г. Что нового? *РМЖ*. 2023;(4):12-17. eLIBRARY ID: 54080410; EDN: WQBIOE
16. Лях Ю.Е., Гурьянов В.Г., Хоменко В.Н., Панченко О.А. Анализ информации в биологии, медицине и фармации статистическим пакетом MedStat. *Донецк Изд-во ДонНМУ*. 2006.
17. Lee J, Egolun U, Parihar H, Cooley M, Ling H. Effect of Ezetimibe Added to High-Intensity Statin Therapy on Low-Density Lipoprotein Cholesterol Levels: A Meta-Analysis. *Cardiol Res*. 2021;12(2):98-108. DOI: 10.14740/cr1224
18. Kosmas CE, Muñoz Estrella A, Sourlas A, Silverio D, Hilario E, Montan PD, et al. Inclisiran: A New Promising Agent in the Management of Hypercholesterolemia. *Diseases*. 2018;6(3):63. DOI: 10.3390/diseases6030063

Информация об авторах

Налётов Сергей Васильевич, д.м.н., проф., зав. кафедрой фармакологии и клинической фармакологии им. проф. И.В. Комиссарова ФГБОУ ВО «Донецкий государственный медицинский университет им. М. Горького» Минздрава России, Донецк, Россия, sergiy.nalotov@gmail.com.

Налётова Ольга Сергеевна, д.м.н., доц., профессор кафедры фармакологии и клинической фармакологии им. проф. И.В. Комиссарова ФГБОУ ВО «Донецкий государственный медицинский университет им. М. Горького» Минздрава России, Донецк, Россия, olganalotova1989@gmail.com.

Сердюк Елена Богдановна, ассистент кафедры фармакологии и клинической фармакологии им. проф. И.В. Комиссарова ФГБОУ ВО «Донецкий государственный медицинский университет им. М. Горького» Минздрава России, Донецк, Россия,

Налётова Елена Николаевна, д.м.н., доц., профессор кафедры фармакологии и клинической фармакологии им. проф. И.В. Комиссарова ФГБОУ ВО «Донецкий государственный медицинский университет им. М. Горького» Минздрава России, Донецк, Россия, elena.nalotova@mail.ru.

Алесинский Михаил Мигранович, к.ф.н., доц., доцент кафедры фармакологии и клинической фармакологии им. проф. И.В. Комиссарова ФГБОУ ВО «Донецкий государственный

Information about the authors

Sergey V. Nalotov, Dr. Sci. (Med.), Prof., Head. Department of Pharmacology and Clinical Pharmacology n. a. prof. I.V. Komissarov, M. Gorky Donetsk State Medical University, Donetsk, Russia, sergiy.nalotov@gmail.com.

Nalotova Olga Sergeevna, Dr. Sci. (Med.), Associate Professor, Processor of the Department of Pharmacology and Clinical Pharmacology n. a. prof. I.V. Komissarov, M. Gorky Donetsk State Medical University, Donetsk, Russia, olganalotova1989@gmail.com.

Elena B. Serdiuk, assistant of the Department of Pharmacology and Clinical Pharmacology n. a. prof. I.V. Komissarov, M. Gorky Donetsk State Medical University, Donetsk, Russia.

Elena N. Nalotova, Dr. Sci. (Med.), Associate Professor, Processor of the Department of Pharmacology and Clinical Pharmacology n. a. prof. I.V. Komissarov, M. Gorky Donetsk State Medical University, Donetsk, Russia, elena.nalotova@mail.ru.

Mikhail M. Alesinsky, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, Processor of the Department of Pharmacology and Clinical Pharmacology Associate Professor, Associate Professor of the Department of Pharmacology and Clinical Pharmacology. prof. I.V.

ный медицинский университет им. М. Горького» Минздрава России, Донецк, Россия, naruto249945@mail.ru.

Сидоренко Инна Алексеевна, к.м.н., доц., доцент кафедры фармакологии и клинической фармакологии им. проф. И.В. Комиссарова ФГБОУ ВО «Донецкий государственный медицинский университет им. М. Горького» Минздрава России, Донецк, Россия, sidorenkoina@mail.ru.

Komissarov, M. Gorky Donetsk State Medical University, Donetsk, Russia, naruto249945@mail.ru.

Inna A. Sidorenko, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, Associate Professor of the Department of Pharmacology and Clinical Pharmacology. prof. I.V. Komissarov, M. Gorky Donetsk State Medical University, Donetsk, Russia, sidorenkoina@mail.ru.

Получено / Received: 26.09.2023

Принято к печати / Accepted: 03.11.2023

ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ ПРИМЕНЕНИЯ ЖЕЛЕЗА КАРБОКСИМАЛЬТОЗАТА НА ПОЗДНИХ СРОКАХ БЕРЕМЕННОСТИ И В ПОСЛЕРОДОВОМ ПЕРИОДЕ

М.К. Барциц¹, А.В. Сафроненко², Е.В. Ганцгорн², М.Н. Уманский¹

¹ГБУ РО «Перинатальный центр», Ростов–на–Дону, Россия

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

Цель: оценить эффективность применения железа карбоксимальтозата на поздних сроках беременности и в послеродовом периоде. **Материалы и методы:** проведено динамическое наблюдение в амбулаторных условиях эффективности железа карбоксимальтозата у 46 беременных с диагнозом «Анемия, латентный дефицит железа ввиду отсутствия положительной динамики на фоне приёма пероральной формы препаратов железа», предъявляющих жалобы на учащенное сердцебиение, одышку при минимальной физической нагрузке, слабость. Оценка проводилась по уровню гемоглобина (Hb), ферритина через месяц после проведённого лечения высокодозным препаратом железа внутривенно капельно. Период наблюдения — третий триместр беременности, на 2-е сутки и через месяц после родоразрешения. **Результаты:** проведённое лечение железа карбоксимальтозатом привело к увеличению уровня Hb на 18 ± 3 г/л и ферритина на 70 ± 35 мкг/л через месяц после инфузии, улучшению клинического состояния. **Вывод:** применение железа карбоксимальтозата на поздних сроках беременности позволяет в короткие сроки нормализовать и длительно, уже в течение послеродового периода, сохранить целевые значения уровня Hb и ферритина, а также улучшить качество жизни пациенток.

Ключевые слова: анемия, латентный дефицит железа, беременность, железа карбоксимальтозат.

Для цитирования: Барциц М.К., Сафроненко А.В., Ганцгорн Е.В., Уманский М.Н. Оценка эффективности применения железа карбоксимальтозата на поздних сроках беременности и в послеродовом периоде. *Южно-Российский журнал терапевтической практики.* 2023;4(4):83-88. DOI: 10.21886/2712-8156-2023-4-4-83-88.

Контактное лицо: Марица Кибеевна Барциц, Maritsab89@gmail.com.

EVALUATION OF THE EFFECTIVENESS OF THE USE OF IRON CARBOXYMALTOSATE IN LATE PREGNANCY AND IN THE POSTPARTUM PERIOD

М.К. Bartsits¹, А.В. Safronenko², Е.В. Gantsgorn², М.Н. Umanskiy¹

¹Perinatal Center, Rostov-on-Don, Russia

²Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia

Objective: to evaluate the effectiveness of the use of iron carboxymaltosate in late pregnancy and in the postpartum period. **Materials and methods:** dynamic observation of the effectiveness of iron carboxymaltosate in 46 pregnant women diagnosed with anemia, latent iron deficiency due to the lack of positive dynamics against the background of taking oral forms of iron preparations, complaining of palpitations, shortness of breath with minimal physical exertion, weakness. The assessment was carried out by the level of hemoglobin (Hb), ferritin a month after the treatment with a high-dose iron preparation intravenously drip. The follow-up period is the third trimester of pregnancy, 2 days after delivery, a month after delivery. **Results:** the treatment with iron of carboxymaltosate led to an increase in the Hb level of 18 ± 3 g/l, the ferritin level of 70 ± 35 mcg/l a month after the infusion, and an improvement in the clinical condition. **Conclusion:** the use of iron carboxymaltose in the late stages of pregnancy allows to quickly normalize and maintain target values of hemoglobin and ferritin levels for a long time, already during the postpartum period, as well as improve the quality of life of women.

Keywords: anemia, latent iron deficiency, pregnancy, iron carboxymaltosate.

For citation: Bartsits M.K., Safronenko A.V., Gantsgorn E.V., Umanskiy M.N. Evaluation of the effectiveness of the use of iron carboxymaltosate

Corresponding author: Maritsa K. Bartsits, Maritsab89@gmail.com.

Введение

Анемия является серьезной проблемой во всём мире. По оценкам ВОЗ, во всём мире анемией страдает около 42% детей в возрасте до пяти лет и до 40% беременных женщин [1, 2].

Анемией, с клинической позиции, считается снижение концентрации гемоглобина (Hb) в единице объёма крови, нередко сопровождающееся снижением числа (концентрации) эритроцитов в единице объёма крови [3]. Наиболее распространённой причиной анемии у беременных является дефицит железа (до 95% случаев), тем более что 40% женщин имеет нарушения обмена железа до беременности. Недостаточный запас железа в организме нередко обусловлен особенностями диеты (вегетарианство), хроническими заболеваниями желудочно-кишечного тракта или длительными обильными менструациями, что в связи с возрастающими потребностями в железе на фоне беременности приводит к развитию анемии [4–6]. Синдром железодефицитной анемии (ЖДА) характеризуется ослаблением эритропоэза вследствие несоответствия между поступлением и расходом (потреблением, потерей) железа, снижением наполнения Hb железом с последующим уменьшением содержания Hb в эритроцитах [7].

Предрасполагающими факторами ЖДА у беременных женщин являются следующие:

- анемия в анамнезе до беременности;
- многоплодная беременность;
- частые роды с длительным лактационным периодом;
- неблагоприятная наследственность;
- короткие промежутки между родами.

Диагноз «анемия» ставится на основании комплекса диагностических критериев (снижение уровня Hb, ферритина, повышение уровня трансферрина, снижение коэффициента насыщения трансферрина железом на фоне повышения общей железосвязывающей способности сыворотки крови) [8–10].

Железодефицитные состояния (предлатентный, латентный и манифестный дефицит железа) вызываются нарушениями метаболизма железа вследствие его дефицита в организме и характеризуются клиническими и лабораторными признаками, выраженность которых зависит от стадии дефицита железа [7, 11]. Предлатентный, латентный и манифестный дефицит железа у беременных обусловлены повышенной потреб-

ностью в железе со стороны организма матери и плода на фоне его недостаточного экзогенного поступления и/или усвоения и встречаются на любом сроке гестации [12].

Наличие ЖДА ведет к различным негативным, клинически значимым последствиям [1, 2, 8–10, 13].

Последствия ЖДА для беременных:

- хроническая плацентарная недостаточность;
- прогрессирование сердечной недостаточности;
- риск тяжёлой материнской заболеваемости или смертности после послеродовых кровотечений;
- последствия ЖДА для женщин после родов:
- снижение объёма молока, сокращение периода лактации;
- послеродовая депрессия, эмоциональная лабильность;
- снижение переносимости физических нагрузок;
- последствия ЖДА для плода:
- преждевременные роды, самопроизвольный аборт;
- задержка внутриутробного развития/малый вес при рождении;
- гибель плода, мертворождение;
- дефицит железа у ребенка;
- нарушение развития структур головного мозга;
- нарушение функции слухового нерва;
- риск инфекций и иммунодефицита.

Своевременная рациональная коррекция железодефицитного состояния анемии снижает на 40% риск возникновения вышеуказанных осложнений со стороны матери и плода [13].

Лечение внутривенными препаратами железа назначается женщинам с подтвержденной ЖДА, которые не ответили на правильно назначенный пероральный препарат железа (концентрация Hb повысилась менее, чем на 10 или 20 г/л через 2 или 4 недели от начала приёма препарата железа соответственно) или которые не переносят пероральные препараты железа, если срок беременности составляет более 14 недель [13]. В настоящее время наиболее эффективным терапевтическим подходом, позволяющим в кратчайшие сроки получить максимальный эффект, является применение карбоксимальтозата железа [13, 14].

Таблица 1

**Исходные (на фоне приёма пероральной формы препаратов железа) показатели уровня
Hb, ферритина, клинического статуса беременных, включённых в исследование**

Срок гестации (на момент осмотра)	Количество беременных	Наличие или отсутствие жалоб	Hb (г/л), M±m	СФ (мкг/л), M±m
32 недели	11 [#]	+	100±2	9±6
	9 ^{##}	+	114±7	12±3
34 недели	20 [#]	+	97±8	7±4
36 недель	6 [#]	-	98±5	8±5

Примечание: Hb — гемоглобин; СФ — сывороточный ферритин; [#] — количество беременных женщин с ЖДА; ^{##} — количество беременных женщин с латентным дефицитом железа.

Цель исследования — оценка эффективности применения железа карбоксимальтозата на поздних сроках беременности и в послеродовом периоде на примере 46 беременных женщин в амбулаторных условиях, ранее принимавших пероральные формы железа без «ответа» на терапию.

Материалы и методы

Обследовано 46 беременных в амбулаторных условиях, из них 35 человек с подтверждённым лабораторно диагнозом «ЖДА лёгкой и средней степени тяжести» и 9 человек с латентным дефицитом железа на сроках беременности от 32 до 36 недель на фоне приёма пероральной формы препаратов железа. В течение 1–3 месяцев беременные женщины принимали двух- и трёхвалентное железо в дозировке 200 мг/сут. внутрь. 30 из наблюдаемых обратились уже с жалобами на учащённое сердцебиение, слабость, одышку, бледность кожных покровов.

Рекомендовано введение железа карбоксимальтозата как единственного высокодозного парентерального препарата железа с доказанной безопасностью у беременных¹ [13–14]. Каждой пациентке в амбулаторных условиях на базе кабинета «Анемия СТОП» ГБУ РО Перинатального центра (г. Ростов-на-Дону) был введён препарат железа карбоксимальтозат в дозировке 1000 мг однократно внутривенно капельно (максимальная разовая доза, согласно инструкции по применению данного препарата [14]).

Все пациентки, включённые в исследование, подписали согласие на участие в нём. Таким образом, проведение данного анализа полностью

соответствовало положениям об этической корректности выполнения биомедицинских работ² [15].

В данном исследовании учитывались показатели уровня Hb, сывороточного ферритина, взятые из обменной карты беременной. В послеродовом периоде был проведён анализ историй болезни рожениц.

Оценка эффективности назначенной терапии производилась через 1 месяц после терапии (по уровню Hb, ферритина), на вторые сутки после родоразрешения независимо от метода родоразрешения (по уровню Hb), а также через 1 месяц после родоразрешения (по уровню Hb, ферритина).

Статистическая обработка полученных данных была выполнена на персональном компьютере в пакете программы Statistica 10.0 (Statsoft, USA). Проверка на нормальность распределения количественных данных проводилась с помощью критерия Колмогорова-Смирнова с поправкой Лиллиефорса. С учетом того, что распределение данных отличалось от нормального, для их сравнения использовали U-критерий Манна-Уитни. Различия признавались статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты

В таблице 1 приведены исходные показатели наблюдаемых пациенток: уровни Hb и ферритина, срок гестации, наличие жалоб.

Во время инфузии у 1 беременной наблюдалось развитие аллергической реакции в виде крапивницы, которая самостоятельно купировалась в течение 20 минут. Остальные 45 беременных перенесли инфузию без побочных явлений,

1 Инструкция по применению лекарственного препарата Феринжект. Режим доступа: https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=32e9eff6-5f92-4a01-8bf2849e2861f96a&t.

2 Федеральный закон «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации» от 21.11.2011 N 323-ФЗ

Таблица 2

**Динамика эффективности применения железа карбоксимальтозата до родов
и в послеродовом периоде по уровню гемоглобина**

Срок гестации на момент включения в исследование	Количество беременных	Нв (г/л) исходно, М±m	Нв (г/л) через 1 месяц после терапии, М±m	Нв (г/л) на 2-е сутки после родов, М±m	Нв (г/л) через 1 месяц после родов, М±m
32 недели	11 [#]	100±2	122±3*	115±4	114±5
	9 ^{##}	114±7	135±5*	125±5	124±6
34 недели	20 [#]	97±8	118±9*	105±10	107±8
36 недель	6 [#]	98±5	118±4*	113±4	114±5

Примечание: Нв — гемоглобин; [#] — количество беременных с ЖДА; ^{##} — количество беременных с латентным дефицитом железа; * — статистически значимые различия по сравнению с исходными показателями при p<0,05 (по U-критерию Манна-Уитни).

Таблица 3

**Динамика эффективности применения железа карбоксимальтозата до родов
и в послеродовом периоде по уровню сывороточного ферритина**

Срок гестации на момент осмотра, включённые в исследование	Количество беременных	СФ (мкг/л) исходно, М±m	СФ (мкг/л) / через 1 месяц после терапии, М±m	СФ (мкг/л) через 1 месяц после родов, М±m
32 недели	11 [#]	9±6	87±12*	61±20*
	9 ^{##}	12±3	95±6*	67±9*
34 недели	20 [#]	7±4	67±16*	58±14*
36 недель	6 [#]	8±5	59±17*	37±17*

Примечание: СФ — сывороточный ферритин; [#] — количество беременных с ЖДА; ^{##} — количество беременных с латентным дефицитом железа; * — статистически значимые различия по сравнению с исходными показателями при p<0,05 (по U-критерию Манна-Уитни). Определить уровень сывороточного ферритина на 2-е сутки после родоразрешения не представлялось возможным ввиду отсутствия данного показателя в рамках обязательного медицинского страхования.

отмечая хорошую переносимость железа карбоксимальтозата.

После инфузии высокодозного препарата железа беременные не принимали пероральную форму железа. Эффективность применения железа карбоксимальтозата по уровню Нв и сывороточного ферритина на различных сроках беременности и в послеродовом периоде представлены в таблицах 2 и 3.

Обсуждение

Прежде всего, необходимо отметить, что на 3–5-е сутки после парентерального введения высокодозного препарата железа все беременные женщины, включённые в исследование, отмечали улучшение клинического состояния в виде уменьшения одышки, урежения сердцебиения, нормализации общего состояния.

Что касается мониторинга лабораторных по-

казателей, то, как видно из таблице 2, у всех женщин, включённых в данное исследование, через 1 месяц после однократной внутривенной инфузии железа карбоксимальтозата в дозе 1000 мг наблюдалось статистически достоверное (p<0,05) повышение Нв. При этом увеличение уровня Нв через 1 месяц после инфузии в среднем составило 18 г/л, а максимальное зарегистрированное повышение данного показателя (на 23 г/л).

Также обращает на себя внимание удерживающийся в течение продолжительного времени оптимальный уровень Нв, даже при отсутствии приёма пероральных форм железа (табл. 2). Пролонгированное действие железа карбоксимальтозата связано с углеводной оболочкой вокруг ядра, обеспечивающей соответствующую особенность фармакокинетики³. Разлагаясь под действием альфа-амилазы, железа

³ Инструкция по применению лекарственного препарата Феринжект. Режим доступа: https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=32e9eff6-5f92-4a01-8bf2849e2861f96a&t.

карбоксимальтозат имеет высокую биодоступность. После введения данного препарата в 16 раз больше железа распределяется в красный костный мозг по сравнению с остальными органами-мишенями (печенью и селезенкой), обеспечивая быструю и эффективную утилизацию железа для гемопоэза. При этом до ~90% введенного железа поступает в созревающие эритроциты в течение 6–9 дней [14].

На 2-е сутки после родоразрешения уровень Hb держался также практически на достигнутом уровне независимо от метода родоразрешения, и только у малого числа рожениц наблюдалась некомпенсированная анемия (95–9 г/л) ввиду исходного низкого уровня Hb и введения неполной расчётной дозы железа карбоксимальтозата в силу различных причин.

Уровень сывороточного ферритина в среднем увеличился на 70 мкг/л через 1 месяц после парентерального введения железа карбоксимальтозата. Снижение сывороточного ферритина практически в 2 раза через 1 месяц после родоразрешения, вероятнее всего, связано с потребностью организма железа в период лактации. Однако на всех сроках наблюдения уровень сывороточного ферритина был статистически достоверно ($p < 0,05$) выше исходного.

Что касается клинического статуса в послеродовом периоде, то 43 роженицы не предъявляли жалобы на снижение лактации, а 3 женщины с исходно низким Hb и частично компенсированным уровнем Hb, получив неполную дозу железа карбоксимальтозата, отмечали снижение лактации, но достаточно быстрый период восстановления после родоразрешения, нормализацию общего клинического состояния.

По данным опроса, через 3 месяца после родоразрешения все пациентки были готовы пройти дообследование (общий анализ крови, ферритин) для уточнения необходимости повторного введения железа карбоксимальтозата.

Все полученные нами данные в совокупности

свидетельствовали о высокой эффективности железа карбоксимальтозата при лечении ЖДА и латентного дефицита железа у беременных на поздних сроках беременности.

Выводы

Своевременная диагностика дефицита железа и ЖДА у беременных женщин на поздних сроках последующим парентеральным введением препарата высокодозного железа позволили достигнуть и долговременно поддерживать нормальный уровень Hb, сывороточного ферритина, тем самым минимизировать симптомы хронической сердечной недостаточности и избежать таких послеродовых состояний, как снижение или прекращение периода лактации, послеродовая депрессия, эмоциональная лабильность.

Препарат железа карбоксимальтозат можно вводить до 1000 мг за одну 15-минутную инфузию без введения тест-дозы, что обеспечивает максимально быстрый гематологический «ответ» и позволяет в кратчайшие до родов сроки скомпенсировать железодефицитные состояния.

Инфузия железа карбоксимальтозата в дозировке 1000 мг переносилась беременными без осложнений, за исключением одной женщины с аллергической реакцией в виде крапивницы, которая купировалась самостоятельно.

Совокупность полученных данных позволяет сформулировать вывод о высокой эффективности и безопасности препарата железа карбоксимальтозата у беременных на поздних сроках гестации.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Vogel JP, Souza JP, Mori R, Morisaki N, Lumbiganon P, Laopaiboon M, et al. Maternal complications and perinatal mortality: findings of the World Health Organization Multicountry Survey on Maternal and Newborn Health. *BJOG*. 2014;121 Suppl 1:76-88. Erratum in: *BJOG*. 2015;122(3):451. PMID: 24641538. DOI: 10.1111/1471-0528.12633.
2. Wiegersma AM, Dalman C, Lee BK, Karlsson H, Gardner RM. Association of Prenatal Maternal Anemia With Neurodevelopmental Disorders. *JAMA Psychiatry*. 2019;76(12):1294-1304. DOI: 10.1001/jamapsychiatry.2019.2309
3. Бурлев В.А., Коноводова Е.Н. Железодефицитные состояния у беременных и родильниц. Рациональная фармакотерапия в акушерстве и гинекологии. 2-е издание испр. и доп. Под ред. Серова В.Н., Сухих Г.Т. 2010.
4. Leung TW, Damodaran P, Torres R, Chuncharunee S, Chu MY, Gamilla Z, et al. Expert consensus on improving iron deficiency anemia management in obstetrics and gynecology in Asia. *Int J Gynaecol Obstet*. 2023;163(2):495-509. DOI: 10.1002/ijgo.14804
5. Sinha A, Adhikary M, Phukan JP, Kedia S, Sinha T. A study on anemia and its risk factors among pregnant women attending antenatal clinic of a rural medical college of West Bengal. *J Family Med Prim Care*. 2021;10(3):1327-1331. DOI: 10.4103/jfmpc.jfmpc_1588_20
6. Gupte SA, Venkataraman G, Shah AS, Mudholkar AS, Jangam SM. Clinical effects and safety of ferric carboxymaltose in pregnancy: An Indian real-life experience. *J Obstet Gynaecol*

- Res. 2021;47(10):3464-3470. DOI: 10.1111/jog.14956
7. Bansal R, Bedi M, Kaur J, Kaur K, Shergill HK, Khaira HK, et al. Prevalence and factors associated with anemia among pregnant women attending antenatal clinic. *Adesh Univ J Med Sci Res.* 2020;2(1):42-8. DOI: 10.25259/AUJMSR_8_2020
 8. Jose A, Mahey R, Sharma JB, Bhatla N, Saxena R, Kalaivani M, et al. Comparison of ferric Carboxymaltose and iron sucrose complex for treatment of iron deficiency anemia in pregnancy- randomised controlled trial. *BMC Pregnancy Childbirth.* 2019;19(1):54. DOI: 10.1186/s12884-019-2200-3
 9. Hansen R, Spangmose AL, Sommer VM, Holm C, Jørgensen FS, Krebs L, et al. Maternal first trimester iron status and its association with obstetric and perinatal outcomes. *Arch Gynecol Obstet.* 2022;306(4):1359-1371. DOI: 10.1007/s00404-022-06401-x
 10. Chauhan J, Pratabbhai KV, Mahalakshmi, Pandya M. Efficacy and safety of ferric carboxymaltose in anemia in pregnancy. *Int J Clin Obstet Gynaecol* 2020;4(6):292-295. DOI: 10.33545/gynaec.2020.v4.i6e.769
 11. ok C, et al. A Prospective Randomised Controlled Trial of a Single Intravenous Infusion of Ferric Carboxymaltose vs Single Intravenous Iron Polymaltose or Daily Oral Ferrous Sulphate in the Treatment of Iron Deficiency Anaemia in Pregnancy. *Semin Hematol.* 2018;55(4):223-234. DOI: 10.1053/j.seminhematol.2018.04.006
 12. Rogozińska E, Daru J, Nicolaidis M, Amezcua-Prieto C, Robinson S, Wang R, et al. Iron preparations for women of reproductive age with iron deficiency anaemia in pregnancy (FRIDA): a systematic review and network meta-analysis. *Lancet Haematol.* 2021;8(7):e503-e512. DOI: 10.1016/S2352-3026(21)00137-X
 13. ElAlfy MS, El-Farrash RA, Taha HM, Ismail EA, Mokhtar NA. Auditory brainstem response in full-term neonates born to mothers with iron deficiency anemia: relation to disease severity. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2020;33(11):1881-1888. DOI: 10.1080/14767058.2018.1533940
 14. *Клинические рекомендации. Кровесберегающие технологии в акушерской практике.* 2014.
 15. Belousov Yu.B. *Ethical review of biomedical research. Practical recommendations.* M.: Publishing House of the Society of Clinical Researchers, 2005.

Информация об авторах

Барциц Марица Кибеевна, врач-клинический фармаколог, ГБУ РО «Перинатальный центр», Ростов-на-Дону, Россия, Maritsab89@gmail.com.

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

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

Уманский Максим Николаевич, к.м.н., главный врач ГБУ РО «Перинатальный центр», Ростов-на-Дону, Россия, Dr_uman@mail.ru.

Information about the authors

Maritsa K. Bartsits, clinical pharmacologist, State budgetary institution Rostov region "Perinatal center", Rostov-on-Don, Russia, maritsab89@gmail.com.

Andrey V. Safronenko, Dr. Sci. (Med.), Docent, Head of the Department of pharmacology and clinical pharmacology, Federal State Budget Educational Institution of Higher Education "Rostov State Medical University" of the Ministry of Health of the Russian Federation, Rostov-on-Don, Russia, ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4625-6186>, andrejsaf@mail.ru.

Elena V. Gantsgorn, Cand. Sci. (Med.), Docent, Associate professor of the Department of pharmacology and clinical pharmacology, Federal State Budget Educational Institution of Higher Education "Rostov State Medical University" of the Ministry of Health of the Russian Federation, Rostov-on-Don, Russia, ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0627-8372>, gantsgorn@inbox.ru.

Maxim N. Umansky, Candidate of Medical Sciences, Chief Physician of the State budgetary institution Rostov region "Perinatal Center", Rostov-on-Don, Russia, Dr_uman@mail.ru.

Получено / Received: 09.08.2023

Принято к печати / Accepted: 22.11.2023

ОЦЕНКА МАРКЕРОВ АПОПТОТИЧЕСКИХ ПРОЦЕССОВ И ПЕРОКСИДНОГО ОКИСЛЕНИЯ ЛИПИДОВ МИТОХОНДРИАЛЬНОЙ ФРАКЦИИ ПЕЧЕНИ ЖИВОТНЫХ-НОСИТЕЛЕЙ ЭПИДЕРМОИДНОЙ КАРЦИНОМЫ LEWIS НА РАЗНЫХ СТАДИЯХ РАЗВИТИЯ ОПУХОЛЕВОГО ПРОЦЕССА ПРИ ВВЕДЕНИИ ОЛОВООРГАНИЧЕСКИХ СОЕДИНЕНИЙ С ПРОТЕКТОРНЫМ ФРАГМЕНТОМ

М.С. Алхусейн-Кулягинова¹, М.А. Додохова¹, С. З. Агаризаева¹, С.И. Старостин¹,
Л.Ю. Климова¹, Н.С. Силин¹, М.В. Гулян¹, Д.Б. Шпаковский², Е.Р. Милаева², И.М. Котиева¹

¹ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России, Ростов-на-Дону, Россия

²ФГБОУ ВО «Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова», Москва, Россия

Цель: оценка изменения маркеров апоптотических процессов и пероксидного окисления липидов (ПОЛ) по накоплению малонового диальдегида (МДА) митохондриальной фракции печени животных-носителей эпидермоидной карциномы Lewis на разных стадиях развития опухолевого процесса при введении бис-(3,5-ди-*трет*-бутил-4-гидроксифенил)тиолат диметилолова (Me-3) и (3,5-ди-*трет*-бутил-4-гидроксифенил)тиолат трифенилолова (Me-5). **Материалы и методы:** работа выполнена с использованием лабораторных животных (мыши-самки линии C57Bl/6). Через 48 часов после перевивки штамма эпидермоидной карциномы Lewis субстанции Me-3 и Me-5 вводили 1 раз в сутки в течение 5 дней внутривенно в максимально-эффективной дозе 375 мг/кг и 250 мг/кг соответственно. Животным контрольной группы вводили носитель в аналогичных режимах и объёмах. **Результаты:** при введении Me-3 в максимально эффективной дозе на 7-е и 21-е сутки отмечено снижение уровня всех исследуемых показателей, что свидетельствует о высокой антиоксидантной активности гибридного оловоорганического соединения, содержащих один оловосодержащий $[-Sn(CH_3)_2]$ и два протекторных антиоксидантных фрагмента (3,5-ди-*трет*-бутил-4-гидроксифенил). Соединение Me-5 обладает более выраженным прооксидантным потенциалом, о чём свидетельствуют высокие уровни повреждения митохондриальной ДНК (8-гидрокси-2'-дезоксигуанозина) и малонового диальдегида. **Выводы:** при введении соединений бис-(3,5-ди-*трет*-бутил-4-гидроксифенил)тиолат диметилолова (Me-3) и (3,5-ди-*трет*-бутил-4-гидроксифенил)тиолат трифенилолова (Me-5) выявлено изменение про/антиоксидантного состояния и запуск апоптотических процессов в клетках печени.

Ключевые слова: оловоорганические соединения, митохондриальная дисфункция, 2,6-ди-*трет*-бутилфенол, апоптоз, доклинические исследования.

Для цитирования: Алхусейн-Кулягинова М.С., Додохова М.А., Агаризаева С.З., Старостин С.И., Климова Л.Ю., Силин Н.С., Гулян М.В., Шпаковский Д.Б., Милаева Е.Р., Котиева И.М. Оценка маркеров апоптотических процессов и пероксидного окисления липидов митохондриальной фракции печени животных-носителей эпидермоидной карциномы Lewis на разных стадиях развития опухолевого процесса при введении оловоорганических соединений с протекторным фрагментом. *Южно-Российский журнал терапевтической практики*. 2023;4(4):89-94. DOI: 10.21886/2712-8156-2023-4-4-89-94.

Контактное лицо: Маргарита Стефановна Алхусейн-Кулягинова, rita.kuljaginva@rambler.ru.

EVALUATION OF THE APOPTOTIC PROCESSES MARKERS AND PEROXIDE OXIDATION OF THE MITOCHONDRIAL FRACTION LIPIDS OF THE LIVER OF ANIMALS CARRYING LEWIS EPIDERMOID CARCINOMA AT DIFFERENT STAGES OF THE TUMOR PROCESS DEVELOPMENT WITH THE INTRODUCTION OF ORGANOTIN COMPOUNDS WITH A TREAD FRAGMENT

M.S. Alhusein-Kulyaginova¹, M.A. Dodokhova¹, S. Z. Agarizaeva¹, S.I. Starostin¹, L.Y. Klimova¹,
N.S. Silin¹, M.V. Gulyan¹, D.B. Shpakovsky², E.R. Milaeva², I.M. Kotieva¹

¹Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russian Federation

²Lomonosov Moscow State University, Moscow, Russia

Objective: to evaluate changes in markers of apoptotic processes and lipid peroxidation (POL) by accumulation of malondialdehyde (MDA) in the mitochondrial fraction of the liver of animals carrying Lewis epidermoid carcinoma at different stages of the tumor process with the introduction of bis-(3,5-di-tert-butyl-4-hydroxyphenyl)dimethylolol thiolate (Me-3) and (3,5-di-tert-butyl-4-hydroxyphenyl)triphenylololol (Me-5). **Materials and methods:** the work was performed using laboratory animals - female mice of the C57Bl line/6. 48 hours after the Lewis epidermoid carcinoma strain was transplanted, substances Me-3 and Me-5 were administered once a day for 5 days intraperitoneally at the maximum effective dose of 375 mg/kg and 250 mg/kg, respectively. Animals of the control group were injected with a carrier in similar modes and volumes. **Results:** when Me-3 was administered at the maximum effective dose on days 7 and 21, a decrease in the level of all the studied indicators was noted, which indicates a high actioxidant activity of a hybrid organotin compound containing one tin-containing [-Sn(CH₃)₂] and two protective antioxidant fragments (3,5-di-tert-butyl-4-hydroxyphenyl). The compound Me-5 has a more pronounced prooxidant potential, as evidenced by high levels of damage to mitochondrial DNA (8-hydroxy-2'-deoxyguanosine) and malonic dialdehyde. **Conclusion:** the introduction of bis-(3,5-di-tert-butyl-4-hydroxyphenyl)dimethylolol (Me-3) and (3,5-di-tert-butyl-4-hydroxyphenyl)triphenylolol (Me-5) compounds revealed a change in the pro/antioxidant state and the launch of apoptotic processes in liver cells.

Keywords: organotin compounds, mitochondrial dysfunction, 2,6-di-tert-butylphenol, apoptosis, preclinical studies.

For citation: M.S. Alkhusein-Kulyaginova, M.A. Dodokhova, S.Z. Agarizayeva, S.I. Starostin, L.Y. Klimova, N.S. Silin, M.V. Gulyan, D.B. Shpakovsky, E.R. Milaeva, I.M. Kotieva Evaluation of markers of apoptotic processes and peroxide oxidation of lipids of the mitochondrial fraction of the liver of animals carrying Lewis epidermoid carcinoma at different stages of the development of the tumor process with the introduction of organotin compounds with a tread fragment. *South Russian Journal of Therapeutic Practice*. 2023;4(4):89-94. DOI: 10.21886/2712-8156-2023-4-4-89-94.

Corresponding author: Margarita S. Alhusein-Kulyaginova, rita.kuljaginv@rambler.ru.

Введение

Злокачественные новообразования по-прежнему остаются одной из основных причин смертности в мире, что определяет необходимость поиска альтернативных терапевтических стратегий для разработки новых противоопухолевых лекарственных средств. Одной из важных терапевтических мишеней являются субклеточные единицы митохондрии. Митохондрии необходимы для роста и прогрессирования опухоли. Сбалансированные процессы динамического равновесия метаболизма митохондрий координируют форму, размер, количество митохондрий, энергетический метаболизм, клеточный цикл, митофагию и апоптоз [1]. Высокая потребность в митохондриальной активности при злокачественных новообразованиях приводит к увеличению продукции митохондриальных активных форм кислорода (mtROS), накоплению мутаций в митохондриальной ДНК и развитию митохондриальной дисфункции [2]. Доказано, что митохондриальная дисфункция способствует агрессивности рака, метастазированию и резистентности к терапии [3]. Таким образом данный процесс может быть предложен в качестве потенциальной терапевтической мишени для лечения злокачественных новообразований.

В последнее время большое число соединений, изучаемых на доклиническом этапе в качестве кандидатов в лекарственные средства, ис-

следованы на предмет влияния на митохондриальный метаболизм на различных модельных системах *in vitro* и *in vivo*.

Например, матаирезинол, относящийся к группе лигнанов, запускает апоптоз и вызывает митохондриальные нарушения в репрезентативных клеточных линиях рака поджелудочной железы человека (MIA PaCa-2 и PANC-1), о чём свидетельствуют деполяризация митохондриальной мембраны, изменение содержания кальция и подавление клеточной миграции и связанных с ней внутриклеточных сигнальных путей [4]. Ингибирование митохондриальной функции анизомидином эффективно против тройного негативного рака молочной железы (TNBC) и происходит по механизму индукции каспазозависимого апоптоза, ингибирования митохондриального дыхания и снижения потенциала митохондриальной мембраны и уровня аденозинтрифосфата (АТФ) [5]. Пикеатаннол, природное фенольное соединение растительного происхождения (стильбеноид), обладает широким спектром биологической активности — антипролиферативной, антиоксидантной, противовоспалительной и проапоптотической, что показано в различных исследованиях рака человека *in vitro* и *in vivo* с доказанным нарушением работы митохондрий [6].

Олвоорганические соединения широко изучаются в настоящее время как перспективные кандидаты в противоопухолевые лекарственные средства [7, 8]. В проведённых нами ранее

исследованиях доказано, что развитие векторного направления активности при влиянии гибридных оловоорганических соединений на про/антиоксидантное состояние клетки и апоптотический потенциал митохондрий зависит от соотношения оловосодержащих и антиоксидантных фрагментов и вводимой дозы [9, 10]. Изменение состояния митохондрий под влиянием лидерных гибридных оловоорганических соединений в зависимости от степени развития опухолевого процесса требует дополнительного изучения.

Цель исследования — оценка маркеров апоптотических процессов и ПОЛ по накоплению МДА митохондриальной фракции печени животных-носителей эпидермоидной карциномы Lewis на разных стадиях развития опухолевого процесса при введении бис-(3,5-ди-*трет*-бутил-4-гидроксифенил)тиолат диметилолова (Me-3) и (3,5-ди-*трет*-бутил-4-гидроксифенил)тиолат трифенилолова (Me-5).

Материалы и методы

Работа выполнена с использованием лабораторных животных (мыши-самки линии C57Bl/6). Животные получены из питомника НИЦ «Курчатовский институт» («ПЛЖ «Рапполово»). Все особи прошли карантинное изолирование в течение 14 суток. После истечения срока изоляции животные были осмотрены на отсутствие внешних признаков заболеваний, стандартизированы по полу, возрасту и весу и рандомизированы с помощью таблицы случайных чисел. Исследование одобрено локальным независимым этическим комитетом ФГБОУ ВО «РостГМУ» Минздрава России (протокол №.10/20 от 28.05.2020).

Штамм эпидермоидной карциномы Lewis (LLC) мышей получен из банка опухолевых материалов Научно-исследовательского института экспериментальной диагностики и терапии опухолей РОНЦ им. Н.Н. Блохина. Для поддержания штамма инокулировали в мышцу бедра по 0,3 мл измельченных фрагментов опухолевой ткани LLC в физиологическом растворе хлорида натрия, а перевивку опухоли опытным животным производили тем же количеством инокулума, но подкожно в правую подмышечную область [11, 12, 13]. Через 48 часов после перевивки соединения Me-3 и Me-5 вводили 1 раз в сутки в течение 5 дней внутривенно в максимально-эффективной дозе 375 мг/кг и 250 мг/кг соответственно. Животным контрольной группы вводили носитель в аналогичных режимах и объемах. Количество особей во всех груп-

пах было одинаковым (n=12). Животных выводили из эксперимента на 7-е и 21-е сутки развития опухолевого процесса. Из ткани печени были выделены митохондрии по классической методике [14]. В митохондриальных образцах с помощью тест-систем методом ИФА определяли концентрацию цитохрома C (нг/г белка), каспазы-9 (нг/г белка), 8-гидрокси-2'-дезоксигуанозина (8-OHdG) (нг/г белка), МДА (нМ/г белка), а количество белка (мг/мл) — биуретовым методом.

Для анализа всех первичных 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. В качестве количественной характеристики показателей в работе проанализированы среднее арифметическое и среднее квадратическое отклонение ($M \pm m$), а также изменение показателя в процентах. Сравнение групп производили попарно.

Субстанции гибридных оловоорганических соединений: ((3,5-ди-*трет*-бутил-4-гидроксифенилтиолат) трифенилолова (Me-5) и бис(3,5-ди-*трет*-бутил-4-гидроксифенилтиолат) диметилолова (Me-3), содержащих антиоксидантный фрагмент 2,6-ди-*трет*-бутилфенола, синтезированы в МГУ имени М.В. Ломоносова и представлены для исследований.

Результаты

Результаты изменения показателей апоптотических процессов и содержания МДА в митохондриальной фракции печени животных-носителей эпидермоидной карциномы Lewis при введении Me-3 и Me-5 приведены на рисунках 1 и 2. На 7-е сутки развития опухолевого процесса в печени, напрямую не задействованной в его росте, отмечено увеличение всех показателей, косвенно свидетельствующих о активации продукции активных форм кислорода, возрастании повреждения митохондриальной ДНК и активации проапоптотического маркера (каспаза-9), что в свою очередь указывает на активацию митохондриального звена апоптоза.

При дальнейшем развитии опухолевого процесса (21-е сутки) повышение показателей сохраняется по сравнению с интактной группой, но отмечено снижение по сравнению с предыдущим этапом развития процесса.

При введении Me-3 в максимально эффектив-

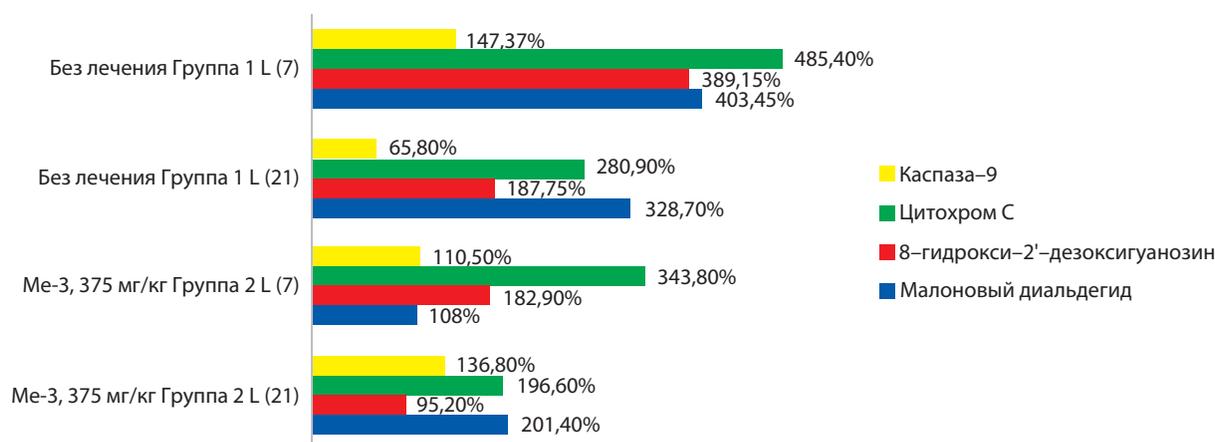


Рисунок 1. Изменение маркеров апоптотических процессов и содержания МДА в митохондриальной фракции печени животных-носителей эпидермоидной карциномы Lewis на 7-е и 21-е сутки развития опухолевого процесса при введении Me-3.

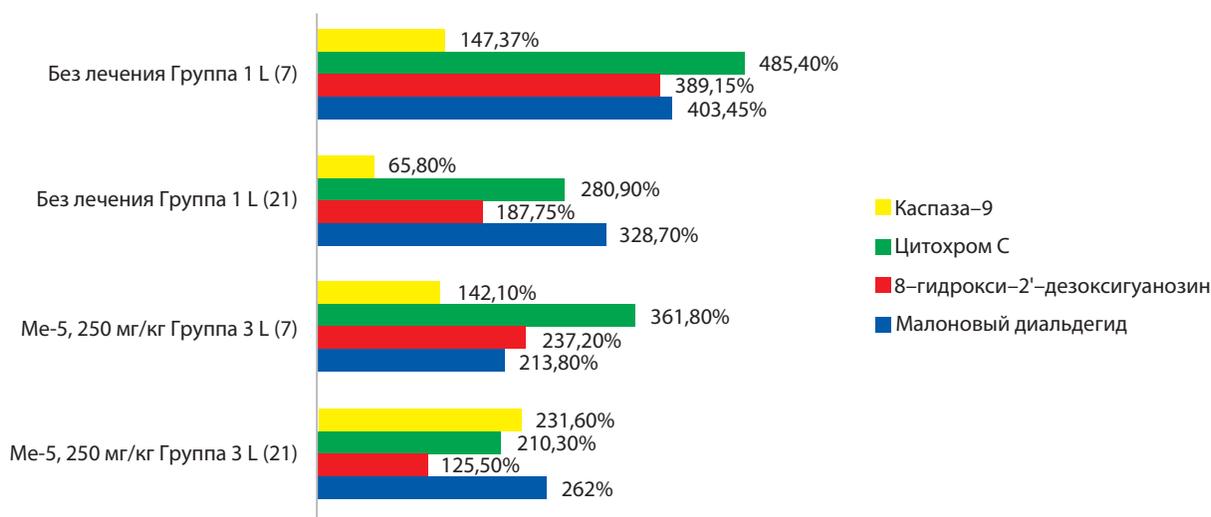


Рисунок 2. Изменение маркеров апоптотических процессов и МДА в митохондриальной фракции печени животных-носителей эпидермоидной карциномы Lewis на 7-е и 21-е сутки развития опухолевого процесса при введении Me-5.

ной дозе на 7-е и 21-е сутки отмечено снижение уровня всех исследуемых показателей, что позволяет доказать высокую антиоксидантную активность гибридного оловоорганического соединения (Me-3), содержащего один оловосодержащий и два протекторных антиоксидантных фрагмента.

Следует отметить, что соединение Me-5 обладает более выраженным прооксидантным потенциалом в сравнении с Me-3, о чём свидетельствует более высокий уровень повреждения митохондриальной ДНК. Таким образом, оба соединения проявляют свойства антиоксидантов, но соединение с двумя фенольными группами является более активным антиоксидантом.

Обсуждение

Печень является основным метаболическим органом, регулирующим энергетический обмен всего организма, включая метаболизм глюкозы, жирных кислот и аминокислот, и играет центральную роль в гомеостазе питательных веществ [15]. Основываясь на количестве и плотности митохондрий в печени, метаболические пути в митохондриях, включая β -окисление, цикл трикарбоновых кислот, кетогенез, дыхательную активность и синтез АТФ посредством окислительного фосфорилирования, могут изменяться при физиологических и патологических состояниях, включая рак [16].

Амфифильная структура противоопухолевых агентов способствует его накоплению в митохондриях раковых клеток [17], что вызывает накопление окислительных нуклеиновых кислот в цитоплазме [18]. Опухолевая агрессия увеличивает продукцию митохондриальных АФК, ПОЛ, снижая потенциал митохондриальной мембраны [19]. Митохондриальный путь был запущен путём повышения экспрессии белка каспазы 9, более выраженный при влиянии Me-5. В клетках, подвергающихся апоптозу, высвобождение цитохрома С из митохондрий в цитоплазму и активация каспазы-9, ключевого фермента для стадии апоптотического пути, используются в качестве биомаркеров клеточной гибели (апоптоза) [20, 21].

Механизмы реализации противоопухолевого и антиметастатического действия лидерных гибридных органических производных олова [22] на модели солидного роста эпидермоидной карциномы Lewis связаны с изменением активности про/антиоксидантного состояния и запуска

апоптотических процессов в клетках печени, напрямую не связанных с опухолевым процессом.

Заключение

При введении соединений бис-(3,5-ди-*трет*-бутил-4-гидроксифенил)тиолат диметилолова (Me-3) и (3,5-ди-*трет*-бутил-4-гидроксифенил) тиолат трифенилолова (Me-5) выявлено изменение активности про/антиоксидантного состояния и запуска апоптотических процессов в клетках печени, что требует дальнейшей химической модификации тестируемых соединений с повышением уровня их селективности по отношению к опухолевой и условно здоровой клетке.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Kumar S, Ashraf R, C K A. Mitochondrial dynamics regulators: implications for therapeutic intervention in cancer. *Cell Biol Toxicol.* 2022;38(3):377-406. Erratum in: *Cell Biol Toxicol.* 2022. PMID: 34661828. DOI: 10.1007/s10565-021-09662-5.
2. Inigo JR, Chandra D. The mitochondrial unfolded protein response (UPRmt): shielding against toxicity to mitochondria in cancer. *J Hematol Oncol.* 2022;15(1):98. DOI: 10.1186/s13045-022-01317-0.
3. Greier MC, Runge A, Dudas J, Pider V, Skvortsova II, Savic D, et al. Mitochondrial dysfunction and epithelial to mesenchymal transition in head neck cancer cell lines. *Sci Rep.* 2022;12(1):13255. DOI: 10.1038/s41598-022-16829-5.
4. Lee W, Song G, Bae H. Matairesinol Induces Mitochondrial Dysfunction and Exerts Synergistic Anticancer Effects with 5-Fluorouracil in Pancreatic Cancer Cells. *Mar Drugs.* 2022;20(8):473. DOI: 10.3390/md20080473.
5. Yang W, Zhou C, Sun Q, Guan G. Anisomycin inhibits angiogenesis, growth, and survival of triple-negative breast cancer through mitochondrial dysfunction, AMPK activation, and mTOR inhibition. *Can J Physiol Pharmacol.* 2022;100(7):612-620. DOI: 10.1139/cjpp-2021-0577.
6. Çınar Ayan İ, Güçlü E, Vural H, Dursun HG. Piceatannol induces apoptotic cell death through activation of caspase-dependent pathway and upregulation of ROS-mediated mitochondrial dysfunction in pancreatic cancer cells. *Mol Biol Rep.* 2022;49(12):11947-11957. DOI: 10.1007/s11033-022-08006-8.
7. 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
8. Attanzio A, Ippolito M, Girasolo MA, Saiano F, Rotondo A, Rubino S, et al. Anti-cancer activity of di- and tri-organotin(IV) compounds with D-(+)-Galacturonic acid on human tumor cells. *J Inorg Biochem.* 2018;188:102-112. DOI: 10.1016/j.jinorgbio.2018.04.006
9. Додохова М.А., Сафроненко А.В., Котиева И.М., Милаева Е.Р., Шпаковский Д.Б., Трепель В.Г., и др. Вторичная митохондриальная дисфункция как механизм противоопухолевого и антиметастатического действия гибридных оловоорганических соединений. *Вопросы биологической, медицинской и фармацевтической химии.* 2021;24(11):28-33. DOI: 10.29296/25877313-2021-11-05
10. Додохова М.А., Котиева И.М., Сафроненко А.В., Трепель В.Г., Алхусейн-Кулягинова М.С., Шпаковский Д.Б., и др. Гибридные оловоорганические соединения - модуляторы апоптотических процессов в печени при однократном и многократном введении крысам линии Wistar. *Уральский медицинский журнал.* 2021;20(4):18-23. DOI: 10.52420/2071-5943-2021-20-4-18-23
11. Котиева И.М., Франциянц Е.М., Каплиева И.В., Бандовкина В.А., Козлова Л.С., Трепитаки Л.К., и др. Влияние хронической боли на некоторые метаболические процессы в коже самок мышей. *Российский журнал боли.* 2018;4(58):46-54. DOI: 10.25731/RASP.2018.04.027
12. Кит О.И., Франциянц Е.М., Котиева М.М., Каплиева И.В., Трепитаки Л.К., Бандовкина В.А., и др. Динамика тканевой системы регуляторов плазминогена при меланоме кожи на фоне хронической боли у самок мышей. *Трансляционная медицина.* 2018;5(2):38-46. DOI: 10.18705/2311-4495-2018-5-2-38-46
13. Кит О.И., Котиева И.М., Франциянц Е.М., Каплиева И.В., Трепитаки Л.К., Бандовкина В.А., и др. Нейромедиаторные системы головного мозга самок мышей в динамике роста злокачественной меланомы, воспроизведенной на фоне хронической боли. *Патогенез.* 2017;15(4):49-55. DOI: 10.25557/GM.2018.4.9749
14. Егорова М.В., Афанасьев С.А. Выделение митохондрий из клеток и тканей животных и человека: современные методические приемы. *Сибирский медицинский журнал (г. Томск).* 2011;26(1-1):22-28. eLIBRARY ID: 15778989; EDN: NNHOZX
15. Auger C, Alhasawi A, Contavadoo M, Appanna VD. Dysfunctional mitochondrial bioenergetics and the pathogenesis of hepatic disorders. *Front Cell Dev Biol.* 2015;3:40. DOI: 10.3389/fcell.2015.00040

16. Lee HY, Nga HT, Tian J, Yi HS. Mitochondrial Metabolic Signatures in Hepatocellular Carcinoma. *Cells*. 2021;10(8):1901. DOI: 10.3390/cells10081901
17. Jayawardhana AMDS, Zheng YR. Interactions between mitochondria-damaging platinum(IV) prodrugs and cytochrome c. *Dalton Trans*. 2022;51(5):2012-2018. DOI: 10.1039/d1dt03875c.
18. Song WJ, Jiang P, Cai JP, Zheng ZQ. Expression of Cytoplasmic 8-oxo-Gsn and MTH1 Correlates with Pathological Grading in Human Gastric Cancer. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2015;16(15):6335-8. DOI: 10.7314/apjcp.2015.16.15.6335.
19. Chauhan AK, Mittra N, Singh G, Singh C. Mitochondrial Dysfunction Contributes To Zinc-induced Neurodegeneration: a Link with NADPH Oxidase. *J Mol Neurosci*. 2022;72(6):1413-1427. DOI: 10.1007/s12031-022-02008-8.
20. Sun X, Zhang T, Cai Y, Yang K, Peng T, Liu R, et al. Tonkinensine B induces apoptosis through mitochondrial dysfunction and inactivation of the PI3K/AKT pathway in triple-negative breast cancer cells. *J Pharm Pharmacol*. 2021;73(10):1397-1404. DOI: 10.1093/jpp/rgab108.
21. Avrutsky MI, Troy CM. Caspase-9: A Multimodal Therapeutic Target With Diverse Cellular Expression in Human Disease. *Front Pharmacol*. 2021;12:701301. DOI: 10.3389/fphar.2021.701301.
22. 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

Информация об авторах

Алхусейн-Кулягинова Маргарита Стефановна, 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.

Додохова Маргарита Авдеевна, д.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.

Агаризаева Сабрина Залумхановна, обучающийся педиатрического факультета, ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России, Ростов-на-Дону, Россия; sabrinaagarizaeva@gmail.com, ORCID 0000-0003-0851-2679.

Старостин Сергей Игоревич, обучающийся лечебно-профилактического факультета, ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России, Ростов-на-Дону, Россия; serg.starostin2000@gmail.com, ORCID: 0000-0001-8820-0311

Климова Лариса Юрьевна, обучающийся отделения «Лабораторная диагностика», колледж ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России, Ростов-на-Дону, Россия; Klimowa.lara2013@yandex.ru, ORCID 0000-0002-9812-8779.

Силин Никита Сергеевич, обучающийся педиатрического факультета, ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России, Ростов-на-Дону, Россия; nikit.silin2014@yandex.ru, ORCID 0009-0008-3775-2173.

Гулян Марина Владимировна, к.м.н., доцент кафедры патологической физиологии ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России Ростов-на-Дону, 25marinablik@mail.ru, ORCID: 0000-0001-6023-8916

Шпаковский Дмитрий Борисович, к.х.н., старший научный сотрудник научно-исследовательской лаборатории биоэлементоорганической химии 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.

Милаева Елена Рудольфовна, д.х.н., профессор, заведующая кафедрой медицинской химии и тонкого органического синтеза МГУ имени М.В.Ломоносова, Химический факультет, Москва, helenamilaeva@mail.ru, ORCID 0000-0002-5489-3866.

Котиева Инга Мовлиевна, 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. Alkhusein-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.

Margarita A. Dodokhova, Dr. 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.

Sabrina Z. Agarizayeva, student of the Pediatric Faculty, Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia, sabrinaagarizaeva@gmail.com, ORCID 0000-0003-0851-2679.

Sergey I. Starostin, student of the Faculty of General Medicine, Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia, serg.starostin2000@gmail.com, ORCID: 0000-0001-8820-0311.

Larisa Y. Klimova, student of the Department of Laboratory Diagnostics, College of the Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia, Klimowa.lara2013@yandex.ru, ORCID 0000-0002-9812-8779.

Nikita S. Silin, student of the Pediatric Faculty, Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia, nikit.silin2014@yandex.ru, ORCID 0009-0008-3775-2173.

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. (Chemistry), Senior Researcher at the Bioelementoorganic Chemistry Research Laboratory of the Department of Medical Chemistry and Fine Organic Synthesis, Lomonosov Moscow State University, Moscow, Russia, dmshpak@mail.ru, ORCID 0000-0002-7824-3382.

Elena R. Milaeva, Dr. Sci. (Chemistry), Professor, Head of the Department of Medical Chemistry and Fine Organic Synthesis of Lomonosov Moscow State University, Faculty of Chemistry, Moscow, Russia, helenamilaeva@mail.ru, ORCID 0000-0002-5489-3866.

Inga M. Kotieva, Dr. Sci. (Med.), Vice-Rector for Research, Professor of the Department of Pathological Physiology of the Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia, kukulik70@mail.ru, ORCID 0000-0002-2796-9466.

Получено / Received: 08.08.2023

Принято к печати / Accepted: 14.09.2023

© Коллектив авторов, 2023
DOI: 10.21886/2712-8156-2023-4-4-95-100

ГРАНУЛЕМАТОЗ ВЕГЕНЕРА: ТРУДНОСТИ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ

Ю.Р. Баранова¹, И.А. Романова², Р.Н. Стешенко¹, И.Ф. Мелехина¹, Н.М. Никитина², Н.А. Кароли²

¹ГУЗ «Областная клиническая больница», Саратов, Россия

²ФГБОУ ВО «Саратовский государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского» Минздрава России, Саратов, Россия

Гранулематоз с полиангиитом (гранулематоз Вегенера, ГПА) — это редкое заболевание неустановленной этиологии с полиорганными поражениями, характеризующееся развитием некротизирующего гранулематозного воспаления и признаками васкулита аутоиммунного генеза, поражающего преимущественно сосуды малого и среднего калибра. В приведённом клиническом случае у пациента отмечается классическая триада симптомов (поражение верхних дыхательных путей, лёгких, почек), диагноз подтверждён морфологически. Особенностью описанного клинического случая является его редкая распространённость, сложность в постановке диагноза в связи с полиорганностью поражения, отсутствием специфических признаков в дебюте заболевания, что потребовало проведения дифференциального диагноза. Раннее определение антинейтрофильных цитоплазматических антител (АНЦА) в крови повышает частоту диагностики ГПА, а своевременное установление диагноза позволяет как можно раньше назначить терапию и избежать инвалидизации пациентов.

Ключевые слова: гранулематоз с полиангиитом, антинейтрофильные цитоплазматические антитела (АНЦА), системные васкулиты.

Для цитирования: Баранова Ю.Р., Романова И.А., Стешенко Р.Н., Мелехина И.Ф., Никитина Н.М., Кароли Н.А. Гранулематоз Вегенера: трудности диагностики и лечения. *Южно-Российский журнал терапевтической практики*. 2023;4(4):95-100. DOI: 10.21886/2712-8156-2023-4-4-95-100.

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

WEGENER'S GRANULOMATOSIS: DIFFICULTIES IN DIAGNOSIS AND TREATMENT

Y.R. Baranova¹, I.A. Romanova², R.N. Steshenko¹, I.F. Melehina¹, N.M. Nikitina², N.A. Karoli²

¹State Health Institution "Regional Clinical Hospital", Saratov, Russia

²V.I. Razumovsky Saratov State Medical University, Ministry of Health of Russia

Granulomatosis with polyangiitis (Wegener's granulomatosis, GPA) is a rare disease of unknown etiology with multiple organ lesions, characterized by the development of necrotizing granulomatous inflammation and signs of autoimmune vasculitis, predominantly affecting small and medium-sized vessels. In the above clinical case, the patient has a classic triad of symptoms (damage to the upper respiratory tract, lungs, kidneys), the diagnosis was confirmed morphologically. The peculiarity of the described clinical case is its rare prevalence, the difficulty in making a diagnosis due to the multiorganism of the lesion, the absence of specific signs at the onset of the disease, which required a differential diagnosis. Early detection of antineutrophil cytoplasmic antibodies (ANCA) in the blood increases the frequency of GPA diagnosis, and timely diagnosis allows prescribing therapy as soon as possible and avoiding disability in patients.

Keywords: granulomatosis with polyangiitis, antineutrophil cytoplasmic antibodies (ANCA), systemic vasculitis.

For citation: Baranova Y.R., Romanova I.A., Steshenko R.N., Melehina I.F., Nikitina N.M., Karoli N.A. Wegener's granulomatosis: difficulties in diagnosis and treatment. *South Russia Journal of Therapeutic Practices*. 2023;4(4):95-100. DOI: 10.21886/2712-8156-2023-4-4-95-100.

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

В 30-х годах прошлого столетия немецкий патолог Friedrich Wegener объединил в триаду гранулематозный васкулит верхних и нижних дыхательных путей, системный васкулит и локальный некротизирующий гломерулонефрит

[1]. Впоследствии триада была названа гранулематозом Вегенера, а позднее — гранулематозом с полиангиитом (ГПА). ГПА — гигантоклеточный гранулематозно-некротизирующий васкулит, ассоциированный с выработкой

аутоантител (антител к цитоплазме нейтрофилов) и характеризующийся сочетанным воспалительным поражением нескольких органов (чаще всего верхних дыхательных путей, органов зрения и слуха, лёгких и почек) [2]. Относится к группе АНЦА-ассоциированных системных васкулитов [3]. АНЦА (антинейтрофильные цитоплазматические антитела) — семейство антител, направленных против компонентов первичных гранул цитоплазмы нейтрофилов и моноцитов, которые классифицируются по типу свечения при реакции непрямой иммунофлюоресценции. В настоящее время этиология ГПА неизвестна, предполагается связь начала болезни с воздействием инфекционного агента. Патогенез заболевания связан с развитием распространённого воспаления мелких сосудов и одновременным формированием периваскулярных и экстравазальных гранул макрофагального типа с клетками Лангханса в поражённых органах и тканях [2]. ГПА — редкое заболевание, его распространённость в популяции составляет 25–60 на 1 млн человек, заболеваемость — 3–12 на 1 млн. Пик заболеваемости приходится на четвертое и пятое десятилетия, мужчины и женщины болеют с одинаковой частотой.

Несмотря на то, что клиничко-рентгенологические проявления ГПА достаточно широко освещены в публикациях, при диагностике данного заболевания возникает немало трудностей, что связано с отсутствием у врачей настороженности в отношении развития данного заболевания. Для ГПА свойственна триада поражения органов с вовлечением верхних дыхательных путей (ВДП), лёгких и почек [2,4,5]. У подавляющего большинства больных (более 90%), развивается некротизирующее гранулематозное воспаление ВДП: язвенно-некротический ринит, синусит, поражение органа слуха, вовлечение трахеи и гортани с формированием подскладочной гранулемы. Возможна перфорация носовой перегородки с формированием седловидной деформации носа, развитие тяжёлого деструктивного пансинусита с распространением гранулематозной ткани в орбиту, потерей слуха, стенозом гортани.

Поражение лёгких (50–70%) характеризуется некротизирующим гранулематозным воспалением, которое при рентгенографическом исследовании определяется в виде узлов или инфильтратов, склонных к распаду и формированию полостей. Беспокоит кашель, иногда надсадный, боль в грудной клетке, кровохарканье, одышка, в каждом пятом случае поражение лёгких протекает бессимптомно, со скудной аускультативной картиной даже при тяжёлом поражении. При компьютерной томографии

органов грудной клетки (КТ ОГК) отмечается также венчик вокруг очагов инфильтрации, связанный с перифокальным кровоизлиянием, изменения трахеобронхиального дерева в виде утолщения стенки и стеноза (в 15–25% случаев) и выпот в плевральную полость [2].

Поражение почек отмечается у 80% пациентов. Развиваются симптомы и признаки гломерулонефрита. Часто присутствуют изменения мочевого осадка и быстрое повышение уровня сывороточного креатинина. В результате могут возникать отёки и гипертензия, угрожающий жизни быстро прогрессирующий гломерулонефрит [2].

Для ГПА разработаны классификационные критерии, принятые Американской коллегией ревматологов в 1990 г. [6]. Всего предложено 4 критерия: воспаление носа или полости рта, развитие болезненных или безболезненных язв полости рта, гнойные или геморрагические выделения из носа, патологические изменения в лёгких, выявленные при рентгенологическом обследовании, наличие плотных инфильтратов или полостей, изменение мочевого осадка — макрогематурия (>5 эритроцитов в поле зрения) или скопление эритроцитов, гранулематозное воспаление при биопсии органов и тканей, гранулематозное воспаление в стенке артерий или артериол и образование гранул в периваскулярных/экстравазальных областях.

Наличие двух и более критериев позволяет поставить диагноз с чувствительностью 88% и специфичностью 92 %.

План обследования при ГПА включает следующее:

- общий анализ крови (нормохромная анемия, тромбоцитоз, увеличение СОЭ);
- общий анализ мочи (микрогематурия, протеинурия);
- биохимический анализ крови (повышается содержание γ -глобулина, серомукоида, фибриногена, гаптоглобина, С-реактивный белок (СРБ), при поражении почек увеличивается уровень креатинина, мочевины);
- КТ грудной клетки и придаточных пазух носа;
- тесты на выявление АНЦА (антител к протеиназе-3 или миелопероксидазе);
- биопсия почек, слизистой полости носа.

Лечение включает в себя три основных этапа: индукция ремиссии (подавление активности заболевания), поддержание ремиссии, лечение рецидивов.

Для индукции ремиссии при поражении жизненно важных органов назначаются глюкокортикоиды (ГК) в сочетании с циклофосфамидом (вводится внутривенно) или

генно-инженерный биологический анти-В-клеточный препарат ритуксимаб [7]. Лечение циклофосфамидом может продолжаться от 3 до 12 месяцев. Ритуксимаб назначают при непрерывно рецидивирующем течении васкулита, при неэффективности циклофосфамида или противопоказаниях к его применению. ГК сначала применяют внутривенно в виде пульс-терапии. Она предполагает введение высоких доз метилпреднизолона (0,5–1 мг/кг массы тела) в течение трёх дней. После этого переходят на таблетированную форму препарата. Для индукции ремиссии у больных без поражения жизненно важных органов может использоваться метотрексат (при отсутствии поражения почек) в дозе 20–25 мг в неделю и мофетила микофенолат в дозе 1–2 г в день в сочетании с таблетированными ГК. При тяжёлом поражении почек для сохранения их функции в дальнейшем может быть применён плазмаферез. В случае необходимости трансплантация почки проводится в период ремиссии при низком титре АНЦА. В дальнейшем этим больным назначают циклоспорин А и микофенолат мофетил.

Для поддержания ремиссии используются низкие дозы ГК в сочетании с одним из препаратов: азатиоприном, ритуксимабом, микофенолата мофетиллом, метотрексатом. После достижения полной клинико-лабораторной ремиссии длительность противорецидивного лечения должна составлять не менее 24 месяцев.

Также обсуждается вопрос назначения триметоприма/сульфаметаксозола [8]. Считается, что инфекционное поражение ВДП в дебюте ГПА является показанием к его назначению. Рекомендуются использовать по 2–3 таблетки 3 раза в день с оценкой эффекта через 6–8 недель. Описаны случаи использования препарата до 12 лет.

ГПА — это хроническое заболевание, поэтому на протяжении болезни могут наблюдаться периоды с различной выраженностью клинических проявлений. Прогноз зависит от локализации поражений. Если вовлечены только ВДП, то прогноз благоприятный. При поражении лёгких и почек прогноз зависит от своевременности назначения терапии и строгого соблюдения врачебных рекомендаций. Без лечения 80% случаев в течение года могут закончиться смертью. Однако сегодня большинству пациентов с ранним началом лечения удаётся достичь длительной ремиссии болезни. В приведённом ниже клиническом случае у пациента отмечается классическая триада симптомов (поражение верхних дыхательных путей, лёгких, почек), диагноз подтверждён морфологически при биопсии почки, слизистой полости носа.

Клинический случай

Пациент А., 34 лет, поступил в пульмонологическое отделение ГУЗ «Областная клиническая больница (ОКБ)», г. Саратова в феврале 2023 г. с направительным диагнозом «Пневмония». При поступлении отмечал приступообразный сухой кашель, ежедневное повышение температуры тела до 37,5–38,5°C в течение двух месяцев, снижение аппетита.

Из анамнеза известно, что с марта 2022 г. стал отмечать снижение слуха правого уха. С октября 2022 г. появился незначительный сухой кашель. Ежегодные флюорографические исследования были без патологии. С начала декабря 2022 г. наблюдалось ежедневное повышение температуры тела до фебрильных цифр, усиление интенсивности сухого кашля. Лечился самостоятельно жаропонижающими, антибактериальными препаратами без эффекта. Впоследствии присоединились летучие миалгии (боль в мышцах голени, верхних конечностей), кашель приобрел интенсивный надсадный характер, периодически до рвоты, сопровождался отхождением пенистой белой мокроты. Амбулаторно выставлен диагноз «Острая респираторная вирусная инфекция», проводилась неспецифическая терапия (без эффекта). В связи с появлением боли в левом подреберье обратился к гастроэнтерологу, направлен на рентгенографию и КТ ОГК. При обследовании, со слов больного, выявлены признаки двусторонней пневмонии, в связи с чем 12 января 2023 г. госпитализирован в Саратовскую областную инфекционную больницу им. Н.Р. Иванова с диагнозом «Внебольничная двусторонняя полисегментарная пневмония, среднетяжёлое течение». Пациенту выполнены исследования на COVID-19 и грипп (отрицательные результаты), кровь на маркеры вирусных гепатитов и ВИЧ (отрицательные результаты), малярию (отрицательный результат). Осмотрен фтизиатром: убедительных данных о туберкулезе лёгких нет. Осмотрен оториноларингологом: правосторонний экссудативный отит, хронический атрофический ринит. При бронхоскопии выявлен диффузный эндобронхит. При КТ ОГК (30.01.2023 г.): множественные перибронховаскулярные крупные очаги, солидные с неровными нечеткими контурами и по типу матового стекла, разнокалиберные фокусы консолидации с неровными нечеткими контурами, медиастенальные и аксиллярные лимфатические узлы не увеличены (рис. 1).

При КТ брюшной полости обнаружена гепатоспленомегалия, признаки портальной гипертензии. В общем анализе крови (18.01.2023 г.) обращал на себя внимание тромбоцитоз ($469 \times 10^9/\text{л}$). В динамике (29.01.2023 г.) число

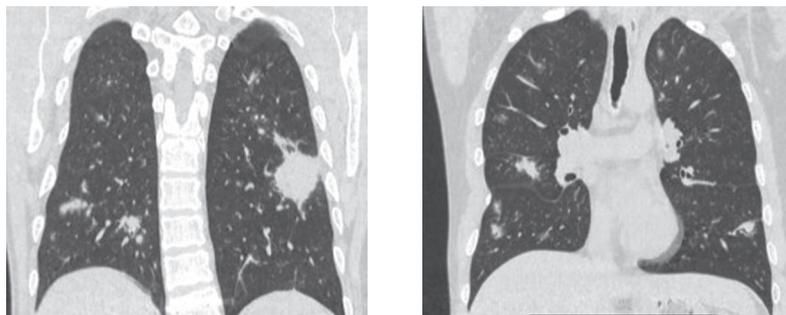


Рисунок 1. КТ органов грудной клетки от 30.01.2023 г. По всем сегментам обоих легких определяются множественные перибронховаскулярные крупные очаги, солидные с неровными нечеткими контурами и по типу матового стекла, разнокалиберные фокусы консолидации с неровными нечёткими контурами

тромбоцитов увеличилось до $559 \times 10^9/\text{л}$, отмечено снижение уровня гемоглобина с 125 г/л до 111 г/л, нарастание эозинофилии — с 3% до 5%, СОЭ — с 5 мм/ч до 30 мм/ч. В общем анализе мочи и пробе Нечипоренко отмечалась гематурия (28–30 эритроцитов в поле зрения, 27250 эритроцитов в 1 мл). Также обращало на себя внимание повышение СРБ до 74,6–109,5 мг/л, при нормальном уровне прокальцитонина (менее 0,5 нг/мл).

В стационаре проводилась антибактериальная терапия (левофлоксацин 1000 мг в сутки в/в 12 дней, имипинем 3,0 г/сутки в/в кап в сочетании с кларитромицином 500 мг в сутки перорально 7 дней), противогрибковая терапия (флюконазол 150 мг в сутки перорально, каспифунгин 50 мг в/в кап 1 раз в сутки). На фоне лечения сохранялся интенсивный сухой кашель, повышение температуры тела до $37,5^\circ\text{C}$ ежедневно, при контрольной КТ ОГК — без динамики. 2 февраля 2023 г. пациент был переведён в пульмонологическое отделение ГУЗ «ОКБ» г. Саратова.

Из анамнеза жизни: бывший курильщик (индекс курения — 7 пачка/лет). Профессиональный, бытовой анамнез — без особенностей.

При поступлении состояние больного расценивалось как относительно удовлетворительное. Частота дыхания — 18 уд./мин. Аускультативно над лёгкими дыхание жёсткое, вдох равен выдоху, хрипов нет. SpO_2 — 97% без оксигенотерапии. Тоны сердца ритмичные, частота сердечных сокращений — 70 уд./мин., АД — 120/80 мм рт. ст. Выявлялось увеличение шейных лимфатических узлов. Остальные органы — без особенностей.

При лабораторном обследовании сохранялось повышение СОЭ до 38 мм/час, снижение уровня гемоглобина (109 г/л), тромбоцитоз — до $800 \times 10^9/\text{л}$, эозинофилы — менее 1%, суточная протеинурия — 1,0 г/л, гематурия — 20500 (в пробе Нечипоренко), повышение СРБ — до

145,9 мг/мл, ферритин — 511 мкг/л, уровень прокальцитонина — в пределах нормы. При ультразвуковом исследовании органов брюшной полости подтверждено наличие гепатомегалии.

Учитывая характер поражения лёгочной ткани, отсутствие эффекта от антибактериальной терапии, выраженное повышение уровней СРБ, ферритина, нормальный прокальцитонин, изменения в общем анализе крови и мочи, было высказано предположение о наличии у пациента системного васкулита. Также не исключалось наличие лимфопролиферативного заболевания. В связи с чем проведено дообследование: уровень Ig E — 61 МЕ/мл³, антитела к антигенам цитоплазмы нейтрофилов, скрининг (ANCA-Screen) положительный, антитела (JgG) к dsДНК — 17,8 МЕ/мл, волчаночный антикоагулянт — отрицательный. При дополнительном сборе анамнеза удалось выяснить, что в течение нескольких лет отмечает отхождение сукровичного отделяемого из полости носа, появление корочек в носу. Осмотрен ЛОР-врачом повторно, выявлен правосторонний острый тубоотит, хронический атрофический ринит. Согласно результатам биопсии слизистой полости носа, обнаружены умеренный фиброз, выраженное продуктивное воспаление с наличием гигантских многоядерных клеток и клеток типа Пирогова-Лангханса, единичные гранулемы с явлениями фиброзираования, мелкими очагами некроза. При УЗИ периферических лимфатических узлов выявлено увеличение шейных лимфатических узлов. Выполнена пункционная биопсия шейного лимфоузла слева: найдены элементы лимфоидной ткани с явлениями гиперплазии. В связи с протеинурией, эритроцитурией выполнена нефробиопсия левой почки, по результатам которой выявлен фокальный некротизирующий и склерозирующий малоиммунный гломерулонефрит с 33% полулуний фиброзных и сопутствующим интерстициальным нефритом, острый канальцевый некроз. Данная морфологическая карти-

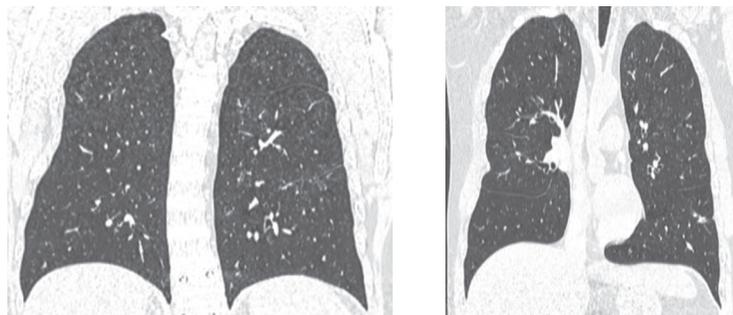


Рисунок 2. КТ органов грудной клетки от 16.06.2023 г. В динамике в обоих лёгких отмечается значительное уменьшение размеров и количества участков уплотнения легочной ткани по типу матового стекла и консолидации.

на наиболее характерна для поражения почек при АНЦА-ассоциированном васкулите.

В связи с сохраняющейся фебрильной лихорадкой и отсутствием убедительных данных о бактериальной и вирусной инфекции были назначены системные ГК (преднизолон 30 мг в сутки перорально) с положительным эффектом в виде снижения температуры тела до субфебрильной, уменьшения выраженности кашля. С учётом поражения лёгких, верхних дыхательных путей, почек, молодого возраста, отсутствия эффекта от проводимой ранее антибактериальной терапии, противогрибковой терапии, положительного эффекта в виде снижения температуры тела до субфебрильной на фоне приема системных ГК, снижения острофазовых показателей (СРБ со 145,7 до 11,9 мг/мл, СОЭ с 38 до 20 мм/ч.) на фоне приёма системных ГК, положительного результата АНЦА, данных биопсии слизистой полости носа и почек был выставлен диагноз «Гранулематоз с полиангиитом, ассоциированный с АНЦА, с поражением лёгких, верхних дыхательных путей (правосторонний отит, атрофический ринит, гайморит в анамнезе), почек (нефрит). Тромбоцитоз, миалгии в анамнезе». Для дальнейшего лечения пациент был переведён в ревматологическое отделение ГУЗ «ОКБ». Продолжен приём преднизолона внутрь в дозе 30 мг в сутки с постепенным снижением дозы до 20 мг в сутки.

С учётом высокой активности заболевания, поражения лёгких, почек инициирована программная терапия циклофосфамидом, которая проводится с марта 2023 г. ежемесячно в дозе 1000 мг на введение. На этом фоне отмечалась положительная динамика: стойко нормализовалась температура, значительно уменьшилось отхождение кровянистых корочек из носа, купировался кашель, нормализовался уровень тромбоцитов, СРБ. Регистрировалось снижение протеинурии (с 3 г/сут. до 0,88 г/сут.), отсутствие гематурии. При повторной КТ лёгких от июня 2023 г. определяется выраженная положительная динамика за счёт значительного уменьшения в обоих

лёгких размеров и количества участков уплотнения лёгочной ткани по типу «матового стекла» и консолидации (в настоящий момент выявляются единичные, преимущественно слева, размерами до 5–10 мм) (рис. 2).

Программная терапия продолжается, состояние пациента удовлетворительное, доза преднизолона снижена до 10 мг в сутки. Также пациенту с самого начала с учётом поражения ВДП был назначен ко-тримаксозол.

Представленное клиническое наблюдение демонстрирует развитие генерализованного системного васкулита с поражением верхних дыхательных путей, лёгких, почек. Начало заболевания характеризовалось неспецифичностью клинической картины, что послужило причиной сложности диагностики. Важное значение в подтверждении диагноза имело как морфологическое исследование почки и слизистой оболочки носа, так и определение АНЦА. Поражение жизненно важных органов потребовало проведения терапии глюкокортикоидами и цитостатиками. Своевременное начало иммуносупрессивной терапии позволило через три месяца достигнуть снижения активности васкулита.

Данное клиническое наблюдение демонстрирует применение мультидисциплинарного подхода в диагностике ГПА с участием пульмонолога, ревматолога, нефролога, оториноларинголога, что имеет большое значение для ранней диагностики заболевания.

В наблюдениях середины прошлого века средняя продолжительность жизни после установления диагноза у нелеченых пациентов с АНЦА-ассоциированным васкулитом составляла 5 месяцев. За последние 40 лет выживаемость пациентов значительно улучшилась и при адекватном лечении может быть сопоставима с показателями общей популяции¹ [2]. Таким образом, ранняя диагности-

¹ Клинические рекомендации. Поражение почек при АНЦА-ассоциированных васкулитах (АНЦА-ассоциированный гломерулонефрит), 2021. – 88с. <https://rusnephrology.org/wp-content/uploads/2021/02/ANCA.pdf>

ка, своевременное начало терапии ГПА имеет важное значение для улучшения прогноза пациентов.

Заключение

В данном клиническом наблюдении продемонстрированы сложности своевременной верификации диагноза ГПА, что связано с отсутствием у врачей терапевтического профиля настороженности в отношении развития этого заболевания. Особенностью данного клинического случая является редкая распространённость

представленной патологии, сложность в постановке диагноза в связи с полиорганностью поражения, отсутствие специфических признаков в дебюте заболевания, что потребовало проведения дифференциального диагноза. Раннее определение АНЦА повышает частоту диагностики ГПА, а своевременное установление диагноза позволяет как можно раньше назначить терапию и избежать инвалидизации пациентов.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Wegener F. Uber eine eigenartige rhinogene granulomatose mit besonderer beteiligung des arteriensystems und der nieueu. *Beitr. Pathol.* 1939;102:36-68.
2. Анаев Э.Х., Баранова И.А., Белевский А.С. Легочные васкулиты: диагностика и лечение. *Тер. Арх.* 2018;(3):99-106. DOI: 10.26442/terarkh201890399-106.
3. Zhou P, Ma J, Wang G. Impact of interstitial lung disease on mortality in ANCA-associated vasculitis: A systematic literature review and meta-analysis. *Chron Respir Dis.* 2021;18:1479973121994562. DOI: 10.1177/1479973121994562
4. Клименко С., Кривошеев О. Гранулематоз Вегенера на современном этапе: варианты течения, прогноз. *Врач.* 2005;12:39-41. eLIBRARY ID: 14306935; EDN: MBCBВH
5. Синенко А.А., Кулаков Ю.В., Абрамочкина Е.Б., Лупач Н.М., Сюсина О.И., Файзенгер Е.М., и др. Опыт ведения больного с гранулематозом Вегенера: трудности диагностики и лечения. *Вестник современной клинической медицины.* 2011;4(2):46а-51. eLIBRARY ID: 16404054; EDN: NUZFNN
6. Leavitt RY, Fauci AS, Bloch DA, Michel BA, Hunder GG, Arend WP, et al. The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of Wegener's granulomatosis. *Arthritis Rheum.* 1990;33(8):1101-7. DOI: 10.1002/art.1780330807
7. Бекетова ТВ. Международные рекомендации по лечению АНЦА-ассоциированных системных васкулитов. *Современная ревматология.* 2019;13(1):19-25. doi: 10.14412/1996-7012-2019-1-19-25.
8. Stegeman CA, Tervaert JW, de Jong PE, Kallenberg CG. Trimethoprim-sulfamethoxazole (co-trimoxazole) for the prevention of relapses of Wegener's granulomatosis. Dutch Co-Trimoxazole Wegener Study Group. *N Engl J Med.* 1996;335(1):16-20. DOI: 10.1056/NEJM199607043350103

Информация об авторах

Баранова Юлия Рашитовна, врач-пульмонолог пульмонологического отделения ГУЗ «Областная клиническая больница», Саратов, Россия, sunlight94@yandex.ru.

Романова Ирина Александровна, к.м.н., доцент кафедры госпитальной терапии лечебного факультета ФГБОУ ВО «Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского» Минздрава России, Саратов, Россия, irina-charitonova@yandex.ru, ORCID: 0009-0003-1802-9565.

Стешенко Руслан Николаевич, к.м.н., заведующий пульмонологическим отделением ГУЗ «Областная клиническая больница», Саратов, Россия, steshensaratov@mail.ru.

Мелехина Ирина Федоровна, заведующая ревматологическим отделением ГУЗ «Областная клиническая больница», Саратов, Россия, irinam.66@mail.ru, ORCID: 0000-0002-1905-8312.

Никитина Наталья Михайловна, д.м.н., заведующая кафедрой госпитальной терапии лечебного факультета ФГБОУ ВО «Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского» Минздрава России, +78452491437. E-mail: nikina02@yandex.ru. ORCID: 0000-0002-0313-1191.

Кароли Нина Анатольевна, д.м.н., профессор кафедры госпитальной терапии лечебного факультета ФГБОУ ВО «Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского» Минздрава России, nina.karoli.73@gmail.com.

Information about the authors

Yulia R. Baranova, pulmonologist in the Pulmonology Department, Regional Clinical Hospital, Saratov, Russia, sunlight94@yandex.ru.

Irina A. Romanova, Cand. Sci. (Med), Associate Professor, Hospital Therapy Department, Saratov State Medical University named after V.I. Razumovsky Ministry of Health of Russia, Saratov, Russia, irina-charitonova@yandex.ru, ORCID: 0009-0003-1802-9565.

Ruslan N. Steshenko, Cand. Sci. (Med), Head of the Pulmonology Department, Regional Clinical Hospital, Saratov, Russia, steshensaratov@mail.ru.

Irina F. Melekhina, Head of the Rheumatology Department, Regional Clinical Hospital, Saratov, Russia, irinam.66@mail.ru, ORCID: 0000-0002-1905-8312.

Natalia M. Nikitina, MD, head of hospital therapy department of Federal State Educational Institution of High Education "Saratov State Medical University n.a. V.I. Razumovsky" Ministry of Health Russian Federation, nikina02@yandex.ru. ORCID: 0000-0002-0313-1191.

Nina A. Karoli, MD, professor of hospital therapy chair of general medicine Department, V. I. Razumovsky Saratov State Medical University of the Ministry of Healthcare of the Russia, Saratov, Russia, nina.karoli.73@gmail.com.

Получено / Received: 06.08.2023

Принято к печати / Accepted: 06.10.2023

СЛУЧАЙ РАЗВИТИЯ МЕМБРАНОЗНОЙ НЕФРОПАТИИ НА ФОНЕ АТИПИЧНОГО ГЕМОЛИТИКО-УРЕМИЧЕСКОГО СИНДРОМА, АКТИВИРОВАННОГО В РЕЗУЛЬТАТЕ ОСТРОЙ РЕСПИРАТОРНО-ВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ

М.М. Батюшин¹, Т.П. Белобородова², В.Л. Коробка¹, И.Н. Нестеренко¹, Е.А. Синельник²,
Н.А. Брновицкая¹, Н.Б. Бондаренко¹, А.М. Батюшина¹

¹ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России, Ростов-на-Дону, Россия

²ГБУ «Областная клиническая больница №2» Минздрава Ростовской области, Ростов-на-Дону, Россия

В статье рассмотрен клинический случай атипичного гемолитико-уремического синдрома, который явился стартовым механизмом для развития мембранозной нефропатии. У больного X., 23 лет года, после острой респираторно-вирусной инфекции появились признаки нефротического синдрома, артериальной гипертензии, нарушения функции почек. Была выполнена пункционная нефробиопсия, и морфологическая картина соответствует иммунокомплексному гломерулонефриту, вероятнее всего, мембранозной нефропатии с наличием сегментарного гломерулосклероза, клеточных полулуний. Параллельно у больного верифицированы признаки тромботической микроангиопатии в виде микроангиопатической анемии, тромбоцитопении, повышения уровня лактатдегидрогеназы как признака цитолиза (прежде всего, внутрисосудистого гемолиза). При проведении дифференциальной диагностики остановились на диагнозе атипичного гемолитико-уремического синдрома. Уникальность описываемого клинического случая состоит в том, что случаи развития гломерулонефрита на фоне атипичного гемолитико-уремического синдрома крайне редки, а мембранозная нефропатия описана впервые.

Ключевые слова: мембранозная нефропатия, атипичный гемолитико-уремический синдром.

Для цитирования: Батюшин М.М., Белобородова Т.П., Коробка В.Л., Нестеренко И.Н., Синельник Е.А., Брновицкая Н.А., Бондаренко Н.Б., Батюшина А.М. Случай развития мембранозной нефропатии на фоне атипичного гемолитико-уремического синдрома, активированного в результате острой респираторно-вирусной инфекции. *Южно-Российский журнал терапевтической практики*. 2023;4(4):101-106. DOI: 10.21886/2712-8156-2023-4-4-101-106.

Контактное лицо: Михаил Михайлович Батюшин, batyushin_mm@rostgmu.ru.

A CASE OF DEVELOPMENT OF MEMBRANOUS NEPHROPATHY AGAINST THE BACKGROUND OF ATYPICAL HEMOLYTIC-UREMIC SYNDROME ACTIVATED AS A RESULT OF ACUTE RESPIRATORY VIRAL INFECTION

М.М. Batiushin¹, Т.П. Beloborodova², V.L. Korobka¹, I.N. Nesterenko¹, E.A. Sinelnik²,
N.A. Bronovitskaya¹, N.B. Bondarenko¹, A.M. Batiushina¹

¹Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia

²Regional Clinical Hospital No. 2, Rostov-on-Don, Russia

The article considers a clinical case of atypical hemolytic-uremic syndrome, which was the starting mechanism for the development of membranous nephropathy. Patient X. 23 years after acute respiratory viral infection, signs of nephrotic syndrome, arterial hypertension, and impaired kidney function appeared. Puncture nephrobiopsy was performed and the morphological picture corresponds to immunocomplex glomerulonephritis, most likely membranous nephropathy with the presence of segmental glomerulosclerosis, cellular half-moons. In parallel, the patient had verified signs of thrombotic microangiopathy in the form of microangiopathic anemia, thrombocytopenia, increased lactate dehydrogenase levels as a sign of cytolysis (primarily intravascular hemolysis). During the differential diagnosis, we stopped at the diagnosis of atypical hemolytic-uremic syndrome. The uniqueness of the described clinical case is that cases of glomerulonephritis against the background of atypical hemolytic-uremic syndrome are extremely rare, and membranous nephropathy is described for the first time.

Keywords: membranous nephropathy, atypical hemolytic-uremic syndrome.

For citation: Batiushin M.M., Beloborodova T.P., Box V.L., Nesterenko I.N., Sinelnik E.A., Bronovitskaya N.A., Bondarenko N.B., Batiushina A.M. A case of development of membranous nephropathy against the background of atypical hemolytic-uremic syndrome activated as a result of acute respiratory viral infection. *South Russian Journal of Therapeutic Practice*. 2023;4(4):101-106. DOI: 10.21886/2712-8156-2023-4-4-101-106.

Corresponding author: Mikhail Mikhailovich Batiushin, batiushin_mm@rostgmu.ru.

Вступление

Атипичный гемолитико-уремический синдром (аГУС) является наследственно обусловленным проявлением патологии системы комплемента, активирующейся по альтернативному пути и сопровождающейся развитием тромботической микроангиопатии. Описано большое количество мутаций, приводящих к развитию аГУС, при этом наиболее частой является мутация гена фактора H [1]. При этом поражение почек является одним из ярких клинических проявлений аГУС [2]. Триггером активизации системы комплемента с развитием тромботической микроангиопатии при аГУС чаще являются разнообразные инфекционные процессы, в том числе COVID-19, но могут являться также беременность и роды, отравления и интоксикации, травмы [3, 4]. Помимо типичных вариантов поражения почек, при аГУС возможны и более редкие формы в виде С3-гломерулопатий, которые являются самостоятельными проявлением наследственной патологии системы комплемента, но также в редких случаях могут быть в структуре клинических проявлений аГУС. Крайне редким является манифестация почечных проявлений в виде гломерулонефрита, не относящегося к категории С3-гломерулопатий или С3-доминантных форм [5]. Представляем клинический случай манифестации мембранозной нефропатии в рамках аГУС.

Описание клинического случая

Больной Х. 23 года, до апреля 2022 г. считал себя здоровым человеком. В апреле переболел острой респираторно-вирусной инфекцией (не известно, был ли COVID-19) и в мае стал отмечать появление симметричных отёков нижних конечностей, повышение артериального давления до 160/100 мм рт. ст. При обследовании была выявлена протеинурия нефротического уровня, повышение уровней мочевины (14 ммоль/л) и креатинина крови (232 мкмоль/л), гипопроteinемия (51 г/л). Пациенту была выполнена пункционная нефробиопсия. Морфологическая картина соответствует иммунокомплексному гломерулонефриту, вероятнее всего, мембранозной нефропатии с наличием сегментарного гломерулоскле-

роза, клеточных (38%), фиброзно-клеточных (7,5%) экстракапиллярных полулуний. Также выявлены явления тубулоинтерстициального воспаления и фиброза с атрофией до 30% площади (рис.1–5). Отмечался слабо выраженный гипертрофический тип ремоделирования артерий мышечного и резистивного типов. При проведении иммунофлуоресцентного анализа выявлена субэпителиальная умеренная мелкогранулярная экспрессия IgG, каппа- и лямбда-цепей иммуноглобулинов ++, в участках сегментарного гломерулосклероза — выраженная экспрессия С3-компонента комплемента +++. При электронной микроскопии выявляются электронноплотные субэпителиальные депозиты, диффузное распластанные малых отростков подоцитов.

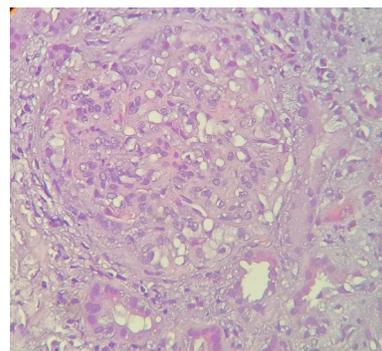


Рисунок 1. Почечный клубочек, в котором отмечается массивная глобулярная гипертрофия и гиперплазия гломерулярного эпителия. Окраска гематоксилином и эозином, увеличение $\times 400$.

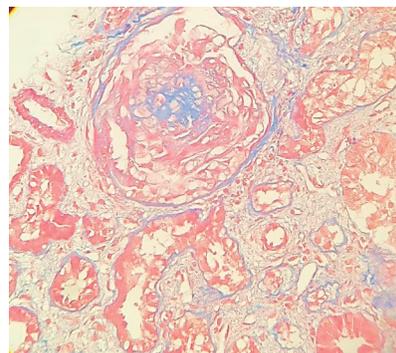


Рисунок 2. Почечный клубочек, в котором отмечается обширный склероз коллабированных капиллярных петель в центральной части (зоны склероза окрашены в синий цвет) и выраженная гиперплазия гломерулярного эпителия. Окраска по Маллори, увеличение $\times 200$.

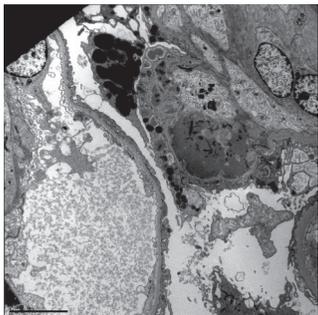


Рисунок 3. Капиллярные петли почечного клубочка. Микротромб в просвете капиллярной петли с участком сегментарного гломерулосклероза. Электронограмма, увеличение $\times 1000$.

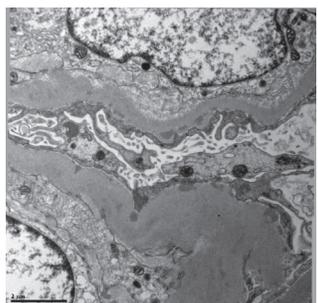


Рисунок 4. Капиллярные петли почечного клубочка. Редкие мелкие электронно-плотные субэпителиальные депозиты. Электронограмма, увеличение $\times 2500$.

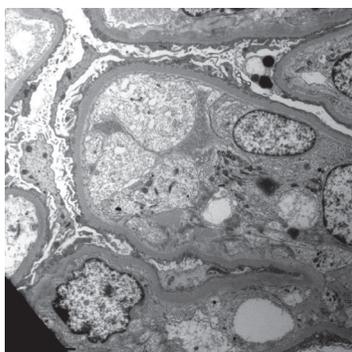


Рисунок 5. Капиллярные петли почечного клубочка. Гидропическая дистрофия эндотелия. Электронограмма, увеличение $\times 1000$.

Пациенту проведена пульс-терапия (метилпреднизолон в сочетании с циклофосфамидом) с последующим применением преднизолона по классической схеме в дозе 60 мг/сут. Учитывая быстрое прогрессирование почечной дисфункции (мочевина — 36 ммоль/л, креатинин — 587 мкмоль/л) применялись процедуры гемодиализа на временном сосудистом доступе. На протяжении последующих трёх месяцев сохранялись признаки нефротического синдрома, острой болезни почек, трансформировавшейся в итоге в хроническую болезнь почек С5А3 (мочевина — 42 ммоль/л, креатинин —

490 мкмоль/л), продолжалась терапия гемодиализом, проводилась антигипертензивная терапия, лечение анемии. В августе 2022 г. перенёс инфекцию COVID-19. В последующем было принято решение о постепенной отмене терапии преднизолоном.

В отношении лабораторной диагностики тромботической микроангиопатии были проведены исследования крови и выявлены признаки микроангиопатической анемии (60, 68, 72, 90 г/л), не имеющей признаков иммунопосредованности в своем развитии (непрямая реакция Кумбса отрицательна), тромбоцитопении (80, 120, 98, 124 $\times 10^9$ /л), повышения уровня лактатдегидрогеназы (766 МЕ/л) как признака цитолиза (прежде всего внутрисосудистого гемолиза). Отмечалось умеренное снижение уровня С3-компонента комплемента (0,79 г/л), отрицательные значения тестов, свидетельствующих о возможном наличии аутоиммунных заболеваний (ANCA screen — 0,036; 0,04 при норме менее 1,0; антитела к кардиолипину — 7,9 ед/мл при норме менее 10; антитела к двухспиральной ДНК — 9,7; 5,0 ед/мл при норме менее 25). Отмечался повышенный уровень антител к $\beta 2$ -гликопротеину (4,1 ед/мл при норме менее 1). Активность ADAMS-13 составила 52%, что позволило наряду с некоторыми клиническими проявлениями (выраженная почечная дисфункция, отсутствие тяжёлой тромбоцитопении, тяжёлого поражения головного мозга) исключить тромботическую тромбоцитопеническую пурпуру. С учётом наличия тромботической микроангиопатии больному проводились плазмообмены с замещением свежезамороженной плазмы. Применение плазмообменов способствовало стабилизации состояния пациента. Решение о терапии экулизумабом принято не было, поскольку не было полной уверенности в наличии аГУС в качестве причины развития тромботической микроангиопатии, не исключался антифосфолипидный синдром. У больного на фоне заболевания развился генерализованный судорожный припадок, который был расценен неврологами после проведения дополнительного обследования (электроэнцефалография, магнитно-резонансная томография головного мозга) как симптоматическая эпилепсия в рамках дисциркуляторной и дисметаболической энцефалопатии на фоне основного заболевания. Следует заметить, что брат пациента умер в детском возрасте, страдая эпилепсией. Это определяет вероятную наследственную предрасположенность к её развитию. Также у больного была выявлена экссудативно-геморрагическая хориоретинопатия обоих глаз, отслойка сетчатки в правом глазу, в генезе которой не наблюдалось тромбозов ветвей глазной артерии. В настоящее время пациент продолжает получать лечение

гемодиализом, антикоагулянтами, антигипертензивную, противоэпилептическую и симптоматическую терапию.

Обсуждение

Развитие у больного тромботической микроангиопатии (неиммунная гемолитическая анемия, тромбоцитопения, признаки цитолиза в виде повышения уровня лактатдегидрогеназы) не вызывает сомнения. При проведении дифференциальной диагностики были исключены тромботическая тромбоцитопеническая пурпура и гемолитико-уремический синдром и вторичные формы тромботической микроангиопатии. Из оставшихся в диагностической корзине патологических процессов были аГУС и антифосфолипидный синдром.

У пациента отмечался повышенный уровень антител к $\beta 2$ -гликопротеину. Повышение данного показателя может быть признаком антифосфолипидного синдрома, однако показано повышение его уровня в крови у больных с инфекцией COVID-9 в 73,9% случаев (в особенности IgA), которую пациент перенес [6]. Также есть наблюдения о повышении уровня антител к $\beta 2$ -гликопротеину при ряде других бактериальных и вирусных инфекций [7]. Выявление волчаночного антикоагулянта однократно также может свидетельствовать в пользу антифосфолипидного синдрома. Однако следует помнить, что пациенту его определяли на фоне применения низкомолекулярного гепарина, а, как известно, в такой ситуации возможны ложно-положительные результаты теста [8]. Также следует учитывать, что повышение уровня волчаночного антикоагулянта наблюдается не только при антифосфолипидном синдроме и системной красной волчанке, но и при различных инфекциях, в том числе инфекции COVID-19 и ряде иммунных заболеваний [9]. В пользу антифосфолипидного синдрома также должны свидетельствовать явления тромбозов, в большей степени артериальных, которых у пациента не наблюдалось. Это в полной мере не может служить критерием исключения антифосфолипидного синдрома, но свидетельствует не в пользу данного патологического процесса. Поскольку в генезе антифосфолипидного синдрома предполагается развитие аутоиммунной агрессии, применение глюкокортикоидов должно было положительно сказаться на течении процесса, чего замечено не было. В связи с вышеперечисленным наиболее вероятным является наличие у больного аГУС, в связи с чем предполагается применение патогенетической терапии в виде экулизумаба при условии активации процесса.

Таким образом, нам представляется развитие патологического процесса следующим образом: на фоне вирусной инфекции, выступившей триггером, произошла активация системы комплемента с развитием тромботической микроангиопатии по причине аГУС. В рамках этого процесса наблюдалось развитие гломерулонефрита, имевшего быстро прогрессирующее течение, в исходе которого у больного сформировалась ХБП 5Д стадии, и он стал получать лечение гемодиализом.

Атипичным нам представляется в данном случае развитие гломерулонефрита (мембранозной нефропатии) на фоне аГУС. Характерными видами поражения почек при этом патологическом процессе является поражение сосудов мелкого калибра с эндотелиозом, фибриноидным пропитыванием и некрозом стенок, микротромбозом, развитием ишемической нефропатии, а также поражением тубулоинтерстициальной ткани в виде канальцевого некроза. Также характерно обильное отложение депозитов, содержащих С3-компонент комплемента, в стенках артериол [10]. Развитие гломерулонефрита при атипичном гемолитико-уремическом синдроме крайне редко возможно, но, как правило, речь идёт о С3-гломерулопатии в виде болезни плотных депозитов или С3-гломерулонефрита [11]. Однако у нашего пациента нет признаков этих процессов. Вместе с тем в биоптате отмечается свечение депозитов С3-компонента комплемента в зоне сегментарного клероза, что свидетельствует о вовлечённости системы комплемента в развитие поражения почек в виде его активации по альтернативному пути, а зоны склероза вероятно явились результатом репарации в зонах клубочковых капиллярных микротромбозов вследствие тромботической микроангиопатии. Вероятно, данный процесс мог привести к аутоиммунизации и запуску механизма выработки IgG4 против PLA2R (рецептора фосфолипазы А2) или других молекул, запуская механизм развития мембранозной нефропатии.

По данным литературы примерно, в 3% случаев при мембранозной нефропатии обнаруживаются антитела, связывающие фактор Н, которые нацелены на С-концевую область распознавания фактора Н [12]. При аутоиммунной форме аГУС также вырабатываются антитела против С-концевой области связывания фактора Н, что блокирует его поверхностное действие в реакции активации системы комплемента по альтернативному пути [13]. Такая схожесть в патогенезе двух патологических процессов может определять общность развития их проявлений. Также на участие системы комплемента в патогенезе мембранозной нефропатии указывают

данные недавно проведенного китайского исследования, где было показано, что повышение уровней C3a и C5a соотносится с ростом титра антител против PLA2R, принимающих непосредственное участие в патогенезе мембранозной нефропатии [14]. Также было высказано предположение, что комплемент может активироваться через лектиновый путь у пациентов мембранозной нефропатией с высоким титром антител к PLA2R и через альтернативный путь у пациентов с нормальным титром антител к PLA2R. Описан ряд мутаций генов факторов системы комплемента при мембранозной нефропатии, что также может свидетельствовать о возможном участии расстройств её активации в развитии мембранозной нефропатии [15]. Было показано, что уровни C3a в плазме повышаются практически у всех больных с мембранозной нефропатией, наблюдается повышенная экспрессия рецептора C3a на подоцитах, что коррелирует с уровнями сывороточного креатинина и протеинурии [16]. При этом применение антагониста рецептора C3a сопровождалось снижением протеинурии, что подтверждает точку зрения о том, что анафилатоксин C3a является основным эффектором опосредованного комплементом повреждения подоцитов при мембранозной нефропатии.

Эти обстоятельства, в частности, явились основой для изучения возможности использования блокаторов системы комплемента при мембранозной нефропатии. В настоящее время проводятся два исследования, в которых будет оцениваться эффективность двух антикомплементарных препаратов при этом заболевании. Первым препаратом является иптакопан, пероральный селективный ингибитор фактора В (NCT04154787, [https://clinicaltrials.gov/study/](https://clinicaltrials.gov/study/NCT04154787)

NCT04154787). Вторым препаратом является нарсоплимаб, гуманизированное моноклональное антитело IgG4-λ, ингибирующее маннан-связывающую лектинсериновую протеазу 2 (MASP-2), сериновую протеазу, ответственную за расщепление компонентов комплемента C2 и C4. Продолжающееся исследование этого препарата направлено на оценку безопасности препарата у пациентов с мембранозной нефропатией и другими заболеваниями клубочков (NCT02682407, <https://clinicaltrials.gov/study/NCT02682407>).

Заключение

Таким образом, в рамках рассмотренного клинического случая представлена клиническая картина аГУС, активированного на фоне острой респираторно-вирусной инфекции, который явился вероятным триггером для развития гломерулонефрита в виде мембранозной нефропатии, протекавшей с быстрым прогрессированием. Уникальность случая состоит в том, что в литературе практически не имеется описаний клинических случаев развития мембранозной нефропатии на фоне аГУС, несмотря на то что в генезе мембранозной нефропатии отчетливо просматривается активация системы комплемента по альтернативному или лектиновому пути.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА

- Yerigeri K, Kadatane S, Mongan K, Boyer O, Burke LLG, Sethi SK, et al. Atypical Hemolytic-Uremic Syndrome: Genetic Basis, Clinical Manifestations, and a Multidisciplinary Approach to Management. *J Multidiscip Healthc.* 2023;16:2233-2249. DOI: 10.2147/JMDH.S245620
- Козловская Н.Л., Коротчаева Ю.В., Демьянова К.А., Шифман Е.М. Сравнительная характеристика акушерского и «общепопуляционного» атипичного гемолитико-уремического синдрома у взрослых. *Нефрология и диализ.* 2022;24(1):52-61. DOI: 10.28996/2618-9801-2022-1-52-61
- Козловская Н.Л. Атипичный гемолитико-уремический синдром: современные представления о патогенезе, клинике, подходах к диагностике и лечению. *Тромбоз, гемостаз и реология.* 2019;4(8):13-20. DOI: 10.25555/THR.2019.4.0895
- Tiwari V, Bhandari G, Gupta A, Gupta P, Bhargava V, Malik M, et al. Atypical HUS Triggered by COVID-19: A Case Report. *Indian J Nephrol.* 2022;32(4):367-370. DOI: 10.4103/ijn.ijn_196_21
- Manickam N, Agrawal V, Prasad P, Jain M, Prasad N. Clinico-Histological Features of Thrombotic Microangiopathy in Renal Biopsies: A Retrospective Study. *Turk Patoloji Derg.* 2022;38(1):1-8. DOI: 10.5146/tjpath.2021.01536
- Garcia-Arellano G, Camacho-Ortiz A, Moreno-Arquieta IA, Cardenas-de la Garza JA, Rubio-Torres DC, Garza-Gonzalez E, et al. Anticardiolipin and anti-beta-2 glycoprotein I antibodies in patients with moderate or severe COVID-19. *Am J Med Sci.* 2023;365(2):215-217. DOI: 10.1016/j.amjms.2022.10.012
- de Groot PG, Meijers JC. β(2) -Glycoprotein I: evolution, structure and function. *J Thromb Haemost.* 2011;9(7):1275-84. DOI: 10.1111/j.1538-7836.2011.04327.x
- Davreese KMJ, de Groot PG, de Laat B, Erkan D, Favaloro EJ, Mackie I, et al. Guidance from the Scientific and Standardization Committee for lupus anticoagulant/antiphospholipid antibodies of the International Society on Thrombosis and Haemostasis: Update of the guidelines for lupus anticoagulant detection and interpretation. *J Thromb Haemost.* 2020;18(11):2828-2839. DOI: 10.1111/jth.15047
- Gazzaruso C, Mariani G, Ravetto C, Malinverni L, Tondelli E, Cerrone M, et al. Lupus anticoagulant and mortality in patients hospitalized for COVID-19. *J Thromb Thrombolysis.* 2021;52(1):85-91. DOI: 10.1007/s11239-020-02335-w
- Chua JS, Zandbergen M, Wolterbeek R, Baelde HJ, van Es LA, de Fijter JW, et al. Complement-mediated microangiopathy in

- IgA nephropathy and IgA vasculitis with nephritis. *Mod Pathol.* 2019;32(8):1147-1157. DOI: 10.1038/s41379-019-0259-z
11. Goodship TH, Cook HT, Fakhouri F, Fervenza FC, Frémeaux-Bacchi V, Kavanagh D, et al. Atypical hemolytic uremic syndrome and C3 glomerulopathy: conclusions from a «Kidney Disease: Improving Global Outcomes» (KDIGO) Controversies Conference. *Kidney Int.* 2017;91(3):539-551. DOI: 10.1016/j.kint.2016.10.005
 12. Proding WM, Hellwege J, Spruth M, Dierich MP, Zipfel PF. The C-terminus of factor H: monoclonal antibodies inhibit heparin binding and identify epitopes common to factor H and factor H-related proteins. *Biochem J.* 1998;331 (Pt 1):41-7. DOI: 10.1042/bj3310041
 13. Józsi M, Oppermann M, Lambiris JD, Zipfel PF. The C-terminus of complement factor H is essential for host cell protection. *Mol Immunol.* 2007;44(10):2697-706. DOI: 10.1016/j.molimm.2006.12.001
 14. Zhang MF, Huang J, Zhang YM, Qu Z, Wang X, Wang F, et al. Complement activation products in the circulation and urine of primary membranous nephropathy. *BMC Nephrol.* 2019;20(1):313. DOI: 10.1186/s12882-019-1509-5
 15. Saleem M, Shaikh S, Hu Z, Pozzi N, Java A. Post-Transplant Thrombotic Microangiopathy due to a Pathogenic Mutation in Complement Factor I in a Patient With Membranous Nephropathy: Case Report and Review of Literature. *Front Immunol.* 2022;13:909503. DOI: 10.3389/fimmu.2022.909503
 16. Gao S, Cui Z, Zhao MH. Complement C3a and C3a Receptor Activation Mediates Podocyte Injuries in the Mechanism of Primary Membranous Nephropathy. *J Am Soc Nephrol.* 2022;33(9):1742-1756. DOI: 10.1681/ASN.2021101384

Информация об авторах

Батюшин Михаил Михайлович, д.м.н., профессор, профессор кафедры внутренних болезней №2, ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России, Ростов-на-Дону, Россия, batyushin_mm@rostgmu.ru, ORCID: 0000-0002-2733-4524.

Белобородова Татьяна Петровна, врач-нефролог отделения гемодиализа ГБУ «Областная клиническая больница №2» Минздрава Ростовской области, Ростов-на-Дону, Россия, 79094252485@yandex.ru.

Коробка Вячеслав Леонидович, д.м.н., доцент, заведующий кафедрой реконструктивной, сердечно-сосудистой, торакальной, челюстно-лицевой хирургии и трансплантологии, ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России, Ростов-на-Дону, Россия, korobka_vl@rostgmu.ru, ORCID: 0000-0003-3205-4647.

Нестеренко Ирина Николаевна, ассистент кафедры реконструктивной, сердечно-сосудистой, торакальной, челюстно-лицевой хирургии и трансплантологии, ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России, Ростов-на-Дону, Россия, anet-dis@yandex.ru.

Синельник Елена Александровна, заведующая патолого-анатомическим отделением ГБУ «Областная клиническая больница №2» Минздрава Ростовской области, Ростов-на-Дону, Россия, 127pao.ob2@mail.ru.

Броновицкая Наталья Александровна, к.м.н., врач-нефролог центра урологии-нефрологии, ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России, Ростов-на-Дону, Россия, sadovnichaya@list.ru.

Бондаренко Николай Борисович, к.м.н., врач-нефролог центра урологии-нефрологии, ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России, Ростов-на-Дону, Россия, n.bondarenko61@gmail.com.

Батюшина Алла Михайловна, студентка 4 курса педиатрического факультета, ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России, Ростов-на-Дону, Россия, alla.batyushina@mail.ru.

Information about the authors

Mikhail M. Batiushin, Dr. Sci. (Med.), professor, Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia; batyushin_mm@rostgmu.ru, ORCID: 0000-0002-2733-4524.

Tatiana P. Beloborodova, Regional Clinical Hospital No. 2, Rostov-on-Don, Russia, 79094252485@yandex.ru.

Vyacheslav L. Korobka, Dr. Sci. (Med.), associate professor, Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia; korobka_vl@rostgmu.ru, ORCID: 0000-0003-3205-4647.

Irina N. Nesterenko, Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia; anet-dis@yandex.ru.

Elena A. Sinelnik, Regional Clinical Hospital No. 2, Rostov-on-Don, Russia, 127pao.ob2@mail.ru.

Natalia A. Bronovitskaya, Cand. Sci. (Med.), Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia; sadovnichaya@list.ru.

Nikolay B. Bondarenko, Cand. Sci. (Med.), Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia; n.bondarenko61@gmail.com.

Alla M. Batiushina, Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia; alla.batyushina@mail.ru.

Получено / Received: 14.11.2023

Принято к печати / Accepted: 22.11.2023

80 лет
профессору-дерматовенерологу
В.А. Гребенникову

Гребенников Виктор Андреевич — д.м.н., профессор, профессор кафедры кожных и венерических болезней Ростовского Государственного медицинского университета г. Ростов-на-Дону.

Виктор Андреевич родился 1 ноября 1943 года в с. Рудня Волгоградской области в семье рабочего машино-тракторной станции. Среднюю школу г. Жирновска закончил в 1960 г. с серебряной медалью. С отличием окончил лечебный факультет Волгоградского медицинского института в 1966 году.

В клинической специализации по дерматовенерологии в Волгоградском медицинском институте с изучением французского языка (для работы за рубежом) обучался с 1966 по 1968 гг. Всего через год, в 1969 г. он защитил кандидатскую диссертацию «Гистохимические изменения кожи при псориазе» под руководством профессора Ивана Ивановича Потоцкого в г. Киеве. Приступил к работе ассистентом кафедры дерматологии и венерологии Алтайского медицинского института (г. Барнаул) в 1969 г. Всего через 5 лет Виктор Андреевич возглавил кафедру дерматологии и венерологии Читинского медицинского института (г. Чита), которой он руководил с 1975 по 1982 годы. Защита докторской диссертации «Изучение патогенеза нейродермита и совершенствование методов его лечения» (г. Москва, научный консультант — И.И. Потоцкий) состоялась в 1978 г.

В течение 38 лет, с 1982 по декабрь 2020 гг., Виктор Андреевич возглавлял кафедру дерматологии и венерологии Ростовского Государственного медицинского института (медицинского университета). С декабря 2020 г. по настоящее время трудится профессором кафедры кожных и венерических болезней РостГМУ (г. Ростов-на-Дону).

Под руководством Виктора Андреевича и при его непосредственном участии проведены исследования по углублению знаний о патогенезе самых тяжёлых дерматозов у взрослых и детей (атопический дерматит, нейродермит, красная волчанка, псориаз, пузырчатка, вульгарные и розовые угри, крапивница и др.).

Профессором разработаны новые методы лечения (десять изобретений и десять рацпредложений).

Под руководством проф. В.А. Гребенникова выполнено и защищено 17 кандидатских и 1 докторская диссертация.

Профессор Гребенников является автором более 270 научных публикаций. В соавторстве с ним изданы монографии «Лечение заболеваний кожи на озере Большое Яровое», «Нейродермит», «Дерматозы и физиологически активные вещества» (награждён медалью ВДНХ), «Генетически обусловленная патология кожи», «Дерматозы в Сибири и на Дальнем Востоке, патогенез, лече-



ние», «Врачебно-трудовая экспертиза и диспансеризация при дерматозах», «Лечение заболеваний кожи на курортах Сибири, Урала и Дальнего Востока», «Фармакологический справочник дерматолога и косметолога».

Гребенников Виктор Андреевич является активным докладчиком и участником многочисленных научных конференций и симпозиумов регионального, всероссийского и международного уровня. В течение 38 лет являлся Председателем Ростовского Областного научного общества дерматовенерологов и косметологов РОДВК, членом правления РОДВК, членом редакционной коллегии журнала «Вестник дерматологии и венерологии». На сегодняшний день он является Почетным Членом Ростовского Отделения РОДВК, Профессор длительно руководил обществом «Знание» Ростовского ГМУ.

Профессор Гребенников всегда находит время в своем графике для спорта, уделяет большое внимание здоровому образу жизни. В Чите Виктор Андреевич выступал за ВУЗ по многоборью ГПО, за город — по большому и настольному теннису. В Ростове-на-Дону неоднократно участвовал на первенстве города по большому и настольному теннису, на первенстве РостГМУ — по шахматам и настольному теннису, в настоящее время увлекается плаванием.

За успехи в лечении больных, подготовку научных и практических кадров, изобретательскую деятельность профессор награждён знаком «Отличник здравоохранения».

Кафедра кожных и венерических болезней Ростовского государственного медицинского университета и Ростовский Областной Кожно-венерологический диспансер поздравляют Виктора Андреевича с Юбилеем, желают ему доброго здоровья и творческой активности!

Профессор Терентьев Владимир Петрович

(02.04.1946 - 24.10.2023)

После долгой борьбы с тяжелым хроническим заболеванием 24 октября 2023 года в возрасте 77 лет ушел из жизни доктор медицинских наук, профессор, профессор кафедры внутренних болезней №1 Ростовского государственного медицинского университета, Заслуженный врач РФ, полномочный представитель Российского научного медицинского общества в ЮФО **Владимир Петрович Терентьев**.

На протяжении 50 лет Владимир Петрович успешно сочетал педагогическую, научную, клиническую деятельность с активной общественной работой.

После окончания Ростовского государственного медицинского института в 1969 г. и четырех лет работы в Пролетарской районной больнице Ростовской области Терентьев В.П. вернулся в родной РГМИ и в 1973 году поступил в клиническую ординатуру на кафедру госпитальной терапии, пройдя путь от ассистента кафедры до профессора и ее руководителя. С 1993 года Владимир Петрович исполнял обязанности, а в 1995 году был избран на должность заведующего кафедрой внутренних болезней № 1, которой руководил в течение почти 30 лет. Кроме того, в период с 2005г по 2012г профессор Терентьев В.П. был еще и проректором по лечебной работе РостГМУ.

Научная деятельность Терентьева В.П. была связана преимущественно с кардиологией. В 1980 году он защитил кандидатскую диссертацию на тему «Клинико-функциональные, биохимические, гемодинамические корреляции и их информативность у больных ишемической болезнью сердца». В 1998 году состоялась защита докторской диссертации на тему: «Метаболические, гемореологические и функциональные адаптационные механизмы сердечно-сосудистой системы у больных повторным инфарктом миокарда», которая определила место Терентьева В.П. в числе новаторов изучения проблемы повторного инфаркта миокарда. Результаты проводимых им исследований существенно расширили представления о патогенезе, диагностических технологиях и прогнозе течения повторного инфаркта.

Огромный клинический опыт, высокая общая культура, столь необходимые в педагогической и воспитательной деятельности, в сочетании с доброжелательным отношением к людям снижали Владимиру Петровичу глубокое уважение учеников и коллег. За время руководства кафедрой профессор Терентьев подготовил 5 докторов и 43 кандидата медицинских наук; он стал обладателем 14 патентов на изобретения, автором 600 научных работ, в том числе трех монографий.

Терентьев В.П. был не только ярким ученым и общественным деятелем, но и организатор здравоохранения, на протяжении многих лет возглавлявший кардиологическую службу области. На эти годы пришелся расцвет областной кардиологической службы, открытие кардиологических



отделений иоек в больницах районов и городов Ростовской области, создание Областного центра кардиологии.

В течение тринадцати лет (1993-2008 годы) Шерентьев Владимир Петрович руководил Ростовским областным научно-медицинским обществом терапевтов (РОНМОП). Владимир Петрович большое внимание уделял общественной деятельности. На протяжении многих лет профессор Шерентьев являлся Полномочным представителем Российского научного медицинского общества терапевтов в ЮФО. За заслуги перед медицинской наукой и практическим здравоохранением Дона В.П. Шерентьев в 2000 году был награжден медалью имени С.П. Боткина и премией правительства Ростовской области. В 2005 году В.П. Шерентьев стал лауреатом премии имени Михаила Ломоносова с вручением золотой медали за выдающийся вклад в развитие науки, образования, культуры и искусства. В 2006 году ему было присвоено почетное звание «Заслуженный врач Российской Федерации». В 2010 году Владимир Петрович был удостоен звания лауреата Национального конкурса «Пурпурное сердце» в номинации «Гордость кардиологии». За значительный вклад в совершенствование системы здравоохранения Ростовской области был отмечен Благодарностью комитета по социальной политике и здравоохранению Совета Федерации. В 2015 году награжден орденом Гиппократ и орденом Е.Р. Шарева «За многолетний труд на благо медицины, вклад в развитие российской науки и в деятельность Российского научного медицинского общества терапевтов». За многолетний труд в системе здравоохранения удостоен медали имени генерал-лейтенанта медицинской службы Русской императорской армии, академика Владимира Бехтерева.

Новатор и изобретатель, талантливый педагог и исследователь, гуманист и добрый наставник, приверженец строгих норм этики в науке – так характеризуют профессора В.П. Шерентьева его многочисленные ученики, работающие в разных регионах отечества и за его рубежами. Одним из важнейших направлений деятельности профессора Шерентьева стали научные исследования по истории медицины, направленные на сохранение и утверждение традиций терапевтической школы Дона, заложенных ее основателями. Знание истории медицины и уважительное отношение к учителям Владимир Петрович на протяжении всей своей профессиональной деятельности закладывал в основы становления молодых специалистов.

Светлая память о видном деятеле отечественной медицинской науки и высшей школы профессоре Владимире Петровиче Шерентьеве навсегда останется в сердцах его учеников, коллег по кафедре, сотрудников Ростовского государственного медицинского университета.

A series of horizontal dotted lines for taking notes, starting below the header and extending to the bottom of the page.

