

ISSN print 2713-2927
ISSN online 2713-265X

Федеральное государственное бюджетное научное учреждение
«Томский национальный исследовательский медицинский центр
Российской академии наук» (Томский НИМЦ)

СИБИРСКИЙ ЖУРНАЛ КЛИНИЧЕСКОЙ И ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ МЕДИЦИНЫ

Журнал выходит ежеквартально с 1996 г.

Том 38, № 2, 2023

Tomsk National Research Medical Center,
Russian Academy of Sciences

THE SIBERIAN JOURNAL OF CLINICAL AND EXPERIMENTAL MEDICINE

The journal is published from 1996 quarterly

Volume 38, No. 2, 2023

СОДЕРЖАНИЕ CONTENTS

От редактора выпуска

13 From the editor of the issue

ОБЗОРЫ И ЛЕКЦИИ

REVIEWS AND LECTURES

Рябов В.В., Попов С.В., Вышлов Е.В., Сиротина М., Нарыжная Н.В.,
Мухомедзянов А.В., Деркачев И.А., Курбатов Б.К.,
Гомбожапова А.Е., Диль С.В., Самойлова Ю.О., Суфианова Г.З.,
Хлесткина М.С., Маслов Л.Н.
Реперфузионное повреждение сердца.
Роль микроваскулярной обструкции

14 Ryabov V.V., Popov S.V., Vyshlov E.V., Sirotina M., Naryzhnaya N.V.,
Mukhomedyanov A.V., Derkachev I.A., Kurbatov B.K.,
Gombozhapova A.E., Dil S.V., Samoylova J.O., Sufianova G.Z.,
Khlestkina M.S., Maslov L.N.
Reperfusion cardiac injury. The role of microvascular obstruction

Плотникова И.В., Афанасьев С.А., Перевозникова Ю.Е.,
Свинцова Л.И., Реброва Т.Ю., Джаффарова О.Ю.
Вклад вегетативной нервной системы в формирование
нарушений ритма сердца в детском возрасте (обзор литературы)

23 Plotnikova I.V., Afanasyev S.A., Perevznikova Y.E., Svintsova L.I.,
Rebrova T.Yu., Dzhaifarova O.Yu.
The effect of the autonomic nervous system on the formation of
cardiac arrhythmias in childhood (review)

Утегенов Р.Б., Бессонов И.С.
Особенности диагностики и лечения ишемической болезни
сердца у пациентов без обструктивного атеросклеротического
поражения коронарных артерий

30 Utegenov R.B., Bessonov I.S.
Features of diagnosis and treatment of coronary heart disease
in patients without obstructive atherosclerotic lesions
of the coronary arteries

Кучер А.Н., Назаренко М.С.
Генетические факторы сердечной недостаточности (обзор)

38 Kucher A.N., Nazarenko M.S.
Genetic factors of heart failure (review)

Яшков М.В., Артюхина Е.А., Таймасова И.А., Дедух Е.В.,
Васковский В.А., Кузнецов Н.М., Ревিশвили А.Ш., Попов А.Ю.,
Васин В.А.
Интраоперационный мониторинг температуры внутри пищевода
во время радиочастотной абляции задней стенки левого предсердия
при фибрилляции предсердий (обзор литературы)

44 Yashkov M.V., Artyukhina E.A., Taymasova I.A., Dedukh E.V.,
Vaskovskiy V.A., Kuznetsov N.M., Revishvili A.Sh., Popov A.Yu.,
Vasin V.A.
Intraoperative monitoring of intraesophageal temperature during
radiofrequency ablation of the posterior wall of the left atrium
in atrial fibrillation (literature review)

Суфианова Г.З., Шапкин А.Г., Хлесткина М.С.,
Мухомедзянов А.В., Горбунов А.С., Маслов Л.Н.
Роль эритропоэтина в регуляции толерантности сердца
к действию ишемии и реперфузии

51 Sufianova G.Z., Shapkin A.G., Khlestkina M.S.,
Mukhomedyanov A.V., Gorbunov A.S., Maslov L.N.
The role of erythropoietin in the regulation of cardiac tolerance
to impact of ischemia and reperfusion. The role of microvascular
obstruction

Лагутина С.Н., Зуйкова А.А.
Особенности биоразнообразия кишечной микробиоты
у пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника
и метаболическими нарушениями (обзор литературы)

57 Lagutina S.N., Zuikova A.A.
Features of intestinal microbiota biodiversity in patients with
inflammatory intestinal diseases and metabolic disorders (literature
review)

Гофман Л.С., Шендрик В.П., Мурлатова Е.Ю., Баздырев Е.Д.
Вторичная организирующаяся пневмония после перенесенной новой
коронавирусной инфекции (обзор литературы)

64 Gofman L.S., Shendrikov V.P., Murlatova E.Y., Bazdyrev E.D.
Secondary organizing pneumonia after coronavirus disease (literature
review)

Саприна Т.В., Жулина Е.М., Жулин Д.С., Тишкова Е.Д.,
Сагнаева М.А., Белялова А.С.
Распространенность и современные подходы к лечению
вторичного гиперпаратиреоза и его осложнений
при хронической болезни почек: обзор литературы

72 Saprina T.S., Zhulina E.M., Zhulin D.S., Tishkova E.D.,
Saghaeva M.A., Belyalova A.S.
Prevalence and current approaches to the treatment of secondary
hyperparathyroidism and its complications in chronic kidney disease:
a literature review

КЛИНИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

CLINICAL INVESTIGATIONS

Попонина Т.М., Гундерина К.И., Попонина Ю.С., Рябов В.В.
Анализ уровня белка S100B у пациентов с острым коронарным
синдромом, ассоциированным с тревожно-депрессивными
симптомами

82 Poponina T.M., Gunderina K.I., Poponina Y.S., Ryabov V.V.
Analysis of the S100B protein level in patients with acute coronary
syndrome associated with anxiety and depressive symptoms

Ложкина Н.Г., Воскобойников Ю.Е., Копылов В.Н.,
Пархоменко О.М., Воевода М.И.
Два подхода к построению моделей прогноза риска
прогрессирующего атеросклероза

89 Lozhkina N.G., Voskoboynikov Y.E., Kopylov V.N.,
Parkhomenko O.M., Voevoda M.I.
Two approaches to modeling the risk of progressive atherosclerosis

Зайнобидинов Ш.Ш., Хелимский Д.А., Баранов А.А.,
Горгулько А.П., Манукян С.Н., Найденов Р.А., Крестянинов О.В.
Особенности ведения пожилых пациентов с инфарктом
миокарда без подъема сегмента ST: анализ факторов риска,
диагностика и тактика лечения

98 Zaynobidinov S.Sh., Khelimsii D.A., Baranov A.A.,
Gorgulko A.P., Manukian S.N., Naydenov R.A., Krestyaninov O.V.
Features of the management of elderly patients with non ST segment
elevation myocardial infarction: analysis of risk factors, diagnosis and
treatment strategy

- Николаева А.М., Кологривова И.В., Рябова Т.Р.,
Рябов В.В., Суслова Т.Е.**
Сывороточные уровни GM-CSF, CCL11, CCL22 и TRAIL у больных
первичным инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST
и постинфарктное ремоделирование сердца
- Атамась О.В., Антонюк М.В.**
Цитокиновый статус у больных с обструктивным коронарным
атеросклерозом
- Бессонов И.С., Шадрин А.А., Сапожников С.С., Рябов В.В.,
Попов С.В.**
Превентивное использование ингибиторов гликопротеина IIb/IIIa
рецепторов тромбоцитов при проведении чрескожных коронар-
ных вмешательств у пациентов с острым инфарктом миокарда
с подъемом сегмента ST и высоким риском развития феномена
микроваскулярной обструкции
- Бейшенкулов М.Т., Токтосунова А.К., Калиев К.Р., Колбай А.,
Мадярова Ы.М.**
Деформация левого предсердия в дебюте острого инфаркта
миокарда
- Керчева М.А., Рябов В.В., Трусов А.А., Степанов И.В.,
Кжышковска Ю.Г.**
Макрофаги кардиоспленальной оси и их соотношение у больных
инфарктом миокарда
- Хуторная М.В., Синицкая А.В., Синицкий М.Ю., Понасенко А.В.,
Григорьев Е.В.**
Патогенетическая значимость полиморфных вариантов гена
TREM-1 в развитии полиорганной недостаточности после кардио-
хирургического вмешательства
- Комиссарова С.М., Ринейская Н.М., Чакова Н.Н., Ефимова А.А.,
Долматович Т.В., Ниязова С.С.**
Генетические варианты, клиническая характеристика и исходы
некомпактной кардиомиопатии
- Костюнин А.Е., Глушкова Т.В., Богданов Л.А., Кутихин А.Г.,
Овчаренко Е.А.**
Особенности экспрессии цистеиновых катепсиназ В/К/Л/С/В/З в
биопротегах клапанов сердца, эксплантированных по причине
дисфункции
- Картофелева Е.О., Плотникова И.В., Свинцова Л.И.,
Джаффарова О.Ю., Перевозникова Ю.Е.**
Осложнения постоянной электрокардиостимуляции у детей в
зависимости от способа имплантации
- Белокурова А.В., Гизатулина Т.П., Хорькова Н.Ю.,
Мамарина А.В., Мартянова Л.У., Горбатенко Е.А.**
Валидация модели прогнозирования наличия тромбоза ушка
левого предсердия у пациентов с неклапанной фибрилляцией
предсердий
- Клинкова А.С., Каменская О.В., Логинова И.Ю.,
Поротникова С.С., Волкова И.И., Хабаров Д.В.,
Ломиворотов В.В., Ломиворотов В.Н., Чернявский А.М.**
Предикторы развития когнитивных нарушений у пациентов, пере-
несших легочную тромбэндартерэктомию
- Малько В.А., Бисага Г.Н., Топузова М.П., Власенко А.И.,
Щербак О.А., Михеева А.Г., Михайлова А.А., Лагутина Д.И.,
Каронова Т.Л., Алексеева Т.М.**
Течение новой коронавирусной инфекции и постковидного
синдрома у пациентов с рассеянным склерозом:
пилотное исследование
- Венидиктова Д.Ю., Боруков А.В.**
Инструментальные особенности дифференциальной диагностики
метаболически ассоциированной и неалкогольной жировой
болезни печени
- 104 Nikolaeva A.M., Kologrivova I.V., Ryabova T.R.,
Ryabov V.V., Suslova T.E.**
Serum levels of GM-CSF, CCL11, CCL22 and TRAIL in patients with
primary ST-segment elevation myocardial infarction and post-
infarction heart remodeling
- 114 Atamas O.V., Antonyuk M.V.**
Cytokine profile in patients with obstructive coronary artery disease
- 122 Bessonov I.S., Shadrin A.A., Sapozhnikov S.S., Ryabov V.V.,
Popov S.V.**
Preventive use of glycoprotein IIb/IIIa inhibitors in patients with ST-
segment elevation myocardial infarction and a high risk of no-reflow
phenomenon
- 132 Beishenkulov M.T., Toktosunova A.K., Kaliev K.R., Kolbai A.,
Madyarova Y.M.**
Left atrial strain in acute myocardial infarction
- 139 Kercheva M.A., Ryabov V.V., Trusov A.A., Stepanov I.V.,
Kzhyshkowska J.G.**
Macrophages of the cardiosplenic axis and their content in patients
with myocardial infarction
- 147 Khutornaya M.V., Sinitskaya A.V., Sinitsky M.Yu., Ponasenko A.V.,
Grigoriev E.V.**
Pathogenetic significance of polymorphic variants in the *TREM-1*
gene in the multiple organ failure risk after cardiac surgery
- 156 Komissarova S.M., Rineiskaya N.M., Chakova N.N., Efimova A.A.,
Dolmatovich T.V., Niyazova S.S.**
Genetic variants, clinical characteristics and outcomes of non-
compact cardiomyopathy
- 166 Kostyunin A.E., Glushkova T.V., Bogdanov L.A., Kutikhin A.G.,
Ovcharenko E.A.**
Expression of cysteine cathepsins B/K/L/S/V/Z in failed bioprosthetic
heart valves
- 174 Kartofeleva E.O., Plotnikova I.V., Svintsova L.I.,
Dzhaffarova O.Yu., Perevoznikova Y.E.**
Complications of permanent pacing in children depending on the
method of implantation
- 180 Belokurova A.V., Gizatulina T.P., Khorkova N.Yu., Mamarina A.V.,
Martyanova L.U., Gorbatenko E.A.**
Validation of a predictive model of the left atrium appendage
thrombosis in patients with nonvalvular atrial fibrillation
- 188 Klinkova A.S., Kamenskaya O.V., Loginova I.Y.,
Porotnikova S.S., Volkova I.I., Habarov D.V.,
Lomivorotov V.V., Lomivorotov V.N., Chernyavskiy A.M.**
Predictors of the development of cognitive impairment in patients
undergoing pulmonary thromboendarterectomy
- 198 Malko V.A., Bisaga G.N., Topuzova M.P., Vlasenko A.I.,
Shcherbakova O.A., Mikheeva A.G., Mikhailova A.A., Lagutina D.I.,
Karonova T.L., Alekseeva T.M.**
Analysis of new coronavirus infection and post-COVID-19 syndrome
in patients with multiple sclerosis: a pilot study
- 209 Venidiktova D.Yu., Borsukov A.V.**
Instrumental features of the differential diagnosis of metabolically
associated and non-alcoholic fatty liver diseases

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Луценко А.В., Юшин М.Ю., Генатуллина Г.Н., Тырков А.Г., Аюпова А.К., Сароянц Л.В., Старикова А.А., Самотруева М.А.
Микробиологический скрининг соединений с потенциальной противолепрозной активностью среди вновь синтезированных соединений ряда пиримидина

Шевченко Т.И., Борота А.В., Швороб Д.С., Аль Ямани Н.Д., Абрамян А.А.
Сравнительная морфометрическая характеристика декомпенсированной стадии долихоколон

КЛИНИЧЕСКИЕ СЛУЧАИ

Амирасланов А.Ю., Дедух Е.В., Артюхина Е.А.
Роль удаленного мониторинга в выявлении дислокации дефибрилляционного электрода: клинический случай

Попонина Т.М., Попонина Ю.С.
Синдром Бругада и острый инфаркт миокарда при неструктивных изменениях коронарных артерий: особенности диагностики и лечения (обзор литературы и разбор клинического случая)

Ямкина Н.С., Боярко В.В., Букреева Е.Б.
Клинический случай синдрома Стивенса – Джонсона

Воробьева О.В., Гималдинова Н.Е.
Клинический случай инфицирования SARS-CoV-2, осложнившийся вирусной интерстициальной пневмонией и отеком легких у пациентки с дилатационной кардиомиопатией

Джаффарова О.Ю., Первозникова Ю.Е., Соколов А.А., Плотникова И.В., Свинцова Л.И.
ЭКГ-паттерн инфаркта миокарда у ребенка первого месяца жизни с множественными рабдомиомами сердца (клинический случай)

Маланин В.А., Шевченко И.И., Иванов Н.М., Веселова В.В., Цурикова А.В.
Острый инфаркт миокарда, осложненный внезапной внегоспитальной сердечной смертью: клинический случай

Вышлов Е.В., Усов В.Ю., Керчева М.А., Демьянов С.В.
Сочетание острого инфаркта миокарда и синдрома Такоцубо

Евтушенко В.В., Жилина А.Н., Черных Ю.Н., Катков В.А.
Хирургическое лечение редкого сочетания ревматического порока митрального клапана и миксомы левого предсердия: клинический случай

Суслов И.В., Пекарский С.Е., Тарасов М.Г., Баев А.Е., Винтизенко С.И.
Стентирование пациента с протяженным стенозом коронарной артерии под контролем оптической когерентной томографии (клинический случай)

Исхакова Д.Г., Субхангулова Д.О., Сафина Д.Д., Ибрагимова Л.М., Хазова Е.В.
Гиперкоагуляция у пациента с язвенным колитом, ассоциированным с антифосфолипидным синдромом и латентной наследственной тромбофилией после COVID-19: клинический случай

ОРГАНИЗАЦИЯ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ И ОБЩЕСТВЕННОЕ ЗДОРОВЬЕ

Шельгин К.В.
Кадровое обеспечение, ресурсная база системы здравоохранения и популяционное здоровье населения Архангельской области

Карась С.И., Аржанник М.Б., Гракова Е.В., Балахонova М.В.
Формирование и оценка врачебных компетенций на виртуальной модели лечебно-диагностического процесса в кардиологии

EXPERIMENTAL INVESTIGATIONS

Lutsenko A.V., Yushin M.Yu., Genatullina G.N., Tyrkov A.G., Ayupova A.K., Saroyants L.V., Starikova A.A., Samotrueva M.A.
Microbiological screening of compounds with potential anti-lep activity among new synthesis compounds of the pyrimidine series

Shevchenko T.I., Borota A.V., Shvorob D.S., Alyamani N.J., Abramyan A.A.
Comparative morphometric characteristics of the dolichocolon decompensated stage

CLINICAL CASES

Amiraslanov A.Yu., Dedukh E.V., Artyukhina E.A.
The role of remote monitoring in detecting of the defibrillation lead dislocation: case report

Poponina T.M., Poponina Y.S.
Brugada Syndrome and acute myocardial infarction with non-obstructive coronary arteries: features of diagnosis and treatment (literature review and analysis of a clinical case)

Iamkina N.S., Boyarko V.V., Bukreeva E.B.
Stevens – Johnson syndrome: a case report

Vorobeva O.V., Gimaldinova N.E.
A clinical case of SARS-CoV-2 infection complicated by viral interstitial pneumonia and pulmonary edema in a patient with dilated cardiomyopathy

Dzhaffarova O.Yu., Perevoznikova Y.E., Sokolov A.A., Plotnikova I.V., Svintsova L.I.
ECG pattern of myocardial infarction in a child of the first month of life with multiple heart rhabdomyomas (clinical case)

Malanin V.A., Shevchenko I.I., Ivanov N.M., Veselova V.V., Tsurikova A.V.
Acute myocardial infarction complicated by sudden out-of-hospital cardiac arrest: a clinical case

Vyshlov E.V., Ussov W.Yu., Kercheva M.A., Demyanov S.V.
Combination of acute myocardial infarction and Takotsubo syndrome

Evtushenko V.V., Zhilina A.N., Chernykh Y.N., Katkov V.A.
Surgical treatment in a rare coexistence of rheumatic mitral stenosis and left atrial myxoma: a case report

Suslov I.V., Pekarskiy S.E., Tarasov M.G., Baev A.E., Vintizenko S.I.
Stenting of a patient with long coronary artery lesion under the control of optical coherence tomography (clinical case)

Iskhakova D.G., Subkhangulova D.O., Safina D.D., Ibragimova L.M., Khazova E.V.
Hypercoagulation in patient with ulcerative colitis associated with antiphospholipid syndrome and latent inherited thrombophilia after COVID-19: a clinical case

SOCIAL MEDICINE AND PUBLIC HEALTH ORGANIZING

Shelygin K.V.
Staffing, resource base of the healthcare system and population health in the Arkhangelsk region

Karas S.I., Arzhanik M.B., Grakova E.V., Balakhonova M.V.
Formation and assessment of medical competencies on a virtual model of the treatment and diagnostic process in cardiology

Сибирский журнал клинической и экспериментальной медицины

Основная цель журнала — информирование читательской аудитории о новейших достижениях и перспективах развития отечественной и зарубежной медицинской науки, формирование научного мировоззрения, передача научной эстафеты от авторитетных исследователей молодым ученым, активная пропаганда принципов научно обоснованной клинической практики. Приоритетно публикуются работы, посвященные проблемам фундаментальной и прикладной кардиологии и сердечно-сосудистой хирургии, а также смежным научным дисциплинам. Наряду с обсуждением общемировых трендов большое внимание уделяется результатам исследования популяционных закономерностей, особенностям клинического течения и исходов, а также специфике оказания специализированной и высокотехнологичной медицинской помощи при сердечно-сосудистых заболеваниях и коморбидной патологии в экстремальных условиях сибирских территорий.

ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР

Р.С. Карпов

<https://www.cardio-tomsk.ru/employees/284>

д-р мед. наук, академик РАН, профессор

karpov@cardio-tomsk.ru

Научно-исследовательский институт кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук (Томск, Россия)

<http://orcid.org/0000-0002-7011-4316>

ЗАМЕСТИТЕЛИ ГЛАВНОГО РЕДАКТОРА

С.В. Попов

<https://www.cardio-tomsk.ru/employees/352>

д-р мед. наук, академик РАН, профессор

psv@cardio-tomsk.ru

Научно-исследовательский институт кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук (Томск, Россия)

<https://orcid.org/0000-0002-9050-4493>

ЧЛЕНЫ РЕДАКЦИОННОЙ КОЛЛЕГИИ

Ottavio R. Alfieri

<https://www.radcliffcardiology.com/authors/ottavio-alfieri>

M.D., Ph.D., Professor

alfieri.ottavio@hsr.it; ottavio.alfieri@hsr.it

San Raffaele Scientific Institute, University Hospital (Milan, Italy)

<https://orcid.org/0000-0003-1065-8052>

Н.Д. Анфиногенова

<https://www.cardio-tomsk.ru/employees/213>

д-р мед. наук

cardio.intl@gmail.com

Научно-исследовательский институт кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук (Томск, Россия)

<http://orcid.org/0000-0003-1106-0730>

Г.В. Артамонова

<https://kemcardio.ru/o-kkcz/nii-kpssz/apparat-upravleniya/artamonova-galina-vladimirovna.html>

д-р мед. наук, профессор

artamonova@kemcardio.ru

Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний (Кемерово, Россия)

<http://orcid.org/0000-0003-2279-3307>

Dmitriy N. Atochin

<http://cvrc.massgeneral.org/faculty/dmitriy-atochin-phd/>

M.D., Ph.D., Assoc. Professor

datochin@mgh.harvard.edu; Atochin@tpu.ru

Massachusetts General Hospital, Harvard Medical School (Boston, USA)

<https://orcid.org/0000-0002-2405-2070>

И.А. Трубачева

<https://www.cardio-tomsk.ru/employees/397>

д-р мед. наук

tia@cardio-tomsk.ru

Научно-исследовательский институт кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук (Томск, Россия)

<http://orcid.org/0000-0003-1063-7382>

НАУЧНЫЙ РЕДАКТОР

С.Е. Пекарский

<https://www.cardio-tomsk.ru/employees/340>

д-р мед. наук

pekarski@cardio-tomsk.ru

Научно-исследовательский институт кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук (Томск, Россия)

<https://orcid.org/0000-0002-4008-4021>

С.А. Афанасьев

<https://www.cardio-tomsk.ru/employees/216>

д-р мед. наук, профессор

tursky@cardio-tomsk.ru

Научно-исследовательский институт кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук (Томск, Россия)

<http://orcid.org/0000-0001-6066-3998>

Л.И. Афтанас

<http://physiol.ru/structure/direktsiya/aftanas>

д-р мед. наук, академик РАН, профессор

liaftanas@gmail.com

Сибирское отделение Российской академии наук; Научно-исследовательский институт физиологии и фундаментальной медицины (Новосибирск, Россия)

<https://orcid.org/0000-0003-3605-5452>

Л.С. Барбараш

<https://kemcardio.ru/nauka/fond-molodyix-uchyonix/barbarash-leonid-semenovich.html>

д-р мед. наук, академик РАН, профессор

Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний (Кемерово, Россия)

<http://orcid.org/0000-0001-6981-9661>

О.Л. Барбараш

<https://kemcardio.ru/o-kkcz/nii-kpssz/apparat-upravleniya/barbarash-olga-leonidovna.html>

д-р мед. наук, академик РАН, профессор

liaftanas@gmail.com

Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний (Кемерово, Россия)

<http://orcid.org/0000-0002-4642-3610>

А.А. Бощенко

<https://www.cardio-tomsk.ru/employees/227>

д-р мед. наук

bosh@cardio-tomsk.ru

Научно-исследовательский институт кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук (Томск, Россия)

<http://orcid.org/0000-0001-6009-0253>

А.В. Врублевский

<https://www.cardio-tomsk.ru/employees/241>

д-р мед. наук

avr@cardio-tomsk.ru

Научно-исследовательский институт кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук (Томск, Россия)

<http://orcid.org/0000-0002-7981-8547>

А.А. Гарганеева

<https://www.cardio-tomsk.ru/employees/244>

д-р мед. наук, профессор

aag@cardio-tomsk.ru

Научно-исследовательский институт кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук (Томск, Россия)

<http://orcid.org/0000-0002-9488-6900>

В.В. Гафаров

<http://assa.bionet.nsc.ru/open/department/0d29208c-217b-11e2-ae25-0025226b781e/>

д-р мед. наук, профессор

gafarovvv@bionet.nsc.ru; gafarov@gmail.com

Научно-исследовательский институт терапии и профилактической медицины – филиал Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики» Сибирского отделения Российской академии наук (Новосибирск, Россия)

<https://orcid.org/0000-0001-5701-7856>

Ю.И. Гринштейн

[https://krasgmu.ru/index.php?page\[common\]=user&id=1229](https://krasgmu.ru/index.php?page[common]=user&id=1229)

д-р мед. наук, профессор

grinstein.yi@mail.ru

Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого Министерства здравоохранения Российской Федерации (Красноярск, Россия)

<https://orcid.org/0000-0002-4621-161>

Haim Danenberg

<http://www.hadassah-med.com/doctors/prof-danenberg-haim>

M.D., Ph.D., Professor

danen@hadassah.org.il; haimd@ekmd.huji.ac.il

Head of Interventional Cardiology Unit, Dept. of Cardiology, Heart Institute (Jerusalem, Israel)

<https://orcid.org/0000-0002-1349-9627>

А.П. Дергилов

<http://ngmu.ru/users/40578>

д-р мед. наук, профессор

danen@hadassah.org.il; haimd@ekmd.huji.ac.il

Новосибирский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации (Новосибирск, Россия)

<https://orcid.org/0000-0002-8637-4083>

James M. Downey

<https://www.southalabama.edu/ishr/cvsimulation/JMDCVtable.htm>

Ph.D.

jdowney@usouthal.edu; Fred.downey@unthsc.edu

College of Medicine, University of South Alabama (Mobile, USA)

<https://orcid.org/0000-0002-3430-530X>

А.В. Евтушенко

http://wiki.ssmu.ru/index.php/Евтушенко_Алексей_Валерьевич

д-р мед. наук

ave@cardio-tomsk.ru

Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний (Кемерово, Россия)

<http://orcid.org/0000-0001-8475-4667>

Yi Zhang

https://www.researchgate.net/profile/Yi_Zhang240

Ph.D., Professor

zhyhenryphy@163.com

Hebei Medical University (Hebei, China)

<https://orcid.org/0000-0003-0869-3940>

В.В. Калюжин

<http://www.ssmu.ru/ru/obrazovanie/departments/goster/kalyujin/>

д-р мед. наук, профессор

kalyuzhinvv@mail.ru

Сибирский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации (Томск, Россия)

<http://orcid.org/0000-0001-9640-2028>

Jaroslav D. Kasprzak

https://www.researchgate.net/profile/Jaroslav_Kasprzak

M.D., Ph.D., Professor

kebtkebt@gmail.com

Medical University of Lodz, Bieganski Hospital (Lodz, Poland)

<https://orcid.org/0000-0002-5850-8187>

Julia Kzhyshkowska

<https://persona.tsu.ru/home/UserProfile/7837>

д-р биол. наук, профессор

julia.kzhyshkowska@googlegmail.com

Гейдельбергский университет (Гейдельберг, Германия); Томский государственный университет (Томск, Россия)

<https://orcid.org/0000-0003-0898-3075>

И.А. Ковалев

<http://pedklin.ru/staff/kovalyov-igor-aleksandrovich>

д-р мед. наук, профессор

kovalev@pedklin.ru; kovalev64@mail.ru

Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова (Москва, Россия)

<http://orcid.org/0000-0002-9269-0170>

Frantisek Kolar

<http://www.heartacademy.org/phpwcms/index.php?09>

M.D., Ph.D., Professor

kolar@biomed.cas.cz

Institute of Physiology of the Czech Academy of Sciences (Prague, Czech Republic)

<https://orcid.org/0000-0002-8723-1826>

С.М. Комиссарова

<https://belmedtourism.com/vrachi/kardiologiya/konsultant-kardiolog/komissarova-s-m/>

д-р мед. наук
kom_svet@mail.ru

Республиканский научно-практический центр «Кардиология» (Минск, Республика Беларусь)

<http://orcid.org/0000-0001-9917-5932>

Р.Д. Курбанов

д-р мед. наук, академик АН Узбекистана, профессор

ravshanbek.kurbanov@minzdrav.uz

Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр кардиологии (Республика Узбекистан)

<https://orcid.org/0000-0001-7309-2071>

Н.П. Митьковская

<https://www.bsmu.by/page/11/350/>

д-р мед. наук, профессор

mitkovskaya1@mail.ru

Республиканский научно-практический центр «Кардиология», Белорусский государственный медицинский университет (Минск, Республика Беларусь)

<https://orcid.org/0000-0002-9088-721X>

Navin C. Nanda

https://www.researchgate.net/profile/Navin_Nanda

M.D., Ph.D., Professor

wchapman@uabmc.edu

Echocardiography Laboratories at the University of Alabama (Birmingham, USA)

<https://orcid.org/0000-0002-9657-5620>

С.А. Некрылов

<http://www.if.tsu.ru/chair2/nekrylov.htm>

д-р ист. наук, профессор

Национальный исследовательский Томский государственный университет (Томск, Россия)

<https://www.scopus.com/authid/detail.uri?authorId=6504398728>

Eli Ovsyshcher

<https://www.semanticscholar.org/author/Eli-I-Ovsyshcher/14433397>

M.D., Ph.D., Professor

eliovsy@bgu.ac.il

Soroka University Medical Center for Cardiology (Beer-Sheva, Israel)

<https://www.scopus.com/authid/detail.uri?authorId=6505953753>

И.В. Осипова

<http://www.agmu.ru/about/fakultet/lechebnyy-fakultet/kafedra-fakultetskoy-terapii/>

д-р мед. наук, профессор

i.v.osipova@gmail.com

Алтайский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации (Барнаул, Россия)

<https://www.scopus.com/authid/detail.uri?authorId=7005749604>

Natesa G. Pandian

https://www.researchgate.net/profile/Natesa_Pandian2

M.D., Professor

n.pandian@gmail.com

Heart & Vascular Institute, Hoag Hospital, Tufts University School of Medicine, Tufts Medical Center (Boston, USA)

<https://www.scopus.com/authid/detail.uri?authorId=7102263209>

Fausto J. Pinto

<https://esc365.escardio.org/Person/345-prof-pinto-fausto-jose>

M.D., Ph.D., Professor

Academic Center of Medicine of Lisbon (Lisbon, Portugal)

<http://orcid.org/0000-0002-8034-4529>

В.П. Пузырев

<http://onco.tnimc.ru/kontakty/personalii/tnimc/puzyrev-valeriy-pavlovich/>

д-р мед. наук, академик РАН, профессор

p.valery@medgenetics.ru

Научно-исследовательский институт медицинской генетики, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук (Томск, Россия)

<http://orcid.org/0000-0002-2113-4556>

А.Н. Репин

<https://www.cardio-tomsk.ru/employees/364>

д-р мед. наук, профессор

ran@cardio-tomsk.ru

Научно-исследовательский институт кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук (Томск, Россия)

<http://orcid.org/0000-0001-7123-0645>

В.В. Рябов

<https://www.cardio-tomsk.ru/employees/369>

д-р мед. наук

rvvt@cardio-tomsk.ru

Научно-исследовательский институт кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук (Томск, Россия)

<http://orcid.org/0000-0002-4358-7329>

Igor Feoktistov

<https://medschool.vanderbilt.edu/pharmacology/person/igor-feoktistov-ph-d-c-sc/>

M.D, Ph.D., Professor

rvvt@cardio-tomsk.ru

Vanderbilt University (Nashville, USA)

<https://orcid.org/0000-0001-5611-7732>

Leon J. Frazin

https://www.vitals.com/doctors/Dr_Leon_Frazin.html

M.D., Ph.D.

lfrazin@aol.com

UIC College of Medicine (Chicago, USA)

<https://www.scopus.com/authid/detail.uri?authorId=6701727743>

Michal Chudzik

<https://www.pubfacts.com/author/Michal+Chudzik>

M.D., Professor

luk.szyda@gmail.com

Medical University of Lodz (Lodz, Poland)

<https://orcid.org/0000-0001-8805-9688>

Е.Л. Чойнзонов

<http://onco.tnimc.ru/kontakty/personalii/tnimc/choynzonov-evgeniy-lkhamatsyrenovich/>

д-р мед. наук, академик РАН, профессор

choynzonov@tnimc.ru

Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук, Сибирский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации (Томск, Россия)

<http://orcid.org/0000-0002-3651-0665>



Е.В. Шляхто

http://www.almazovcentre.ru/?page_id=125

д-р мед. наук, академик РАН, профессор

e.shlyakhto@almazovcentre.ru

Национальный медицинский исследовательский центр
им. В.А. Алмазова (Санкт-Петербург, Россия)

<http://orcid.org/0000-0003-2929-0980>

Jan Janousek

<http://www.fnmotol.cz/detske-kardiocentrum/vedeni-a-personal/>

M.D., Ph.D., Professor

jan.janousek@fnmotol.cz

Head of Children's Heart Centre, University Hospital Motol
(Prague, Czech Republic)

<http://orcid.org/0000-0002-4932-1150>

ОТВЕТСТВЕННЫЙ СЕКРЕТАРЬ

С.И. Карась

<https://www.cardio-tomsk.ru/employees/283>

д-р мед. наук

ksi@cardio-tomsk.ru

Научно-исследовательский институт кардиологии, Томский
национальный исследовательский медицинский центр Рос-
сийской академии наук (Томск, Россия)

<https://orcid.org/0000-0001-6716-856X>

РЕДАКЦИОННЫЕ КОНТАКТЫ:

smj@cardio-tomsk.ru; +7 (3822) 558 263

С правилами по оформлению статей можно ознакомиться на сайте журнала по адресу:

<https://cardiotomsk.elpub.ru/jour/about/submissions#authorGuidelines>

История издания журнала	Регулярная публикация выпусков журнала началась в 1996 году после 65-летнего перерыва. Журнал включен в Перечень рецензируемых научных изданий, в которых должны быть опубликованы результаты диссертаций на соискание ученой степени кандидата и доктора медицинских наук.
Периодичность	Ежеквартально
Префикс DOI	10.29001
ISSN print	2713-2927
ISSN online	2713-265X
Свидетельство о регистрации средства массовой информации	Журнал зарегистрирован в Федеральной службе по надзору в сфере связи, информационных технологий и массовых коммуникаций (Роскомнадзор). Рег. номер: ПИ № ФС 77-78659 от 30.07.2020
Стоимость одного выпуска	Свободная цена
Условия распространения материалов	Контент доступен под лицензией Creative Commons Attribution 4.0 License
Учредитель Издатель Редакция	Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук» (Томский НИМЦ) 634012, Российская Федерация, Томск, ул. Киевская, 111а Тел./факс: (3822) 55-84-10, e-mail: smj@cardio-tomsk.ru , http://www.cardio-tomsk.ru
Редакторы	О.М. Рудникович, Т.Н. Вазим, А.П. Игнашина
Переводчик	А.П. Игнашина
Логистик	Д.А. Дедков
Менеджер	Т.В. Тихонова
Оригинал-макет	ООО «Литбюро» 634055, Российская Федерация, Томск, ул. Королева, 4
Тираж	500 экз.
Типография	Журнал отпечатан на полиграфическом оборудовании Издательского дома Томского государственного университета 634050, Российская Федерация, Томск, пр. Ленина, 36
Выход в свет	29.06.2023

The Siberian Journal of Clinical and Experimental Medicine

The journal allows readers to get acquainted with the latest developments in medical science and practice. It promotes ideals and integrity that the leaders of Siberian medicine have been committed to. Primary remit of the journal focuses on the key questions of cardiology, cardiac surgery, and related scientific disciplines. We encourage publication of papers addressing the etiology, pathogenesis, epidemiology, clinical presentation, state-of-the-art diagnostics, prevention, treatment, cardiovascular comorbidities, rehabilitation, and improvement of medical care for cardiovascular patients.

EDITOR-IN-CHIEF

Rostislav S. Karpov

<https://www.cardio-tomsk.ru/employees/284>

M.D., Dr. Sci. (Med.), Full Member of the Russian Academy of Sciences, Professor

karpov@cardio-tomsk.ru

Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences (Tomsk, Russia)

<http://orcid.org/0000-0002-7011-4316>

DEPUTY EDITORS-IN-CHIEF

Sergey V. Popov

<https://www.cardio-tomsk.ru/employees/352>

M.D., Dr. Sci. (Med.), Full Member of the Russian Academy of Sciences, Professor

psv@cardio-tomsk.ru

Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences (Tomsk, Russia)

<https://orcid.org/0000-0002-9050-4493>

EDITORIAL BOARD

Ottavio R. Alfieri

<https://www.radcliffecardiology.com/authors/ottavio-alfieri>

M.D., Ph.D., Professor

alfieri.ottavio@hsr.it; ottavio.alfieri@hsr.it

San Raffaele Scientific Institute, University Hospital (Milan, Italy)

<https://orcid.org/0000-0003-1065-8052>

Nina D. Anfinogenova

<https://www.cardio-tomsk.ru/employees/213>

Dr. Sci. (Med.)

cardio.intl@gmail.com

Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences (Tomsk, Russia)

<https://orcid.org/0000-0003-1106-0730>

Galina V. Artamonova

<https://kemcardio.ru/o-kkcz/nii-kpssz/apparat-upravleniya/artamonova-galina-vladimirovna.html>

M.D., Dr. Sci. (Med.), Professor

artamonova@kemcardio.ru

Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases (Kemerovo, Russia)

<http://orcid.org/0000-0003-2279-3307>

Dmitriy N. Atochin

<http://cvrc.massgeneral.org/faculty/dmitriy-atochin-phd/>

M.D., Ph.D., Assoc. Professor

datochin@mgm.harvard.edu; Atochin@tpu.ru

Massachusetts General Hospital, Harvard Medical School (Boston, USA)

<https://orcid.org/0000-0002-2405-2070>

Irina A. Trubacheva

<https://www.cardio-tomsk.ru/employees/397>

M.D., Dr. Sci. (Med.)

tia@cardio-tomsk.ru

Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences (Tomsk, Russia)

<http://orcid.org/0000-0003-1063-7382>

SCIENTIFIC EDITOR

Stanislav E. Pekarsky

<https://www.cardio-tomsk.ru/employees/340>

M.D., Dr. Sci. (Med.)

pekarski@cardio-tomsk.ru

Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences (Tomsk, Russia)

<https://orcid.org/0000-0002-4008-4021>

Sergey A. Afanasiev

<https://www.cardio-tomsk.ru/employees/216>

Dr. Sci. (Med.), Professor

tursky@cardio-tomsk.ru

Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences (Tomsk, Russia)

<http://orcid.org/0000-0001-6066-3998>

Lubomir I. Aftanas

<http://physiol.ru/structure/direktsiya/aftanas>

M.D., Dr. Sci. (Med.), Full Member of the Russian Academy of Sciences, Professor

liaftanas@gmail.com

Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences; Research Institute of Physiology and Basic Medicine (Novosibirsk, Russia)

<https://orcid.org/0000-0003-3605-5452>

Leonid S. Barbarash

<https://kemcardio.ru/nauka/fond-molodyix-uchyonix/barbarash-leonid-semenovich.html>

M.D., Dr. Sci. (Med.), Full Member of the Russian Academy of Sciences, Professor

Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases (Kemerovo, Russia)

<http://orcid.org/0000-0001-6981-9661>

Olga L. Barbarash

<https://kemcardio.ru/o-kkcz/nii-kpssz/apparat-upravleniya/barbarash-olga-leonidovna.html>

M.D., Dr. Sci. (Med.), Full Member of the Russian Academy of Sciences, Professor

liaftanas@gmail.com

Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases (Kemerovo, Russia)

<http://orcid.org/0000-0002-4642-3610>

Alla A. Boshchenko

<https://www.cardio-tomsk.ru/employees/227>

M.D., Dr. Sci. (Med.)

bosh@cardio-tomsk.ru

Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences (Tomsk, Russia)

<http://orcid.org/0000-0001-6009-0253>

Alexander V. Vrublevskiy

<https://www.cardio-tomsk.ru/employees/241>

M.D., Dr. Sci. (Med.)

avr@cardio-tomsk.ru

Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences (Tomsk, Russia)

<http://orcid.org/0000-0002-7981-8547>

Alla A. Garganeeva

<https://www.cardio-tomsk.ru/employees/244>

M.D., Dr. Sci. (Med.), Professor

aag@cardio-tomsk.ru

Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences (Tomsk, Russia)

<http://orcid.org/0000-0002-9488-6900>

Valeriy V. Gafarov

<http://assa.bionet.nsc.ru/open/department/0d29208c-217b-11e2-ae25-0025226b781e/>

M.D., Dr. Sci. (Med.), Professor

gafarovvv@bionet.nsc.ru; gafarov@gmail.com

Institute of Cytology and Genetics, Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences (Novosibirsk, Russia)

<https://orcid.org/0000-0001-5701-7856>

Yury I. Greenstein

[https://krasgmu.ru/index.php?page\[common\]=user&id=1229](https://krasgmu.ru/index.php?page[common]=user&id=1229)

M.D., Dr. Sci. (Med.), Professor

grinstein.yi@mail.ru

Prof. V.F. Voyno-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University (Krasnoyarsk, Russia)

<https://orcid.org/0000-0002-4621-161>

Haim Danenberg

<http://www.hadassah-med.com/doctors/prof-danenberg-haim>

M.D., Ph.D., Professor

danen@hadassah.org.il; haimd@ekmd.huji.ac.il

Head of Interventional Cardiology Unit, Dept. of Cardiology, Heart Institute (Jerusalem, Israel)

<https://orcid.org/0000-0002-1349-9627>

Alexander P. Dergilev

<http://ngmu.ru/users/40578>

M.D., Dr. Sci. (Med.), Professor

danen@hadassah.org.il; haimd@ekmd.huji.ac.il

Novosibirsk State Medical University (Novosibirsk, Russia)

<https://orcid.org/0000-0002-8637-4083>

James M. Downey

<https://www.southalabama.edu/ishr/cvsimulation/JMDCVtable.htm>
Ph.D.

jdowney@usouthal.edu; Fred.downey@unthsc.edu

College of Medicine, University of South Alabama (Mobile, USA)

<https://orcid.org/0000-0002-3430-530X>

Alexey V. Evtushenko

http://wiki.ssmu.ru/index.php/Евтушенко_Алексей_Валерьевич

M.D., Dr. Sci. (Med.)

ave@cardio-tomsk.ru

Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases (Kemerovo, Russia)

<http://orcid.org/0000-0001-8475-4667>

Yi Zhang

https://www.researchgate.net/profile/Yi_Zhang240

Ph.D., Professor

zhyhenryphy@163.com

Hebei Medical University (Hebei, China)

<https://orcid.org/0000-0003-0869-3940>

Vadim V. Kalyuzhin

<http://www.ssmu.ru/ru/obrazovanie/departments/goster/kalyujin/>

M.D., Dr. Sci. (Med.), Professor

kalyuzhinvv@mail.ru

Siberian State Medical University (Tomsk, Russia)

<http://orcid.org/0000-0001-9640-2028>

Jaroslav D. Kasprzak

https://www.researchgate.net/profile/Jaroslav_Kasprzak

M.D., Ph.D., Professor

kebtkebt@gmail.com

Medical University of Lodz, Bieganski Hospital (Lodz, Poland)

<https://orcid.org/0000-0002-5850-8187>

Julia Kzhyshkowska

<https://persona.tsu.ru/home/UserProfile/7837>

Ph.D., Dr. Sci. (Biol.), Professor

julia.kzhyshkowska@googlemail.com

University of Heidelberg (Heidelberg, Germany); Tomsk State University (Tomsk, Russia)

<https://orcid.org/0000-0003-0898-3075>

Igor A. Kovalev

<http://pedklin.ru/staff/kovalyov-igor-aleksandrovich>

M.D., Dr. Sci. (Med.), Professor

д-р мед. наук, профессор

kovalev@pedklin.ru; kovalev64@mail.ru

Russian National Research Medical University named after N.I. Pirogov (Moscow, Russia)

<http://orcid.org/0000-0002-9269-0170>

Frantisek Kolar

<http://www.heartacademy.org/phpwcms/index.php?09>

M.D., Ph.D., Professor

kolar@biomed.cas.cz

Institute of Physiology of the Czech Academy of Sciences (Prague, Czech Republic)

<https://orcid.org/0000-0002-8723-1826>

Svetlana M. Komissarova

<https://belmedtourism.com/vrachi/kardiologiya/konsultant-kardiolog/komissarova-s.-m/>

M.D., Dr. Sci. (Med.)

kom_svet@mail.ru

Republican Scientific and Practical Centre "Cardiology" (Minsk, Belarus Republic)

<http://orcid.org/0000-0001-9917-5932>

Ravshanbek D. Kurbanov

M.D., Dr. Sci. (Med.)

ravshanbek.kurbanov@minzdrav.uz

Full Member of the Uzbekistan Academy of Sciences, Professor at the Republican Specialized Cardiology Center (Tashkent, Uzbekistan)

<https://orcid.org/0000-0001-7309-2071>

Natalya P. Mitkovskaya

<https://www.bsmu.by/page/11/350/>

M.D., Dr. Sci. (Med.), Professor

mitkovskaya1@mail.ru

Scientific and Practice Center "Cardiology", Belarus State Medical University (Minsk, Belarus Republic)

<https://orcid.org/0000-0002-9088-721X>

Navin C. Nanda

https://www.researchgate.net/profile/Navin_Nanda

M.D., Ph.D., Professor

wchapman@uabmc.edu

Echocardiography Laboratories at the University of Alabama (Birmingham, USA)

<https://orcid.org/0000-0002-9657-5620>

Sergey A. Nekrylov

<http://www.if.tsu.ru/chair2/nekrylov.htm>

Dr. Sci. (History), Professor

Tomsk State University (Tomsk, Russia)

<https://www.scopus.com/authid/detail.uri?authorId=6504398728>

Eli Ovsyshcher

<https://www.semanticscholar.org/author/Eli-I-Ovsyshcher/14433397>

M.D., Ph.D., Professor

eliovsky@bgu.ac.il

Soroka University Medical Center for Cardiology (Beer-Sheva, Israel)

<https://www.scopus.com/authid/detail.uri?authorId=6505953753>

Irina V. Osipova

<http://www.agmu.ru/about/fakultet/lechebnyy-fakultet/kafedra-fakultetskoy-terapii/>

M.D., Dr. Sci. (Med.), Professor

i.v.osipova@gmail.com

Altay State Medical University (Barnaul, Russia)

<https://www.scopus.com/authid/detail.uri?authorId=7005749604>

Natesa G. Pandian

https://www.researchgate.net/profile/Natesa_Pandian2

M.D., Professor

n.pandian@gmail.com

Heart & Vascular Institute, Hoag Hospital, Tufts University School of Medicine, Tufts Medical Center (Boston, USA)

<https://www.scopus.com/authid/detail.uri?authorId=7102263209>

Fausto J. Pinto

<https://esc365.escardio.org/Person/345-prof-pinto-fausto-jose>

M.D., Ph.D., Professor

Academic Center of Medicine of Lisbon (Lisbon, Portugal)

<http://orcid.org/0000-0002-8034-4529>

Valeriy P. Puzyrev

<http://onco.tnimc.ru/kontakty/personalii/tnimc/puzyrev-valeriy-pavlovich/>

M.D., Dr. Sci. (Med.), Full Member of the Russian Academy of Sciences, Professor

p.valery@medgenetics.ru

Research Institute for Medical Genetics, Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences (Tomsk, Russia)

<http://orcid.org/0000-0002-2113-4556>

Alexey N. Repin

<https://www.cardio-tomsk.ru/employees/364>

M.D., Dr. Sci. (Med.), Professor

ran@cardio-tomsk.ru

Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences (Tomsk, Russia)

<http://orcid.org/0000-0001-7123-0645>

Vyacheslav V. Ryabov

<https://www.cardio-tomsk.ru/employees/369>

M.D., Dr. Sci. (Med.)

rvvt@cardio-tomsk.ru

Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences (Tomsk, Russia)

<http://orcid.org/0000-0002-4358-7329>

Igor Feoktistov

<https://medschool.vanderbilt.edu/pharmacology/person/igor-feoktistov-ph-d-c-sc/>

M.D, Ph.D., Professor

rvvt@cardio-tomsk.ru

Vanderbilt University (Nashville, USA)

<https://orcid.org/0000-0001-5611-7732>

Leon J. Frazin

https://www.vitals.com/doctors/Dr_Leon_Frazin.html

M.D., Ph.D.

lfrazin@aol.com

UIC College of Medicine (Chicago, USA)

<https://www.scopus.com/authid/detail.uri?authorId=6701727743>

Michal Chudzik

<https://www.pubfacts.com/author/Michal+Chudzik>

M.D., Professor

luk.szyda@gmail.com

Medical University of Lodz (Lodz, Poland)

<https://orcid.org/0000-0001-8805-9688>

Evgeny L. Choynzonov

<http://onco.tnimc.ru/kontakty/personalii/tnimc/choynzonov-evgeniy-lkhamatsyrenovich/>

M.D., Dr. Sci. (Med.), Full Member of the Russian Academy of Sciences, Professor

choynzonov@tnimc.ru

Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences (Tomsk, Russia)

<http://orcid.org/0000-0002-3651-0665>



Evgeny V. Shlyakhto

http://www.almazovcentre.ru/?page_id=125

M.D., Dr. Sci. (Med.), Full Member of the Russian Academy of Sciences, Professor

e.shlyakhto@almazovcentre.ru

Almazov National Medical Research Centre (Saint Petersburg, Russia)

<http://orcid.org/0000-0003-2929-0980>

Jan Janousek

<http://www.fnmotol.cz/detske-kardiocentrum/vedeni-a-personal/>

M.D., Ph.D., Professor

jan.janousek@fnmotol.cz

Head of Children's Heart Centre, University Hospital Motol (Prague, Czech Republic)

<http://orcid.org/0000-0002-4932-1150>

EXECUTIVE SECRETARY

Sergey I. Karas

<https://www.cardio-tomsk.ru/employees/283>

Dr. Sci. (Med.)

ksi@cardio-tomsk.ru

Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences (Tomsk, Russia)

<https://orcid.org/0000-0001-6716-856X>

History of publication of the journal	Regular publication of the Siberian Journal of Clinical and Experimental Medicine has been restarted in 1996 after 65-year gap. The Siberian Journal of Clinical and Experimental Medicine is included in the list of peer-reviewed journals recommended for publication of the results of doctoral theses for academic degrees of Candidate and Doctor of Medical Sciences
Frequency	Quarterly
DOI Prefix	10.29001
ISSN print	2713-2927
ISSN online	2713-265X
Mass media registration certificate	The Journal is registered in the Federal Service for Supervision of IT and Communications No. FS 77-78659, 30.07.2020
The cost of one issue	Free price
Content distribution terms	This content is licensed under a Creative Commons Attribution 4.0 License
Founder Publisher Editorial office	Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences (Tomsk NRMС) 111a, Kievskaya str., Tomsk, 634012, Russian Federation Tel./fax 7 (8-3822) 55-84-10, e-mail: smj@cardio-tomsk.ru , http://www.cardio-tomsk.ru
Editors:	O.M. Rudnikovich, T.N. Vazim, A.P. Ignashina
Translator:	A.P. Ignashina
Logistician:	D.A. Dedkov
Manager:	T.V. Tikhonova
Original layout:	ООО "Litburo" 4, Koroleva str., Tomsk, 634055, Russian Federation
Circulation	500 copies
Printing house	Tomsk State University Publishing House 36, Lenina str., Tomsk, 634050, Russian Federation
Date of issue	June 29, 2023

От редактора выпуска



Уважаемые коллеги и читатели!

Рад приветствовать вас во втором номере «Сибирского журнала клинической и экспериментальной медицины» за 2023 г. Как выпускающий редактор этого замечательного издания, я хотел бы выразить благодарность нашим авторам и рецензентам, которые помогли сделать этот номер успешным.

Это особенно актуально сегодня, когда мы являемся свидетелями и участниками быстрых изменений всех отраслей жизнедеятельности человека, связанных как с новыми технологиями, так и с новыми геополитическими рисками. Важно отметить, что одним из важнейших результатов научно-исследовательской работы является статья, опубликованная в рейтинговом журнале и представленная на публичную экспертизу в мировое научное пространство. Более того, на основе наукометрических показателей часто принимаются управленческие решения по организации исследовательской деятельности.

Вместе с тем российские ученые и отечественные медицинские журналы вновь оказались на пороге значительных перемен. Меняется система цитирования и возможность доступа к публикациям в журналах крупных международных издательств. Складывается впечатление, что авторов из России не будут цитировать, не будут допускать на конференции и научные мероприятия, многие журналы не будут рассматривать статьи. Уменьшается поддержка научных разработок со стороны фармацевтических компаний, которые проводили в нашей стране клинические исследования и финансировали продвижение своих препаратов. Это требует гармонич-

ной реакции журналов на указанные вызовы и понимания со стороны авторов тех решений, которые принимают редакции.

В связи с вышеуказанным мы отказались от исходно запланированного фокуса выпуска на неотложные состояния в пользу мультидисциплинарности в клинической медицине, выбранной нами ранее как приоритетная область для публикаций журнала. Это решение направлено на поддержку российских авторов, чтобы не реализовался риск снижения цитирования и узнаваемости российских исследователей и науки. В выпуске представлены научные статьи, охватывающие широкий круг тем, включая клинические и экспериментальные исследования, обзоры литературы и серию клинических случаев, а также вопросы организации медицинской помощи и медицинского образования. Наши авторы делятся новыми знаниями и инновационными подходами к различным медицинским проблемам, и мы надеемся, что статьи выпуска будут способствовать развитию интереса к этим областям знаний.

Мы понимаем, как важно быть в курсе последних событий и стремимся предлагать нашим читателям выдающийся и информативный контент. Приглашаем ознакомиться со статьями этого выпуска, а в дальнейшем взаимодействовать с нами, присылая отзывы, мнения и предложения.

Мы уверены, что издание «Сибирский журнал клинической и экспериментальной медицины» и впредь будет ценным ресурсом для развития медицинских знаний и практики. Благодарим за вашу постоянную поддержку и с нетерпением ждем ваши новые публикации в будущем.

С уважением,
В.В. Рябов, д-р мед. наук, доцент,
руководитель отделения неотложной кардиологии,
заместитель директора по научной и лечебной работе
НИИ кардиологии Томского НИМЦ

<https://doi.org/10.29001/2073-8552-2023-39-2-14-22>
УДК 616.12-005.4-06:616.132.2-007.272

Реперфузионное повреждение сердца. Роль микроваскулярной обструкции

В.В. Рябов¹, С.В. Попов¹, Е.В. Вышлов¹, М. Сиротина¹, Н.В. Нарыжная¹,
А.В. Мухомедзянов¹, И.А. Деркачев¹, Б.К. Курбатов¹, А.Е. Гомбожапова¹,
С.В. Диль¹, Ю.О. Самойлова¹, Г.З. Суфианова², М.С. Хлесткина²,
Л.Н. Маслов¹

¹ Научно-исследовательский институт кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук, 634012, Российская Федерация, Томск, ул. Киевская, 111а

² Тюменский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации, 625023, Российская Федерация, Тюмень, ул. Одесская, 54

Аннотация

Микроваскулярная обструкция (МВО) коронарных артерий способствует увеличению смертности и неблагоприятных сердечно-сосудистых событий у пациентов с острым инфарктом миокарда (ОИМ) и чрескожным коронарным вмешательством (ЧКВ). Были получены предварительные данные, свидетельствующие о том, что в патогенез МВО могут быть вовлечены тромбоциты, воспаление, Ca^{2+} -перегрузка, нейропептид Y и эндотелин-1. Многие вопросы, связанные с патогенезом МВО, остаются без ответа. Неизвестна роль повреждения эндотелиальных клеток в формировании МВО у пациентов с ОИМ и ЧКВ. Неясно, снижается ли продукция оксида азота (NO), или же снижается чувствительность гладкомышечных клеток коронарных артерий к NO у пациентов с МВО. Получены лишь косвенные данные об участии воспаления в развитии МВО. Роль активных форм кислорода в патогенезе МВО не изучена. Роль некроптоза и пироптоза в патогенезе МВО у больных с ОИМ и ЧКВ также не изучена. Значение тромбосана А, вазопрессина, ангиотензина II и простаглицина в формировании МВО до сих пор неизвестно. Не было получено убедительных данных об участии спазма коронарных артерий в развитии МВО. Не проводился корреляционный анализ уровней нейропептида Y, эндотелина-1 и размера МВО у больных с ОИМ и ЧКВ. Неясно, усугубляет ли эндогенный адреналин МВО или, напротив, предупреждает МВО.

Ключевые слова:	сердце, ишемия, реперфузия, микроваскулярная обструкция, no-reflow.
Конфликт интересов:	авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
Прозрачность финансовой деятельности:	работа выполнена при финансовой поддержке гранта Российского научного фонда № 23-65-10017. Раздел, посвященный реперфузионной терапии микроваскулярной обструкции, подготовлен в рамках государственного задания 122020300042-4.
Для цитирования:	Рябов В.В., Попов С.В., Вышлов Е.В., Сиротина М., Нарыжная Н.В., Мухомедзянов А.В., Деркачев И.А., Курбатов Б.К., Гомбожапова А.Е., Диль С.В., Самойлова Ю.О., Суфианова Г.З., Хлесткина М.С., Маслов Л.Н. Реперфузионное повреждение сердца. Роль микроваскулярной обструкции. <i>Сибирский журнал клинической и экспериментальной медицины</i> . 2023;39(2):14–22. https://doi.org/10.29001/2073-8552-2023-39-2-14-22 .

Reperfusion cardiac injury. The role of microvascular obstruction

Vyacheslav V. Ryabov¹, Sergey V. Popov¹, Evgeny V. Vyshlov¹, Maria Sirotina¹, Natalia V. Naryzhnaya¹, Alexandr V. Mukhomedzyanov¹, Ivan A. Derkachev¹, Boris K. Kurbatov¹, Aleksandra E. Gombozhapova¹, Stanislav V. Dil¹, Julia O. Samoylova¹, Galina Z. Sufianova², Maria S. Khlestkina², Leonid N. Maslov¹

¹ Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences, Tomsk, Russia, 111a, Kievskaya str., Tomsk, 634012, Russian Federation

² Tyumen State Medical University, 54, Odessa str., Tyumen, 625023, Russian Federation

Abstract

Microvascular obstruction (MVO) of coronary arteries increases the mortality rate and major adverse cardiac events in patients with acute myocardial infarction (AMI) and percutaneous coronary intervention (PCI). According to preliminary data platelets, inflammation, Ca²⁺ overload, neuropeptide Y, and endothelin-1 could be involved in the pathogenesis of MVO. Many questions related to the pathogenesis of MVO remain unanswered. The role of endothelial cell damage in the formation of MVO in patients with AMI and PCI is unknown. It is unclear whether nitric oxide (NO) production reduces or decreases sensitivity of smooth muscle cells of coronary arteries to NO in patients with MVO. It was obtained only indirect evidence on the involvement of inflammation in the development of MVO. The role of ROS in the pathogenesis of MVO is not studied. The role of necroptosis and pyroptosis in the pathogenesis of MVO in patients with AMI and PCI is also not studied.

The significance of thromboxane A, vasopressin, angiotensin II, and prostacyclin in the formation of MVO is unknown before. It was not obtained conclusive evidence on the involvement of coronary artery spasm in the development of MVO. Correlation analysis of the neuropeptide Y, endothelin-1 levels and the MVO size in patients with AMI and PCI was not performed. It is not clear whether endogenous adrenaline exacerbates MVO or, conversely, prevents MVO.

Keywords:	heart, ischemia, reperfusion, microvascular obstruction, no-reflow.
Conflict of interest:	the authors do not declare a conflict of interest.
Financial disclosure:	the study was supported by the Russian Science Foundation grant No. 23-65-10017. The section on reperfusion therapy of microvascular obstruction was prepared in the framework of the state task 122020300042-4.
For citation:	Ryabov V.V., Popov S.V., Vyshlov E.V., Sirotina M., Naryzhnaya N.V., Mukhomedzyanov A.V., Derkachev I.A., Kurbatov B.K., Gombozhapova A.E., Dil S.V., Samoylova J.O., Sufianova G.Z., Khlestkina M.S., Maslov L.N. Reperfusion cardiac injury. The role of microvascular obstruction. <i>The Siberian Journal of Clinical and Experimental Medicine</i> . 2023;38(2):14–22. https://doi.org/10.29001/2073-8552-2023-38-2-14-22 .

Введение

Термин «no-reflow» был впервые предложен Г. Майно и соавт. (1967) [1]. Этими исследователями было установлено, что после 15-минутной ишемии мозга кролика полного восстановления мозгового кровотока не происходит. Несколько лет спустя R.A. Kloner и соавт. продемонстрировали, что повреждение сосудов микроциркуляторного русла сердца собак участвует в патогенезе no-reflow [2]. В 1985 г. у пациентов с инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST (ИМпST) был обнаружен феномен «no-reflow» [3]. Исследователи сообщили, что тромболитиз не может полностью восстановить коронарный кровоток у этих пациентов [4]. В плацебо-контролируемом исследовании было продемонстрировано, что интракоронарное введение альтеплазы у пациентов с ИМпST и микрова-

скулярной обструкцией (MBO) не влияло на частоту возникновения no-reflow [5].

В настоящее время исследователи чаще используют термин «микроваскулярная обструкция» или термин «феномен замедления кровотока» («the slow flow phenomenon»), поскольку полное невосстановление кровотока (тромболитиз при инфаркте миокарда (Thrombolysis In Myocardial Infarction) TIMI = 0) в инфаркт-связанной коронарной артерии ангиографически выявлялось только у 5% больных с острым инфарктом миокарда (ОИМ) и чрескожным коронарным вмешательством (ЧКВ), у остальных больных часто наблюдалось неполное восстановление коронарного кровотока [6]. Следует отметить, что некоторые исследователи полагают, что no-reflow характеризуется TIMI = 0–1 или TIMI = 0–2

[7, 8]. В данном случае термины «no-reflow» или «МВО» используются как синонимы.

Частота микроваскулярной обструкции, смертность, прогноз

МВО была выявлена с помощью магнитно-резонансной томографии (МРТ) у 25% пациентов с ИМпСТ [9]. G. Ndregera и соавт. (2010) сообщили, что ангиографически наблюдали МВО у 29% пациентов с ИМпСТ и ЧКВ [7]. Согласно А. Маур и соавт. (2012), МВО была обнаружена у 56% пациентов с ИМпСТ и ЧКВ по данным МРТ [10]. Эхокардиографически МВО была диагностирована у 50% пациентов с ИМпСТ и ЧКВ [11]. Микроваскулярная обструкция была ангиографически обнаружена у 25% пациентов (TIMI = 0 или 2) с ИМпСТ и ЧКВ [8].

По нашим данным, частота МВО у больных с ИМпСТ и ЧКВ составляет 37% [4]. Согласно нашим последним данным, МВО наблюдается у 53% пациентов с ИМпСТ и ЧКВ [12]. Таким образом, МВО наблюдается у 25–56% больных с ИМпСТ и ЧКВ. Сердечно-сосудистые события через 6 мес. после ОИМ у больных с МВО наблюдаются чаще, чем у больных без МВО [9]. Госпитальная летальность составила 14% у больных с ОИМ и МВО и только 3% у больных с ОИМ и без МВО [13]. У пациентов с ИМпСТ и no-reflow уровень госпитальной смертности был выше, чем у пациентов без no-reflow (TIMI = 0–1) [8].

Неблагоприятные сердечно-сосудистые события у больных с ОИМ и МВО в течение 2 лет после ОИМ развивались чаще, чем у больных с ОИМ без МВО [9]. У пациентов с ИМпСТ с ЧКВ no-reflow (TIMI = 0–1) является сильным независимым предиктором уровня смертности в течение 5 лет после ОИМ [7].

МВО обычно сопровождалась увеличением размера ИМ, снижением фракции выброса левого желудочка (ЛЖ) и высокой летальностью в течение 5 лет после ОИМ [14]. МВО была связана с неблагоприятным ремоделированием сердца в течение 8 мес. после ОИМ [15].

Патогенез микроваскулярной обструкции, анализ клинических данных

Высокоэффективная терапия и профилактика МВО невозможны без знания патогенеза этой патологии.

Микроэмболизация и микротромбы

В исследовании, проведенном в 2012 г., МВО оценивали по степени перфузии миокарда у пациентов с ИМпСТ и ЧКВ [16]. Образцы крови брали из коронарных артерий и аорты для обнаружения микрочастиц. Показано, что уровень микрочастиц в коронарной артерии связан с МВО. Был сделан вывод, что микрочастицы вовлечены в развитие МВО [16]. Это доказательство сомнительно, поскольку представленные данные не были подтверждены другими исследователями в течение последних 10 лет.

Скопление тромбоцитов

Исследователи сообщили, что показатель МВО у пациентов с ИМпСТ и ЧКВ, получавших аспирин, ниже, чем у пациентов, не получавших аспирин [17]. Была продемонстрирована корреляция между частотой МВО и АДФ-индуцированной агрегацией тромбоцитов у пациентов с ИМпСТ и ЧКВ [18]. Показана корреляция между частотой МВО и агрегацией тромбоцитов и нейтрофилов. Частота МВО и агрегация тромбоцитов и моноцитов также коррелирует [18]. Следовательно, тромбоциты могут быть вовлечены в МВО. Тромбоциты могут высвобождать сильный вазоконстриктор тромбоксан A_2 [19]. Хроническое введение аспирина, неселективного ингибитора синтеза тромбоксана A_2 , приводило к снижению сывороточной концентрации тромбоксана B_2 , стабильного метаболита тромбоксана A_2 [19]. Эти результаты показывают, что тромбоксан A_2 может быть вовлечен в МВО. Следовательно, тромбоциты вовлечены в развитие МВО (рис. 1). Роль тромбоксана A_2 в патогенезе МВО требует изучения.

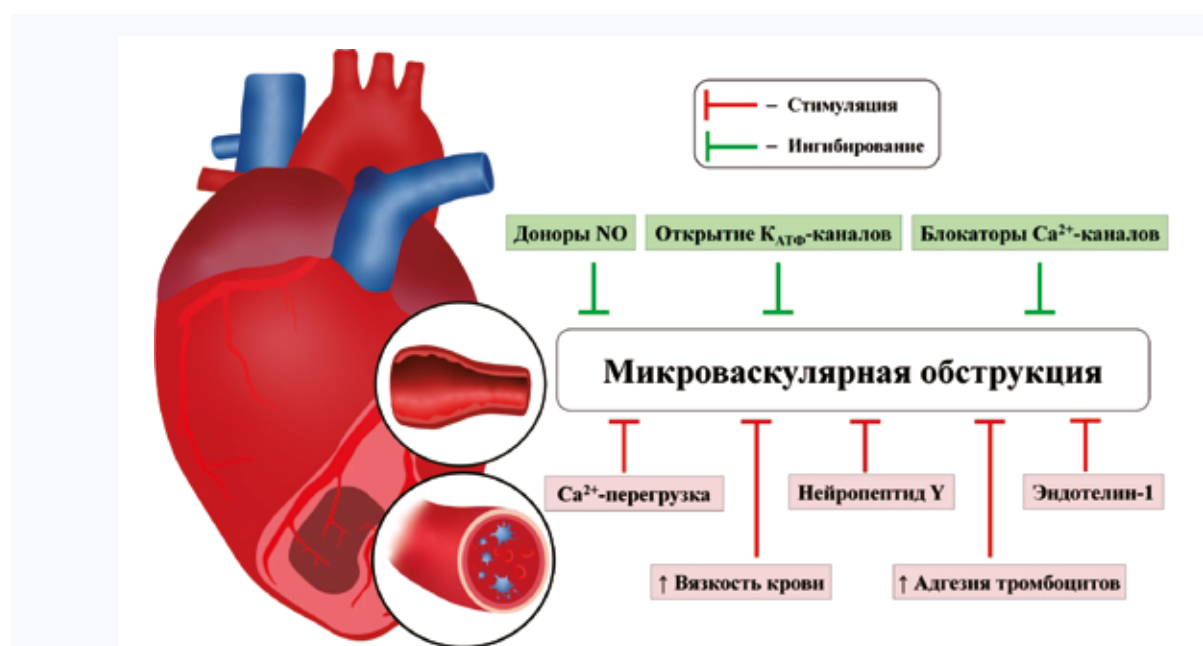


Рис. 1. Факторы, влияющие на выраженность микроваскулярной обструкции
Fig. 1. Factors affecting the severity of microvascular obstruction

Вазодилатация коронарных артерий

Роль нарушений эндотелиально-зависимой вазодилатации при МВО остается невыясненной, поскольку стандартный эндотелиально-зависимый вазодилататор ацетилхолин не использовался в терапии МВО у больных с ОИМ. Тем не менее, эндотелий-независимые вазодилататоры (блокаторы Ca^{2+} -каналов L-типа, доноры NO, никорандил) применялись для лечения МВО у больных с ОИМ [20, 21]. Имеются данные о применении как эндотелий-независимой, так и эндотелий-зависимой релаксации коронарных артерий (агонисты β -адренорецепторов, аденозин) у одних и тех же больных [22, 23].

Увеличение вязкости крови

Показано, что острый коронарный синдром связан с повышением вязкости цельной крови [24]. Выявлено, что вязкость цельной крови была выше у пациентов с ИМнСТ и с МВО, чем у пациентов с ИМнСТ без МВО [25]. Можно предположить, что вязкость цельной крови может быть вовлечена в развитие МВО у больных с ОИМ (см. рис. 1).

Микроваскулярная обструкция и неблагоприятное постинфарктное ремоделирование сердца

Было продемонстрировано, что размер инфаркта и тяжелая МВО положительно коррелируют с неблагоприятным ремоделированием миокарда в течение 6 мес. после ОИМ [26]. Другие исследователи получили аналогичные данные об участии МВО в патогенезе неблагоприятного постинфарктного ремоделирования сердца [27, 28]. Однако M.I. Dregoes и соавт. (2019) не смогли найти взаимосвязи между постинфарктным ремоделированием сердца и МВО [29].

Роль воспаления в микроваскулярной обструкции

Было показано, что высокие показатели МВО положительно коррелируют с повышением концентрации С-реактивного белка, лейкоцитов в плазме и пикового значения креатинкиназы и отрицательно коррелируют с высокой фракцией выброса ЛЖ у пациентов с ИМнСТ и ЧКВ [10, 17]. Пик $\text{CD}^{14+}\text{CD}^{16+}$ моноцитов, общее количество моноцитов и общее количество нейтрофилов при ИМнСТ были выше у пациентов с МВО, чем у пациентов без МВО [30]. Высокий уровень С-реактивного белка при поступлении может быть предиктором МВО у пациентов с ИМнСТ [31, 32]. Высокая концентрация интерлейкина-6 в плазме крови также является предиктором МВО у пациентов с ИМнСТ и ЧКВ [33]. Уровень интерлейкина-18 в сыворотке крови был выше у пациентов с ИМнСТ и МВО, чем у пациентов без МВО [34]. Следовательно, С-реактивный белок и интерлейкины могут быть вовлечены в патогенез МВО.

Роль Ca^{2+} -перегрузки в формировании микроваскулярной обструкции

Блокаторы Ca^{2+} -каналов L-типа вызывали эндотелий-независимую релаксацию коронарных артерий [20]. Верапамил уменьшал МВО у пациентов с ИМнСТ [35]. Можно предположить, что в формировании МВО участвуют спазм микрососудов и Ca^{2+} -перегрузка гладкой мускулатуры сосудов. Следовательно, эти данные демонстрируют возможное участие спазма коронарных артерий в патогенезе МВО (см. рис. 1).

Может ли оксид азота уменьшать проявления МВО?

Внутрикоронарное введение нитропрусида натрия, донора NO, улучшало степень кровотока по TIMI у пациентов с ОИМ и ЧКВ [36, 37]. Однако другие исследователи сообщили, что внутрикоронарное введение нитропрусида натрия не изменяет коронарный кровоток у пациентов с ОИМ и ЧКВ [38, 39]. В эти исследования были включены более крупные группы пациентов с ОИМ и ЧКВ, поэтому их результаты более значимы. Следовательно, эти данные демонстрируют, что спазм коронарных артерий может не участвовать в патогенезе МВО (см. рис. 1).

Роль эндотелинов и нейропептида Y в развитии микроваскулярной обструкции

Сообщалось, что концентрация эндотелина-1 в плазме крови коронарного синуса составляла 1,7 пмоль/л у больных со стабильной стенокардией и 3,0 пмоль/л у больных с ОИМ [40]. Концентрация эндотелина-1 в плазме крови из аорты была выше у больных с ОИМ, чем у больных стенокардией [40]. МВО оценивали у пациентов с ИМнСТ и ЧКВ ($n = 128$) с помощью МРТ [41]. Уровень эндотелина-1 в плазме крови при поступлении был связан с МВО и уровнем смертности [41]. Эти данные показали, что повышение концентрации эндотелина-1 в крови может способствовать развитию МВО. Нейропептид Y (НПУ) также является сильным вазоконстриктором, который высвобождается из симпатических окончаний [42]. Сообщалось, что внутрикоронарное введение НПУ приводило к спазму коронарных артерий у добровольцев [43].

Однако N. Herring и соавт. (2019) не обнаружили различий в показателях TIMI у пациентов с высоким и низким уровнем НПУ в крови коронарного синуса у пациентов с ИМнСТ [44]. При этом микроциркуляторное сопротивление было выше у пациентов с высоким уровнем НПУ в коронарном синусе по сравнению с пациентами с низкой концентрацией НПУ [44].

Эти данные показывают, что НПУ может участвовать в формировании МВО (см. рис. 1). Однако корреляционный анализ между уровнями НПУ и эндотелина-1 и зоной по-*reflow* не проводился, в связи с чем требуются дальнейшие исследования роли НПУ и эндотелина-1 в патогенезе МВО.

Роль обменника Na^+/H^+ в МВО. Блокаторы Na^+/H^+ -обменника не применялись для терапии и профилактики возникновения МВО у больных с ОИМ, в связи с чем роль Na^+/H^+ -обменника в развитии МВО у больных с ОИМ неизвестна.

Участие β -адренорецепторов (β -АР) в феномене по-*reflow*. Сообщалось, что внутрикоронарное введение адреналина полностью устраняло по-*reflow* у 9 из 12 пациентов с ИМнСТ и ЧКВ [45]. Следует отметить, что эта группа слишком мала, поэтому неясно, могут ли агонисты β -АР устранить или уменьшить проявления МВО. Внутрикоронарное введение адреналина значительно улучшило коронарный кровоток у пациентов с ИМнСТ и ЧКВ и по-*reflow* (TIMI = 0–1) [46]. Неблагоприятные сердечно-сосудистые события после ИМнСТ (1 год) возникали реже у пациентов, получавших адреналин, по сравнению с пациентами, получавшими аденозин [47]. Мини-свиней подвергали окклюзии коронарной артерии (3 ч) и реперфузии (1 ч) [48]. Предварительное лечение антагонистом β_1 - и β_2 -АР пропранололом не влияло на площадь МВО у свиней с окклюзией коронарной артерии (3 ч) и реперфузией (1 ч) [48].

Роль эндогенного адреналина в профилактике МВО у больных с ОИМ и ЧКВ остается неясной. Необходим корреляционный анализ размеров МВО и лечения β_1 -антагонистами у больных с ОИМ и ЧКВ.

Участие ангиотензина II в МВО. Антагонисты рецепторов ангиотензина II ранее не применялись для лечения no-reflow, поэтому роль ангиотензина II в МВО остается неясной.

Роль аденозина в МВО. Внутрикоронарная инфузия аденозина снижала частоту МВО у пациентов с ОИМ и ЧКВ [47, 49]. Следовательно, аденозин может облегчить МВО.

Роль K_{ATP} -каналов в МВО. Пинацидил, открывающий K_{ATP} -каналы, вызывает эндотелий-зависимую вазодилатацию коронарных артерий [23]. Никорандил, донор NO и активатор K_{ATP} -каналов, приводил к эндотелий-независимой вазодилатации коронарных артерий [21]. Показано, что никорандил снижает частоту МВО у больных ОИМ [50]. Однако нитропруссид натрия, донор NO, не был эффективен в отношении no-reflow у пациентов с ОИМ и ЧКВ [38, 39]. Таким образом, можно предположить, что никорандил вызывал вазодилатацию коронарных артерий за счет открытия K_{ATP} -каналов в этих сосудах, но не за счет повышения уровня NO (см. рис. 1). К сожалению, влияние других активаторов K_{ATP} -каналов на МВО ранее не изучалось.

Реперфузионная терапия микроваскулярной обструкции

По нашему мнению, МВО может быть мишенью для лечения реперфузионного повреждения сердца. Частота МВО у пациентов с ИМнСТ и ЧКВ, получавших антагонист $P2Y_{12}$ клопидогрел, составила 66%, а у пациентов, получавших антагонисты $P2Y_{12}$ прасугрел или тикагрелор, данный показатель составил 49% [51]. Блокатор гликопротеина IIb/IIIa тирофибан вводили внутривенно или внутрикоронарно пациентам с ИМнСТ и ЧКВ [52]. Площадь МВО измеряли с помощью МРТ. Все пациенты перед ЧКВ получали клопидогрел и аспирин. Внутрикоронарное введение тирофибана способствовала снижению частоты возникновения МВО по сравнению с внутривенным введением тирофибана [52].

Выше сообщалось, что внутрикоронарная инфузия аденозина предотвращает появление МВО у больных с ОИМ и ЧКВ [49]. Однако G. Niccoli и соавт. (2013) сообщили, что внутрикоронарное введение аденозина не влияло на возникновение МВО у пациентов ($n = 160$) с ИМнСТ и ЧКВ [38]. S.A. Nazir и соавт. также не удалось обнаружить улучшения МВО у пациентов ($n = 168$) с ИМнСТ и ЧКВ [39]. Следует отметить, что аденозин может усугублять ишемическое/реперфузионное повреждение сердца у пациентов с ОИМ вследствие коронарного обкрадывания [53]. Следовательно, аденозин не может быть рекомендован для лечения ОИМ и МВО.

Выше сообщалось, что нитропруссид натрия, донор NO, не изменяет площадь МВО. Однако никорандил предотвращает появление МВО на 50% у больных ($n = 81$) ОИМ [50]. Комбинированная внутрикоронарная инфузия аденозина и никорандила снижала частоту no-reflow (TIMI = 0–1) на 40% [54].

Агонисты β -адренорецепторов могут повышать коронарный кровоток у собак с интактными коронарными артериями без гипоксии миокарда [55]. Однако внутрикоронарное введение норадреналина стимулировало

потребление миокардом O_2 и приводило к гипоксии миокарда у собак с коронарным стенозом [56]. Внутривенное введение агониста β_1 - и β_2 -АР изопроterenолола (0,1 мкг/кг/мин) в период окклюзии коронарных артерий и реперфузии приводило к увеличению размера инфаркта у кроликов [57], тем самым применение агонистов β -АР у пациентов с ОИМ может усугубить ишемическое/реперфузионное повреждение сердца.

Однако эти данные не исключают клинического изучения эффективности внутрикоронарной инфузии адреналина при терапии МВО [46]. A. Darwish и соавт. (2022) продемонстрировали, что внутрикоронарная инфузия адреналина увеличивает коронарный кровоток у пациентов с ОИМ и ЧКВ по сравнению с пациентами без адреналина [47]. Следует отметить, что обе группы исследователей не оценивали влияние адреналина на уровень тропонина I или креатинкиназы в сыворотке крови, поэтому неясно, может ли адреналин усугубить реперфузионное повреждение сердца или предотвратить его. Кроме того, следует отметить, что эти исследования не были двойными слепыми и плацебо-контролируемыми. Следовательно, адреналин можно использовать для терапии МВО, но следует оценить его негативные эффекты.

Блокаторы Ca^{2+} -каналов L-типа вызывают вазодилатацию коронарных артерий [20]. Внутрикоронарное введение верапамила уменьшало площадь МВО у больных с ОИМ и ЧКВ [35, 58]. Внутрикоронарная инфузия блокатора Ca^{2+} -каналов L-типа никардипина улучшила степень кровотока по TIMI у 71 из 72 пациентов с ОИМ и ЧКВ [59]. Способность блокаторов Ca^{2+} -каналов улучшать кровоток по шкале TIMI у пациентов с ИМнСТ и ЧКВ была подтверждена другими исследователями [16]. Совместное введение никардипина, аденозина и нитроглицерина устраняло no-reflow у пациентов с ОИМ и ЧКВ [60].

Следовательно, блокаторы Ca^{2+} -каналов L-типа могут быть использованы для лечения и профилактики МВО.

Заключение

Тромбоциты могут быть вовлечены в развитие МВО у пациентов с ОИМ и ЧКВ. Ca^{2+} -перегрузка гладкомышечных клеток сосудов коронарных артерий также принимает участие в патогенезе МВО. Получены косвенные данные об участии воспаления в формировании МВО. Повышенная вязкость крови может способствовать возникновению МВО. МВО способствует формированию неблагоприятного ремоделирования миокарда.

Вероятно, эндогенные катехоламины не принимают участия в развитии МВО у больных с ОИМ и ЧКВ. Аденозин и нитропруссид натрия не способны предотвратить появление МВО. Внутрикоронарное введение никорандила может быть использовано для терапии МВО. Блокатор гликопротеина IIb/IIIa тирофибан и антагонисты $P2Y_{12}$ малоэффективны в профилактике и лечении МВО. Блокаторы Ca^{2+} -каналов L-типа могут быть использованы для лечения МВО.

Многие вопросы еще ждут своего ответа. Не ясна роль повреждения эндотелиальных клеток в патогенезе МВО у больных с ОИМ и реперфузией сердца. Неоспоримых доказательств участия воспаления в развитии МВО пока нет. Роль активных форм кислорода в патогенезе МВО никто не изучал. Роль некроптоза и пироптоза в патогенезе МВО у больных с ОИМ и ЧКВ также не изучена. Роль тромбосана А, вазопрессина, ангиотензина II, нарушений продукции NO и синтеза простагличина в фор-

мировании МВО ранее не изучалась. Роль нейротропика Y и эндотелина-1 в развитии МВО требует дальнейших исследований. Не ясна роль спазма коронарных артерий в формировании МВО.

Сообщалось, что нитропруссид натрия, являющийся донором NO и эндотелий-независимым вазодилатором, не улучшал коронарный кровоток у пациентов с ОИМ и ЧКВ. Однако верапамил, блокатор Ca^{2+} -каналов

L-типа и эндотелий-независимый вазодилатор, снижал проявления МВО у пациентов с ОИМ и ЧКВ. Возможно, что гладкомышечные клетки коронарных артерий утратили чувствительность к оксиду азота у больных с МВО. Сосудорасширяющий эффект никорандила, донора NO и активатора K_{ATP} -каналов, может быть опосредован открытием K_{ATP} -каналов в гладкомышечных клетках коронарных артерий.

Литература / References

1. Majno G., Ames A., Chaing J., Wright R.L. No reflow after cerebral ischemia. *Lancet*. 1967;290(7515):569–570. DOI: 10.1016/S0140-6736(67)90552-1.
2. Kloner R.A., Ganote C.E., Jennings R.B. The “no-reflow” phenomenon after temporary coronary occlusion in the dog. *J. Clin. Invest.* 1974;54(6):1496–1508. DOI: 10.1172/JCI107898.
3. Schofer J., Montz R., Mathey D.G. Scintigraphic evidence of the “no reflow” phenomenon in human beings after coronary thrombolysis. *J. Am. Coll. Cardiol.* 1985;5(3):593–598. DOI: 10.1016/s0735-1097(85)80381-8.
4. Алексеева Я.В., Вышков Е.В., Павлюкова Е.Н., Усов В.Ю., Марков В.А., Рябов В.В. Влияние разных фенотипов микрососудистого повреждения миокарда на сократительную функцию левого желудочка у пациентов с инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST. *Кардиология*. 2021;61(5):23–31. [Alekseeva Y.V., Vyshlov E.V., Pavlyukova E.N., Ussov V.Y., Markov V.A., Ryabov V.V. Impact of microvascular injury of various types on function of left ventricular in patients with primary myocardial infarction with ST segment elevation. *Kardiologiya*. 2021;61(5):23–31. (In Russ.)]. DOI: 10.18087/cardio.2021.5.n1500.
5. McCartney P.J., Eteiba H., Maznyczka A.M., McEntegart M., Greenwood J.P. Muir D.F. et al.; T-TIME Group. Effect of low-dose intracoronary alteplase during primary percutaneous coronary intervention on microvascular obstruction in patients with acute myocardial infarction: A randomized clinical trial. *JAMA*. 2019;321(1):56–68. DOI: 10.1001/jama.2018.19802.
6. McCartney P.J., Berry C. Redefining successful primary PCI. *Eur. Heart J. Cardiovasc. Imaging*. 2019;20(2):133–135. DOI: 10.1093/ehjci/ey159.
7. Ndrepepa G., Tiroch K., Fusaro M., Keta D., Seyfarth M., Byrne R.A. et al. 5-year prognostic value of no-reflow phenomenon after percutaneous coronary intervention in patients with acute myocardial infarction. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2010;55(21):2383–2389. DOI: 10.1016/j.jacc.2009.12.054.
8. Rossington J.A., Sol E., Masoura K., Aznaouridis K., Chelliah R., Cunningham M. et al. No-reflow phenomenon and comparison to the normal-flow population postprimary percutaneous coronary intervention for ST elevation myocardial infarction: case-control study (NORM PPCI). *Open Heart*. 2020;7(2):e001215. DOI: 10.1136/openhrt-2019-001215.
9. Wu K.C., Zerhouni E.A., Judd R.M., Lugo-Olivieri C.H., Barouch L.A., Schulman S.P. et al. Prognostic significance of microvascular obstruction by magnetic resonance imaging in patients with acute myocardial infarction. *Circulation*. 1998;97(8):765–772. DOI: 10.1161/01.cir.97.8.765.
10. Mayr A., Klug G., Schocke M., Trieb T., Mair J., Pedamig K. et al. Late microvascular obstruction after acute myocardial infarction: relation with cardiac and inflammatory markers. *Int. J. Cardiol.* 2012;157(3):391–396. DOI: 10.1016/j.ijcard.2010.12.090.
11. Ober C.D., Ober M.C., Iancu A.C. Serial transthoracic coronary Doppler shows complete reversibility of microvascular obstruction pattern at one month after reperfused acute myocardial infarction. *Med. Ultrason.* 2017;19(1):45–50. DOI: 10.11152/mu-941.
12. Вышков Е.В., Алексеева Я.В., Усов В.Ю., Мочула О.В., Рябов В.В. Синдром микрососудистого повреждения миокарда у пациентов с первичным инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST: распространенность и связь с клиническими характеристиками. *Сибирский журнал клинической и экспериментальной медицины*. 2022;37(1):36–46. [Vyshlov E.V., Alekseeva Y.A., Ussov W.Yu., Mochula O.V., Ryabov V.V. Phenomena of microvascular myocardial injury in patients with primary ST-segment elevation myocardial infarction: Prevalence and association with clinical characteristics. *The Siberian Journal of Clinical and Experimental Medicine*. 2022;37(1):36–46. (In Russ.)]. DOI: 10.29001/2073-8552-2022-37-1-36-46.
13. Romano M., Buffoli F., Lettieri C., Aroldi M., Tomasi L., Baccaglioni N. et al. No reflow in patients undergoing primary angioplasty for acute myocardial infarction at high risk: incidence and predictive factors. *Minerva Cardioangiol.* 2005;53(1):7–14.
14. Klug G., Mayr A., Schenk S., Esterhammer R., Schocke M., Nocker M. et al. Prognostic value at 5 years of microvascular obstruction after acute myocardial infarction assessed by cardiovascular magnetic resonance. *J. Cardiovasc. Magn. Reson.* 2012;14(1):46. DOI: 10.1186/1532-429X-14-46.
15. Kitabata H., Kubo T., Ishibashi K., Komukai K., Tanimoto T., Ino Y. et al. Prognostic value of microvascular resistance index immediately after primary percutaneous coronary intervention on left ventricular remodeling in patients with reperfused anterior acute ST-segment elevation myocardial infarction. *JACC Cardiovasc. Interv.* 2013;6(10):1046–1054. DOI: 10.1016/j.jcin.2013.05.014.
16. Porto I., Biasucci L.M., De Maria G.L., Leone A.M., Niccoli G., Burzotta F. et al. Intracoronary microparticles and microvascular obstruction in patients with ST elevation myocardial infarction undergoing primary percutaneous intervention. *Eur. Heart J.* 2012;33(23):2928–2938. DOI: 10.1093/eurheartj/ehs065.
17. Jesel L., Morel O., Ohlmann P., Germain P., Faure A., Jahn C. et al. Role of pre-infarction angina and inflammatory status in the extent of microvascular obstruction detected by MRI in myocardial infarction patients treated by PCI. *Int. J. Cardiol.* 2007;121(2):139–147. DOI: 10.1016/j.ijcard.2006.10.022.
18. Zalewski J., Durak M., Lech P., Gajos G., Undas A., Nessler J. et al. Platelet activation and microvascular injury in patients with ST-segment elevation myocardial infarction. *Kardiol. Pol.* 2012;70(7):677–684.
19. Basili S., Tanzi G., Raparelli V., Calvieri C., Pignatelli P., Carnevale R. et al. Aspirin reload before elective percutaneous coronary intervention: impact on serum thromboxane b2 and myocardial reperfusion indexes. *Circ. Cardiovasc. Interv.* 2014;7(4):577–584. DOI: 10.1161/CIRCINTERVENTIONS.113.001197.
20. Takahashi T., Fukai T., Hata H., Kasuya H., Kuga T., Egashira K. et al. Effects of a new calcium antagonist, CD-832, on experimental coronary artery spasm in miniature pigs. *Cardiovasc. Drugs Ther.* 1993;7(2):265–271. DOI: 10.1007/BF00878517.
21. Ghaleh B., Dubois-Randé J.L., Hittinger L., Giudicelli J.F., Berdeaux A. Comparisons of the effects of nicorandil, pinacidil, nicardipine and nitroglycerin on coronary vessels in the conscious dog: role of the endothelium. *Br. J. Pharmacol.* 1995;114(2):496–502. DOI: 10.1111/j.1476-5381.1995.tb13254.x.
22. Abebe W., Makujina S.R., Mustafa S.J. Adenosine receptor-mediated relaxation of porcine coronary artery in presence and absence of endothelium. *Am. J. Physiol.* 1994;266(5):H2018–H2025. DOI: 10.1152/ajpheart.1994.266.5.H2018.
23. Ghaleh B., Béa M.L., Dubois-Randé J.L., Giudicelli J.F., Hittinger L., Berdeaux A. Endothelial modulation of beta-adrenergic dilation of large coronary arteries in conscious dogs. *Circulation*. 1995;92(9):2627–2635. DOI: 10.1161/01.cir.92.9.2627.
24. Lee S.R., Jung J.M., Jung L.Y., Lee J.H., Lee S.H., Rhee K.S. et al. Elevated coronary whole blood viscosity in acute coronary syndrome patients. *Clin. Hemorheol. Microcirc.* 2013;55(1):85–94. DOI: 10.3233/CH-131692.
25. Fracassi F., Vetrugno V., Mandurino-Mirizzi A., Cosentino N., Panicali S., Caprari P. et al. Effect of hemorheological parameters on myocardial injury after primary or elective percutaneous coronary intervention. *Coron. Artery Dis.* 2018;29(8):638–646. DOI: 10.1097/MCA.0000000000000661.
26. Tarantini G., Razzolini R., Cacciavillani L., Bilato C., Sarais C., Corbetti F. et al. Influence of transmural infarct size, and severe microvascular obstruction on left ventricular remodeling and function after primary coronary angioplasty. *Am. J. Cardiol.* 2006;98(8):1033–1040. DOI: 10.1016/j.amjcard.2006.05.022.
27. Galiuto L., Garramone B., Scarà A., Rebuzzi A.G., Crea F., La Torre G. et al. The extent of microvascular damage during myocardial contrast echocardiography is superior to other known indexes of post-infarct reperfusion in predicting left ventricular remodeling: results of the multicenter AMICI study. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2008;51(5):552–559. DOI: 10.1016/j.jacc.2007.09.051.

28. Zhang L., Mandry D., Chen B., Huttin O., Hossu G., Wang H. et al. Impact of microvascular obstruction on left ventricular local remodeling after reperfused myocardial infarction. *J. Magn. Reson. Imaging*. 2018;47(2):499–510. DOI: 10.1002/jmri.25780.
29. Dregoes M.I., Iancu A.C., Ober C.D., Homorodean C., Bălănescu Ș., Bolboacă S. In ST-segment elevation myocardial infarction, the echocardiographic parameters of microvascular obstruction are not associated with left ventricular remodeling at five years of follow-up. *Echocardiography*. 2019;36(6):1103–1109. DOI: 10.1111/echo.14371.
30. Tsujioaka H., Imanishi T., Ikejima H., Tanimoto T., Kuroi A., Kashiwagi M. et al. Post-reperfusion enhancement of CD14(+)CD16(–) monocytes and microvascular obstruction in ST-segment elevation acute myocardial infarction. *Circ. J.* 2010;74(6):1175–1182. DOI: 10.1253/circj.cj-09-1045.
31. Reindl M., Reinstadler S.J., Feistritz H.J., Klug G., Tiller C., Mair J. et al. Relation of inflammatory markers with myocardial and microvascular injury in patients with reperfused ST-elevation myocardial infarction. *Eur. Heart J. Acute Cardiovasc. Care*. 2017;6(7):640–649. DOI: 10.1177/2048872616661691.
32. Holzknecht M., Tiller C., Reindl M., Lechner I., Troger F., Hosp M. et al. C-reactive protein velocity predicts microvascular pathology after acute ST-elevation myocardial infarction. *Int. J. Cardiol.* 2021;338:30–36. DOI: 10.1016/j.ijcard.2021.06.023.
33. Guo F., Dong M., Ren F., Zhang C., Li J., Tao Z. et al. Association between local interleukin-6 levels and slow flow/microvascular dysfunction. *J. Thromb. Thrombolysis*. 2014;37(4):475–482. DOI: 10.1007/s11239-013-0974-0.
34. Shetelig C., Limalanathan S., Hoffmann P., Seljeflot I., Gran J.M., Eritsland J. et al. Association of IL-8 with infarct size and clinical outcomes in patients with STEMI. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2018;72(2):187–198. DOI: 10.1016/j.jacc.2018.04.053.
35. Abdelaziz H.K., Elkilany W., Khalid S., Sabet S., Saad M. Efficacy and safety of intracoronary verapamil versus sodium nitroprusside for the prevention of microvascular obstruction during primary percutaneous coronary intervention for ST-segment elevation myocardial infarction. *Coron Artery Dis.* 2017;28(1):11–16. DOI: 10.1097/MCA.0000000000000423.
36. Hillegass W.B., Dean N.A., Liao L., Rhinehart R.G., Myers P.R. Treatment of no-reflow and impaired flow with the nitric oxide donor nitroprusside following percutaneous coronary interventions: initial human clinical experience. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2001;37(5):1335–1343. DOI: 10.1016/s0735-1097(01)01138-x.
37. Wang H.J., Lo P.H., Lin J.J., Lee H., Hung J.S. Treatment of slow/no-reflow phenomenon with intracoronary nitroprusside injection in primary coronary intervention for acute myocardial infarction. *Catheter. Cardiovasc. Interv.* 2004;63(2):171–176. DOI: 10.1002/ccd.20149.
38. Niccoli G., Rigattieri S., De Vita M.R., Valgimigli M., Corvo P., Fabbiochi F. et al. Open-label, randomized, placebo-controlled evaluation of intracoronary adenosine or nitroprusside after thrombus aspiration during primary percutaneous coronary intervention for the prevention of microvascular obstruction in acute myocardial infarction: the REOPEN-AMI study (Intracoronary Nitroprusside Versus Adenosine in Acute Myocardial Infarction). *JACC Cardiovasc. Interv.* 2013;6(6):580–589. DOI: 10.1016/j.jcin.2013.02.009.
39. Nazir S.A., McCann G.P., Greenwood J.P., Kunadian V., Khan J.N., Mahmoud I.Z. et al. Strategies to attenuate micro-vascular obstruction during P-PCI: the randomized reperfusion facilitated by local adjunctive therapy in ST-elevation myocardial infarction trial. *Eur. Heart J.* 2016;37(24):1910–1919. DOI: 10.1093/eurheartj/ehw136.
40. Taylor A.J., Bobik A., Richards M., Kaye D., Raines G., Gould P. et al. Myocardial endothelin-1 release and indices of inflammation during angioplasty for acute myocardial infarction and stable coronary artery disease. *Am. Heart J.* 2004;148(2):e10. DOI: 10.1016/j.ahj.2004.03.018.
41. Eitel I., Nowak M., Stehl C., Adams V., Fuernau G., Hildebrand L. et al. Endothelin-1 release in acute myocardial infarction as a predictor of long-term prognosis and no-reflow assessed by contrast-enhanced magnetic resonance imaging. *Am. Heart J.* 2010;159(5):882–890. DOI: 10.1016/j.ahj.2010.02.019.
42. Tan C.M.J., Green P., Tapoulal N., Lewandowski A.J., Leeson P., Herring N. The role of neuropeptide Y in cardiovascular health and disease. *Front. Physiol.* 2018;9:1281. DOI: 10.3389/fphys.2018.01281.
43. Clarke J.G., Davies G.J., Kerwin R., Hackett D., Larkin S., Dawbarn D. et al. Coronary artery infusion of neuropeptide Y in patients with angina pectoris. *Lancet*. 1987;1(8541):1057–1059. DOI: 10.1016/s0140-6736(87)90483-1.
44. Herring N., Tapoulal N., Kalla M., Ye X., Borysova L., Lee R. et al. Neuropeptide-Y causes coronary microvascular constriction and is associated with reduced ejection fraction following ST-elevation myocardial infarction. *Eur. Heart J.* 2019;40(24):1920–1929. DOI: 10.1093/eurheartj/ehz115.
45. Aksu T., Guler T.E., Colak A., Baysal E., Durukan M., Sen T. et al. Intracoronary epinephrine in the treatment of refractory no-reflow after primary percutaneous coronary intervention: a retrospective study. *BMC Cardiovasc. Disord.* 2015;15:10. DOI: 10.1186/s12872-015-0004-6.
46. Navarese E.P., Frediani L., Kandzari D.E., Caiazzo G., Cennamo A.M., Cortese B. et al. Efficacy and safety of intracoronary epinephrine versus conventional treatments alone in STEMI patients with refractory coronary no-reflow during primary PCI: The RESTORE observational study. *Catheter Cardiovasc. Interv.* 2021;97(4):602–611. DOI: 10.1002/ccd.29113.
47. Darwish A., Frere A.F., Abdelsamir M., Awady W.E., Gouda M. Intracoronary epinephrine versus adenosine in the management of refractory no-reflow phenomenon: a single-center retrospective cohort study. *Ann. Saudi. Med.* 2022;42(2):75–82. DOI: 10.5144/0256-4947.2022.75.
48. Zhao J., Yang Y., You S., Cui C., Gao R. Carvedilol preserves endothelial junctions and reduces myocardial no-reflow after acute myocardial infarction and reperfusion. *Int. J. Cardiol.* 2007;115(3):334–341. DOI: 10.1016/j.ijcard.2006.03.017.
49. Marzilli M., Orsini E., Marraccini P., Testa R. Beneficial effects of intracoronary adenosine as an adjunct to primary angioplasty in acute myocardial infarction. *Circulation*. 2000;101(18):2154–2159. DOI: 10.1161/01.cir.101.18.2154.
50. Ito H., Taniyama Y., Iwakura K., Nishikawa N., Masuyama T., Kuzuya T. et al. Intravenous nicorandil can preserve microvascular integrity and myocardial viability in patients with reperfused anterior wall myocardial infarction. *J. Am. Coll. Cardiol.* 1999;33(3):654–660. DOI: 10.1016/s0735-1097(98)00604-4.
51. Khan J.N., Greenwood J.P., Nazir S.A., Lai F.Y., Dalby M., Curzen N. et al. Infarct size following treatment with second-versus third-generation P2Y12 antagonists in patients with multivessel coronary disease at ST-segment elevation myocardial infarction in the CvLPRIT study. *J. Am. Heart Assoc.* 2016;5(6):e003403. DOI: 10.1161/JAHA.116.003403.
52. Ma Q., Ma Y., Wang X., Li S., Yu T., Duan W. et al. Intracoronary compared with intravenous bolus tirofiban on the microvascular obstruction in patients with STEMI undergoing PCI: a cardiac MR study. *Int. J. Cardiovasc. Imaging*. 2020;36(6):1121–1132. DOI: 10.1007/s10554-020-01800-0.
53. Aetesam-Ur-Rahman M., Brown A.J., Jaworski C., Giblett J.P., Zhao T.X., Braganza D.M. et al. Adenosine-induced coronary steal is observed in patients presenting with ST-segment-elevation myocardial infarction. *J. Am. Heart Assoc.* 2021;10(13):e019899. DOI: 10.1161/JAHA.120.019899.
54. Lim S.Y., Bae E.H., Jeong M.H., Kang D.G., Lee Y.S., Kim K.H. et al. Effect of combined intracoronary adenosine and nicorandil on no-reflow phenomenon during percutaneous coronary intervention. *Circ. J.* 2004;68(10):928–932. DOI: 10.1253/circj.68.928.
55. Knabb R.M., Ely S.W., Bacchus A.N., Rubio R., Berne R.M. Consistent parallel relationships among myocardial oxygen consumption, coronary blood flow, and pericardial infusate adenosine concentration with various interventions and beta-blockade in the dog. *Circ. Res.* 1983;53(1):33–41. DOI: 10.1161/01.res.53.1.33.
56. Buffington C.W., Feigl E.O. Adrenergic coronary vasoconstriction in the presence of coronary stenosis in the dog. *Circ. Res.* 1981;48(3):416–423. DOI: 10.1161/01.res.48.3.416.
57. Golino P., Maroko P.R., Carew T.E. The effect of acute hypercholesterolemia on myocardial infarct size and the no-reflow phenomenon during coronary occlusion-reperfusion. *Circulation*. 1987;75(1):292–298. DOI: 10.1161/01.cir.75.1.292.
58. Taniyama Y., Ito H., Iwakura K., Masuyama T., Hori M., Takiuchi S. et al. Beneficial effect of intracoronary verapamil on microvascular and myocardial salvage in patients with acute myocardial infarction. *J. Am. Coll. Cardiol.* 1997;30(5):1193–1199. DOI: 10.1016/s0735-1097(97)00277-5.
59. Huang R.I., Patel P., Walinsky P., Fischman D.L., Ogilby J.D., Awar M. et al. Efficacy of intracoronary nicardipine in the treatment of no-reflow during percutaneous coronary intervention. *Catheter Cardiovasc. Interv.* 2006;68(5):671–676. DOI: 10.1002/ccd.20885.
60. Fischell T.A., Haller S., Pulukurthy S., Virk I.S. Nicardipine and adenosine “flush cocktail” to prevent no-reflow during rotational atherectomy. *Cardiovasc. Revasc. Med.* 2008;9(4):224–228. DOI: 10.1016/j.carrev.2008.03.002.

Информация о вкладе авторов

Рябов В.В., Попов С.В., Вышлов Е.В., Нарыжная Н.В., Маслов Л.Н. – разработка концепции и дизайна публикации, сбор, анализ, систематизация данных, обоснование рукописи и проверка критически важного интеллектуального содержания, окончательное утверждение рукописи для публикации.

Сиротина М. – анализ и интерпретация данных, проверка критически важного интеллектуального содержания, окончательное утверждение рукописи для публикации, оформление и отправка рукописи.

Мухомедзянов А.В., Деркачев И.А., Курбатов Б.К., Гомбожапова А.Э., Диль С.В., Самойлова Ю.О., Суфианова Г.З., Хлесткина М.С. – поиск литературы, анализ и интерпретация данных, проверка критически важного интеллектуального содержания, оформление рукописи.

Сведения об авторах

Рябов Вячеслав Валерьевич, д-р мед. наук, доцент, заместитель директора по научной и лечебной работе, заведующий отделением неотложной кардиологии, Научно-исследовательский институт кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук. ORCID 0000-0002-4358-7329.

E-mail: rvvt@cardio-tomsk.ru.

Попов Сергей Валентинович, д-р мед. наук, профессор, академик РАН, директор Научно-исследовательского института кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук. ORCID 0000-0002-1607-1482.

E-mail: press@cardio-tomsk.ru.

Вышлов Евгений Викторович, д-р мед. наук, ведущий научный сотрудник, отделение неотложной кардиологии, Научно-исследовательский институт кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук. ORCID 0000-0002-3699-4807.

E-mail: evv@cardio-tomsk.ru.

Сиротина Мария, аспирант, младший научный сотрудник, лаборатория экспериментальной кардиологии, Научно-исследовательский институт кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук. ORCID 0000-0002-4502-0836.

E-mail: sirotina_maria@mail.ru.

Нарыжная Наталья Владимировна, д-р мед. наук, ведущий научный сотрудник, лаборатория экспериментальной кардиологии, Научно-исследовательский институт кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук. ORCID 0000-0003-2264-1928.

E-mail: natalynar@yandex.ru.

Мухомедзянов Александр Валерьевич, канд. мед. наук, научный сотрудник, лаборатория экспериментальной кардиологии, Научно-исследовательский институт кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук. ORCID 0000-0003-1808-556X.

E-mail: sasha_m91@mail.ru.

Деркачев Иван Андреевич, аспирант, младший научный сотрудник, лаборатория экспериментальной кардиологии, Научно-исследовательский институт кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук. ORCID 0000-0003-1998-0873.

E-mail: vanya.derkachev@mail.ru.

Курбатов Борис Константинович, младший научный сотрудник, лаборатория экспериментальной кардиологии, Научно-исследовательский институт кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук. ORCID 0000-0001-9603-822X.

E-mail: bobersanker@gmail.com.

Гомбожапова Александра Энхэевна, канд. мед. наук, научный сотрудник, отделение неотложной кардиологии, Научно-исследовательский институт кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук. ORCID 0000-0003-1281-3714.

E-mail: gombozhapova@gmail.com.

Information on author contributions

Ryabov V.V., Popov S.V., Vyshlov E.V., Naryzhnaya N.V., Maslov L.N. – development of study concept and design, data collection, analysis and systematization, substantiation of the manuscript and revision of critical intellectual content, final approval of the manuscript for the publication.

Sirotina M. – data analysis and interpretation, final approval of manuscript for publication, preparation and sending of the manuscript.

Mukhomedzyanov A.V., Derkachev I.A., Kurbatov B.K., Gombozhapova A.E., Dil S.V., Samoylova J.O., Sufianova G.Z., Khlestkina M.S. – literature search, data analysis and interpretation, revision of critical intellectual content, manuscript design.

Information about the authors

Vyacheslav V. Ryabov, Dr. Sci. (Med.), Deputy Director for Research and Clinical Services, Head of Department of Emergency Cardiology, Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences, Tomsk, Russia. ORCID 0000-0002-4358-7329.

E-mail: rvvt@cardio-tomsk.ru.

Sergey V. Popov, Dr. Sci. (Med.), Academician of the Russian Academy of Sciences, Director, Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences, Tomsk, Russia. ORCID 0000-0002-1607-1482.

E-mail: press@cardio-tomsk.ru.

Evgeny V. Vyshlov, Dr. Sci. (Med.), Leading Research Scientist, Department of Emergency Cardiology, Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences, Tomsk, Russia. ORCID 0000-0002-3699-4807.

E-mail: evv@cardio-tomsk.ru.

Maria Sirotina, Graduate Student, Junior Research Scientist, Laboratory of Experimental Cardiology, Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences, Tomsk, Russia. ORCID 0000-0002-4502-0836.

E-mail: sirotina_maria@mail.ru.

Natalia V. Naryzhnaya, Dr. Sci. (Med.), Leading Research Scientist, Laboratory of Experimental Cardiology, Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences, Tomsk, Russia. ORCID 0000-0003-2264-1928.

E-mail: natalynar@yandex.ru.

Alexander V. Mukhomedzyanov, Cand. Sci. (Med.), Research Scientist, Laboratory of Experimental Cardiology, Cardiology Research Institute, branch of the Federal State Budgetary Scientific Institution "Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences". ORCID 0000-0003-1808-556X.

E-mail: sasha_m91@mail.ru.

Ivan A. Derkachev, Graduate Student, Junior Research Scientist, Laboratory of Experimental Cardiology, Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences, Tomsk, Russia. ORCID 0000-0003-1998-0873.

E-mail: vanya.derkachev@mail.ru.

Boris K. Kurbatov, Junior Research Scientist, Laboratory of Experimental Cardiology, Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences, Tomsk, Russia. ORCID 0000-0001-9603-822X.

E-mail: bobersanker@gmail.com.

Aleksandra E. Gombozhapova, Cand. Sci. (Med.), Research Scientist, Department of Emergency Cardiology, Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences, Tomsk, Russia. ORCID 0000-0003-1281-3714.

E-mail: gombozhapova@gmail.com.

Stanislav V. Dil, Junior Research Scientist, Cardiologist, Department of Emergency Cardiology, Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences, Tomsk, Russia. ORCID 0000-0003-3692-5892.

E-mail: dil.stanislav@mail.ru.

Диль Станислав Викторович, врач отделения неотложной кардиологии, Научно-исследовательский институт кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук. ORCID 0000-0003-3692-5892.

E-mail: dil.stanislav@mail.ru.

Самойлова Юлия Олеговна, младший научный сотрудник, отделение неотложной кардиологии, Научно-исследовательский институт кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук. ORCID 0000-0001-7545-7388.

E-mail: samoylova.ssmu@yandex.ru.

Суфианова Галина Зиновьевна, д-р мед. наук, профессор, заведующий кафедрой фармакологии, Тюменский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации. ORCID 0000-0003-1291-0661.

E-mail: sufarm@mail.ru.

Хлесткина Мария Сергеевна, ассистент кафедры фармакологии, Тюменский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации. ORCID 0000-0002-5966-8916.

E-mail: kh_m_s@mail.ru.

Маслов Леонид Николаевич, д-р мед. наук, профессор, заведующий лабораторией экспериментальной кардиологии, Научно-исследовательский институт кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук. ORCID 0000-0002-6020-1598.

E-mail: maslov@cardio-tomsk.ru.



Маслов Леонид Николаевич, e-mail: maslov@cardio-tomsk.ru.

Julia O. Samoylova, Junior Research Scientist, Department of Emergency Cardiology, Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences, Tomsk, Russia. ORCID 0000-0001-7545-7388.

E-mail: samoylova.ssmu@yandex.ru.

Galina Z. Sufianova, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Pharmacology, Tyumen State Medical University. ORCID 0000-0003-1291-0661.

E-mail: sufarm@mail.ru.

Maria S. Khlestkina, Assistant, Department of Pharmacology, Tyumen State Medical University. ORCID 0000-0002-5966-8916.

E-mail: kh_m_s@mail.ru.

Leonid N. Maslov, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Laboratory of Experimental Cardiology, Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences, Tomsk, Russia. ORCID 0000-0002-6020-1598.

E-mail: maslov@cardio-tomsk.ru.



Leonid N. Maslov, e-mail: maslov@cardio-tomsk.ru.

Received April 10, 2023

Поступила 10.04.2023



<https://doi.org/10.29001/2073-8552-2023-38-2-23-29>
УДК 616.12-008.3-02:616.839]-053.2

Вклад вегетативной нервной системы в формирование нарушений ритма сердца в детском возрасте (обзор литературы)

И.В. Плотникова, С.А. Афанасьев, Ю.Е. Перевозникова, Л.И. Свинцова,
Т.Ю. Реброва, О.Ю. Джаффарова

Научно-исследовательский институт кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр
Российской академии наук,
634012, Российская Федерация, Томск, ул. Киевская, 111а

Аннотация

Нарушения ритма сердца (НРС) являются одной из наиболее сложных и актуальных проблем как во взрослой, так и в детской кардиологии. Один из важных моментов исследований в области аритмологии – это изучение механизмов формирования НРС. Механизмы, запускающие формирование аритмий у детей, имеют свою особенность, они связаны с возрастными аспектами формирования как сердечно-сосудистой системы, так и систем, ответственных за ее регуляцию, в первую очередь вегетативной нервной системы (ВНС). В статье представлены современные литературные данные о вкладе ВНС в формирование аритмий и информативности ее маркеров в зависимости от возраста.

Ключевые слова:	вегетативная нервная система, нарушения ритма сердца, маркеры, дети.
Конфликт интересов:	авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
Прозрачность финансовой деятельности:	никто из авторов не имеет финансовой заинтересованности в представленных материалах.
Для цитирования:	Плотникова И.В., Афанасьев С.А., Перевозникова Ю.Е., Свинцова Л.И., Реброва Т.Ю., Джаффарова О.Ю. Вклад вегетативной нервной системы в формирование нарушений ритма сердца в детском возрасте (обзор литературы). <i>Сибирский журнал клинической и экспериментальной медицины</i> . 2023;38(2):23–29. https://doi.org/10.29001/2073-8552-2023-38-2-23-29 .

The effect of the autonomic nervous system on the formation of cardiac arrhythmias in childhood (review)

Irina V. Plotnikova, Sergey A. Afanasyev, Yulyana E. Perevoznikova,
Liliya I. Svintsova, Tatyana Yu. Rebrova, Olga Yu. Dzhaifarova

Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences, Tomsk, Russia,
111a, Kievskaya str., Tomsk, 634012, Russian Federation

Abstract

Heart rhythm disorders (HRDs) are one of the most complex and urgent problems in both adult and pediatric cardiology. One of the important points of research in the field of arrhythmology is the study of the mechanisms of HRD formation. The mechanisms that trigger arrhythmias in children have their own peculiarity associated with the age-related aspects of the formation of both the cardiovascular system and the systems responsible for its regulation, primarily the autonomic nervous system (ANS). The article presents current literature data on the contribution of the ANS to the formation of arrhythmias and the information content of its markers depending on age.

Keywords:	autonomic nervous system, heart rhythm disorders, markers, children.
Conflict of interest:	the authors do not declare a conflict of interest.
Financial disclosure:	the study did not have financial support.
For citation:	Plotnikova I.V., Afanasyev S.A., Perevoznikova Y.E., Svintsova L.I., Rebrova T.Yu., Dzhaifarov O.Yu. The effect of the autonomic nervous system on the formation of cardiac arrhythmias in childhood (review). <i>The Siberian Journal of Clinical and Experimental Medicine</i> . 2023;38(2):23–29. https://doi.org/10.29001/2073-8552-2023-38-2-23-29 .

Введение

Нарушения ритма сердца (НРС) являются одной из наиболее сложных и актуальных проблем как во взрослой, так и в детской кардиологии. В настоящее время в детской популяции наряду с врожденными пороками сердца нарушения ритма и проводимости вышли на одно из первых мест в структуре сердечно-сосудистой патологии. В Российской Федерации, по данным скрининговых исследований, НРС регистрируются в 18–20% случаев среди детей с заболеваниями сердечно-сосудистой системы (ССС) и представляют собой обширную группу нозологий с различными механизмами возникновения и топикой поражения [1].

Один из важных моментов исследований в области аритмологии – это изучение механизмов формирования НРС. Известно, что развитие и прогрессирование аритмий обусловлено наличием аритмогенного субстрата и/или дополнительными триггерными механизмами, которые имеют место как у взрослых, так и у детей [2–4]. Следует отметить, что механизмы, запускающие формирование НРС у детей, имеют свою особенность, они связаны с возрастными аспектами формирования как ССС, так и систем, ответственных за ее регуляцию, в первую очередь вегетативной нервной системы (ВНС) [5]. По данным литературы, ВНС играет значительную роль в патогенезе большинства заболеваний ССС, в том числе и НРС [6, 7]. В терапии аритмий должны учитываться механизмы возникновения аритмогенного субстрата. В отличие от взрослого пациента непрерывное развитие детского организма, вероятно, является одним из важных в определении эффективности лечения аритмий в детском возрасте. Косвенным подтверждением этого служит тот факт, что в настоящее время для детей, особенно детей раннего возраста, нет устоявшихся предикторов эффективности выбранного лечебного подхода (медикаментозный или инвазивный), в частности, критериев оценки риска рецидивирования аритмий после первоначально успешной радиочастотной абляции аритмий (РЧА) [8].

Цель настоящего обзора: представить современные данные о вкладе ВНС в формирование аритмий и информативности ее маркеров в зависимости от возраста.

Вегетативная нервная система

В организме млекопитающих и человека все произвольные физиологические функции контролируются ВНС. В сердце ВНС участвует в регуляции всех его ключевых функций: хронотропной, дромотропной, инотропной и батмотропной [6]. В структуре ВНС выделяют симпатический, парасимпатический и метасимпатический отделы [9].

Симпатический отдел отвечает за состояние повышенной активности и внимания: реакция «бей или беги». Физиологические эквиваленты такого типа реакций – повышение артериального давления (АД), частоты

сердечных сокращений (ЧСС) и, напротив, замедление перистальтики кишечника. На метаболическом уровне симпатический отдел контролирует активацию гликогенолиза. Преобладающая активность симпатического отдела ВНС характерна для стрессовых ситуаций, однако и в состоянии покоя он сохраняет базовый уровень активности [10]. Парасимпатический отдел ВНС, напротив, отвечает за перестраивание организма в режим «отдыха», активное переваривание пищи, восстановление сил и т. д. [11]. При активации этого отдела отмечается снижение АД и ЧСС и, напротив, усиление перистальтики кишечника.

Симпатический и парасимпатический отделы ВНС состоят из двух видов клеток: преганглионарных (центральный отдел), находятся в центральной нервной системе (ЦНС), соединяются с другими клетками в ганглиях, находящихся за пределами ЦНС и постганглионарные (периферический отдел), содержат эфферентные волокна, идущие от ганглиев эффекторных органов [11].

Метасимпатический (энтеральный) отдел ВНС не имеет центральных ядер, полностью расположен в структуре внутренних органов, является посредником между симпатической и парасимпатической нервными системами и тканью органа. Данный отдел ВНС имеет все компоненты рефлекторной дуги и формирует автономную нервную систему внутренних органов, благодаря которой они могут функционировать без участия ЦНС [10, 12, 13].

Вегетативная регуляция сердца представлена как симпатической, так и парасимпатической составляющей [14–17].

Внутренняя сердечная ВНС представляет собой сеть аксонов и ганглиозных сплетений на поверхности предсердий и желудочков в пределах эпикардальных жировых отложений, которая содержит большое количество симпатических и парасимпатических нейронов, обеспечивающих взаимодействие с внешней сердечной ВНС [13].

В тканях внутренних органов симпатический и парасимпатический отделы ВНС формируют разветвленные нейронные сети. Нейроны симпатического отдела в качестве медиатора используют норадреналин и адреналин. Напротив, в парасимпатическом отделе в качестве медиатора используется только ацетилхолин. Медиаторы ВНС воздействуют на α - и β -адренорецепторы [6, 18, 19].

Адренорецепторы относятся к суперсемейству рецепторов, связанных с G-белком, передача сигналов которых играет решающую роль в регуляции функций и процессов ССС. Среди α -адренорецепторов (α -АР) известно два типа: периферические – α_1 -АР и центральные – α_2 -АР. Адреналин и норадреналин имеют относительно одинаковое сродство к обоим типам α -адренорецепторов, однако опосредуют очень разные клеточные реакции [20].

В настоящее время уверенно выделяют три подтипа β -адренорецепторов (β -АР) – это β 1-АР, β 2-АР, β 3-АР, вопрос о существовании β 4-АР пока остается спорным. Эти подтипы имеют разное сродство для разных медиаторов, что обеспечивает вариабельную активацию каждого подтипа [21]. В здоровом сердце человека соотношение β 1-АР к β 2-АР определяется как 4 : 1 с минимальной экспрессией β 3-АР [19].

Особенности функционирования вегетативной нервной системы в детском возрасте

В процессе онтогенеза ВНС претерпевает значительные изменения. Первые годы жизни ребенка характеризуются неустойчивостью показателей вегетативных функций: повышенной возбудимостью, непостоянством вегетативных реакций, легкой генерализацией возбуждения. Регуляцию функций внутренних органов у детей с момента рождения осуществляет в основном симпатический отдел ВНС. Участие парасимпатического отдела в регуляции органов ССС начинает проявляться только с трехмесячного возраста. К трем годам жизни у детей могут появляться дыхательные аритмии, что связывают с усиливающимся влиянием блуждающего нерва [22]. Тем не менее до 7 лет у детей сохраняется преобладающее влияние симпатического отдела ВНС. Эти данные хорошо согласуются с результатами исследований L.M. Harteveld и соавт., которые показали, что в онтогенезе процесс формирования парасимпатической и симпатической регуляции имеет различные траектории и направленности [5]. Так, активность симпатической составляющей ВНС постепенно снижается от младенчества к подростковому возрасту.

Напротив, активность парасимпатической составляющей уже в первые месяцы после рождения начинает возрастать, и к периоду среднего школьного возраста ее активность выходит на плато. В дальнейшем к концу подросткового возраста происходит некоторое снижение активности парасимпатической составляющей ВНС. Авторы отмечают, что траектории изменения активности симпатической и парасимпатической составляющей ВНС имеют гендерное различие. Пик активности парасимпатического отдела ВНС у девочек достигается раньше (11–12 лет), чем у мальчиков, что авторы объясняют более ранним половым созреванием женского пола, обусловленным различием в гормональных изменениях и их последующих биологических эффектах.

В возрастном диапазоне с 11 до 15 лет у мальчиков по сравнению с девочками была выявлена более высокая симпатическая активность [5]. Российские исследователи по данным кардиоинтервалографии показали, что гендерные различия в активности отделов ВНС сохраняются до 17-летнего возраста. Авторы продемонстрировали, что у мальчиков-подростков 15–17 лет симпатикотония встречалась значительно чаще, чем у девочек этого же возраста. Авторы считают, что мальчики 15–17 лет более эмоционально и продолжительно переживают смену социальных обстоятельств на этом этапе взросления, приближение проблем трудоустройства, перспективы службы в армии, что оказывает значимое влияние на активность функционирования ВНС [23].

Известно, что созревание центральных структур ВНС может влиять на формирование и течение заболеваний у детей в зависимости от возраста [24]. Исследований, направленных на изучение ранних маркеров вегетативного

дисбаланса, в педиатрии недостаточно, и эти исследования продолжают оставаться актуальными.

Маркеры вегетативной нервной системы

Понятие биомаркера было предложено в 2001 г. Национальным институтом здоровья США. Биомаркер определяют как количественно и объективно измеряемый индикатор состояния биологического или патогенного процесса и их изменений в ответ на оказываемое воздействие [25]. Информативность биомаркера определяется патофизиологической взаимосвязью между ним и соответствующей конечной клинической точкой [26]. Состояние ВНС коррелирует с факторами сердечно-сосудистого риска, и, следовательно, контроль за ее параметрами можно использовать для оценки изменений в ССС, в том числе в ответ на проводимые лечебные воздействия [27, 28].

В настоящее время используют прямые и косвенные методы оценки активности ВНС. Прямые методы исследования обладают высокой чувствительностью и специфичностью. К прямым методам относят количественное определение самих медиаторов и гормонов ВНС, их предшественников и метаболитов. К косвенным методам оценки активности ВНС относят исследование активности ферментов синтеза и дезактивации медиаторов и гормонов, показатели АД и ЧСС, изменения электрокардиографии, реакция зрачков на свет и т. д. [26, 29]. Прямые методы довольно трудоемкие и дорогие в исполнении, в связи с чем отдельного внимания заслуживают косвенные методы оценки.

Достаточно хорошо разработана оценка состояния вегетативной системы по анализу вариабельности сердечного ритма (ВСР). Показано, что оценка спектральной мощности в низкочастотном диапазоне (Low Frequency) отражает состояние симпатической активности, а высокочастотный диапазон (High Frequency) состояние парасимпатической активности. Данные показатели могут использоваться при оценке степени активности симпатического и парасимпатического отделов ВНС и эффективности проводимого лечения при НРС [28]. Оценка этих показателей при аритмиях может помочь объяснить, почему некоторым пациентам не помогает кардиоверсия или абляция [30]. E. Azak и I.I. Cetin исследовали ВСР у 175 детей с желудочковой и у 160 – с суправентрикулярной экстрасистолией, выявили повышенный симпатический тонус и значительно сниженный тонус блуждающего нерва в группе обследованных пациентов. На основании полученных результатов эти авторы делают заключение, что ВСР можно использовать в качестве неинвазивного метода наблюдения за детьми с экстрасистолиями [31].

Большинство наблюдательных исследований было сосредоточено на изучении ВСР у постинфарктных пациентов или у пациентов с застойной сердечной недостаточностью (CH) [32].

На сегодняшний день маркеры активности ВНС не используются рутинно в клинической практике детского кардиолога; очень мало сравнительных данных относительно прогностической ценности того или иного показателя. Нет указаний относительно того, какой тест или комбинация вегетативных маркеров наиболее подходит для прогнозирования аритмических событий. Отсутствуют маркеры, которые могли бы помочь прогнозировать эффективность РЧА или антиаритмической терапии у детей с НРС [33].

тативной активности для профилактики и лечения этих аритмий не только у взрослых, но и у детей. Это было достигнуто либо нейронной аблацией, либо стимуляцией. Нейронная аблация как метод лечения аритмий хорошо зарекомендовала себя при таком заболевании, как синдром удлиненного интервала QT [51–54].

Важным звеном патогенеза аритмий у детей является нарушение нейровегетативной регуляции ритма с изменением взаимоотношений симпатического и парасимпатического отделов ВНС, вследствие чего возникают электрическая нестабильность миокарда и проводящей системы сердца, а также снижение функциональных резервов адаптации симпатоадреналового звена регуляции сердечного ритма [6, 55]. Следует отметить, что в детском возрасте нозологические формы аритмий разнообразны. Особенности активности ВНС при формировании ряда НРС у взрослых, которые представлены выше, были обнаружены и в детском организме [56]. Тем не менее, хотелось бы сделать акцент на некоторых особенностях вегетативной дисфункции среди детей и подростков с аритмиями. По данным литературы, на фоне вегетативного дисбаланса с преобладанием парасимпатического тонуса у детей могут формироваться дисфункции синусового узла и атриовентрикулярного соединения, которые в детском возрасте являются одними из наиболее распространенных нарушений сердечного ритма и проводимости [57, 58]. Проаритмогенные вегетативные влияния

сложны и различны в зависимости от характера аритмии. В ряде случаев вегетативные нарушения могут быть причиной прогрессирования заболевания. Так, Е.С. Васечкина и соавт. провели динамическое обследование в течение 33 мес. 72 детей в возрасте от 3 до 17 лет с вегетативной бинаодальной дисфункцией. Авторы выявили, что у 31,9% (23/72) пациентов отмечалась отрицательная динамика заболевания с последующей трансформацией в органическую патологию (бинаодальную болезнь), при этом у 5,6% (4/72) детей потребовалась постоянная электрокардиостимуляция [57].

Заключение

Проблема нарушений функций ВНС в детском возрасте интересует врачей разных специальностей, что объясняется многообразием ее функций. Изучение особенностей функционирования ВНС у детей с тахикардиями и поиск новых предикторов их возникновения и рецидивирования после успешного медикаментозного или инвазивного лечения является достаточно перспективным научным направлением. Учитывая роль ВНС в патогенезе аритмий, антиаритмические эффекты могут быть достигнуты либо за счет устранения чрезмерной симпатической активности, либо за счет усиления тонуса блуждающего нерва. Новые знания в области функционирования ВНС у детей с тахикардиями послужат основой разработки эффективных программ лечения НРС в детской популяции.

Литература / References

- Школьникова М.А. Аритмология детского возраста – важное направление детской кардиологии. *Вестник Аритмологии*. 2021;28(4):5–8. [Shkolnikova M.A. Pediatric arrhythmology is an important area of pediatric cardiology. *Journal of Arrhythmology*. 2021;28(4): 5–8. (In Russ.)]. DOI: 10.35336/VA-2021-4-5-8.
- Nanthakumar K., Lau Y.R., Plumb V.J., Epstein A.E., Kay G.N. Electrophysiological findings in adolescents with atrial fibrillation who have structurally normal hearts. *Circulation*. 2004;110(2):117–123. DOI: 10.1161/01.CIR.0000134280.40573.D8.
- Vignati G. Pediatric arrhythmias: which are the news? *J. Cardiovasc. Med.* 2007;8(1):62–66. DOI: 10.2459/01.JCM.0000247438.12817.9e.
- Sanatani S., Potts J.E., Reed J.H., Saul J.P., Stephenson E.A., Gibbs K.A. et al. The study of antiarrhythmic medications in infancy (SAMIS): a multicenter, randomized controlled trial comparing the efficacy and safety of digoxin versus propranolol for prophylaxis of supraventricular tachycardia in infants. *Circ. Arrhythm. Electrophysiol.* 2012;(5):984–991. DOI: 10.1161/CIRCEP.112.972620.
- Hartevel L.M., Nederend I., Ten Harkel A.D.J., Schutte N.M., de Rooij S.R., Vrijotte T.G.M. et al. Maturation of the cardiac autonomic nervous system activity in children and adolescents. *J. Am. Heart Assoc.* 2021;10(4):e017405. DOI: 10.1161/JAHA.120.017405.
- Goldberger J.J., Arora R., Buckley U., Shivkumar K. Autonomic nervous system dysfunction: JACC focus seminar. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2019;73(10):1189–1206. DOI: 10.1016/j.jacc.2018.12.064.
- Shen M.J. The cardiac autonomic nervous system: an introduction. *Herzschrittmacherther Elektrophysiol.* 2021;32(3):295–301. DOI: 10.1007/s00399-021-00776-1.
- Brugada J., Blom N., Sarquella-Brugada G., Blomstrom-Lundqvist C., Deanfield J., Janousek J. et al. European Heart Rhythm Association; Association for European Paediatric and Congenital Cardiology. Pharmacological and non-pharmacological therapy for arrhythmias in the pediatric population: EHRA and AEPCC-Arrhythmia Working Group joint consensus statement. *Europace*. 2013;15(9):1337–1382. DOI: 10.1093/europace/eut082.
- Gibbons C.H. Basics of autonomic nervous system function. *Handb. Clin. Neurol.* 2019;160:407–418. DOI: 10.1016/B978-0-444-64032-1.00027-8.
- Karemaker J.M. An introduction into autonomic nervous function. *Physiol. Meas.* 2017;38(5):89–118. DOI: 10.1088/1361-6579/aa6782.
- Waxenbaum J.A., Reddy V., Varacallo M. Anatomy, autonomic nervous system. 2022. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK539845/> (18.04.2023).
- Ноздрачев А.Д., Маслюков П.М. Нейропептид Y и автономная нервная система. *Журн. эволюционной биохимии и физиологии*. 2011;47(2):105–112. [Nozhdrachev A.D., Maslyukov P.M. Neuropeptide Y and autonomic nervous system. *Journal of Evolutionary Biochemistry and Physiology*. 2011;47(2):105–112. (In Russ.)].
- Armour J.A., Murphy D.A., Yuan B.X., Macdonald S., Hopkins D.A. Gross and microscopic anatomy of the human intrinsic cardiac nervous system. *Anat. Rec.* 1997;247(2):289–298. DOI: 10.1002/(SICI)1097-0185(199702)247:2<289::AID-AR15>3.0.CO;2-L.
- Chen P.S., Chen L.S., Fishbein M.C., Lin S.F., Nattel S. Role of the autonomic nervous system in atrial fibrillation: pathophysiology and therapy. *Circ. Res.* 2014;114(9):1500–1515. DOI: 10.1161/CIRCRESA-114.303772.
- Kawashima T. The autonomic nervous system of the human heart with special reference to its origin, course, and peripheral distribution. *Anat. Embryol.* 2005;209(6):425–438. DOI: 10.1007/s00429-005-0462-1.
- Kawagishi K., Fukushima N., Yokouchi K., Sumitomo N., Kakegawa A., Moriizumi T. Tyrosine hydroxylase-immunoreactive fibers in the human vagus nerve. *J. Clin. Neurosci.* 2008;15(9):1023–1026. DOI: 10.1016/j.jocn.2007.08.032.
- Kusayama T., Wan J., Yuan Y., Chen P.S. Neural mechanisms and therapeutic opportunities for atrial fibrillation. *Methodist Debaek Cardiovasc. J.* 2021;17(1):43–47. DOI: 10.14797/FVDN2224.
- Венгеровский А.И. Фармакология. Курс лекций. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2012:736. [Vengersky A.I. Pharmacology. Series of lectures. Moscow: GEOTAR-Media; 2012:736].
- de Lucia C., Eguchi A., Koch W.J. New insights in cardiac β -Adrenergic signaling during heart failure and aging. *Front. Pharmacol.* 2018;9:904. DOI: 10.3389/fphar.2018.00904.
- Motiejunaite J., Amar L., Vidal-Petiot E. Adrenergic receptors and cardiovascular effects of catecholamines. *Ann. Endocrinol. (Paris)*. 2021;82(3–4):193–197. DOI: 10.1016/j.ando.2020.03.012.
- Zhu W., Woo A.Y., Zhang Y., Cao C.M., Xiao R.P. β -adrenergic receptor subtype signaling in the heart: from bench to the bedside. *Curr. Top. Membr.* 2011;67:191–204. DOI: 10.1016/B978-0-12-384921-2.00009-4.
- Смирнов В.М. Нейрофизиология и высшая нервная деятельность детей и подростков: Учеб. пособие для студ. М.: Издательский центр Академия; 2000:400. [Smirnov V.M. Neurophysiology and higher nervous activity of children

- and adolescents: Study guide for students. M.: Publishing Center Academy; 2000:400].
23. Тимофеева Е.П., Рябиченко Т.И., Скосырева Г.А., Карцева Т.В. Состояние вегетативной нервной системы у подростков 15–17 лет. *Российский вестник перинатологии и педиатрии*. 2016;61(4):82–87. [Timofeeva E.V., Ryabichenko T.I., Skosyreva G.A., Kartseva T.V. Autonomic nervous system in adolescents aged 15–17 years. *Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics*. 2016;61(4):82–87. (In Russ.). DOI: 10.21508/1027-4065-2016-61-4-82-87.
 24. Gergont A. Czynność autonomicznego układu nerwowego w stanach napadowych u dzieci i młodzieży i możliwości jej oceny. *Przegl. Lek.* 2016;73(3):174–178. Polish. [Gergont A. The function of autonomic nervous system during paroxysmal events in children and adolescents, and available diagnostic methods. *Medical Review*. 2016;73(3):174–178].
 25. Biomarkers Definitions Working Group. Biomarkers and surrogate endpoints: preferred definitions and conceptual framework. *Clin. Pharmacol. Ther.* 2001;69(3):89–95. DOI: 10.1067/mcp.2001.113989.
 26. Aronson J.K., Ferner R.E. Biomarkers – A General Review. *Curr. Protoc. Pharmacol.* 2017;76:9.23.1–9.23.17. DOI: 10.1002/cpph.19.
 27. Zhou Y., Xie G., Wang J., Yang S. Cardiovascular risk factors significantly correlate with autonomic nervous system activity in children. *Can. J. Cardiol.* 2012;28(4):477–482. DOI: 10.1016/j.cjca.2012.02.003.
 28. Catai A.M., Pastre C.M., Godoy M.F., Silva E.D., Takahashi A.C.M., Vanderlei L.C.M. Heart rate variability: are you using it properly? Standardisation checklist of procedures. *Braz. J. Phys. Ther.* 2020;24(2):91–102. DOI: 10.1016/j.bjpt.2019.02.006.
 29. Gajardo A.I.J., Madariaga S., Maldonado P.E.. Autonomic nervous system assessment by pupillary response as a potential biomarker for cardiovascular risk: A pilot study. *J. Clin. Neurosci.* 2019;59:41–46. DOI: 10.1016/j.jocn.2018.11.015.
 30. Khan A.A., Lip G.Y.H., Shantsila A. Heart rate variability in atrial fibrillation: The balance between sympathetic and parasympathetic nervous system. *Eur. J. Clin. Invest.* 2019;49(11):13174. DOI: 10.1111/eci.13174.
 31. Azak E., Cetin I.I. Premature cardiac beats in children with structurally normal heart: autonomic dysregulation. *Pediatr. Int.* 2021;63(12):1433–1440. DOI: 10.1111/ped.14893.
 32. Huikuri H.V., Stein P.K. Heart rate variability in risk stratification of cardiac patients. *Prog. Cardiovasc. Dis.* 2013;56(2):153–159. DOI: 10.1016/j.pcad.2013.07.003.
 33. Huikuri H. The autonomic cardiac nervous system and arrhythmogenesis: risk stratification in the foreseeable future. *Herzschrittmacherther Elektrophysiol.* 2021;32(3):320–322. DOI: 10.1007/s00399-021-00777-0.
 34. Малкова М.И., Булашова О.В., Хазова Е.В. Определение адренореактивности организма по адренорецепции клеточной мембраны при сердечно-сосудистой патологии. *Практическая медицина*. 2013;3:20–23. [Malkova M.I., Bulashova O.V., Hazova E.V. Determination of the body's adrenoactivity by adrenoception of the cell membrane in cardiovascular pathology. *Practical Medicine*. 2013;3:20–23].
 35. Стрюк Р.И. Адренореактивность и сердечно-сосудистая система. М.; 2003:160. [Stryuk R.I. Adrenoactivity and cardiovascular system. M.; 2003:160].
 36. Реброва Т.Ю., Рипп Т.М., Афанасьев С.А., Мордовин В.Ф., Муслимова Э.Ф. Возможность оценки эффективности симпатической денервации почечных артерий при резистентной артериальной гипертензии в ранние сроки после проведения радиочастотной абляции. *Тер. архив*. 2016;88(8):10–13. [Rebrova T.Yu., Ripp T.M., Afanasyev S.A., Mordovin V.F., Muslimova E.F. The possibility of evaluating the effectiveness of sympathetic denervation of the renal arteries in resistant arterial hypertension in the early stages after radiofrequency ablation. *Therapeutic archive*. 2016;88(8):10–13. (In Russ.). DOI: 10.17116/terarkh201688810-13.
 37. Рипп Т.М., Реброва Т.Ю., Мордовин В.Ф., Афанасьев С.А., Пекарский С.Е., Семке Г.В. и др. Критерии отбора больных с резистентной артериальной гипертензией для симпатической денервации почек. *Тер. архив*. 2016;88(8):14–18. [Ripp T.M., Rebrova T.Yu., Mordovin V.F., Afanasyev S.A., Pekarsky S.E., Semke G.V. et al. Selection criteria for patients with resistant arterial hypertension for sympathetic renal denervation. *Therapeutic archive*. 2016;88(8):14–18. (In Russ.). DOI: 10.17116/terarkh201688814-18.
 38. Гарганеева А.А., Александренко В.А., Кужелева Е.А., Реброва Т.Ю. Бета-адренореактивность эритроцитов и прогрессирование хронической сердечной недостаточности у пациентов, перенесших инфаркт миокарда. *Росс. кардиол. журнал*. 2020;25(1):20–25. [Garganeeva A.A., Aleksandrenko V.A., Kuzheleva E.A., Rebrova T.Yu. Erythrocyte beta-adrenoactivity and progression of chronic heart failure in patients after myocardial infarction. *Russian Journal of Cardiol-*
 - ogy. 2020;25(1):20–25. (In Russ.). DOI: 10.15829/1560-4071-2020-1-3407.
 39. Зюбанова И.В., Фальковская А.Ю., Мордовин В.Ф., Манукян М.А., Пекарский С.Е., Личикаки В.А. и др. Особенности изменения бета-адренореактивности мембран эритроцитов у больных резистентной артериальной гипертензией после ренальной денервации, взаимосвязь с антигипертензивной и кардиопротективной эффективностью вмешательства. *Кардиология*. 2021;61(8):32–39. [Zyubanova I.V., Falkovskaya A.Yu., Mordovin V.F., Manukyan M.A., Pekarsky S.E., Lichikaki V.A. et al. Features of changes in erythrocyte membrane beta-adrenoactivity in patients with resistant arterial hypertension after renal denervation, relationship with antihypertensive and cardioprotective efficacy of the intervention. *Kardiologiya*. 2021;61(8):32–39. (In Russ.). DOI: 10.18087/cardio.2021.8.n1556.
 40. Atabekov T.A., Batalov R.E., Rebrova T.Y., Krivolapov S.N., Muslimova E.F., Khlynin M.S. et al. Ventricular tachycardia incidence and erythrocyte membranes β -adrenoactivity in patients with implanted cardioverter-defibrillator. *Pacing Clin. Electrophysiol.* 2022;45(4):452–460. DOI: 10.1111/pace.14479.
 41. Tsuda T., Fitzgerald K.K., Temple J. Sudden cardiac death in children and young adults without structural heart disease: a comprehensive review. *Rev. Cardiovasc. Med.* 2020;21(2):205–216. DOI: 10.31083/j.rcm.2020.02.55.
 42. Kim Y.G., Oh S.K., Choi H.Y., Choi J.I. Inherited arrhythmia syndrome predisposing to sudden cardiac death. *Korean J. Intern. Med.* 2021;36(3):527–538. DOI: 10.3904/kjim.2020.481.
 43. Митрофанова Л.Б., Рыбакова М.Г. Причины и механизмы внезапной сердечной смерти у детей. *Судебно-медицинская экспертиза*. 2021;64(6):43–49. [Mitrofanova L.B., Rybakova M.G. Causes and mechanisms of sudden cardiac death in children. *Sudebno-Meditsinskaya Ekspertiza*. 2021;64(6):43–49. (In Russ.). DOI: 10.17116/sudmed20216406143.
 44. Кривелевич Н.Б. Внезапная сердечная смерть у детей и подростков: предикторы, проблемы диагностики. *Проблемы здоровья и экологии*. 2016;4(50):4–10. [Krilevich N.B. Sudden cardiac death in children and adolescents: predictors, problems of diagnosis (literature review). *Health and Ecology Issues*. 2016;4(50):4–10. (In Russ.). DOI: 10.51523/2708-6011.2016-13-4-1.
 45. Вахляев В.Д., Недоступ А.В., Царегородцев Д.А., Мазинг М.Ю. Роль гуморальных факторов в патогенезе аритмий сердца. *Рос. мед. журн.* 2000;2:54–57. [Vakhlyayev V.D., Nedostup A.V., Tsaregorodtsev D.A., Mazing M.Yu. The role of humoral factors in the pathogenesis of cardiac arrhythmias. *Med. Journal of the Rus. Fed.* 2000;2:54–57. (In Russ.).
 46. Tan A.Y., Verrier R.L. The role of the autonomic nervous system in cardiac arrhythmias. *Handb. Clin. Neurol.* 2013;117:135–145. DOI: 10.1016/B978-0-444-53491-0.00012-2.
 47. Manolis A.A., Manolis T.A., Apostolopoulos E.J., Apostolaki N.E., Melita H., Manolis A.S. The role of the autonomic nervous system in cardiac arrhythmias: The neuro-cardiac axis, more foe than friend? *Trends Cardiovasc. Med.* 2021;31(5):290–302. DOI: 10.1016/j.tcm.2020.04.011.
 48. Fareh S., Villemare C., Nattel S. Importance of refractoriness heterogeneity in the enhanced vulnerability to atrial fibrillation induction caused by tachycardia-induced atrial electrical remodeling. *Circulation*. 1998;98(20):2202–2209. DOI: 10.1161/01.cir.98.20.2202.
 49. Linz D., Ukena C., Mahfoud F., Neuberger H.R., Böhm M. Atrial autonomic innervation: a target for interventional antiarrhythmic therapy? *J. Am. Coll. Cardiol.* 2014;63(3):215–224. DOI: 10.1016/j.jacc.2013.09.020.
 50. Burashnikov A., Antzelevitch C. Reinduction of atrial fibrillation immediately after termination of the arrhythmia is mediated by late phase 3 early afterdepolarization-induced triggered activity. *Circulation*. 2003;107(18):2355–2360. DOI: 10.1161/01.CIR.0000065578.00869.7C.
 51. Shen M.J., Zipes D.P. Role of the autonomic nervous system in modulating cardiac arrhythmias. *Circ. Res.* 2014;114(6):1004–1021. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.113.302549.
 52. Franciosi S., Perry F.K.G., Roston T.M., Armstrong K.R., Claydon V.E., Sanatani S. The role of the autonomic nervous system in arrhythmias and sudden cardiac death. *Auton. Neurosci.* 2017;205:1–11. DOI: 10.1016/j.autneu.2017.03.005.
 53. Garvey E.M., Papez A.L., Notrica D.M., Egan J.C., Molitor M., Cohen M.I. et al. Thoracoscopic cardiac sympathetic denervation: Adjunct therapy for secondary prevention of life-threatening ventricular arrhythmias in children. *J. Laparoendosc. Adv. Surg. Tech. A*. 2018;28(11):1387–1392. DOI: 10.1089/lap.2018.0160.
 54. Akkuş M., Seyrek Y., Kafalı H.C., Ergül Y. Bilateral cardiac sympathetic denervation in children with long-QT syndrome and catecholaminergic

- polymorphic ventricular tachycardia. *J. Electrocardiol.* 2020;61:32–36. DOI: 10.1016/j.jelectrocard.2020.05.014.
55. Терещенко С.Н., Утешев Ю.А., Морозова М.Н., Чуич Н.Г., Кочетов А.Г. Влияние бисопролола и соталола на клинический статус пациентов с пароксизмальной формой мерцательной аритмии и хронической сердечной недостаточностью. *Кардиология.* 2007;47(1):22–25. [Tereshchenko S.N., Uteshev Yu.A., Morozova M.N., Chuich N.G., Kochetov A.G. Effect of bisoprolol and sotalol on the clinical status of patients with paroxysmal atrial fibrillation and chronic heart failure. *Kardiologiya.* 2007;1:22–25. (In Russ.)].
 56. Chen H., Ma Y., Wang Y., Luo H., Xiao Z., Chen Z. et al. Progress of pathogenesis in pediatric multifocal atrial tachycardia. *Front. Pediatr.* 2022;10:922464. DOI: 10.3389/fped.2022.922464.
 57. Васичкина Е.С., Кручина Т.К., Лебедев Д.С., Егоров Д.Ф. Вегетативная бинадальная дисфункция у детей. Особенности естественного течения. *Казанский медицинский журнал.* 2015;96(4):609–615. [Vasichkina E.S., Kruchina T.K., Lebedev D.S., Egorov D.F. Hypervagotonic bimodal dysfunction in children. Features of the natural course. *Kazan Medical Journal.* 2015;96(4):609–615. (In Russ.)]. DOI: 10.17750/KMJ2015-609.
 58. Творогова Т.М., Захарова И.Н., Пшеничникова И.И. Вегетативная дисфункция и заболевания сердечно-сосудистой системы у детей. *Медицинский совет.* 2017;19:208–212. [Tvorogova T.M., Zaharova I.N., Psenichnikova I.I. Autonomic dysfunction and cardiovascular diseases in children. *Medical Council.* 2017;19:208–212. (In Russ.)]. DOI: 10.21518/2079-701X-2017-19-208-212.

Информация о вкладе авторов

Плотникова И.В. – разработка концепции и дизайна рукописи, вклад в доработку исходного варианта рукописи, окончательное утверждение для публикации.

Афанасьев С.А. – создание концепции и дизайна исследования, вклад в доработку исходного варианта рукописи.

Перевозникова Ю.Е. – анализ литературы и написание фрагмента манускрипта.

Свинцова Л.И. – разработка концепции и дизайна рукописи, написание первой версии рукописи.

Реброва Т.Ю. – вклад в доработку исходного варианта рукописи.

Джаффарова О.Ю. – разработка концепции и дизайна рукописи, написание первой версии рукописи.

Information on author contributions

Plotnikova I.V. – development of article concept, contribution to the final version of the article, and approval of final text for publication.

Afanasiev S.A. – development of study concept and design.

Perevoznikova Yu.E. – literature analysis and writing of a manuscript fragment.

Svintsova L.I. – development of article concept and design and writing the first version of the manuscript.

Rebrova T.Yu. – contribution to the revision of the original version of the manuscript.

Dzhaffarova O.Yu. – development of article concept and design and writing the first version of the manuscript.

Сведения об авторах

Плотникова Ирина Владимировна, д-р мед. наук, заведующий отделением детской кардиологии, Научно-исследовательский институт кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук. ORCID 0000-0003-4823-4378.

E-mail: ivp@cardio-tomsk.ru.

Афанасьев Сергей Александрович, д-р мед. наук, профессор, заведующий лабораторией молекулярно-клеточной патологии и генодиагностики, Научно-исследовательский институт кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук. ORCID 0000-0001-6066-3998.

E-mail: tursky@cardio-tomsk.ru.

Перевозникова Юлия Евгеньевна, младший научный сотрудник, отделение детской кардиологии, Научно-исследовательский институт кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук. ORCID 0000-0002-5352-1323.

E-mail: muser-yuliana@yandex.ru.

Свинцова Лилия Ивановна, д-р мед. наук, ведущий научный сотрудник, отделение детской кардиологии, Научно-исследовательский институт кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук. ORCID 0000-0002-2056-4060.

E-mail: lis@cardio-tomsk.ru.

Реброва Татьяна Юрьевна, канд. мед. наук, научный сотрудник, лаборатория молекулярно-клеточной патологии и генодиагностики, Научно-исследовательский институт кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук.

ORCID 0000-0003-3667-9599.

E-mail: rebrova@cardio-tomsk.ru.

Джаффарова Ольга Юрьевна, канд. мед. наук, старший научный сотрудник, отделение детской кардиологии, Научно-исследовательский институт кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук. ORCID 0000-0002-3947-4903.

E-mail: oyd@cardio-tomsk.ru.

Information about the authors

Irina V. Plotnikova, Dr. Sci. (Med.), Pediatric Cardiology Department, Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences, Tomsk, Russia. ORCID 0000-0003-4823-4378.

E-mail: ivp@cardio-tomsk.ru.

Sergey A. Afanasiev, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Laboratory of Molecular and Cellular Pathology and Genetic Testing, Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences, Tomsk, Russia. ORCID 0000-0001-6066-3998.

E-mail: tursky@cardio-tomsk.ru.

Yuliana E. Perevoznikova, Junior Research Scientist, Pediatric Cardiology Department, Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences, Tomsk, Russia. ORCID 0000-0002-5352-1323.

E-mail: muser-yuliana@yandex.ru.

Liliya I. Svintsova, Dr. Sci. (Med.), Leading Research Scientist, Pediatric Cardiology Department, Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences, Tomsk, Russia. ORCID 0000-0002-2056-4060.

E-mail: lis@cardio-tomsk.ru.

Tatiana Yu. Rebrova, Cand. Sci. (Med.), Research Scientist, Laboratory of Molecular and Cellular Pathology and Genetic Testing, Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences, Tomsk, Russia. ORCID 0000-0003-3667-9599.

E-mail: rebrova@cardio-tomsk.ru.

Olga Yu. Dzhaffarova, Cand. Sci. (Med.), Senior Research Scientist, Pediatric Cardiology Department, Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences, Tomsk, Russia. ORCID 0000-0002-3947-4903.

E-mail: oyd@cardio-tomsk.ru.

✉ **Irina V. Plotnikova**, e-mail: ivp@cardio-tomsk.ru.

✉ **Плотникова Ирина Владимировна**, e-mail: ivp@cardio-tomsk.ru.

Received March 9, 2023

Поступила 09.03.2023

<https://doi.org/10.29001/2073-8552-2023-38-2-30-37>
УДК 616.12-005.4-07-08:616.132.2

Особенности диагностики и лечения ишемической болезни сердца у пациентов без обструктивного атеросклеротического поражения коронарных артерий

Р.Б. Утегенов, И.С. Бессонов

Тюменский кардиологический научный центр, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук,
625026, Российская Федерация, Тюмень, ул. Мельникайте, 111

Аннотация

В половине случаев у пациентов с хронической ишемической болезнью сердца (ИБС) при выполнении коронароангиографии (КАГ) не определяется обструктивного поражения коронарных артерий (КА). Чаще всего такие больные имеют вазоспастическую форму стенокардии (ВСС) и/или микрососудистую стенокардию (МСС). Эти пациенты могут подвергаться неоднократным диагностическим тестированиям, в том числе выполнению селективной коронарографии, но в конечном итоге правильный диагноз им так и не устанавливается. В настоящем обзоре представлены современные патогенетические механизмы развития и методы диагностики ишемии миокарда без обструктивного поражения КА. Также освещаются вопросы выбора тактики лечения в соответствии с выявленным патогенетическим механизмом развития ИБС.

Ключевые слова:	вазоспастическая стенокардия, микрососудистая стенокардия, коронароангиография, ацетилхолиновая проба, коронарный резерв кровотока, индекс микроциркуляторной резистентности.
Конфликт интересов:	авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
Прозрачность финансовой деятельности:	никто из авторов не имеет финансовой заинтересованности в представленных материалах или методах.
Для цитирования:	Утегенов Р.Б., Бессонов И.С. Особенности диагностики и лечения ишемической болезни сердца у пациентов без обструктивного атеросклеротического поражения коронарных артерий. <i>Сибирский журнал клинической и экспериментальной медицины</i> . 2023;38(2):30–37. https://doi.org/10.29001/2073-8552-2023-38-2-30-37 .

Features of diagnosis and treatment of coronary heart disease in patients without obstructive atherosclerotic lesions of the coronary arteries

Ruslan B. Utegenov, Ivan S. Bessonov

Tyumen Cardiology Research Center, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences,
111, Melnikaite str., Tyumen, 625026, Russian Federation

Abstract

In half of cases during coronary angiography (CAG), obstructive coronary artery lesions aren't detected in patients with chronic coronary artery disease. Such patients mostly have vasospastic angina (VSA) and/or microvascular angina (MVA). These patients can be performed repeated diagnostic tests, including selective coronary angiography, but as a result they are never diagnosed correctly. This review presents modern pathogenetic mechanisms for the development and methods of diagnosing of ischemia with non-obstructive coronary artery disease. It also highlights choice of treatment tactics in accordance with the identified pathophysiological mechanism for the development of chronic coronary artery disease.

Утегенов Руслан Булатович, e-mail: ruslanutegenov8776@gmail.com.

Keywords:	vasospastic angina, microvascular angina, coronary angiography, acetylcholine test, coronary flow reserve, index of microcirculatory resistance.
Conflict of interest:	the authors do not declare a conflict of interest.
Financial disclosure:	no author has a financial or property interest in any material or method mentioned.
For citation:	Utegenov R.B., Bessonov I.S. Features of diagnosis and treatment of coronary heart disease in patients without obstructive atherosclerotic lesions of the coronary arteries. <i>The Siberian Journal of Clinical and Experimental Medicine</i> . 2023;38(2):30–37. https://doi.org/10.29001/2073-8552-2023-38-2-30-37 .

Актуальность

Проблема выполнения рутинной коронароангиографии (КАГ) у пациентов с хронической ишемической болезнью сердца (ИБС) на сегодняшний день является актуальной. В Европе и США число плановых КАГ составляет около 4 млн в год. Из них почти половина пациентов либо вообще не имеют атеросклеротического поражения эпикардиальных коронарных артерий (КА), либо имеют гемодинамически незначимые стенозы [1].

В Российской Федерации ежегодно выполняется около 500 тыс. КАГ [2]. При этом в половине случаев они не заканчиваются процедурой реваскуляризации миокарда. Несмотря на увеличение количества выполняемых КАГ, эта пропорция не меняется [3]. В большинстве случаев при неизмененных КА пациенты имеют вазоспастическую форму стенокардии (ВСС) и/или микрососудистую стенокардию (МСС) [1]. Такие пациенты могут подвергаться неоднократным диагностическим тестированиям, в том числе выполнению селективной коронарографии, но в конечном итоге правильный диагноз им так и не устанавливается. Это приводит к снижению качества жизни и увеличению затрат системы здравоохранения на неправильную диагностику и лечение [4].

Для правильной стратификации больных на подгруппы с ВСС и МСС необходимо проведение дополнительных диагностических тестов. При этом важным ус-

ловием является наличие у этих пациентов клинических проявлений стенокардии, доказанной ишемии миокарда по данным нагрузочных тестов и отсутствие стенотического поражения КА. При наличии пограничных стенозов КА (40–60%) для исключения их гемодинамической значимости важным условием является проведение дополнительных эндоваскулярных физиологических тестов. Критериями наличия гемодинамически значимого стенотического поражения КА являются значения фракционного резерва кровотока $\leq 0,8$, а также индексов покоя (iFR – instantaneous wave-free ratio, NHPR – nonhyperemic pressure ratio) $\leq 0,89$ [4]. При наличии всех вышеуказанных диагностических критериев проводится дифференциальная диагностика между ВСС и МСС. В настоящей статье будут рассмотрены современные методы, позволяющие выполнить такую диагностику и модифицировать терапию в соответствии с полученными результатами.

Данные недавно проведенных исследований продемонстрировали, что определение варианта стенокардии у пациентов без обструктивного поражения КА с последующей модификацией их лечения позволяет значительно увеличить эффективность проводимой терапии [1, 5]. Таким образом, своевременная диагностика патогенетических механизмов развития ИБС у пациентов без обструктивного поражения КА является актуальной клинической задачей (рис. 1).

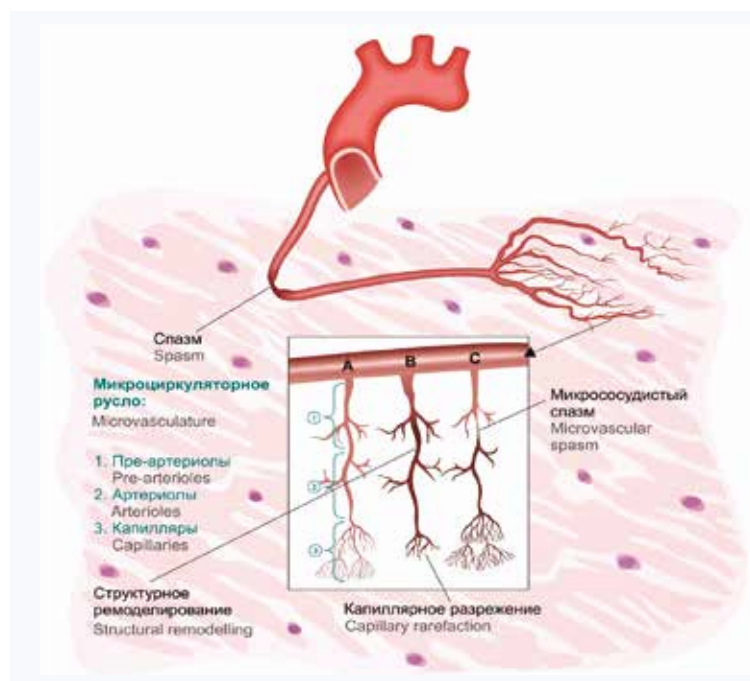


Рис. 1. Патогенетические механизмы развития ишемической болезни сердца у пациентов без обструктивного атеросклеротического поражения коронарных артерий. Примечание: А – нормальное микроциркуляторное русло, В – структурное ремоделирование коронарного микроциркуляторного русла, С – функциональная дисрегуляция артериол (эндотелий-зависимая дисфункция).
Fig. 1. Pathogenetic mechanisms of coronary artery disease in patients without obstructive lesions of coronary arteries. Note: A – normal microvasculature, B – structural remodeling of the coronary microvasculature, C – functional arteriolar dysregulation (endothelium-dependent dysfunction).

Вазоспастическая стенокардия

Международная исследовательская группа Coronary Vasomotion Disorders International Study (COVADIS) в 2017 г. предложила критерии ВСС, в которую входит 3 клинических аспекта [6]. Для диагностики ВСС необходимо наличие у пациента всех трех составляющих:

1. Нитрат-зависимая стенокардия

Отличительной чертой ВСС является стенокардия покоя с сохранной толерантностью к физическим нагрузкам. Стенокардия возникает преимущественно в ночное время или рано утром, быстро купируется с помощью нитратов короткого действия.

2. Преходящие ишемические изменения на электрокардиограмме (ЭКГ)

Спонтанные эпизоды стенокардии проявляются транзиторной элевацией сегмента ST, а также может быть спонтанная депрессия ST, изменения зубца U, которые быстро восстанавливаются после приема нитратов. Задokumentировать изменения на ЭКГ чаще всего не удается, поэтому необходимо проводить провокационное тестирование на наличие спазма КА.

3. Спазм коронарной артерии

Спазм КА определяется как преходящая полная или субтотальная окклюзия КА (сужение > 90%) с клиникой стенокардии и ишемическими изменениями на ЭКГ, которые развиваются спонтанно либо в ответ на провокационное тестирование (см. рис. 1). Провокационное тестирование обычно выполняется с использованием ацетилхолина, реже эргоновина, и является золотым стандартом диагностики ВСС.

Методика проведения ацетилхолинового теста

В руководстве Japanese Circulation Society (JCS) провокацию вазоспазма рекомендуется проводить в рамках одной процедуры с коронарографией. У пациентов с подозрением на ВСС необходимо отменить блокаторы кальциевых каналов и нитраты за 48 ч до проведения КАГ.

При проведении провокационной пробы для контроля возможных ишемических изменений и жизнеугрожающих нарушений ритма обязательным является подключение ЭКГ в 12 отведениях [7]. Непосредственно перед тестированием необходима установка временного кардиостимулятора, настроенного на частоту не менее 45 уд/мин. Рекомендуется по возможности проводить пробу на провокацию спазма ацетилхолином (АЦХ) в утренние часы, когда возникновение вазоспазма наиболее вероятно [8].

В литературе описаны различные схемы дозирования АЦХ для левой (ЛКА) и правой КА (ПКА). Наиболее распространенным является алгоритм с использованием возрастающих доз АЦХ 20 и 50 мкг для ПКА и 20, 50 и 100 мкг для ЛКА в течение 20 с, сохраняя интервал между инъекциями не менее 3 мин. Если вазоконстрикторный эффект не достигается, то дополнительно используют максимальную дозу 80 мкг и 200 мкг для ПКА и ЛКА соответственно [9]. Умеренной степенью вазоконстрикции после введения АЦХ считается снижение исходного диаметра артерии на 20–50% [10].

Для предупреждения развития побочных эффектов, АЦХ необходимо вводить медленно. Обычно препарат вводят вручную в течение 3 мин. Контрольная ангиография проводится через 1–2 мин после инъекций либо при изменении на ЭКГ сегмента ST и/или развившейся стенокардии. Если через 3 мин после инъекции спазм

самостоятельно не разрешился, то интракоронарно вводят 2,5–5 мг изосорбида динитрата. При этом проводится постоянный мониторинг артериального давления и ЭКГ. Кроме того, непрерывно мониторируется ЭКГ в 12 отведениях, выполняется контрольная коронарография, пока спазм артерии не купировался [11].

Микрососудистая стенокардия

Термин «микрососудистая стенокардия» охватывает несколько клинических сценариев, при которых нарушается структура и функция коронарной микроциркуляции, что приводит к патологическим изменениям в ответ на введение вазодилатирующих препаратов (аденозин, папаверин).

МСС в соответствии с диагностическими критериям COVADIS подозревают у пациентов:

- 1). с клиническими проявлениями ИБС (доказанная ишемия миокарда по данным стресс-тестов);
- 2). с отсутствием значимых поражений КА (стеноз просвета < 50% при коронарографии или ФРК $\geq 0,8$);
- 3). с доказанной коронарной микрососудистой дисфункцией: отклонением от нормы коронарного резерва кровотока (КРК), индекса микроциркуляторной резистентности (ИМР) или с микрососудистым спазмом на фоне введения АЦХ [4, 12, 13].

Выделяют 2 эндотипа микрососудистой стенокардии (см. рис. 1):

1. Структурное ремоделирование коронарного микроциркуляторного русла

Структурное ремоделирование коронарного микроциркуляторного русла обуславливает снижение проходимости артериол и капилляров с нарушением их функции доставки кислорода [14]. Это вызвано утолщением стенок коронарных артериол и уменьшением их остаточного просвета, потерей плотности капилляров миокарда (капиллярное разрежение). Такие патологические изменения приводят к увеличению микрососудистого тонуса в покое [15]. При этом происходит снижение объемного кровотока по эпикардиальной артерии при физической нагрузке [16].

Причиной развития структурного ремоделирования коронарного микроциркуляторного русла может служить длительно протекающая гипертоническая болезнь, курение, сахарный диабет, гипертрофия левого желудочка, кардиомиопатия, перенесенные чрескожные коронарные вмешательства со стентированием. Наличие атеросклеротического поражения крупной эпикардиальной КА также приводит к структурной перестройке и последующему нарушению функции гладких мышц сосудов микроциркуляторного звена [17, 18]. Кроме того, структурное ремоделирование ведет к снижению сосудорасширяющего диапазона микроциркуляторного звена, что дополнительно ограничивает приток крови к миокарду. При этом ремоделированные артериолы становятся гиперчувствительными к вазоконстрикторным стимулам [19].

Инвазивная диагностика

Основными гемодинамическими параметрами при структурном ремоделировании коронарного микроциркуляторного русла являются снижение КРК и увеличение ИМР.

Как КРК, так и ИМР измеряются с использованием внутривенных вазодилататоров, таких как аденозин или папаверин. В норме коронарный кровоток увеличивается в 3–4 раза в ответ на повышенную потребность мио-

карда в кислороде. КРК рассчитывается как отношение максимального кровотока после индуцированной гиперемии к абсолютному кровотоку миокарда в состоянии покоя [20]. КРК можно определить методом термодилуции с использованием датчика температуры и давления (например, Pressurewire, Abbott, США) или с помощью доплеровского проводника (например, Combwire, Philips, Нидерланды). Нормальным считается значение $KPK > 2,5$. Значение $KPK < 2$, свидетельствует о нарушении вазодилатирующей способности. При этом показатель КРК в диапазоне от 2 до 2,5 имеет пограничную значимость [21].

ИМР представляет собой минимально достижимое микрососудистое сопротивление исследуемой КА, который напрямую коррелирует со степенью микроциркуляторной дисфункции. ИМР рассчитывается по формуле:

$$Pd \times Tmn.Hyp$$

где Pd – среднее давление в дистальном сегменте КА, Tmn. Нур – среднее время прохождения физиологического раствора по КА.

Для расчета Tmn. Нур. используется шприц объемом 3 мл, которым болюсно трехкратно в КА вводится физиологический раствор. При этом графически записывается среднее время прохождения физиологического раствора по КА. Современное программное обеспечение (например, Coroventis Research AB, Швеция) позволяет рассчитывать ИМР автоматически. Нормальным считается значение $ИМР < 25$ [22].

Функциональная дисрегуляция артериол

В основе функциональной дисрегуляции артериол лежит эндотелиальная дисфункция. Эндотелий активно участвует в регуляции сосудистого тонуса за счет выработки вазоактивных веществ, таких как оксид азота (NO), эндотелиальный гиперполяризующий фактор релаксации, простагландин. В норме высвобождение NO происходит в ответ на физическую нагрузку или фармакологическое воздействие АЦХ, которые приводят к вазодилатации и увеличению перфузии миокарда [23].

При эндотелиальной дисфункции вазодилатирующего ответа на введение АЦХ не происходит, так как выработка NO недостаточна. При этом происходит парадоксальное сужение микроциркуляторного русла вследствие прямой стимуляции мускариновых рецепторов гладкомышечных клеток [24]. При нарушенной функции эндотелия высвобождаются сосудосуживающие вещества (эндотелин, простагландин, тромбоксан), тем самым изменяется вазомоторный ответ от дилатации к констрикции, что ведет к снижению кровотока [25]. При функциональной дисрегуляции артериол определяется снижение сосудистого тонуса как в покое, так и при нагрузке [16].

Эндотелиальная дисфункция является предшественником развития атеросклероза и ассоциируется с рядом факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний. Наличие эндотелиальной дисфункции ассоциируется с накоплением в сосудистой стенке липидных пятен, формированием некротического ядра в уже сформировавшихся атеросклеротических бляшках, а также увеличением риска разрыва АСБ [26]. Это в свою очередь обуславливает важность своевременной диагностики функциональной дисрегуляции артериол как патогенетического эндотипа микрососудистой стенокардии.

Инвазивная диагностика

Для выявления функциональной дисрегуляции артериол качественной диагностической методикой является проба с АЦХ. При этом используются внутриапериальное введение АЦХ в одну из крупных эпикардиальных КА (чаще всего в переднюю нисходящую артерию) через микрокатетер. Микрососудистый спазм определяется при появлении стенокардии, ишемических изменений на ЭКГ в ответ на введение АЦХ, при отсутствии спазма эпикардиальных артерий [1, 27].

Основными гемодинамическими параметрами при функциональной дисрегуляции артериол являются снижение КРК и нормальное значение ИМР (рис. 2).

На рисунке 2 представлены 3 случая с аналогичными исходными ангиограммами, демонстрирующими отсутствие стенозных изменений в КА. На синем рисунке представлен типичный случай ВСС с нормальной микрососудистой функцией. Пациент принимал бета-блокаторы, которые были заменены блокаторами кальциевых каналов с рекомендацией отказа от курения. На оранжевом рисунке доказана микроваскулярная дисфункция без ВСС. Отмечаются нарушения как ИМР, так и КРК. Пациенту рекомендовано прекращение приема нитратов длительного действия с повышением дозы бета-адреноблокаторов. На последнем рисунке зеленого цвета у больного отмечаются симптомы стенокардии, при этом дисфункции коронарного русла не выявлено. Больному выставлен диагноз «некардиальная боль в грудной клетке», отменены антиангинальные препараты. (Адаптировано из: T.J. Ford и соавт. The CorMicA Trial).

Неинвазивная диагностика

У пациентов с клиническими проявлениями стенокардии при отсутствии гемодинамически значимых стенозов эпикардиальных артерий МСС можно диагностировать с использованием неинвазивных методик. Ниже приведен их краткий обзор.

Трансторакальная доплер-эхокардиография (ТТДЭхоКГ)

Визуализация при ТТДЭхоКГ эпикардиальных КА позволяет оценить КРК. Этот метод основан на определении пиковой диастолической скорости кровотока в покое, а также на пике гиперемии с использованием дипиридамола в дозировке 0,84 мг/кг в течение 6 мин (либо аденозина 0,14 мг/кг в минуту). Скорость коронарного кровотока (СКК) измеряется с помощью импульсно-волновой доплер-эхокардиографии. Оценку СКК проводят в диастолу для достижения максимального коронарного кровотока, а также для предотвращения артефактов при систолическом движении сердца. Чаще всего проводят оценку дистальной трети передней нисходящей артерии из-за ее близкого анатомического расположения к грудной стенке. Для лучшей визуализации целевой артерии могут применяться эхоконтрастные препараты. Как и при инвазивной оценке, значение $KPK < 2$ считается патологическим. Преимуществом метода является неинвазивный характер вмешательства, его доступность и низкая цена. Наиболее важным ограничением данной процедуры является необходимость в качественном обучении даже опытных специалистов по эхокардиографии для получения надежных результатов. Также качество исследования снижается у пациентов с ожирением [20, 28–30].

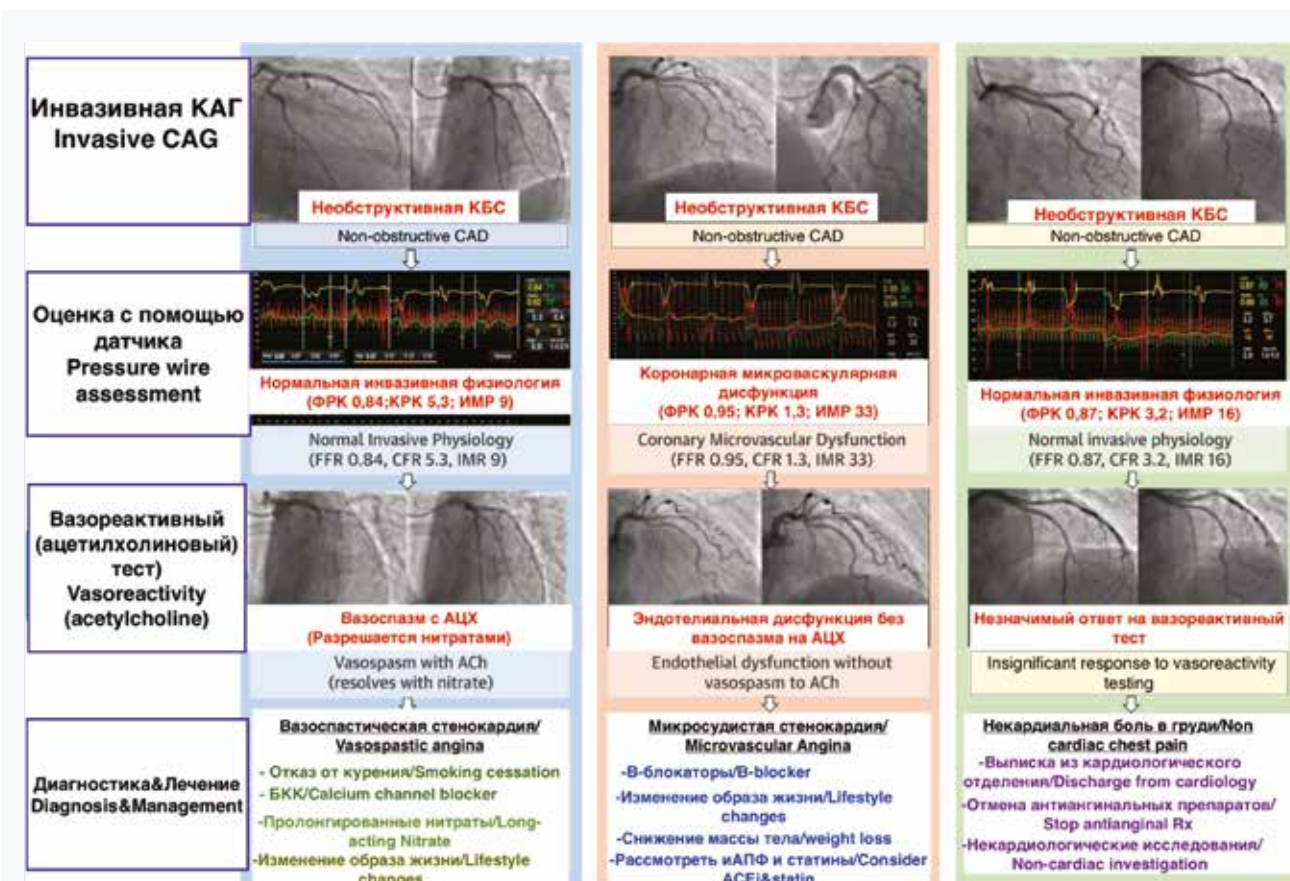


Рис. 2. Стратифицированная медикаментозная терапия под контролем интервенционной диагностической процедуры у пациентов со стенокардией без обструктивного атеросклеротического поражения коронарных артерий

Примечание: КАГ – коронароангиография, КБС – коронарная болезнь сердца, ВСС – вазоспастическая стенокардия, ИМР – индекс микроциркуляторной резистентности, КРК – коронарный резерв кровотока, ФРК – фракционный резерв кровотока, АЦХ – ацетилхолин, БКК – блокаторы кальциевых каналов.

Fig. 2. Stratified medical therapy guided by an interventional diagnostic procedure in patients with angina but no obstructive CAD

Note: CAG – coronary angiography, CAD – coronary artery disease, VSA – vasospastic angina, IMR – index of microcirculatory resistance, CFR – coronary flow reserve, FFR – fractional flow reserve, Ach – acetylcholine, CCB – calcium channel blockers.

Магнитно-резонансная томография сердца (МРТ)

МРТ сердца позволяет визуализировать области микрососудистой обструкции после введения парамагнитного контрастного вещества, такого как гадолиний. Изображения получают в покое и после введения гиперемических агентов. В норме происходит равномерное усиление интенсивности сигнала в миокарде, а затем его вымывание. Задержка сигнала и постоянные гипоинтенсивные области свидетельствуют о снижении перфузии миокарда. В исследовании R. Indorkar и соавт. было продемонстрировано, что позднее усиление интенсивности гадолинием на МРТ коррелирует с более высоким риском неблагоприятных сердечно-сосудистых событий и смерти [31, 32].

Позитронно-эмиссионная томография (ПЭТ) и однофотонная эмиссионная компьютерная томография (ОФЭКТ) в диагностике МСС

ПЭТ является золотым стандартом неинвазивной диагностики коронарной микрососудистой дисфункции. Этот метод основан на количественном определении миокардиального кровотока (измеряется в мл/мин g^{-1} миокарда) и КРК с использованием введенных пациенту радиофарм-

препаратов (^{82}Ru , ^{13}N -аммиаком, ^{15}O -водой) в покое и при фармакологически-индуцированной гиперемии. Нормальная перфузия миокарда в состоянии покоя и нагрузки (гомогенное поглощение радиофармпрепарата) и регионарная активность стенки левого желудочка, но сниженный миокардиальный кровоток и/или КРК могут свидетельствовать о микрососудистой дисфункции [32–34].

С появлением новых гамма-томографических камер, оснащенных полупроводниковыми высокочувствительными детекторами на основе кадмий-цинк-теллура (Cadmium-Zinc-Telluride, CZT), стало возможным количественно определить миокардиальный кровоток в покое и во время гиперемии, а также их отношение – КРК [35–37].

Использование неинвазивных методик не позволяет рассчитать ИМР, поэтому эти методы имеют ограничение в определении эндотипа микрососудистой стенокардии.

Лечение пациентов с клиническими проявлениями стенокардии без обструктивного поражения эпикардиальных коронарных артерий

Лечение пациентов с ВСС, в первую очередь, должно быть направлено на его патогенетический механизм. Препаратами выбора являются блокаторы кальциевых

каналов и нитраты длительного действия. Важным в лечении ВСС является отказ от курения и модификация образа жизни [7, 38, 39].

Лечение МСС должно проводиться в соответствии с определенным эндотипом. При структурном ремоделировании коронарного микроциркуляторного русла (КРК < 2 или ИМР > 25) в лечении должны присутствовать бета-блокаторы, статины, ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента. Также пациентам рекомендована модификация образа жизни с акцентом на снижение массы тела [20, 40].

При втором типе МСС, когда имеет место функциональная дисрегуляция артериол, терапия аналогична таковой при ВСС. Кроме того, необходимо учитывать, что эти пациенты имеют очень высокий риск развития коронарного атеросклероза, а при наличии гемодинамически незначимых стенозов высокую вероятность формирования некротического ядра и повышенный риск развития фиброзной капсулы атеросклеротической бляшки [20].

В рандомизированном клиническом исследовании CorMicA, представленном в 2018 г., было показано, что целевое лечение МСС под контролем внутрикоронарного тестирования (КРК, ИМР, ацетилхолиновая проба) ассоциировалось с лучшими результатами в сравнении со стандартной терапией (см. рис. 2). При этом у пациентов в группе сравнения использовалась имитация внутрикоронарного тестирования. Таким образом, выявлено, что стратифицированная медикаментозная терапия приводит к значительному снижению стенокардии и улучшению качества жизни у больных через 1 год [1, 5].

Нерешенные вопросы

Использование неинвазивных методик позволяет диагностировать наличие микрососудистых нарушений у пациентов с клиническими проявлениями стенокардии без гемодинамически значимого поражения эпикардиальных КА. Однако эти методики не позволяют выявить эндотип МСС. Для определения эндотипа МСС необходимо проведение инвазивной диагностики. В настоящее время в Российской Федерации отсутствуют датчики и программное обеспечение, позволяющие провести такую диагностику. Ситуация осложняется тем, что АЦХ и эргоновин также не имеют регистрации как лекарственные средства. Таким образом, проведение классических провокационных проб на выявление вазоспастической формы стенокардии также становится невозможным. Все это диктует необходимость разработки отечественных подходов к определению патогенетических механизмов развития ИБС у пациентов без обструктивного атеросклеротического поражения КА.

Заключение

Большинство пациентов с клиническими проявлениями стенокардии без гемодинамически значимого поражения КА имеют вазоспастическую, либо микрососудистую формы стенокардии. Использование неинвазивных методов диагностики позволяет диагностировать МСС, однако не дает возможности определить ее эндотип. Инвазивные функциональные тесты наиболее точно позволяют определить патогенез возникновения стенокардии при отсутствии обструктивного атеросклеротического поражения. Это, в свою очередь, позволяет по-новому взглянуть на вопросы дифференциальной диагностики и подобрать оптимальную медикаментозную терапию.

Литература / References

1. Ford T.J., Stanley B., Good R., Rocchiccioli P., McEntegart M., Watkins S. et al. Stratified Medical Therapy Using Invasive Coronary Function Testing in Angina: The CorMicA Trial. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2018;72(23, Part A):2841–2855. DOI: 10.1016/j.jacc.2018.09.006.
2. Алякин Б.Г., Григорьян А.М., Стаферов А.В., Карапетян Н.Г. Рентгенэндоваскулярная диагностика и лечение сердца и сосудов в Российской Федерации – 2020 год. *Эндоваскулярная хирургия*. 2021; спец. вып.(8):S5–S248.
3. Alekyan B.G., Grigoryan A.M., Staferov A.V., Karapetyan N.G. X-ray endovascular diagnostic and treatment of the heart and blood vessels in the Russian Federation. *Endovascular surgery*. 2020;special issue(8):S5–S248. (In Russ.). DOI: 10.24183/2409-4080-2021-8S-S5-S248.
4. Сумин А. Н. Проблема интактных коронарных артерий еще остается или близка к решению? *Российский кардиологический журнал*. 2021;26(2):4139.
5. Sumin A.N. Is the problem of intact coronary arteries still or is it close to solving? *Russian Journal of Cardiology*. 2021;26(2):4139. (In Russ.). DOI: 10.15829/1560-4071-2021-4139.
6. Knuuti J., Wijns W., Saraste A., Capodanno D., Barbato E., Funck-Brentano C. et al. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes. *Eur. Heart J.* 2020;41(3):407–477. DOI: 10.1093/eurheartj/ehz425.
7. Ford T.J., Stanley B., Sidik N., Good R., Rocchiccioli P., McEntegart M. et al. 1-Year Outcomes of Angina Management Guided by Invasive Coronary Function Testing (CorMicA). *JACC Cardiovasc. Interv.* 2020;13(1):33–45. DOI: 10.1016/j.jcin.2019.11.001.
8. Beltrame J.F., Crea F., Kaski J.C., Ogawa H., Ong P., Sechtem U. et al. Coronary Vasomotion Disorders International Study Group (COVADIS). International standardization of diagnostic criteria for vasospastic angina. *Eur. Heart J.* 2017;38(33):2565–2568. DOI: 10.1093/eurheartj/ehv351.
9. Guidelines for diagnosis and treatment of patients with vasospastic angina (Coronary Spastic Angina) (JCS 2013). *Circ. J.* 2014;78(11):2779–2801. DOI: 10.1253/circj.cj-66-0098.
10. Sueda S., Kohno H., Ochi T., Uraoka T., Tsunemitsu K. Overview of the pharmacological spasm provocation test: Comparisons between acetylcholine and ergonovine. *J. Cardiol.* 2017;69(1):57–65. DOI: 10.1016/j.jjcc.2016.09.012.
11. Sueda S., Sakae T. Intracoronary acetylcholine testing among 746 consecutive Japanese patients with angina-like chest pain and unobstructed coronary artery disease. *European Heart Journal Open*. 2022;2(1):oeab012. DOI: 10.1093/ehjopen/oeab012.
12. Hoshino M., Yonetsu T., Mizukami A., Matsuda Y., Yoshioka K., Sudo Y. et al. Moderate vasomotor response to acetylcholine provocation test as an indicator of long-term prognosis. *Heart Vessels*. 2016;31(12):1943–1949. DOI: 10.1007/s00380-016-0827-9.
13. Обединский А.А., Бугуров С.В., Крестьянинов О.В., Нарышкин И.А., Зубарев Д.Д., Гражданкин И.О. и др. Современные возможности диагностики вазоспастической стенокардии: провокационное интракоронарное тестирование. *Патология кровообращения и кардиохирургия*. 2017;21(1):98–103.
14. Obedinskiy A.A., Bugurov S.V., Krestyaninov O.V., Naryshkin I.A., Zubarev D.D., Grazhdankin I.O. et al. Modern diagnostic capabilities for vasospastic angina diagnostics (intracoronary provocative testing). *Circulation Pathology and Cardiac Surgery*. 2017;21(1):98–103. (In Russ.). DOI: 10.21688/1681-3472-2017-1-98-103.
15. Padro T., Manfrini O., Bugiardini R., Canty J., Cenko E., De Luca G. et al. ESC Working Group on Coronary Pathophysiology and Microcirculation position paper on “coronary microvascular dysfunction in cardiovascular disease”. *Cardiovasc. Res.* 2020;116(4):741–755. DOI: 10.1093/cvr/cvaa003.
16. Ong P., Camici P.G., Beltrame J.F., Crea F., Shimokawa H., Sechtem U. et al. Coronary Vasomotion Disorders International Study Group (COVADIS). International standardization of diagnostic criteria for microvascular angina. *Int. J. Cardiol.* 2018;250:16–20. DOI: 10.1016/j.ijcard.2017.08.068.
17. Konst R.E., Meeder J.G., Wittekoek M.E., Maas A.H.E.M., Appel-

- man Y., Piek J.J. et al. Ischaemia with no obstructive coronary arteries. *Neth. Heart J.* 2020(Suppl. 1):66–72. DOI: 10.1007/s12471-020-01451-9.
15. Jansen T.P.J., Konst R.E., Elias-Smale S.E., van den Oord S.C., Ong P., de Vos A.M.J. et al. Assessing Microvascular Dysfunction in Angina With Unobstructed Coronary Arteries: JACC Review Topic of the Week. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2021;78(14):1471–1479. DOI: 10.1016/j.jacc.2021.08.028.
 16. De Silva R., Cheng K. Microvascular angina: quo tendimus? *Eur. Heart J.* 2021;42(44):4601–4604. DOI: 10.1093/eurheartj/ehab534.
 17. McCallinhardt P.E., Scandling B.W., Trask A.J.. Coronary remodeling and biomechanics: Are we going with the flow in 2020? *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* 2021;320(2):H584–H592. DOI: 10.1152/ajpheart.00634.2020.
 18. McCallinhardt P.E., Sunyecz I.L., Trask A.J. Coronary Microvascular Remodeling in Type 2 Diabetes: Synonymous With Early Aging? *Front. Physiol.* 2018;9:1463. DOI: 10.3389/fphys.2018.01463.
 19. Crea F., Montone R.A., Rinaldi R. Pathophysiology of Coronary Microvascular Dysfunction. *Circ. J.* 2021;2022;86(9):1319–1328. DOI: 10.1253/circj.CJ-21-0848.
 20. Vancheri F., Longo G., Vancheri S., Henein M. Coronary Microvascular Dysfunction. *J. Clin. Med.* 2020;9(9):2880. DOI: 10.3390/jcm9092880.
 21. Masi S., Rizzoni D., Taddei S., Widmer R.J., Montezano A.C., Lüscher T.F. et al. Assessment and pathophysiology of microvascular disease: recent progress and clinical implications. *Eur. Heart J.* 2021;42(26):2590–2604. DOI: 10.1093/eurheartj/ehaa857.
 22. Ada C., Yong A. Assessment of the coronary microcirculation in the cardiac catheterisation laboratory. *Vessel Plus.* 2021;5:1–13. DOI: 10.20517/2574-1209.2021.51.
 23. Czirák A., Lenkey Z., Sulyok E., Szkodi I., Koller A. L. Arginine-Nitric Oxide-Asymmetric Dimethylarginine Pathway and the Coronary Circulation: Translation of Basic Science Results to Clinical Practice. *Front. Pharmacol.* 2020;11:569914. DOI: 10.3389/fphar.2020.569914.
 24. Gutiérrez E., Flammer A.J., Lerman L.O., Elizaga J., Lerman A., Fernández-Avilés F. Endothelial dysfunction over the course of coronary artery disease. *Eur. Heart J.* 2013;34(41):3175–3181. DOI: 10.1093/eurheartj/ehs351.
 25. Taqueti V.R., Di Carli M.F. Coronary Microvascular Disease Pathogenic Mechanisms and Therapeutic Options: JACC State-of-the-Art Review. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2018;72(21):2625–2641. DOI: 10.1016/j.jacc.2018.09.042.
 26. Xu S., Ilyas I., Little P.J., Li H., Kamato D., Zheng X. et al. Endothelial Dysfunction in Atherosclerotic Cardiovascular Diseases and Beyond: From Mechanism to Pharmacotherapies. *Pharmacol. Rev.* 2021;73(3):924–967. DOI: 10.1124/pharmrev.120.000096.
 27. Gutiérrez E., Gómez-Lara J., Escaned J., Cruz I., Ojeda S., Romaguera R. Assessment of the endothelial function and spasm provocation test performed by intracoronary infusion of acetylcholine. Technical report from the ACl-SEC. *REC Interv. Cardiol.* 2021;3(4):286–296. DOI: 10.24875/RECICE.M21000215.
 28. Schroder J., Prescott E. Doppler Echocardiography Assessment of Coronary Microvascular Function in Patients With Angina and No Obstructive Coronary Artery Disease. *Front. Cardiovasc. Med.* 2021;8:723542. DOI: 10.3389/fcvm.2021.723542.
 29. Camici P.G., D'Amati G., Rimoldi O. Coronary microvascular dysfunction: mechanisms and functional assessment. *Nat. Rev. Cardiol.* 2015;12(1):48–62. DOI: 10.1038/nrcardio.2014.160.
 30. Carbone A., D'Andrea A., Sperlongano S., Tagliamonte E., Mandoli G.E., Santoro C. et al. Echocardiography study group of the Italian Society of Cardiology. Echocardiographic assessment of coronary microvascular dysfunction: Basic concepts, technical aspects, and clinical settings. *Echocardiography.* 2021;38(6):993–1001. DOI: 10.1111/echo.15059.
 31. Indorkar R., Kwong R.Y., Romano S., White B.E., Chia R.C., Trybula M. et al. Global Coronary Flow Reserve Measured During Stress Cardiac Magnetic Resonance Imaging Is an Independent Predictor of Adverse Cardiovascular Events. *JACC Cardiovasc. Imaging.* 2019;12(8, Part 2):1686–1695. DOI: 10.1016/j.jcmg.2018.08.018.
 32. Schindler T.H., Dilsizian V. Coronary Microvascular Dysfunction: Clinical Considerations and Noninvasive Diagnosis. *JACC Cardiovasc. Imaging.* 2020;13(1, Part 1):140–155. DOI: 10.1016/j.jcmg.2018.11.036.
 33. Schindler T.H. Myocardial blood flow: Putting it into clinical perspective. *J. Nucl. Cardiol.* 2016;23(5):1056–1071. DOI: 10.1007/s12350-015-0372-4.
 34. Сумин А.Н., Корок Е.В., Короткевич А.А., Качурина Е.Н., Коков А.Н., Барбараш О.Л. Сложности диагностики обструктивных поражений коронарных артерий при стабильной ишемической болезни сердца и возможности однофотонной эмиссионной компьютерной томографии. *Кардиология.* 2019;59(1):28–35. [Sumin A.N., Korok E.V., Korotkevitch A.A., Kachurina E.N., Kokov A.N., Barbarash O.L. Difficulties of Diagnostics of Obstructive Coronary Artery Lesions in Patients with Stable Ischemic Heart Disease and Possibilities of Single-Photon Emission Computed Tomography. *Kardiologiya.* 2019;59(1):28–35. (In Russ.).] DOI: 10.18087/cardio.2019.1.10226.
 35. Мальцева А.Н., Мочула А.В., Копьева К.В., Гракова Е.В., Завадовский К.В. Радионуклидные методы исследования в диагностике микровазкулярной дисфункции при необструктивном атеросклеротическом поражении коронарных артерий. *Российский кардиологический журнал.* 2021;26(12):4746. [Maltseva A.N., Mochula A.V., Kopyeva K.V., Grakova E.V., Zavadovsky K.V. Radionuclide imaging methods in the diagnosis of microvascular dysfunction in non-obstructive coronary artery disease. *Russian Journal of Cardiology.* 2021;26(12):4746. (In Russ.).] DOI: 10.15829/1560-4071-2021-4746.
 36. Минин С.М., Завадовский К.В., Никитин Н.А., Мочула А.В., Романов А.Б. Современные возможности кардиовизуализации с использованием гамма-камер, оснащенных CZT-детекторами. *Патология кровообращения и кардиохирургия.* 2020;24(3):11–22. [Minin S.M., Zavadovsky K.V., Nikitin N.A., Mochula A.V., Romanov A.B. Modern possibilities of cardiovascular imaging using gamma cameras with cadmium–zinc–telluride-detectors. *Patologiya krovoobrashcheniya i kardiokhirurgiya =Circulation Pathology and Cardiac Surgery.* 2020;24(3):11–22. (In Russ.).] DOI: 10.21688/1681-3472-2020-3-11-22.
 37. Zavadovsky K.V., Mochula A.V., Boshchenko A.A., Vrublevsky A.V., Baev A.E., Krylov A.L. et al. Absolute myocardial blood flows derived by dynamic CZT scan vs invasive fractional flow reserve: Correlation and accuracy. *J. Nucl. Cardiol.* 2021;28(1):249–259. DOI: 10.1007/s12350-019-01678-z.
 38. Kim S.E., Jo S.H., Han S.H., Lee K.Y., Her S.H., Lee M.H. et al. Comparison of calcium-channel blockers for long-term clinical outcomes in patients with vasospastic angina. *Korean J. Intern. Med.* 2020;36(1):124–134. DOI: 10.3904/kjim.2019.308.
 39. Kosugi M., Nakagomi A., Shibui T., Katsuhito K., Kusama Y., Atarashi H. et al. Effect of long-term nitrate treatment on cardiac events in patients with vasospastic angina. *Circ. J.* 2011;75(9):2196–205. DOI: 10.1253/circj.cj-11-0056.
 40. Bairey Merz C.N., Pepine C.J., Shimokawa H., Berry C. Treatment of coronary microvascular dysfunction. *Cardiovasc. Res.* 2020;116(4):856–870. DOI: 10.1093/cvr/cvaa006.

Информация о вкладе авторов

Утегенов Р.Б., Бессонов И.С. — концепция и дизайн, сбор данных, написание статьи, исправление статьи, утверждение окончательного варианта статьи.

Авторы ответственны за все аспекты работы.

Сведения об авторах

Утегенов Руслан Булатович, врач по рентгенэндоваскулярным диагностике и лечению, младший научный сотрудник, Тюменский кардио-

Information on author contributions

Utegenov R.B., Bessonov I.S. — study concept and design, data analysis, drafting the manuscript, article correction, approval of the final version of the article.

The authors are responsible for all aspects of the work.

Information about the authors

Ruslan B. Utegenov, Surgeon, Department of Interventional Radiology Diagnostics and Treatment, Junior Research Scientific Tyumen Cardiology

логический научный центр, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук. ORCID 0000-0001-8619-6478.

E-mail: ruslanutegenov8776@gmail.com.

Бессонов Иван Сергеевич, канд. мед. наук, заведующий лабораторией рентгенэндоваскулярных методов диагностики и лечения, Тюменский кардиологический научный центр, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук. ORCID 0000-0003-0578-5962.

 **Утегенов Руслан Булатович**, e-mail: ruslanutegenov8776@gmail.com.

Research Center, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences. ORCID 0000-0001-8619-6478.

E-mail: ruslanutegenov8776@gmail.com.

Ivan S. Bessonov, Cand. Sci. (Med.), Head, Interventional Cardiology Laboratory, Tyumen Cardiology Research Center, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences. ORCID 0000-0003-0578-5962.

 **Ruslan B. Utegenov**, e-mail: ruslanutegenov8776@gmail.com.

Received July 5, 2022

Поступила 05.07.2022

<https://doi.org/10.29001/2073-8552-2023-38-2-38-43>
УДК 616.12-008.46-092:574.24:575.04

Генетические факторы сердечной недостаточности (обзор)

А.Н. Кучер, М.С. Назаренко

Научно-исследовательский институт медицинской генетики, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук, 634050, Российская Федерация, Томск, ул. Набережная реки Ушайки, 10

Аннотация

Сердечная недостаточность (СН) – широко распространенный синдром, характеризующийся этиологической и клинической гетерогенностью. Обзор посвящен рассмотрению генетических факторов, лежащих в основе развития этого патологического состояния. Результаты современных молекулярно-генетических исследований подтверждают этиологическую сложность и клиническую гетерогенность СН. Выявление носительства редких патогенных вариантов, лежащих в основе развития СН среди пациентов и их родственников, важны для своевременной коррекции образа жизни и разработки профилактических мероприятий по снижению риска данного синдрома и его осложнений.

Ключевые слова:	сердечная недостаточность, кардиомиопатии, генетические факторы.
Конфликт интересов:	авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
Прозрачность финансовой деятельности:	работа выполнена в рамках государственного задания Министерства науки и высшего образования.
Для цитирования:	Кучер А.Н., Назаренко М.С. Генетические факторы сердечной недостаточности (обзор). <i>Сибирский журнал клинической и экспериментальной медицины</i> . 2023;38(2):38–43. https://doi.org/10.29001/2073-8552-2023-38-2-38-43 .

Genetic factors of heart failure (review)

Aksana N. Kucher, Maria S. Nazarenko

Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences, Tomsk, Russia, 10, Embankment Ushaiki str., Tomsk, 634050, Russian Federation

Abstract

Heart failure (HF) is a highly prevalent syndrome characterized by etiological and clinical heterogeneity. This review highlights the genetic mechanisms underlying the development of this pathological condition. The results of recent genetic studies confirm the etiological complexity and clinical heterogeneity of HF. Identification of rare pathogenic variants underlying the development of HF among patients and their relatives is important for the timely adjustment of lifestyle and the implementation of preventive measures to reduce the risk of this syndrome and its complications.

Keywords:	heart failure, cardiomyopathies, genetic factors.
Conflict of interest:	the authors do not declare a conflict of interest.
Financial disclosure:	this work was carried out within the framework of the state assignment of the Ministry of Science and Higher Education.
For citation:	Kucher A.N., Nazarenko M.S. Genetic factors of heart failure (review). <i>The Siberian Journal of Clinical and Experimental Medicine</i> . 2023;38(2):38–43. https://doi.org/10.29001/2073-8552-2023-38-2-38-43 .

Введение

Сердечная недостаточность (СН) – это клинический синдром с различной этиологией и патофизиологией [1, 2]. СН широко распространена во всем мире (страдает 64 млн человек), и в ряде регионов отмечается тенденция к

увеличению числа индивидов с данным патологическим состоянием [3–5].

В основе развития СН могут лежать первичные (менделевские, моногенные) и вторичные кардиомиопатии (КМП), когда поражение миокарда развивается в результате осложнений различных заболеваний (например,

✉ Назаренко Мария Сергеевна, e-mail: maria.nazarenko@medgenetics.ru.

ишемическая, диабетическая КМП) или внешнесредовых воздействий (инфекционная, лекарственно-индуцированная, стресс-индуцированная и др. КМП) [6]. И первичная, и вторичная КМП могут приводить к снижению фракции выброса (ФВ), что рассматривается как один из диагностических признаков СН [2]. Однако по разным эпидемиологическим оценкам у 19–55% пациентов с СН регистрируется сохраненная ФВ (цит. по [7]).

В настоящее время активно изучается молекулярная патогенетика СН, в том числе на уровне генетических механизмов [8–12].

Настоящий обзор посвящен обобщению данных о роли генетических факторов в развитии СН. Далее по тексту использована терминология, касающаяся нозологических форм сердечно-сосудистой патологии, согласно первоисточникам.

Генетические факторы СН: редкие варианты

СН часто регистрируется у пациентов с первичными КМП – гипертрофической (ГКМП), дилатационной (ДКМП), аритмогенной (АКМП), рестриктивной (РКМП) [13, 14], что предполагает общность генетического компонента для данных патологических состояний.

Для КМП известны десятки генов, в которых локализованы редкие патогенные/вероятно патогенные варианты (табл. 1). В базе данных Simple ClinVar [15, 16] указаны 76 генов, патогенные/вероятно патогенные варианты которых приводят к различным КМП; число генов увеличивается вдвое (до 159), если принять во внимание варианты с неопределенной/конфликтной значимостью.

Таблица 1. Число генов с редкими патогенными/вероятно патогенными вариантами (P/LP) и вариантами с неопределенной значимостью (VUS) для различных первичных кардиомиопатий (по Simple ClinVar [15, 16])

Table 1. The number of genes with rare pathogenic/probably pathogenic (P/LP) variants and variants of uncertain significance (VUS) for different primary cardiomyopathies (by Simple ClinVar [15, 16])

КМП CMP	Число генов с вариантами The number of genes with variants			Наиболее значимые гены с P/LP вариантами Most significant genes with P/LP variants	
	P/LP	VUS	Всего Total	гены с часто регистрируемыми вариантами Genes with frequently reported variants	Прочие Others
ГКМП HCM	41	110	119	<i>MYBPC3, MYH7</i>	<i>TNNI3, TNNT2, MYL2, TPM1, LAMP2, PRKAG2, TCAP, GLA</i> и др., etc.
ДКМП DCM	50	110	116	<i>TTN</i>	<i>DSP, FLNC, LMNA, BAG3, MYH7, DMD, RBM20, TPM1, TNNT2</i> и др., etc.
ПЖ АКМП ARVC	11	35	37	<i>PKP2, DSG2, DSP, DSC2, JUP</i>	<i>ACTN2, CTNNA3, DES, LMNA, TAX1BP3, TMEM43</i>
РКМП RCM	7	22	24	<i>TNNT2, TNNI3</i>	<i>FLNC, MYH7, TTN, CRYAB, FLNC-AS1</i>

Примечание: КМП – кардиомиопатии, ГКМП – гипертрофическая КМП, ДКМП – дилатационная КМП, ПЖ АКМП – правожелудочковая аритмогенная КМП, РКМП – рестриктивная КМП.

Note: CMP – cardiomyopathy, HCM – hypertrophic cardiomyopathy, DCM – dilated cardiomyopathy, ARVC – arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy, RCM – restrictive cardiomyopathy.

Типы КМП различаются по спектру генов, патогенные варианты в которых приводят к развитию заболеваний (см. табл. 1). Наибольший вклад в структуру генетического компонента ГКМП вносят гены саркомерных белков *MYH7* и *MYBPC3* (около 70% патогенных вариантов [17]), в ДКМП – варианты гена, кодирующего титин – *TTN* (15–20% патогенетически значимых вариантов [18]), в правожелудочковой АКМП (ПЖ АКМП) чаще приводят патогенные варианты в генах десмосом и интеркалированных дисков, причем до 50% выявляемых патогенных мутаций приходится на ген *PKP2* [19, 20]. При этом, с одной стороны, варианты в одном и том же гене могут являться причиной развития разных КМП (см. табл. 1), а также смешанного фенотипа КМП [21], с другой стороны, разные клинические формы одной и той же КМП могут различаться по значимости генетических факторов в их развитии (как это было показано, например, для ПЖ АКМП) [22].

СН при первичных КМП регистрируется в разных возрастных группах. Показано, что у 20% детей (в возрасте до 18 лет) с установленным диагнозом АКМП в течение 10 лет развивалась СН [14]. При этом 70% детей с данным заболеванием имели редкие патогенные варианты в генах КМП (*DSP, PKP2, DSG2, DES, SCN10A* и *LMNA*), но регистрировались различия между младшей (до 12 лет) и старшей (13–18 лет) подгруппами по генетическим причин-

ным факторам и клинической картине АКМП. В младшей подгруппе у 37% детей СН выступала в качестве первого клинического проявления, чаще регистрировалась левожелудочковая или бивентрикулярная АКМП, 33% перенесли трансплантацию сердца или умерли вследствие СН в течение периода наблюдения (9 ± 9 лет), патогенные варианты чаще отмечались в гене *DSP*. В старшей подгруппе чаще выявлялись патогенные варианты в гене *PKP2*, более эффективным было генетическое тестирование, преобладала правожелудочковая АКМП, реже регистрировались случаи смерти/трансплантации сердца (3%) [14].

В то же время у носителей даже одного и того же патогенного варианта возрастной диапазон манифестации СН может варьировать в широких пределах, как это наблюдали для патогенного варианта в гене *MYH7*, приводящего к аминокислотной замене p.Arg870His при ГКМП [23]. Причем СН (в том числе и III функционального класса (ФК) по классификации NYHA) диагностировали даже у молодых пациентов (в возрасте до 20 лет), что связано с их индивидуальными генетическими особенностями (гомозиготный генотип по патогенному варианту или носительство нескольких патогенных вариантов) [23].

У пациентов с СН спектр генов КМП с редкими вариантами различается в зависимости от фракции выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ) с разной степенью общности между данными клиническими фенотипами (табл. 2):

у пациентов с сохраненной ФВ ЛЖ ($\geq 50\%$) выявлено 20 вариантов в 8 генах, с промежуточной ФВ ЛЖ (40–49%) – 15 вариантов в 4 генах, со сниженной ФВ ЛЖ ($\leq 40\%$) – 169 вариантов в 20 генах [9]. Кроме того, спектр генетических вариантов различался у лиц с разной изначально определенной этиологией СН: при идиопатической ДКМП преобладали варианты в известных генах ДКМП, у двух пациентов были выявлены варианты в гене *MYBPC3* (является геном ГКМП); у пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС) регистрировались в основном варианты в генах ДКМП (*TTN*, *DSG2*, *BAG3*) или в генах, известных для нескольких типов КМП (*FLNC*, *TNNI2*); у пациентов с артериальной гипертензией – в гене *TTN* (вариант *TTNtv*) или миссенс варианты в гене *MYBPC3* [9]. Интересно, что среди пациентов с ПЖ АКМП, характеризующихся прогрессирующей хронической СН (ХСН, 87,5% из которых имели сопутствующий миокардит), 50% являлись носителями мутаций в генах КМП – *DSP*, *DSC*, *DSG2* и *FLNC*, но не было зарегистрировано патогенных вариантов в гене *PKP2*, которые преобладали среди больных с развернутой аритмической формой ПЖ АКМП [22] и в целом часто регистрировалось у пациентов с данной КМП (см. табл. 2).

Таблица 2. Гены кардиомиопатии, в которых были зарегистрированы редкие варианты у пациентов с сердечной недостаточностью и разным уровнем фракции выброса левого желудочка (по [9])

Table 2. CMP genes with rare variants in patients with heart failure and different types of left-ventricular ejection fraction (according to [9])

Группировка генов в зависимости от ФВ ЛЖ у пациентов с СН Groups of genes based on the LVEF in patients with HF	Гены Genes
Общие гены для всех типов ФВ ЛЖ Common genes for all types of LVEF	<i>MYH7</i> , <i>TTN</i>
Общие гены для промежуточной и сниженной ФВ ЛЖ Common genes for midrange and reduced LVEF	<i>LMNA</i>
Общие гены для сохраненной и сниженной ФВ ЛЖ Common genes for preserved and reduced LVEF	<i>DSG2</i> , <i>MYBPC3</i> , <i>FLNC</i> , <i>PLN</i> , <i>SCN5A</i> , <i>TTR</i>
Специфические гены для промежуточной ФВ ЛЖ Specific genes for midrange LVEF	<i>PKP2</i>
Специфические гены для сниженной ФВ ЛЖ Specific genes for reduced LVEF	<i>TNNI2</i> , <i>TMEM43</i> , <i>BAG3</i> , <i>DMD</i> , <i>DSP</i> , <i>VCL</i> , <i>TPM1</i> , <i>TNNI3</i> , <i>DSC2</i> , <i>DES</i> , <i>NKX2-5</i>

Редкие варианты с «потерей функции» в генах *DSP*, *FLNC* и *BAG3*, а также вариант *TTNtv* были выявлены при перипартальной КМП (вторичная КМП), диагностическим признаком которой является резкое снижение ФВ в позднем перипартальном или послеродовом периодах, а женщины с данной патологией и носители варианта *TTNtv* имели более низкую ФВ при поступлении в стационар [24]. Следует также отметить, что среди 127 пациентов с СН, имеющих вариант *TTNtv*, в качестве первичной этиологии в 55,9% рассматривалась ИБС, в 33,9% – идиопатическая ДКМП, в 5,5% – гипертоническая болезнь, в 4,7% – другие причины [9]. Более того, у здоровых индивидов анализ изображений сердца с высоким разрешением на основе машинного обучения показал, что вариант *TTNtv* связан с эксцентрическим ремоделированием сердца [25].

В основе различий по ФВ ЛЖ у пациентов с СН при наличии у них патогенных вариантов в генах КМП могут лежать разные молекулярные механизмы, влияющие на уровень экспрессии генов в клетках сердца. D. Reichart и соавт. [12] провели анализ транскриптома 880 000 ядер (использован метод snRNAseq) тканей сердца 18 пациентов контрольной группы и 61 пациента с СН (без ишемии миокарда), которые имели патогенные варианты в генах ДКМП (*LMNA*, *RBM20*, *TTN*) и гена АКМП (*PKP2*), или с идиопатическим заболеванием (патогенные варианты не выявлены). В результате были установлены характерные изменения экспрессии многих генов для групп образцов в зависимости от наличия патогенных вариантов (для миокарда с патогенными вариантами, для отдельных генотипов и подмножеств генотипов генов ДКМП и АКМП), а также различия по клеточному составу и экспрессии генов на уровне единичных клеток между ПЖ и ЛЖ (экспрессионные профили также имели специфику в зависимости от патогенных вариантов генов КМП). Причем при этих изменениях экспрессионных профилей генов происходит активация специфических путей развития СН [12].

Таким образом, редкие патогенные варианты генов менделевских КМП могут определять риск развития СН, а спектр генов, в которых произошли приведшие к патологии изменения, значимы в определении клинической картины болезни. Факторы среды (гемодинамический стресс при беременности и др.) или другие генетические варианты являются триггерами для клинического проявления СН у носителей отдельных изначально охарактеризованных как редкие непатогенные генетические варианты, выявляемые в популяции у здоровых индивидов.

Полигенный контроль СН

Риск развития СН и специфичность патологического фенотипа при данном синдроме может зависеть и от полигенного генетического компонента. Это положение подтверждается, в частности, данными широкогеномных ассоциативных исследований (GWAS). И для КМП, и для СН выявлено более 100 значимых локусов, обозначенных в GWAS Catalog [26]. Некоторые ассоциированные с КМП однонуклеотидные варианты (Single Nucleotide Polymorphism, SNPs) локализованы в генах моногенных КМП и/или регулируют гены КМП. Среди SNPs, ассоциированных по GWAS с КМП, высок процент (86 SNPs – 55%) обладающих регуляторным потенциалом в клетках миокарда, в том числе и на уровне эпигенетических модификаций: 34 SNPs влияют на уровень экспрессии генов (являются eQTL), 21 SNPs – на сплайсинг (sQTL); 86 SNPs локализованы в регионах эпигенетических меток. По данным GWAS, среди ассоциированных с КМП вариантов есть и связанные с изменчивостью параметров, отражающих функциональное состояние сердца и сердечно-сосудистой системы (ЭКГ и Эхо-КГ параметры, биохимические показатели) или с другими патологическими состояниями сердца и сосудов (фибрилляция предсердий, пролапс митрального клапана и др.), что указывает на неслучайность выявленных ассоциаций.

K.G. Aragam и соавт. [27] установили различия между связанными с СН вариантами в зависимости от этиологического фактора: в общей выборке пациентов большинство таких локусов были ассоциированы с ИБС (варианты в генах *CDKN2B-AS1* и *MAP3K7CL*) и фибрилляцией предсердий (*PITX2*), а при неишемической КМП

значимыми оказались локусы, характерные для ДКМП (в т. ч. *BAG3*, *CLCNKA-ZBTB17*). Причем последние из указанных ассоциаций воспроизводились в независимых (репликативных) исследованиях, сохранялись после корректировки на традиционные факторы риска СН и были связаны с показателями дисфункции ЛЖ у лиц без клинических проявлений СН.

Получены и экспериментальные подтверждения функциональной значимости локусов, ассоциированных по GWAS с КМП. По данным snRNAseq, для таких генов дифференциальная экспрессия в ЛЖ и ПЖ регистрировалась чаще, чем ожидалось при случайном событии, при этом спектр генов с измененной экспрессией зависел не только от камеры сердца, но и от типа клеток и от наличия редкого патогенного варианта в генах КМП [12]. Так, уровень экспрессии белка теплового шока *HSPB7* снижен в ЛЖ при наличии патогенных вариантов в гене *TTN*, а в ПЖ – в генах *LMNA* и *PKP2*; уровень переносчика таурина и аминокислот с кардиопротективным действием *SLC6A6* был увеличен как в ЛЖ, так и в ПЖ при всех патологических генотипах, кроме генотипов гена *PKP2* и в случае миокарда без патогенных вариантов; уровень экспрессии гена *CDKN1A*, регулятора клеточного цикла и модулятора апоптоза, увеличен в кардиомиоцитах с патогенными вариантами в гене *LMNA* из ЛЖ, но не из ПЖ [12].

Аналогичная ситуация в отношении выявленных при проведении GWAS ассоциаций наблюдается и для СН. В общей сложности установлена связь 105 SNPs с данным патологическим фенотипом [26]. Среди этих вариантов есть локализованные в генах КМП (в частности, в гене *BAG3*), а также ассоциированные с ИБС, фибрилляцией предсердий, диастолическим давлением, ФВ ЛЖ и др. [26, 28]. По данным GWAS, показана связь с параметрами ФВ ЛЖ вариантов, локализованных в (или вблизи) генах (генов) КМП (*BAG3*, *TTN*, *TTN-AS1*, *ACTN2*). В недавнем крупномасштабном исследовании установлена ассоциация морфологии трабекул сердца и внутрижелудочковой проводимости при СН смешанной этиологии и ДКМП с 16 локусами, белковые продукты которых непосредственно или через регуляцию экспрессии близлежащих генов отвечают за регуляцию арборизации цитоскелета кардиомиоцитов и гемодинамические фенотипы [29].

Убедительные доказательства полигенного контроля СН получены S. Li и соавт. [30]. В проспективном исследовании анализ интегративного показателя полигенного риска (GRS – Genetic Risk Scores), рассчитанный на основании данных об аллелях риска ряда локусов (включают гены *AGXT*, *SLC25A13*, *HRG*, *APOB*, *SOD3*, *SYNM* и *TLN2*), оказался информативным для выделения как групп риска по развитию СН, так и прогноза риска трансплантации сердца и смерти от сердечно-сосудистых заболеваний. Причем высокая информативность интегративного полигенного риска наблюдалась и после введения поправки на пол, возраст, артериальную гипертензию, гиперлипидемию, сахарный диабет, курение (на момент обследования) и лечение β -блокаторами. Кроме того, модель, сочетающая традиционные факторы риска, а также NT-proBNP и GRS, имела лучшую прогностическую способность в отношении СН по сравнению как с отдельными факторами риска, так и их сочетаниями без учета показателя интегративного генетического риска [30].

N. Aung и соавт. [31] установили полигенную детерминацию различных параметров, отражающих функциональное состояние ЛЖ: по 3 ассоциированных локуса

выявлено для конечно-диастолического объема ЛЖ, конечно-систолического объема ЛЖ и отношения массы ЛЖ к конечно-диастолическому объему; 4 локуса – для ФВ ЛЖ и один локус – для массы ЛЖ, всего – 14 локусов. Гены, локализованные в данных локусах, вовлечены в развитие сердца и регуляцию сократительного механизма ЛЖ, среди них есть и гены моногенных КМП (*TTN*, *BAG3*, *HSPB7* и др.). Кроме того, показатели полигенного риска фенотипов ЛЖ были прогностическими факторами для СН [31]. Значимость полиморфных вариантов, локализованных в генах моногенных КМП, в детерминации риска развития СН показана и в других исследованиях [32, 33]. Например, у пациентов с ГКМП и ХСН с сохраненной ФВ ЛЖ ($\geq 50\%$) значительно чаще, чем в контрольной группе регистрировали генотип ТТ и аллель Т rs1739843 гена *HSPB7* (для генотипа ТТ OR = 5,88), и аллель Т был ассоциирован с наличием двух и более синдромов, в составе которых есть ХСН, в том числе ХСН III-IV ФК (NYHA), фибрилляция предсердий, внезапная сердечная смерть [33].

В целом полигенный генетический компонент может как определять риск развития СН, так и модифицировать эффекты редких патогенных вариантов, локализованных в генах моногенных КМП.

Результаты транскриптомных исследований миокарда при СН указывают на то, что при развитии данного патологического состояния изменяются многие метаболические пути, соответственно, значимым может быть и структурно-функциональная изменчивость большого числа генов. Так, S. Fan и соавт. [34] установили, что в миокарде при развитии СН изменяется экспрессия 315 генов (экспрессия 278 генов увеличивается, 37 – снижается). Для дифференциально экспрессирующихся генов (ДЭГ) идентифицированы «узловые» гены в сетях межбелковых взаимодействий (*BBS9*, *CHRD*, *BMP4*, *MYH6*, *NPPA* и *CCL5*) и выявлены новые потенциально значимые биомаркеры СН и терапевтические мишени. Интересно, что среди генов с высоким уровнем экспрессии были и локализованные на Y хромосоме (*EIF1AY*, *RPS4Y1*, *USP9Y*, *KDM5D* и *DDX3Y*) [34], что представляет интерес с точки зрения понимания межполовых различий в распространенности СН [35].

В то же время развитие СН – это динамический процесс, в ходе которого происходит каскад метаболических изменений в миокарде и организме в целом. При моделировании прогрессирующей ХСН на овцах выявлены различия в экспрессии генов в миокарде на разных стадиях развития данного патологического состояния: по сравнению с контролем (до начала эксперимента) на стадии дилатации изменялась экспрессия 73 генов, на стадии гипертрофии – 210 генов, при развитии СН – 56 генов [10]. Большинство генов с измененной экспрессией на разных стадиях были уникальными и лишь незначительная их часть – общими для разных стадий. При этом изменения в экспрессии носили обратимый характер, так как на стадии восстановления транскриптомные профили миокарда в значительной степени соответствовали таковым на стадии до начала проведения эксперимента [10]. Обратимость молекулярных изменений при развитии СН указывает на возможность управления данным патологическим процессом в случае выявления ключевых молекулярных событий.

В исследовании на мышах при моделировании СН с перегрузкой давлением в миокарде были выявлены различия по уровню мРНК, а также некодирующих кольцевых РНК (non-coding circular RNAs, circRNAs, circ-PHK) на разных стадиях развития СН (стадии гипертрофии, ди-

латации, с сохраненной и сниженной ФВ) [36]. В этом исследовании, по сравнению с контролем (до начала эксперимента) в общей сложности на 2-й нед. после поперечного сужения аорты зарегистрировано 199 ДЭГ (экспрессия 42 генов была увеличена, 157 – снижена), на 4-й нед. – 336 ДЭГ (экспрессия 241 генов была увеличена, 95 – снижена) и на 8-й нед. – 376 ДЭГ (экспрессия 249 генов была увеличена, 127 – снижена); между разными стадиями регистрировали незначительное перекрытие по перечню ДЭГ. В частности, экспрессия генов *Myh7* и *Pdk4* повышалась, а экспрессия *Ucp1* подавлялась на гипертрофической стадии, экспрессия *Col1a1*, *Mmp2* и *Spp1* повышалась на стадии с сохраненной ФВ, экспрессия *Ndufa5*, *Uqcrcq* и *Atp5g1* снижалась на стадии со сниженной ФВ. Тот факт, что между стадиями с сохраненной и сниженной ФВ регистрировались различия по ДЭГ и вовлеченными в патологический процесс метаболическими путями [36], интересен с точки зрения объяснения различий в ответе на терапию пациентов с этими двумя подтипами СН.

Результаты транскриптомного анализа миокарда могут различаться и в зависимости от этиологического фактора, вызвавшего СН. Так, в общей сложности в миокарде пациентов с СН различной этиологии (вызванной РКМП, ИБС и патологией клапанов сердца) зарегистрировано 983 ДЭГ по сравнению с интактным сердцем [37]. Больше всего ДЭГ выявлено при РКМП – 543 генов, при ИБС – 329 генов, а при патологии клапанов – 400 генов. Только 66 генов были общими для подгрупп с разной этиологией, причем

для них зарегистрировано однонаправленное изменение экспрессии, что в данном случае указывает на наличие единообразных процессов при развитии СН вне зависимости от ее причины. К категории ДЭГ отнесены как белок-кодирующие гены, так и гены регуляторных РНК (длинных некодирующих РНК (lncRNA, днРНК), кольцевых РНК (circRNA) и микроРНК) [37]. При этом на основании анализа коэкспрессии генов установлена согласованная изменчивость уровней ряда днРНК, мРНК, микроРНК и circRNA, что свидетельствует о наличии в патогенезе СН регуляторной сети, в которую вовлечены молекулы различных функциональных классов [37]. Динамичность транскриптомных профилей миокарда, обратимость патологического процесса, а также изменение экспрессии генов с регуляторным потенциалом и их коэкспрессия как между собой, так и с белок-кодирующими генами указывают на значимость эпигенетических событий в развитии СН.

Проведенные к настоящему времени исследования, посвященные изучению генетической компоненты СН, свидетельствуют о значимости генетических факторов в формировании как риска развития данного патологического синдрома, так и его различных клинических форм. Выявление генетических факторов, лежащих в основе развития СН и/или определяющих клиническую картину течения болезни, важны для разработки персонализированных подходов к тактике ведения таких пациентов, а каскадный скрининг родственников пробанда позволит своевременно выявлять группы риска по развитию СН.

Литература / References

1. Хроническая сердечная недостаточность. Клинические рекомендации 2020. *Российский кардиологический журнал*. 2020;25(11):4083. [2020 Clinical practice guidelines for Chronic heart failure. *Russian Journal of Cardiology*. 2020;25(11):4083. (In Russ.)]. DOI: 10.15829/1560-4071-2020-4083.
2. Bozkurt B., Coats A.J.S., Tsutsui H., Abdelhamid C.M., Adamopoulos S., Albert N. et al. Universal definition and classification of heart failure: a report of the Heart Failure Society of America, Heart Failure Association of the European Society of Cardiology, Japanese Heart Failure Society and Writing Committee of the Universal Definition of Heart Failure: Endorsed by the Canadian Heart Failure Society, Heart Failure Association of India, Cardiac Society of Australia and New Zealand, and Chinese Heart Failure Association. *Eur. J. Heart Fail.* 2021;23(3):352–380. DOI: 10.1002/ehfj.2115.
3. GBD 2017 Disease and Injury Incidence and Prevalence Collaborators. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 354 diseases and injuries for 195 countries and territories, 1990–2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *Lancet*. 2018;392(10159):1789–1858. DOI: 10.1016/S0140-6736(18)32279-7.
4. Фомин И.В. Хроническая сердечная недостаточность в Российской Федерации: что сегодня мы знаем и что должны делать. *Российский кардиологический журнал*. 2016;21(8):7–13. [Fomin I.V. Chronic heart failure in Russian Federation: what do we know and what to do. *Russian Journal of Cardiology*. 2016;(8):7–13. (In Russ.)]. DOI: 10.15829/1560-4071-2016-8-7-13.
5. DeFilippis E.M., Beale A., Martyn T., Agarwal A., Elkayam U., Lam C.S.P. et al. Heart failure subtypes and cardiomyopathies in women. *Circ. Res.* 2022;130(4):436–454. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.121.319900.
6. Snipelisky D., Chaudhry S.P., Stewart G.C. The many faces of heart failure. *Card. Electrophysiol. Clin.* 2019;11(1):11–20. DOI: 10.1016/j.ccep.2018.11.001.
7. Teramoto K., Teng T.K., Chandramouli C., Tromp J., Sakata Y., Lam C.S. Epidemiology and clinical features of heart failure with preserved ejection fraction. *Card. Fail. Rev.* 2022;8:e27. DOI: 10.15420/cfr.2022.06.
8. Roger V.L. Epidemiology of heart failure: a contemporary perspective. *Circ. Res.* 2021;128(10):1421–1434. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.121.318172.
9. Povysil G., Chazara O., Carss K.J., Deevi S.V.V., Wang Q., Armisen J. et al. Assessing the role of rare genetic variation in patients with heart failure. *JAMA Cardiol.* 2021;6(4):379–386. DOI: 10.1001/jamacardio.2020.6500.
10. Qutainah M., Raveendran V.V., Saleh S., Parhar R., Aljoufan M., Moorjani N. et al. Transcriptomic insights of heart failure from normality to recovery. *Biomolecules*. 2022;12(5):731. DOI: 10.3390/biom12050731.
11. Rocca A., Heeswijk R.B.V., Richiardi J., Meyer P., Hullin R. The Cardiomyocyte in heart failure with preserved ejection fraction-victim of its environment? *Cells*. 2022;11(5):867. DOI: 10.3390/cells11050867.
12. Reichart D., Lindberg E.L., Maatz H., Miranda A.M.A., Viveiros A., Shvetsov N. et al. Pathogenic variants damage cell composition and single cell transcription in cardiomyopathies. *Science*. 2022;377(6606):eabo1984. DOI: 10.1126/science.abo1984.
13. Brownrigg J.R., Leo V., Rose J., Low E., Richards S., Carr-White G. et al. Epidemiology of cardiomyopathies and incident heart failure in a population-based cohort study. *Heart*. 2022;108(17):1383–1391. DOI: 10.1136/heartjnl-2021-320181.
14. Surget E., Maltret A., Raimondi F., Fressart V., Bonnet D., Gandjbakhch E. et al. Clinical presentation and heart failure in children with arrhythmogenic cardiomyopathy. *Circ. Arrhythm. Electrophysiol.* 2022;15(2):e010346. DOI: 10.1161/CIRCEP.121.010346.
15. Simple ClinVar [Electronic resource]. URL: <https://simple-clinvar.broadinstitute.org/> (09.2022.).
16. Pérez-Palma E., Gramm M., Nürnberg P., May P., Lal D. Simple ClinVar: an interactive web server to explore and retrieve gene and disease variants aggregated in ClinVar database. *Nucleic. Acids Res.* 2019;47(W1):W99–W105. DOI: 10.1093/nar/gkz411.
17. Ommen S.R., Mital S., Burke M.A., Day S.M., 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. *Circulation*. 2020;142(25):e558–e631. DOI: 10.1161/CIR.0000000000000937.
18. Hershberger R.E., Jordan E. Dilated cardiomyopathy overview. In: Adam M.P., Everman D.B., Mirzaa G.M. et al. (ed.). *GeneReviews®*. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 2007. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1309/> (22.12.2022).
19. Towbin J.A., McKenna W.J., Abrams D.J., Ackerman M.J., Calkins H., Darrieux F. et al. 2019 HRS expert consensus statement on evaluation, risk stratification, and management of arrhythmogenic cardiomyopathy. *Heart Rhythm*. 2019;16(11):e301–e372. DOI: 10.1016/j.hrthm.2019.05.007.
20. Groeneweg J.A., Bhonsale A., James C.A., te Riele A.S., Dooijes D., Tichnell C. et al. Clinical presentation, long-term follow-up, and outcomes

- of 1001 arrhythmogenic right ventricular dysplasia/cardiomyopathy patients and family members. *Circ. Cardiovasc. Genet.* 2015;8(3):437–446. DOI: 10.1161/CIRCGENETICS.114.001003.
21. Blagova O., Alieva I., Kogan E., Zaytsev A., Sedov V., Chernyavskiy S. et al. Mixed hypertrophic and dilated phenotype of cardiomyopathy in a patient with homozygous in-frame deletion in the *MyBPC3* gene treated as myocarditis for a long time. *Front. Pharmacol.* 2020;11:579450. DOI: 10.3389/fphar.2020.579450.
22. Лутохина Ю.А., Благова О.В., Недоступ А.В., Александрова С.А., Евсеева Е.В., Шестак А.Г. и др. Вклад сопутствующего миокардита в формирование различных клинических форм аритмогенной кардиомиопатии правого желудочка. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика.* 2021;20(5):2781. [Lutokhina Yu.A., Blagova O.V., Nedostup A.V., Alexandrova S.A., Evseeva E.V., Shestak A.G. et al. Contribution of concomitant myocarditis to the development of various clinical types of arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy. *Cardiovascular Therapy and Prevention.* 2021;20(5):2781. (In Russ.).] DOI: 10.15829/1728-8800-2021-2781.
23. Кучер А.Н., Валиахметов Н.Р., Салахов Р.Р., Голубенко М.В., Павлюкова Е.Н., Назаренко М.С. Фенотипическая вариабельность гипертрофической кардиомиопатии у носителей патогенного варианта p.Arg870His гена *MYH7*. *Бюллетень сибирской медицины.* 2022;21(3):205–216. [Kucher A.N., Valiakhmetov N.R., Salakhov R.R., Golubenko M.V., Pavlyukova E.N., Nazarenko M.S. Phenotype variation of hypertrophic cardiomyopathy in carriers of the p.Arg870His pathogenic variant in the MYH7 gene. *Bulletin of Siberian Medicine.* 2022;21(3):205–216. (In Russ.).] DOI: 10.20538/1682-0363-2022-3-205-216.
24. Goli R., Li J., Brandimarto J., Levine L.D., Riis V., McAfee Q. et al. Genetic and phenotypic landscape of peripartum cardiomyopathy. *Circulation.* 2021;143(19):1852–1862. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.120.052395.
25. Schafer S., de Marvao A., Adami E., Fiedler L.R., Ng B., Khin E. et al. Titin-truncating variants affect heart function in disease cohorts and the general population. *Nat. Genet.* 2017;49(1):46–53. DOI:10.1038/ng.3719.
26. GWAS Catalog [Electronic resource]. URL: <https://www.ebi.ac.uk/gwas/> (09.2022).
27. Aragam K.G., Chaffin M., Levinson R.T., McDermott G., Choi S.H., Shoemaker M.B. et al. Phenotypic refinement of heart failure in a National Biobank Facilitates Genetic Discovery. *Circulation.* 2018. 11:10.1161/CIRCULATIONAHA.118.035774. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.118.035774.
28. Shah S., Henry A., Roselli C., Lin H., Sveinbjörnsson G., Fatemifar G. et al. Genome-wide association and Mendelian randomisation analysis provide insights into the pathogenesis of heart failure. *Nat. Commun.* 2020;11(1):163. DOI: 10.1038/s41467-019-13690-5.
29. Meyer H.V., Dawes T.J.W., Serrani M., Bai W., Tokarczuk P., Cai J. et al. Genetic and functional insights into the fractal structure of the heart. *Nature.* 2020;584(7822):589–594. DOI: 10.1038/s41586-020-2635-8.
30. Li S., Sun Y., Hu S., Hu D., Li C., Xiao L. et al. Genetic risk scores to predict the prognosis of chronic heart failure patients in Chinese Han. *J. Cell Mol. Med.* 2020;24(1):285–293. DOI: 10.1111/jcmm.14722.
31. Aung N., Vargas J.D., Yang C., Cabrera C.P., Warren H.R., Fung K. et al. Genome-wide analysis of left ventricular image-derived phenotypes identifies fourteen loci associated with cardiac morphogenesis and heart failure development. *Circulation.* 2019;140(16):1318–1330. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.119.041161.
32. Cappola T.P., Li M., He J., Ky B., Gilmore J., Qu L. et al. Common variants in *HSPB7* and *FRMD4B* associated with advanced heart failure. *Circ. Cardiovasc. Genet.* 2010;3(2):147–154. DOI: 10.1161/CIRCGENETICS.109.898395.
33. Стрельцова А.А., Гудкова А.Я., Полякова А.А., Пыко С.А., Костарева А.А. Полиморфный вариант rs1739843 гена белка теплового шока 7 (*HSPB7*) и его связь с вариантами клинического течения и исходами у пациентов с гипертрофической кардиомиопатией (результаты 10-летнего наблюдения). *Российский кардиологический журнал.* 2019;(10):7–15. [Streltsova A.A., Gudkova A.Y., Poliakova A.A., Pyko S.A., Kostareva A.A. Polymorphic variant rs1739843 of heat shock protein beta-7 (*HSPB7*) gene and its relationship with on clinical profile and outcomes in patients with hypertrophic cardiomyopathy (results of a 10-year follow-up). *Russian Journal of Cardiology.* 2019;(10):7–15. (In Russ.).] DOI: 10.15829/1560-4071-2019-10-7-15.
34. Fan S., Hu Y. Integrative analyses of biomarkers and pathways for heart failure. *BMC Med Genomics.* 2022;15(1):72. DOI: 10.1186/s12920-022-01221-z.
35. Morgan H., Sinha A., McEntegart M., Hardman S.M., Perera D. Evaluation of the causes of sex disparity in heart failure trials. *Heart.* 2022;108(19):1547–1552. DOI: 10.1136/heartjnl-2021-320696.
36. Li X., Tan W., Zheng S., Pyle W.G., Zhu C., Chen H. et al. Differential mRNA expression and circular RNA-based competitive endogenous RNA networks in the three stages of heart failure in transverse aortic constriction mice. *Front. Physiol.* 2022;13:777284. DOI: 10.3389/fphys.2022.777284.
37. Zhu M., Zhang C., Zhang Z., Liao X., Ren D., Li R. et al. Changes in transcriptomic landscape in human end-stage heart failure with distinct etiology. *iScience.* 2022;25(3):103935. DOI: 10.1016/j.isci.2022.103935.

Информация о вкладе авторов

Кучер А.Н. – сбор информации, систематизация и написание текста обзора, редакционная и научная правка.

Назаренко М.С. – создание основной концепции, редакционная и научная правка.

Все авторы ознакомлены со статьей и согласны с ее опубликованием.

Information on author contributions

Kucher A.N. – data collection and systematization, writing the manuscript, editorial and scientific editing.

Nazarenko M.S. – contribution to the research design, editorial and scientific editing.

All authors are familiar with the manuscript and agree with its publication.

Сведения об авторах

Кучер Аксана Николаевна, д-р биол. наук, профессор, ведущий научный сотрудник, лаборатория популяционной генетики, Научно-исследовательский институт медицинской генетики, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук. ORCID 0000-0003-3824-3641.

E-mail: aksana.kucher@medgenetics.ru.

Назаренко Мария Сергеевна, д-р мед. наук, профессор, руководитель лаборатории популяционной генетики, Научно-исследовательский институт медицинской генетики, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук. ORCID 0000-0002-0673-4094.

E-mail: maria.nazarenko@medgenetics.ru.

Information about the authors

Aksana N. Kucher, Dr. Sci. (Biol.), Professor, Leading Research Scientist, Laboratory of Population Genetics, Research Institute of Medical Genetics, Tomsk National Research Medical Center. ORCID 0000-0003-3824-3641.

E-mail: aksana.kucher@medgenetics.ru.

Maria S. Nazarenko, Dr. Sci (Med), Professor, Head, Laboratory of Population Genetics, Scientific Research Institute for Medical Genetic, Tomsk National Research Medical Center. ORCID 0000-0002-0673-4094.

E-mail: maria.nazarenko@medgenetics.ru.

✉ **Maria S. Nazarenko**, e-mail: maria.nazarenko@medgenetics.ru.

Received October 25, 2022

✉ **Назаренко Мария Сергеевна**, e-mail: maria.nazarenko@medgenetics.ru.

Поступила 25.10.2022

<https://doi.org/10.29001/2073-8552-2023-38-2-44-50>

УДК 616.12-008.313.2:616.125.2-089:615.846.7]-06:616.329-007.253-073.65

Интраоперационный мониторинг температуры внутри пищевода во время радиочастотной абляции задней стенки левого предсердия при фибрилляции предсердий (обзор литературы)

М.В. Яшков¹, Е.А. Артюхина¹, И.А. Таймасова¹, Е.В. Дедух¹, В.А. Васковский¹, Н.М. Кузнецов¹, А.Ш. Ревিশвили¹, А.Ю. Попов², В.А. Васин²

¹ Национальный медицинский исследовательский центр хирургии имени А.В. Вишневского Министерства здравоохранения Российской Федерации, 117997, Российская Федерация, Москва, ул. Большая Серпуховская, 27

² АО «Медитек», 105118, Российская Федерация, Москва, ул. Буракова, 6, стр. 2

Аннотация

На сегодняшний день катетерная радиочастотная абляция (РЧА) стала стандартным методом лечения пациентов с фибрилляцией предсердий (ФП). В ходе РЧА выполняются дополнительные линейные воздействия по задней стенке левого предсердия, что может вызвать повреждение пищевода. В статье рассматриваются внедренные в практику методы предотвращения повреждения пищевода в ходе радиочастотной абляции, выделены плюсы и минусы методик.

Ключевые слова: внутрипищеводный датчик, внутрипищеводная температура, радиочастотная абляция, пищеводная фистула, фибрилляция предсердий.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Прозрачность финансовой деятельности: источник финансирования научного исследования – бюджетное финансирование.

Для цитирования: Яшков М.В., Артюхина Е.А., Таймасова И.А., Дедух Е.В., Васковский В.А., Кузнецов Н.М., Ревিশвили А.Ш., Попов А.Ю., Васин В.А. Интраоперационный мониторинг температуры внутри пищевода во время радиочастотной абляции задней стенки левого предсердия при фибрилляции предсердий (обзор литературы). *Сибирский журнал клинической и экспериментальной медицины*. 2023;38(2):44–50. <https://doi.org/10.29001/2073-8552-2023-38-2-44-50>.

Intraoperative monitoring of intraesophageal temperature during radiofrequency ablation of the posterior wall of the left atrium in atrial fibrillation (literature review)

Maxim V. Yashkov¹, Elena A. Artyukhina¹, Irina A. Taymasova¹, Elizaveta V. Dedukh¹, Valentin A. Vaskovskiy¹, Nikita M. Kuznetsov¹, Amiran Sh. Revishvili¹, Alexander Yu. Popov², Vyacheslav A. Vasin²

¹ Federal State Budgetary Institution “National Medical Research Center of Surgery named after A. Vishnevsky” of the Ministry of Health of the Russian Federation, 27, Bolshaya Serpukhovskaya str., Moscow, 117997, Russian Federation

² Joint Stock Company “Meditek”, 6, Burakova str., build. 2, Moscow, 105118, Russian Federation

Abstract

Currently catheter radiofrequency ablation (RFA) has become the standard treatment for patients with atrial fibrillation (AF). During RFA, additional linear lesions are performed along the posterior wall of the left atrium, which can cause damage to the

✉ Яшков Максим Валерьевич, e-mail: y.maksim541@gmail.com

esophagus. The manuscript considers the methods introduced into practice to prevent damage to the esophagus during RFA, the pros and cons of the techniques.

Keywords:	intraesophageal sensor, intraesophageal temperature, radiofrequency ablation, esophageal fistula, atrial fibrillation.
Conflict of interest:	the authors do not declare a conflict of interest.
Financial disclosure:	the source of funding for research is budget funding.
For citation:	Yashkov M.V., Artyukhina E.A., Taymasova I.A., Dedukh E.V., Vaskovskiy V.A., Kuznetsov N.M., Revishvili A.Sh., Popov A.Yu., Vasin V.A. Intraoperative monitoring of intraesophageal temperature during radiofrequency ablation of the posterior wall of the left atrium in atrial fibrillation (literature review). <i>The Siberian Journal of Clinical and Experimental Medicine</i> . 2023;38(2):44–50. https://doi.org/10.29001/2073-8552-2023-38-2-44-50 .

Введение

На сегодняшний день катетерная радиочастотная абляция (РЧА) стала стандартным методом лечения пациентов с фибрилляцией предсердий (ФП) [1]. Стратегии абляции при ФП направлены в первую очередь на электрическую изоляцию предполагаемого источника аритмии – муфты легочных вен (ЛВ) [2]. С течением времени стратегия катетерного лечения ФП претерпевала ряд изменений, от изначальной остиальной изоляции до широкой антральной абляции, что позволило уменьшить риск развития стеноза ЛВ [3]. За последние годы было показано, что в поддержании и инициации ФП могут участвовать также участки, расположенные вне устьев ЛВ. В таких случаях в ходе РЧА выполняются дополнительные линейные воздействия по задней стенке левого предсердия (ЛП) под контролем систем электроанатомического картирования [4].

Несмотря на применение орошаемых электродов и использование датчиков давления «катетер-ткань», имеется высокий риск развития такого осложнения, как предсердно-пищеводный свищ (ППС), частота развития которого составляет 0,04%, а летальность доходит до 71% [5]. Это связано с тем, что пищевод непосредственно прилегает к задней стенке ЛП. Кроме того, клинический спектр повреждения пищевода помимо образования ППС может включать в себя нарушение моторики пищевода и желудка, гастроэзофагеальный рефлюкс [6].

Методы предотвращения повреждения пищевода в ходе радиочастотной абляции задней стенки левого предсердия

Низкая частота возникновения ППС (1%) была впервые описана во время операции на открытом сердце [7]. У пациентов, перенесших катетерную РЧА ФП, зарегистрированная частота этого осложнения составляет около 0,01% [8]. Однако этот процент может быть недооценен. С. Рарроне и соавт. сообщили о 2 случаях ППС [9]. Один из пациентов умер, второй выжил после операции. M.I. Scanavacca и соавт. описали случай ППС после абляции 8-мм катетером с максимальной мощностью 60 Вт и максимальной температурой 55 °C [10, 11]. Как правило, клиническая картина фистулы проявляется поздно после процедуры (в течение 2 нед.), а симптомы обычно неспецифичны, включают лихорадку, неврологические нарушения, желудочно-кишечное кровотечение и сепсис [12].

Бессимптомный ранее существовавший или недавно развившийся кислотный рефлюкс часто встречается у пациентов, перенесших РЧА по поводу лечения ФП. По-

вреждение нейронов блуждающего нерва нижнего отдела пищевода путем кондуктивного нагревания является возможным механизмом, приводящим к развитию гастроэзофагеального рефлюкса. Возможно, что такие факторы, как кислотный рефлюкс в процессе заживления поражения, приводят к прогрессированию язвы пищевода в ППС [13].

Механизм повреждения пищевода до конца не известен. Термическое повреждение, по-видимому, является наиболее вероятной причиной (с образованием области некроза, окруженной воспалительными клетками), хотя также рассматривается ишемический механизм [14].

Одним из возможных механизмов термического поражения пищевода в ходе РЧА является сниженная моторика и недостаточное глотание во время общей анестезии. Это может привести к абляции в одном и том же месте в проекции пищевода на протяжении всего периода операции. С другой стороны, при седации боль, вызванная РЧА, может вызвать активную перистальтику и глотание, что приводит к охлаждению и прерыванию передачи термического воздействия на стенку пищевода [15].

Исходя из изложенного выше, перед исследователями встал вопрос о способах предотвращения термического повреждения пищевода.

На сегодняшний день существует несколько стратегий, помогающих предотвратить или уменьшить повреждение пищевода во время абляции ФП.

Анатомическая визуализация пищевода в ходе абляции

Так, ряд авторов для снижения осложнений, связанных с повреждением пищевода в ходе РЧА задней стенки ЛП, определяли анатомическое отношение пищевода к задней части ЛП с помощью бариевой взвеси, которая вводилась в ходе РЧА (рис. 1) [16].

Другие исследователи для понимания анатомического расположения пищевода применяли метод визуализации электрода системами инвазивного электроанатомического картирования (рис. 2) [17]. Для этого внутрь пищевода вводился диагностический электрод. В области расположения пищевода авторы уменьшали мощность и температуру в ходе абляции.

Получил большое распространение метод компьютерно-томографического (КТ) исследования для оценки положения и степени прилегания пищевода к задней стенке ЛП. Перед КТ для лучшей визуализации в пищевод через нос вводили желудочный зонд. Далее данные КТ загружали в трехмерную электроанатомическую систему, оснащенную модулем интеграции изображений [18].

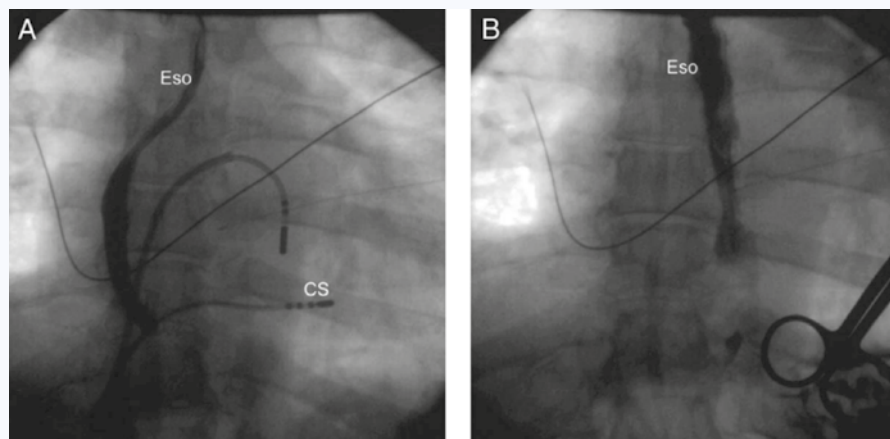


Рис. 1. Флюороскопическая визуализация пищевода посредством введения бариевой взвеси. Положение пищевода (Eso) до (А) и после (В) аблации в переднезадней проекции. CS – электрод в коронарном синусе (переведено согласно Е. Good и соавт. [16]).
Fig. 1. Fluoroscopic visualization of the esophagus by administration of a barium suspension. The position of the esophagus (Eso) before (A) and after (B) ablation in the anteroposterior view. CS – electrode in the coronary sinus (E. Good et al. [16]).

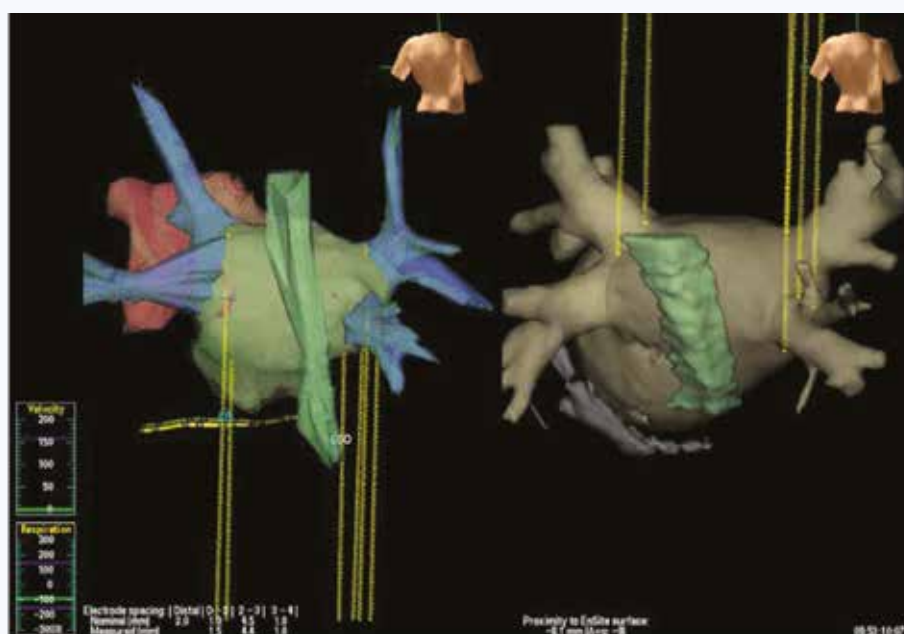


Рис. 2. Изображение трехмерной реконструкции (вид сзади), созданное с помощью системы электроанатомического картирования (слева) и компьютерной томографии (справа). Пищевод окрашен в зеленый цвет, желтые линии обозначают опорные точки, используемые в качестве референта для выполнения слияния изображения электроанатомической модели и компьютерно-томографического изображения (переведено согласно F.A. Scazzuso и соавт. [17]).
Fig. 2. Image of a 3D reconstruction (posterior view) created with an electroanatomical mapping system (left) and computed tomography (right). The esophagus is colored green, the yellow lines indicate the reference points used as a reference to perform the fusion of the electroanatomical model image and the CT image (F.A. Scazzuso et al. [17]).

Однако КТ не позволяет измерять толщину стенки менее 0,5 мм. Кроме того, КТ, как и применение в ходе интервенционного вмешательства бариевой взвеси, дает статическую картину пищевода и не позволяет оценить возможность движения пищевода во время процедуры.

Другими исследователями были предложены техники отклонения пищевода в сторону в ходе РЧА.

Изменение положения пищевода в ходе аблации

Так, J.S. Koruth и соавт. интраоперационно вводили в пищевод орогастральный зонд и 20–30 мл перорального контрастного вещества сульфата бария. Далее устанавли-

вался гибкий торакальный катетер из ПВХ, а за ним вводился алюминиевый интубационный стилет в пластиковом корпусе, которым и производились манипуляции с целью отклонения пищевода в ходе РЧА (рис 3.) [19].

J.C.P. Mateos и соавт. для смещения пищевода и предотвращения повышения температуры внутри просвета пищевода применяли датчик чреспищеводной эхокардиографии. Авторы показали, что в большинстве случаев смещения пищевода было достаточно для безопасного выполнения РЧА на задней стенке ЛП. Данный метод стал удобной альтернативой для снижения риска атриоэзофагеальной фистулы [20].

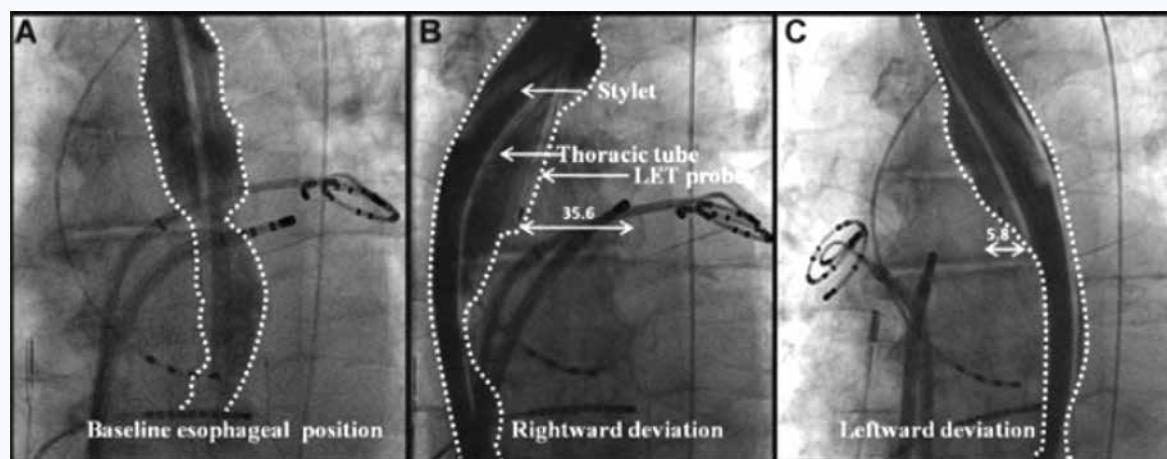


Рис. 3. А – визуализация пищевода посредством введения бариевой взвеси, используемая для определения изначального положения. В и С демонстрируют степень бокового отклонения вправо и влево (35,6 и 5,8 мм соответственно). В – циркулярный диагностический катетер и абляционный катетер в левой верхней вене. С – циркулярный диагностический катетер и абляционный катетер в правой верхней вене. Baseline esophageal position – исходное положение пищевода. rightward deviation – отклонение пищевода вправо, leftward deviation – отклонение пищевода влево, styler – стилет, для механического перемещения пищевода; Thoracic tube – торакальный катетер, LET probe – люминальный пищево́дный температурный зонд (переведено согласно J.S. Koruth и соавт. [19]).

Fig. 3. A – Esophagus visualization by injection of barium suspension used to determine the initial position. B and C show the degree of lateral deflection to the right and left (35.6 and 5.8 mm), respectively. B – circular diagnostic catheter and ablation catheter in the left upper vein. C – circular diagnostic catheter and ablation catheter in the right upper vein. Baseline esophageal position – the initial position of the esophagus. Rightward deviation – deviation of the esophagus to the right; Leftward deviation – deviation of the esophagus to the left, styler – styler, for mechanical movement of the esophagus. Thoracic tube – thoracic catheter, LET probe – luminal esophageal temperature probe (J.S. Koruth et al. [19]).

Другие исследователи с целью профилактики развития возможных предсердно-пищеводных фистул рекомендуют применять альтернативные источники энергии, уменьшать и контролировать время длительности абляции при выполнении воздействий на заднюю стенку ЛП [21, 22].

В ряде случаев для определения положения пищевода применялся метод внутрисердечной эхокардиографии [23].

Охлаждение пищевода в ходе абляции

Группой исследователей был предложен метод, основанный на введении водно-солевой охлажденной жидкости, который подавался болюсно во время РЧА задней стенки ЛП, с целью охлаждения пищевода. Охлаждение пищевода происходило тогда и только тогда, когда люминальная температура пищевода превышала 0,5 °C [24].

В другом пилотном исследовании с целью предотвращения термического поражения пищевода ряду пациентов вводился эзофагальный катетер для охлаждения EnsoETM, а в группе контроля данный датчик не применялся. Данное устройство обеспечивает замкнутый поток воды через многоканальную цилиндрическую силиконовую трубку, размещенную в пищеводе. Устройство было подключено к блоку теплообмена, который обеспечивает большой объем потока дистиллированной воды с регулируемой температурой со скоростью 136 л/ч. Непосредственно перед абляцией охлаждающую жидкость устанавливали на 4 °C, и эта температура поддерживалась в ходе абляции задней стенки ЛП. Температуру тела пациента контролировали с помощью ректального датчика температуры. Авторы пришли к выводу, что степень повреждения пищевода была менее серьезной при использовании устройства для охлаждения пищевода, чем при периодическом ручном закапывании ледяной воды, снижения эффективности абляции не наблюдалось [25].

Оценка температуры внутри пищевода в ходе абляции

Измерение люминальной температуры пищевода во время абляции ЛП является наиболее распространенным способом избегания термического повреждения.

Так, в практике для защиты пищевода от возможных повреждений ряд авторов применяли стационарный датчик температуры пищевода с одной термопарой, что вызвало задержку в обнаружении повышения температуры и ограничивало обнаружение повышения температуры в местах, удаленных от термопары (рис. 4) [26]. Другие исследователи говорят о необходимости применения многоканального температурного пищевода катетера (ТПК) при выполнении линейных воздействий по задней стенке ЛП [27].

В крупном метаанализе были оценены данные 411 пациентов ($n = 235$ в группе мониторинга ТПК; $n = 176$ в группе мониторинга без ТПК). В группе мониторинга ТПК был 21 (8,9%) пациент с термическим повреждением пищевода, 12 (6,8%) пациентов в группе наблюдения без ТПК. Объединенное отношение шансов составило 0,66 (0,23–1,89), что указывает на отсутствие статистически значимых различий между двумя группами в отношении повреждения пищевода. Однако авторы отмечают, что из-за небольшого размера выборки и нерандомизированного характера испытаний наблюдалась неоднородность результатов среди испытаний. Роль мониторинга температуры пищевода в снижении риска термических поражений пищевода во время изоляции ЛВ по поводу ФП не установлена. Необходимы дополнительные исследования, включая рандомизированные контролируемые испытания, чтобы оценить его истинное влияние [29]. Ряд других авторов продемонстрировали, что применение ТПК не уменьшает количество ППС и подчеркнули необходимость поиска предикторов и индикаторов возникновения ППС [30].

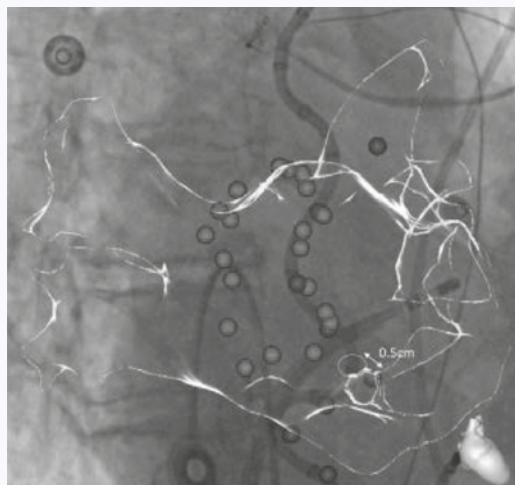


Рис. 4. Интеграция электроанатомической карты левого предсердия, включая маркеры поражения и маркеры внутрипищеводного датчика температуры (переведено согласно C.R. Barbhaiya и соавт. [28])
Fig. 4. Integration of the electroanatomical map of the left atrium, including markers of lesion and the intraesophageal temperature sensor (C.R. Barbhaiya et al. [28])

Однако авторы приходят к общему мнению, что нагревание стенки пищевода во время РЧА может быть косвенно выявлено путем мониторинга температуры в просвете пищевода, Флюороскопическая оценка бли-

зости кончика катетера к пищеводу может ввести в заблуждение, а мониторинг в режиме реального времени температуры в просвете пищевода в сочетании с рентгеноскопической визуализацией может повысить способность хирурга в определении потенциального РЧ-индуцированного нагревания пищевода. Пока нет данных о взаимосвязи между внутриспросветной температурой пищевода, пристеночной температурой пищевода и повреждением пищевода у пациентов в ходе лечения ФП. У пациентов, перенесших катетерную абляцию по поводу ФП, мониторинг температуры в просвете пищевода потенциально может дать полезную информацию для выбора стратегии абляции [31]. Также авторы отмечают, что расстояние между активным ТПК и пищеводом является наиболее важным анатомическим фактором в прогнозировании повышения температуры пищевода. Мониторинг температуры пищевода с помощью ТПК может быть альтернативным подходом для безопасной РЧА, однако результаты показывают, что при малых расстояниях между электродом и пищеводом существует риск недооценки повышения температуры [32].

Заключение

По данным мировой литературы, применение температурного пищеводного катетера в ходе РЧА задней стенки ЛП потенциально может дать полезную информацию для выбора стратегии и параметров абляции. Однако требуется дальнейшее исследование в данном направлении.

Литература / References

- Calkins H., Hindricks G., Cappato R., Kim Y.H., Saad E.B., Aguinaga L. et al. 2017 HRS/EHRA/ECAS/APHRS/SOLAECE expert consensus statement on catheter and surgical ablation of atrial fibrillation. *Europace*. 2018;20(1):e1–e160. DOI: 10.1093/europace/eux274.
- Haissaguerre M., Jaïs P., Shah D. C., Takahashi A., Hocini M., Quiniou, G. et al. 1998 Spontaneous initiation of atrial fibrillation by ectopic beats originating in the pulmonary veins. *New England Journal of Medicine*. 1998;339(10): 659–666. DOI: 10.1056/NEJM199809033391003.
- Oral H., Scharf C., Chugh A., Hall B., Cheung P., Good E. et al. Catheter ablation for paroxysmal atrial fibrillation: segmental pulmonary vein ostial ablation versus left atrial ablation. *Circulation*. 2003; 108(19):2355–60. DOI: 10.1161/01.CIR.0000095796.45180.88.
- Ernst S., Ouyang F., Löber F., Antz M., Kuck K. H. Catheter-induced linear lesions in the left atrium in patients with atrial fibrillation: An electroanatomic study. *Journal of the American College of Cardiology*. 2003;42(7):1271–1282. DOI: 10.1016/S0735-1097(03)00940-9.
- Cappato R., Calkins H., Chen S. A., Davies W., Iesaka, Y., Kalman J. et al. Updated worldwide survey on the methods, efficacy, and safety of catheter ablation for human atrial fibrillation. *Circulation: Arrhythmia and Electrophysiology*. 2010;3(1):32–38. DOI: 10.1161/CIRCEP.109.859116.
- Koruth J. S., Reddy V. Y., Miller M. A., Patel K. K., Coffey J. O., Fischer A. et al. Mechanical esophageal displacement during catheter ablation for atrial fibrillation. *Journal of Cardiovascular Electrophysiology*. 2012;23(2):147–154. DOI: 10.1111/j.1540-8167.2011.02162.x.
- Gillinov A. M., Pettersson G., Rice T. W. Esophageal injury during radiofrequency ablation for atrial fibrillation. *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*. 2001;122(6):1239–1240. DOI: 10.1067/mtc.2001.118041.
- Doll N., Borger M.A., Fabricius A., Stephan S., Gummert J., Mohr F.W. et al. Esophageal perforation during left atrial radiofrequency ablation: is the risk too high? *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*. 2003;125(4):836–842. DOI: 10.1067/mtc.2003.165.
- Pappone C., Oral H., Santinelli V., Vicedomini G., Lang C.C., Manguso F. et al. Atrio-esophageal fistula as a complication of percutaneous transcatheter ablation of atrial fibrillation. *Circulation*. 2004;109(22): 2724–2726. DOI: 10.1161/01.CIR.0000131866.44650.46.
- Scanavacca M.I., D'ávila A., Parga J., Sosa E. Left atrial–esophageal fistula following radiofrequency catheter ablation of atrial fibrillation. *Journal of Cardiovascular Electrophysiology*. 2004;15(8):960–962. DOI: 10.1046/j.1540-8167.2004.04083.x.
- Cummings J.E., Schweikert R.A., Saliba W.I., Burkhardt J.D., Kiliklaslan F., Saad E. et al. Brief communication: atrial–esophageal fistulas after radiofrequency ablation. *Annals of Internal Medicine*. 2006;144(8):572–574. DOI: 10.7326/0003-4819-144-8-200604180-00007.
- Nakagawa H., Yokohama K., Seres K.A. Improving the safety of catheter ablation of atrial fibrillation: prevention of left atrial–esophageal fistula (abstr.). *Atrial Fibrillation: Mechanisms and New Directions in Therapy*. 13th Annual Boston Symposium on Atrial Fibrillation; 2008; January 17–19. URL: <https://a-fib.com/boston-af-symposium-2008/> (06.06.2022).
- Gillinov A.M., Pettersson G., Rice T.W. Esophageal injury during radiofrequency ablation for atrial fibrillation. *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*. 2001;122(6):1239–1240. DOI: doi.org/10.1067/mtc.2001.118041.
- Di Biase L., Saenz L.C., Burkhardt D.J., Vacca M., Elayi C.S., Barrett C.D. et al. Esophageal capsule endoscopy after radiofrequency catheter ablation for atrial fibrillation: documented higher risk of luminal esophageal damage with general anesthesia as compared with conscious sedation. *Circulation: Arrhythmia and Electrophysiology*. 2009;2(2):108–112. DOI: 10.1161/CIRCEP.108.815266.
- Kennedy R., Good E., Oral H., Huebner E., Bogun F., Pelosi F. et al. Temporal stability of the location of the esophagus in patients undergoing a repeat left atrial ablation procedure for atrial fibrillation or flutter. *Journal of Cardiovascular Electrophysiology*. 2008;19(4):351–355. DOI: 10.1111/j.1540-8167.2007.01051.x.
- Good E., Oral H., Lemola K., Han J., Tamirisa K., Igic P. et al. Movement of the esophagus during left atrial catheter ablation for atrial fibrillation. *Journal of the American College of Cardiology*. 2005;46(11):2107–2110. DOI: 10.1016/j.jacc.2005.08.042.
- Scazzuso F.A., Rivera S.H., Albina G., de la Paz Ricapito M., Gómez L.A., Sanmartino V. et al. Three-dimensional esophagus reconstruction and monitoring during ablation of atrial fibrillation: combination of two imaging techniques. *International Journal of Cardiology*. 2013;168(3):2364–2368. DOI: 10.1016/j.ijcard.2013.01.026.
- Kobza R., Schoenenberger A. W., Erne P. Esophagus imaging for catheter ablation of atrial fibrillation: comparison of two methods with showing of esophageal movement. *Journal of Interventional Cardiac Electrophysiology*. 2009;26(3):159–164. DOI: 10.1007/s10840-009-9434-3.

19. Koruth J.S., Reddy V.Y., Miller M.A., Patel K.K., Coffey J.O., Fischer A. et al. Mechanical esophageal displacement during catheter ablation for atrial fibrillation. *Journal of Cardiovascular Electrophysiology*. 2012;23(2): 147–154. DOI: 10.1111/j.1540-8167.2011.02162.x.
20. Mateos J.C.P., Mateos E.I.P., Peña T.G.S., Lobo T.J., Mateos J.C.P., Vargas R.N.A. et al. Simplified method for esophagus protection during radiofrequency catheter ablation of atrial fibrillation-prospective study of 704 cases. *Brazilian Journal of Cardiovascular Surgery*. 2015;30:139–147. DOI: 10.5935/1678-9741.20150009.
21. Bahnson T.D. Strategies to minimize the risk of esophageal injury during catheter ablation for atrial fibrillation. *Pacing and Clinical Electrophysiology*. 2009;32(2): 248–260. DOI: 10.1111/j.1540-8159.2008.02210.x.
22. Martinek M., Bencsik G., Aichinger J., Hassanein S., Schoeffl R., Kuchinka P. et al. Esophageal damage during radiofrequency ablation of atrial fibrillation: impact of energy settings, lesion sets, and esophageal visualization. *Journal of Cardiovascular Electrophysiology*. 2009;20(7):726–733. DOI: 10.1111/j.1540-8167.2008.01426.x.
23. Di Biase L., Saenz L. C., Burkhardt D. J., Vacca M., Elayi C. S., Barrett C. D. et al. Esophageal capsule endoscopy after radiofrequency catheter ablation for atrial fibrillation: documented higher risk of luminal esophageal damage with general anesthesia as compared with conscious sedation. *Circulation: Arrhythmia and Electrophysiology*. 2009;2(2):108–112. DOI: 10.1161/CIRCEP.108.815266.
24. John J., Garg L., Orosey M., Desai T., Haines D. E. et al. The effect of esophageal cooling on esophageal injury during radiofrequency catheter ablation of atrial fibrillation. *Journal of Interventional Cardiac Electrophysiology*. 2020;58(1):43–50. DOI: 10.1007/s10840-019-00566-3.
25. Clark B., Alvi N., Hanks J., Suprenant B. A pilot study of an esophageal cooling device during radiofrequency ablation for atrial fibrillation. *medRxiv*. 2020. DOI: 10.1101/2020.01.27.20019026.
26. Khoshknab M., Kuo L., Zghaib T., Arkles J., Santangeli P., Marchlinski F.E. et al. Esophageal luminal temperature rise during atrial fibrillation ablation is associated with lower radiofrequency electrode distance and baseline impedance. *Journal of Cardiovascular Electrophysiology*. 2021;32(7):1857–1864. DOI: 10.1111/jce.15097.
27. Meininghaus D.G., Blembel K., Wanek C., Kruells-Muench J., Ernst H., Kleemann T. et al. Temperature monitoring and temperature-driven irrigated radiofrequency energy titration do not prevent thermally induced esophageal lesions in pulmonary vein isolation: A randomized study controlled by esophagoscopy before and after catheter ablation. *Heart Rhythm*. 2021;18(6): 926–934. DOI: 10.1016/j.hrthm.2021.02.003.
28. Barbhuiya C.R., Kogan E.V., Jankelson L., Knotts R.J., Spinelli M., Bernstein S. et al. Esophageal temperature dynamics during high-power short-duration posterior wall ablation. *Heart Rhythm*. 2020;17(5):721–727. DOI: 10.1016/j.hrthm.2020.01.014.
29. Ha F.J., Han H.C., Sanders P., Teh A.W., O'Donnell D., Farouque O. et al. Prevalence and prevention of esophageal injury during atrial fibrillation ablation: a systematic review and meta-analysis. *EP Europace*. 2019;21(1):80–90. DOI: 10.1093/europace/euy121.
30. Meininghaus D.G., Blembel K., Wanek C., Kruells-Muench J., Ernst H., Kleemann T. et al. Temperature monitoring and temperature-driven irrigated radiofrequency energy titration do not prevent thermally induced esophageal lesions in pulmonary vein isolation: A randomized study controlled by esophagoscopy before and after catheter ablation. *Heart Rhythm*. 2021;18(6):926–934. DOI: 10.1016/j.hrthm.2021.02.003.
31. Leung L.W., Akhtar Z., Sheppard M.N., Louis-Auguste J., Hayat J., Gallagher M.M. Preventing esophageal complications from atrial fibrillation ablation: A review. *Heart Rhythm*. 2021;2(6 Part A):651–664. DOI: 10.1016/j.hroo.2021.09.004.
32. Hornero F., Berjano E.J. Esophageal temperature during radiofrequency-catheter ablation of left atrium: A three-dimensional computer modeling study. *Journal of Cardiovascular Electrophysiology*. 2006;17(4):405–410. DOI: 10.1111/j.1540-8167.2006.00404.x.

Информация о вкладе авторов

Артюхина Е.А., Ревизишвили А.Ш. – концепция и дизайн.
 Артюхина Е.А., Яшков М.В., Дедух Е.В., Таймасова И.А., Васковский В.А., Кузнецов Н.М. – сбор и анализ данных.
 Артюхина Е.А., Яшков М.В. – написание статьи.
 Попов А.Ю., Васин В.А. – анализ и интерпретация данных.
 Артюхина Е.А., Ревизишвили А.Ш. – формирование выборки пациентов, выполнение хирургического вмешательства.
 Артюхина Е.А., Яшков М.В., Ревизишвили А.Ш. – исправление статьи.
 Артюхина Е.А., Яшков М.В., Дедух Е.В., Таймасова И.А., Ревизишвили А.Ш. – утверждение окончательного варианта статьи.

Information on author contributions:

Artyukhina E.A., Revishvili A.Sh. – concept and design.
 Artyukhina E.A., Yashkov M.V., Dedukh E.V., Taimasova I.A., Vaskovsky V.A., Kuznetsov N.M. – data collection and analysis.
 Artyukhina E.A., Yashkov M.V. – writing a manuscript.
 Popov A.Yu., Vasin V.A. – data analysis and interpretation.
 Artyukhina E.A., Revishvili A.Sh. – formation of a sample of patients, a surgical intervention performance.
 Artyukhina E.A., Yashkov M.V., Revishvili A.Sh. – manuscript editing.
 Artyukhina E.A., Yashkov M.V., Dedukh E.V., Taimasova I.A., Revishvili A.Sh. – approval of the final version of the article.

Сведения об авторах

Яшков Максим Валерьевич, врач сердечно-сосудистый хирург, Национальный медицинский исследовательский центр хирургии имени А.В. Вишневского Министерства здравоохранения Российской Федерации. ORCID 0000-0003-3997-8252.

E-mail: y.maksim541@gmail.com.

Артюхина Елена Александровна, д-р мед. наук, заведующий отделением электрофизиологических рентгенэндоваскулярных методов диагностики и лечения аритмий, Национальный медицинский исследовательский центр хирургии имени А.В. Вишневского Министерства здравоохранения Российской Федерации. ORCID 0000-0001-7065-0250.

E-mail: artelena.71@mail.ru.

Васковский Валентин Анатольевич, канд. мед. наук, рентгенэндоваскулярный хирург, Национальный медицинский исследовательский центр хирургии имени А.В. Вишневского Министерства здравоохранения Российской Федерации. ORCID 0000-0003-3126-7106.

E-mail: vaskov03@mail.ru.

Дедух Елизавета Викторовна, врач сердечно-сосудистый хирург, Национальный медицинский исследовательский центр хирургии имени А.В. Вишневского Министерства здравоохранения Российской Федерации. ORCID 0000-0002-4799-7456.

E-mail: dedukh.elizaveta@mail.ru.

Information about the authors

Maxim V. Yashkov, Cardiovascular Surgeon, Federal State Budgetary Institution "National Medical Research Center of Surgery named after A. Vishnevsky" of the Ministry of Health of the Russian Federation. ORCID 0000-0003-3997-8252.

E-mail: y.maksim541@gmail.com.

Elena A. Artyukhina, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of Department of Electrophysiological and Endovascular Methods for the Diagnosis and Treatment of Arrhythmias, Federal State Budgetary Institution "National Medical Research Center of Surgery named after A. Vishnevsky" of the Ministry of Health of the Russian Federation. ORCID 0000-0001-7065-0250.

E-mail: artelena.71@mail.ru.

Valentin A. Vaskovskiy, Cand. Sci. (Med.), Endovascular Surgeon, Federal State Budgetary Institution "National Medical Research Center of Surgery named after A. Vishnevsky" of the Ministry of Health of the Russian Federation. ORCID 0000-0003-3126-7106.

E-mail: vaskov03@mail.ru.

Elizaveta V. Dedukh, Cardiovascular Surgeon, Federal State Budgetary Institution "National Medical Research Center of Surgery named after A. Vishnevsky" of the Ministry of Health of the Russian Federation. ORCID 0000-0002-4799-7456.

E-mail: dedukh.elizaveta@mail.ru.



Таймасова Ирина Азатовна, врач сердечно-сосудистый хирург, Национальный медицинский исследовательский центр хирургии имени А.В. Вишневского Министерства здравоохранения Российской Федерации. ORCID 0000-0002-9280-9063.

E-mail: irina-tame@yandex.ru.

Кузнецов Никита Михайлович, аспирант, Национальный медицинский исследовательский центр хирургии имени А.В. Вишневского Министерства здравоохранения Российской Федерации. ORCID 0000-0003-3503-3067.

E-mail: proverkaproverki@yandex.ru.

Ревивили Амиран Шотаевич, д-р мед. наук, профессор, академик РАН, директор Национального медицинского исследовательского центра хирургии имени А.В. Вишневского Министерства здравоохранения Российской Федерации. ORCID 0000-0003-1791-9163.

E-mail: artelena.71@mail.ru.

Попов Александр Юрьевич, заместитель директора по науке, АО «Медитек».

E-mail: popov@astrocard-meditek.ru.

Васин Вячеслав Александрович, инженер-разработчик, АО «Медитек».

E-mail: vasin@astrocard-meditek.ru.



Яшков Максим Валерьевич, e-mail: y.maksim541@gmail.com.

Irina A. Taymasova, Cardiovascular Surgeon, Federal State Budgetary Institution "National Medical Research Center of Surgery named after A. Vishnevsky" of the Ministry of Health of the Russian Federation. ORCID 0000-0002-9280-9063.

E-mail: irina-tame@yandex.ru.

Nikita M. Kuznetsov, Postgraduate Student in Cardiovascular Surgery, Federal State Budgetary Institution "National Medical Research Center of Surgery named after A. Vishnevsky" of the Ministry of Health of the Russian Federation. ORCID 0000-0003-3503-3067.

E-mail: proverkaproverki@yandex.ru.

Amiran Sh. Revishvili, Dr. Sci. (Med.), Professor, Academician of the Russian Academy of Sciences, Director, Federal State Budgetary Institution "National Medical Research Center of Surgery named after A. Vishnevsky" of the Ministry of Health of the Russian Federation. ORCID 0000-0003-1791-9163.

E-mail: artelena.71@mail.ru.

Alexander Yu. Popov, Cand. Sci. (Phys. & Math.), Deputy Director for Science, Joint Stock Company "Meditek".

E-mail: popov@astrocard-meditek.ru.

Vyacheslav A. Vasin, Development Engineer, Joint Stock Company "Meditek".

E-mail: vasin@astrocard-meditek.ru.



Maxim V. Yashkov, e-mail: y.maksim541@gmail.com.

Поступила 18.07.2022

Received July 18, 2022



<https://doi.org/10.29001/2073-8552-2023-38-2-51-56>
УДК 616.12-005.4-08:612.111.6

Роль эритропоэтина в регуляции толерантности сердца к действию ишемии и реперфузии

Г.З. Суфианова¹, А.Г. Шапкин¹, М.С. Хлесткина¹, А.В. Мухомедзянов²,
А.С. Горбунов², Л.Н. Маслов²

¹ Тюменский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации, 625023, Российская Федерация, Тюмень, ул. Одесская, 54

² Научно-исследовательский институт кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук, 634012, Российская Федерация, Томск, ул. Киевская, 111а

Аннотация

Острый инфаркт миокарда (ОИМ) является одной из главных причин смертности трудоспособного населения в России и населения экономически развитых стран. В последние годы смертность от ОИМ в США и Европе не снижается. Связано это с отсутствием высокоэффективных лекарственных средств для терапии ОИМ. Одним из перспективных препаратов для повышения выживаемости пациентов с ОИМ является эритропоэтин. Нами проведен поиск полнотекстовых публикаций в базе данных PubMed и на сайте журнала Nature. В исследованиях, выполненных на животных, было показано, что эритропоэтин (5000 Ед/кг) способен повысить толерантность сердца к ишемии и реперфузии за счет активации ряда киназ (ПКС, ERK1/2, Akt, JAK2, PI3K) и за счет инактивации киназы GSK-3β. Эритропоэтин препятствует постинфарктному ремоделированию сердца и усиливает процесс неоваскуляризации миокарда у крыс и собак. Эритропоэтин в используемых дозировках (в среднем около 1000 Ед/кг) не влияет на размер инфаркта у пациентов с ОИМ и не оказывает эффекта на постинфарктное ремоделирование сердца у человека. Причина подобного расхождения экспериментальных и клинических данных остается неясной. Возможно, что применение больших доз эритропоэтина или использование его аналогов, не влияющих на эритропоэз, сможет предупредить развитие постинфарктного ремоделирования сердца у человека.

Ключевые слова:	сердце, ишемия, реперфузия, эритропоэтин.
Конфликт интересов:	авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.
Прозрачность финансовой деятельности:	статья подготовлена при поддержке гранта РФФИ 18-415-700004. Раздел, посвященный роли киназ в кардиопротекторных эффектах эритропоэтина, оформлен в рамках гос. задания AAAA-A15-115120910024-0.
Для цитирования:	Суфианова Г.З., Шапкин А.Г., Хлесткина М.С., Мухомедзянов А.В., Горбунов А.С., Маслов Л.Н. Роль эритропоэтина в регуляции толерантности сердца к действию ишемии и реперфузии. <i>Сибирский журнал клинической и экспериментальной медицины</i> . 2023;38(2):51–56. https://doi.org/10.29001/2073-8552-2023-38-2-51-56 .

The role of erythropoietin in the regulation of cardiac tolerance to impact of ischemia and reperfusion

Galina Z. Sufianova¹, Andrei G. Shapkin¹, Maria S. Khlestkina¹,
Aleksandr V. Mukhomedzyanov², Aleksandr S. Gorbunov², Leonid N. Maslov²

¹ Tyumen State Medical University, 54, Odesskaya str., Tyumen, 625023, Russian Federation

² Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences, Tomsk, Russia, 111a, Kievskaya str., Tomsk, 634012, Russian Federation

✉ Суфианова Галина Зиновьевна, e-mail: sufarm@mail.ru.

Abstract

Acute myocardial infarction (AMI) is one of the main causes of mortality among the able-bodied population in Russia and the population of economically developed countries. In recent years, deaths from AMI in the USA and Europe have not decreased. This is due to the lack of highly effective drugs for the treatment of AMI. One of the promising drugs to improve the survival of patients with AMI is erythropoietin. We searched for full-text publications in the PubMed database and on the website of the journal Nature. In studies performed on animals, it was shown that erythropoietin (5000 U/kg) is able to increase cardiac tolerance to ischemia and reperfusion due to activation of a number of kinases (PKC, ERK1/2, Akt, JAK2, PI3K) and due to GSK-3 β kinase inactivation. Erythropoietin prevents post-infarction remodeling of the heart and enhances the process of myocardial neovascularization in rats and dogs. Erythropoietin in used doses (on the average 1000 U/kg) does not affect infarct size in patients with AMI and does not have an effect on post-infarction ventricular remodeling in humans. The reason for this discrepancy between experimental and clinical data remains unclear. It is possible that the use of large doses of erythropoietin or the use of its analogues that do not affect erythropoiesis can prevent the development of post-infarction cardiac remodeling in humans.

Keywords:	heart, ischemia, reperfusion, erythropoietin.
Conflict of interest:	the authors declare no apparent or potential conflicts of interest related to the publication of this article.
Financial disclosure:	this article was prepared with the support of a grant from the Russian Foundation of Basic Research 18-415-700004. The section on a role of kinases in the cardioprotective effects of erythropoietin is prepared within the framework of the state tasks AAAA-A15-115120910024-0.
For citation:	Sufianova G.Z., Shapkin A.G., Khlestkina M.S., Mukhomedyanov A.V., Gorbunov A.S., Maslov L.N. The role of erythropoietin in the regulation of cardiac tolerance to impact of ischemia and reperfusion. The role of microvascular obstruction. <i>The Siberian Journal of Clinical and Experimental Medicine</i> . 2023;38(2):51–56. https://doi.org/10.29001/2073-8552-2023-38-2-51-56 .

Введение

Несмотря на внедрение чрескожных коронарных вмешательств (ЧКВ), существенного снижения смертности при остром инфаркте миокарда (ОИМ) за последние годы достичь не удалось [1–3]. Недостаточная эффективность методов хирургической коррекции определяет актуальность создания новых высокоэффективных препаратов, способных снизить летальность у пациентов с ОИМ. Мы полагаем, что таким препаратом мог бы стать эритропоэтин и его аналоги. Как известно, эритропоэтин используют для лечения анемий [4].

История открытия и общая характеристика эритропоэтина

В 1906 г. физиологи P. Carnot и C. Deflandre [5], выполняя эксперименты на кроликах, выдвинули гипотезу о существовании эндогенного, циркулирующего в крови фактора, индуцирующего эритропоэз. Существование вещества, циркулирующего в крови и активирующего формирование эритроцитов в костном мозге, было подтверждено в более позднем исследовании, выполненном в 1943 г. [6]. Было показано, что этот гуморальный фактор поступает в кровоток из почек [7]. Установлено, что в почках синтезируется примерно 90% эритропоэтина, циркулирующего в крови [8]. В настоящее время эритропоэтин принято считать гормоном или цитокином [9, 10]. Удалось изолировать чистый эритропоэтин, установить его структуру [11, 12]. Установлено, что эритропоэтин- α – гликопротеин с молекулярной массой 31 кДа, состоящий, из 166 аминокислотных остатков [13, 14]. Структура гликопротеина включает в себя олигосахариды и сиаловые кислоты, которые защищают его от разрушения протеазами и увеличивают период его полужизни до 4–6 ч [13].

Рецептор эритропоэтина состоит из двух субъединиц, которые образуют рецептор EpoR2 в виде гомоди-

мера [13]. Связывание лиганда эритропоэтина изменяет конформационное строение рецептора, что приводит к аутофосфорилированию Jak2-киназы (Janus kinase 2), которые предварительно связаны с рецептором [13, 15]. Было установлено, что JAK2 увеличивает устойчивость сердца к ишемии/реперфузии (И/Р) [16]. Фосфорилирование EpoR2 приводит к активации нескольких сигнальных путей, включая фосфатидилинозитол-3-киназу (PI3K)/Akt, STAT5 (Сигнальный преобразователь и активатор транскрипции) и ERK1/2 (внеклеточно регулируемая киназа) [13]. Названные киназы формируют резистентность миокарда к И/Р [16]. В конечном итоге подавляется апоптоз клеток, ингибируется синтез провоспалительных цитокинов, усиливается регенерация поврежденных тканей. Рецепторы эритропоэтина были обнаружены на мембранах кардиомиоцитов, эндотелиоцитов и фибробластов [10, 13, 17–19]. Это подтверждает возможность кардиопротекции, обеспечиваемой эритропоэтином, который, стимулируя киназы PI3K, Akt и ERK1/2, может способствовать протекции клеток сердечной мышцы в условиях гипоксии и ишемии. Можно отметить, что гипоксия усиливает секрецию эритропоэтина и фактор, индуцируемый гипоксией 1 (HIF-1), является триггером для его синтеза [8, 20–22]. В целом, большинство экспериментальных исследований показывают, что эритропоэтин может иметь потенциал как кардиопротекторный агент в различных условиях, в том числе при ишемической болезни сердца [20, 21, 23, 24].

Экспериментальные данные о кардиопротекторном эффекте эритропоэтина

Эритропоэтин вызывает активацию (фосфорилирование) киназы ERK1/2 в ткани сердца [18, 25], которая участвует в пре- и посткондиционировании сердца [16, 26]. В эксперименте эритропоэтин ингибировал апоптоз кардиомиоцитов, способствовал восстановлению сократимости левого желудочка (ЛЖ) сердца после умеренной

ишемии (low-flow ischemia) во время возобновления коронарной перфузии [18].

В исследовании *in vivo* был показан инфаркт-лимитирующий эффект эритропоэтина (5000 ЕД/кг) при введении его крысам перед возобновлением коронарного кровотока после моделирования коронарной окклюзии [27]. Аналогичный эффект наблюдали при моделировании ишемии миокарда в условиях изолированного сердца [27]. Было показано, что кардиозащитный эффект эритропоэтина зависел от стимуляции киназ PI3K, JAK2 и протеинкиназы C (ПКС) [27–30]. Аналог эритропоэтина – дарбэпоэтин при моделировании И/Р также оказывал инфаркт-лимитирующий эффект [31]. Этот эффект зависел от фосфорилирования Akt-киназы и ERK1/2.

Кроме того, эритропоэтин вызывал инактивацию GSK-3 β (киназа гликогенсинтазы 3 β), которая участвует в И/Р повреждении сердца, поэтому ее инактивация повышает устойчивость сердца к И/Р [16, 28, 31]. Фосфорилирование/ингибирование митохондриального GSK-3 β во время И/Р является окончательным общим механизмом, опосредующим защиту миокарда [16, 31]. Фосфорилирование GSK-3 β подавляет открытие митохондриальной Ca 2+-зависимой поры (mitochondrial permeability transition pore, mPTP) путем связывания с транслоказой адениновых нуклеотидов (ANT) и тем самым снижает сродство ANT к циклофилу D. Ингибирование GSK-3 β также снижает транспорт адениновых нуклеотидов через наружную митохондриальную мембрану за счет уменьшения фосфорилирования вольтаж-зависимого анионного канала, что сохраняет АТФ, блокируя его потребление митохондриями, и предотвращает перегрузку митохондрий Ca 2+ и окислительный стресс [28, 29, 31].

Активация эритропоэтином Akt и PI3K была подтверждена в ряде исследований [15, 32–36]. Дополнительно, путем стимуляции PI3K, эритропоэтин демонстрировал противовоспалительный эффект [37]. Эритропоэтин не проявлял кардиопротекторного действия у крыс с инсулинозависимым сахарным диабетом, индуцированным инъекцией стрептозотцина [31]. Как у контрольных крыс, так и у животных с диабетом ингибитор GSK-3 β SB216763 повышал способность сердца противостоять И/Р [28].

Кролики с окклюзией коронарных артерий показали инфаркт-лимитирующий эффект при введении эритропоэтина в дозе 5000 ЕД/кг перед И/Р [38]. Также эритропоэтин подавлял апоптоз кардиомиоцитов при И/Р сердца. В опытах *in vitro* показано, что эритропоэтин ингибировал H₂O₂-индуцированный апоптоз клеток культуры кардиомиобластов (H9c2-клеток) [38]. Следовательно, эритропоэтин повышает устойчивость кардиомиоцитов к окислительному стрессу. Эритропоэтин способен предупреждать апоптоз и некроз кардиомиоцитов. Изолированные кардиомиоциты крыс подвергались воздействию длительной гипоксии, эритропоэтин супрессировал апоптоз кардиомиоцитов [9].

В другом исследовании, проведенном на крысах, эритропоэтин вводили в дозе 5000 ЕД/кг за 24 ч 30 мин до И/Р, а затем ежедневно в течение 7 дней после возобновления коронарной перфузии. Введение эритропоэтина предотвращало формирование патологического постинфарктного ремоделирования сердца у крыс [9]. В более поздней работе после введения эритропоэтина в дозе 5000 ЕД/кг за 2 ч до моделирования окклюзии коронарных артерий с последующей реперфузией наблюдался инфаркт-лимитирующий эффект данного препарата, улучшение сократительной способности сердца и ингибирование апоптоза кардиомиоцитов после реперфузии [39].

тирующий эффект данного препарата, улучшение сократительной способности сердца и ингибирование апоптоза кардиомиоцитов после реперфузии [39].

При введении эритропоэтина в дозе 3000 ЕД/кг перед моделированием инфаркта сердца и через 24 ч после перевязки коронарных артерий также отмечалось уменьшение размера инфаркта и апоптоза кардиомиоцитов [40]. Однако, по данным других исследований, курсовое введение эритропоэтина в дозе 5000 ЕД/кг не препятствовало постинфарктному ремоделированию сердца у крыс с постоянной окклюзией коронарных артерий [41].

На модели транзиторной ишемии миокарда дарбэпоэтин в дозе 1,5 мкг/кг при введении 1 раз в нед. оказывал инфаркт-лимитирующий эффект и в значительной мере уменьшал постинфарктное ремоделирование сердца, а также увеличивал плотность капилляров в миокарде [42]. В то же время дарбэпоэтин в дозе 0,75 мкг/кг увеличивал количество эритроцитов, но не влиял на постинфарктное ремоделирование сердца. Следовательно, дарбэпоэтин предупреждает постинфарктное ремоделирование сердца только в дозах, которые вызывают неоангиогенез.

Курсовое введение крысам 40 мкг/кг дарбэпоэтина (эквивалентно 8000 ЕД/кг эритропоэтина) индуцирует неоангиогенез в сердечной мышце после перманентной коронароокклюзии у подопытных животных [43, 44]. После перманентной коронароокклюзии (9 нед.) оценивали плотность капилляров в миокарде, гипертрофию кардиомиоцитов и гемодинамику сердца [43]. Дарбэпоэтин оказывал инфаркт-лимитирующий эффект и улучшал показатели гемодинамики. Улучшение параметров сократимости сердца выявлялось даже в случае введения этого препарата через 3 нед. после перманентной коронарной окклюзии. Улучшение сократительной функции сердца сопровождалось увеличением плотности капилляров в сердечной мышце.

Эритропоэтин в дозе 1000 ЕД/кг вводили внутривенно собакам с перманентной коронароокклюзией сразу после перевязки коронарной артерии, затем через 6 ч или через 7 дней после окклюзии [44]. Эритропоэтин способствовал уменьшению размера инфаркта. Через 4 нед. после коронароокклюзии миокардиальный кровоток и плотность капилляров были выше у животных, которым вводили эритропоэтин сразу после перевязки коронарной артерии, также улучшалась насосная функция сердца. Эритропоэтин не влиял на насосную функцию сердца, если его вводили через 7 дней после коронароокклюзии [44]. Авторы работы сделали вывод, что эритропоэтин оказывает инфаркт-лимитирующий эффект и усиливает неоваскуляризацию ишемизированного сердца даже без возобновления коронарной перфузии [44]. Эти данные, по мнению авторов работ [43, 44], указывают на то, что эритропоэтин и его аналоги могут предупреждать патологическое постинфарктное ремоделирование сердца и стимулировать неоангиогенез в миокарде даже без возобновления коронарного кровотока.

Эти данные демонстрируют, что эритропоэтин усиливает толерантность сердца к И/Р за счет ингибирования GSK-3 β и активации киназ. Эритропоэтин препятствует постинфарктному ремоделированию сердца и индуцирует неоангиогенез в ишемизированном миокарде даже без возобновления коронарной перфузии [43, 44].

Данные клинических исследований кардиопротекторных свойств эритропоэтина

В 2010 г. были опубликованы результаты клинического исследования, проведенного в слепом плацебо-контролируемом формате, включающего пациентов с ОИМ с elevation сегмента ST (ST-segment elevation myocardial infarction, STEMI) и ЧКВ. В исследовании пациентам вводился эритропоэтин внутривенно сразу после ЧКВ, через 24 и 48 ч после ЧКВ. Результаты исследования показали, что эритропоэтин, несмотря на обнадеживающие результаты экспериментальных исследований, не оказывает инфаркт-лимитирующего эффекта, не влияет на насосную функцию сердца и не снижает частоту неблагоприятных кардиоваскулярных событий в реальных клинических условиях [45].

Аналогичные результаты были получены в клинических исследованиях 2010 и 2011 гг. на группах, включавших 529 и 222 пациента [46, 47]. Было установлено, что эритропоэтин в дозе 60 000 ЕД, введенный через 3 или 4 ч после ЧКВ, не оказывает влияния на размер инфаркта миокарда и фракцию выброса ЛЖ. При этом, как было установлено во втором исследовании [47], у пожилых пациентов старше 70 лет эритропоэтин способствовал увеличению размера инфаркта, также отмечалось двукратное увеличение частоты неблагоприятных событий [47].

В другом исследовании было показано, что однократное введение высоких доз эритропоэтина (1000 ЕД/кг, эпозин β) сразу после успешной реперфузии у пациентов со STEMI не уменьшало размер инфаркта через 3 мес. наблюдения, однако наблюдалось транзитное благоприятное влияние на объем и функцию ЛЖ. Эритропоэтин снижал частоты возникновения микроваскулярной обструкции (МВО) [48]. При однократном введении эритропоэтина в дозе 33 000 ЕД у пациентов с STEMI и ЧКВ исследователи не обнаружили эффекта, который бы ограничивал инфаркт, но отметили уменьшение частоты желудочковых аритмий [49]. У пациентов с ОИМ и ЧКВ, которым внутривенно вводился эритропоэтин в дозе 12 000 ЕД перед ЧКВ, не обнаружили уменьшения размера инфаркта по данным МРТ на 7-е сут, но отметили увеличение коронарного резерва, возможно, благодаря усилению неоангиогенеза [50].

Также в проведенном в 2019 г. исследовании у пациентов с ОИМ и ЧКВ, которым интракоронарно вводился дарбэпоэтин в дозе 300 мкг, не было обнаружено влияние этого препарата на размер инфаркта [51]. Многоцентровое плацебо-контролируемое исследование включало пациен-

тов с STEMI, ЧКВ и фракцией выброса ЛЖ менее 50% [52]. Эритропоэтин в дозе 6 000 ЕД или 12 000 ЕД вводили внутривенно после ЧКВ в течение 6 ч. Эритропоэтин не влиял на постинфарктное ремоделирование сердца и не оказывал ограничивающего эффекта на размер инфаркта, а также не влиял на уровень маркера сердечной недостаточности, такого как N-концевой прогормон мозгового натрийуретического пептида (NT-proBNP) [52]. Следовательно, однократное введение эритропоэтина не предотвращает постинфарктное ремоделирование сердца.

Важно отметить, что в большинстве проведенных исследований эритропоэтин был введен через несколько часов после ЧКВ, когда уже произошло необратимое повреждение миокарда вследствие И/Р [46, 47, 52]. Можно предположить, что многократное введение эритропоэтина может оказаться более эффективным в предупреждении постинфарктного ремоделирования миокарда [53].

Заключение

Представленные выше данные демонстрируют, что эритропоэтин повышает устойчивость сердца к действию И/Р за счет стимуляции ряда киназ (ПКС, ERK1/2, Akt, JAK2, PI3K) и за счет ингибирования киназы GSK-3β. Эритропоэтин снижает интенсивность постинфарктного ремоделирования сердца и способствует неоангиогенезу в ишемизированном миокарде у животных с коронарной окклюзией без реперфузии. Однако клинические данные не совпадают с результатами исследований на подопытных животных. Однократная инъекция эритропоэтина не оказывает влияния на постинфарктное ремоделирование сердца у пациентов с ОИМ и ЧКВ. Эритропоэтин не оказывает инфаркт-лимитирующего эффекта у больных ОИМ.

Причина подобного расхождения клинических и экспериментальных данных остается неясной. Возможно, что использование больших доз эритропоэтина или его аналогов, не оказывающих эффекта на эритропоэз, сможет предупредить патологическое постинфарктное ремоделирование миокарда у больных ОИМ. Следует обратить внимание на тот факт, что у пациентов с STEMI была длительная окклюзия коронарных артерий, а у подопытных животных продолжительность ишемии миокарда составляла не более 60 мин. Нельзя исключить человеческий фактор: клинические исследования были плацебо-контролируемые, а экспериментальные – нет. На наш взгляд, необходимо продолжить клинические исследования, используя курсовое введение больших доз эритропоэтина.

Литература / References

1. Menees D.S., Peterson E.D., Wang Y., Curtis J.P., Messenger J.C., Rumsfeld J.S. et al. Door-to-balloon time and mortality among patients undergoing primary PCI. *N. Engl. J. Med.* 2013;369(10):901–909. DOI: 10.1056/NEJMoa1208200.
2. Zhou Y., Chen S., Zhu X., Gui J., Abusaada K. Prior beta blockers use is independently associated with increased inpatient mortality in patients presenting with acute myocardial infarction. *Int. J. Cardiol.* 2017;243:81–85. DOI: 10.1016/j.ijcard.2017.03.004.
3. Vaidya S.R., Devarapally S.R., Arora S. Infarct related artery only versus complete revascularization in ST-segment elevation myocardial infarction and multi vessel disease: a meta-analysis. *Cardiovasc. Diagn. Ther.* 2017;7(1):16–26. DOI: 10.21037/cdt.2016.08.06.
4. Bunn H.F. Erythropoietin. *Cold. Spring. Harb. Perspect. Med.* 2013;3(3):a011619. DOI: 10.1101/cshperspect.a011619.
5. Carnot P., Deflandre C. Sur l'activité hemopoietique des differents organes au cours de la regeneration du sang. *CR Seances. Acad. Sci.* 1906;143:432–435.
6. Krumdieck N. Erythropoietic substance in the serum of anemic animals. *Exp. Biol. Med.* 1943;54(1):14–17. DOI: 10.3181/00379727-54-14283.
7. Jacobson L.O., Marks E., Gaston E., Goldwasser E. Role of the kidney in erythropoiesis. *Nature.* 1957;179(4560):633–634. DOI: 10.1038/179633a0.
8. Baker J.E. Erythropoietin mimics ischemic preconditioning. *Vasc. Pharmacol.* 2005;42(5–6):233–241. DOI: 10.1016/j.vph.2005.02.004.
9. Calvillo L., Latini R., Kajstura J., Leri A., Anversa P., Ghezzi P. et al. Recombinant human erythropoietin protects the myocardium from ischemia-reperfusion injury and promotes beneficial remodeling. *Proc. Natl. Acad. Sci.* 2003;100(8):4802–4806. DOI: 10.1073/pnas.0630444100.
10. Beleslin-Cokic B.B., Cokic V.P., Yu X., Weksler B.B., Schechter A.N., Noguchi C.T. Erythropoietin and hypoxia stimulate erythropoietin receptor and nitric oxide production by endothelial cells. *Blood.* 2004;104(7):2073–2080. DOI: 10.1182/blood-2004-02-0744.
11. Miyake T., Kung C.K.H., Goldwasser E. Purification of human erythropoietin. *J. Biol. Chem.* 1977;252(15):5558–5564.

12. Jacobs K., Shoemaker C., Rudersdorf R., Neill S.D., Kaufman R.J., Mufson A. et al. Isolation and characterization of genomic and cDNA clones of human erythropoietin. *Nature*. 1985;313(6005):806–810. DOI: 10.1038/313806a0.
13. Collino M., Thiemermann C., Cerami A., Brines M. Flipping the molecular switch for innate protection and repair of tissues: Long-lasting effects of a non-erythropoietic small peptide engineered from erythropoietin. *Pharmacol. Ther.* 2015;151:32–40. DOI: 10.1016/j.pharmthera.2015.02.005.
14. Ridley D.M., Dawkins F., Perlin E. Erythropoietin: a review. *J. Natl. Med. Assoc.* 1994;86(2):129–135.
15. Held M.A., Greenfest-Allen E., Su S., Stoeckert C.J., Stokes M.P., Wojchowski D.M. Phospho-PTM proteomic discovery of novel EPO-modulated kinases and phosphatases, including PTPN18 as a positive regulator of EPOR/JAK2 signaling. *Cell. Signal.* 2020;69:109554. DOI: 10.1016/j.cellsig.2020.109554.
16. Heusch G. Molecular basis of cardioprotection: signal transduction in ischemic pre-, post-, and remote conditioning. *Circ. Res.* 2015;116(4):674–699. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.116.305348.
17. Yamaji R., Okada T., Moriya M., Naito M., Tsuruo T., Miyatake K. et al. Brain capillary endothelial cells express two forms of erythropoietin receptor mRNA. *Eur. J. Biochem.* 1996;239(2):494–500. DOI: 10.1111/j.1432-1033.1996.0494u.x.
18. van der Meer P., Lipsic E., Henning R.H., de Boer R.A., Suurmeijer A.J., van Veldhuisen D.J. et al. Erythropoietin improves left ventricular function and coronary flow in an experimental model of ischemia-reperfusion injury. *Eur. J. Heart. Fail.* 2004;6(7):853–859. DOI: 10.1016/j.ejheart.2004.03.012.
19. Zafeiriou M.P. The Erythropoietin system protects the heart upon injury by cardiac progenitor cell activation. *Vitam. Horm.* 2017;105:233–248. DOI: 10.1016/bs.vh.2017.04.001.
20. Brines M., Cerami A. Discovering erythropoietin's extra-hematopoietic functions: biology and clinical promise. *Kidney Int.* 2006;70(2):246–250. DOI: 10.1038/sj.ki.5001546.
21. van der Kooij M.A., Groenendaal F., Kavelaars A., Heijnen C.J., van Bel F. Neuroprotective properties and mechanisms of erythropoietin in vitro and in vivo experimental models for hypoxia/ischemia. *Brain Res. Rev.* 2008;59(1):22–33. DOI: 10.1016/j.brainresrev.2008.04.007.
22. Schödel J., Ratcliffe P.J. Mechanisms of hypoxia signalling: new implications for nephrology. *Nat. Rev. Nephrol.* 2019;15(10):641–659. DOI: 10.1038/s41581-019-0182-z.
23. Villa P., Bigini P., Mennini T., Agnello D., Laragione T., Cagnotto A. et al. Erythropoietin selectively attenuates cytokine production and inflammation in cerebral ischemia by targeting neuronal apoptosis. *J. Exp. Med.* 2003;198(6):971–975. DOI: 10.1084/jem.20021067.
24. Kittur F.S., Lin Y., Arthur E., Hung C.Y., Li P.A., Sane D.C. et al. Recombinant asialoerythropoietin protects HL-1 cardiomyocytes from injury via suppression of Mst1 activation. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 2019;17:157–168. DOI: 10.1016/j.bbrep.2019.01.004.
25. Li R., Zhang L.M., Sun W.B. Erythropoietin rescues primary rat cortical neurons from pyroptosis and apoptosis via Erk1/2-Nrf2/Bach1 signal pathway. *Brain Res. Bull.* 2017;130:236–244. DOI: 10.1016/j.brainresbull.2017.01.016.
26. Cohen M.V., Downey J.M. Signalling pathways and mechanisms of protection in pre- and postconditioning: historical perspective and lessons for the future. *Br. J. Pharmacol.* 2015;172(8):1913–1932. DOI: 10.1111/bph.12903.
27. Bullard A.J., Govewalla P., Yellon D.M. Erythropoietin protects the myocardium against reperfusion injury *in vitro* and *in vivo*. *Basic. Res. Cardiol.* 2005;100(5):397–403. DOI: 10.1007/s00395-005-0537-4.
28. Garg K., Sharma P., Yadav H., Singh M. Mechanism of cardioprotective effect of erythropoietin-induced preconditioning in rat heart. *Indian J. Pharmacol.* 2010;42(4):219. DOI: 10.4103/0253-7613.68421.
29. Tsubulnikov S.Y., Maslov L.N., Gorbunov A.S., Voronkov N.S., Boshchenko A.A., Popov S.V. et al. A Review of humoral factors in remote preconditioning of the heart. *J. Cardiovasc. Pharmacol. Ther.* 2019;24(5):403–421. DOI: 10.1177/1074248419841632.
30. Suarez-Mendez S., Tovilla-Zarate C.A., Juárez-Rojop I.E., Bermúdez-Ocaña D.Y. Erythropoietin: A potential drug in the management of diabetic neuropathy. *Biomed. Pharmacother.* 2018;105:956–961. DOI: 10.1016/j.biopha.2018.06.068.
31. Ghaboura N., Tamarelle S., Ducluzeau P.-H., Grimaud L., Loufrani L., Croué A. et al. Diabetes mellitus abrogates erythropoietin-induced cardioprotection against ischemic-reperfusion injury by alteration of the RISK/GSK-3 β signaling. *Basic. Res. Cardiol.* 2011;106(1):147–162. DOI: 10.1007/s00395-010-0130-3.
32. Tan R., Tian H., Yang B., Zhang B., Dai C., Han Z. et al. Autophagy and Akt in the protective effect of erythropoietin helix B surface peptide against hepatic ischaemia/reperfusion injury in mice. *Sci. Rep.* 2018;8(1):14703. DOI: 10.1038/s41598-018-33028-3.
33. Yu J., Shi Z., Su X., Zhou Y., Li B., Wang S. et al. Expression of Bcl-2 and Bad in hippocampus of status epileptic rats and molecular mechanism of intervened recombinant human erythropoietin. *Exp. Ther. Med.* 2018;16(2):847–855. DOI: 10.3892/etm.2018.6250.
34. Xie Y., Shi X., Sheng K., Han G., Li W., Zhao Q. et al. PI3K/Akt signaling transduction pathway, erythropoiesis and glycolysis in hypoxia (Review). *Mol. Med. Rep.* 2019;19(2):783–791. DOI: 10.3892/mmr.2018.9713.
35. Si W., Wang J., Li M., Qu H., Gu R., Liu R. et al. Erythropoietin protects neurons from apoptosis via activating PI3K/AKT and inhibiting Erk1/2 signaling pathway. *3 Biotech.* 2019;9(4):131. DOI: 10.1007/s13205-019-1667-y.
36. Kreisman N.R., Wooliscroft L.B., Campbell C.F., Dotiwala A.K., Cox M.L., Denson A.C. et al. Preconditioning hippocampal slices with hypothermia promotes rapid tolerance to hypoxic depolarization and swelling: Mediation by erythropoietin. *Brain Res.* 2020;1726:146517. DOI: 10.1016/j.brainres.2019.146517.
37. Liu F., Wen Y., Kang J., Wei C., Wang M., Zheng Z. et al. Regulation of TLR4 expression mediates the attenuating effect of erythropoietin on inflammation and myocardial fibrosis in rat heart. *Int. J. Mol. Med.* 2018;42(3):1436–1444. DOI: 10.3892/ijmm.2018.3707.
38. Parsa C.J., Matsumoto A., Kim J., Riel R.U., Pascal L.S., Walton G.B. et al. A novel protective effect of erythropoietin in the infarcted heart. *J. Clin. Invest.* 2003;112(7):999–1007. DOI: 10.1172/JCI18200.
39. Lipsic E., van der Meer P., Henning R.H., Suurmeijer A.J., Boddeus K.M., van Veldhuisen D.J. et al. Timing of erythropoietin treatment for cardioprotection in ischemia/reperfusion. *J. Cardiovasc. Pharmacol.* 2004;44(4):473–479. DOI: 10.1097/01.fjc.0000140209.04675.c3.
40. Moon C., Krawczyk M., Ahn D., Ahmet I., Paik D., Lakatta E.G. et al. Erythropoietin reduces myocardial infarction and left ventricular functional decline after coronary artery ligation in rats. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2003;100(20):11612–11617. DOI: 10.1073/pnas.1930406100.
41. Hale S.L., Sesti C., Kloner R.A. Administration of erythropoietin fails to improve long-term healing or cardiac function after myocardial infarction in the rat. *J. Cardiovasc. Pharmacol.* 2005;46(2):211–215. DOI: 10.1097/01.fjc.0000171751.05446.c5.
42. Prunier F., Pfister O., Hadri L., Liang L., Del Monte F., Liao R. et al. Delayed erythropoietin therapy reduces post-MI cardiac remodeling only at a dose that mobilizes endothelial progenitor cells. *Am. J. Physiol. Circ. Physiol.* 2007;292(1):H522–H529. DOI: 10.1152/ajpheart.00357.2006.
43. van der Meer P., Lipsic E., Henning R.H., Boddeus K., van der Velden J., Voors A.A. et al. Erythropoietin induces neovascularization and improves cardiac function in rats with heart failure after myocardial infarction. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2005;46(1):125–133. DOI: 10.1016/j.jacc.2005.03.044.
44. Hirata A., Minamino T., Asanuma H., Fujita M., Wakeno M., Myoishi M. et al. Erythropoietin enhances neovascularization of ischemic myocardium and improves left ventricular dysfunction after myocardial infarction in dogs. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2006;48(1):176–184. DOI: 10.1016/j.jacc.2006.04.008.
45. Ott I., Schulz S., Mehilli J., Fichtner S., Hadamitzky M., Hoppe K. et al. Erythropoietin in patients with acute ST-segment elevation myocardial infarction undergoing primary percutaneous coronary intervention. *Circ. Cardiovasc. Interv.* 2010;3(5):408–413. DOI: 10.1161/CIRCINTERVENTIONS.109.904425.
46. Voors A.A., Belonje A.M.S., Zijlstra F., Hillege H.L., Anker S.D., Slart R.H. et al. A single dose of erythropoietin in ST-elevation myocardial infarction. *Eur. Heart J.* 2010;31(21):2593–2600. DOI: 10.1093/eurheartj/ehq304.
47. Najjar S.S., Rao S.V., Melloni C., Raman S.V., Povsic T.J., Melton L. et al. Intravenous erythropoietin in patients with ST-segment elevation myocardial infarction: REVEAL: a randomized controlled trial. *JAMA.* 2011;305(18):1863–1872. DOI: 10.1001/jama.2011.592.
48. Prunier F., Bière L., Gilard M., Boschat J., Mouquet F., Bauchart J.J. et al. Single high-dose erythropoietin administration immediately after reperfusion in patients with ST-segment elevation myocardial infarction: results of the erythropoietin in myocardial infarction trial. *Am. Heart J.* 2012;163(2):200–207. DOI: 10.1016/j.ahj.2011.11.005.
49. Gholamzadeh A., Amini S., Mohammadpour A.H., Vahabzadeh M., Fazelifar A.F., Fazlinezhad A. et al. Erythropoietin reduces Post-PCI arrhythmias in patients with ST-elevation myocardial infarction. *J. Cardiovasc. Pharmacol.* 2015;65(6):555–561. DOI: 10.1097/FJC.0000000000000223.
50. Orii M., Hirata K., Takemoto K., Akasaka T. Effect of erythropoietin administration on myocardial viability and coronary microvascular dysfunction in anterior acute myocardial infarction: Randomized controlled trial

- in the Japanese Population. *Cardiol. Ther.* 2018;7(2):151–162. DOI: 10.1007/s40119-018-0122-1.
51. Seo W.-W., Suh J.-W., Oh I.-Y., Yoon C.H., Cho Y.S., Youn T.J. et al. Efficacy of intracoronary erythropoietin delivery before reperfusion-gauging infarct size in patients with acute ST-segment elevation myocardial infarction (ICEBERG). *Int. Heart J.* 2019;60(2):255–263. DOI: 10.1536/ihj.18-035.
52. Minamino T., Higo S., Araki R., Hikoso S., Nakatani D., Suzuki H. et al. EPO-AMI-II investigators. Low-dose erythropoietin in patients with ST-segment elevation myocardial infarction (EPO-AMI-II) – A randomized controlled clinical trial. *Circ. J.* 2018;82(4):1083–1091. DOI: 10.1253/circj.CJ-17-0889.
53. Маслов Л.Н., Нарыжная Н.В., Цибульников С.Ю., Воронков Н.С., Бушов Ю.В. Роль натрийуретических пептидов и эритропоэтина в регуляции толерантности сердца к действию ишемии и реперфузии. Анализ экспериментальных и клинических данных. *Рос. физиол. журн. им. И.М. Сеченова.* 2019;105(1):24–35. [Maslov L.N., Naryzhnaya N.V., Tsibulnikov S.Yu., Voronkov N.S., Bushov Yu.V. The role of natriuretic peptides and erythropoietin in the regulation of cardiac tolerance to the impact of ischemia and reperfusion. Analysis of experimental and clinical data. *Russian Journal of Physiology name by I.M. Sechenov.* 2019;105(1):24–35. (In Russ.)]. DOI: 10.1134/S0869813919010060.

Информация о вкладе авторов

Суфианова Г.З., Маслов Л.Н. предложили концепцию публикации, разработали протокол и организовали сбор данных.

Шапкин А.Г., Хлесткина М.С., Мухомедзянов А.В., Горбунов А.С. провели выборку публикаций и сбор данных по теме обзорной статьи.

Все авторы участвовали в анализе и интерпретации полученных данных, дали окончательное согласие на подачу рукописи и согласились нести ответственность за все аспекты работы, ручаясь за их точность и безупречность.

Сведения об авторах

Суфианова Галина Зиновьевна, д-р мед. наук, профессор, заведующий кафедрой фармакологии, Тюменский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации. ORCID 0000-0003-1291-0661.

E-mail: sufarm@mail.ru.

Шапкин Андрей Григорьевич, канд. мед. наук, доцент кафедры фармакологии, Тюменский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации. ORCID 0000-0001-6216-0825.

E-mail: a.g.shapkin@gmail.com.

Хлесткина Мария Сергеевна, канд. мед. наук, доцент кафедры фармакологии, Тюменский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации. ORCID 0000-0002-5966-8916.

E-mail: kh_m_s@mail.ru.

Мухомедзянов Александр Валерьевич, младший научный сотрудник, лаборатория экспериментальной кардиологии, Научно-исследовательский институт кардиологии, Научно-исследовательский институт кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук. ORCID 0000-0003-1808-556X.

E-mail: sasha_m91@mail.ru.

Горбунов Александр Сергеевич, канд. мед. наук, старший научный сотрудник, лаборатория экспериментальной кардиологии, Научно-исследовательский институт кардиологии, Научно-исследовательский институт кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук. ORCID 0000-0002-5890-071X.

E-mail: barabator@sibmail.com.

Маслов Леонид Николаевич, д-р мед. наук, профессор, заведующий лабораторией экспериментальной кардиологии, Научно-исследовательский институт кардиологии, Научно-исследовательский институт кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук. ORCID 0000-0002-6020-1598.

E-mail: Maslov@cardio.tomsk.ru.

 **Суфианова Галина Зиновьевна**, e-mail: sufarm@mail.ru.

Поступила 22.11.2022

Information on author contributions

Sufianova G.Z. and Maslov L.N. proposed the concept of publication, developed a protocol and organized data collection.

Shapkin A.G., Khlestkina M.S., Mukhomedzyanov A.V. and Gorbunov A.S. conducted a selection of publications and data collection on the topic of the review article.

All authors participated in the analysis and interpretation of the data obtained, gave their final consent to the submission of the manuscript and agreed to be responsible for all aspects of the work, vouching for their accuracy and impeccability.

Information about the authors

Galina Z. Sufianova, Dr. Sci. (Med.), Head of the Department of Pharmacology, Tyumen State Medical University of the Russian Federation. ORCID 0000-0003-1291-0661.

E-mail: sufarm@mail.ru.

Andrei G. Shapkin, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, Department of Pharmacology, Tyumen State Medical University of the Russian Federation. ORCID 0000-0001-6216-0825.

E-mail: a.g.shapkin@gmail.com.

Maria S. Khlestkina, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, Department of Pharmacology, Tyumen State Medical University of the Russian Federation. ORCID 0000-0002-5966-8916.

E-mail: kh_m_s@mail.ru.

Aleksandr V. Mukhomedzyanov, Cand. Sci. (Med.), Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences, Tomsk, Russia. ORCID 0000-0003-1808-556X.

E-mail: sasha_m91@mail.ru.

Aleksandr S. Gorbunov, Cand. Sci. (Med.), Senior Research Scientist, Laboratory of Experimental Cardiology, Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences, Tomsk, Russia. ORCID 0000-0002-5890-071X.

E-mail: barabator@sibmail.com.

Leonid N. Maslov, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of Laboratory of Experimental Cardiology, Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences, Tomsk, Russia. ORCID 0000-0002-6020-1598.

E-mail: Maslov@cardio.tomsk.ru.

 **Galina Z. Sufianova**, e-mail: sufarm@mail.ru.

Received November 22, 2022



<https://doi.org/10.29001/2073-8552-2023-38-2-57-63>
УДК 616.34-002:616-008.9]-093:579.61

Особенности биоразнообразия кишечной микробиоты у пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника и метаболическими нарушениями (обзор литературы)

С.Н. Лагутина, А.А. Зуйкова

Воронежский государственный медицинский университет имени Н.Н. Бурденко Министерства здравоохранения Российской Федерации,
394036, Российская Федерация, Воронеж, Студенческая, 10

Аннотация

Актуальность. В настоящее время патология неинфекционного генеза занимает ведущую роль в структуре общей заболеваемости населения. Во всем мире отмечается рост воспалительных заболеваний кишечника, тяжесть которых осложняет наличие коморбидной патологии – метаболических нарушений, что приводит к инвалидизации и риску преждевременной смерти. Диагностические мероприятия, используемые в данный момент, способны определять нарушения на стадии клинических проявлений. Существует ряд причин, обуславливающих развитие изменений на ранней стадии, одна из которых – особенности формирования микробиома кишечника, а также преобладание определенных кластеров микроорганизмов с последующим формированием биотипа, что позволит диагностировать заболевание на латентной стадии.

Цель: оценить роль микробиоты кишечника в формировании воспалительных заболеваний кишечника и метаболических нарушений по данным отечественной и зарубежной литературы.

Материал и методы. Выполнен обзор литературных источников, посвященных данной теме, проведен анализ данных публикаций в базах данных Pubmed, Web of Science, Scopus, Google Academy, Elibrary за последние 10 лет.

Результаты. Выявлены данные о роли кишечной микробиоты в формировании изменений у пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника и метаболическими нарушениями (ожирение, нарушение толерантности к глюкозе, сахарный диабет), определены новые возможные механизмы развития сахарного диабета 2-го типа, а также описаны особенности родового состава флоры у пациентов с коморбидной патологией.

Заключение. Полученные результаты могут говорить о дальнейшей необходимости исследований данной патологии, а также о создании методов коррекции флоры при выявленных нарушениях.

Ключевые слова:	микробиота кишечника, воспалительные заболевания кишечника, неспецифический язвенный колит, метаболические нарушения, ожирение, сахарный диабет.
Конфликт интересов:	авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
Прозрачность финансовой деятельности:	никто из авторов не имеет финансовой заинтересованности в представленных материалах или методах.
Для цитирования:	Лагутина С.Н., Зуйкова А.А. Особенности биоразнообразия кишечной микробиоты у пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника и метаболическими нарушениями (обзор литературы). <i>Сибирский журнал клинической и экспериментальной медицины</i> . 2023;38(2):57–63 https://doi.org/10.29001/2073-8552-2023-38-2-57-63 .

Features of intestinal microbiota biodiversity in patients with inflammatory intestinal diseases and metabolic disorders (literature review)

Svetlana N. Lagutina, Anna A. Zuikova

Voronezh State Medical University named after N.N. Burdenko,
10, Studencheskaya str., Voronezh, 394036, Russian Federation

Abstract

Relevance. Pathology of non-infectious genesis is currently playing a leading role in the structure of overall morbidity of the population. The incidence of inflammatory bowel diseases increases all over the world. The severity of inflammatory bowel diseases complicates the presence of comorbid pathology, metabolic disorders, which lead to disability and the risk of premature death. Currently available diagnostic measures allow to detect disorders at the stage of clinical manifestations. There are several factors causing the development of pathological changes at the early stage including the peculiarities of intestinal microbiome formation and the predominance of certain microorganism clusters with the subsequent formation of a biotype, which may allow diagnosing the disease at a latent stage.

Aim: To evaluate the role of the intestinal microbiota in the formation of inflammatory bowel diseases and metabolic disorders according to the data of national and foreign literature.

Material and Methods. The review of literature on this topic was carried out based on the analysis of data obtained from the publications indexed in PubMed, Web of Science, Scopus, Google Academy, and eLibrary.ru databases over the past 10 years.

Results. Data on the role of intestinal microbiota in the development of changes in patients with inflammatory bowel diseases and metabolic disorders (obesity, impaired glucose tolerance, and diabetes mellitus) were revealed. New potential mechanisms for the development of type 2 diabetes mellitus were identified, and the features of the generic composition of the flora in patients with comorbid pathology were described.

Conclusion. The obtained results suggest that further research is required to improve understanding of this pathology and to create the methods for correcting the gut microbiota in case of abnormal findings.

Keywords:	gut microbiota, inflammatory bowel disease (IBD), ulcerative colitis (UC), metabolic disorders, obesity, diabetes mellitus.
Conflict of interest:	the authors declare no conflict of interest.
Financial disclosure:	none of the authors has a financial interest in the presented materials or methods.
For citation:	Lagutina S.N., Zuikova A.A. Features of intestinal microbiota biodiversity in patients with inflammatory intestinal diseases and metabolic disorders (literature review). <i>The Siberian Journal of Clinical and Experimental Medicine</i> . 2023;38(2):57–63. https://doi.org/10.29001/2073-8552-2023-38-2-57-63 .

Введение

В настоящее время среди заболеваний кишечника преобладают формы с аутоиммунным типом воспаления – неспецифический язвенный колит (НЯК), осложненные формы которого занимают лидирующие позиции во всем мире. Этиология данного заболевания до сих пор неизвестна, что определяет актуальность в проведении диагностических и лечебных мероприятий. Характерной особенностью является и увеличение тяжелых форм среди пациентов молодого возраста, основной причиной которого является наличие коморбидности – наличие нарушений обмена веществ [1, 2]. Ежегодно отмечается рост численности пациентов с избыточной массой тела, ожирением, а также сахарным диабетом 2-го типа, что заставляет обратить на себя внимание специалистов различных областей. Это влечет за собой увеличение осложненных форм основного заболевания, неэффективность стандартных схем лечения, а также значительные экономические потери при ведении данных групп пациентов. Основной причиной метаболических нарушений является изменение в углеводном, жировом и белковом обменах. Ожирение, на-

рушение толерантности к глюкозе, сахарный диабет 2-го типа влекут за собой развитие выраженного воспаления во всех органах и системах, исключением не является и слизистая оболочка кишечника [3, 4]. Изменение в составе кишечной микробиоты может быть пусковым фактором в развитии данной патологии. Метаболический кластер кишечника является одной из барьерных составляющих у пациентов этих групп. Именно бактериальный состав толстого кишечника способен изменяться под воздействием различных факторов, что является эффективным средством для поддержания противовоспалительного состояния, улучшения метаболизма глюкозы, увеличения чувствительности тканей к инсулину и тем самым для достижения ремиссии у лиц с данной патологией.

В настоящее время лабораторная диагностика НЯК основана на определении провоспалительных цитокинов: фактора некроза опухоли α (ФНО- α), интерлейкинов (ИЛ), преимущественно 6-го и 23-го типов. При НЯК в развитии хронического воспаления участвуют клетки Th2 и Th17, а также ИЛ-4, ИЛ-5, ИЛ-6, ИЛ-13, ИЛ15, ИЛ-33, ФНО- α (Th2) и ИЛ-17, ИЛ-21, ИЛ-22 (Th17). Ключевую роль во взаимодействии с кишечной микробиотой с

целью поддержания гомеостаза и обеспечения защитных функций кишечного барьера, а также в регуляции адаптивного иммунитета и баланса Th17/Treg может играть ИЛ-33. При этом сигнальная ось ИЛ-33/ST2 (через индукцию ИЛ-4-зависимого иммунного ответа) вовлечена в патогенез воспалительных заболеваний кишечника (ВЗК), в том числе при НЯК, в активной фазе которых растворимый стимулирующий фактор роста, экспрессируемый геном 2 (sST2), секретируется провоспалительными Т-клетками кишечника, а количество защитных ST2-экспрессирующих Treg значимо уменьшается. Данный механизм способен определять тяжесть аутоиммунного воспаления в активной фазе заболевания, когда уже происходит образование язвенных дефектов в слизистой оболочке кишечника. Известны сведения о влиянии представителей кишечной микробиоты на выраженность воспалительного процесса при НЯК у лиц с обменными нарушениями на латентной стадии болезни, так как в условиях микробного гомеостаза микроорганизмы оказывают преимущественно противовоспалительное действие, напрямую участвуя в индукции иммунного ответа с вовлечением регуляторных Т-клеток (Treg) кишечника, противовоспалительного интерлейкина ИЛ-10. Количественное изменение родового состава микробиома кишечника способно определять воспалительный процесс на латентной стадии заболеваний, в том числе у лиц с коморбидной патологией. Некоторые роды бактерий, производящие активные метаболиты, тесно связаны с развитием ожирения и нарушением толерантности к глюкозе, что способствует стремительному развитию сахарного диабета 2-го типа [4]. Определенные кластеры бактерий коррелируют с повышением уровня глутамата и, следовательно, с формированием тучного телосложения. Эти данные указывают на потенциальные возможности кишечной флоры как основной цели для коррекции, направленной на профилактику развития основного заболевания, что может способствовать благоприятным изменениям на стадии предболезни и предотвращению развития органической патологии.

Цель: оценка роли микробиоты кишечника в формировании воспалительных заболеваний кишечника (неспецифический язвенный колит) и метаболических нарушений (сахарный диабет 2-го типа), по данным отечественной и зарубежной литературы.

Материал и методы

Был выполнен обзор литературных источников: монографий, диссертаций, публикаций из научных журналов, размещенных в актуальных текстовых базах данных (Pubmed, Web of Science, Scopus, Google Academy, Elibrary), опубликованных в течение последних 10 лет, посвященных роли кишечной микробиоты в формировании воспалительных заболеваний кишечника и метаболических нарушений. Проведен анализ полученных данных по заявленной тематике с последующей верификацией результатов по обозначенной проблеме.

Результаты и обсуждение

У пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника, в том числе и при НЯК, значительно снижено биоразнообразие кишечной флоры, что может говорить о недостаточной степени компенсации и развитии тяжелых форм основного заболевания [5]. Полиморфизмы некоторых генов связаны с формированием микробиома и,

таким образом, являются одним из ключевых факторов, влияющих на индивидуальные вариации кишечной микробиоты человека. На риск развития НЯК может влиять снижение основных кластеров бактерий, а также увеличение патогенных микроорганизмов, обладающих мощным воспалительным эффектом.

Среди патогенной флоры наибольшую значимость могут иметь *Fusobacterium* – представители рода населяют ротовую полость, но могут обнаруживаться и в образцах кала. Высокая представленность рода может настаивать в отношении различных заболеваний кишечника, в том числе и онкологических заболеваний. В ряде работ было показано, что *Fusobacterium* может выделять мощный иммуногенный липополисахарид, обладающий сильным провоспалительным действием. Описаны многочисленные патогенные механизмы, приводящие к заболеванию. Например, *Fusobacterium* может активировать сигнальный путь E-cadherin/ β -catenin и связан с определенным эпигенетическим фенотипом, таким как микросателлитная нестабильность и гиперметилирование, благодаря своим сильным адгезивным и инвазивным способностям, приводящим к злокачественной трансформации эпителиальных клеток [6]. Вид *Fusobacterium varum* способен напрямую проникать в эпителиальные клетки кишечника и вызывать провоспалительную реакцию, что может приводить к развитию НЯК.

Помимо этого, при НЯК происходит увеличение представителей нормофлоры. Увеличение показателей *Bifidobacterium* в 3 и более раза связано с количеством клеток Th17, которые участвуют в механизме воспаления кишечника. Физическая адгезия *Bifidobacterium* к кишечному эпителию участвует в механизме накопления данных клеток, что способно отягощать симптоматическую картину при НЯК. Сульфатредуцирующие бактерии (*Desulfovibrio*, *Bilophila*) были обогащены в группе пациентов с ВЗК [7, 8]. О провоспалительном характере данных бактерий сообщалось при ряде иммунных или воспалительных заболеваний, включая развитие метаболического синдрома, сахарного диабета 2-го типа и НЯК. Сульфатредуцирующие бактерии препятствуют β -окислению бутирата и разрушают его. Бутират является важным метаболитом, поскольку он защищает целостность эпителиального барьера кишечника и сохраняет иммунный гомеостаз хозяина, индуцируя дифференцировку регуляторных Т-клеток. Снижение уровня бутирата вызывает дисфункцию кишечного эпителиального барьера и приводит к экспрессии нескольких воспалительных компонентов, таких как патоген-ассоциированный молекулярный паттерн или микроб-ассоциированный молекулярный паттерн. Цитотоксические побочные продукты, оказывающие провоспалительное действие в высоких концентрациях, могут усугублять повреждение эпителиального барьера кишечника, а его избыточная продукция наблюдается при НЯК.

Изменение в составе кишечной микробиоты может являться значимым диагностическим признаком на латентной стадии заболевания метаболических нарушений [9–11]. Метаболический кластер кишечника является одной из барьерных составляющих у пациентов с данной патологией. Некоторые роды бактерий, производящие метаболиты, тесно связаны с развитием ожирения и нарушением толерантности к глюкозе, что способствует стремительному развитию сахарного диабета 2-го типа. Около 90–95% кислот (этановая, пропановая и бутановая), образующихся в кишечнике при ферментировании

преимущественно сложных полисахаридов бактериями, служат основными источниками энергии для кишечного эпителия, а также являются субстратами для глюконеогенеза и липогенеза в печени.

Помимо этого, новым механизмом развития сахарного диабета может служить следующее: молекулы, напрямую взаимодействующие со специфическими, связанными G-белком GPR41 (FFAR3) и GPR43 (FFAR2) рецепторами [12]. Кишечная микробиота в процессе жизнедеятельности способна метаболизировать неперевариваемые углеводы до короткоцепочечных жирных кислот, основными представителями среди них являются бутират, ацетат, пропионат, которые способны активировать FFAR2 рецепторы и связываться с FFAR2 и FFAR3 рецепторами. На фоне отсутствия экспрессии GPR41 и GPR43 может отмечаться повышение уровня инсулина в крови. Эффект GPR41 доминирует над GPR43, что способно привести к ингибированию секреции инсулина.

Также данный механизм нарушает модуляцию секреции инкретинов (ГПП 1, ГИП), что способствует изменению метаболизма желчных кислот и аминокислот, влечет за собой более активное поглощение энергии из питательных субстратов и нарушение энергетического обмена [13].

Определение энтеротипа

На основании данных метагеномных исследований, охватывающих несколько континентов, можно подтвердить существование трех энтеротипов в микробиоме кишечника человека, различающихся по видовому и функциональному составу. Каждый из этих трех энтеротипов может быть идентифицирован по преобладанию одного из трех бактериальных родов: *Bacteroides* (энтеротип-1), *Prevotella* (энтеротип-2) и *Ruminococcus* (энтеротип-3).

В энтеротипе-1 доминируют бактерии рода *Bacteroides*, где они составляют 80% экосистемы, что означает отсутствие разнообразия среди других представителей. Другие желчные резистентные роды, присутствующие в этом кластере, включают *Parabacteroides*, *Paraprevotella* и *Odoribacter*, получающих энергию преимущественно за счет ферментации углеводов и белков. Эти микроорганизмы обладают мощным сахаролитическим потенциалом их геном обогащен генами галактозидаз, гексозаминидаз и протеаз, а также генами ферментов гликолиза и пентозофосфатного пути окисления глюкозы. Данный энтеротип ассоциирован с длительным употреблением животных белков, аминокислот и насыщенных жиров.

Энтеротип-2 обогащен видами, относящимися к роду *Prevotella*, который способен переваривать такие жесткие пищевые волокна, как ксилан и гемицеллюлоза [13]. Новые исследования объясняют распространенность данного рода воспалительными заболеваниями, опосредованными иммунными реакциями, связанными с Th17 [14]. Некоторые штаммы являются воспалительными патогеноментами, которые способны к активному росту в воспалительной среде и обладают способностью стимулировать Th17-опосредованное воспаление в слизистой оболочке кишечника. Увеличение численности *Prevotella* на участках слизистой оболочки с локализованными и системными заболеваниями, включая нарушения обмена веществ, способно определять энтеротип хозяина, который может быть связан с повышенным риском возникновения метаболических заболеваний [15].

Энтеротип-3 обогащен, прежде всего, представителями рода *Ruminococcus* (семейство *Ruminococcaceae*) и

Blautia (семейство *Lachnospiraceae*). В основном это бактерии, которые производят масляную кислоту. Они ассоциируются со здоровым метаболизмом кишечника. Такой портрет кишечного сообщества бактерий часто встречается у людей, в диете которых много резистентного крахмала и пищевых волокон [16].

Роль бактерии рода *Akkermansia* в поддержании регуляции нормального метаболизма

Наличие *Akkermansia* в кишечнике является показателем здорового обмена веществ и нормальной массы тела. Данная бактерия играет решающую роль в метаболическом гомеостазе и поддержании кишечного барьера. Вид *A. muciniphila* регулирует кишечную проницаемость и кишечный барьер белками с плотным соединением, такими как Claudin 3 (Cldn3), Occludin (Occln) и Cannabinoid Receptor 1 (Cnr1), и обращает на себя высокую ферментную экспрессию флавиносодержащей монооксигеназы 3 (FMO3), которая модулирует превращение TMA в TMAO в печени [16, 17]. Уровень данной бактерии может снижаться еще до начала метаболических нарушений и является ранним индикатором для оценки метаболического статуса организма, в том числе гомеостаза глюкозы, сывороточных липидов и распределения адипоцитов у человека [18]. Низкий уровень бактерии наблюдается у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа, ожирением и рационом с высоким потреблением жиров, которые связаны с повреждением эпителия кишечника и высокой проницаемостью.

Также известно, что *Akkermansia* увеличивает эндогенную продукцию специфических биоактивных липидов, особенно глюконоподобного пептида 2 (GLP-2), участвующего в регулировании функции кишечного барьера. Относительное отсутствие *Akkermansia* свидетельствует об уменьшении слизи в эпителиальном слое кишечника и может быть диагностикой синдрома повышенной проницаемости кишечника, что является одним из главных факторов развития метаболического синдрома [19].

Микробиота кишечника и сахарный диабет

Высокое значение *Dorea* может отмечаться у лиц с измененным углеводным обменом. Данная бактерия является составной частью здоровой микрофлоры кишечника, образует газы, которые перехватывают бактерии рода *Blautia*, поэтому данные представители работают в паре [20, 21]. *Dorea* может быть примером бактерии, которая играет либо провоспалительную, либо противовоспалительную роль в зависимости от вида, окружающих кишечных бактерий и/или доступных питательных веществ. Высокие значения *Dorea* могут ассоциироваться с метаболическими нарушениями, повышенной кишечной проницаемостью. Некоторые виды могут индуцировать интерферон гамма (IFN γ), метаболизировать сиаловые кислоты и разлагать муцин. Это может приводить к повышенной кишечной проницаемости и хроническому воспалению слизистой оболочки кишечника [22].

Наряду с данным родом отмечается увеличение показателей рода *Blautia* – представителя кишечной флоры, продуцирующего масляную и уксусную кислоты, который способен снижать риск развития ожирения за счет регулирования рецепторов, связанных с G-белком (GPR41, GPR43). Данный род участвует в метаболизме желчных кислот. Однако высокие уровни ассоциировались с повышенным кровяным давлением и нарушением метаболизма глюкозы, наблюдалось значительное увеличение

количества этих бактерий при нарушении углеводного обмена по сравнению со здоровыми людьми [23, 24].

Практическую значимость имеет повышенное значение рода *Collinsella*, относящегося к актинобактериям. Бактерии данного рода ассоциированы с ферментацией лактозы в кишечнике, производят лактат, а также участвуют в метаболизме желчи. Повышенное значение данного рода в некоторых исследованиях было связано с метаболическими изменениями, СД 2-го типа, дислипидемией [25]. Численность рода *Collinsella* положительно коррелирует с циркулирующим инсулином. Повышенный уровень может коррелировать с высоким уровнем альфа-аминоадипиновой кислоты и аспарагина, а также продукцией провоспалительных цитокинов, может играть роль в хроническом воспалении и повышенной проницаемости кишечника. Сокращение численности *Collinsella* при снижении веса может представлять собой биомаркер, указывающий на улучшенное метаболическое состояние [26].

Микробиота кишечника и ожирение

Взаимосвязь между ожирением и кишечными бактериями может быть объяснена следующими гипотезами. Кишечные анаэробные бактерии продуцируют метаболиты, включая ацетат, пропионат и бутират, в качестве основных конечных продуктов путем ферментации неперевариваемых полисахаридов. Эти метаболиты способствуют липогенезу и накоплению в адипоцитах, что приводит к сбору энергии [27, 28].

Некоторые бактериальные компоненты, связанные с дисбиозом кишечника, вовлечены в патогенез ожирения и различных метаболических заболеваний, вызывая воспаление жировой ткани и модификации кишечной микробиоты. Флагеллин, структурный белок жгутика бактерий, активно распознается Toll-подобным рецептором (TLR) 5-го типа. Дефицит TLR 5-го типа, распознающего флагеллин, может быть связан с развитием ожирения и инсулинорезистентности. Кроме того, влияние метаболитов на массу тела и потребление пищи происходит через рецепторы, связанные с G-белком (GPR41, GPR43). В условиях высокоуглеводной диеты и ожирения связывание с GPR молекулами передачи сигнала может быть ослаблено, что способно привести к увеличению сбора энергии кишечником и липогенезу печени [29].

Также было показано, что бутират предотвращает транслокацию липопротеидов и приводит к усилению секреции пептида Y-гормона кишечника и глюкагоноподобного пептида-1 со значительным снижением ожирения и общим увеличением массы тела. Повышенная представленность некоторых представителей семейства *Lachnospiraceae* (*Lachnoclostridium*, *Lachnospira*) может оказывать прямое влияние на изменение углеводного обмена. Хотя представители *Lachnospiraceae* являются одними из основных продуцентов короткоцепочечных жирных кислот, различные таксоны *Lachnospiraceae* также связаны с различными внутри- и внекишечными заболеваниями [30]. Их влияние на физиологию хозяина часто неодинаково, согласно разным исследованиям.

Данные различных исследований показывают, что *Lachnospiraceae* могут влиять на здоровые функции, хотя некоторые роды и виды этого семейства часто повышены при различных заболеваниях. Насколько стало известно, метаболический синдром, ожирение, диабет, заболевания печени – все это воспалительные состояния, связанные с семейством *Lachnospiraceae* или специфиче-

скими таксонами *Lachnospiraceae*. Все представители *Lachnospiraceae* являются анаэробными, ферментативными и хемоорганотрофными, а некоторые проявляют сильную гидролизующую активность, например, за счет активности пектинметилэстеразы, пектацтилазы, ксиланазы, α -L-арабинофуранозидазы, β -ксилозидазы, α - и β -галактозидазы, α - и β -глюкозидазы, N-ацетил- β -глюкозаминидазы или α -амилазы [31, 32].

Крайне низкое значение или полное отсутствие рода *Alistipes* может служить еще маркером ожирения. *Alistipes* – распространенный род бактерий в здоровом кишечном микробиоме. В некоторых исследованиях показано, что данные бактерии могут оказывать защитное действие против некоторых заболеваний. Кроме того, обилие алистипов обратно коррелирует с показателями ожирения, липидного и глюкозного гомеостаза. Низкое обилие *Alistipes* сильно связано с повышением жировой массы тела. *Alistipes* также обратно коррелирует с уровнем общего холестерина, липопротеидов низкой и очень низкой плотности, а также с параметрами гомеостаза глюкозы, включая уровень инсулина натощак.

Помимо этого, высокое значение *Holdemanella* может ассоциироваться с нездоровым липидным профилем. Существуют различные штаммы данных бактерий: провоспалительные и пробиотические [33, 34]. В некоторых исследованиях высокое значение было связано с метаболическими нарушениями, нездоровым липидным профилем сыворотки и расценивалось как биомаркер дислипидемических нарушений, что говорило о наличии избыточной массы тела и развитии ожирения различной степени.

Holdemanella biformis (распространенный вид *Holdemanella*) – кишечная бактерия человека, которая вызывает противовоспалительные эффекты за счет высвобождения короткоцепочечных жирных кислот и длинноцепочечной жирной кислоты (LCFA) 3-гидроксооктадекаеновой кислоты [35–37]. Кроме того, эти виды бактерий могут потенциально модулировать энтероэндокринные клетки слизистой оболочки кишечника, так как данные метаболиты напрямую воздействуют на GLP-1 рецепторы. Данная бактерия за счет модуляции иммунных и/или нейроэндокринных путей коммуникации с хозяином оказывает прямое влияние на увеличение адипоцитов и развитие ожирения [38].

Заключение

Этиологическая причина развития НЯК остается неизвестной. В развитии аутоиммунного воспаления, лежащего в основе данной патологии, участвуют клетки Th2 и Th17, а также ИЛ различных типов, ФНО- α (Th2) и ИЛ-17, ИЛ-21, ИЛ-22 (Th17), количественное значение которых определяет тяжесть течения основного заболевания, что влияет на тактику ведения пациентов [39]. Ключевую роль во взаимодействии с кишечной микробиотой с целью обеспечения защитного барьера слизистой оболочки кишечника, а также регуляции адаптивного иммунитета способна играть сигнальная ось ИЛ-33/ST2, вовлеченная в патогенез НЯК. Изменение уровня ФНО- α (Th2) и ИЛ-17, ИЛ-21, ИЛ-22 (Th17), а также С-реактивного белка, определяемых в рамках диагностических исследований, возможно уже на стадии образования язвенных дефектов, что затрудняет своевременное начало терапии [40, 41].

Определение состава кишечной микробиоты, оказывающей преимущественно противовоспалительное действие, напрямую участвующей в индукции иммунного

ответа с вовлечением регуляторных Т-клеток (Treg) кишечника, противовоспалительного интерлейкина ИЛ-10, способно выявить количественные изменения родового состава уже на латентной стадии заболевания, в том числе и у лиц с коморбидной патологией. Изучение представителей «метаболического кластера» слизистой оболочки

кишечника способно открыть новые механизмы развития сахарного диабета 1-го и 2-го типов, что может привести к усовершенствованию способов диагностического поиска заболеваний и незамедлительному лечению, предотвращению развития осложненных форм, улучшению качества жизни пациентов с НЯК и метаболическими нарушениями.

Литература / References

- Ozato N., Saito S., Yamaguchi T., Katashima M., Tokuda I., Sawada K. et al. Blautia genus associated with visceral fat accumulation in adults 20–76 years of age. *NPJ Biofilms Microbiomes*. 2019;5(1):28. DOI: 10.1038/s41522-019-0101-x.
- Hernández-Luengo M., Álvarez-Bueno C., Martínez-Hortelano J.A., Cervero-Redondo I., Martínez-Vizcaino V., Notario-Pacheco B. The relationship between breastfeeding and motor development in children: a systematic review and meta-analysis. *Nutr. Rev.* 2022;80(8):1827–1835. DOI: 10.1093/nutrit/nuac013.
- Zheng Y., Ley S.H., Hu F.B. Global aetiology and epidemiology of type 2 diabetes mellitus and its complications. *Nat. Rev. Endocrinol.* 2018;14(2):88–98. DOI: 10.1038/nrendo.2017.151.
- Zhang Y., Lin C., Chen R., Luo L., Huang J., Liu H. et al. Association analysis of SOCS3, JAK2 and STAT3 gene polymorphisms and genetic susceptibility to type 2 diabetes mellitus in Chinese population. *Diabetol. Metab. Syndr.* 2022;14(1):4. DOI: 10.1186/s13098-021-00774-w.
- Berg G., Rybakova D., Fischer D., Cernava T., Vergès M.C., Charles T. et al. Microbiome definition re-visited: old concepts and new challenges. *Microbiome*. 2020;8(1):103. DOI: 10.1186/s40168-020-00875-0.
- Hillman E.T., Lu H., Yao T., Nakatsu C.H. Microbial ecology along the gastrointestinal tract. *Microbes Environ.* 2017;32(4):300–313. DOI: 10.1264/jsme2.ME17017.
- Fan Y., Pedersen O. Gut microbiota in human metabolic health and disease. *Nat. Rev. Microbiol.* 2021;19(1):55–71. DOI: 10.1038/s41579-020-0433-9.
- Amabebe E., Robert F.O., Agbalalah T., Orubu E.S.F. Microbial dysbiosis-induced obesity: role of gut microbiota in homeostasis of energy metabolism. *Br. J. Nutr.* 2020;123:1127–1137. DOI: 10.1017/S0007114520000380.
- Cryan J.F., O'Riordan K.J., Cowan C.S.M., Sandhu K.V., Bastiaansen T.F.S., Boehme M. et al. The Microbiota-Gut-Brain Axis. *Physiol. Rev.* 2019;99(4):1877–2013. DOI: 10.1152/physrev.00018.2018.
- Ni J., Wu G.D., Albenberg L., Tomov V.T. Gut microbiota and IBD: causation or correlation? *Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol.* 2017;14:573–584. DOI: 10.1038/nrgastro.2017.88.
- Kitamoto S., Nagao-Kitamoto H., Jiao Y., Gilliland M.G. 3rd, Hayashi A., Imai J. et al. The intermucosal connection between the mouth and gut in commensal pathobiont-driven colitis. *Cell*. 2020;182(2):447–462.e14. DOI: 10.1016/j.cell.2020.05.048.
- Desai M.S., Seekatz A.M., Koropatkin N.M., Kamada N., Hickey C.A., Wolter M. et al. A dietary fiber-deprived gut microbiota degrades the colonic mucus barrier and enhances pathogen susceptibility. *Cell*. 2016;167(5):1339–1353.e21. DOI: 10.1016/j.cell.2016.10.043.
- Gallo A., Passaro G., Gasbarrini A., Landolfi R., Montalto M. Modulation of microbiota as treatment for intestinal inflammatory disorders: An update. *World J. Gastroenterol.* 2016;22(32):7186–7202. DOI: 10.3748/wjg.v22.i32.7186.
- Zhang Z., Mocanu V., Cai C., Dang J., Slater L., Deehan E.C. et al. Impact of fecal microbiota transplantation on obesity and metabolic syndrome – A systematic review. *Nutrients*. 2019;11(10):2291. DOI: 10.3390/nu11102291.
- Wu H., Esteve E., Tremaroli V., Khan M.T., Caesar R., Mannerås-Holm L. et al. Metformin alters the gut microbiome of individuals with treatment-naïve type 2 diabetes, contributing to the therapeutic effects of the drug. *Nat. Med.* 2017;23(7):850–858. DOI: 10.1038/nm.4345.
- Mohajeri M.H., Brummer R.J.M., Rastall R.A., Weersma R.K., Harmen H.J.M., Faas M. et al. The role of the microbiome for human health: From basic science to clinical applications. *Eur. J. Nutr.* 2018;57:1–14. DOI: 10.1007/s00394-018-1703-4.
- Stremmel W., Schmidt K.V., Schuhmann V., Kratzer F., Garbade S.F., Langhans C.D. et al. Blood trimethylamine-N-oxide originates from microbiota mediated breakdown of phosphatidylcholine and absorption from small intestine. *PLoS One*. 2017;12:e0170742. DOI: 10.1371/journal.pone.0170742.
- Dumas M.E., Rothwell A.R., Hoyle L., Aronias T., Chilloux J., Calderari S. et al. Microbial-host co-metabolites are prodromal markers predicting phenotypic heterogeneity in behavior, obesity, and impaired glucose tolerance. *Cell Rep.* 2017;20:136–148. DOI: 10.1016/j.celrep.2017.06.039.
- Wahlström A., Sayin S.I., Marschall H.U., Bäckhed F. Intestinal crosstalk between bile acids and microbiota and its impact on host metabolism. *Cell Metab.* 2016;24(1):41–50. DOI: 10.1016/j.cmet.2016.05.005.
- Allin K.H., Tremaroli V., Caesar R., Jensen B.A.H., Damgaard M.T.F., Bahl M.I. et al. Aberrant intestinal microbiota in individuals with prediabetes. *Diabetologia*. 2018;61(4):810–820. DOI: 10.1007/s00125-018-4550-1.
- Ottosson F., Brunkwall L., Ericson U., Nilsson P.M., Almgren P., Fernandez C. et al. Connection between bmi-related plasma metabolite profile and gut microbiota. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2018;103(4):1491–1501. DOI: 10.1210/clinem.2017-02114.
- Pokrovskaya E.V., Shamkhalova M.S., Shestakova M.V. Corrigendum: The new views on the state of the gut microbiota in obesity and diabetes mellitus type 2. *Diabetes mellitus*. 2019;22(3). DOI: 10.14341/DM10194.
- Рубцов Ю.Е., Халимов Ю.Ш., Агафонов П.В. Особенности микробиоты кишечника у пациентов с сахарным диабетом 2 типа и абдоминальным ожирением. Сахарный диабет – пандемия XXI: сборник тезисов VIII (XXV) Всероссийского диabetологического конгресса с международным участием, Москва, 28–03 февраля 2018 г.; ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России; ОО «Российская ассоциация эндокринологов». Москва: УП Принт, 2018:92–93.
- [Rubtsov Yu.E., Halimov Yu.Sh., Agafonov P.V. Features of the intestinal microbiota in patients with type 2 diabetes mellitus and abdominal obesity. VIII (XXV) All-Russian Diabetology Congress with international participation, Moscow, February 28–03, 2018; Federal State Budgetary Institution "National Medical Research Center of Endocrinology" of the Ministry of Health of Russia; NGO "Russian Association of Endocrinologists". Moscow: UP Print, 2018:92–93. (In Russ.)].
- Захарова И.Н., Бережная И.В., Дмитриева Ю.А. Ожирение и кишечная микробиота. Медицинский совет. 2017;(19):139–141. [Zakharova I.N., Berezhnaya I.V., Dmitrieva Yu.A. Obesity and intestinal microbiota. *Medical Council*. 2017;(19):139–141. (In Russ.)]. DOI: 10.21518/2079-701X-2017-19-139-141.
- Севастьянова М.Н., Подгорская А.Ю. Кишечная микробиота как маркер метаболических нарушений. *Бюллетень Северного государственного медицинского университета*. 2021;46(1):107–108. [Sevastyanova M.N. Podgorskaya A.Yu. Intestinal microbiota as a marker of metabolic disorders. *Bulletin of the Northern State Medical University*. 2021;46(1):107–108. (In Russ.)].
- Шестакова Е.А., Покровская Е.В., Самсонова М.Д. Подходы к изучению влияния кишечной микробиоты на развитие метаболических нарушений. *Consilium Medicum*. 2021;23(12):905–909. [Shestakova E.A., Pokrovskaya E.V., Samsonova M.D. Approaches to studying the influence of intestinal microbiota on the development of metabolic disorders. *Consilium Medicum*. 2021;23(12):905–909. (In Russ.)]. DOI: 10.26442/20751753.2021.12.201289.
- Калачнюк Т.Н., Щербakov П.Л., Александрова-Жгун Е.С. Трансплантация фекальной микробиоты у пациента с язвенным колитом. Гастроэнтерология Санкт-Петербурга. 2017;(1):81–82. [Kalachnyuk T.N., Shcherbakov P.L., Aleksandrova-Zhgung E.S. Transplantation of fecal microbiota in a patient with ulcerative colitis. *Gastroenterology of St. Petersburg*. 2017;(1):81–82. (In Russ.)].
- Шендеров Б.А., Юдин С.М., Загайнова А.В., Шевырева М.П. Роль комменсальной кишечной микробиоты в этиопатогенезе хронических воспалительных заболеваний: Akkermansia muciniphila. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2018;11(159):4–13. [Shenderov B.A., Yudin S.M., Zagaynova A.V., Shevyreva M.P. The role of commensal intestinal microbiota in the etiopathogenesis of chronic inflammatory diseases: Akkermansia muciniphila. *Experimental and clinical gastroenterology*. 2018;11(159):4–13. (In Russ.)]. DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-159-11-4-13.
- Ситкин С.И., Вахитов Т.Я., Ткаченко Е.И., Орешко Л.С., Жигалова Т.Н., Радченко В.Г. и др. Микробиота кишечника при язвенном колите и целиакии. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2017;137(1):8–30. [Sitkin S.I., Vakhitov T.Ya., Tkachenko E.I., Oreshko L.S., Zhigalova T.N., Radchenko V.G. et al. Intestinal microbiota in ulcerative colitis and celiac disease. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2017;137(1):8–30. (In Russ.)].

30. Ситкин С.И., Вахитов Т.Я., Демьянова Е.В. Микробиом, дисбиоз толстой кишки и воспалительные заболевания кишечника: когда функция важнее таксономии. Альманах клинической медицины. 2018;46(5):396–425. [Sitkin S.I., Vakhitov T.Ya., Demyanova E.V. Microbiome, colon dysbiosis and inflammatory bowel disease: when function is more important than taxonomy. *Almanac of Clinical Medicine*. 2018;46(5):396–425. (In Russ.)]. DOI: 10.18786/2072-0505-2018-46-5-396-425.
31. Ким А.Д., Лепехова С.А., Чашкова Е.Ю., Коваль Е.В., Пивоваров Ю.И., Фадеева Т.В. и др. Результаты оценки микробиоты в условиях экспериментального язвенного поражения толстой кишки. *Бюллетень сибирской медицины*. 2021;20(1):59–66. [Kim A.D., Lepekhova S.A., Chashkova E.Yu., Koval E.V., Pivovarov Yu.I., Fadeeva T.V. et al. Results of microbiota assessment in conditions of experimental ulcerative lesions of the large intestine. *Bulletin of Siberian Medicine*. 2021;20(1):59–66. (In Russ.)]. DOI: 10.20538/1682-0363-2021-1-59-66.
32. Ковалева А.Л., Ульянов А.И., Киселева О.Ю., Полуэктова Е.А., Шифрин О.С., Тertychny А.С. и др. Прукалоприд и мультиштаммовый пробиотик в разрешении автономной кишечной нейрпатии у пациентов, находящихся в критическом состоянии (Клинический разбор). *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2018;28(3):88–100. [Kovaleva A.L., Ulyanin A.I., Kiselyova O.Yu., Poluektova Y.A., Shifrin O.S., Tertychny A.S. et al. Treatment of autonomous intestinal neuropathy in critical care by prucalopride and multistrain probiotic. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2018;28(3):88–100. (In Russ.)]. DOI: 10.22416/1382-4376-2018-28-3-88-100.
33. Лагутина С.Н., Зуйкова А.А., Добрынина И.С., Корчагина Н.С. Особенности микробиома кишечника у пациентов с ишемической болезнью сердца и метаболическими нарушениями. *Научно-медицинский вестник Центрального Черноземья*. 2022;(87):20–24. [Lagutina S.N., Zuykova A.A., Dobrynina I.S., Korchagina N.S. Features of the intestinal microbiome in patients with ischemic heart disease and metabolic disorders. *Scientific and Medical Bulletin of the Central Chernozem Region*. 2022;(87):20–24. (In Russ.)].
34. Шевцова В.И., Васильев А.В., Зуйкова А.А. Коморбидный пациент с ожирением: особенности ведения на амбулаторном этапе. Молодежь, наука, медицина: материалы 65-й Всероссийской межвузовской студенческой научной конференции с международным участием; Тверь, 17–18 апреля 2019 г. Тверь: Государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования Тверская государственная медицинская академия Министерства здравоохранения Российской Федерации, 2019:1034–1037. [Shevtsova V.I., Vasko A.V., Zuykova A.A. Comorbid patient with obesity: features of management at the outpatient stage. Youth, science, medicine: materials of the 65th All-Russian Interuniversity student scientific conference with international participation; Tver, April 17–18, 2019. Tver: State Budgetary Educational Institution of Higher Professional Education Tver State Medical Academy of the Ministry of Health of the Russian Federation, 2019:1034–1037. (In Russ.)].
35. Мелихова С.П., Зуйкова А.А., Шевцова В.И. Расчет индексов коморбидности при сахарном диабете 2 типа как осложнение метаболического синдрома. *Молодежный инновационный вестник*. 2018;7(51):68–69. [Melikhova S.P., Zuykova A.A., Shevtsova V.I. Calculation of comorbidity indices in type 2 diabetes mellitus as a complication of the metabolic syndrome. *Молодежный инновационный вестник*. 2018;7(51):68–69. (In Russ.)].
36. Хавкин А.И., Волюнец Г.В., Никитин Н.А. Взаимосвязь кишечного микробиома и метаболизма желчных кислот. *Вопросы практической педиатрии*. 2020;15(1):53–60. [Khavkin A.I., Volynets G.V., Nikitin N.A. Relationship between intestinal microbiome and bile acid metabolism. *Questions of Practical Pediatrics*. 2020;15(1):53–60. (In Russ.)]. DOI: 10.20953/1817-7646-2020-1-53-60.
37. Бочарова А.А., Котова Ю.А., Красноруцкая О.Н. и др. Пациент и сахарный диабет: отношение к болезни. Медико-биологические, клинические и социальные вопросы здоровья и патологии человека: Материалы V Всероссийской научной конференции студентов и молодых ученых с международным участием, Иваново; 09–11 апреля 2019 г. Иваново: Ивановская государственная медицинская академия, 2019:111–113. [Bocharova A.A., Kotova Yu.A., Krasnorutskaya O.N. et al. Patient and diabetes mellitus: attitude to the disease. *Biomedical, clinical and social issues of human health and pathology: Materials V All-Russian Scientific Conference of Students and Young Scientists with International Participation*, Ivanovo; April 09–11, 2019. Ivanovo: Ivanovo State Medical Academy, 2019:111–113. (In Russ.)].
38. Плотникова Е.Ю. Микробный пейзаж кишечника и метаболический синдром – что общего? Вестник клуба панкреатологов. 2016;31(2):63–72. [Plotnikova E.Yu. Microbial landscape of the intestine and metabolic syndrome - what do they have in common? *Bulletin of the club of pancreatologists*. 2016;31(2):63–72. (In Russ.)].
39. Фадеенко Г.Д., Никифорова Я.В. Микробиом человека: общая информация и клиническое значение эубиоза пищеварительного канала. Современная гастроэнтерология. 2019;109(5):65–74. [Fadeenko G.D., Nikiforova Ya.V. Human microbiome: general information and clinical significance of alimentary canal eubiosis. *Modern gastroenterology*. 2019;109(5):65–74. (In Russ.)]. DOI: 10.30978/MG-2019-5-65.
40. Агапов Г. Г. Микробиота – новый орган человека? Бюллетень медицинских интернет-конференций. 2017;7(6):1016. [Agapov G.G. Microbiota – a new human organ? *Bulletin of Medical Internet Conferences*. 2017;7(6):1016. (In Russ.)].
41. Демидова Т.Ю., Лобанова К.Г., Ойноткинова О.Ш. Кишечная микробиота как эндокринный орган. Ожирение и метаболизм. 2020;17(3):299–306. [Demidova T.Yu., Lobanova K.G., Oinotkinova O.Sh. Intestinal microbiota as an endocrine. *Obesity and metabolism*. 2020;17(3):299–306. (In Russ.)]. DOI 10.14341/omet12457.

Информация о вкладе авторов

Лагутина С. Н. участвовала в разработке концепции статьи, написании и редактировании текста, подготовила окончательную версию текста.

Зуйкова А. А. предложила направление исследования и концепцию статьи, сгруппировала имеющиеся мировые и отечественные данные, участвовала в написании окончательной версии, отредактировала и одобрила ее.

Сведения об авторах

Лагутина Светлана Николаевна, ординатор кафедры поликлинической терапии, Воронежский государственный медицинский университет имени Н.Н. Бурденко Министерства здравоохранения Российской Федерации. ORCID 0000-0003-3730-5265.

E-mail: svlagutina97@mail.ru.

Зуйкова Анна Александровна, д-р мед. наук, профессор, заведующий кафедрой поликлинической терапии, Воронежский государственный медицинский университет имени Н.Н. Бурденко Министерства здравоохранения Российской Федерации. ORCID 0000-0002-5378-4959.

E-mail: zuykova-terapia23@vrngmu.ru.

✉ **Лагутина Светлана Николаевна**, e-mail: svlagutina97@mail.ru.

Поступила 18.07.2022

Author contribution information

Lagutina S.N. contributed to the development of article concept, writing and revising the text of the manuscript, and preparing the final version of the manuscript for publication.

Zuykova A.A. proposed the area of research and the concept of the article, analyzed the available national and international data, contributed to writing the final version of the manuscript, edited it, and approved the manuscript for publication.

Information about the authors

Svetlana N. Lagutina, Resident Physician, Department of Polyclinic Therapy, Voronezh State Medical University named after N.N. Burdenko. ORCID 0000-0003-3730-5265.

E-mail: svlagutina97@mail.ru.

Anna A. Zuykova, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Polyclinic Therapy, Voronezh State Medical University named after N.N. Burdenko. ORCID 0000-0002-5378-4959.

E-mail: zuykova-terapia23@vrngmu.ru.

✉ **Svetlana N. Lagutina**, e-mail: svlagutina97@mail.ru.

Received July 18, 2022

<https://doi.org/10.29001/2073-8552-2023-38-2-64-71>
УДК 616.24-002-039.35-02:[616.98:578.834.1]-06

Вторичная организуемая пневмония после перенесенной новой коронавирусной инфекции (обзор литературы)

Л.С. Гофман¹, В.П. Шендриков², Е.Ю. Мурлатова³, Е.Д. Баздырев⁴

¹ Кузбасская областная клиническая больница имени С.В. Беляева, 650066, Российская Федерация, Кемерово, пр. Октябрьский, 22

² Российский химико-технологический университет имени Д.И. Менделеева, 125047, Российская Федерация, Москва, Миусская пл., 9

³ Фарминтерпрайсез, 121205, Российская Федерация, Москва, Большой бульвар, 42, стр. 1

⁴ Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний, 650002, Российская Федерация, Кемерово, Сосновый бульвар, 6

Аннотация

Новая коронавирусная инфекция (COVID-19) помимо угрожающего жизни острого течения способна приводить к развитию симптомов, сохраняющихся длительное время. Клиническая, радиологическая и гистопатологическая картина посткоронавирусной пневмонии имеет общие признаки со вторичной организуемой пневмонией (ВОП). Считается, что данный вариант пневмонии служит одним из вариантов осложнений во время болезни, что не только коррелирует с тяжестью заболевания, но и приводит к более высоким показателям смертности пациентов. Необходимо отметить, что рентгенологические симптомы пневмонии наблюдаются даже у выздоровевших лиц примерно в 67% случаев. Несмотря на то, что у 25% лиц заболевание разрешается самостоятельно, а у большинства других легко поддается лечению, в 5–8% случаев может развиваться фиброз, сопровождающийся симптомами дыхательной недостаточности. Специфического метода лечения ВОП на фоне новой коронавирусной инфекции в настоящее время не существует, к терапии первой линии относят применение глюкокортикостероидов (ГКС). Несмотря на эффективность ГКС, курс лечения составляет в среднем более полугод, при этом высока вероятность рецидива при прекращении терапии. Для определения оптимальных дозировок и длительности ГКС в терапии ВОП после перенесенного COVID-19 зарегистрированы клинические исследования, но единого мнения по данному вопросу нет, он остается открытым. В данном обзоре представлена информация об организуемой пневмонии, а также ВОП на фоне перенесенной новой коронавирусной инфекции, ее рентгенологической картине и вариантах лечения в рамках проводимых клинических исследований.

Ключевые слова:	новая коронавирусная инфекция, COVID-19, постковидный синдром, интерстициальная пневмония, организуемая пневмония, вторичная организуемая пневмония, фиброз легких.
Конфликт интересов:	авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
Прозрачность финансовой деятельности:	исследование выполнено в рамках Комплексной научно-технической программы полного инновационного цикла «Разработка и внедрение комплекса технологий в области разведки и добычи твердых полезных ископаемых, обеспечения промышленной безопасности, биоремедиации, создания новых продуктов глубокой переработки из угольного сырья при последовательном снижении экологической нагрузки на окружающую среду и рисков для жизни населения» (утв. Распоряжением Правительства РФ от 11 мая 2022 г. № 1144-р, Соглашение № 075-15-2022-1202 от 30 сентября 2022 г.).
Для цитирования:	Гофман Л.С., Шендриков В.П., Мурлатова Е.Ю., Баздырев Е.Д. Вторичная организуемая пневмония после перенесенной новой коронавирусной инфекции (обзор литературы). <i>Сибирский журнал клинической и экспериментальной медицины</i> . 2023;38(2):64–71. https://doi.org/10.29001/2073-8552-2023-38-2-64-71 .

Secondary organizing pneumonia after coronavirus disease (literature review)

Liudmila S. Gofman¹, Valery P. Shendrikov², Elizaveta Y. Murlatova³,
Evgeny D. Bazdyrev⁴

¹ Kuzbass Regional Clinical Hospital named after S.V. Belyaev,
22, Oktyabrsky str., Kemerovo, 650066, Russian Federation

² D.I. Mendeleev Russian University of Chemical Technology,
9, Miusskaya Square, Moscow, 125047, Russian Federation

³ Pharmenterprises LLC,
42(1), Bolshoi Blvd., Moscow, 143026, Russian Federation

⁴ Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases,
6, Sosnovy Blvd., Kemerovo, 650002, Russian Federation

Abstract

New coronavirus disease (COVID-19) is a life-threatening infection that can lead to the development of persisting symptoms. Clinical, radiological and histopathological characteristics of post-coronavirus pneumonia are similar to secondary organizing pneumonia (SOP). This type of pneumonia is considered to be a complication of COVID-19, which correlates with the severity of the disease and increases patient mortality rates.

It should be noted that radiological signs of pneumonia can be observed in recovered individuals in 67% of cases. Moreover, fibrosis, complicated by symptoms of respiratory failure, may develop in 5-8% of the cases despite the fact that SOP resolves independently in 25% of individuals, and, in most cases, can be easily treated.

Currently there are no methods of treating SOP induced by COVID-19; the first-line therapy involves the use of glucocorticosteroids (GCs). Despite the effectiveness of GCs, the treatment lasts for more than six months, and the disease has a high probability of relapse upon treatment discontinuation. Clinical trials have been registered to determine the optimal treatment duration and dosages of GCs in SOP treatment after COVID-19, however, the lack of consensus remains, keeping this issue open. This review provides data regarding organizing pneumonia, SOP induced by COVID-19, its radiological signs and treatment options within the framework of ongoing clinical trials.

Keywords:	new coronavirus disease, COVID-19, post-COVID syndrome, interstitial pneumonia, organizing pneumonia, secondary organizing pneumonia, pulmonary fibrosis.
Conflict of interest:	the authors do not declare a conflict of interest.
Financial disclosure:	the study was carried out within the framework of the Comprehensive Scientific and Technical Program of the Full Innovation Cycle entitled "Development and implementation of technologies in the field of exploration and extraction of solid minerals, industrial safety, bioremediation, obtaining new products of deep processing from raw coal with a consistent reduction in the environmental burden and environmental impact on the life of the population" (approved by Order of the Russian Federation Government No. 1144-r dated May 11, 2022, the Agreement No. 075-15-2022-1202 dated September 30, 2022).
For citation:	Gofman L.S., Shendrikov V.P., Murlatova E.Y., Bazdyrev E.D. Secondary organizing pneumonia after coronavirus disease (literature review). <i>The Siberian Journal of Clinical and Experimental Medicine</i> . 2023;38(2):64–71. https://doi.org/10.29001/2073-8552-2023-38-2-64-71 .

Введение

Новая коронавирусная инфекция (COVID-19) стала серьезным вызовом и большим испытанием для человечества [1]. Помимо зачастую угрожающего жизни острого течения, коронавирусная инфекция COVID-19 способна приводить к развитию симптомов, сохраняющихся длительное время. Частой респираторной симптоматикой являются надсадный и непрекращающийся кашель, одышка, дискомфорт и боли в грудной клетке, при этом в некоторых случаях требуется повторная госпитализация из-за рентгенологически сохраняющихся признаков

интерстициального поражения легких и симптомов дыхательной недостаточности [2]. Клиническая, радиологическая и гистопатологическая картина посткоронавирусной пневмонии имеет общие признаки со вторичной организирующейся пневмонией (ВОП) [3]. В тех случаях, когда этиология организирующейся пневмонии (ОП) неизвестна, говорят о криптогенной организирующейся пневмонии (КОП), являющейся преобладающей формой (90%), в то время как ВОП всегда ассоциирована с установленными этиологическими факторами, например, заболеваниями соединительной ткани, воздействием лекарственных средств, радиация и др.

ОП – известное, но сравнительно редкое осложнение вирусных и бактериальных инфекций, однако в случае с коронавирусами частота встречаемости данного варианта интерстициального поражения значительно превышает таковую для других инфекционных агентов [4]. Считается, что ОП служит одним из вариантов осложнений во время болезни, что не только коррелирует с тяжестью заболевания, но и приводит к более высоким показателям смертности пациентов [3]. Необходимо отметить, что рентгенологические симптомы пневмонии наблюдаются даже у выздоровевших лиц примерно в 67% случаев [4]. Несмотря на то, что у 25% лиц заболевание разрешается самостоятельно [3], а у большинства других легко поддается лечению, в 5–8% случаев может развиваться фиброз, сопровождающийся симптомами дыхательной недостаточности [5].

Учитывая масштабы эпидемии SARS-CoV-2, можно ожидать появления большого числа пациентов, испытывающих проблемы с дыхательной системой и нуждающихся в повторной госпитализации. Специфического метода лечения ВОП на фоне новой коронавирусной инфекции в настоящее время не существует, к терапии первой линии относят применение глюкокортикостероидов (ГКС). Несмотря на эффективность ГКС, курс лечения составляет в среднем более полугод, при этом высока вероятность рецидива при прекращении терапии [6]. Для определения оптимальных дозировок и длительности ГКС в терапии ВОП после перенесенного COVID-19 зарегистрированы клинические исследования, но единого мнения по данному вопросу нет, он остается открытым. В данном обзоре представлена информация об ОП, а также ВОП на фоне перенесенной новой коронавирусной инфекции, ее рентгенологической картине и вариантах лечения в рамках проводимых клинических исследований.

Интерстициальные заболевания легких: фокус на организующую пневмонию

Интерстициальные пневмонии относят к группе диффузных паренхиматозных заболеваний легких, также называемых интерстициальными заболеваниями легких. Они представляют собой гетерогенную группу заболеваний, характеризующуюся воспалением и/или фиброзом паренхимы легких, что приводит к нарушению газообмена, респираторному дистрессу и даже смерти.

Все заболевания данной группы имеют общие черты, такие как фибротические изменения легочной ткани и хронический альвеолит. Пролiferация фибробластов является распространенной и почти универсальной реакцией на повреждение легких, будь то очаговое или диффузное [7]. Несмотря на широкий спектр повреждающих агентов, реакция легких на повреждение довольно ограничена, причем сходная картина реакции наблюдается как рентгенологически, так и гистологически независимо от основной причины.

Повреждение базальной мембраны альвеолярного эпителия наблюдается при диффузном альвеолярном повреждении (diffuse alveolar damage, DAD), ОП, острой фибринозно-организующейся пневмонии (acute fibrinous and organizing pneumonia, AFOP) и некоторых типах фиброза легких [7]. Кроме того, хотя воспаление может купироваться без значительных повреждений, в некоторых случаях оно прогрессирует до фиброза, который может стать серьезной проблемой. Когда присутствует фиброз, обусловленный пролиферацией фибробластов, могут

развиться другие гистологические и рентгенологические паттерны, как те, которые отмечены при неспецифической интерстициальной пневмонии (NSIP) и указывают на то, что фиброз может быть следствием пролиферации фибробластов [7].

Хотя точный механизм патогенеза неизвестен, считается, что КОП возникает вследствие повреждения эпителия, приводящего к активации воспалительного процесса фибробластов, образованию грануляционной ткани и реже – активации макрофагов или появлению фибрина в проводящих дыхательных путях и альвеолах [8]. По определению КОП является идиопатической, поэтому ОП, вторичные по отношению к бактериальной или вирусной инфекции, аспирации, заболеванию сосудов, гранулематозному воспалению, воздействию химических агентов, должны быть исключены. В пробах внутрилегочной жидкости у пациентов с КОП преимущественно содержатся Th1, нейтрофилы и часто эозинофилы [9].

К биохимическим диагностическим критериям плевральной жидкости КОП относят лимфоцитоз $< 25\%$, при этом соотношение CD4/CD8 составляет $> 0,9$ в сочетании, по крайней мере, с двумя из следующих биомаркеров (пенистые макрофаги $> 20\%$ и/или нейтрофилы $> 5\%$, и/или эозинофилы $> 2\%$ и $< 25\%$) [10].

По данным иммунологических исследований, наблюдается повышенный уровень интерлейкина (IL) IL-12, IL-18. В альвеолярных макрофагах выявлена повышенная экспрессия мРНК IL-8, IL-10 и фибронектина, а также фактора некроза опухоли (TNF- α) и рецепторов TNF (sTNFR1/2). Эти данные указывают на участие в воспалении как нейтрофильных [11], так и Th1-путей, которые, как известно, со временем еще больше повреждают эпителий дыхательных путей [12]. Из-за того, что эти медиаторы воспаления повышаются при КОП, противовоспалительная терапия зачастую показывает хороший эффект [13].

ОП может быть идиопатической или вторичной по отношению к каким-либо факторам [14]. Среди них выделяют бактериальные и грибковые инфекции, лекарственное воздействие и вирусные инфекции [15]. Так, ВИЧ [16], вирус гриппа [17], цитомегаловирус [18], коронавирусные инфекции [19] способны вызывать вторичную поствирусную организующую пневмонию. Клиническая, гистологическая и радиологическая картина КОП и ВОП схожа [14, 20], однако в последних исследованиях выявлена статистически значимая разница в некоторых биохимических маркерах, симптомах и паттернах на компьютерной томографии (КТ) [21].

Оба типа ОП характеризуются неспецифическими гриппоподобными симптомами. Чаще всего это кашель, одышка, недомогание, лихорадка и хрипы, наблюдаемые более чем у 2/3 пациентов в исследованиях [22], при этом хрипы были наиболее характерны для ВОП ($p = 0,02$). Статистически значимых различий в биохимических анализах крови и плевральной жидкости в обоих исследованиях не наблюдалось, хотя уровень нейтрофилов был выше при ВОП ($p = 0,044$). На рентгенограмме центрально расположенные поражения чаще встречались при ВОП, чем при КОП ($p = 0,023$). Поражение нижних долей легких зарегистрировано в обоих случаях, но наиболее часто при ВОП поражалась средняя доля ($p = 0,001$). Для КОП и ВОП характерны высокие значения воспалительных биомаркеров, повышение уровня нейтрофилов, эозинофилов, С-реактивного белка и фибриногена [2, 7].

Некоторые исследования указывают на различия в биохимических анализах крови и плевральной жидкости [21]. Показано, что у больных ВОП в крови значительно повышены уровни нейтрофилов ($p = 0,088$), С-реактивного белка ($p = 0,067$), креатинина ($p = 0,012$), лактата ($p = 0,047$), D-димера ($p = 0,015$) и эозинофилов ($p = 0,007$) по сравнению с пациентами с КОП. В то же время среди лиц с КОП отмечен более высокий уровень лимфоцитов ($p = 0,012$) в пробах легочной жидкости и эозинофилов ($p = 0,012$) в крови. Учитывая небольшой объем группы больных КОП, к данным нужно относиться с осторожностью.

Для КОП и ВОП характерно наличие мультифокальных затемнений по типу матового стекла и уплотнений [23]. Гистологически ОП характеризуется умеренным хроническим неоднородным интерстициальным воспалением без фиброза и наличием зачатков грануляционной ткани, состоящей из мононуклеарных клеток, пенистых макрофагов и фиброзной ткани (тельца Массона) в дистальных отделах респираторного тракта [24].

Основные принципы лечения организуемой пневмонии

В целом прогноз течения ОП благоприятный, за исключением случаев развития острой пневмонии, для которой характерны частые рецидивы [25], необратимые фибротические изменения легочной ткани [26] и необходимость применения высоких доз ГКС. В среднем 2/3 пациентов излечиваются полностью, в то время как у оставшейся трети определяют остаточные фибротические повреждения в легких [27], частота встречаемости которых значительно выше, чем для аналогичных пневмоний. Летальные исходы редки, пятилетняя выживаемость составляет $> 90\%$, однако встречаются случаи очень острого течения [28].

Применение пероральных кортикостероидов для терапии КОП и ВОП позволяет добиться ответа (оцениваемого по клиническим и радиологическим признакам) у пациентов не более чем в 80–85% случаев [22, 29, 30]. Рандомизированные проспективные клинические испытания терапии ГКС ОП не проводились, поэтому решение о выборе режима и длительности терапии может основываться только на общих клинических соображениях, таких как скорость прогрессирования заболевания и его тяжесть [6, 22]. Стоит отметить, что у 13–58% пациентов с диагнозом ОП наблюдается возникновение рецидивов (в течение 1–3 мес.) при снижении доз ГКС или отмене терапии [29, 31, 32].

В тех случаях, когда ОП не откликается на лечение стероидами, применяют антибактериальные средства группы макролидов, обладающие противовоспалительными свойствами. Лечение макролидами проводят в комбинации с ГКС или в качестве монотерапии [33]. Достижение радиологического ответа происходит в 69–88% случаев [34, 35]. Однако по большей части терапия макролидами эффективна при лечении заболевания в легкой или средней форме, когда форсированная жизненная емкость легких (ФЖЕЛ) $> 80\%$, поскольку данный параметр является единственным достоверно значимым при проведении статистического анализа (чувствительность 60%, специфичность 88,57%, AUC 0,869, 95% ДИ 0,684–1; $p = 0,008$) [34]. Иммунодепрессанты, такие как микофенолат мофетил, циклофосфамид или азатиоприн, могут быть использованы у пациентов с ОП, не

имеющих положительного ответа на терапию кортикостероидами [36–38].

Вторичная организуемая пневмония у пациентов, перенесших COVID-19

Как показано в обзоре Р. Kory и J.P. Kanne [39], ВОП зачастую возникает при подостром течении COVID-19 и может прогрессировать до фульминантной дыхательной недостаточности и даже смерти, сопровождающейся обширным фиброзом, причем такие случаи, как сообщается, составляют 5–8% всех ВОП. Более того, биопсия легких пациентов, умерших из-за COVID-19, показывает, что у большинства из них имелась ВОП или AFOP [3, 5].

Согласно данным М. Nishino и соавт. [26], накопление внутриаальвеолярного фибрина служит маркером острого микрососудистого повреждения. У 7 из 26 пациентов отмечен рецидив заболевания, при этом у больных с мультифокальными отложениями фибрина или острой фибринозной и ОП частота рецидивов была выше по сравнению с теми, у кого фибриновые отложения либо отсутствовали, либо были очаговыми (60 против 6%; $p < 0,05$).

В исследовании Н. Horii и соавт. [5] впервые обнаружена ассоциированная с COVID-19 ВОП. В дальнейшем в статье [40] описано три случая острой ОП у лиц, перенесших среднюю/тяжелую форму COVID-19 и находившихся на искусственной вентиляции легких (ИВЛ).

Пациенты с рентгенологическими признаками заболевания, затрагивающего все три доли легких (верхнюю, среднюю и нижнюю), также показали более высокую частоту рецидивов по сравнению с теми, у кого заболевание было ограничено одной или двумя долями (41 против 0%, $p = 0,055$). У лиц как с патологическими признаками высокого уровня фибрина, так и с рентгенологическими признаками трех долевого поражения рецидив ОП можно было предсказать с чувствительностью 86% и специфичностью 84% (положительная прогностическая ценность – 67%, отрицательная прогностическая ценность – 94%).

Описана эволюция во времени рентгенологической картины у 21 выздоровевшего пациента, которые до этого перенесли COVID-19 [41]. На ранних стадиях заболевания (0–4 дня после появления симптомов) на 24 КТ-сканированиях не были замечены очаговые или мультифокальные затемнения легких и уплотнения по типу матового стекла (42%), примерно у 50% больных преобладали периферические очаги затемнения легких. КТ, выполненная через 5–13 дней, показывала прогрессирование заболевания. В наиболее тяжелых случаях наблюдалось развитие прогрессирующей консолидации легочной ткани (21%) и высокая частота двустороннего и много долевого поражения (86%). Результаты КТ на поздних стадиях (14 дней и более) демонстрировали улучшение рентгенологической картины, но для полного разрешения требовалось, по крайней мере, 26 дней. На КТ пациентов с COVID-19 наблюдались паттерны типичной ОП. Эти осложнения достигают пика примерно через 9–13 дней, после чего постепенно исчезают.

В исследовании F. Fu и соавт. [42] 56 пациентам с подтвержденной новой коронавирусной инфекцией выполнено КТ. Так, у 40 (83,6%) больных наблюдалось наличие двух или более очагов затемнения в легких. У 18 (32,7%) выявлено только затемнение по типу матового стекла; у 29 (52,7%) – как затемнение по типу матового стекла, так и уплотнения; у 8 (14,5%) – только консолидация. В общей сложности у 43 (78,2%) пациентов обнаруже-

но поражение двух долей. Первые контрольные КТ показали, что у 12 (30%) пациентов наблюдалось улучшение, у 26 (65%) – легкое/умеренное прогрессирование, а у 2 (5%) – резкое прогрессирование с «белыми легкими». По результатам второй контрольной КТ, у 22 (71%) больных зарегистрировано улучшение по сравнению с первой контрольной КТ, у 4 (12,9%) – усугубление, а у 5 (16,1%) – рентгенологическая картина не изменилась.

У пациентов с выявленным на КТ паттерном ОП наблюдается как полное исчезновение поражений без каких-либо последствий, так и тяжелые и прогрессирующие состояния, такие как легочный фиброз [3]. В исследовании с участием 210 человек на основании наличия или отсутствия типичного паттерна ОП на исходной КТ больные были разделены на две группы: с ОП ($n = 103$) и без ОП ($n = 107$). Из 210 исследованных пациентов 22 (10,5%) умерли, при этом связанная с COVID-19 смертность была значительно выше в группе ОП в сравнении с группой без ОП (17,5 против 3,7% соответственно; $p = 0,001$). По прошествии 8 дней с момента обращения за лечением прогрессирование легочных поражений наблюдалось у 61,1% больных, менее чем у 25% произошло спонтанное разрешение (группа с ОП).

По сообщению A.S. Rocha с соавт. [43], 112 из 190 больных COVID-19, госпитализированных в отделение интенсивной терапии, были обследованы с помощью КТ. У 56 (29%) из них выявили признаки ОП.

В серии случаев, описанных в литературе [44], примерно 62% пациентов, перенесших SARS-CoV с остаточными симптомами, в течение месяца наблюдения имели признаки фибротических изменений на КТ. У большинства больных со стойкими изменениями легких обнаружены остаточное затемнение по типу матового стекла и ретикуляция различной степени. Степень поражения легких постепенно уменьшалась в течение периода выздоровления (до 6 мес.). Следовательно, хотя рентгенологические признаки, похожие на фиброз, появляются на раннем периоде выздоровления, большинство из них на самом деле обратимы. Предполагается, что эти результаты частично вызваны поствоспалительными ателектазами, а не только истинным фиброзом [25]. Авторы публикации не уверены, являются ли изменения легких на 6-месячной КТ необратимыми на данном этапе, для лучшего понимания необходимо более длительное последующее исследование. Обнаружено, что пожилой возраст и высокий уровень лактатдегидрогеназы (ЛДГ) связаны с более обширными изменениями легких при контрольной КТ через 6 мес. Те же параметры ранее определены как неблагоприятные прогностические факторы с точки зрения смертности и необходимости госпитализации в отделение интенсивной терапии и ИВЛ. ЛДГ является индикатором разрушения легочной паренхимы при SARS-CoV, отражающим тяжелое заболевание во время эпизода острой инфекции. У пациентов, которым требовалась госпитализация в отделение интенсивной терапии и ИВЛ, выше вероятность развития обширных долгосрочных изменений в легких. Эти данные могут отражать тот факт, что усиление тяжести заболевания во время острого эпизода может привести к развитию хронических изменений в легких.

Некоторые из хронических изменений легких на КТ также могут быть вызваны острым респираторным дистресс-синдромом или баротравмой, связанной с инвазивной механической вентиляцией легких. Несмотря на

лечение высокими дозами метилпреднизолона и альтернативные методы лечения, КТ тонких срезов во многих случаях показала хронические изменения легких, включавшие затемнение по типу матового стекла и ретикуляцию различной степени. Пациенты, которым требовались более агрессивные методы лечения, имели более тяжелое основное заболевание, следовательно, у них с большей вероятностью могло развиваться долгосрочное повреждение легких [25]. В статье O.Y. Cheung и соавт. [45] также показано присутствие повреждений легких на 29–40-й день после выздоровления. Аналогичная картина характерна и для MERS-CoV [46].

В двух крупных исследованиях среди 100 пациентов с диагнозом COVID-19 сообщается о гистопатологических находках ОП почти в 44% случаев [47, 48]. По результатам аутопсии шести человек, умерших в среднем через 20 дней после появления симптомов, выявлены гистопатологические признаки AFOP [49]. Посмертная биопсия легких свидетельствовала о переходе гистопатологии легких при пневмонии, вызванной COVID-19, с диффузного альвеолярного повреждения на AFOP на более поздней стадии заболевания [50].

Наличие гистопатологических паттернов ОП отмечено в тканях легких больных, умерших от SARS-CoV [46] и гриппа [17, 51]. Особенно они были выражены у пациентов с длительным течением заболевания. Гистопатологические доказательства ОП обнаружены при вскрытии легких у 27,3 (3/11) и 37,5 (3/8)% лиц с COVID-19, которые умерли в среднем через 20,5 (5,0–25,0) дней с момента поступления [52]. Более того, имеются данные о плевральных выпотах, подтверждающих вторичную ОП [53].

Данные гистологического исследования легких пациентов, умерших от SARS-CoV, указывали на преимущественно диффузную картину острого альвеолярного повреждения легких у 8 из 20 пациентов, у 6 – преимущественно острую AFOP, у остальных – комбинацию этих двух паттернов. Посмертное исследование легких больных показывает наличие признаков как диффузного альвеолярного повреждения, так и острой фибринозной и структурной пневмонии [46].

Определено, что ОП способна проявляться через 30–40 дней после полного выздоровления пациентов, в том числе перенесших заболевание в легкой форме [54]. В данной статье впервые сообщается о случае возникновения ОП у пациентки, переболевшей COVID-19 (женщина 46 лет). Развитие ОП началось примерно на 15-й день заболевания, при этом наблюдались стойкая инфильтрация и респираторные симптомы, пневмонии в течение почти 4 нед. после начала болезни, несмотря на нормальный уровень воспалительных маркеров, неоднократные отрицательные результаты ПЦР и отсутствие лихорадки. Для предотвращения развития бактериальной пневмонии больной назначен антибиотик цефтриаксон, тесты показали отсутствие в легких других патогенов. Назначено лечение стероидами, состояние пациентки постепенно улучшалось [54].

Проведенный через 4 нед. после выписки телефонный опрос 837 переболевших SARS-CoV-2 и последующее амбулаторное обследование пациентов с непрекращающимися симптомами показали, что интерстициальное заболевание легких, преимущественно ВОП, наблюдалось у 35 из 837 человек (4,8%) [19]. Из них 30 получали стероидную терапию, что привело к значительным клиническим и рентгенологическим улучшениям. Все

30 обследованных сообщили, что одышка и функции легких значительно улучшились после лечения преднизолоном. Повторно выполненная КТ органов грудной клетки продемонстрировала разрешение уплотнений.

Проведенный анализ актуальных исследований, зарегистрированных на <https://clinicaltrials.gov/> по данным на июль 2022 г. за период с августа 2020 г. по сентябрь 2021 г., посвященных лечению ВОП, ассоциированной с перенесенной новой коронавирусной инфекцией, показал хороший ответ на стероидную терапию в 80–84% случаев. Применение ГКС приводит к клиническому и радиологическому улучшению у пациентов с постковидом [19, 55, 56]. На данный момент эффективность макролидных антибиотиков в терапии ВОП после перенесенного COVID-19 не изучена, однако зарегистрировано открытое рандомизированное контролируемое клиническое испытание, авторы которого планируют выяснить целесообразность применения перорального кларитромицина с точки зрения радиологического и клинического улучшения у пациентов с ВОП [57]. Кроме этого, известны редкие случаи удачного применения препаратов группы иммунодепрессантов при постковидном синдроме [58, 59].

Единых рекомендаций относительно длительности лечения и дозировок ГКС при постковидном синдроме нет. Стоит отметить, что вероятность возникновения рецидивов на данный момент неизвестна.

Заключение

Глобальный кризис системы здравоохранения, связанный с эпидемией SARS-CoV-2, представляет значительную опасность для здоровья человечества в долгосрочной перспективе. Зачастую ОП возникает при подостром течении COVID-19 (29–49%), в 61,1% случаев наблюдается ухудшение клинической картины – вплоть до фульминантной дыхательной недостаточности (5–8%). Наблюдения за пациентами, перенесшими новую коронавирусную инфекцию, показали, что в первые недели у 67% переболевших возникает ВОП. Продemonстрировано, что ОП достигает пика на 9–13-й день, а затем постепенно разрешается, однако у 4,8% переболевших отмечено ухудшение симптомов, требующее медицинской помощи.

Известно, что стероиды эффективны для терапии ОП (улучшение регистрируют в 80–85% случаев), при этом препараты применяют как для лечения КОП, так и ВОП. На данный момент в клинических испытаниях исследуют длительность и оптимальные дозировки стероидной терапии при постковиде, при этом ответ достигается у 80–84% пациентов. Терапия макролидными антибиотиками продемонстрировала эффективность и безопасность в долгосрочной перспективе при лечении ОП, однако макролиды рекомендовано применять при легком течении заболевания, когда ФЖЕЛ > 80%, что может найти применение в лечении постковидного синдрома.

Литература / References

- Баздырев Е.Д. Коронавирусная инфекция – актуальная проблема XXI века. *Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний*. 2020;9(2):6–16. [Bazdyrev E.D. Coronavirus disease: a global problem of the 21st century. *Complex Issues of Cardiovascular Diseases*. 2020;9(2):6–16. (In Russ.)]. DOI: 10.17802/2306-1278-2020-9-2-6-16.
- Wu X., Liu X., Zhou Y., Yu H., Li R., Zhan Q. et al. 3-month, 6-month, 9-month, and 12-month respiratory outcomes in patients following COVID-19-related hospitalisation: a prospective study. *Lancet Respir. Med.* 2021;9(7):747–754. DOI: 10.1016/S2213-2600(21)00174-0.
- Raoufi M., Kahkooei S., Haseli S., Robatjazi F., Bahri J., Khalili N. Organizing pneumonia-like pattern in COVID-19. *Advances in Respiratory Medicine*. 2021;89(6):565–569. DOI: 10.5603/ARM.a2021.0081.
- Wang Y., Jin C., Wu C.C., Zhao H., Liang T., Liu Z. et al. Organizing pneumonia of COVID-19: Time-dependent evolution and outcome in CT findings. *PLoS One*. 2020;15(11):e0240347. DOI: 10.1371/journal.pone.0240347.
- Horii H., Kamada K., Nakakubo S., Yamashita Y., Nakamura J., Nasuhara Y. et al. Rapidly progressive organizing pneumonia associated with COVID-19. *Respir. Med. Case Rep.* 2020;31:101295. DOI: 10.1016/j.rmcr.2020.101295.
- Bradley B., Branley H.M., Egan J.J., Greaves M.S., Hansell D.M., Harrison N.K. et al. Interstitial lung disease guideline: the British Thoracic Society in collaboration with the Thoracic Society of Australia and New Zealand and the Irish Thoracic Society. *Thorax*. 2008;63(S5):v1–58. DOI: 10.1136/thx.2008.101691.
- Kligerman S.J., Franks T.J., Galvin J.R. From the radiologic pathology archives: organization and fibrosis as a response to lung injury in diffuse alveolar damage, organizing pneumonia, and acute fibrinous and organizing pneumonia. *Radiographics*. 2013;33(7):1951–1975. DOI: 10.1148/rg.337130057.
- Pathak V., Kuhn J.M., Durham C., Funkhouser W.K., Henke D.C. Macrolide use leads to clinical and radiological improvement in patients with cryptogenic organizing pneumonia. *Ann. Am. Thorac. Soc.* 2014;11(1):87–91. DOI: 10.1513/AnnalsATS.201308-261CR.
- Cai M., Bonella F., Dai H., Sarria R., Guzman J., Costabel U. Macrolides inhibit cytokine production by alveolar macrophages in bronchiolitis obliterans organizing pneumonia. *Immunobiology*. 2013;218(6):930–937. DOI: 10.1016/j.imbio.2012.10.014.
- Poletti V., Cazzato S., Minicuci N., Zompatori M., Burzi M., Schiattone M.L. The diagnostic value of bronchoalveolar lavage and transbronchial lung biopsy in cryptogenic organizing pneumonia. *Eur. Respir. J.* 1996;9(12):2513–2516. DOI: 10.1183/09031936.96.09122513.
- Lee W.L., Downey G.P. Neutrophil activation and acute lung injury. *Curr. Opin. Crit. Care*. 2001;7(1):1–7. DOI: 10.1097/00075198-200102000-00001.
- Ma Y., Zhang Y., Zhu L. Role of neutrophils in acute viral infection. *Immun. Inflamm. Dis.* 2021;9(4):1186–1196. DOI: 10.1002/iid3.500.
- Radzikowska E., Roży A., Jaguś P., Wiatr E., Gawryluk D., Chorostowska-Wynimko J. et al. Cryptogenic Organizing Pneumonia: IL-1β, IL-6, IL-8, and TGF-β1 Serum Concentrations and Response to Clarithromycin Treatment. *Adv. Exp. Med. Biol.* 2016;911:77–85. DOI: 10.1007/5584_2016_223.
- Baha A., Yildirim F., Köktürk N., Galata Z., Akyürek N., Demirci N.Y. et al. Cryptogenic and secondary organizing pneumonia: clinical presentation, radiological and laboratory findings, treatment, and prognosis in 56 cases. *Turk Thorac. J.* 2018;19(4):201–208. DOI: 10.5152/TurkThoracJ.2018.18008.
- Gudmundsson G., Sveinsson O., Isaksson H.J., Jonsson S., Frodadottir H., Aspelund T. Epidemiology of organising pneumonia in Iceland. *Thorax*. 2006;61(9):805–808. DOI: 10.1136/thx.2006.059469.
- Allen J.N., Wewers M.D. HIV-associated bronchiolitis obliterans organizing pneumonia. *Chest*. 1989;96(1):197–198. DOI: 10.1378/chest.96.1.197.
- Núñez-Conde A., Marquez-Algaba E., Falcó V., Almirante B., Burgos J. Organizing pneumonia secondary to influenza infection: Two case reports and a literature review. *Enferm. Infecc. Microbiol. Clin. (Engl. Ed.)*. 2020;38(3):123–126. (In Span.). DOI: 10.1016/j.eimc.2019.04.006.
- Messina M., Scichilone N., Guddo F., Bellia V. Rapidly progressive organising pneumonia associated with cytomegalovirus infection in a patient with psoriasis. *Monaldi Arch. Chest Dis.* 2007;67(3):165–168. DOI: 10.4081/monaldi.2007.489.
- Myall K.J., Mukherjee B., Castanheira A.M., Lam J.L., Benedetti G., Mak S.M. et al. Persistent Post-COVID-19 Interstitial Lung Disease. An Observational Study of Corticosteroid Treatment. *Ann. Am. Thorac. Soc.* 2021;18(5):799–806. DOI: 10.1513/AnnalsATS.202008-1002OC.
- Drakopanagiotakis F., Paschalaki K., Abu-Hijleh M., Aswad B., Karagiannis N., Kastanakis E. et al. Cryptogenic and secondary organizing pneumonia: clinical presentation, radiographic findings, treatment response, and prognosis. *Chest*. 2011;139(4):893–900. DOI: 10.1378/chest.10-0883.
- Choi K.J., Yoo E.H., Kim K.C., Kim E.J. Comparison of clinical features and prognosis in patients with cryptogenic and secondary organizing pneumonia. *BMC Pulm. Med.* 2021;21(1):336. DOI: 10.1186/s12890-021-01707-z.

22. Chandra D., Maini R., Hershberger D.M. Cryptogenic Organizing Pneumonia. In: StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022.
23. Greenberg-Wolff I., Konen E., Ben Dov I., Simansky D., Perelman M., Rozenman J. Cryptogenic organizing pneumonia: variety of radiologic findings. *Isr. Med. Assoc. J.* 2005;7(9):568–570.
24. Demedts M., Costabel U. ATS/ERS international multidisciplinary consensus classification of the idiopathic interstitial pneumonias. *Eur. Respir. J.* 2002;19(5):794–796. DOI: 10.1183/09031936.02.00492002.
25. Wong K.T., Antonio G.E., Hui D.S., Ho C., Chan P.N., Ng W.H. et al. Severe acute respiratory syndrome: thin-section computed tomography features, temporal changes, and clinicoradiologic correlation during the convalescent period. *J. Comput. Assist. Tomogr.* 2004;28(6):790–795. DOI: 10.1097/00004728-200411000-00010.
26. Nishino M., Mathai S.K., Schoenfeld D., Digumarthy S.R., Kradin R.L. Clinicopathologic features associated with relapse in cryptogenic organizing pneumonia. *Hum. Pathol.* 2014;45(2):342–351. DOI: 10.1016/j.humpath.2013.09.010.
27. Onishi Y., Kawamura T., Higashino T., Mimura R., Tsukamoto H., Sasaki S. Clinical features of acute fibrinous and organizing pneumonia: An early histologic pattern of various acute inflammatory lung diseases. *PLoS One.* 2021;16(4):e0249300. DOI: 10.1371/journal.pone.0249300.
28. Kobayashi T., Kitaichi M., Tachibana K., Kishimoto Y., Inoue Y., Kagawa T. et al. A Cryptogenic Case of Fulminant Fibrosing Organizing Pneumonia. *Intern. Med.* 2017;56(10):1185–1191. DOI: 10.2169/internalmedicine.56.7371.
29. Kim M., Cha S.I., Seo H., Shin K.M., Lim J.K., Kim H. et al. Predictors of Relapse in Patients with Organizing Pneumonia. *Tuberc. Respir. Dis. (Seoul).* 2015;78(3):190–195. DOI: 10.4046/trd.2015.78.3.190.
30. Ailing L., Ning X., Tao Q., Aijun L. Successful treatment of suspected organizing pneumonia in a patient without typical imaging and pathological characteristic: A case report. *Respir. Med. Case Rep.* 2017;22:246–250. DOI: 10.1016/j.rmcr.2017.09.007.
31. Barroso E., Hernandez L., Gil J., Garcia R., Aranda I., Romero S. Idiopathic organizing pneumonia: a relapsing disease. 19 years of experience in a hospital setting. *Respiration.* 2007;74(6):624–631. DOI: 10.1159/000103240.
32. American Thoracic Society; European Respiratory Society. American Thoracic Society/European Respiratory Society International Multidisciplinary Consensus Classification of the Idiopathic Interstitial Pneumonias. This joint statement of the American Thoracic Society (ATS), and the European Respiratory Society (ERS) was adopted by the ATS board of directors, June 2001 and by the ERS Executive Committee, June 2001. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2002;165(2):277–304. DOI: 10.1164/ajrcm.165.2.ats01.
33. Ding Q.L., Lv D., Wang B.J., Zhang Q.L., Yu Y.M., Sun S.F. et al. Macrolide therapy in cryptogenic organizing pneumonia: A case report and literature review. *Exp. Ther. Med.* 2015;9(3):829–834. DOI: 10.3892/etm.2015.2183.
34. Radzikowska E., Wiatr E., Langfort R., Bestry I., Skoczylas A., Szczepul-ska-Wójcik E. et al. Cryptogenic organizing pneumonia-Results of treatment with clarithromycin versus corticosteroids-Observational study. *PLoS One.* 2017;12(9):e0184739. DOI: 10.1371/journal.pone.0184739.
35. Cano E.J., Fonseca Fuentes X., Corsini Campioli C., O Horo J.C., Abu Saleh O., Odeyemi Y. et al. Impact of Corticosteroids in Coronavirus Disease 2019 Outcomes: Systematic Review and Meta-analysis. *Chest.* 2021;159(3):1019–1040. DOI: 10.1016/j.chest.2020.10.054.
36. Epler G.R. Bronchiolitis obliterans organizing pneumonia, 25 years: a variety of causes, but what are the treatment options? *Expert. Rev. Respir. Med.* 2011;5(3):353–361. DOI: 10.1586/ers.11.19.
37. Lee J., Cha S.I., Park T.I., Park J.Y., Jung T.H., Kim C.H. Adjunctive effects of cyclosporine and macrolide in rapidly progressive cryptogenic organizing pneumonia with no prompt response to steroid. *Intern. Med.* 2011;50(5):475–479. DOI: 10.2169/internalmedicine.50.4237.
38. Koinuma D., Miki M., Ebina M., Tahara M., Hagiwara K., Kondo T. et al. Successful treatment of a case with rapidly progressive Bronchiolitis obliterans organizing pneumonia (BOOP) using cyclosporin A and corticosteroid. *Intern. Med.* 2002;41(1):26–29. DOI: 10.2169/internalmedicine.41.26.
39. Kory P., Kanne J.P. SARS-CoV-2 organising pneumonia: "Has there been a widespread failure to identify and treat this prevalent condition in COVID-19?" *BMJ Open Respir. Res.* 2020;7(1):e000724. DOI: 10.1136/bmjresp-2020-000724.
40. Vadász I., Husain-Syed F., Dorfmueller P., Roller F.C., Tello K., Hecker M. et al. Severe organising pneumonia following COVID-19. *Thorax.* 2021;76(2):201–204. DOI: 10.1136/thoraxjnl-2020-216088.
41. Kanne J.P., Little B.P., Chung J.H., Elicker B.M., Ketat L.H. Essentials for Radiologists on COVID-19: An Update-Radiology Scientific Expert Panel. *Radiology.* 2020;296(2):E113–E114. DOI: 10.1148/radiol.2020020527.
42. Fu F., Lou J., Xi D., Bai Y., Ma G., Zhao B. et al. Chest computed tomography findings of coronavirus disease 2019 (COVID-19) pneumonia. *Eur. Radiol.* 2020;30(10):5489–5498. DOI: 10.1007/s00330-020-06920-8.
43. Rocha A.S., Meireles M., Vilaça H., Guimarães T.C., Martins M.D., Santos L.R. et al. Outcomes of Covid-19 organizing pneumonia in critically ill patients. *J. Infect.* 2021;83(4):496–522. DOI: 10.1016/j.jinf.2021.06.025.
44. Antonio G.E., Wong K.T., Hui D.S., Wu A., Lee N., Yuen E.H. et al. Thin-section CT in patients with severe acute respiratory syndrome following hospital discharge: preliminary experience. *Radiology.* 2003;228(3):810–815. DOI: 10.1148/radiol.2283030726.
45. Cheung O.Y., Chan J.W., Ng C.K., Koo C.K. The spectrum of pathological changes in severe acute respiratory syndrome (SARS). *Histopathology.* 2004;45(2):119–124. DOI: 10.1111/j.1365-2559.2004.01926.x.
46. Kim I., Lee J.E., Kim K.H., Lee S., Lee K., Mok J.H. Successful treatment of suspected organizing pneumonia in a patient with Middle East respiratory syndrome coronavirus infection: a case report. *J. Thorac. Dis.* 2016;8(10):E1190–E1194. DOI: 10.21037/jtd.2016.09.26.
47. Elsoukary S.S., Mostyka M., Dillard A., Berman D.R., Ma L.X., Chadburn A. et al. Autopsy Findings in 32 Patients with COVID-19: A Single-Institution Experience. *Pathobiology.* 2021;88(1):56–68. DOI: 10.1159/000511325.
48. Borczuk A.C. Pulmonary pathology of COVID-19: a review of autopsy studies. *Curr. Opin. Pulm. Med.* 2021;27(3):184–192. DOI: 10.1097/MCP.0000000000000761.
49. Copin M.C., Parmentier E., Duburcq T., Poissy J., Mathieu D. Time to consider histologic pattern of lung injury to treat critically ill patients with COVID-19 infection. *Intensive Care Med.* 2020;46(6):1124–1126. DOI: 10.1007/s00134-020-06057-8.
50. Buja L.M., Wolf D.A., Zhao B., Akkanti B., McDonald M., Lelenwa L. et al. The emerging spectrum of cardiopulmonary pathology of the coronavirus disease 2019 (COVID-19): Report of 3 autopsies from Houston, Texas, and review of autopsy findings from other United States cities. *Cardiovasc. Pathol.* 2020;48:107233. DOI: 10.1016/j.carpath.2020.107233.
51. Liu H., Li J., Chen M., Su J. Glucocorticoid treatment of suspected organizing pneumonia after H7N9 infection: A case report. *Medicine (Baltimore).* 2019;98(34):e16839. DOI: 10.1097/MD.00000000000016839.
52. Roden A.C., Bois M.C., Johnson T.F., Aubry M.C., Alexander M.P., Hagen C.E. et al. The Spectrum of Histopathologic Findings in Lungs of Patients With Fatal Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Infection. *Arch. Pathol. Lab. Med.* 2021;145(1):11–21. DOI: 10.5858/arpa.2020-0491-SA.
53. Barbeta E., Benegas M., Sánchez M., Motos A., Ferrer M., Ceccato A. et al. Risk Factors and Clinical Impact of Fibrotic-Like Changes and the Organizing Pneumonia Pattern in Patients With COVID-19- and Non-COVID-19-Induced Acute Respiratory Distress Syndrome. *Arch. Bronconeumol.* 2022;58(2):183–187. DOI: 10.1016/j.arbres.2021.05.023.
54. Bae I.-G., Hong K.-W., Yang J.W., Moon K.I., Kim J.D., Ju S. et al. Persistent pneumonic consolidations due to secondary organizing pneumonia in a patient recovering from COVID19 pneumonia: A case report. Preprint (Version 1) available at Research Square; 2020. DOI: 10.21203/rs.3.rs-37580/v1.
55. Dhooira S. Comparison of the efficacy and safety of two corticosteroid regimens in the treatment of diffuse lung disease after coronavirus disease 2019 (COVID-19) pneumonia. *ClinicalTrials.gov*; 2022. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04657484> (27.01.2023).
56. Goel N., Goyal N., Nagaraja R., Kumar R. Systemic corticosteroids for management of "long-COVID": an evaluation after 3 months of treatment. *Monaldi Arch. Chest. Dis.* 2021;92(2). DOI: 10.4081/monaldi.2021.1981.
57. Ayub I.I. Clarithromycin in Post Covid 19 parenchymal organizing pneumonia. *Clinical Trials Registry-India*; 2020. URL: <https://covid-19.cochrane.org/studies/crs-16896926> (13.12.2022).
58. Tan H.X., Lim J.L., shih Khor I., Kew Y.Ch., Yik W.F., Chan Y.M. et al. P16-60: Post COVID-19 organizing pneumonia treated with mycophenolate mofetil. *Respirology.* 2021;26(S3):473–474. DOI: 10.1111/resp.14150_969.
59. Sugino K., Ono H., Haraguchi S., Igarashi S., Hebisawa A., Tsuboi E. Post-coronavirus disease 2019 organizing pneumonia confirmed pathologically by video-assisted thoracoscopic surgery. *Respirol. Case Rep.* 2021;9(12):e0871. DOI: 10.1002/rcr2.871.

Информация о вкладе авторов

Гофман Л.С. – разработка концепции и дизайна публикации, сбор, анализ, систематизация данных, обоснование рукописи и проверка критически важного интеллектуального содержания, окончательное утверждение рукописи для публикации.

Шендриков В.П. – поиск литературы, анализ и интерпретация данных, окончательное утверждение рукописи для публикации.

Мурлатова Е. Ю. – разработка концепции и дизайна публикации, сбор, анализ, систематизация данных, обоснование рукописи и проверка критически важного интеллектуального содержания, окончательное утверждение рукописи для публикации.

Баздырев Е.Д. – разработка концепции и дизайна публикации, сбор, анализ, систематизация данных, обоснование рукописи и проверка критически важного интеллектуального содержания, окончательное утверждение рукописи для публикации.

Information on author contributions

Gofman L.S. – concept development, study design, data collection, analysis and systematization, justification of the manuscript, verification of critically important intellectual content, and final approval of the manuscript for publication.

Shendrikov V.P. – literature search, data analysis and interpretation, final approval of the manuscript for publication

Murlatova E.Y. – concept development, study design, data collection, analysis and systematization, justification of the manuscript, verification of critically important intellectual content, and final approval of the manuscript for publication.

Bazdyrev E.D. – concept development, study design, data collection, analysis and systematization, justification of the manuscript, verification of critically important intellectual content, and final approval of the manuscript for publication.

Сведения об авторах

Гофман Людмила Сергеевна, врач-пульмонолог, Кузбасская областная клиническая больница имени С.В. Беляева. ORCID 0000-0001-6867-5694.

E-mail: shelly.shell538@gmail.com.

Шендриков Валерий Павлович, студент, Российский химико-технологический университет имени Д.И. Менделеева. ORCID 0000-0002-2708-4940.

E-mail: valery.shendrikoff@gmail.com.

Мурлатова Елизавета Юрьевна, специалист по клиническим исследованиям, Фарминтерпрайсез. ORCID 0000-0003-1828-012X.

E-mail: e.murlatova@pharmenterprises.ru.

Баздырев Евгений Дмитриевич, д-р мед. наук, заведующий лабораторией эпидемиологии сердечно-сосудистых заболеваний, Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний. ORCID 0000-0002-3023-6239.

E-mail: edb624@mail.ru.

 **Баздырев Евгений Дмитриевич**, e-mail: edb624@mail.ru.

Information about the authors

Liudmila S. Gofman, Pulmonologist, Kuzbass Regional Clinical Hospital named after S.V. Belyaev. ORCID 0000-0001-6867-5694.

E-mail: shelly.shell538@gmail.com.

Valery P. Shendrikov, Student, D.I. Mendeleev Russian University of Chemical Technology. ORCID 0000-0002-2708-4940.

E-mail: valery.shendrikoff@gmail.com.

Elizaveta Y. Murlatova, Clinical Trials Specialist, Pharmenterprises LLC. ORCID 0000-0003-1828-012X.

E-mail: e.murlatova@pharmenterprises.ru.

Evgeny D. Bazdyrev, Dr. Sci. (Med.), Head of the Laboratory of Epidemiology of Cardiovascular Diseases, Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases. ORCID 0000-0002-3023-6239.

E-mail: edb624@mail.ru.

 **Evgeny D. Bazdyrev**, e-mail: edb624@mail.ru.

Received November 26, 2022

Поступила 26.11.2022

<https://doi.org/10.29001/2073-8552-2023-38-2-72-81>
УДК

Распространенность и современные подходы к лечению вторичного гиперпаратиреоза и его осложнений при хронической болезни почек: обзор литературы

Т.В. Саприна, Е.М. Жулина, Д.С. Жулин, Е.Д. Тишкова, М.А. Сагнаева,
А.С. Белялова

Сибирский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации, 634050, Российская Федерация, Томск, Московский тракт, 2

Аннотация

В среднем в мире регистрируется ежегодный прирост пациентов с хронической болезнью почек (ХБП) на 7%, в Российской Федерации этот показатель еще выше – 10%. Средний возраст пациентов, получающих заместительную почечную терапию (ЗПТ), в Томской области составляет 60 лет, в среднем в России – 56 лет, что сравнительно ниже, чем в европейских странах и США. С увеличением возраста пациентов, получающих лечение диализом, регистрируется прогрессивное увеличение частоты вторичного гиперпаратиреоза (ВГПТ). Нарушение регуляции минерального и костного метаболизма, гиперфосфатемия, гиперкальциемия приводят к преждевременной кальцификации сосудов, увеличивают риск сердечно-сосудистых осложнений (ССО) и смерти. При этом для пожилых пациентов характерно увеличение рисков непосредственно после начала диализной терапии. В мире наблюдается тенденция к повышению целевого уровня паратгормона (ПТГ). При тяжелом, устойчивом к медикаментозной терапии гиперпаратиреозе во всем мире в качестве операции выбора обоснована паратиреоидэктомия. Из-за того, что развитие гиперплазии в паращитовидных железах протекает не синхронно, с разной скоростью и не во всех железах, в последнее время развиваются методы локального воздействия на измененные железы с целью поэтапного контроля ВГПТ. Альтернативой тотального удаления паращитовидных желез выступают малоинвазивные неоперационные методы, привлекающие меньшим числом осложнений, таких как кровотечение и парез возвратного гортанного нерва. Примерами малоинвазивных методов могут служить местные инъекции препаратов активной формы витамина D, которые приводят не к деструкции, а к апоптозу клеток паращитовидных желез и являются более безопасными по отношению к окружающим тканям. В данной статье представлены актуальные данные о распространенности ВГПТ при ХБП. Был проведен анализ клинических исследований на основе статей, индексируемых в базах данных Scopus, Российском индексе научного цитирования, PubMed, Web of Science.

Ключевые слова:	вторичный гиперпаратиреоз, почечная недостаточность, диализ, гиперфосфатемия, гиперкальциемия, малоинвазивные методы лечения вторичного гиперпаратиреоза.
Конфликт интересов:	авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
Прозрачность финансовой деятельности:	никто из авторов не имеет финансовой заинтересованности в представленных материалах или методах.
Для цитирования:	Саприна Т.В., Жулина Е.М., Жулин Д.С., Тишкова Е.Д., Сагнаева М.А., Белялова А.С. Распространенность и современные подходы к лечению вторичного гиперпаратиреоза и его осложнений при хронической болезни почек: обзор литературы. <i>Сибирский журнал клинической и экспериментальной медицины</i> . 2023;38(2):72–81. https://doi.org/10.29001/2073-8552-2023-38-2-72-81 .

Prevalence and current approaches to the treatment of secondary hyperparathyroidism and its complications in chronic kidney disease: a literature review

Tatiana S. Saprina, Elizaveta M. Zhulina, Danila S. Zhulin, Ekaterina D. Tishkova, Malika A. Sagnaeva, Anna S. Belyalova

Siberian State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation,
2, Moskovsky trakt, 634050, Tomsk, Russian Federation

Abstract

There is a universal trend towards increase of patients with chronic kidney disease by 7% on average. In the Russian Federation, the annual increase is even higher, at about 10%. The average age of patients receiving renal replacement therapy is 60 years in the Tomsk region and 56 years in Russia, which is relatively lower than in European countries and the United States. With increasing age of patients receiving dialysis treatment, a progressive increase in the incidence of secondary hyperparathyroidism is recorded. Mineral and bone disorders, hyperphosphatemia, hypercalcemia all lead to premature vascular calcification, increase the risk of cardiovascular complications and death. At the same time, elderly patients are characterized by an increase in risks immediately after the start of dialysis therapy. There is a global tendency towards increase in the target level of parathyroid hormone. Parathyroidectomy is recognized as a gold standard for treatment of drug-resistant hyperparathyroidism across the world. As the development of hyperplasia in the parathyroid glands does not proceed synchronously, instead progressing at different rates and in the selective glands, methods of local influence on the altered glands have recently been developed in order to gradually control secondary hyperparathyroidism. Alternative to the total parathyroidectomy are minimally invasive non-surgical methods, attractive due to a smaller number of complications, such as bleeding and paresis of the recurrent laryngeal nerve. Examples of minimally invasive methods are local injections of preparations of the active form of vitamin D, which lead to apoptosis of parathyroid gland cells instead of their destruction, and are safer in relation to surrounding tissues. This article presents current data on the prevalence of secondary hyperparathyroidism in chronic kidney disease. An analysis of clinical trials was carried out based on articles indexed in the Scopus database, the Russian Science Citation Index, PubMed and Web of Science.

Keywords:	secondary hyperparathyroidism, chronic renal insufficiency, dialysis, hyperphosphatemia, hypercalcemia, minimally invasive treatment for secondary hyperparathyroidism.
Conflict of interest:	the authors do not declare a conflict of interest.
Financial disclosure:	no author has a financial or property interest in any material or method mentioned.
For citation:	Saprina T.S., Zhulina E.M., Zhulin D.S., Tishkova E.D., Sagnaeva M.A., Belyalova A.S. Prevalence and current approaches to the treatment of secondary hyperparathyroidism and its complications in chronic kidney disease: a literature review. <i>The Siberian Journal of Clinical and Experimental Medicine</i> . 2023;38(2):72–81. https://doi.org/10.29001/2073-8552-2023-38-2-72-81 .

Актуальность

Прогноз выживаемости за последние 20 лет при хронической болезни почек (ХБП) значительно улучшился за счет совершенствования нефрологической помощи и методов диализной терапии по всему миру. Несмотря на это, число пациентов, получающих заместительную почечную терапию (ЗПТ), продолжает увеличиваться с каждым годом [1]. В среднем в мире регистрируется ежегодный прирост пациентов с ХБП на 7%, в России – на 10% [2]. Существенное воздействие на заболеваемость и смертность диализных больных оказывает чрезмерный синтез и секреция паратгормона (ПТГ) [1]. Вторичный гиперпаратиреоз (ВГПТ) – инвалидизирующее осложнение ХБП, заключающееся в избыточной секреции ПТГ в ответ на хроническую гипокальциемию. Наиболее тяжелые формы стойкого ВГПТ развиваются у пациентов с терминальной почечной недостаточностью [3, 4]. ВГПТ являет-

ся адаптивным ответом на прогрессирующее нарушение обмена фосфора (P), кальция (Ca) и витамина D при ХБП [5]. При этом уже при начальных стадиях продукция ПТГ повышается, в то время как уровень кальция и фосфора остается в пределах нормальных значений. Кроме того, недавние результаты японских исследований показывают, что ВГПТ может быть новым механизмом истощения пациентов с хроническим диализом, что также является одной из основных причин ухудшения результатов лечения данных пациентов [6].

Пожилые пациенты с прогрессирующей ХБП подвергаются высокому риску осложнений и смерти сразу после начала диализной терапии. DOPPS (Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study) продемонстрировали высокие показатели смертности во всем мире после начала диализа, особенно в течение первых 3–6 мес. в выборке почти 87 000 человек. При стратификации по возрасту данные также показали, что эта чрезмерная смертность

регистрируется в основном среди пациентов старше 65 лет [7–9].

Нарушение регуляции минерального и костного метаболизма способствует развитию кальцификации сосудов, сердечно-сосудистых осложнений (ССО) и неблагоприятных клинических исходов у диализных пациентов [10–12].

Несвоевременная и неадекватная преддиализная нефрологическая помощь пациентам с ХБП 4-й стадии, а также использование артериовенозного свища увеличивают смертность в первый год у пациентов с гемодиализом (ГД) [13]. Среди 16 000 диализных пациентов средний возраст пациентов составил 63 года, четверть из них не получали преддиализной нефрологической помощи. Наибольшие показатели смертности на раннем диализе регистрировались у пациентов с белково-энергетической недостаточностью (низкие уровни сывороточного альбумина и креатинина – 29%), использованием катетера (22%), отсутствием преддиализной нефрологической помощи (9%) и отсутствием остаточного объема мочи (9%). Другие общие показатели, такие как систолическое артериальное давление, гемоглобин и фосфор влияли на смертность в меньшей степени [14].

В целях систематизации информации, касающейся распространенности ВГПТ при ХБП, был проведен анализ литературных данных на основе статей, индексируемых в базах данных Scopus, Российском индексе научного цитирования, PubMed, Web of Science.

Распространенность хронической болезни почек и ее осложнений в Европе

Согласно результатам исследования Шведского проекта Stockholm Creatinine Measurements (SCREAM), ВГПТ в период с 2006 по 2011 г. развился у 784 исследуемых из 2556 пациентов с ХБП 1–5-й стадий (средний возраст 66 лет), что составляет примерно 30,7%. Заболеваемость ВГПТ увеличивалась с прогрессированием ХБП: с 57 случаев/1000 человеко-лет при ХБП стадии С3 до 230 случаев/1000 человеко-лет при стадии С5 [15].

В 2019 г., по данным Регистра ERA, распространенность ЗПТ составила 132 на 1 млн населения. Из этих пациентов 62% были мужчинами, 54% – старше 65 лет. В качестве начального метода лечения в 84% случаев использовался ГД, в 11% – перитонеальный диализ (ПД), в 5% – превентивная трансплантация почки. ЗПТ по поводу терминальной почечной недостаточности начали 89 579 человек из 680,3 млн, что соответствует примерно 1 на каждые 7500 европейцев.

Показатели ССО в Европе занимают второе место в мировой статистике и составляют 17,4 на 100 пациенто-лет. Средний возраст диализных пациентов равен 67 годам (стаж диализа – 3,5 года). Тяжелая гиперфосфатемия (> 7 мг/дл) встречалась в 8%, ВГПТ (> 600 пг/мл) – в 14%, (301–600 пг/мл) – в 27%, 150–300 пг/мл – в 30% случаев. Наиболее значимые причины ХБП: диабет – 25%, гломерулонефриты – 20%, артериальная гипертензия – 19%, поликистоз – 7%, другие – 30%. Паратиреоидэктомии выполнялись в среднем в 5% случаев [16, 17].

Распространенность хронической болезни почек и ее осложнений в США

По данным Ежегодного отчета о данных по терминальной почечной недостаточности и ХБП, в Соединенных штатах общая распространенность ХБП среди взрослого населения США, обследованного в 2015–2018 гг.,

составила 14,4%. Распространенность ХБП среди лиц в возрасте до 65 лет изменилась незначительно – с 8,6 до 8,8%, тогда как среди пожилых людей наблюдалось значительное снижение – с 43,2 до 36,8%, что связано со снижением количества случаев с низкой скоростью клубочковой фильтрации (СКФ), но процент лиц старше 65 лет, которые подвергаются более высокому риску ХБП, увеличился. Общая смертность пациентов старше 66 лет с ХБП за 10 лет (с 2009 по 2019 гг.) снизилась на 21,9%. С увеличением возраста увеличивалась прогрессия ХБП, что влекло увеличение числа летальных исходов. Мужчины умирали на 20% чаще женщин. Пациенты, страдающие ХБП, госпитализировались в 2,4 раза чаще пациентов без ХБП. При этом доля больных с терминальными стадиями ХБП достигала 70% [18].

Показатели ССО (на 100 пациенто-лет) остаются самыми высокими в Северной Америке по сравнению с Европой и азиатскими странами – 19,4. Средний возраст диализных пациентов составлял 63 года, стаж диализа – 2,8 лет [20]. Тяжелая гиперфосфатемия (> 7 мг/дл) встречалась в 11%, ВГПТ (> 600 пг/мл) – в 18%, (301–600 пг/мл) – в 33%, 150–300 пг/мл – в 31% случаев. Среди причин ХБП регистрируется сопоставимый перечень заболеваний и состояний: диабет – 45%, гипертензия – 27%, гломерулонефрит – 12%, поликистоз – 3%, другие – 14%. Средний индекс массы тела составлял 28,4 кг/м², что значительно выше по сравнению с другими странами. Паратиреоидэктомия при развитии ВГПТ выполнялась в 5% случаев [18, 19].

Распространенность хронической болезни почек и ее осложнений в Китае

В Китае, по данным исследования, включающего 1186 пациентов крупных городов, средний возраст диализных пациентов составлял 58,6 лет (стаж диализа – 3,5 года). Тяжелая гиперфосфатемия (> 7 мг/дл) встречалась в 27%, ВГПТ (> 600 пг/мл) – в 21%, (301–600 пг/мл) – в 26%, 150–300 пг/мл – в 26% случаев. Среди причин ХБП наиболее значимыми были гломерулонефрит – 44%, диабет – 18%, артериальная гипертензия – 16%, поликистоз – 6%, другие – 16%. Средний индекс массы тела составлял 21,8 кг/м², что свидетельствовало о развитии истощения у пациентов. Паратиреоидэктомии при ВГПТ выполнялись в 3% случаев. Среди пациентов, получавших ГД в Китае, пожилой возраст был связан с более низким содержанием фосфата сыворотки и более низким ПТГ. Этот вывод согласуется с французским когортным исследованием 2010 г., включающим 2008 пациентов на ГД, которое показало, что пожилые пациенты имеют более низкие уровни фосфатов по сравнению с более молодыми пациентами. Этот вывод был объяснен тенденцией пожилых пациентов к снижению костного оборота и снижению потребления белка [20].

Распространенность хронической болезни почек и ее осложнений в Японии

Согласно исследованиям от 2020 г., проведенным в Японии, средняя продолжительность пребывания в больнице пациентов с ХБП равнялась 19 дням. Среднее время наблюдения составило 1,66 года, когда 162 пациента перешли на ГД, 79 перешли на гибридный диализ и 74 пациента умерли. Показатели смертности от всех причин и сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) составили 5,1 и 1,7 смертей на 100 пациенто-лет соответственно. Показатели перехода на ГД и гибридную тера-

пию составили 11,2 и 5,5 случаев на 100 пациенто-лет соответственно. Среди гемодиализных пациентов 40% были осложнены инфекцией (включая перитонит). Показатели госпитализации по всем причинам, связанным с перитонитом и ССЗ, составили – 120,4; 21,1 и 15,6 на 100 пациенто-лет соответственно. Средний возраст диализных пациентов составлял 65,5 лет, стаж диализа – 6,4 года. Тяжелая гиперфосфатемия (> 7 мг/дл) встречалась в 10%, ВГПТ (> 600 пг/мл) – в 1%, (301–600 пг/мл) – в 9%, 150–300 пг/мл – в 29% случаев. Среди основных причин ХБП регистрировались следующие: гломерулонефрит – 41%, диабет – 35%, поликистоз – 5%, гипертензия – 6%, другие – 13%. Средний индекс массы тела составлял 21,5 кг/м². Паратиреоидэктомия при ВГПТ выполнялась в 8% случаев. В сравнении с мировой статистикой ССО у диализных пациентов в Японии ниже, чем в других странах (7,1 на 100 пациенто-лет). Однако смертность в этих случаях достигала показателя более 74% [21, 22].

Иные страны

В странах Персидского залива на 2018 г., по данным исследований, средний возраст диализных пациентов составил 55 лет (медиана диализа – 2,1 года). Медиана ПТГ варьировалась от 259 пг/мл (ОАЭ) до 437 пг/мл (Кувейт), причем 22% имели ПТГ < 150 пг/мл, 24% – 150–300 пг/мл, 34% – 301–700 пг/мл и 20% – > 700 пг/мл. Пациенты с ПТГ > 700 пг/мл были моложе и находились дольше на диализе, а также имели более высокие средние уровни креатинина и фосфатов в сыворотке крови. Смертность диализных пациентов была выше в 2 и 1,5 раза при ПТГ > 700 пг/мл и < 300 пг/мл соответственно по сравнению с ПТГ 301–450 пг/мл [23].

Распространенность хронической болезни почек и ее осложнений в Российской Федерации

Данные регистра Российского диализного общества в 2019 г. показали, что с 2015 по 2019 гг. увеличился рост обеспеченности в ЗПТ в целом по стране, в основном за счет ГД. Однако показатели все же уступают аналогичным в ряде других стран. Средний возраст пациентов, начинающих диализную терапию, в России ниже, чем в европейских странах и составляет в среднем 56,8 лет в сравнении со средним мировым возрастом – 61,6 года. Кроме того, с каждым годом увеличивается число пациентов, впервые начинающих лечение ГД – так, в 2019 г. этот показатель достиг в среднем 79,3 больных/млн [24].

По данным исследований в России, к началу ЗПТ у пациентов с терминальными стадиями ХБП частота развития ВГПТ составляет более половины случаев – 61,7 %. Консервативное лечение ГД позволяет снизить показатель до 37%, при этом длительность почечной недостаточности сказывается на результатах лечения: более удовлетворительные результаты лечения наблюдаются у пациентов, страдающих ХБП менее 5 лет. При тяжелом ВГПТ в 77% случаев требуется хирургическое лечение [25]. Согласно Национальным клиническим рекомендациям, частота ВГПТ у пациентов с терминальной стадией ХБП достигает 32%, у пациентов, уже получающих лечение ГД, – 34%, ПД – 18%. Статистические данные анализа популяции пациентов, находящихся на лечении диализом в Московской области в 2007 г., показали, что более 50% всех больных нуждаются в профилактике и лечении ВГПТ, при этом доля тяжелого ВГПТ составляет до 20% [11, 26].

Распространенность хронической болезни почек и ее осложнений в Томской области

По данным анализа 112 историй болезней пациентов в возрасте от 18–90 лет, получавших лечение в отделении нефрологии и диализа в Томской областной клинической больнице с диагностированной ХБП, высокая частота развития осложнений при ХБП наблюдается во всех возрастных группах.

Среди этиологических причин развития ХБП во всех возрастных группах значительно преобладают гломерулонефрит и сахарный диабет (рис. 1–4).

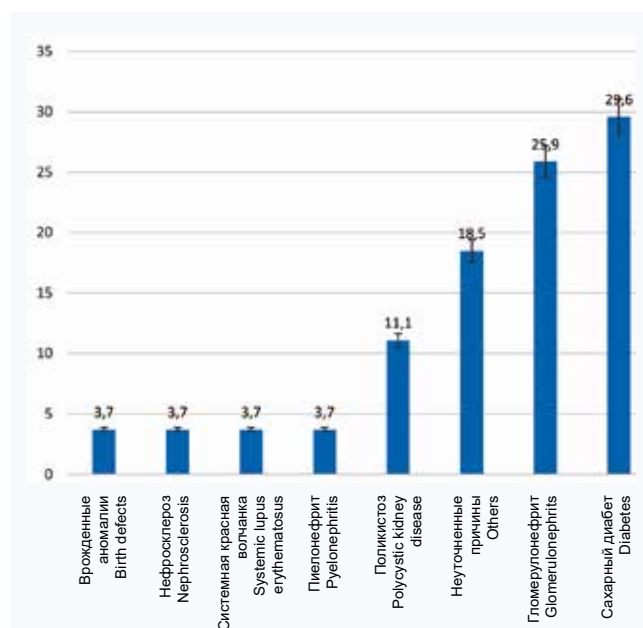


Рис. 1. Этиологическая структура хронической болезни почек среди пациентов возрастной группы 18–44 лет, %

Fig. 1. Etiological structure of chronic kidney disease among patients in the age 18–44 years, %

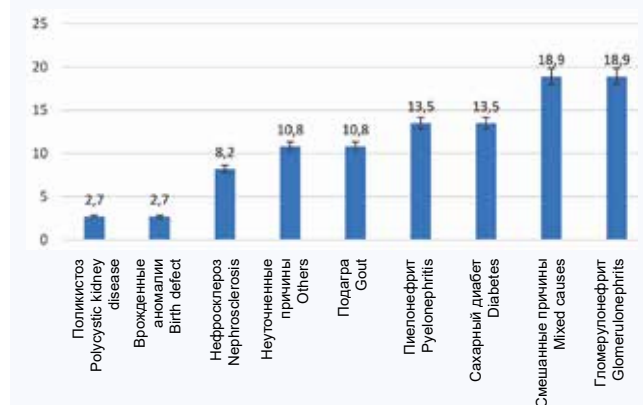


Рис. 2. Этиологическая структура хронической болезни почек среди пациентов возрастной группы 45–59 лет, %

Fig. 2. Etiological structure of chronic kidney disease among patients in the age 45–59 years, %

Средний возраст диализных пациентов составляет 60 лет в Томской области и 56 лет в России, что сравнительно ниже, чем в европейских странах и США.

С увеличением возраста пациентов с ХБП разной этиологии регистрируется прогрессивное увеличение частоты ВГПТ, что ассоциировано с увеличением заболеваемости ССО и летальности пациентов (рис. 5).

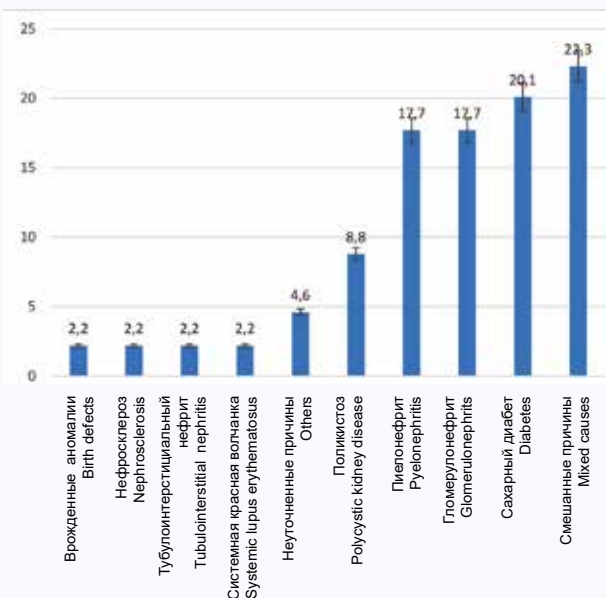


Рис. 3. Этиологическая структура хронической болезни почек среди пациентов возрастной группы 60–74 лет, %
Fig. 3. Etiological structure of chronic kidney disease among patients in the age 60–74 years, %

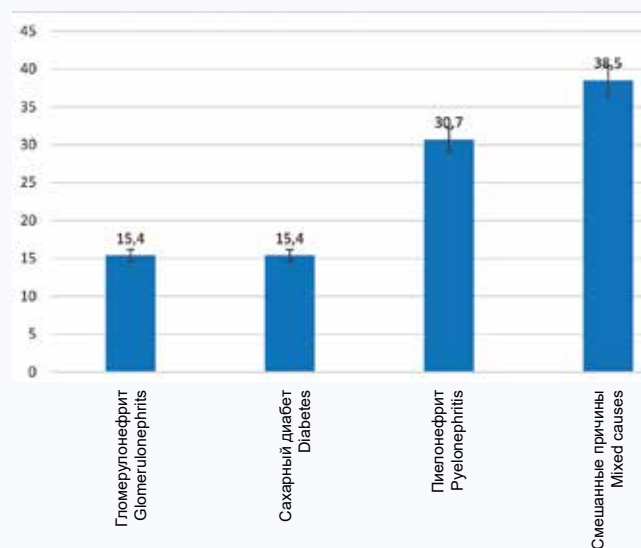


Рис. 4. Этиологическая структура хронической болезни почек среди пациентов возрастной группы 75–90 лет, %
Fig. 4. Etiological structure of chronic kidney disease among patients in the age 75–90 years, %

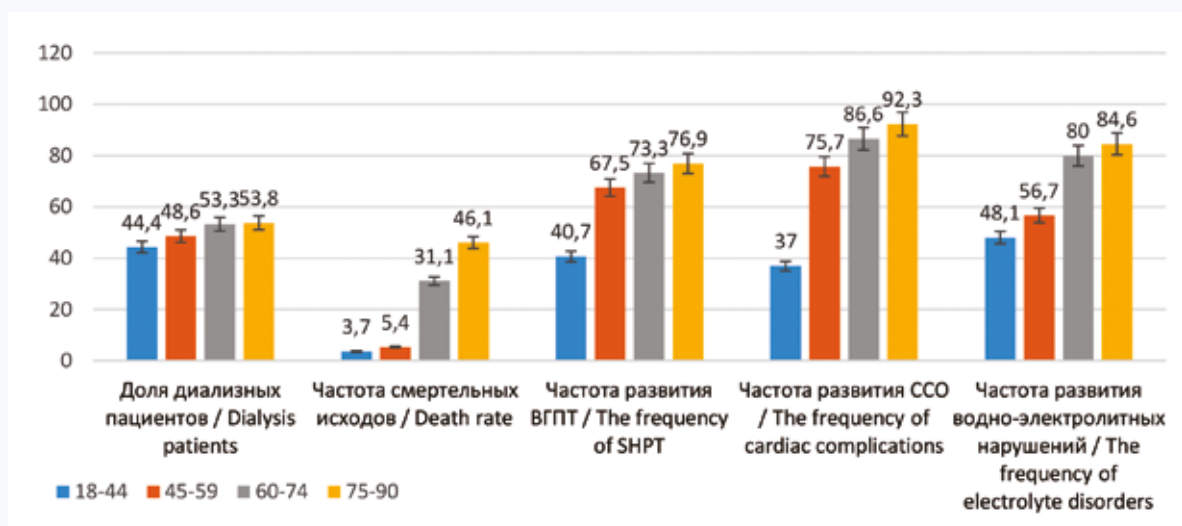


Рис. 5. Характеристика осложнений, летальности и доля диализных пациентов с хронической болезнью почек в разных возрастных группах, %
Fig. 5. Characteristics of complications, mortality and proportion of chronic kidney disease in dialysis patients of different age groups, %

Причиной смерти в первой возрастной категории стал сепсис. Во второй группе смертельных исходов выявлено 2 случая (5,4%) по причине ССО и сепсиса. В группе пациентов 60–74 летальный исход составил 31,1%, пациенты погибали от полиорганной недостаточности, с преобладанием сердечно-сосудистой недостаточности (8 случаев), отека мозга (2 случая), дыхательной недостаточности (2 случая), почечной недостаточности (2 случая). В четвертой группе оказалось наибольшее количество развития ВГПТ (76,9%) и ССО (92,3%), нарушений водно-электролитного баланса – 84,6% и летальных исходов (46,1%). Пациенты погибали от ССО – 4 случая, отека мозга – 1 случай, почечной недостаточности – 1 случай.

Патогенез ВГПТ

Патогенез ВГПТ сложен и связан с множеством аспектов. Ключевыми маркерами ВГПТ при ХБП являются тенденция к гиперфосфатемии, гипокальциемии и ответное повышение уровня ПТГ [27].

В результате нарушений фосфорно-кальциевого обмена и связанных с ним функций околощитовидных желез происходит ренальная остеодистрофия и многочисленные осложнения уремии. Данное обстоятельство позволяет считать паратиреоидный гормон универсальным уремическим токсином [3]. При развивающейся уремии гиперфосфатемия уменьшает число CaSR и рецепторов к кальцитриолу в околощитовидных железах, при этом чем

больше становится размер железы, тем меньше остается количество рецепторов. Данный фактор существенно снижает эффективность проводимой терапии ВГПТ [28].

В ряде случаев хроническая почечная недостаточность может частично компенсироваться, включая физиологические процессы, направленные на поддержание кальций-фосфатного обмена. Однако сам процесс компенсации приводит к возникновению порочного круга в виде нарушения регуляции обмена кальция и фосфора. Регрессия количества функционирующих нефронов при хронической почечной недостаточности нарушает все звенья регуляции обмена фосфора и кальция. При уровне СКФ менее 60 мл/мин/1,73 м² уже начинается развитие ВГПТ, которое запускает процессы нарушения метаболизма витамина D [29].

Клиническая картина ВГПТ

На начальных этапах развивающийся ВГПТ в большинстве случаев протекает бессимптомно. Как правило, при этом диагноз пациентам устанавливается при обследовании по поводу других состояний. С прогрессированием ВГПТ и развитием стойкого высокого уровня ПТГ клиническая картина может варьироваться в зависимости от преморбидного фона [30]. Большинство симптомов при ВГПТ связано с развитием ренальных остеопатий и отложением солей кальция в различных органах и тканях. Почечные остеопатии проявляются болями, патологическими переломами и деформациями костей. Боли в костях в основном локализуются в поясничном отделе позвоночника, ребрах, костях нижних конечностей. При этом нет четкой корреляционной связи между локализацией болей и рентгенологической картиной. Деформации костей образуются по причине остеомалаций, новообразований или компрессионных переломов, локализующихся в основном в телах позвонков, ребрах, костях таза, а также трубчатых костях. Отложениями фосфатов кальция в суставах обуславливаются боли в суставах, вызванные псевдоподагрой и периаартритами. Кальцификация сосудов среднего и крупного калибра вызывает прогрессирующие трофические язвы конечностей, которые сопровождаются ишемией, болями и синдромом Рейно. В сосудах малого круга кровообращения патологические процессы вызывают снижение оксигенации крови, фиброз легочной ткани, легочную гипертензию, перегрузку правых отделов сердца с развитием гипертрофии и сердечной недостаточности с застоем по большому кругу кровообращения. Усугубляющим моментом является кальцификация миокарда, клапанов сердца и коронарных артерий, что напрямую увеличивает риск развития ССО, включая летальные [11, 12].

В литературе 2004 г. впервые был описан синдром Сагликера как форма ренальной остеодистрофии у пациентов, длительно страдающих ВГПТ, при терминальных стадиях ХБП. Клинически синдром проявляется деформацией лицевого отдела черепа, лопаток, пальцев рук, коленных суставов, задержкой роста, снижением слуха, неврологическими и психическими расстройствами. На данный момент существует небольшое количество случаев (0,5%) с этим синдромом среди всех случаев диализных пациентов с ХБП [31].

Консервативные методы коррекции ВГПТ

Современные методы лечения нарушений при ВГПТ во всем мире в первую очередь направлены на коррекцию уровня фосфора, кальция и достижение целевого уровня ПТГ [29].

Целевой интактный ПТГ, предложенный Национальными клиническими рекомендациями, составляет 150–300 пг/мл, что свидетельствует о начальных изменениях костной ткани [32]. Однако японское общество диализной терапии установило целевой интактный ПТГ на основе его прямой связи со смертностью, а не ее относительной связью с поражением костей. Анализ базы данных показал пологое возрастание кривой уровня ПТГ с 60 пг/мл, а целевое значение определено как 60–180 пг/мл. Несколько когортных исследований показали, что связь ПТГ – смертность была слабее, чем связь смертности от уровня фосфора или кальция. Соответственно, в рекомендациях Японии контролю уровня фосфора и кальция в сыворотке отдается приоритет перед подавлением секреции ПТГ [33–35].

Согласно клиническим рекомендациям KDIGO МКН-ХБП, основным звеном, направленным на снижение уровня фосфатов, является ограничение потребления их с пищей, а именно употребление пищи домашнего приготовления, без пищевых добавок, предпочтение отдается белкам растительного происхождения [36].

Для достижения целевых значений ПТГ медикаментозным путем используются кальцимиметики, активаторы рецепторов витамина D (VDRAs) и их комбинация [37].

Несколько исследований показали, что чрезмерное потребление кальция может ухудшить состояние сосудов, привести к их кальцификации [45], и что прогрессирование кальцификации коронарных сосудов было более медленным у пациентов, принимавших севеламер, чем у пациентов, получавших препараты на основе кальция. Поэтому рекомендации K/DOQI ограничивали общую дозу карбоната кальция до 3750 мг/день и рекомендовали применение севеламера, особенно у пациентов с гиперкальциемией [32]. В рекомендациях Японии общая доза карбоната кальция была ограничена до 3000 мг/день с учетом размеров тела японских пациентов [36, 37].

Данные анализа исследований последних нескольких лет показывают тенденцию к снижению выполняемых удалений парашитовидных желез. Параллельно со снижением частоты применяемой паратиреоидэктомии наблюдалось увеличение использования внутривенных аналогов витамина D и цинакальцета, которые эффективны в снижении уровня ПТГ, о чем свидетельствует тот факт, что распространенность очень высокого ПТГ (> 600 пг/мл) остается относительно стабильной с течением времени. Следовательно, маловероятно, что изменения в терапевтических подходах как таковых были основными факторами, способствующими росту ПТГ. Скорее всего, изменились отношение клиницистов и общее управление ВГПТ.

В мире наблюдается тенденция к снижению пропаганды жесткого контроля более низкого уровня ПТГ. Так, клинические исследования подтверждают, что на данный момент применяются более либеральные уровни ПТГ. Интересно, что переход к более высоким целевым показателям ПТГ произошел до публикации рекомендаций по улучшению глобальных результатов заболеваний почек (KDIGO) в 2009 г., что отражает отношение клиницистов и реальную практику в отличие от конкретных руководств по клинической практике. Данные исследований DOPPS 5 подтверждают ориентирование на верхний предел ПТГ (≥ 600 пг/мл), превышая текущий целевой показатель KDIGO, который был основан на низком уровне доказа-

тельств. В соответствии с местными руководящими принципами в Японии сообщенные целевые показатели ПТГ снизились в DOPPS 4 и немного увеличились в DOPPS 5 [11, 13, 19, 21, 35].

Существуют клинические исследования, доказывающие эффективность фосфат-связывающих препаратов или VDRA с повышением прогноза выживаемости, однако наряду со снижением уровня ПТГ VDRA увеличивают содержание кальция, фосфора и FGF-23. Цинакальцет – кальцимиметик первого поколения, применение которого помогает достигать целевых значений ПТГ, улучшить биохимические параметры ВГПТ без увеличения уровней кальция, фосфора и FGF-23 [38–41]. В экспериментальном исследовании показано, что монотерапия цинакальцетом не вызывает кальцификацию аорты и мягких тканей [42].

Этелкальцетид – кальцимиметик второго поколения, одобренный для лечения ВГПТ у диализных пациентов стран Европы, Японии и США с 2016–2017 гг. Исследования показывают эффективность этелкальцетида в виде снижения ПТГ, фосфора, кальция, FGF-23, а также относительную безопасность для диализных пациентов. Существует гипотеза, что внутривенное введение препарата в конце каждого сеанса ГД позволит улучшить коррекцию ВГПТ, снизит частоту ССО, повысит выживаемость и качество жизни диализных пациентов [43].

Активные метаболиты витамина D – кальцитриол и альфакальцидол вызывают гиперкальциемию и гиперкальциурию, способствуя всасыванию кальция и фосфора в кишечнике. Аналоги витамина D (парикальцитол) подавляют секрецию ПТГ с минимальным влиянием на рецепторы в других тканях [29]. В ходе клинических исследований было показано, что при внутривенном введении парикальцитола подавляется синтез матричной РНК пре-про-ПТГ, обладая при этом сниженной активностью в отношении резорбции кальция в кишечнике и мобилизации его из костей по сравнению с кальцитриолом [44]. В то же время исследование на животных показывают эффективное подавление ПТГ парикальцитолом, уменьшая при этом экспрессию белка транспортера, который обеспечивает всасывание кальция кишечником [45]. В литературных источниках имеются данные клинических исследований, показывающие сходное снижение ПТГ (до 60%) с помощью парикальцитола по сравнению с кальцитриолом и альфакальцидолом [46]. При применении парикальцитола производство кальция и фосфора ниже по сравнению с применением кальцитриола [47]. Когортное исследование более 67000 пациентов, получающих диализ, показало ассоциацию приема парикальцитола с более низкой смертностью независимо от уровня кальция и фосфора [48]. Также применение парикальцитола приводит к меньшей частоте и длительности госпитализаций по сравнению с применением кальцитриола [49].

Ограничением к медикаментозному лечению ВГПТ является увеличение в размере околощитовидных желез, снижение количества рецепторов в гиперплазированных железах, что приводит к значительному снижению эффективности проводимой терапии.

Хирургическое лечение ВГПТ

Хирургическое лечение ВГПТ должно быть направлено на стойкое безопасное снижение уровня ПТГ, профилактику рецидива развития ВГПТ, а также на профилактику ухудшения качества жизни пациентов на фоне

развития стойкого послеоперационного гипопаратиреоза. Оперативное пособие должно быть качественным и безопасным с учетом состояния пациентов с тяжелым ВГПТ. В литературе также представлены данные о частоте пареза возвратного гортанного нерва после операции на околощитовидных железах по поводу ВГПТ – 6%, а также развития персистентного рецидива – 23%, геморрагических осложнений – 3% случаев [50].

В последние 15 лет в мире появляется тенденция к снижению количества проводимых паратиреоидэктомий. Наличие внутривенных аналогов витамина D и введение цинакальцета, вероятно, способствовали резкому снижению частоты паратиреоидэктомий. Новые рекомендации по клинической практике с более высокими целевыми показателями ПТГ, уточняющие показания к хирургии парашитовидных желез, также могут способствовать снижению частоты паратиреоидэктомий [11, 13, 19, 35]. Изменения в околощитовидных железах происходят не синхронно, что может быть причиной персистенции и рецидивирования, способной усугубить исход лечения. Однако тотальная паратиреоидэктомия имеет сопоставимый риск послеоперационных осложнений по сравнению с субтотальной паратиреоидэктомией [51].

При тяжелом, устойчивом к медикаментозной терапии гиперпаратиреозе во всем мире на сегодняшний день обоснована паратиреоидэктомия в качестве операции выбора с целью купирования метаболических расстройств, последствий гиперкальциемии. Для профилактики послеоперационного гипопаратиреоза оправдано удаление только аденоматозно измененных парашитовидных желез [36, 50, 51].

Минимально инвазивная паратиреоидэктомия (МИП) (открытая/видеоассистированная/роботизированная), как правило, ассоциирована с лучшим косметическим результатом, низкой травматичностью, минимальным риском осложнений, меньшей продолжительностью операции и нахождения пациента в стационаре и высокой эффективностью (до 97–99%). Кроме того, при необходимости в определенных условиях остается возможность конверсии доступа и проведения ревизии [52–54].

Новые тенденции к контролю ВГПТ

Из-за того, что развитие гиперплазии в околощитовидных железах протекает не синхронно, с разной скоростью и не во всех железах, в последнее время развиваются методы локального воздействия на измененные железы с целью поэтапного контроля ВГПТ.

В применяемых модификациях используется этанол, лазерная фотокоагуляция, криотерапия, радиочастотная абляция, оказывающие деструктивный эффект на клетки увеличенных желез. Процедуры выполняются вместо паратиреоидэктомии у пациентов с абсолютными противопоказаниями к введению наркоза и высоким анестезиологическим риском. Через 1–3 мес. наблюдается стабильное умеренное снижение уровня ПТГ, объема околощитовидных желез и кальция крови. У пациентов с ВГПТ малоинвазивные неоперационные методы могут проводиться в качестве альтернативы одномоментному хирургическому удалению парашитовидных желез, с меньшим числом осложнений в виде кровотечения и пареза возвратного гортанного нерва [55–57].

Среди малоинвазивных методов стали развиваться местные инъекции препаратов активной формы витамина D, которые доказано приводят не к деструкции, а к

апоптозу клеток околощитовидных желез и являются более безопасными по отношению к окружающим тканям. Впервые данный метод был использован в Японии, где изучалась его безопасность и эффективность [58].

В России подобные исследования проводились в Санкт-Петербурге. А.Ю. Земченков и соавт. провели ряд исследований, в которых произвели местные инъекции препаратов активной формы витамина D под контролем ультразвукового исследования в околощитовидные железы с расчетным объемом до 0,5 см³ при умеренном повышении ПТГ 600–1000 пг/мл, а также сравнили данный метод с продолжением консервативной терапии и проведением паратиреоидэктомии. Исследования показали улучшение контроля ПТГ и фосфатов, а также значимое увеличение выживаемости пациентов с ВГПТ на фоне ХБП. Данный метод позволяет выполнять контроль ВГПТ на более ранних стадиях, что приводит к замедлению прогрессирования его осложнений в сравнении с продол-

жением доступной медикаментозной терапии или выполнением паратиреоидэктомии [59].

Заключение

С увеличением возраста пациентов с ХБП разной этиологии регистрируется прогрессивное увеличение частоты ВГПТ, что ассоциировано с увеличением заболеваемости ССО и летальности пациентов. ВГПТ можно считать возраст-ассоциированным заболеванием, что требует более пристального внимания и коррекции у пациентов старшей возрастной группы. В связи с высокой стоимостью, низкой доступностью и частыми осложнениями стандартной консервативной терапии, которые приводят к отказу пациентов от приема препаратов, местные инъекции могут занять важное место в лечении и контроле ВГПТ на фоне ХБП. Однако для улучшения прогноза диализных пациентов требуется отработка алгоритмов коррекции ВГПТ.

Литература / References

- Лесовой В.Н., Андоньева Н.М., Валковская Т.Л. Хроническая болезнь почек и гиперпаратиреоз. Урология, андрология, нефрология. Материалы научно-практической конференции. Харьков; 2016:48–49. [Lesovoy V.N., Andon'eva N.M., Valkovskaya T.L. Chronic kidney disease and hyperparathyroidism. *Urology, andrology, nephrology. Materials of the scientific-practical conference.* Kharkiv; 2016; 48–49 (In Russ.).]
- Томилина Н.А., Андрусев А.М., Перегудова Н.Г., Шинкарев М.Б. Заместительная терапия терминальной хронической почечной недостаточности. Отчет по данным Общероссийского Регистра заместительной почечной терапии Российского диализного общества. Часть первая. *Нефрология и диализ.* 2017;19(4):1–95. [Tomilina N.A., Andrushev A.M., Peregudova N.G., Shinkarev M.B. Replacement therapy for terminal chronic renal failure. Report according to the All-Russian Register of Renal Replacement Therapy of the Russian Dialysis Society. Part one. *Nephrology and dialysis.* 2017;19(4):1–95. (In Russ.).]
- Волгина Г.В., Перепеченных Ю.В. Паратиреоидный гормон – универсальный уремический токсин. *Нефрология и диализ.* 2000;29(1–2):75–78. [Volgina G.V. Perepechenykh Yu.V. Parathyroid hormone is a universal uremic toxin. *Nephrology and dialysis.* 2000;29(1–2):75–78. (In Russ.).]
- Егшатын Л.В., Рожинская Л.Я. Медикаментозные методы коррекции почечной остеодистрофии. *Остеопороз и остеопатии.* 2014;2:29–35. [Egshatyan L.V., Rozhinskaya L.Ya. Medical methods of correction of renal osteodystrophy. *Osteoporosis and osteopathy.* 2014;2:29–35. (In Russ.).] DOI: 10.14341/osteop2014229-35.
- Штандель В.С., Волгина Г.В., Балкарова О.В., Ловчинский Е.В. Кальцимитетики – новый этап в лечении гиперпаратиреоза. *Лечащий врач.* 2011;3:1–4. [Shtandel V.S., Volgina G.V., Balkarova O.V., Lovchinsky E.V. Calcimimetics – a new stage in the treatment of hyperparathyroidism. *Attending doctor.* 2011;3:1–4. (In Russ.).]
- Fukagawa M. Resistance of parathyroid cell to calcitriol as a cause of parathyroid hyperfunction in chronic renal failure. *Nephrol. Dial. Transplant.* 1995;2:316–319.
- Robinson B.M., Zhang J., Morgenstern H., Bradbury B.D., Ng L.J., McCullough K.P. et al. Worldwide, mortality risk is high soon after initiation of hemodialysis. *Kidney Int.* 2014;85:158–165. DOI: 10.1038/ki.2013.252.
- Jassal S.V., Larkina M., Jager K.J., Murtagh F.E.M., O'Hare A.M., Hanafusa N. et al. International variation in dialysis discontinuation in patients with advanced kidney disease. *CMAJ.* 2020;192(35):E995–E1002. DOI: 10.1503/cmaj.191631.
- Saran R., Robinson B., Abbott K.C., Agoboa L.Y.C., Bhavane N., Bragg-Gresham J. et al. US Renal Data System 2017 Annual Data Report: epidemiology of kidney disease in the United States. *Am. J. Kidney Dis.* 2018;71(3 Suppl 1):A7. DOI: 10.1053/j.ajkd.2018.01.002.
- Floege J., Kim J., Ireland E., Chazot C., Drueke T., de Francisco A. et al. Serum iPTH, calcium and phosphate, and the risk of mortality in a European haemodialysis population. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2011;26(6):1948–1955. DOI: 10.1093/ndt/gfq219.
- Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD-MBD Work Group. KDIGO clinical practice for the diagnosis, evaluation, prevention and treatment of Chronic Kidney Disease – Mineral and Bone Disease (CKD-MBD). *Kidney Int. Suppl.* 2009;113:1–130. DOI: 10.1038/ki.2009.188.
- Ермоленко В.М. Фосфорно-кальциевый обмен и почки. В кн.: Тареева И.Е. Нефрология: Руководство для врачей. М.: Медицина; 2000:688. [Ermolenko V.M. Phosphorus-calcium metabolism and kidneys. In: Tareeva I.E. *Nephrology: A Guide for Physicians.* M.: Medicine; 2000:688. (In Russ.).]
- Bradbury B.D., Fissell R.B., Albert J.M., Anthony M.S., Critchlow C.W., Pisoni R.L. et al. Predictors of early mortality among incident US hemodialysis patients in the Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study (DOPPS). *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* 2007;2(1):89–99. DOI: 10.2215/CJN.01170905.
- Jung H.Y., Jeon Y., Park Y., Kim Y.S., Kang S.W., Yang C.W. et al. Better quality of life of peritoneal dialysis compared to hemodialysis over a two-year period after dialysis initiation. *Sci. Rep.* 2019;9(1):10266. DOI: 10.1038/s41598-019-46744-1.
- Xu Y., Evans M., Soro M., Barany P., Carrero J.J. Secondary hyperparathyroidism and adverse health outcomes in adults with chronic kidney disease. *Clin. Kidney J.* 2021;14(10):2213–2220. DOI: 10.1093/ckj/sfab006.
- Boenink R., Astley M., Huijben J.A., Stel V.S., Kerschbaum J., Rosenberg-Ots M., Asberg A.A. et al. The ERA Registry Annual Report 2019: summary and age comparisons. *Clin. Kidney J.* 2021;15(3):452–472. DOI: 10.1093/ckj/sfab273.
- Dincer M.T., Ozcan S.G., Alagoz S., Karaca C., Gulcicek S.H., Trabulus S. et al. To what extent can we achieve mineral bone metabolism treatment targets suggested by the KDIGO guidelines among chronic kidney disease stage 3–5 non-dialysis patients? *Clin. Nephrol.* 2022;98(5):239–246. DOI: 10.5414/CN110733.
- Johansen K.L., Chertow G.M., Gilbertson D.T., Herzog C.A., Ishani A., Israni A.K. et al. US Renal Data System 2021 Annual Data Report: Epidemiology of Kidney Disease in the United States. *Am. J. Kidney Dis.* 2022;79(4 Suppl 1):A8–A12. DOI: 10.1053/j.ajkd.2022.02.001.
- Stirnadel-Farrant H.A., Karaboyas A., Cizman B., Bieber B.A., Kler L., Jones D. et al. Cardiovascular event rates among hemodialysis patients across geographical regions – A snapshot from the Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study (DOPPS). *Kidney Int. Rep.* 2019;4(6):864–872. DOI: 10.1016/j.ekir.2019.03.016.
- Wu Y., Huang B., Zhang W., Farhan K., Ge S., Wang M. et al. The interaction analysis between advanced age and longer dialysis vintage on the survival of patients receiving maintenance hemodialysis. *J. Int. Med. Res.* 2022;50(4). DOI: 10.1177/03000605221088557.
- Kawanishi H., Marshall M.R., Zhao J., McCullough K., Robinson B., Pisoni R.L. et al. Mortality, hospitalization and transfer to haemodialysis and hybrid therapy, in Japanese peritoneal dialysis patients. *Perit. Dial. Int.* 2021;42(3):305–313. DOI: 10.1177/08968608211016127.
- Cozzolino M., Shilov E., Li Z., Fukagawa M., Al-Ghamdi S.M.G., Pisoni R. et al. Pattern of Laboratory Parameters and Management of Secondary Hyperparathyroidism in Countries of Europe, Asia, the Middle East,

- and North America. *Adv. Ther.* 2020;37(6):2748–2762. DOI: 10.1007/s12325-020-01359-1.
23. Al Salmi I., Bieber B., Al Rukhaimi M., Al Sahow A., Shaheen F., Al-Ghamdi S.M.G. et al. Parathyroid hormone serum levels and mortality among hemodialysis patients in the gulf cooperation council countries: Results from the DOPPS (2012–2018). *Kidney360*. 2020;1(10):1083–1090. DOI: 10.34067/KID.0000772020.
24. Андрусов А.М., Томилиа Н.А., Перегудова Н.Г., Шинкарев М.Б. Заместительная почечная терапия хронической болезни почек 5 стадии в Российской Федерации 2015–2019 гг. Отчет по данным Общероссийского Регистра заместительной почечной терапии Российского диализного общества. *Нефрология и диализ*. 2021;23(3):255–329.
[Andrusov A.M., Tomilina N.A., Peregudova N.G., Shinkarev M.B. Renal replacement therapy for stage 5 chronic kidney disease in the Russian Federation 2015-2019 Report according to the All-Russian Register of Renal Replacement Therapy of the Russian Dialysis Society. *Nephrology and dialysis*. 2021;23(3):255–329. (In Russ.)]. DOI: 10.28996/2618-9801-2021-3-255-329.
25. Самохвалова Н.А., Романчишен А.Ф., Герасимчук Р.П., Гринев К.М., Земченков А.Ю. Вторичный гиперпаратиреоз: частота, клинические проявления, лечение. *Вестник хирургии*. 2007;166(5):78–81.
[Samokhvalova N.A., Romanchishen A.F., Gerasimchuk R.P., Grinev K.M., Zemchenkov A.Yu. Secondary hyperparathyroidism: frequency, clinical manifestations, treatment. *Bulletin of Surgery*. 2007;166(5):78–81 (In Russ.)].
26. Ветчинникова О.Н. Гиперпаратиреоз при хронической болезни почек. *Эффективная фармакотерапия*. 2013;44:26–39.
[Vetchinnikova O.N. Hyperparathyroidism in chronic kidney disease. *Effective pharmacotherapy*. 2013;44:26–39. (In Russ.)].
27. National kidney foundation. KDOQI clinical practice guidelines for bone metabolism and disease in chronic kidney disease. *Am. J. Kidney Dis.* 2003;42(4 Suppl. 3):S1–S201.
28. Maccarthy E.P., Jamashita W., Hsu A., Oor B.S. 1,25-Dihydroxyvitamin D3 and rat vascular smooth muscle growth. *Hypertension*. 1997;13:954–959.
29. Белая Ж.Е., Рожинская Л.Я. Диагностика и лечение пациентов с вторичным гиперпаратиреозом и почечной недостаточностью возможности применения парикальцитола. *Медицинский Совет*. 2017;20:151–156.
[Belaya Zh.E., Rozhinskaya L.Ya. Diagnosis and treatment of patients with secondary hyperparathyroidism and renal failure, the possibility of using paricalcitol. *Medical advice*. 2017;20:151–156. (In Russ.)]. DOI: 10.21518/2079-701X-2017-20-151-156.
30. Давыдович М.Г., Павлов В.Н., Катаев В.А., Байков Д.Э., Насырова Л.А., Загидуллин А.А. и др. Гиперпаратиреоз: диагностика и лечение. *Медицинский вестник Башкортостана*. 2017;70(4):70–75.
[Davydovich M.G., Pavlov V.N., Kataev V.A., Baikov D.E., Nasyrova L.A., Zagidullin A.A. Hyperparathyroidism: diagnosis and treatment. *Medical Bulletin of Bashkortostan*. 2017;70(4):70–75. (In Russ.)].
31. Sagliker Y., Balal M., Sagliker Ozkaynak P.S., Paydas S., Sagliker C., Sagliker H.S. et al. Sagliker syndrome: Uglifying human face appearance in late and severe secondary hyperparathyroidism in chronic renal failure. *Semin. Nephrol.* 2004;24(5):449–455. DOI: 10.1016/j.seminephrol.2004.06.021.
32. Ketteler M., Block G.A., Evenepoel P., Fukagawa M., Herzog C.A., McCann L. et al. Executive summary of the 2017 KDIGO chronic kidney disease-mineral and bone disorder (CKD-MBD) guideline update: what's changed and why it matters. *Kidney Int.* 2017;92(1):26–36. DOI: 10.1016/j.kint.2017.04.006.
33. Honda H., Koiwa F., Ogata H., Shishido K., Sekiguchi T., Michihata T. et al. Active vitamin D analogs, maxacalcitol and alfacalcidol, as maintenance therapy for mild secondary hyperparathyroidism in hemodialysis patients – a randomized study. *Int. J. Clin. Pharmacol. Ther.* 2014;52(5):360–368. DOI: 10.5414/CP202020.
34. Shigematsu T., Fukagawa M., Yokoyama K., Akiba T., Fujii A., Odani M. et al. Long-term effects of etelcalcetide as intravenous calcimimetic therapy in hemodialysis patients with secondary hyperparathyroidism. *Clin. Exp. Nephrol.* 2018;22(2):426–436. DOI: 10.1007/s10157-017-1442-5.
35. Komaba H., Zhao J., Yamamoto S., Nomura T., Fuller D.S., McCullough K.P. et al. Secondary hyperparathyroidism, weight loss, and longer term mortality in haemodialysis patients: results from the DOPPS. *J. Cachexia Sarcopenia Muscle*. 2021;12(4):855–865. DOI: 10.1002/jcsm.12722.
36. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Glomerular Diseases Work Group. KDIGO 2021 Clinical Practice Guideline for the Management of Glomerular Diseases. *Kidney Int.* 2021;100(4S):S1–S276. DOI: 10.1016/j.kint.2021.05.021.
37. Li D., Shao L., Zhou H., Jiang W., Zhang W., Yan X. et al. The efficacy of cinacalcet combined with conventional therapy on bone and mineral metabolism in dialysis patients with secondary hyperparathyroidism: a meta-analysis. *Endocrine*. 2013;43(1):68–77. DOI: 10.1007/s12020-012-9711-2.
38. Hamdy N.A., Kanis J.A., Beneton M.N., Brown C.B., Juttmann J.R., Jordans J.G. et al. Effect of alfacalcidol on natural course of renal bone disease in mild to moderate renal failure. *BMJ*. 1995;310(6976):358–363. DOI: 10.1136/bmj.310.6976.358.
39. Block G.A., Martin K.J., de Francisco A.L., Turner S.A., Avram M.M., Suranyi M.G. et al. Cinacalcet for secondary hyperparathyroidism in patients receiving hemodialysis. *N. Engl. J. Med.* 2004;350(15):1516–1525. DOI: 10.1056/NEJMoa031633.
40. Zitt E., Fouque D., Jacobson S.H., Malberti F., Miroslav R., Urena P. et al. Serum phosphorus reduction in dialysis patients treated with cinacalcet for secondary hyperparathyroidism results mainly from parathyroid hormone reduction. *Clin. Kidney J.* 2013;6(3):287–294. DOI: 10.1093/cjk/sft026.
41. Zhang Q., Li M., You L., Li H., Ni L., Gu Y. et al. Effects and safety of calcimimetics in end stage renal disease patients with secondary hyperparathyroidism: a meta-analysis. *PLoS One*. 2012;7(10):e48070. DOI: 10.1371/journal.pone.0048070.
42. Lopez L., Mendoza F.J., Aguilera-Tejero E., Perez J., Guerrero F., Martin D. et al. The effect of calcitriol, paricalcitol, and a calcimimetic on extraosseous calcifications in uremic rats. *Kidney Int.* 2008;73(3):300–307. DOI: 10.1038/sj.ki.5002675.
43. Фридл К., Цитт Э. Место этелкальцетида в лечении вторичного гиперпаратиреоза у пациентов, получающих заместительную почечную терапию гемодиализом: обзор текущих данных. *Нефрология*. 2019;23(1):84–95. DOI: 10.24884/1561-6274-2019-23-1-84-95.
44. Фридл К., Цитт Э. Место этелкальцетида в лечении вторичного гиперпаратиреоза у пациентов, получающих заместительную почечную терапию гемодиализом: обзор текущих данных. *Нефрология*. 2019;23(1):84–95. DOI: 10.24884/1561-6274-2019-23-1-84-95.
45. Brandt L., Egljord M., Olgaard K. Pharmacokinetics of 1,25(OH)D3 and 1(OH)D3 in normal and uremic men. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2002;17:829–842. DOI: 10.1093/ndt/17.5.829.
46. Brown A.J., Finch J., Slatopolsky E. Differential effects of 19-nor-1,25-dihydroxyvitamin D2 and 1,25 dihydroxyvitamin D3 on intestinal calcium and phosphorus transport. *J. Lab. Clin. Med.* 2002;139(5):279–284. DOI: 10.1067/mlc.2002.122819.
47. Llach F., Yudd M. Paricalcitol in dialysis patients with calcitriol-resistant secondary hyperparathyroidism. *Am. J. Kidney Dis.* 2001;38(5 Suppl 5):S45–50. DOI: 10.1053/ajkd.2001.28114.
48. Coyne D., Acharya M., Qiu P., Abboud H., Battle D., Rosansky S. et al. Paricalcitol capsule for the treatment of hyperparathyroidism in stage 3 or 4 CKD. *Am. J. Kidney Dis.* 2006;47(2):263–276. DOI: 10.1053/j.ajkd.2005.10.007.
49. Teng M., Wolf M., Lowrie E., Ofsthun N., Lazarus J.M., Thadhani R. Survival of patients undergoing hemodialysis with paricalcitol or calcitriol therapy. *New. Engl. J. Med.* 2003;349(5):446–456. DOI: 10.1056/NEJMoa022536.
50. Dobrez D.G., Mathes A., Amdahl M., Steven E.M., Melnick J.Z., Sprague S.M. Paricalcitol-treated patients experience improved hospitalization outcomes compared with calcitriol-treated patients in real-world clinical settings. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2004;19(5):1174–1181. DOI: 10.1093/ndt/gfh123.
51. Ильичева Е.А., Булгатов Д.А., Жаркая А.В., Махутов В.Н., Гринчук А.В., Рой Т.А. и др. Результаты хирургического лечения уремии гиперпаратиреоза (анализ 67 наблюдений). *Acta Biomedica Scientifica*. 2018;3(2):85–90.
[Ilyicheva E.A., Bulgatov D.A., Zharkaya A.V., Makhutov V.N., Grinchuk A.V., Roy T.A. et al. Results of surgical treatment of uremic hyperparathyroidism (analysis of 67 cases). *Acta Biomedica Scientifica*. 2018;3(2):85–90. (In Russ.)]. DOI: 10.29413/ABS.2018.3.2.15.
52. Ларин А.С., Черенко С.М., Ткаченко Р.П. Ошибки и риск хирургического лечения вторичного гиперпаратиреоза. *Клінічна ендокринологія та ендокринна хірургія*. 2010;30(1).
[Larin A.S., Cherenko S.M., Tkachenko R.P. Mistakes and risk of surgical treatment of secondary hyperparathyroidism. *Clinical endocrinology and endocrine surgery*. 2010;30(1). (In Russ.)].
53. Snopok I., Viebahn R., Walz M., Zgoura P., Alesina P.F. Minimally invasive video-assisted parathyroidectomy (MIVAP) versus conventional parathyroidectomy for renal hyperparathyroidism: a retrospective multicenter study. *Updates Surg.* 2022;74(4):1419–1428. DOI: 10.1007/s13304-022-01291-9.
54. Lanitis S., Chortis P., Sourts G., Gkanis V., Lainas S., Tournis S. et al. Shifting from open to video-assisted parathyroidectomy: effect of the ad-

- justment period on safety, clinical outcomes and cost. *Ann. R. Coll. Surg. Engl.* 2022;104(4):295–301. DOI: 10.1308/rcsann.2021.0162.
54. Paspala A., Spartalis E., Nastos C., Tsourouflis G., Dimitroulis D., Pikoulis E. et al. Robotic-assisted parathyroidectomy and short-term outcomes: a systematic review of the literature. *J. Robot. Surg.* 2020;14(6):821–827. DOI: 10.1007/s11701-020-01119-x.
 55. Ren M., Zheng D., Wu J., Liu Y., Peng C., Shen W. et al. Efficacy and safety of radiofrequency ablation versus parathyroidectomy for secondary hyperparathyroidism in dialysis patients: a single-center retrospective study. *Sci. Rep.* 2022;12(1):10289. DOI: 10.1038/s41598-022-14623-x.
 56. Одинцов В.А., Клемушина Т.В. Этаноловая деструкция паращитовидных желез при послеоперационном рецидиве вторичного гиперпаратиреоза у пациентов с хронической почечной недостаточностью, находящихся на программном гемодиализе. Малоинвазивные технологии в эндокринной хирургии. Материалы международного научного симпозиума. 2008:76–79.
[Odintsov V.A., Klemushina T.V. Ethanol destruction of the parathyroid glands in postoperative recurrence of secondary hyperparathyroidism in patients with chronic renal failure on program hemodialysis. Minimally invasive technologies in endocrine surgery. Materials of the international scientific symposium. 2008:76–79. (In Russ.).]
 57. Zhao J., Qian L., Teng C., Yu M., Liu F., Liu Y. et al. A short-term non-randomized controlled study of ultrasound-guided microwave ablation and parathyroidectomy for secondary hyperparathyroidism. *Int. J. Hyperthermia.* 2021;38(1):1558–1565. DOI: 10.1080/02656736.2021.1904153.
 58. Onoda N., Fukagawa M., Tominaga Y., Kitaoka M., Akizawa T., Koiwa F. et al. New clinical guidelines for selective direct injection therapy of the parathyroid glands in chronic dialysis patients. *NDT Plus.* 2008;1(Suppl 3):26–28. DOI: 10.1093/ndtplus/sfn083.
 59. Земченков А.Ю., Герасимчук Р.П., Новокшенов К.Ю., Карелина Ю.В., Федотов Ю.Н., Черников Р.А. и др. Сравнительный анализ эффективности паратиреоидэктомии и местных инъекций активаторов рецепторов витамина D в паращитовидные железы. *Нефрология.* 2016;20(4):80–92.
[Zemchenkov A.Yu., Gerasimchuk R.P., Novokshonov K.Yu., Karelina Yu.V., Fedotov Yu.N., Chernikov R.A. et al. Comparative analysis of the effectiveness of parathyroidectomy and local injections of vitamin D receptor activators into the parathyroid glands. *Nephrology.* 2016;20(4):80–92. (In Russ.).]

Информация о вкладе авторов

Саприна Т.В. – идея, концепция, редактирование.
Тишкова Е.Д., Сагнаева М.А., Беялова А.С. – сбор и анализ материала.
Жулина Е.М., Жулин Д.С. – написание статьи.

Information on author contributions

Saprina T.S. – idea, concept, final approval of the version for publication
Tishkova E.D., Malika A. Sagnaeva, Anna S. Belyalova – data collection and analysis.
Elizaveta M. Zhulina, Danila S. Zhulin – drafting the article.

Сведения об авторах

Саприна Татьяна Владимировна, д-р мед. наук, доцент, заведующий эндокринологической клиникой, профессор кафедры факультетской терапии с курсом клинической фармакологии, Сибирский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации. ORCID 0000-0001-9011-8720.
E-mail: tanja.v.saprina@mail.ru.

Жулина Елизавета Михайловна, аспирант, кафедра факультетской терапии с курсом клинической фармакологии, Сибирский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации. ORCID 0000-0002-0798-1089.
E-mail: elisaveta.zhulina@gmail.com.

Жулин Данила Сергеевич, студент, Сибирский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации. ORCID 0000-0002-2423-0260.
E-mail: zhulin.danila@mail.ru.

Тишкова Екатерина Дмитриевна, студент, Сибирский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации. ORCID 0000-0002-6620-3906.
E-mail: tishkovakate68@gmail.com.

Сагнаева Малика Айтгабуловна, студент, Сибирский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации. ORCID 0000-0002-2348-0073.
E-mail: malika_s_97@mail.ru.

Беялова Анна Сергеевна, студент, Сибирский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации. ORCID 0000-0002-1402-720X.
E-mail: belyalovaanna@gmail.com.

 **Жулина Елизавета Михайловна**, e-mail: elisaveta.zhulina@gmail.com.

Information about the authors

Tatiana S. Saprina Dr. Sci. (Med.), Associate Professor, Head of the Endocrinology Clinic, Professor, Department of Faculty Therapy with a Course in Clinical Pharmacology, Siberian State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation. ORCID 0000-0001-9011-8720.
E-mail: tanja.v.saprina@mail.ru.

Elizaveta M. Zhulina, Graduate Student, Faculty Therapy with a Course in Clinical Pharmacology, Siberian State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation. ORCID 0000-0002-0798-1089.
E-mail: elisaveta.zhulina@gmail.com.

Danila S. Zhulin, Student, Siberian State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation. ORCID 0000-0002-2423-0260.
E-mail: zhulin.danila@mail.ru.

Ekaterina D. Tishkova, Student, Siberian State Medical University. ORCID 0000-0002-6620-3906.
E-mail: tishkovakate68@gmail.com.

Malika A. Sagnaeva, Student, Siberian State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation. ORCID 0000-0002-2348-0073.
E-mail: malika_s_97@mail.ru.

Anna S. Belyalova, Student, Siberian State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation. ORCID 0000-0002-1402-720X.
E-mail: belyalovaanna@gmail.com.

 **Elizaveta M. Zhulina**, e-mail: elisaveta.zhulina@gmail.com.

Received July 13, 2022

Поступила 13.07.2022.

<https://doi.org/10.29001/2073-8552-2023-38-2-82-88>
УДК 616.132.2-007.272-036.11-07:616.153.96:616.891.6

Анализ уровня белка S100B у пациентов с острым коронарным синдромом, ассоциированным с тревожно-депрессивными симптомами

Т.М. Попонина¹, К.И. Гундерина², Ю.С. Попонина^{1, 2}, В.В. Рябов^{1, 2}

¹ Сибирский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации, 634050, Российская Федерация, Томск, ул. Московский тракт, 2

² Научно-исследовательский институт кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук, 634012, Российская Федерация, Томск, ул. Киевская, 111а

Аннотация

Обоснование. Течение острого коронарного синдрома (ОКС) часто сопровождается ишемическим повреждением головного мозга вследствие резкого нарушения сократительной функции миокарда, иногда в результате остановки сердца. Гипоксическое повреждение головного мозга может проявляться ишемическим инсультом или психосоматическими расстройствами, такими как делирий, депрессивные или тревожные расстройства. Однако универсального маркера повреждения головного мозга не найдено. Одним из кандидатов на лабораторную диагностику повреждения головного мозга является белок S100B.

Цель: изучить уровень мозгоспецифического белка S100B в плазме крови у пациентов с ОКС, ассоциированным с тревожно-депрессивными расстройствами (ТДР).

Материал и методы. В исследование был включен 81 пациент с ОКС и наличием ТДР. Пациентам было проведено анкетирование с помощью госпитальной шкалы тревоги и депрессии (ГШТД), шкалы депрессии Бека, шкалы тревоги Шихана. Всем пациентам проводился забор крови на исследование уровня белка S100B.

Результаты. У пациентов, включенных в исследование, было диагностировано наличие клинически выраженной тревоги и субклинически выраженная депрессия. У 35 пациентов (43%) уровень белка S100B был в диапазоне от 0 до 90 нг/л, а у 46 пациентов (57%) – выше 90 нг/л. При проведении корреляционного анализа у пациентов выявлены положительные корреляции между высоким уровнем белка S100B в сыворотке крови и клиническими показателями (сахарным диабетом, ожирением, курением, артериальной гипертензией (АГ), постинфарктным кардиосклерозом, мозговым инсультом в анамнезе), уровнем тревоги и депрессии, а также отрицательные корреляции между высоким уровнем белка S100B в сыворотке крови и скоростью клубочковой фильтрации, фракцией выброса левого желудочка.

Заключение. Повышение уровня белка S100B отмечалось у коморбидных пациентов с клинически выраженной тревожно-депрессивной симптоматикой. Возможно, более высокие значения глиального белка S100B в крови при поступлении у пациентов с ОКС могут предсказывать более тяжелое течение сердечно-сосудистой патологии и худший неврологический прогноз, но это требует дальнейшего изучения.

Ключевые слова:	острый коронарный синдром, аффективные расстройства, мозгоспецифический белок S100B.
Конфликт интересов:	авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
Прозрачность финансовой деятельности:	финансовая заинтересованность авторов в представленных материалах или методах отсутствует.
Соответствие принципам этики:	исследование было выполнено в соответствии со стандартами надлежащей клинической практики и принципами Хельсинкской декларации и одобрено этическим комитетом ФГБОУ ВО СибГМУ Минздрава России (протокол № 11, 2010 г.).
Для цитирования:	Попонина Т.М., Гундерина К.И., Попонина Ю.С., Рябов В.В. Анализ уровня белка S100B у пациентов с острым коронарным синдромом, ассоциированным с тревожно-депрессивными симптомами. <i>Сибирский журнал клинической и экспериментальной медицины</i> . 2023;38(2):82–88. https://doi.org/10.29001/2073-8552-2023-38-2-82-88 .

Analysis of the S100B protein level in patients with acute coronary syndrome associated with anxiety and depressive symptoms

Tatiana M. Poponina¹, Kseniya I. Gunderina², Yuliya S. Poponina^{1, 2},
Vyacheslav V. Ryabov^{1, 2}

¹ Siberian State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation,
2, Moskovsky tract, Tomsk, 634050, Russian Federation

² Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences, Tomsk, Russia,
111a, Kievskaya str., Tomsk, 634012, Russian Federation

Abstract

Background. Acute coronary syndromes are often associated with the onset or aggravation of anxiety and depressive disorders, delirium, cerebral ischemia up to the development of a stroke.

Aim: To study the level of brain-specific protein S100B in blood plasma in patients with acute coronary syndrome (ACS) associated with anxiety-depressive disorders (ADD).

Material and Methods. The study included 81 patients with ACS and the presence of anxiety and depression. Patients were surveyed using the Hospital Anxiety and Depression Scale, the Beck Depression Inventory, and the Sheehan Patient-Rated Anxiety Scale. All patients underwent blood sampling to study the level of S100B protein.

Results. Patients included in the study were diagnosed with clinical anxiety and subclinical depression. In 35 patients (43%), the S100B protein level varied from 0 to 90 ng/l, and in 46 patients (57%), its level was above 90 ng/l. According to correlation analysis in patients, positive correlations were found between a high level of S100B protein in the blood serum and clinical indicators (diabetes mellitus, obesity, smoking, arterial hypertension, postinfarction atherosclerosis, a history of cerebral stroke), levels of anxiety and depression, as well as negative correlations between high level of S100B protein in blood serum and glomerular filtration rate, left ventricular ejection fraction.

Conclusions. An increase in the level of S100B protein was observed in comorbid patients with clinically pronounced anxiety and depressive symptoms. It is possible that higher values of glial protein S100B in the blood at admission in patients with ACS may predict a more severe course of cardiovascular disease and a worse neurological prognosis, but it requires further study.

Keywords:	acute coronary syndrome, affective disorders, S100B protein.
Conflict of interest:	the authors do not declare a conflict of interest.
Financial disclosure:	no author has a financial or property interest in any material or method mentioned.
Adherence to ethical standards:	the study was performed in accordance with the standards of good clinical practice and the principles of the Declaration of Helsinki and was approved by the ethical committee of the Siberian State Medical University of the Ministry of Health of Russia (No. 11, 2010).
For citation:	Poponina T.M., Gunderina K.I., Poponina Y.S., Ryabov V.V. Analysis of the S100B protein level in patients with acute coronary syndrome associated with anxiety and depressive symptoms. <i>The Siberian Journal of Clinical and Experimental Medicine</i> . 2023;38(2):82–88. https://doi.org/10.29001/2073-8552-2023-38-2-82-88 .

Введение

Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) остаются ведущими причинами смерти во всем мире [1]. Тем не менее, с внедрением высокотехнологичного лечения ССЗ в клиническую практику [2] удалось увеличить продолжительность жизни пациентов.

Однако, с другой стороны, врачи все чаще сталкиваются в своей практике с коморбидными возрастными пациентами. Как правило, пациенты, поступающие в стационар с острым коронарным синдромом (ОКС), в анамнезе имеют длительный стаж артериальной гипертензии (АГ), курения, ожирение, сахарный диабет 2-го

типа, атеросклеротическое поражение периферических артерий, в том числе сонных, почечных, а также хроническую болезнь почек (ХБП). Нарушение гемодинамики, сопровождающее ОКС, нередко приводит к ишемическим повреждениям головного мозга разной степени тяжести от комы, сосудистого делирия до менее тяжелых нарушений: снижения памяти, астении, нарушений сна, тревожных и/или депрессивных расстройств [3, 4].

Оценка степени поражения головного мозга позволяет практикующему врачу выбрать более эффективную тактику лечения и определить дальнейший прогноз. Имеются немногочисленные данные о повышении уровня белка S100B у пациентов с тревогой и депрессией [5, 6].

Цель исследования: оценка уровня мозгоспецифического белка S100B в плазме крови у пациентов с ОКС, ассоциированным с тревожно-депрессивными расстройствами (ТДР).

Материал и методы

Исследование было проведено на базе отделения неотложной кардиологии НИИ кардиологии Томского НИМЦ. С помощью анкеты госпитальной шкалы тревоги и депрессии (ГШТД) 250 пациентов, поступивших в отделение неотложной кардиологии с диагнозом ОКС, включающий как ОКС с подъемом сегмента ST (ОКСПСТ), так и ОКС без подъема сегмента ST (ОКСБПСТ), были интервьюированы сплошным методом [7].

Пациенты были включены в исследование при наличии следующих показаний: ОКС, депрессивный эпизод средней и легкой степени тяжести, ТДР по типу тревожно-депрессивной реакции, генерализованное тревожное расстройство, подписанное информированное согласие на участие в исследовании.

Критериями исключения из исследования являлись тяжелая сопутствующая соматическая патология, наличие когнитивных расстройств, ограничивающих контакт с пациентом, наличие признаков биполярной депрессии, предшествующая терапия психотропными препаратами, а также отказ пациента от проведения необходимых исследований [8].

Из 250 пациентов в исследование был включен 81 человек с тревожной и депрессивной симптоматикой [9]. Диагноз нестабильной стенокардии или инфаркта миокарда (ИМ) был выставлен на основании общепринятых клинических, лабораторно-инструментальных данных. С помощью шкалы Mini-Mental State Examination осуществлялась оценка когнитивного статуса [10].

Анализ данных осуществлялся с использованием пакета программ STATISTICA 10.0. Проверка нормальности распределения количественных показателей проводилась с помощью критерия Шапиро – Уилка. При отсутствии согласия с нормальным распределением данные были представлены медианой и межквартильным интервалом, Me (Q25; Q75). В случае согласия с нормальным распределением результаты были представлены средним значением (M) и стандартным отклонением (SD). Для оценки связи между высоким уровнем белка S100B в сыворотке крови пациентов с показателями клинического и лабораторно-функционального обследования в условиях отсутствия нормального распределения показателей использовался коэффициент корреляции Спирмена, в случае нормального распределения – коэффициент корреляции Пирсона. Пороговый уровень значимости составлял $p = 0,05$.

Клиническая характеристика пациентов представлена в таблице 1.

Состояние психического статуса пациентов: согласно первичному анкетированию с помощью ГШТД, у пациентов была выявлена клинически выраженная тревога: 12,4 [8,0; 9,0] балла и субклинически выраженная депрессия: 10,8 [5,0; 16,0] балла. Дополнительное исследование уровня тревоги с помощью шкалы тревоги Шихана [11] подтвердило наличие клинически выраженной тревоги у пациентов: 56,9 [41; 70] баллов, а анкетирование с помощью шкалы депрессии Бека [12] выявило умеренно выраженное проявление депрессивной симптоматики: 24,6 [20; 28] балла.

Таблица 1. Основные клинико-функциональные показатели исследуемых пациентов

Table 1. Main clinical and functional parameters of the studied patients

Параметры Parameters	Значение Value
Общее количество, n Total number, n	81
Мужчины, абс. (%) / Женщины, абс. (%) Men, abs (%) / Women, abs. (%)	34 (42) / 47 (58)
Возраст ($M \pm SD$), лет Age ($M \pm SD$), years	60,9 $\pm$ 8,0
Курящие, абс. (%) Smokers, abs. (%)	28 (34)
Стаж курения ($M \pm SD$), лет Smoking experience ($M \pm SD$), years	21,3 $\pm$ 1,9
Вес ($M \pm SD$), кг Weight ($M \pm SD$), kg	29,7 $\pm$ 4,0
Дислипидемия, абс. (%) Dyslipidemia, abs. (%)	78 (96)
Артериальная гипертензия, абс. (%) Arterial hypertension, abs. (%)	70 (86)
Систолическое артериальное давление ($M \pm SD$), мм рт. ст. Systolic blood pressure ($M \pm SD$), mm Hg	145,6 $\pm$ 15,4
Диастолическое артериальное давление ($M \pm SD$), мм рт. ст. Diastolic blood pressure ($M \pm SD$), mm Hg	83 $\pm$ 10,6
Сахарный диабет 2го типа, абс. (%) Type 2 diabetes mellitus, abs. (%)	23 (28)
Нарушение толерантности к углеводам, абс. (%) Carbohydrate intolerance, abs. (%)	11 (13,5)
Постинфарктный кардиосклероз в анамнезе, абс. (%) Postinfarction cardiosclerosis in anamnesis, abs. (%)	19 (23)
Хроническая болезнь почек, абс. (%) Chronic kidney disease, abs. (%)	28 (35)
Инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST, абс. (%) With ST elevation myocardial infarction, abs. (%)	30 (37)
Инфаркт миокарда без подъема сегмента ST / нестабильная стенокардия, абс. (%) Non-ST elevation myocardial infarction/unstable angina, abs. (%)	28 (35) / 23 (28)
Время госпитализации от начала болевого синдрома, ч Hospitalization time from the onset of pain, hours	5,6 $\pm$ 4,2
Классификация по шкале Killip острого инфаркта миокарда, абс. (%) Killip I, абс. (%) / Killip II, абс. (%) / Killip III, абс. (%) Classification according to the Killip scale of acute myocardial infarction, abs. (%) Killip I, abs. (%) / Killip II, abs. (%) / Killip III, abs. (%)	58 (100) 40 (69) / 12 (21) / 6 (10)
Тромболитическая терапия, абс. (%) Thrombolytic therapy, abs. (%)	12 (15)
1-2-3-4-сосудистое поражение коронарных артерий (стеноз $\geq 50\%$) 1-2-3-4-vessel coronary artery disease (stenosis $\geq 50\%$)	25 (31) / 22 (27) / 17 (21) / 7 (8,6)
Чрескожные коронарные вмешательства, абс. (%) Percutaneous coronary interventions, abs. (%)	64 (79)
Коронарное шунтирование, абс. (%) Coronary bypass surgery, abs. (%)	4 (5)

Распределение пациентов с ОКС было следующим: у 23 человек – нестабильная стенокардия, у 28 пациентов – ИМ без подъема сегмента ST (ИМБПСТ), у 30 – ИМ с подъемом сегмента ST (ИМПСТ). У 28 человек (34%) был диагностирован ИМ передней стенки левого желудочка, у 30 человек (37%) – нижний ИМ. По данным инвазивной коронароангиографии (и-КВГ) гемодинамически незначимые стенозы (менее 50%) были выявлены у 10 че-

людей (12%), гемодинамически значимые стенозы – у 71 человека (88%) (см. табл. 1).

Всем пациентам проводился забор 3 мл цельной крови из кубитальной вены в гепаринизированную пробирку для определения концентрации мозгоспецифического белка S100B [13]. Оценка полученных результатов осуществлялась соответственно следующим референсным значениям: среднее значение 54 нг/л (0,054 мкг/л), верхняя граница – 90 нг/л (0,09 мкг/л) (рис. 1).

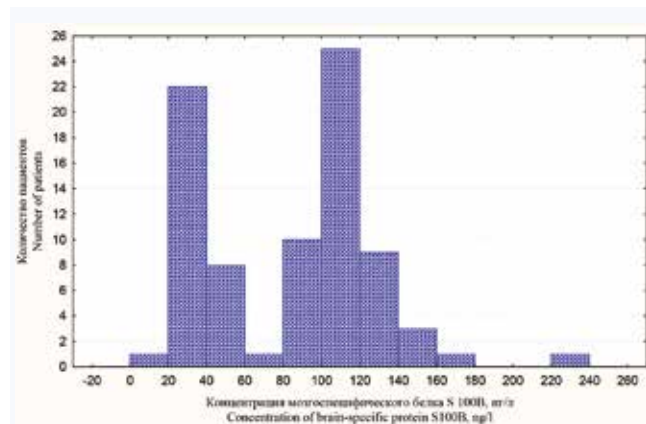


Рис. 1. Гистограмма распределения уровня мозгоспецифического белка S100B у пациентов общей группы, госпитализированных в отделение с острым коронарным синдромом, ассоциированным с тревожно-депрессивными расстройствами
Fig. 1. Histogram of the level of the brain-specific protein S100B in patients admitted with ACS associated with anxiety and depressive disorders

Нами выявлено, что у 35 пациентов (43%) уровень мозгоспецифического белка S100B был в диапазоне от 0 до 90 нг/л (рис. 2), а у 46 пациентов (57%) – выше 90 нг/л. При исследовании 1-й группы пациентов с уровнем белка менее 90 нг/л, согласно проведенному интервьюированию по опроснику ГШТД, были выявлены признаки клинически выраженной тревоги: 11,0 [10; 12] балла и субклинически выраженной депрессии: 9,23 [8,0; 11,0] балла. Клинически выраженная тревога была диагностирована при обследовании пациентов с помощью шкалы тревоги Шихана: 45,2 [36; 55] балла. По шкале депрессии Бека выраженность депрессивных симптомов соответствовала умеренно выраженной депрессии: 19,18 [18; 20] балла.

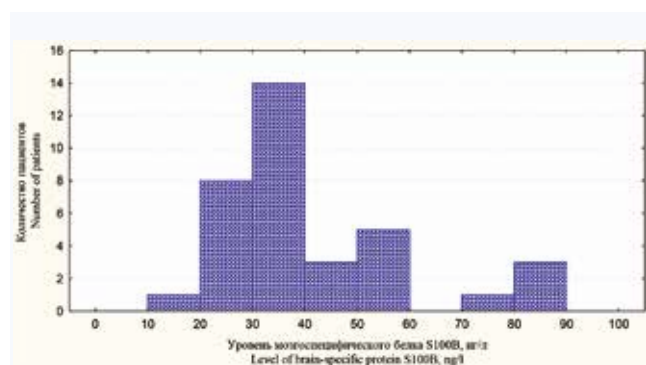


Рис. 2. Гистограмма распределения уровня мозгоспецифического белка S100B при уровне менее 90 нг/л
Fig. 2. Histogram of the level of the brain-specific protein S100B at a level of less than 90 ng/L

В данной группе пациентов преобладала следующая нозология: нестабильная стенокардия – 23 человека (66%), уровень белка S100B у них составил $28 \pm 6,5$ нг/л; нижний ИМ – 8 человек (23%), уровень белка S100B – $51,06 \pm 2,4$ нг/л; передний ИМ – 4 человека (11%), уровень белка S100B – $84,36 \pm 2,0$ нг/л.

В данной группе у 9 пациентов (26%) был диагностирован сахарный диабет 2го типа, средний стаж АГ составил 8,6 лет, ишемической болезни сердца (ИБС) – 3,2 года; в анамнезе постинфарктного кардиосклероза (ПИКС), избыточной массы тела или ожирения не было; у всех пациентов была диагностирована дислипидемия. По данным ЭхоКГ, глобальная сократительная способность миокарда была сохранена: фракция выброса левого желудочка составляла $64,4 \pm 4,8\%$ (рис. 3).

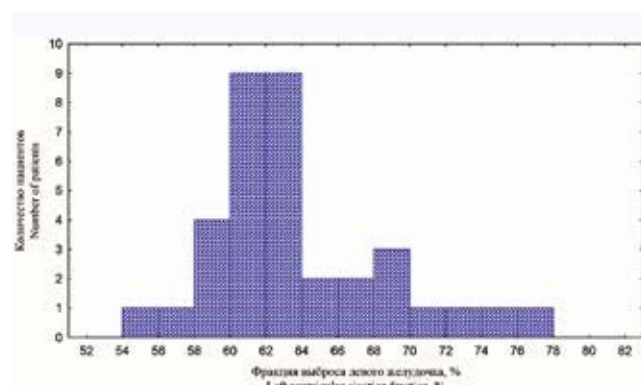


Рис. 3. Гистограмма распределения фракции выброса левого желудочка у пациентов с уровнем белка S100B менее 90 нг/л
Fig. 3. Histogram of the left ventricular ejection fraction in patients with S100B at a level of more than 90 ng/L

Согласно анализу и-КВГ, у 4 пациентов атеросклероз коронарных артерий (КА) не был выявлен, подтверждена коронарная микроангиопатия, у 6 пациентов был диагностирован гемодинамически незначимый стеноз одной КА. У 15 человек был диагностирован гемодинамически значимый стеноз одной КА, у 7 человек диагностирован гемодинамически значимый стеноз двух КА, у 3 пациентов гемодинамически значимый стеноз трех КА. Коронарная ангиопластика была выполнена 22 пациентам экстренно, а 3 пациентам в плановом порядке была выполнена операция коронарного шунтирования, 10 пациентам была рекомендована только медикаментозная терапия.

Анализ 2-й группы пациентов в количестве 46 человек с повышенным уровнем белка S100B более 90 нг/л (рис. 4) продемонстрировал, что по данным ГШТД, у пациентов выявлен клинически выраженный уровень тревоги: 13,65 [12; 16] балла, клинически значимый уровень депрессии: 11,95 [10; 13] балла. Полученные данные были подтверждены дополнительным анкетированием шкалой депрессии Бека – 28,6 [24; 30] балла, шкалой тревоги Шихана – 67,34 [49; 84] балла.

В анамнезе у 17 человек (37%) был диагностированный ранее сахарный диабет 2-го типа, у 6 пациентов (13%) – нарушение толерантности к углеводам. У всех пациентов выявлено ожирение 1-й степени: индекс массы тела (ИМТ) – $32,6 \pm 2,8$ кг/м². У пациентов данной группы стаж АГ составил $14,1 \pm 1,5$ года, стаж ИБС – $6,2 \pm 1,2$ года.

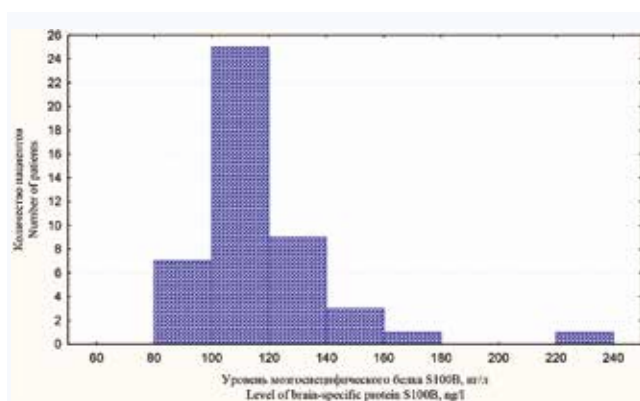


Рис. 4. Гистограмма распределения уровня мозгоспецифического белка S100B при уровне более 90 нг/л
Fig. 4. Histogram of the level of the brain-specific protein S100B at a level of more than 90 ng/L

В отличие от пациентов 1-й группы у всех пациентов с повышенным уровнем белка S100B более 90 нг/л был диагностирован ИМПСТ, причем у 22 пациентов – нижний ИМ, у 24 пациентов – ИМ передней стенки левого желудочка. По данным ЭхоКГ, фракция выброса левого желудочка была снижена у 11 (24%) пациентов, у остальных 35 (76%) пациентов она была сохранена (рис. 5).

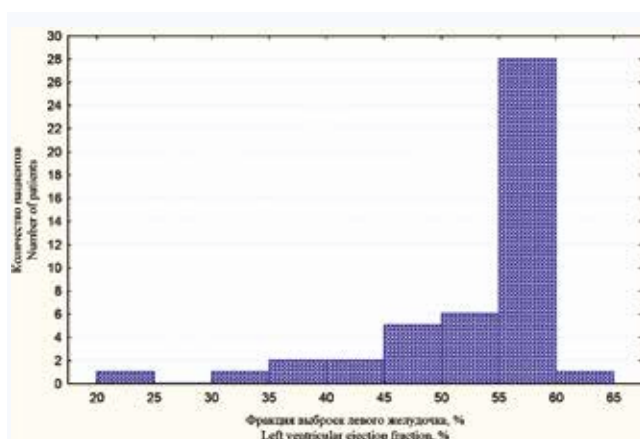


Рис. 5. Гистограмма распределения фракции выброса левого желудочка у пациентов с уровнем белка S100B более 90 нг/л
Fig. 5. Histogram of the left ventricular ejection fraction in patients with S100B at a level of more than 90 ng/L

При проведении и-КВГ у всех пациентов 2-й группы было выявлено многососудистое поражение КА. При внутригрупповом анализе нами отмечено, что максимальная концентрация белка S100B в крови 220,26 нг/л была только у одного пациента. Это был коморбидный пациент: его стаж ИБС и АГ составил 32 года, в анамнезе – ПИКС, сахарный диабет 2-го типа, диагностирована дислипидемия, ожирение 3-й степени – ИМТ 38,8, курение в течение 15 лет по 20 сигарет в день. Он поступил с острым передним ИМПСТ с признаками хронической сердечной недостаточности со сниженной фракцией выброса левого желудочка (ХСНФВ) до 25%, нарушением локальной сократимости, формированием аневризмы верхушки левого желудочка.

По данным и-КВГ, выявлено многососудистое атеросклеротическое поражение КА: стеноз ствола левой

КА – 30%, окклюзия огибающей артерии в проксимальной трети, окклюзия средней трети передней нисходящей артерии, окклюзия II диагональной артерии, стеноз I диагональной артерии – 75%. У пациента был клинически выраженный уровень тревоги и депрессии: уровень депрессии по шкале Бека составил 28 баллов, уровень тревоги по шкале Шихана – 80 баллов. Через 3 мес. после перенесенного ИМ пациент был успешно прооперирован: было проведено маммарокоронарное и аортокоронарное шунтирование.

Мы проанализировали также состояние 4 коморбидных пациентов с тяжелым течением ИМ, с отягощенным анамнезом (со стажем ИБС $-15,0 \pm 2,8$ лет, АГ – $25,0 \pm 2,04$ лет, ПИКС, СД 2-го типа, дислипидемией, ожирением различной степени, ХСНФВ (менее 40%), многососудистым поражением КА, по данным и-КВГ). У всех 4 пациентов был клинически выраженный уровень тревоги и депрессии. Оказалось, что у 3 из описываемых пациентов уровень белка S100B был равен $159, 5 \pm 2,8$ нг/л, а у одного пациента уровень данного маркера составил 167,33 нг/л.

При проведении корреляционного анализа у пациентов выявлены положительные корреляции между высоким уровнем белка S100B в сыворотке крови и клиническими показателями (сахарным диабетом, ИМТ, курением, АГ, ПИКС, мозговым инсультом в анамнезе), уровнем тревоги и депрессии, а также отрицательные корреляции между высоким уровнем белка S100B в сыворотке крови и скоростью клубочковой фильтрации, фракцией выброса левого желудочка (табл. 2).

Таблица 2. Связь высокого уровня белка S100B в сыворотке крови исследуемых пациентов с показателями клинического и лабораторно-функционального обследования

Table 2. Relationship between high levels of S100B protein in the blood serum of the studied patients and indicators of clinical and laboratory-functional examination

Характеристика пациентов Characteristic of patients	<i>r</i>	<i>p</i>
Сахарный диабет, n% Diabetes mellitus, n%	0,5959	0,0005
Индекс массы тела Body mass index	0,8466	0,005
Курение, n% Smoking, n%	0,728	0,000003
Артериальная гипертензия, n% Arterial hypertension, n%	0,238	0,0321
Постинфарктный кардиосклероз, n% Postinfarction cardiosclerosis, n%	0,640	0,000005
Скорость клубочковой фильтрации, мл/мин/м ² Glomerular filtration rate, ml/min/m ²	-0,905	0,0047
Мозговой инсульт в анамнезе, n% History of cerebral stroke, n%	0,609	0,000004
Фракция выброса левого желудочка, % Left ventricular ejection fraction, %	-0,735	0,046
Тревога (шкала Шихана), баллы Anxiety (Sheehan scale), points	0,839	0,00005
Депрессия (шкала Бека), баллы Depression (Beck scale), points	0,8976	0,0005

Обсуждение

Согласно данным литературы, последние годы интенсивно изучались различные биомаркеры повреждения головного мозга, прежде всего астроцитарные белки S100B и глиальный фибриллярный кислый белок (GFAP) [14].

Повышение концентрации этих белков при неврологических и психиатрических заболеваниях в крови ученые объясняют продолжающейся травмой или дисфункцией головного мозга, повышенной проницаемостью гематоэнцефалического барьера (ГЭБ) или и тем, и другим. Кроме того, белок S100B используется для диагностики черепно-мозговых травм (ЧМТ) как в научных исследованиях, так и в реальной клинической практике [14].

Белок S100B имеет молекулярную массу 21 кДа, являясь представителем семейства кальций-связывающих белков. Он находится в ядре и цитоплазме астроцитов и адипоцитов, выполняя различные внутриклеточные и внеклеточные функции [15]. Внутриклеточно белок S100B стимулирует пролиферацию клеток, ингибирует апоптоз и дифференцировку. Внеклеточные эффекты данного белка носят дозозависимый эффект: в наномолярной концентрации белок S100B проявляет нейротрофическую активность, а в микромолярной концентрации способствует повреждению клеток, увеличивает воспаление за счет активации микроглии. Повышение белка S100B описано при ЧМТ и его последствиях, при ишемическом и геморрагическом инсульте, новообразованиях или метастазах головного мозга, инфекционных заболеваниях с поражением центральной нервной системы, психических расстройствах (шизофрении, расстройствах настроения, когнитивной дисфункции) [15–17].

Таким образом, этот биомаркер не обладает специфичностью для неврологического или психического заболевания, повышение его уровня может происходить посредством его высвобождения через дисфункциональный ГЭБ и из поврежденных паренхиматозных клеток. В связи с этим повышение уровня белка S100B не может быть интерпретировано как сигнал об инсульте или ЧМТ без учета клинической картины пациента [6].

Уровень белка S100B изучался в качестве возможного маркера когнитивной дисфункции после проведения сердечно-сосудистых операций [18]. Имеются сообщения об увеличении концентрации белка S100B у пациентов с депрессивными расстройствами, причем не было выявлено существенной гендерной разницы в уровнях сы-

вороточного белка S100B между депрессивными мужчинами и женщинами [19]. В то же время Zh. Shen и соавт. выявили, что уровни нейровоспалительных биомаркеров белка S100B, интерлейкинов IL-1b и IL-2 в сыворотке крови у лиц с генерализованным тревожным расстройством были снижены, а уровень IL-4 повышен [20]. Результаты проведенного нами исследования показали, что повышенные уровни белка S100B ассоциируются с клинически выраженным уровнем тревоги и депрессии у обследованных пациентов с ОКС.

Заключение

Из-за высокой распространенности депрессии и смертности от ИМ и ИБС во всем мире наблюдаемая связь между депрессией, ИМ и коронарной смертью имеет важное значение для общественного здравоохранения. Своевременное выявление, лечение и профилактика тревоги и депрессии могут существенно снизить риск ИМ и коронарной смерти во всем мире. Уровни белка S100B в биологических жидкостях (спинномозговой жидкости, периферической и пуповинной крови, моче, слюне, амниотической жидкости) признаны надежным биомаркером активного неврального дистресса. Доказано, что избыточная экспрессия / введение белка вызывает ухудшение заболевания, тогда как его делеция / инактивация вызывает улучшение.

Выявленные нами положительные корреляции между высоким уровнем белка S100B в сыворотке крови и клиническими показателями (сахарным диабетом, ИМТ, курением, АГ, ПИКС, мозговым инсультом в анамнезе), уровнем тревоги и депрессии, а также отрицательные корреляции между высоким уровнем белка S100B в сыворотке крови и скоростью клубочковой фильтрации, фракцией выброса левого желудочка подтверждают данные литературы о ключевой роли данного белка в развитии не только нейровоспаления. Возможно, более высокие значения глиального белка S100B в крови при поступлении у пациентов с ОКС могут предсказывать более тяжелое течение сердечно-сосудистой патологии и худший неврологический прогноз, но это требует дальнейшего изучения.

Литература / References

1. Vaduganathan M., Mensah G.A., Turco J.V., Fuster V., Roth G.A. The global burden of cardiovascular diseases and risk: A compass for future health. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2022;80(25):2361–2371. DOI: 10.1016/j.jacc.2022.11.005.
2. Марков В.А., Максимов И.В., Рябов В.В., Репин А.Н., Вышлов Е.В., Попонина Т.М. и др. Разработка и внедрение новых методов лечения острого коронарного синдрома. *Сибирский медицинский журнал.* 2007;22(3):10–15. [Markov V.A., Maximov I.V., Ryabov V.V., Repin A.N., Vyshlov E.V., Poponina T.M. et al. New points of view acute coronary syndrome treatment. *The Siberian Medical Journal.* 2007;22(3):10–15. (In Russ.)].
3. Пантелеев О.О., Рябов В.В. Делирий у больного инфарктом миокарда. *Сибирский журнал клинической и экспериментальной медицины.* 2022;37(3):49–55. [Panteleev O.O., Ryabov V.V. Delirium in a patient with myocardial infarction. *The Siberian Journal of Clinical and Experimental Medicine.* 2022;37(3):49–55. (In Russ.)]. DOI: 10.29001/2073-8552-2022-37-3-49-55.
4. Wu Q., Kling J.M. Depression and the risk of myocardial infarction and coronary death. A meta-analysis of prospective cohort studies. *Medicine.* 2016;95(6):e2815–e2819. DOI: 10.1097/MD.0000000000002815.
5. Michetti F., D'Ambrosi N., Toesca A., Puglisi M.A., Serrano A., Marchese E. et al. The S100B story: from biomarker to active factor in neural injury. *J. Neurochem.* 2019;148(2):168–187. DOI: 10.1111/jnc.14574.
6. Janigro D., Mondello S., Posti J.P., Unden J. GFAP and S100B: What you always wanted to know and never dared to ask. *Front. Neurol.* 2022;13:835597. DOI: 10.3389/fneur.2022.835597.
7. Zigmond A.S., Snaith R.P. The hospital anxiety and depression scale. *Acta. Psychiatr. Scan.* 1983;67(6):361–370. DOI: 10.1111/j.1600-0447.1983.tb09716.x.
8. Попонина Т.М., Гундерина К.И., Попонина Ю.С., Солдатенко М.В. Влияние агомелатина на показатели variability ритма сердца у больных с тревожно-депрессивными расстройствами, перенесших острый коронарный синдром. *Сибирский медицинский журнал.* 2018;33(3):36–45. [Poponina T.M., Gunderina K.I., Poponina Yu.S., Soldatenko M.V. The effects of agomelatine on heart rate variability in patients with anxiety-depressive disorders who suffered acute coronary syndrome. *Siberian Medical Journal.* 2018;33(3):36–45. (In Russ.)]. DOI: 10.29001/2073-8552-2018-33-3-36-45.
9. Попонина Т.М., Гундерина К.И., Попонина Ю.С., Марков В.А. Оценка психического статуса и его коррекция агомелатином у больных острым коронарным синдромом. *Бюллетень сибирской медицины.* 2013;12(6):48–53. [Poponina T.M., Gunderina K.I., Poponina Yu.S., Markov V.A. Evaluation of mental status and its correction agomelatine in patients with acute coronary syndrome. *Bulletin of Siberian Medicine.* 2013;12(6):48–53. (In Russ.)]. DOI: 10.20538/1682-0363-2013-6-48-53.
10. Folstein M.F., Folstein S.E., McHugh P.R. "Mini-mental state". A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *J. Psychiatr. Res.* 1975;12(3):189–198. DOI: 10.1016/0022-3956(75)90026-6.

11. Sheehan D.V. The Sheehan patient rated anxiety scale. *J. Clin. Psychiatry*. 1999;60(Suppl. 18):63–64.
12. Beck A.T., Beck R.W. Screening depressed patients in family practice. A rapid technic. *Postgraduate Medicine*. 1972;52(6):81–85. DOI: 10.1080/00325481.1972.11713319.
13. Poponina T., Gunderina K., Poponina Y. The level of brain-specific protein S100B in patients with acute coronary syndrome associated with anxiety-depressive disorders. *Eur. Heart J. Acute Cardiovascular Care*. 2021;10(Suppl_1):zuab020.108. DOI: 10.1093/ehjacc/zuab020.108.
14. Czeiter E., Amrein K., Gravesteyn B.Y., Lecky F., Menon D.K., Mondello S. et al. Blood biomarkers on admission in acute traumatic brain injury: Relations to severity, CT findings and care path in the CEN-TER-TBI study. *EBioMedicine*. 2020;56:102785. DOI: 10.1016/j.ebiom.2020.102785.
15. Herrmann M., Vos P., Wunderlich M.T., de Bruijn C.H., Lamers J.K. Release of glial tissue-specific proteins after acute stroke: a comparative analysis of serum concentrations of protein S-100B and glial fibrillary acidic protein. *Stroke*. 2000;31(11):2670–2677. DOI: 10.1161/01.STR.31.11.2670.
16. Perrin P., Collongues N., Baloglu S., Bedo D., Bassand X., Lavaux T. et al. Cytokine release syndrome-associated encephalopathy in patients with COVID-19. *Eur. J. Neurol*. 2021;28(1):248–258. DOI: 10.1111/ene.14491.
17. Wang F., Zou Z.-R., Yuan D., Gong Y., Zhang L., Chen X. et al. Correlation between serum S100 β protein levels and cognitive dysfunction in patients with cerebral small vessel disease: a case-control study. *Biosci. Rep.* 2017;37(2):BSR20160446. DOI: 10.1042/BSR20160446.
18. Лебедева Е.В., Горохов А.С., Счастный Е.Д., Репин А.Н., Симуткин Г.Г., Шишнев Е.В. и др. Динамика когнитивной дисфункции и биохимического маркера повреждения ЦНС S100 β при коронарном шунтировании. *Бюллетень сибирской медицины*. 2018;17(4):72–84. [Lebedeva E.V., Gorokhov A.S., Schastnyy E.D., Repin A.N., Simutkin G.G., Shishneva E.V. et al. Time course of cognitive dysfunction and biochemical marker of CNS lesions S100 β in coronary artery bypass graft. *Bulletin of Siberian Medicine*. 2018;17(4):72–84. (In Russ.)]. DOI: 10.20538/1682-0363-2018-4-72-84.
19. Arora P., Sagar R., Mehta M., Pallavi P., Sharma S., Mukhopadhyay A.K. Serum S100 β levels in patients with depression. *Indian J. Psychiatry*. 2019;61(1):70–76. DOI: 10.4103/psychiatry.IndianJPsychiatry_391_16.
20. Shen Z., Cui L., Mou S., Ren L., Yuan Y., Shen X. et al. Combining S100B and cytokines as neuro-inflammatory biomarkers for diagnosing generalized anxiety disorder: A proof-of-concept study based on machine learning. *Front. Psychiatry*. 2022;13:881241. DOI: 10.3389/fpsyt.2022.881241.

Информация о вкладе авторов

Попонина Т.М. предложила концепцию исследования и разработала его протокол.

Гундерина К.И., Попонина Ю.С. сформировали выборку пациентов, провели анализ и интерпретацию результатов исследования.

Попонина Т.М., Гундерина К.И., Попонина Ю.С., Рябов В.В. разработали концепцию статьи, анализировали полученные данные, участвовали в написании текста статьи.

Рябов В.В., Попонина Т.М. внесли вклад в доработку исходного варианта рукописи, одобрили и окончательно утвердили текст для публикации.

Все авторы дали окончательное согласие на подачу рукописи и согласились нести ответственность за все аспекты работы, ругаясь за их точность и безупречность.

Information on author contributions

Poponina T.M. proposed the concept of the study and developed its protocol.

Gunderina K.I., Poponina Yu.S. formed a sample of patients, analyzed and interpreted the results of the study.

Poponina T.M., Gunderina K.I., Poponina Yu.S., Ryabov V.V. developed the concept of the article, analyzed the data obtained; participated in writing the text of the article.

Ryabov V.V., Poponina T.M. contributed to the revision of the original version of the manuscript, approved and finally approved the text for publication.

All authors have given final approval to submit the manuscript and agreed to be responsible for all aspects of the work vouching for their accuracy and perfection.

Сведения об авторах

Попонина Татьяна Михайловна, д-р мед. наук, профессор, профессор кафедры кардиологии, Сибирский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации. ORCID 0000-0002-6900-6190.

E-mail: posv@mail.tomsknet.ru.

Гундерина Ксения Ивановна, врач-кардиолог, отделение артериальных гипертензий, Научно-исследовательский институт кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук. ORCID 0000-0003-0804-4334.

E-mail: gunderinaki@mail.ru.

Попонина Юлия Сергеевна, канд. мед. наук, доцент кафедры кардиологии, Сибирский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации; врач-кардиолог, отделение неотложной кардиологии, Научно-исследовательский институт кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук. ORCID 0000-0001-8167-1778.

E-mail: yuliyasp@yandex.ru.

Рябов Вячеслав Валерьевич, д-р мед. наук, доцент, заведующий кафедрой кардиологии, Сибирский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации; заместитель директора по научной и лечебной работе, заведующий отделением неотложной кардиологии, Научно-исследовательский институт кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук. ORCID 0000-0002-4358-7329.

E-mail: rvt@cardio-tomsk.ru.

✉ **Попонина Татьяна Михайловна**, e-mail: posv@mail.tomsknet.ru.

Information about the authors

Tatiana M. Poponina, Dr. Sci. (Med.), Professor, Cardiology Department, Siberian State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation. ORCID 0000-0002-6900-6190.

E-mail: posv@mail.tomsknet.ru.

Ksenia I. Gunderina, Cardiologist, Arterial Hypertension Department, Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences, Tomsk, Russia. ORCID 0000-0003-0804-4334.

E-mail: gunderinaki@mail.ru.

Yuliya S. Poponina, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, Cardiology Department, Siberian State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation; Cardiologist, Emergency Cardiology Department, Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences. ORCID 0000-0001-8167-1778.

E-mail: yuliyasp@yandex.ru.

Vyacheslav V. Ryabov, Dr. Sci. (Med.), Associate Professor, Head of Cardiology Department, Siberian State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation; Head of the Emergency Cardiology Department, Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences. ORCID 0000-0002-4358-7329.

E-mail: rvt@cardio-tomsk.ru.

✉ **Tatiana M. Poponina**, e-mail: posv@mail.tomsknet.ru.

Received April 17, 2023

Поступила 17.04.2023



<https://doi.org/10.29001/2073-8552-2023-38-2-89-97>
УДК УДК 616.13-004.6-039.36-037

Два подхода к построению моделей прогноза риска прогрессирующего атеросклероза

Н.Г. Ложкина^{1, 2, 5}, Ю.Е. Воскобойников³, В.Н. Копылов⁴, О.М. Пархоменко⁵,
М.И. Воевода¹

¹ Федеральный исследовательский центр фундаментальной и трансляционной медицины,
630117, Российская Федерация, Новосибирск, ул. Тимакова, 2

² Новосибирский национальный исследовательский государственный университет,
630090, Российская Федерация, Новосибирск, ул. Пирогова, 1

³ Новосибирский государственный архитектурно-строительный университет (Сибстрин),
630008, Российская Федерация, Новосибирск, ул. Ленинградская, 113

⁴ Сибирский региональный научно-исследовательский гидрометеорологический институт (СибНИГМИ),
630099, Российская Федерация, Новосибирск, ул. Советская, 30

⁵ Городская клиническая больница № 1,
630047, Российская Федерация, Новосибирск, ул. Залесского, 6

Аннотация

Прогрессирующий или ускоренный атеросклероз сопровождается неблагоприятными клиническими исходами. Изучение и понимание этого процесса, создание персонализированного метода оценки риска и прогноза данного заболевания необходимы для оптимизации подходов к лечению и профилактике.

Цель исследования: сравнить два подхода к созданию прогнозной модели риска прогрессирующего атеросклероза: метод нелинейной регрессионной модели логистического типа и метод свободной кроссплатформенной системы визуального программирования Orange.

Материал и методы. В ретроспективное когортное исследование были включены 202 пациента с подтвержденной ишемической болезнью сердца (ИБС): 147 мужчин и 55 женщин. Средний возраст пациентов составил $53,3 \pm 7,16$ лет. В первую группу вошли пациенты, перенесшие инфаркт миокарда или нестабильную стенокардию, экстренное артериальное стентирование, инсульт, тромбоз периферических артерий, критическую ишемию и ампутацию нижней конечности в течение 2 лет до включения в исследование. Пациенты в группе сравнения не имели этих событий. Прогнозные модели влияния различных исследуемых параметров на вероятность быстрого прогрессирования атеросклероза строились с помощью факторного и корреляционного анализа и свободной кроссплатформенной системы визуального программирования Orange.

Результаты. Предложенные авторские подходы оценки риска прогрессирующего атеросклероза обладают хорошей прогностической точностью: ($K_{\text{чув.}} = 94,1$; $K_{\text{спец.}} = 97,0$; $K_{\text{точ.}} = 95,5$) для регрессионной модели и 0,950 (95,0%) для модели машинного обучения. Однако построение регрессионной модели – более сложная процедура по сравнению со вторым подходом, где выбор информативных показателей для модели прогноза делается системой Orange. Тем не менее, изложенные два подхода могут успешно дополнять друг друга, позволяя строить более точные прогнозные модели риска.

Заключение. Предложенные авторские подходы оценки риска прогрессирующего атеросклероза обладают хорошей прогностической точностью.

Ключевые слова:	нелинейная регрессионная модель, модель машинного обучения, Orange, прогрессирующий атеросклероз.
Конфликт интересов:	авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
Прозрачность финансовой деятельности:	исследование выполнено с использованием оборудования ЦКП «Протеомный анализ», поддержанного финансированием Минобрнауки России (соглашение № 075-15-2021-691).
Соответствие принципам этики:	исследование было выполнено в соответствии со стандартами надлежащей клинической практики и принципами Хельсинкской декларации и одобрено этическим комитетом НИИ терапии и профилактической медицины – филиала Института цитологии и генетики СО РАН.

Для цитирования:

Ложкина Н.Г., Воскобойников Ю.Е., Копылов В.Н., Пархоменко О.М., Воевода М.И. Два подхода к построению моделей прогноза риска прогрессирующего атеросклероза. *Сибирский журнал клинической и экспериментальной медицины*. 2023;38(2):89–97. <https://doi.org/10.29001/2073-8552-2023-38-2-89-97>.

Two approaches to modeling the risk of progressive atherosclerosis

Natalia G. Lozhkina^{1, 2, 5}, Yurii E. Voskoboynikov³, Vasily N. Kopylov⁴,
Olga M. Parkhomenko⁵, Mikhail I. Voevoda¹

¹ Federal Research Center for Fundamental and Translational Medicine,
2, Timakova str., Novosibirsk, 630117, Russian Federation

² Novosibirsk National Research State University,
1, Pirogova str., Novosibirsk, 630090, Russian Federation

³ Novosibirsk state university of architecture and civil engineering (Sibstrin),
113, Leningradskaya str., Novosibirsk, 630008, Russian Federation

⁴ Siberian Regional Research Hydrometeorological Institute,
30, Sovetskaya str., Novosibirsk, 630099, Russian Federation

⁵ City Clinical Hospital No 1,
6, Zalesskogo str., Novosibirsk, 630047, Russian Federation

Abstract

Progressive or accelerated atherosclerosis is accompanied by unfavorable clinical outcomes. Studying and understanding this process and creating a personalized method for assessing the risk and prognosis of this disease are necessary to optimize approaches to treatment and prevention.

Aim: To compare two approaches to the creation of prognostic risk model of progressive atherosclerosis: non-linear regression model of logistic type and free cross-platform visual programming system Orange method.

Material and Methods. The retrospective cohort study included 202 patients with confirmed coronary heart disease: 147 men and 55 women. The mean age of the patients was 53.3 ± 7.16 years. Group 1 included patients with myocardial infarction or unstable stenocardia, emergency arterial stenting, stroke, peripheral arterial thrombosis, critical ischemia and lower extremity amputation within 2 years before inclusion in the study. Patients in the comparison group did not have these events. Predictive models of the influence of different studied parameters on the probability of rapid progression of atherosclerosis were built using factor and correlation analysis and free cross-platform Orange visual programming system.

Results. The authors' suggested approaches to the evaluation of the risk of progressive atherosclerosis have a good prognostic accuracy (sensitivity 94.1, specificity 97.0 and accuracy 95.5 coefficients, respectively) for the regression model and 0.950 (95.0%) for the machine learning model. However, the construction of the regression model is a more complex procedure compared to the second approach, where the choice of informative indicators for the prediction model is made by Orange. Nevertheless, the above two approaches can successfully complement each other, allowing to build more accurate predictive risk models.

Conclusion. The proposed authors' approaches to assessing the risk of progressive atherosclerosis have a good prognostic accuracy.

Keywords:

nonlinear regression model, machine learning model, Orange, progressive atherosclerosis.

Conflict of interest:

the authors declare no conflict of interest.

Financial disclosure:

the study was performed using the equipment of the Proteomic Analysis Center supported by funding from the Russian Ministry of Education and Science (Agreement No. 075-15-2021-691).

Adherence to ethical standards:

the study was performed in accordance with the standards of good clinical practice and the principles of the Declaration of Helsinki and was approved by the Ethics Committee of Research Institute of Therapy and Preventive Medicine – a branch of the Institute of Cytology and Genetics of the Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences.

For citation:

Lozhkina N.G., Voskoboynikov Y.E., Kopylov V.N., Parkhomenko O.M., Voevoda M.I. Two approaches to modeling the risk of progressive atherosclerosis. *The Siberian Journal of Clinical and Experimental Medicine*. 2023;38(2):89–97. <https://doi.org/10.29001/2073-8552-2023-38-2-89-97>.

Введение

Синдром быстро прогрессирующего или ускоренного атеросклероза, в отличие от спонтанного течения процесса, привлекает внимание исследователей в последние 2–3 десятилетия [1]. В его развитии помимо классических факторов риска играют роль и ряд других медиаторов: воспаления, кальцификации, остеопонтина [2]. Пациенты с быстро прогрессирующим атеросклерозом подвержены наибольшему риску развития различных ишемических событий, требующих постоянного медицинского внимания и специфической, более агрессивной липидснижающей и антитромботической терапии [3].

Цель исследования: сравнить два подхода к созданию прогнозной модели риска прогрессирующего атеросклероза: метод нелинейной регрессионной модели логистического типа и метод свободной кроссплатформенной системы визуального программирования Orange.

Материал и методы

Исследование включало 202 пациента с ишемической болезнью сердца (ИБС): 147 мужчин и 55 женщин (ретроспективное когортное методом параллельных групп). Средний возраст пациентов составил $53,3 \pm 7,16$ лет. Диагноз ИБС был установлен в соответствии с набором критериев, разработанных Европейским обществом кардиологов и Американским колледжем кардиологов (2019, 2021) [4, 5]. Ретроспектива охватывала 2 года с момента включения пациентов в исследование (период с января 2019 по январь 2020 гг.) с определением 100 клинических, инструментальных, лабораторных параметров, которые потенциально влияют на возникновение и прогрессирование атеросклероза (по данным анализа литературы).

Данные обследования проводились и оценивались в 2 точках: во время 1-го предшествующего ишемического события в течение 2-летнего ретроспективного периода и в день включения в настоящее исследование.

202 пациента были разделены на 2 группы. В первую – активную (100 человек) включали пациентов, у которых был инфаркта миокарда (ИМ) 1-го типа [6] (54 человека) в течение 2 лет до начала исследования или диагноз ИБС был установлен по данным селективной коронарной ангиографии: наличие стеноза просвета как минимум двух коронарных артерий на 50% и более (46 человек) и которые имели дополнительно два (или более) сердечно-сосудистых события из следующих: ИМ или нестабильная стенокардия, экстренное артериальное стентирование, инсульт, тромбоз периферических артерий, критическая ишемия и ампутация нижних конечностей. Сочетание двух или более из этих сердечно-сосудистых событий, произошедших в течение 2 лет, указывает на быстрое прогрессирование атеросклероза у этих пациентов.

Данные клинические состояния свидетельствуют о нестабильном, или прогрессирующем, течении заболевания; это критерии так называемого «истинного прогрессирования», т. е. сахарный диабет и фибрилляция предсердий также могут привести к вышеперечисленным состояниям, но они имеют под собой несколько иную причину, не связанную с простым повреждением бляшки. Основным документом, пожалуй, следует считать рекомендации ESC/EAS по применению ингибиторов PCSK9 [7].

В других источниках прогрессирующий атеросклероз описан в категории экстремального сердечно-сосудистого риска. Наиболее подробный обзор по этой проблеме

сделан Р. Shah и соавт. (2015) [1]. Российские ученые М.В. Биленко и соавт. (2010), Т.И. Арефьева и соавт. (2015, 2016) обосновали 3 способа предсказания прогрессирующего атеросклероза, основанные на маркерах воспаления, концентрации Интерлейкин-10-продуцирующих Т-лимфоцитов, способности макрофагов а) продуцировать активные формы кислорода, оцененные по величине люминол-зависимой хемилюминесценции, б) окислять липопротеины низкой плотности (ЛПНП), оцененные по накоплению в них продуктов, реагирующих с тиобарбитуровой кислотой, в) поглощать ЛПНП, оцененные по накоплению в макрофагах общего холестерина и г) по сохранению 50–70% жизнеспособных макрофагов в процессе 1 ч инкубации в безбелковой субстрат-дефицитной среде [8–10]. Ю.И. Рагино в 2019 г. описала лабораторные и биохимические маркеры нестабильной атеросклеротической бляшки, играющей важную роль в возникновении повторных сердечно-сосудистых событий [11].

Вторая группа (группа сравнения) включала 102 пациента с подтвержденной ИБС аналогичным образом (55 человек имели в прошлом только один ИМ 1-го типа, а 45 – ИБС, подтвержденную селективной коронарной ангиографией соответственно), у которых за 2 года до включения в исследование не было сердечно-сосудистых событий, что свидетельствовало о так называемом спонтанном течении атеросклероза. Все пациенты прошли клиническое и инструментальное обследование по следующей программе: электрокардиография, эхокардиография, холтеровское мониторирование, исследование воспалительных цитокинов.

Существенной особенностью прогнозных моделей риска ускоренного развития атеросклероза является вычисление вероятности случайного события, которое заключается в ускоренном развитии атеросклероза. Следовательно, прогнозная модель вычисляет величину (вероятность), которая может меняться в интервале от 0 до 1. При этом если вероятность меньше некоторой пороговой величины, то делается вывод о низком риске, если равно или больше, то о высоком риске. Ниже будут изложены два подхода к построению прогнозных моделей ускоренного развития атеросклероза.

Первый подход содержит построение прогнозной модели на основе нелинейной регрессионной модели логистического типа. При построении регрессионных моделей, устанавливающих связь между переменными (факторами) исследуемого процесса используют понятия зависимой и независимых переменных. Под независимой переменной подразумевают некоторый фактор, воздействующий на другой наблюдаемый фактор, который будем называть зависимой переменной. В данном исследовании зависимой переменной (обозначим Y) является факт ускоренного развития атеросклероза. Примерами независимых переменных являются: привычка курения, наличие ожирения и т. д. Так как зависимая переменная Y принимает только два значения (1 – высокий риск атеросклероза, т. е. неблагоприятный исход (НИ), 0 – низкий риск, т. е. благоприятный исход (БИ)), поэтому для описания исследуемого процесса в качестве математической модели была принята регрессионная логистическая модель, вычисляющая вероятность неблагоприятного исхода.

В общем виде эта регрессионная модель описывается следующим выражением:

$$P(X) = \frac{1}{1 + e^{-Z(X)}}, \quad (1),$$

где $Z(X) = \beta_0 + \sum_{j=1}^M \beta_j \cdot X_j$, β_j – неизвестные коэффициенты регрессионной модели, X_j – независимые переменные (факторы) модели, M – количество переменных моделей. Видно, что значение $P(X)$ может меняться от 0 (если $Z(X) = -\infty$) до 1 (при $Z(X) = +\infty$), и поэтому $P(X)$ можно интерпретировать как вероятность ускоренного развития атеросклероза.

При построении модели (1) будем решать следующие наиболее важные задачи:

- отбор наиболее информативных переменных X_j , которые значимо влияют на значение величины $Z(X)$ и слабо коррелированы между собой;
- вычисление оценок b_j для неизвестных коэффициентов β_j , $j = 0, 1, \dots, M$, и построение уравнения регрессии для оценивания вероятности ускоренного развития атеросклероза в виде:

$$\hat{P}(X) = \frac{1}{1 + e^{-\left(b_0 + \sum_{j=1}^M b_j \cdot X_j\right)}}; \quad (2)$$

- проверка адекватности построенной модели (2) заданной выборке.

Из 100 изучаемых факторов были отобраны следующие 15, которые имели значимую корреляцию с зависимой переменной (исход сердечно-сосудистое событие) и слабую корреляцию этих независимых переменных между собой. Такими переменными оказались: возраст пациента – X_1 , пол пациента – X_2 , стеноз сонных арте-

рий на 50% и более хотя бы на одной стороне – X_3 , артериальная гипертензия – X_4 , курение – X_5 , ожирение более 1 степени – X_6 , стабильная стенокардия в анамнезе – X_7 , уровень лейкоцитов в крови ЕД/л – X_8 , уровень креатинина крови – X_9 , уровень С-реактивного протеина в мг/л – X_{10} , уровень общего холестерина крови в мм/л – X_{11} , уровень холестерина липопротеидов высокой плотности (ХС ЛПВП) в мм/л – X_{12} , уровень холестерина липопротеидов низкой плотности (ХС ЛПНП) в мм/л – X_{13} , фракция выброса левого желудочка в % – X_{14} , многососудистое поражение коронарного русла – X_{15} . Выборка из этих факторов объемом 202 использовалась дальше для построения логистической модели.

К сожалению, табличный процессор Excel не содержит встроенной функции, позволяющей построить логистическую регрессию. Поэтому нахождение оценок b_j для неизвестных коэффициентов β_j , $j = 0, 1, \dots, M$, и вычисление точностных характеристик этих оценок осуществлялось с использованием модуля РЕГРЕССИЯ статистического пакета SPSS (версия 22), где такая возможность существует.

Для определения наиболее информативных независимых переменных в логистической регрессионной модели и вычисления коэффициентов при этих переменных использовался метод Вальда вперед, в котором построение начиналось с простейшей модели с одной независимой переменной, а затем вводилась на каждом шаге новая независимая переменная – наиболее информативная (т. е. максимально влияющая на значение величины $Z(X)$ для данного шага. На рисунке 1 (скрин окна вывода пакета SPSS) приведены значения $K_{чув}$, $K_{спец}$, $K_{точ}$, характеризующие точность построенной модели на каждом шаге введения в модель новых переменных.

Таблица классификации ^а					
Наблюдаемые		Предсказанные			
		VAR00001		Процент правильных	
		,00	1,00		
Шаг 1	VAR00001	,00	75	27	73,5
		1,00	0	100	100,0
	Общая процентная доля				86,6
Шаг 2	VAR00001	,00	89	13	87,3
		1,00	10	90	90,0
	Общая процентная доля				88,6
Шаг 3	VAR00001	,00	92	10	90,2
		1,00	6	94	94,0
	Общая процентная доля				92,1
Шаг 4	VAR00001	,00	94	8	92,2
		1,00	4	96	96,0
	Общая процентная доля				94,1
Шаг 5	VAR00001	,00	95	7	93,1
		1,00	4	96	96,0
	Общая процентная доля				94,6
Шаг 6	VAR00001	,00	96	6	94,1
		1,00	3	97	97,0
	Общая процентная доля				95,5

$K_{чув}$

$K_{спец}$

$K_{точ}$

а. Значение отсечения - ,400

Рис. 1. Значения характеристик точности на каждом шаге построения уравнения регрессии
Fig. 1. The values of the accuracy characteristics at each step of the regression equation

Расшифруем смысл этих коэффициентов:

- коэффициент чувствительности $K_{чув}$ – оценка вероятности правильного прогноза НИ;
- коэффициент специфичности $K_{спец}$ – оценка вероятности правильного прогноза БИ;
- коэффициент точности $K_{точ}$ – оценка вероятности правильного прогноза как НИ, так и БИ.

Коэффициент $K_{точ}$ является «суммарным» показателем точности прогноза построенной модели, и поэтому этот показатель дальше является определяющим при отборе переменных логистической модели.

Из рисунка 1 видно, что процедура добавления новых переменных в регрессионную модель заканчивается на шаге 6, когда значение коэффициента $K_{точ}$ достигает максимального значения. На последнем шаге 6 мы имеем следующие значения коэффициентов:

$$K_{чув} = 94,1\% (0,941), K_{спец} = 97,0\% (0,97), \\ K_{точ} = 95,5\% (0,955),$$

которые говорят о высоких точностных характеристиках модели.

На практике для вычисления этих коэффициентов используют следующую четырехпольную таблицу, учитывающую БИ и НИ (табл. 1).

Таблица 1. Четырехпольная таблица вычисления для коэффициентов чувствительности, специфичности и точности

Table 1. Four-field table of calculations for sensitivity, specificity, and accuracy coefficient

Исходы Outcomes	Результат прогнозирования Prediction result		Итого Total
	Благоприятный исход – БИ (0) Favorable outcome – FO (0)	Неблагоприятный исход – НИ (1) Adverse outcome – AO (1)	
Благоприятный исход (0) Favorable outcome	a – число больных с БИ и результат прогнозирования БИ a – the number of patients with FO and the result of FO prediction	b – число больных с НИ и результат прогнозирования НИ b – the number of patients with FO and the result of AO prediction	a + b – общее число больных с БИ a + b – the total number of patients with FO
Неблагоприятный исход (1) Adverse outcome	c – число больных с НИ и результат прогнозирования БИ c – the number of patients with AO and the result of FO prediction	d – число больных с НИ и результат прогнозирования НИ d – the number of patients with AO and the result of AO prediction	c + d – общее число больных с НИ c + d – the total number of patients with AO

Тогда коэффициенты вычисляются следующим образом:

$$K_{чув} = \frac{d}{c+d}, K_{спец} = \frac{a}{a+b}, K_{точ} = \frac{a+d}{a+b+c+d}, \quad (3)$$

В таблице 2 приведены названия независимых переменных, вошедших в регрессионную модель на шаге 6, обозначения этих переменных в регрессионной модели и значения вычисленных коэффициентов b_j . В последнем столбце таблицы 2 приведены так называемые Р-величины. Если эта величина меньше или равна 0,05, то соответствующий вычисленный коэффициент b_j является значимым и переменная X_j может входить в построенное уравнение регрессии. Анализ таблицы 2 показывает, что все коэффициенты $b_j, j = 0, 1, \dots, 6$ являются значимыми и

в построенное уравнение регрессии могут входить все 6 независимых переменных.

Таблица 2. Вычисленные коэффициенты b_j

Table 2. Calculated coefficients b_j

Названия независимых переменных (факторов) Names of independent variables (factors)	Обозначения в логистической модели Designation in the logistical model	Коэффициенты b_j Coefficients b_j	Р-величина P-level
Возраст Age	X_1	-0,766	0,000
Стеноз сонных артерий Stenosis of carotid arteries	X_2	-3,119	0,008
Ожирение Obesity	X_3	-1,678	0,012
Стенокардия в анамнезе Angina in medical history	X_4	4,016	0,000
СРБ CRP	X_5	0,082	0,025
ЛПВП HDL	X_6	-1,989	0,007
Константа Constant	b_0	47,581	0,000

Примечание: СРБ – С-реактивный белок, ЛПВП – липопротеины высокой плотности.

Note: CRP – C Reactive Protein, HDL – high density lipoproteins.

Подставляя вычисленные коэффициенты в уравнение (2), получаем конкретное уравнение логистической регрессии:

$$\hat{P}(X) = \frac{1}{1 + e^{-[47,581 - 0,766X_1 - 3,119X_2 - 1,678X_3 + 4,016X_4 + 0,082X_5 - 1,989X_6]}}, \quad (4)$$

Очевидно, что для вычисления прогноза вероятности $\hat{P}(X)$ ускоренного развития атеросклероза у какого-либо пациента достаточно подставить в регрессию (4) значения его факторов (значения переменных, используемых в уравнении (4)). Прогнозное значение переменной Y (0 или 1) вычисляется по правилу:

$$Y = \begin{cases} 0, & \text{если } \hat{P}(x) \leq 0,4; \\ 1, & \text{если } \hat{P}(x) > 0,4, \end{cases} \quad (5),$$

где величина порога 0,4 найдена из условия максимума коэффициента точности $K_{точ}$.

Для упрощения использования построенной регрессионной модели формулы (4), (5) были реализованы в табличном процессоре Excel в виде специального калькулятора. Интерфейс калькулятора показан на рисунке 2. Данные пациента (значения переменных, введенных в табл. 2) вводятся в ячейки, выделенные цветом.

Видно предельно простое использование этого калькулятора для прогноза риска ускоренного развития атеросклероза у конкретного пациента.

Второй подход к вычислению риска ускоренного развития атеросклероза существенно использует машинное обучение, представляющее альтернативный подход к моделированию прогнозов исходов, который может учесть нелинейные взаимосвязи [12]. Задача прогнозирования сводится к классификации пациентов на основе наиболее вероятных исходов. Машинное обучение – это один из методов искусственного интеллекта, решающий зада-

чу не прямым способом, а путем поиска закономерностей в данных в результате обучения алгоритма на множестве примеров с известными исходами (БИ или НИ). При этом алгоритм обучается на наборе примеров, корректируется

с помощью тестового набора, а уже потом применяется на реальных объектах (в данном случае – пациентах), нуждающихся в прогнозе. Другими словами, первый этап – это обучение, второй этап – прогноз.

	B	C	D	E	F	G
1	Обозначения переменных регрессионной модели	Обозначения коэффициентов регрессионной модели	Значения коэффициентов регрессионной модели			
2		b0	47,581			
3	X1	b1	-0,766	порог=	0,4	
4	X2	b2	-3,119			
5	X3	b3	-1,678	Z(X)	Вероятность P(X)	Y предск
6	X4	b4	4,016	-4,808	0,01	0
7	X5	b5	0,082			
8	X6	b6	-1,989			
9						
10				Риск ускоренного развития атеросклероза НЕ ВЫСОКИЙ		
11						
12	Введите значения переменных регрессионной модели (6 величин)					
13						
14	X1	X2	X3	X4	X5	X6
15	Возраст	Стеноз сонных артерий	Ожирение	Стенокардия в анамнезе	СРБ	ЛПВП
16	62	1	0	0	2,1	0,98

Рис. 2. Интерфейс калькулятора

Fig. 2. Calculator interface

Для решения поставленных задач использовалась свободная кроссплатформенная система визуального программирования Orange, разработанная Лабораторией биоинформатики Люблянского университета (Словения). Orange – инструмент с открытым исходным кодом для интеллектуального анализа данных, статистических исследований и визуализации данных, который обеспечивает визуальное программирование для построения

рабочих процессов анализа. Пользовательский интерфейс системы легко осваивается специалистами из разных сфер, связанных с большими наборами разнообразных данных. На рисунке 3 показан рабочий процесс классификации объектов с помощью логистической регрессии, полученный визуальным программированием из модулей, называемых виджетами, которые реализуют отдельные алгоритмы и функции.

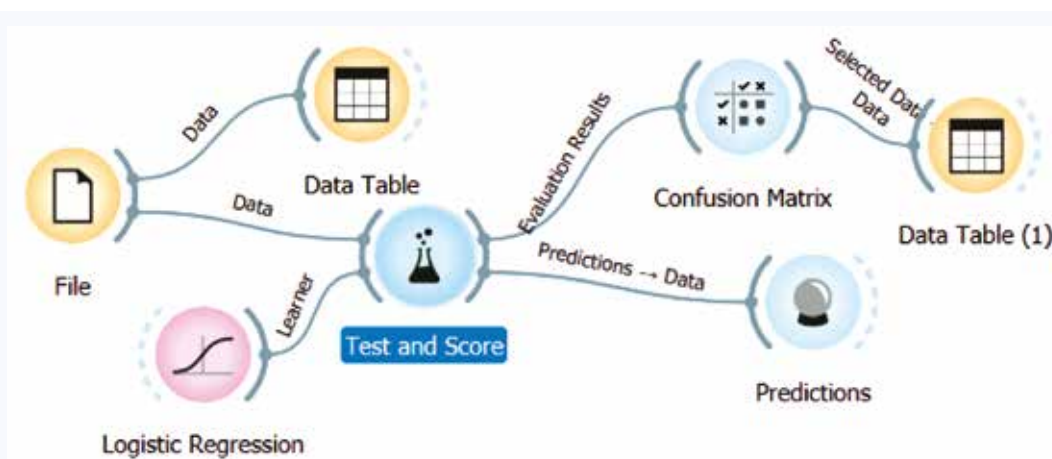


Рис. 3. Рабочий процесс классификации объектов с помощью логистической регрессии
Fig. 3. Workflow of object classification using logistic regression

Была проведена перекрестная проверка (cross-validation) рассматриваемого алгоритма. В основном она используется в ситуациях, когда целью является прогнозирование, и требуется оценить, насколько точно прогностическая модель будет работать на практике. Исходный

набор данных случайным образом делится на N равных частей. Сначала происходит обучение по $N-1$ частям, а тестирование – по N -й части. Затем тестовая часть меняется, и обучение проходит по оставшимся $N-1$ частям. Цикл состоит из N итераций, в ходе которых каждая часть

будет использована в качестве тестовой. Результаты цикла обобщаются (усредняются). В качестве иллюстрации на рисунке 4 представлено окно перекрестной проверки алгоритма логистической регрессии при $N = 3$ и числе независимых переменных, равном 15. Коэффициент точности $K_{точ}$ представлен как CA (classification accuracy) со значением 0,950 (95,0%).

Видно, что используя систему визуального программирования Orange, удается построить прогнозную модель такой же точности, что и в первом подходе (см. рис. 1). На рисунке 5 представлена четырехпольная таблица, называемая в системе Orange «матрицей разногласий» (аналог табл. 1) со значениями $K_{чув}$ и $K_{спец}$, при 15 независимых переменных.



Рис. 4. Результат перекрестной проверки алгоритма логистической регрессии
 Fig. 4. The result of cross-validation of the logistic regression algorithm

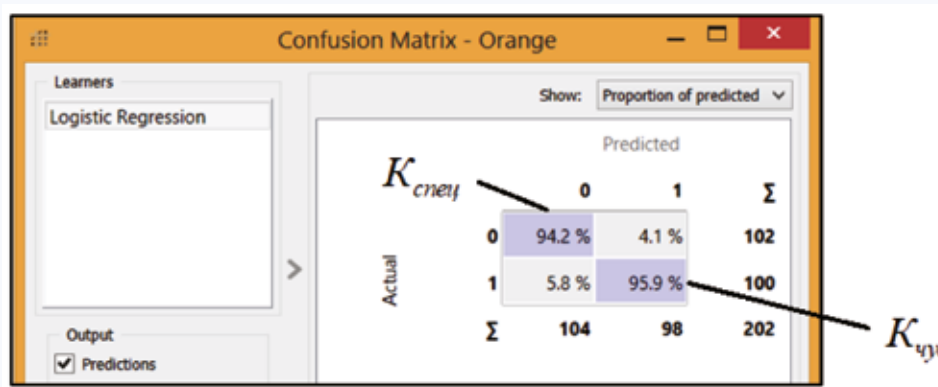


Рис. 5. Окно матрицы разногласий с коэффициентами $K_{чув}$, $K_{спец}$
 Fig. 5. Disagreement matrix window with coefficients $K_{чув}$, $K_{спец}$

Заметим, что в построенной регрессионной модели (4) использовались только 6 наиболее информативных переменных из имеющихся 15. В качестве следующего эксперимента в исходном наборе данных были оставлены эти 6 переменных, и на них проведена перекрестная проверка рассматриваемых алгоритмов, аналогичная продемонстрированной выше проверке для 15 перемен-

ных. В таблице 3 представлены коэффициенты $K_{чув}$ и $K_{спец}$, $K_{точ}$, для 6 и 15 независимых переменных. Максимальные значения коэффициентов выделены жирным шрифтом.

Из таблицы 3 видно, что при числе независимых переменных 15 коэффициенты незначительно увеличиваются.

Таблица 3. Коэффициенты моделей с 6 и 15 независимыми переменными
 Table 3. Coefficients of models with 6 and 15 independent

Алгоритм Algorithm	$K_{чув}$		$K_{спец}$		$K_{точ}$	
	6 перемен-ных 6 variables	15 перемен-ных 15 variables	6 перемен-ных 6 variables	15 перемен-ных 15 variables	6 перемен-ных 6 variables	15 перемен-ных 15 variables
Логистическая регрессия Logistic regression	95,1	95,9	94,1	94,2	94,6	95,0

Эксперименты с рассмотренными алгоритмами, в которых из исходного набора 202 пациентов случайным образом выбирались несколько тестовых пациентов для построения их прогнозов, а остальные использовались

для обучения алгоритма, подтвердили высокую точность прогнозирования исходов. Заметим, что точность прогнозирования можно существенно повысить за счет увеличения обучающей выборки.

Возникает вопрос: какой из двух подходов предпочтительнее? Ответ представляется неоднозначным. Так как оба подхода дают прогноз с практически одинаковой точностью (см. рис. 1, табл. 3), то для ответа необходимо учитывать другие аспекты построения и использования прогнозных моделей. Так, реализация построенной регрессионной модели (первый подход) в виде калькулятора позволяет сравнительно просто (Excel есть у всех) вычислить риск ускоренного развития атеросклероза. Однако построение самой модели (с отбором наиболее информативных независимых переменных) представляется более сложным по сравнению со вторым подходом, где этот выбор делается системой Orange. Кроме того, машинное обучение при построении прогнозной модели является хорошей основой (в силу простоты и компактности программирования алгоритмов обработки) при решении научно-исследовательских задач, связанных с анализом влияния данных разного объема на точность построенной прогнозной модели.

Клинический случай

Пациент К., 46 л., предприниматель, масса тела – 93 кг, рост – 176 см, перенес острый ИМ с подъемом сегмента ST нижней стенки левого желудочка в 2018 г., чрескожная транслюминальная коронарная ангиопластика (ЧТКА) со стентированием правой коронарной артерии (ПКА) в 2018 г. ЧТКА со стентированием передней нисходящей коронарной артерии (ПНА) в 2019 г., 2020 г. Тяжесть хронической сердечной недостаточности – 1-й функциональный класс по NYHA. Факторы риска: артериальная гипертензия, дислипидемия, курение (стаж – 35 лет).

На электрокардиограмме регистрировался синусовый ритм, элевация сегмента ST в III, AVF. На эхокардиограмме, проведенной на 10-е сут индексного события (ИМ в 2018 г.), выявлялся гипокинез нижней области левого желудочка, фракция выброса левого желудочка – 45%. Согласно ультразвуковому исследованию брахиоцефальных артерий, выявлены стенозы справа (45%) и слева (55%). Уровень гликемии в момент включения в исследование – 5,4 ммоль/л, креатинина – 75,6 мкмоль/л, билирубина общего – 7,6 мкмоль/л, билирубин прямой отрицателен, АЛТ – 22 усл. ед/л, АСТ – 14 усл. ед/л, калий – 3,8 ммоль/л, натрий – 138 ммоль/л, общий холестерин – 5,08 ммоль/л, триглицериды – 3,93 ммоль/л, альфа-холестерин – 1,24 ммоль/л, ЛПНП – 2,05 ммоль/л, С-реактивный протеин – 5 мг/л.

Пациент получал стандартную двойную антитромбоцитарную терапию (тикагрелор и аспирин), а также бисопролол, статин, эзетимиб, лозап.

Согласно результатам рискметрии по калькулятору в Excel (регрессионной модели), определялся высокий риск прогрессирующего атеросклероза: вероятность составила 0,9959, а по Orange – 0,9977.

Предсказанный прогноз подтвердился клинически у пациента в виде повторных госпитализаций по поводу нестабильной стенокардии со стентированием ПНА дважды: в 2019 и 2020 гг.

Таким образом, изложенные два подхода могут успешно дополнять друг друга, служа одной цели: построению более точных прогнозных моделей риска ускоренного развития атеросклероза.

Литература / References

- Shah P., Bajaj S., Virk H., Bikkina M., Shamoof F. Rapid progression of coronary atherosclerosis: a review. *Thrombosis*. 2015;2015:634983. DOI: 10.1155/2015/634983.
- Li M., Ren C., Wu C., Li X., Mao W. Bioinformatics analysis reveals diagnostic markers and vital pathways involved in acute coronary syndrome. *Cardiol. Res. Pract.* 2020;2020:3162581. DOI: 10.1155/2020/3162581.
- Кухарчук В.В., Езов М.В., Сергиенко И.В., Арабидзе Г.Г., Бубнова М.Г., Балахонova Т.В. и др. Диагностика и коррекция нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза. Российские рекомендации, VII пересмотр. *Атеросклероз и дислипидемии*. 2020;38(1):7–42. [Kukharchuk V.V., Ezhov M.V., Sergienko I.V., Arabidze G.G., Bubnova M.G., Balakhonova T.V. et al. Diagnostics and correction of lipid metabolism disorders in order to prevent and treat of atherosclerosis Russian recommendations, VII revision. Moscow, 2020. *Atherosclerosis and Dyslipidemia*. 2020;38(1):7–42. (In Russ.)]. DOI: 10.34687/2219-8202.JAD.2020.01.0002.
- Knuuti J., Wijns W., Saraste A., Capodanno D., Barbato E., Funck-Brentano C. et al. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes: The Task Force for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur. Heart J.* 2020;41(3):407–477. DOI: 10.1093/eurheartj/ehz425.
- Gulati M., Levy P.D., Mukherjee D., Amsterdam E., Bhatt D.L., Birtcher K.K. et al. 2021 AHA/ACC/AASE/CHEST/SAEM/SCCT/SCMR Guideline for the evaluation and diagnosis of chest pain: Executive summary: A Report of the American College of Cardiology. American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. *Circulation*. 2021;144(22):e368–e454. DOI: 10.1161/CIR.0000000000001029.
- Thygesen K., Alpert J.S., Jaffe A.S., Chaitman B.R., Bax J.J., Morrow D.A. et al. ESC Scientific Document Group. Fourth universal definition of myocardial infarction (2018). *Eur. Heart J.* 2019;40(3):237–269. DOI: 10.1093/eurheartj/ehy462.
- Landmesser U., Chapman M.J., Stock J.K., Amarencu P., Belch J.J.F., Borén J. et al. 2017 Update of ESC/EAS Task Force on practical clinical guidance for proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 inhibition in patients with atherosclerotic cardiovascular disease or in familial hypercholesterolaemia. *Eur. Heart J.* 2017;39(14):1131–1143. DOI: 10.1093/eurheartj/ehx549.
- Биленко М.В., Владимиров Ю.А., Хильченко А.В., Павлова С.А. Патент 2408019 Российская Федерация, МПК G01N 33/50. Способ экспресс-диагностики тяжести ишемических повреждений сердца у больного с ишемической болезнью сердца и предрасположенности больного к прогрессированию атеросклероза: № 2009121616/15: заявл. 08.06.2009; опубл. 27.12.2010. [Bilenko M.V., Vladimirov Ju.A., Khilchenko A.V., Pavlova S.A. Patent Russian Federation, 2408019, Int. Cl. G01N 33/50. Instant severity diagnosis of ischemic heart damage in patient with chronic heart disease and propensity for progressing atherosclerosis. 2009121616/15, date of filing: 08.06.2009, date of publication: 27.12.2010]. URL: http://www.chemilum.ru/files/patent_ru-2408019.pdf (10.05.2023).
- Арефьева Т.И., Балахонova Т.В., Красникова Т.Л., Ноева Е.А., Потехина А.В., Проваторов С.И. и др. Патент RU 2566288 C1 Российская Федерация, МПК G01N 33/53. Способ диагностики предрасположенности к прогрессированию атеросклероза у больных с хронической ишемической болезнью сердца по отношению концентраций Интерлейкина-10 и Интерлейкина-17 в периферической крови: № 2014141099/15, заявл. 13.10.2014, опубл. 20.10.2015. [Arefeva T.I., Balakhonova T.V., Krasnikova T.L., Noeva E.A., Potekhina A.V., Provatorov S.I. et al. Patent RU 2566288 C1, Int. Cl. G01N 33/53. Diagnostic technique for predisposition to atherosclerosis progression in patients with chronic ischemic heart disease as shown by peripheral blood interleukin-10 and interleukin-17 concentrations. Application: 2014141099/15, date of filing: 13.10.2014, date of publication: 20.10.2015]. URL: <https://patentimages.storage.googleapis.com/99/db/72/ea/591c80020882/RU2566256C1.pdf> (10.05.2023).
- Арефьева Т.И., Балахонova Т.В., Красникова Т.Л., Ноева Е.А., Потехина А.В., Проваторов С.И. и др. Патент 2575791 C1 Российская Федерация, МПК G01N 33/50. Способ диагностики предрасположенности к прогрессированию атеросклероза у больных с хронической ишемической болезнью сердца по содержанию Интерлейкина-10-продуцирующих Т-лимфоцитов в периферической крови: № 2014141098/15: заявл. 13.10.2014; опубл. 20.02.2016. [Arefeva T.I., Balakhonova T.V., Krasnikova T.L., Noeva E.A., Potekhina A.V., Provatorov S.I. et al. Patent 2575791 C1 Russian Federation, MПК G01N 33/50. Method of diagnosis of predisposition to atherosclerosis progression in patients with chronic ischemic heart disease by the content of Interleukin-10-producing T-lymphocytes in peripheral blood: № 2014141098/15: filed. 13.10.2014; published. 20.02.2016.

na A.V., Provatorov S.I. et al. Patent RU 2575791 C1, Int. Cl. G01N 33/50. Diagnostic technique for disposition to atherosclerosis progression in patients with chronic ischemic heart diseases by peripheral blood interleukin-10-producing lymphocyte count; Application: 2014141098/15, date of filing: 13.10.2014, date of publ.: 20.02.2016]. URL: <https://patentimages.storage.googleapis.com/d9/b2/ae/bd04c55b44d480/RU2575257C1.pdf> (10.05.2023).

11. Рагино Ю.И. Нестабильная атеросклеротическая бляшка и её лабораторные биохимические маркеры. Новосибирск: Наука; 2019:120. [Ragino Yu.I. Unstable atherosclerotic plaque and its laboratory biochemical markers. Novosibirsk: Nauka; 2019:120. (In Russ.)].
12. Obermeyer Z., Emanuel E.J. Predicting the future – big data, machine learning, and clinical medicine. *New Engl. J. Med.* 2016;375(13):1216–1219. DOI: 10.1056/NEJMp1606181.

Информация о вкладе авторов

Ложкина Н.Г. участвовала в разработке концепции статьи, собрала первичный литературный материал, участвовала в написании текста, подготовила окончательную версию текста.

Воскобойников Ю.Е., Копылов В.Н. участвовали в разработке концепции статьи, написании и редактировании текста, предложили иллюстративный материал, участвовали в подготовке окончательной версии текста.

Пархоменко О.М. собрала первичный литературный материал, участвовала в написании текста.

Воевода М.И. участвовал в разработке структуры статьи, написании и подготовке окончательной версии текста.

Information on author contributions

Lozhkina N.G. article concept, collection of primary literary material, writing the text, preparation of the final version of the text.

Voskoboynikov Yu.E. and Kopylov V.N. article concept, writing and editing the text, suggestion illustrative material and preparation of the final text.

Parkhomenko O.M. collection of primary literary material and writing the text.

Voevoda M.I. working out the structure of the article and writing the final version of the text.

Сведения об авторах

Ложкина Наталья Геннадьевна, д-р мед. наук, профессор, главный научный сотрудник, руководитель группы Клиническая и экспериментальная кардиология, Федеральный исследовательский центр фундаментальной и трансляционной медицины Сибирского отделения Российской академии наук. ORCID 0000-0002-4832-3197.

E-mail: lozhkina.n@mail.ru.

Воскобойников Юрий Евгеньевич, д-р физ.-мат. наук, профессор, факультет инженерных и информационных технологий, заведующий кафедрой прикладной математики, Новосибирский государственный архитектурно-строительный университет. ORCID 0000-0002-5282-6002.

E-mail: voscob@mail.ru.

Копылов Василий Николаевич, д-р техн. наук, профессор, кафедра информационных систем и технологий, Сибирский региональный научно-исследовательский гидрометеорологический институт. ORCID 0000-0000-0000-0000.

E-mail: kopylov@sibnigmi.ru.

Пархоменко Ольга Михайловна, канд. мед. наук, заместитель главного врача по терапии, Городская клиническая больница № 1. ORCID 0000-0003-4736-6491.

E-mail: parh.om@mail.ru.

Воевода Михаил Иванович, д-р мед. наук, академик РАН, профессор, директор Федерального исследовательского центра фундаментальной и трансляционной медицины. ORCID 0000-0001-9425-413X.

E-mail: mvoevoda@ya.ru.

Information about the authors

Natalia G. Lozhkina, Dr. Sci. (Med.), Professor, Chief Research Scientist, Head of Clinical and Experimental Cardiology Group, Federal Research Center for Fundamental and Translational Medicine. ORCID 0000-0002-4832-3197.

E-mail: lozhkina.n@mail.ru.

Yurii E. Voskoboynikov, Dr. Sci. (Phys. and Math.), Professor, Department of Engineering and Information Technologies, Head of Applied Mathematics Department, Novosibirsk State University of Architecture and Civil Engineering. ORCID 0000-0002-5282-6002.

E-mail: voscob@mail.ru.

Vasily N. Kopylov, Dr. Sci. (Phys. and Techn.), Professor, Siberian Regional Hydrometeorological Research Institute. ORCID 0000-0000-0000-0000.

E-mail: kopylov@sibnigmi.ru.

Olga M. Parkhomenko, Cand. Sci. (Med.), Deputy Chief Physician for Internal Medicine, City Clinical Hospital No. 1, Novosibirsk. ORCID 0000-0003-4736-6491.

E-mail: parh.om@mail.ru.

Mikhail I. Voevoda, Dr. Sci. (Med.), Academician of the Russian Academy of Sciences, Professor, Director of the Federal Research Center for Fundamental and Translational Medicine. ORCID 0000-0001-9425-413X.

E-mail: mvoevoda@ya.ru.

 **Natalia G. Lozhkina**, e-mail: lozhkina.n@mail.ru.

 **Ложкина Наталья Геннадьевна**, e-mail: lozhkina.n@mail.ru.

Received April 12, 2023

Поступила 12.04.2023

<https://doi.org/10.29001/2073-8552-2023-38-2-98-103>
УДК 616.127-005.8-06:616.132.2-007.272-089-072.1-053.9

Особенности ведения пожилых пациентов с инфарктом миокарда без подъема сегмента ST: анализ факторов риска, диагностика и тактика лечения

Ш.Ш. Зайнобидинов, Д.А. Хелимский, А.А. Баранов, А.П. Горгулько,
С.Н. Манукян, Р.А. Найденов, О.В. Крестьянинов

Национальный медицинский исследовательский центр имени академика Е.Н. Мешалкина Министерства здравоохранения Российской Федерации,
630055, Российская Федерация, Новосибирск, ул. Речкуновская, 15

Аннотация

Несмотря на развитие современных технологий в сфере здравоохранения, летальность от сердечно-сосудистых заболеваний занимает лидирующее место в структуре общей смертности населения. Применение современных методов лечения, особенно чрескожного коронарного вмешательства (ЧКВ), позволяет оказывать своевременную помощь пациентам с острым коронарным синдромом (ОКС) и способствует снижению частоты летальных событий. В настоящее время разработаны четкие алгоритмы ведения пациентов с инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST (ИМпST), однако, несмотря на это, существуют парадигмы при ведении пациентов с инфарктом миокарда без подъема сегмента ST (ИМбпST). В первую очередь это связано с тем, что подавляющее большинство пациентов с ИМбпST представлены лицами пожилого и старческого возраста. В настоящей обзорной статье авторы описали основные факторы, которые негативно влияют на краткосрочный и долгосрочный прогноз и продемонстрировали результаты клинических исследований, посвященных к изучению данной проблемы.

Ключевые слова:

острый коронарный синдром, инфаркт миокарда, инфаркт миокарда без подъема сегмента ST, чрескожное коронарное вмешательство.

Конфликт интересов:

авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Прозрачность финансовой деятельности:

никто из авторов не имеет финансовой заинтересованности в представленных материалах или методах.

Для цитирования:

Зайнобидинов Ш.Ш., Хелимский Д.А., Баранов А.А., Горгулько А.П., Манукян С.Н., Найденов Р.А., Крестьянинов О.В. Особенности ведения пожилых пациентов с инфарктом миокарда без подъема сегмента ST: анализ факторов риска, диагностика и тактика лечения. *Сибирский журнал клинической и экспериментальной медицины*. 2023;38(2):98–103. <https://doi.org/10.29001/2073-8552-2023-38-2-98-103>.

Features of the management of elderly patients with non ST segment elevation myocardial infarction: analysis of risk factors, diagnosis and treatment strategy

Shokhbozbek Sh. Zaynobidinov, Dmitrii A. Khelimskii, Alexey A. Baranov,
Alexandr P. Gorgulko, Serezha N. Manukian, Roman A. Naydenov,
Oleg V. Krestyaninov

E.Meshalkin National Medical Research Center of Ministry of Health of Russian Federation
15, Rechkunovskaya str., Novosibirsk, 630055, Russian Federation

Abstract

Despite the technological developments in the healthcare industry, cardiovascular disease mortality occupies a leading place among the structure of general mortality of the population. The use of modern treatment methods, especially, percutaneous

Зайнобидинов Шохбозбек Шаробидин угли, e-mail: Shox.4454303@gmail.com.

coronary intervention, provides timely assistance to patients with acute coronary syndrome and helps to reduce mortality frequency. Currently, clear algorithms for the management of patients with ST-segment elevation myocardial infarction have been developed. However, despite it, there are paradigms in the management of patients with non-ST-segment elevation myocardial infarction (NSTEMI). This is primarily due to the fact that the vast majority of patients with NSTEMI are elderly and senile persons. This review article presented the main factors that adversely affect short- and long-term prognosis and results of clinical studies dedicated to the study of this problem.

Keywords:	acute coronary syndrome, myocardial infarction, non ST segment elevation myocardial infarction, percutaneous coronary intervention.
Conflict of interest:	the authors do not declare a conflict of interest.
Financial disclosure:	no author has a financial or property interest in any material or method mentioned.
For citation:	Zaynobidinov S.Sh., Khelimskii D.A., Baranov A.A., Gorgulko A.P., Manukian S.N., Naydenov R.A., Krestyaninov O.V. Features of the management of elderly patients with non ST segment elevation myocardial infarction: analysis of risk factors, diagnosis and treatment strategy. <i>The Siberian Journal of Clinical and Experimental Medicine</i> . 2023;38(2):98–103. https://doi.org/10.29001/2073-8552-2023-38-2-98-103 .

Введение

На протяжении многих лет летальность от сердечно-сосудистых заболеваний занимает лидирующее место в структуре общей смертности. Согласно статистическим данным, в России в 2020 г. от ишемической болезни сердца умерли 508,6 тыс. человек [1]. В свою очередь, основной причиной смерти от сердечно-сосудистых заболеваний является острый коронарный синдром (ОКС). За последние годы наблюдается увеличение доли пациентов с инфарктом миокарда без подъема сегмента ST (ИМбпST) в структуре ОКС [2–4]. Вероятно, это связано с развитием диагностических подходов в выявлении ОКС. И как результат, отмечается увеличение продолжительности жизни, характеризующейся наличием сопутствующей патологии наряду с ОКС.

Согласно действующим руководствам Европейского общества кардиологов (ЕОК) по лечению больных с ОКС без подъема сегмента ST (ОКСбпST) (2020), в отношении пациентов старшей возрастной группы рекомендовано применять те же стратегии диагностики и инвазивного лечения, что и у молодых. Тем не менее наличие коморбидного фона у этой когорты пациентов не всегда позволяет рутинно применять данные подходы в клинической практике.

Цель представленного обзора: анализ современных литературных данных, касающихся стратегии лечения пациентов с ИМбпST пожилого и старческого возраста. В статье также рассмотрено влияние инвазивной и/или консервативной стратегии на краткосрочный и долгосрочный прогноз у данной группы пациентов.

Актуальность

Согласно возрастной классификации Всемирной организации здравоохранения, возраст 60–75 лет считается пожилым, 75–90 лет – старческим, а лица в возрасте 90 лет и старше являются долгожителями [5]. Улучшение понимания патогенеза заболеваний, внедрение современных методов диагностики и лечения позволили увеличить продолжительность и качество жизни населения. По данным экспертов, уже к 2050 г. доля лиц старше 60 лет увеличится почти вдвое (с 11 до 22%), а численность населения старше 80 лет – почти в 4 раза [6].

Пациенты пожилого и старческого возраста чаще имеют коморбидный фон, характеризующийся наличием сопутствующих патологий, непосредственно влияющих

на исход заболевания. Помимо этого, у данной когорты пациентов значительно чаще регистрируется блокада левой ножки пучка Гиса (33,8 против 5% у пациентов ≤ 65 лет) и изменения сегмента ST, не обусловленные ОКС, что в сочетании с атипичной клинической картиной ОКС часто приводит к несвоевременной реваскуляризации. Так, например, пациентам > 80 лет с ИМбпST селективную коронарографию выполняют значительно реже в сравнении с пациентами более молодого возраста (38 против 78% соответственно) [7–9]. Кроме того, среднее время от начала симптомов до госпитализации пациентов ≥ 75 лет в реальной клинической практике значительно больше, чем в рандомизированных клинических исследованиях (РКИ): 4,7 против 2,1 ч [8]. Помимо перечисленных факторов причина несвоевременной реваскуляризации, вероятно, обусловлена более тяжелым поражением коронарного русла, высокой частотой сопутствующей патологии и, как результат, более тяжелым течением заболевания в старческом возрасте, в частности, значительно частым развитием острой сердечной недостаточности. Таким образом, несмотря на применение современных методов реваскуляризации, летальность при ОКС у пациентов пожилого и старческого возраста остается значительно выше, чем у более молодых пациентов.

Влияние коморбидного состояния на развитие неблагоприятных сердечно-сосудистых событий у пациентов пожилого и старческого возраста

Как правило, пациенты с ИМбпST чаще всего представлены лицами пожилого возраста, имеющими больше сопутствующих заболеваний в сравнении с лицами более молодого возраста. Например, частота встречаемости гипертонической болезни составляет более чем 81% случаев, сахарного диабета (СД) II типа – более 31% случаев, фибрилляции предсердий (ФП) – 16%, хронической болезни почек (ХБП) – от 7 до 42% случаев [10–12].

Клиническая картина ОКС, особенно ИМбпST и нестабильной стенокардии, весьма скудная. Это обусловлено тем, что пациенты пожилого и старческого возраста чаще имеют измененное восприятие боли и/или повышенный болевой порог, обусловленный сопутствующей патологией (коморбидностью), прежде всего СД II типа, когнитивными нарушениями и старческой астенией (хрупкостью), что приводит к частому атипичному проявлению ОКС,

которая сопряжена с худшим исходом [13, 14]. L. P. Fried и соавт. описывают старческую астению, как биологический синдром, характеризующийся снижением резерва и резистентности к стрессовым факторам, результатом которого является уязвимость организма к развитию неблагоприятных событий [15]. Частота распространенности старческой астении варьируется от 27 до 34% [16]. N. Ekerstad и соавт. изучали влияние старческой астении у 307 пациентов ≥ 75 лет. Пациенты были разделены на две группы: пациенты без астении ($n = 158$) и пациенты с астенией ($n = 149$). Первичная конечная точка (смерть от всех причин, повторный ИМ, повторная реваскуляризация, большое кровотечение, инсульт или транзиторная ишемическая атака) была зарегистрирована у 27,2% в первой группе и у 45,6% во второй группе ($p = 0,001$). Помимо этого, старческая астения была ассоциирована с высоким уровнем внутригоспитальной летальности (1,9 против 10,1%, $p = 0,003$) [13]. Аналогичные результаты были получены и в отдаленном периоде (1 год) наблюдения [17].

J. Sanchis (2019 г.) и соавт. изучали влияние коморбидности на исход заболевания у 920 пациентов (возраст ≥ 65 лет) с ОКС (ИМбпST) [18]. В этом исследовании авторы использовали индекс Карлсона для определения степени коморбидности пациентов, который включает следующие группы заболеваний: ХБП – снижение скорости клубочковой фильтрации (СКФ) (CKD-EPI – Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration) < 60 мл/мин/1,73м², СД, атеросклероз периферических артерий (АПА), цереброваскулярные заболевания (с или без стойких неврологических дефицитов), хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ), деменция, злокачественные новообразования (с или без метастазирования), печеночная недостаточность, пептическая язва и ревматизм. Также авторы включили в этот список анемию тяжелой степени (уровень гемоглобина (Hb) < 11 г/дл) как фактор риска неблагоприятных событий, учитывая высокую распространенность анемии и влияние на показатели 1-годовой летальности при ОКС [19–21]. В данном исследовании авторы продемонстрировали, что основными факторами неблагоприятных событий в отдаленном периоде наблюдения были ХБП, СД, АПА, цереброваскулярные заболевания, тяжелая анемия и ХОБЛ. Также сообщалось, что риск смерти от всех причин в течение 1 года был значительно выше у пациентов, которые имели 3 и более вышеперечисленных сопутствующих патологии, и составлял 27% (отношение рисков (HR) = 1,90; 95% доверительный интервал (CI): 1,20–3,03; $p = 0,006$) при наличии 2 – 16% (отношение рисков (HR) = 1,29; 95% доверительный интервал (CI): 0,81–2,04; $p = 0,30$), а при наличии 0–1 – 7,6% случаев. Таким образом, авторы продемонстрировали, что старческая астения и коморбидность являются независимыми предикторами развития неблагоприятных событий в краткосрочном и долгосрочном периоде наблюдения у пациентов с ИМбпST [18].

Кроме того, данные 6-месячных наблюдений проспективного когортного исследования SILVER-AMI, которое включало 3006 пациентов (средний возраст – 81,5 лет) с ОКС, продемонстрировали, что частота повторных госпитализаций от сердечно-сосудистых заболеваний составляла 58,7% случаев. При этом статистически значимыми факторами повторных госпитализаций в этом исследовании были ХСН и ХОБЛ в анамнезе (отношение шансов (OR) = 1,85; 95% доверительный интервал (CI):

1,46–2,34) и отношение шансов (OR) = 1,54; 95% доверительный интервал (CI): 1,16–2,04) соответственно [22].

Ишемический и геморрагический риск у пациентов пожилого и старческого возраста

Известно, что пациенты пожилого и старческого возраста имеют высокий риск геморрагических и ишемических событий после чрескожного вмешательства (ЧКВ) [23].

Недавние исследования продемонстрировали, что риск геморрагических событий значительно увеличивается в старческом возрасте и способствует повышению частоты летальных исходов, длительности пребывания в стационаре и стоимости лечения [24, 25]. Ввиду этих причин оценка риска геморрагических событий играет ключевую роль в лечении пожилых пациентов с ОКС. Кроме того, по некоторым данным среди лиц пожилого возраста самой частой сопутствующей патологией сердечно-сосудистой системы является ФП, которая является показанием к назначению оральных антикоагулянтов и сопряжена с увеличением геморрагических событий после ЧКВ. По данным регистра от 2010 г., частота ФП в Европе среди лиц старше 55 лет составляла 9 млн, а в 2060 г. эксперты ожидают увеличение данного показателя до 14 млн [26, 27]. Следовательно, в случае развития ОКС у данной когорты пациентов существенно увеличивается риск геморрагических осложнений после выполнения ЧКВ и назначения тройной антитромбоцитарной терапии.

С другой стороны, диффузные и кальцинированные поражения коронарных артерий, а также наличие такой сопутствующей патологии, как СД II типа и ХБП, увеличивают риск ишемических событий в раннем послеоперационном периоде. В связи с этим необходимо тщательно оценить пользу от проводимого ЧКВ для уменьшения частоты как геморрагических, так и ишемических событий. С целью уменьшения частоты этих событий целесообразно применять такие шкалы риска, как HAS-BLED, CRUSADE, ACTION, ACUTY-HORIZONS, PRECISE-DAPT и другие, которые были разработаны для определения оптимальной тактики лечения для конкретного пациента и для оптимизации двойной и/или тройной антитромбоцитарной терапии после ЧКВ.

Помимо перечисленных факторов, в старческом возрасте наблюдается повышение концентрации некоторых факторов свертывающей системы крови, таких как фибриноген, VII, VIII, IX, X и XII факторы, фактор фон Виллебранда и др. [28–30]. Эти изменения системы гемостаза увеличивают не только риск сердечно-сосудистых событий, но и приводят к когнитивным расстройствам [31]. Также сообщалось, что у пожилых людей отмечается повышение уровня различных маркеров воспаления, таких как С-реактивный белок и интерлейкин-6 [32]. В некоторых исследованиях была продемонстрирована роль высокого уровня С-реактивного белка как независимого предиктора неблагоприятных событий у пациентов с ОКС, в частности больших кровотечений после ЧКВ [33, 34].

Таким образом, стратификация риска ишемических и геморрагических событий является актуальной проблемой в клинической практике. Учитывая вышеперечисленные факторы, рутинное применение радиального доступа для коронарных интервенций и сокращение продолжительности двойной антитромбоцитарной терапии с применением ультратонких стентов последнего поколения способствуют снижению риска больших кровотечений в краткосрочном и долгосрочном периодах наблюдений [35, 36].

Роль инвазивной и консервативной стратегии при лечении пациентов с ИМбпST

Несомненно, первичное ЧКВ является стратегией по умолчанию при ОКСпST. Оно позволяет значительно снизить частоту летального исхода, а также риск развития таких осложнений острого ИМ, как острая сердечная недостаточность или кардиогенный шок, жизнеугрожающая аритмия, разрыв стенки левого желудочка, разрыв хорд митрального клапана и др.

Несмотря на получаемую пользу от ЧКВ, тактика ведения пациентов с ИМбпST пожилого и старческого возраста до сих пор остается дискуссионной ввиду отсутствия обширной доказательной базы. Это связано с тем, что доля этих пациентов в РКИ, как правило, незначительна для определения оптимальной тактики ведения и составляет не более 20% от общего числа исследуемых [37]. Следовательно, выбор тактики лечения зависит от множества факторов, прежде всего наличия сопутствующих заболеваний, которые влияют на исход выбранной стратегии лечения.

В большинстве исследований было показано, что пожилые пациенты с ОКС имели высокий уровень внутригоспитальных осложнений и неблагоприятных сердечно-сосудистых событий [38–40]. Вероятно, это связано с тем, что у этих пациентов чаще отмечается кальцинированное поражение коронарных артерий (до 46%), многососудистое поражение (от 22 до 58,3%), поражение ствола левой коронарной артерии (18%), эндотелиальная дисфункция, низкая эластичность коронарных артерий и нарушение регенеративной способности клеток организма, которые влияют на отдаленный прогноз после реваскуляризации [35, 41–44].

В исследовании Р. Guedeney и соавт. сообщалось, что наличие кальциноза коронарных артерий является независимым предиктором неблагоприятных событий [45, 46]. Это объясняется тем, что кальциноз влияет на податливость стенок коронарных артерий, препятствует адекватной подготовке атеросклеротической бляшки к имплантации стента, а также увеличивает риск возникновения диссекции коронарных артерий и мальпозиции стента, тем самым увеличивая риск развития тромбоза и/или рестеноза в отдаленном периоде. Следовательно, реваскуляризацию целесообразно выполнять, когда ожидаемая польза превышает риск операции, однако лишь только возраст при этом никак не должен влиять на выбор оптимальной тактики лечения [47].

Преимущество ЧКВ в сочетании с оптимальной медикаментозной терапией над консервативной терапией (только оптимальная медикаментозная терапия) при лечении пациентов с ИМбпST было продемонстрировано в некоторых РКИ [35, 48]. Например, в исследовании After Eighty пациенты ≥ 80 лет с ОКСбпST были рандомизированы в группы инвазивной (ЧКВ/аортокоронарное шунтирование) и консервативной стратегии. Средний период наблюдения составил 1,5 года. Несмотря на сопоставимую высокую смертность в обеих группах порядка 25%, первичная комбинированная конечная точка (смерть, ИМ, инсульт, экстренная реваскуляризация) была зарегистри-

рована у 41% в первой группе и у 61% во второй группе – отношение рисков (HR) = 0,53; 95% доверительный интервал (CI): 0,41–0,69; $p = 0,0001$). Низкая частота больших кровотечений (2%) подтвердила безопасность инвазивного подхода с использованием радиального доступа ($\geq 90\%$). Преимущество первичной инвазивной стратегии было обусловлено снижением числа случаев повторного ИМ (17 против 30%; $p = 0,0003$) и необходимостью экстренной реваскуляризации (2 против 11%; $p = 0,0001$) [49].

К.М. Kvakkestad и соавт. сообщили, что 30-дневная летальность у пациентов (≥ 75 лет) с ОКСбпST была значительно ниже в группе инвазивной тактики в сравнении с группой консервативной терапии 5% ($n = 1200$) против 23% ($n = 864$) соответственно, $p = 0,0001$. Аналогичные результаты были получены и в отдаленном периоде наблюдения, 7-летняя выживаемость в группе инвазивной тактики составила 47,4 против 11,6% в группе консервативной терапии. Следует обратить внимание на то, что средний возраст пациентов в данном исследовании был ниже в группе инвазивной тактики – 80,4 против 86,4 лет в группе консервативной терапии [43].

А. Kaura и соавт. проанализировали данные 1500 пациентов с ИМбпST (средний возраст – 86 лет), которые были разделены на две группы: 655 – для инвазивной тактики и 845 – для консервативной. По данным 5-летнего наблюдения, кумулятивная смертность была ниже в группе инвазивной тактики 36 против 55% в группе консервативной терапии. Также повторная госпитализация в отдаленном периоде наблюдения по поводу СН была значительно ниже в группе инвазивной тактики – 15 против 22%. Полученные данные позволили сделать вывод, что ЧКВ способствует значительному снижению частоты летального исхода и повторных госпитализаций в отдаленном периоде наблюдения у пациентов пожилого и старческого возраста [11]. Помимо этого, метаанализ данных 6 РКИ также продемонстрировал значительное уменьшение частоты повторного ИМ (отношение шансов (OR) = 0,51; 95% доверительный интервал (CI): 0,40–0,66; $p = 0,01$) и необходимость повторной реваскуляризации (отношение шансов (OR) = 0,31; 95% доверительный интервал (CI): 0,11–0,91; $p = 0,03$) в группе рутинной инвазивной тактики по сравнению с селективной инвазивной тактикой [50].

Заключение

Своевременная реваскуляризация миокарда является залогом выживаемости и улучшения качества жизни пациентов с ОКСбпST. При этом возраст не должен повлиять на выбор оптимальной тактики лечения. Рутинное применение радиального доступа и уменьшение длительности двойной антитромбоцитарной терапии с применением ультратонких стентов последнего поколения способствуют значительному снижению ишемических и геморрагических осложнений. Несмотря на имеющиеся клинические данные, необходимо проведение проспективных рандомизированных исследований для определения оптимальной стратегии реваскуляризации у данной категории пациентов.

Литература / References

1. Федеральная служба государственной статистики (Росстат) 2020 г. [Federal State Statistics Service (Rosstat) 2020. (In Russ.)]. URL: <https://rosstat.gov.ru/folder/12781> (21.12.2022).
2. Basit H., Malik A., Huecker M.R. Non ST Segment Elevation Myocardial Infarction; 2022. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022.

3. Khera S., Kolte D., Aronow W.S., Palaniswamy C., Subramanian K.S., Hashim T. et al. Non-ST-elevation myocardial infarction in the United States: contemporary trends in incidence, utilization of the early invasive strategy, and in-hospital outcomes. *J. Am. Heart Assoc.* 2014;3(4):e000995. DOI: 10.1161/JAHA.114.000995.
4. Yeh R.W., Sidney S., Chandra M., Sorel M., Selby J.V., Go A.S. Population trends in the incidence and outcomes of acute myocardial infarction. *N. Engl. J. Med.* 2010;362(23):2155–2165. DOI: 10.1056/NEJMoa0908610.

5. Dyussenbayev A. Age periods of human life. *Advances in Social Sciences Research Journal*. 2017;4(6). DOI: 10.14738/assrj.46.2924.
6. Nichols M., Townsend N., Scarborough P., Rayner M. Cardiovascular disease in Europe 2014: epidemiological update. *Eur. Heart J.* 2014;35(42):2950–2959. DOI: 10.1093/eurheartj/ehu299.
7. Rogers W.J., Canto J.G., Lambrew C.T., Tiefenbrunn A.J., Kinkaid B., Shoultz D.A. et al. Temporal trends in the treatment of over 1.5 million patients with myocardial infarction in the US from 1990 through 1999: the National Registry of Myocardial Infarction 1, 2 and 3. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2000;36(7):2056–63. DOI: 10.1016/s0735-1097(00)00996-7.
8. Carro A., Kaski J.C. Myocardial infarction in the elderly. *Aging Dis.* 2011;2(2):116–137.
9. Rashid M., Fischman D.L., Gulati M., Tamman K., Potts J., Kwok C.S.H. et al. Temporal trends and inequalities in coronary angiography utilization in the management of non-ST-Elevation acute coronary syndromes in the U.S. *Sci. Rep.* 2019;9:240. DOI: 10.1038/s41598-018-36504-y.
10. Morici N., Savonitto S., Ferri L.A., Grosseto D., Bossi I., Sganzerla P. et al. Elderly ACS-2 Investigators. Outcomes of Elderly Patients with ST-Elevation or Non-ST-Elevation Acute Coronary Syndrome Undergoing Percutaneous Coronary Intervention. *Am. J. Med.* 2019;132(2):209–216. DOI: 10.1016/j.amjmed.2018.10.027.
11. Kaura A., Sterne J.A.C., Trickey A., Abbott S., Mulla A., Glampson B. et al. Invasive versus non-invasive management of older patients with non-ST elevation myocardial infarction (SENIOR-NSTEMI): a cohort study based on routine clinical data. *Lancet*. 2020;396(10251):623–634. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)30930-2.
12. Al Suwaidi J., Reddan D.N., Williams K., Pieper K.S., Harrington R.A., Califf R.M. et al. Prognostic implications of abnormalities in renal function in patients with acute coronary syndromes. *Circulation*. 2002;106(8):974–80. DOI: 10.1161/01.cir.0000027560.41358.b3.
13. Ekerstad N., Swahn E., Janzon M., Alfredsson J., Löfmark R., Lindenberg M. et al. Frailty is independently associated with short-term outcomes for elderly patients with non-ST-segment elevation myocardial infarction. *Circulation*. 2011;124(22):2397–2404. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.111.025452.
14. Afilalo J., Alexander K.P., Mack M.J., Maurer M.S., Green P., Allen L.A. et al. Frailty assessment in the cardiovascular care of older adults. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2014;63(8):747–762. DOI: 10.1016/j.jacc.2013.09.070.
15. Fried L.P., Tangen C.M., Walston J., Newman A.B., Hirsch C., Gottdiener J. et al. Frailty in older adults: evidence for a phenotype. *J. Gerontol. A. Biol. Sci. Med. Sci.* 2001;56(3):M146–56. DOI: 10.1093/gerona/56.3.m146.
16. Sanchis J., Bonanad C., Ruiz V., Fernández J., García-Blas S., Mainar L. et al. Frailty and other geriatric conditions for risk stratification of older patients with acute coronary syndrome. *Am. Heart J.* 2014;168(5):784–791. DOI: 10.1016/j.ahj.2014.07.022.
17. Ekerstad N., Swahn E., Janzon M., Alfredsson J., Löfmark R., Lindenberg M. et al. Frailty is independently associated with 1-year mortality for elderly patients with non-ST-segment elevation myocardial infarction. *Eur. J. Prev. Cardiol.* 2014;21(10):1216–1224. DOI: 10.1177/2047487313490257.
18. Sanchis J., Soler M., Núñez J., Ruiz V., Bonanad C., Formiga F. et al. Comorbidity assessment for mortality risk stratification in elderly patients with acute coronary syndrome. *Eur. J. Intern. Med.* 2019;62:48–53. DOI: 10.1016/j.ejim.2019.01.018.
19. Sabatine M.S., Morrow D.A., Giugliano R.P., Burton P.B., Murphy S.A., McCabe C.H. et al. Association of hemoglobin levels with clinical outcomes in acute coronary syndromes. *Circulation*. 2005;111(16):2042–2049. DOI: 10.1161/01.CIR.0000162477.70955.5F.
20. Lawler P.R., Filion K.B., Dourian T., Atallah R., Garfinkle M., Eisenberg M.J. Anemia and mortality in acute coronary syndromes: a systematic review and meta-analysis. *Am. Heart J.* 2013;165(2):143–53.e5. DOI: 10.1016/j.ahj.2012.10.024.
21. Gaskell H., Derry S., Moore A.R., McQuay H.J. Prevalence of anaemia in older persons: systematic review. *BMC Geriatr.* 2008;8:1. DOI: 10.1186/1471-2318-8-1.
22. Dodson J.A., Hajduk A.M., Murphy T.E., Geda M., Krumholz H.M., Tsang S. et al. 180-day readmission risk model for older adults with acute myocardial infarction: the SILVER-AMI study. *Open Heart*. 2021;8(1):e001442. DOI: 10.1136/openhrt-2020-001442.
23. Avezum A., Makdisse M., Spencer F., Gore J.M., Fox K.A., Montalescot G. et al. Impact of age on management and outcome of acute coronary syndrome: observations from the Global Registry of Acute Coronary Events (GRACE). *Am. Heart J.* 2005;149(1):67–73. DOI: 10.1016/j.ahj.2004.06.003.
24. Roe M.T., Goodman S.G., Ohman E.M., Stevens S.R., Hochman J.S., Gottlieb S. et al. Elderly patients with acute coronary syndromes managed without revascularization: insights into the safety of long-term dual antiplatelet therapy with reduced-dose prasugrel versus standard-dose clopidogrel. *Circulation*. 2013;128(8):823–833. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.113.002303.
25. Mehran R., Pocock S., Nikolsky E., Dangas G.D., Clayton T., Claessen B.E. et al. Impact of bleeding on mortality after percutaneous coronary intervention results from a patient-level pooled analysis of the REPLACE-2 (randomized evaluation of PCI linking angiogram to reduced clinical events), ACUITY (acute catheterization and urgent intervention triage strategy), and HORIZONS-AMI (harmonizing outcomes with revascularization and stents in acute myocardial infarction) trials. *JACC Cardiovasc. Interv.* 2011;4(6):654–64. DOI: 10.1016/j.jcin.2011.02.011.
26. Krijthe B.P., Kunst A., Benjamin E.J., Lip G.Y., Franco O.H., Hofman A. et al. Projections on the number of individuals with atrial fibrillation in the European Union, from 2000 to 2060. *Eur. Heart J.* 2013;34:2746–2751. DOI: 10.1093/eurheartj/ehs280.
27. Di Carlo A., Bellino L., Consoli D., Mori F., Zaninelli A., Baldereschi M. et al. Prevalence of atrial fibrillation in the Italian elderly population and projections from 2020 to 2060 for Italy and the European Union: the FAI Project. *Europace*. 2019;21(10):1468–1475. DOI: 10.1093/europace/euz141.
28. Kannel W.B., Wolf P.A., Castelli W.P., D'Agostino R.B. Fibrinogen and risk of cardiovascular disease. The Framingham Study. *JAMA*. 1987;258(9):1183–6.
29. Balleisen L., Bailey J., Epping P.H., Schulte H., van de Loo J. Epidemiological study on factor VII, factor VIII and fibrinogen in an industrial population: I. Baseline data on the relation to age, gender, body-weight, smoking, alcohol, pill-using, and menopause. *Thromb. Haemost.* 1985;54(2):475–479.
30. Conlan M.G., Folsom A.R., Finch A., Davis C.E., Sorlie P., Marcucci G. et al. Associations of factor VIII and von Willebrand factor with age, race, sex, and risk factors for atherosclerosis. The Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. *Thromb. Haemost.* 1993;70(3):380–385.
31. Quinn T.J., Alghamdi J., Padmanabhan S., Porteous D.J., Smith B.H., Hocking L. et al. Association between cognition and gene polymorphisms involved in thrombosis and haemostasis. *Age (Dordr)*. 2015;37(4):9820. DOI: 10.1007/s11357-015-9820-y.
32. Berge T., Ulmoen S.R., Enger S., Arnesen H., Seljeflot I., Tveit A. Impact of atrial fibrillation on inflammatory and fibrinolytic variables in the elderly. *Scand. J. Clin. Lab. Invest.* 2013;73(4):326–33. DOI: 10.3109/00365513.2013.780093.
33. James S.K., Armstrong P., Barnathan E., Califf R., Lindahl B., Siegbahn A. et al. Troponin and C-reactive protein have different relations to subsequent mortality and myocardial infarction after acute coronary syndrome: a GUSTO-IV substudy. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2003;41(6):916–924. DOI: 10.1016/s0735-1097(02)02969-8.
34. Ndrepepa G., Neumann F.J., Schulz S., Fusaro M., Cassese S., Byrne R.A. et al. Incidence and prognostic value of bleeding after percutaneous coronary intervention in patients older than 75 years of age. *Catheter Cardiovasc. Interv.* 2014;83(2):182–189. DOI: 10.1002/ccd.25189.
35. Hirlekar G., Libungan B., Karlsson T., Bäck M., Herlitz J., Albertsson P. Percutaneous coronary intervention in the very elderly with NSTEMI-ACS: the randomized 80+ study. *Scand. Cardiovasc. J.* 2020;54(5):315–321. DOI: 10.1080/14017431.2020.1781243.
36. Valgimigli M., Frigoli E., Heg D., Tijssen J., Jüni P., Vranckx P. et al. Dual Antiplatelet Therapy after PCI in Patients at High Bleeding Risk. *N. Engl. J. Med.* 2021;385(18):1643–1655. DOI: 10.1056/NEJMoa2108749.
37. Cockburn J., Hildick-Smith D., Trivedi U., de Belder A. Coronary revascularisation in the elderly. *Heart*. 2017;103(4):316–324. DOI: 10.1136/heartjnl-2015-308999.
38. Ahmed O.E., Abohamr S.I., Alharbi S.A., Aldrewesh D.A., Allihimy A.S., Alkuraydis S.A. et al. In-hospital mortality of acute coronary syndrome in elderly patients. *Saudi Med. J.* 2019;40(10):1003–1007. DOI: 10.15537/smj.2019.10.24583.
39. Fox K.A., Dabbous O.H., Goldberg R.J., Pieper K.S., Eagle K.A., Van de Werf F. et al. Prediction of risk of death and myocardial infarction in the six months after presentation with acute coronary syndrome: prospective multinational observational study (GRACE). *BMJ*. 2006;333(7578):1091. DOI: 10.1136/bmj.38985.646481.55.
40. Alexander K.P., Roe M.T., Chen A.Y., Lytle B.L., Pollack C.V.Jr., Foody J.M. et al. Evolution in cardiovascular care for elderly patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndromes: results from the CRUSADE National Quality Improvement Initiative. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2005;46(8):1479–1487. DOI: 10.1016/j.jacc.2005.05.084.
41. Rajani R., Lindblom M., Dixon G., Khawaja M.Z., Hildick-Smith D., Holmberg S. et al. Evolving trends in percutaneous coronary intervention. *Br. J. Cardiol.* 2011;18:73–76.
42. Rathod K.S., Koganti S., Jain A.K., Astroulakis Z., Lim P., Rakshit R. et al. Complete Versus Culprit-Only Lesion Intervention in Patients With Acute Coronary Syndromes. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2018;72(17):1989–1999. DOI: 10.1016/j.jacc.2018.07.089.
43. Kvakkestad K.M., Gran J.M., Eritsland J., Holst Hansen C., Fossum E.,

- Andersen G.Ø. et al. Long-Term Survival after Invasive or Conservative Strategy in Elderly Patients with non-ST-Elevation Myocardial Infarction: A Prospective Cohort Study. *Cardiology*. 2019;144(3-4):79–89. DOI: 10.1159/000503442.
44. Badimon L., Bugiardini R., Cubedo J. Pathophysiology of acute coronary syndromes in the elderly. *Int. J. Cardiol.* 2016;222:1105–1109. DOI: 10.1016/j.ijcard.2016.07.205.
45. Guedeney P., Claessen B.E., Mehran R., Mintz G.S., Liu M., Sorrentino S. et al. Coronary Calcification and Long-Term Outcomes According to Drug-Eluting Stent Generation. *JACC Cardiovasc Interv.* 2020;13(12):1417–1428. DOI: 10.1016/j.jcin.2020.03.053.
46. Schenker M.P., Dorbala S., Hong E.C., Rybicki F.J., Hachamovitch R., Kwong R.Y. et al. Interrelation of coronary calcification, myocardial ischemia, and outcomes in patients with intermediate likelihood of coronary artery disease: a combined positron emission tomography/computed tomography study. *Circulation*. 2008;117(13):1693–1700. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.107.717512.
47. Kumar S., McDaniel M., Samady H., Forouzandeh F. Contemporary Revascularization Dilemmas in Older Adults. *J. Am. Heart Assoc.* 2020;9(3):e014477. DOI: 10.1161/JAHA.119.014477.
48. Savonitto S., Cavallini C., Petronio A.S., Murena E., Antonicelli R., Sacco A. et al. Italian Elderly ACS Trial Investigators. Early aggressive versus initially conservative treatment in elderly patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndrome: a randomized controlled trial. *JACC Cardiovasc. Interv.* 2012;5(9):906–916. DOI: 10.1016/j.jcin.2012.06.008.
49. Tegn N., Abdelnoor M., Aaberge L., Endresen K., Smith P., Aakhus S. et al. After Eighty study investigators. Invasive versus conservative strategy in patients aged 80 years or older with non-ST-elevation myocardial infarction or unstable angina pectoris (After Eighty study): an open-label randomised controlled trial. *Lancet*. 2016;387(10023):1057–1065. DOI: 10.1016/S0140-6736(15)01166-6.
50. Garg A., Garg L., Agarwal M., Rout A., Raheja H., Agrawal S. et al. Routine Invasive Versus Selective Invasive Strategy in Elderly Patients Older Than 75 Years With Non-ST-Segment Elevation Acute Coronary Syndrome: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Mayo. Clin. Proc.* 2018;93(4):436–444. DOI: 10.1016/j.mayocp.2017.11.022.

Информация о вкладе авторов

Зайнобидинов Ш.Ш., Хелимский Д.А., Баранов А.А., Горгулько А.П., Манукян С.Н., Найденов Р.А., Крестьянинов О.В. – концепция и дизайн, написание статьи, исправление статьи, утверждение окончательного варианта статьи.

Information on author contributions

Zaynobidinov Sh.Sh., Khelinskii D.A., Baranov A.A., Gorgulko A.P., Manukyan S.N., Naydenov R.A., Krestyaninov O.V. – concept and design, drafting the article, article edition, approval of the final version of the article.

Сведения об авторах

Зайнобидинов Шохбозбек Шаробидин угли, врач по рентгеноваскулярной диагностике и лечению, Национальный медицинский исследовательский центр имени академика Е.Н. Мешалкина Министерства здравоохранения Российской Федерации. ORCID 0000-0003-3235-3364.
E-mail: Shox.4454303@gmail.com.

Хелимский Дмитрий Александрович, канд. мед. наук, научный сотрудник, научно-исследовательский отдел эндоваскулярной хирургии, врач по рентгеноваскулярной диагностике и лечению, Национальный медицинский исследовательский центр имени академика Е.Н. Мешалкина Министерства здравоохранения Российской Федерации. ORCID 0000-0001-5419-913X.
E-mail: dkhelim@mail.ru.

Баранов Алексей Алексеевич, аспирант, Национальный медицинский исследовательский центр имени академика Е.Н. Мешалкина Министерства здравоохранения Российской Федерации. ORCID 0000-0002-2320-2233.
E-mail: ivrach@icloud.com.

Горгулько Александр Павлович, аспирант, Национальный медицинский исследовательский центр имени академика Е.Н. Мешалкина Министерства здравоохранения Российской Федерации. ORCID 0000-0002-1011-3397.
E-mail: alexandergorgulko@gmail.com.

Манукян Сережа Нерсесович, аспирант, Национальный медицинский исследовательский центр имени академика Е.Н. Мешалкина Министерства здравоохранения Российской Федерации. ORCID 0000-0002-7083-2297.
E-mail: sermanukyan88@gmail.com.

Найденов Роман Александрович, канд. мед. наук, заведующий отделением рентгенохирургических методов диагностики и лечения, врач по рентгеноваскулярной диагностике и лечению, Национальный медицинский исследовательский центр имени академика Е.Н. Мешалкина Министерства здравоохранения Российской Федерации. ORCID 0000-0002-1384-7185.
E-mail: r_naydenov@meshalkin.ru.

Крестьянинов Олег Викторович, д-р мед. наук, заведующий научно-исследовательским отделом эндоваскулярной хирургии, врач по рентгеноваскулярной диагностике и лечению, Национальный медицинский исследовательский центр имени академика Е.Н. Мешалкина Министерства здравоохранения Российской Федерации. ORCID 0000-0001-5214-8996.
E-mail: o_krestyaninov@meshalkin.ru.

Зайнобидинов Шохбозбек Шаробидин угли, e-mail: Shox.4454303@gmail.com.

Information about the authors

Shokhbozbek Sh. Zaynobidinov, Surgeon, Department of Interventional Radiology Diagnostics and Treatment, E.Meshalkin National Medical Research Center of Ministry of Health of Russian Federation. ORCID 0000-0003-3235-3364.
E-mail: Shox.4454303@gmail.com.

Dmitrii A. Khelinskii, Cand. Sci. (Med.), Surgeon, Department of Interventional Radiology Diagnostics and Treatment, E.Meshalkin National Medical Research Center of Ministry of Health of Russian Federation. ORCID 0000-0001-5419-913X.
E-mail: dkhelim@mail.ru.

Alexey A. Baranov, Graduate Student, E.Meshalkin National Medical Research Center of Ministry of Health of Russian Federation. ORCID 0000-0002-2320-2233.
E-mail: ivrach@icloud.com.

Alexandr P. Gorgulko, Graduate Student, E.Meshalkin National Medical Research Center of Ministry of Health of Russian Federation. ORCID: 0000-0002-1011-3397.
E-mail: alexandergorgulko@gmail.com.

Serezha N. Manukyan, Graduate Student, E.Meshalkin National Medical Research Center of Ministry of Health of Russian Federation. ORCID 0000-0002-7083-2297.
E-mail: sermanukyan88@gmail.com.

Roman A. Naydenov, Cand. Sci. (Med.), Surgeon, Head of Department of Endovascular Diagnostics and Treatment, E.Meshalkin National Medical Research Center of Ministry of Health of Russian Federation. ORCID 0000-0002-1384-7185.
E-mail: r_naydenov@meshalkin.ru.

Oleg V. Krestyaninov, Dr. Sci. (Med.), Head of Center for Endovascular Surgery, Head of Department of Endovascular Diagnostics and Treatment, E.Meshalkin National Medical Research Center of Ministry of Health of Russian Federation. ORCID 0000-0001-5214-8996.
E-mail: o_krestyaninov@meshalkin.ru.

Shokhbozbek Sh. Zaynobidinov, e-mail: Shox.4454303@gmail.com.

Received October 12, 2022

Поступила 12.10.2022.

<https://doi.org/10.29001/2073-8552-2023-38-2-104-113>
УДК 616.127-005.8-021.3-06:616.124.2-008

Сывороточные уровни GM-CSF, CCL11, CCL22 и TRAIL у больных первичным инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST и постинфарктное ремоделирование сердца

А.М. Николаева¹, И.В. Кологривова¹, Т.Р. Рябова¹, В.В. Рябов^{1,2}, Т.Е. Суслова¹

¹ Научно-исследовательский институт кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук, 634012, Российская Федерация, Томск, Киевская, 111а

² Сибирский медицинский государственный университет Министерства здравоохранения Российской Федерации, 634050, Российская Федерация, Томск, Московский тракт, 2

Аннотация

Цель: изучить сывороточные значения GM-CSF, TRAIL, CCL22, CCL11 у пациентов с первичным инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST (ИМпST) в раннем и отдаленном постинфарктном периодах, а также исследовать их взаимосвязи с ремоделированием сердца через 12 мес. после ИМпST.

Материал и методы. В исследование включены 84 пациента с ИМпST. Эхокардиография выполнена на 1-е сут и через 12 мес. после инфаркта миокарда (ИМ). Сывороточные уровни GM-CSF, CCL22, CCL11, TRAIL и СРБ, NT-pro-BNP, тропонина I, КФК МВ исследованы на 1-е (Т1) и 7-е сут (Т2) болезни, через 6 (Т3) и 12 мес. (Т4). Через год в зависимости от типа ремоделирования выделено 2 группы пациентов: с дезадаптивным (1-я группа) и адаптивным (2-я группа) ремоделированием.

Результаты. У пациентов 1-й группы маркеры повреждения миокарда (КФК МВ, тропонин I) в первые сут ИМ, а также NT-pro-BNP во всех точках исследования были достоверно выше, чем у больных 2-й группы, $p < 0,05$. При анализе уровня хемокинов выявлено, что значение GM-CSF в точках Т2, Т3, Т4, также TRAIL в точках Т1 и Т4 были значимо выше, а сывороточные уровни CCL22 во всех точках исследования и CCL11 в Т1, Т2, Т3 значимо ниже, чем у пациентов 2-й группы, $p < 0,05$. Согласно данным множественного линейного регрессионного анализа, предикторами дилатации левого желудочка (ЛЖ) к 12 мес. ИМ явились сывороточное содержание GM-CSF ($p = 0,004$), NT-pro-BNP ($p = 0,009$) на 7-е сут ИМ и возраст пациентов ($p = 0,005$).

Выводы. У пациентов с дезадаптивным постинфарктным левожелудочковым ремоделированием (ЛЖР) выявлены более высокие уровни GM-CSF, TRAIL и низкие уровни CCL11, CCL22 как в раннем, так и в позднем постинфарктном периоде. Среди изученных воспалительных маркеров только уровень GM-CSF на 7-е сут ИМпST показал связь с отдаленным неблагоприятным постинфарктным ЛЖР.

Ключевые слова:	инфаркт миокарда, постинфарктное ремоделирование сердца, хемокины.
Конфликт интересов:	все авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.
Прозрачность финансовой деятельности:	исследование проведено в рамках госзадания, тема ФНИ № 122020300043-1 «Молекулярно-клеточные механизмы развития сердечно-сосудистых заболеваний ишемического и неишемического генеза. Фундаментальные аспекты реализации органопротективных эффектов лечебных вмешательств».
Соответствие принципам этики:	исследование было одобрено локальным этическим комитетом НИИ кардиологии Томского НИМЦ. Всеми пациентами подписано информированное согласие на участие в исследовании.
Для цитирования:	Николаева А.М., Кологривова И.В., Рябова Т.Р., Рябов В.В., Суслова Т.Е. Сывороточные уровни GM-CSF, CCL11, CCL22 и TRAIL у больных первичным инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST и постинфарктное ремоделирование сердца. <i>Сибирский журнал клинической и экспериментальной медицины</i> . 2023;38(2):104–113. https://doi.org/10.29001/2073-8552-2023-38-2-104-113 .

Николаева Антонина Михайловна, e-mail: tonya_nikolaeva93@mail.ru.

Serum levels of GM-CSF, CCL11, CCL22 and TRAIL in patients with primary ST-segment elevation myocardial infarction and post-infarction heart remodeling

Antonina M. Nikolaeva¹, Irina V. Kologrivova¹, Tamara R. Ryabova¹,
Vyacheslav V. Ryabov^{1, 2}, Tatiyana E. Suslova¹

¹ Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences, Tomsk, Russia, 111a, Kievskaya str., Tomsk, 634012, Russian Federation

² Siberian State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation, 2, Moskovsky tract, Tomsk, 634050, Russian Federation

Abstract

Aim: To study serum values of GM-CSF, CCL22, CCL11 and TRAIL in patients with primary ST-segment elevation myocardial infarction (STEMI) in early and late post-MI period and their relationship with heart remodeling in 12 months after acute myocardial infarction (MI) diagnosis.

Materials and Methods. Eighty four patients with new-onset STEMI were enrolled in the study. Echocardiography was done on day 1 and in 12 months MI. Serum levels of GM-CSF, CCL22, CCL11, TRAIL and C-reactive protein (CRP), NT-pro-BNP, troponin I, CK-MV were assessed on days 1 (T1), 7 (T2), in 6 (T3) and 12 months (T4). Patients with adverse left ventricle (LV) remodeling were classified as group 1, and patients with adaptive LV remodeling were classified as group 2 in 12 month of follow-up.

Results. 64 patients underwent a 12-month follow-up, of which adverse LV remodeling developed in. Patients from group 1 showed significantly higher levels of markers of myocardial necrosis (CPK MB, troponin I) on the first day of MI and NT-pro-BNP at all points of the investigation than in patients from 2nd group, $p < 0.05$. Analysis of the chemokines revealed, that the serum concentration of GM-CSF at the points T2, T3, T4 and TRAIL at points T1, T4 were significantly higher, and CCL22 at all of the study and CCL11 at T1, T2, T3 significantly lower than patients from group 2, $p < 0.05$. According of multiple linear regression predictors of LV dilatation by the 12th month of MI were the serum levels of GM-CSF ($p = 0.004$), NT-pro-BNP ($p = 0.009$) on the 7th day of MI and the age of patients ($p = 0.005$).

Conclusions. In patients with adverse LV remodeling have higher levels of circulating GM-CSF, TRAIL and lower levels CCL11, CCL22 in early and late post-MI period. Among the studied inflammatory biomarkers, only the level of GM-CSF on the 7th day of STEMI showed an independent relationship with late adverse LV remodeling.

Keywords:	myocardial infarction, post-infarction heart remodeling, chemokines.
Conflict of interest:	the authors do not declare a conflict of interest.
Financial disclosure:	the study was conducted within the framework of the state assignment, FSI topic No. 122020300043-1 "Molecular and cellular mechanisms of the development of cardiovascular diseases of ischemic and non-ischemic genesis. Fundamental aspects of realization of organoprotective effects of therapeutic interventions".
Adherence to ethical standards:	the study was approved by the local Ethics Committee of the Research Institute of Cardiology of the Tomsk National Research Medical Center. All patients signed a notification of participation in the study.
For citation:	Nikolaeva A.M., Kologrivova I.V., Ryabova T.R., Ryabov V.V., Suslova T.E. Serum levels of GM-CSF, CCL11, CCL22 and TRAIL in patients with primary ST-segment elevation myocardial infarction and post-infarction heart remodeling. <i>The Siberian Journal of Clinical and Experimental Medicine</i> . 2023;38(2):104–113. https://doi.org/10.29001/2073-8552-2023-38-2-104-113 .

Актуальность

За последние 20 лет, благодаря внедрению в клиническую практику понятий и принципов доказательной медицины, повышению доступности своевременной высокотехнологичной помощи, госпитальная и 30-дневная летальность от всех причин острого инфаркта миокарда (ИМ) значительно снизилась [1]. Однако даже при полной ре-

ализации всех условий, направленных на ограничение зоны инфаркта примерно у одной трети больных развивается патологическое (далее в тексте синонимы – неблагоприятное, дезадаптивное) ремоделирование сердца, являющееся основным предиктором развития сердечной недостаточности (СН), жизнеугрожающих нарушений ритма сердца и смертности [2, 3].

С другой стороны, объем инфаркта не является обязательным условием для развития и прогрессирования левожелудочкового ремоделирования (ЛЖР), что предполагает участие других факторов при постинфарктной восстановительной регенерации сердца [2]. Как бы это ни было парадоксально, процесс реперфузии миокарда может еще больше усиливать миокардиальное повреждение за счет микроваскулярной обструкции и воспаления [4]. Выраженность воспалительной реакции в ответ на ишемическое повреждение является одним из основных факторов в определении окончательного размера некроза ткани миокарда, степени постинфарктной дилатации ЛЖ, тяжести СН и прогноза жизни пациента [5].

Благодаря активному изучению на протяжении десятилетий механизмов хронического асептического воспаления при постинфарктном ремоделировании сердца, на сегодняшний день известно множество про- и противовоспалительных биомаркеров и клеток, показавших свое значение в прогрессировании дилатации ЛЖ. В частности, определена ключевая роль клеток гранулоцитарно-макрофагального ряда, фактора некроза опухоли α (TNF α), интерлейкина (IL)-1 β , IL-1 α , IL-6, IL-8 [6]. Однако сложности успешной трансляции экспериментальных данных в клиническую практику и амбивалентность результатов ранее проведенных исследований свидетельствуют о том, что знания об иммунных механизмах ремоделирования сердца раскрыты не полностью, и оно все еще остается актуальным исследовательским направлением [7].

Исходя из этого, необходимы дальнейший поиск и изучение новых биомаркеров, участвующих в совокупности с традиционными маркерами ИМ в определении характера воспаления и типа ЛЖР. Роль хемокинов при ИМ с подъемом сегмента ST (ИМнST) показана во многих исследованиях, но в немногих клинических исследованиях продемонстрирована их связь с неблагоприятным постинфарктным ремоделированием сердца. Наиболее изучаемыми новыми маркерами рассматриваются гранулоцитарно-макрофагальный фактор роста (GM-CSF), хемотаксический белок эозинофилов (CCL11), хемокин макрофагов (CCL22) и лиганд, индуцирующий апоптоз (TRAIL), показавшие в эксперименте свою провоспалительную активность и влияние на расширение зоны воспаления, некроза и систолическую дисфункцию сердца [8–11].

В настоящий момент времени высокопроизводительные лабораторные методы диагностики позволяют одновременно оценить комплекс различных биомаркеров в одном образце, что дает возможность изучить более широкий спектр показателей, отражающих степень иммунного воспаления и характер клеточных взаимодействий [12].

Цель исследования: изучение сывороточных уровней GM-CSF, TRAIL, CCL22, CCL11 с помощью мультиплексного иммуноанализа и определение их взаимосвязи с клинико-эхокардиографическими показателями в отдаленном постинфарктном периоде у пациентов с первичным ИМнST.

Материал и методы

В проспективное неконтролируемое исследование последовательно были включены 84 пациента с первичным ИМнST. Диагноз устанавливали в соответствии с четвертым универсальным определением острого ИМ (повышение уровня высокочувствительного тропонина I выше 99-го перцентилля верхней границы нормы, элева-

ция сегмента ST не менее чем в двух смежных отведениях, клинические симптомы острой ишемии миокарда) [13]. Всем пациентам через 240 (180–320) мин от манифестации симптомов выполнено чрескожное коронарное вмешательство с реваскуляризацией инфаркт-связанной артерии (ИСКА). Критерием включения в исследование являлся возраст пациентов, поступивших в блок интенсивной терапии в течение 24 ч от начала появления симптомов острой ишемии миокарда с диагнозом острый ИМнST, старше 18 лет. Критериями исключения из исследования считались тяжелые клапанные пороки, кардиогенный шок, терминальная стадия хронической почечной недостаточности (СКФ < 15 мл/мин), фибрилляция/трепетания предсердий, постинфарктный кардиосклероз, время поступления в блок интенсивной терапии более 24 ч от начала появления симптомов болезни, выраженные когнитивные нарушения.

Работа была одобрена локальным этическим комитетом НИИ кардиологии Томского НИМЦ, всеми пациентами было подписано добровольное информированное согласие на участие в исследовании. Исследование зарегистрировано на сайте ClinicalTrials.gov с регистрационным номером NCT04296253. Дизайн клинического исследования представлен на рисунке 1.

Всем пациентам в 1-е сут болезни и через 12 мес. выполнена трансторакальная двухмерная (2D) и доплероэхокардиография на сканере GE Vivid E9 с ЭКГ-синхронизацией и использованием матричного датчика с частотой 1,7–4,6 МГц (M5S). Все ультразвуковые изображения регистрировали как минимум в трех сердечных циклах, сохраняли на жесткий диск для последующего анализа. В режиме off-line оценивали показатели глобальной деформации ЛЖ в продольном (GLS), циркулярном (GCS) и радиальном (GRS) направлениях с помощью технологии speckle tracking echocardiography, используя soft-программы (Echopac PC, Version 113, GE Healthcare). Кроме того, проведена визуальная (полуколичественная) оценка нарушения локальной сократимости в 16 сегментах, расчет ударного объема ЛЖ в режиме импульсно-волнового доплера. Масса миокарда рассчитана линейным методом согласно рекомендациям ACE/EACI. Объемные параметры и фракция выброса (ФВ) ЛЖ оценены модифицированным методом Симпсона.

По приросту конечного диастолического объема (КДО) ЛЖ на > 15% [14] к 12-му мес. постинфарктного периода больные были разделены на две группы: с дезадаптивным (1-я группа; ЛЖР+) и адаптивным (2-я группа; ЛЖР-) ЛЖР.

В остром периоде ИМ (далее в тексте синоним – ранний постинфарктный период) и через 12 мес. всем больным проводилось рутинное лабораторное исследование общеклинического и биохимического анализов крови. Маркеры субклинического воспаления в раннем и отдаленном периодах ИМ исследованы у 60 (71,4%) пациентов. Забор крови проводили на 1-е и 7-е сут болезни, через 6 и 12 мес. после ИМ. В сыворотке крови определяли уровни пяти биомаркеров: GM-CSF, TRAIL, CCL11, CCL22 и натрийуретического пептида (NT-pro-BNP). Исследование биомаркеров проводили с использованием системы Multiplex Instrument FLEXMAP 3D (Luminex Corporation), диагностической панели MILLIPLEX map Human Cytokine/Chemokine Panel II и программного обеспечения MILLIPLEX Analyst 5.1 (MerckKGaA, Milliplex, Darmstadt, Germany).

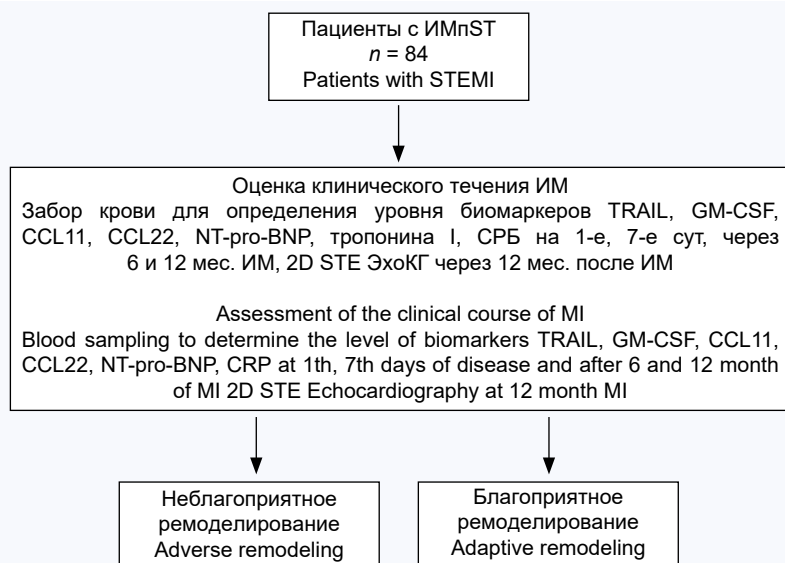


Рис. 1. Дизайн исследования

Fig. 1. Study design

Примечание: ИМnST – инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST, ИМ – инфаркта миокарда, СРБ – С-реактивный белок, TRAIL – лиганд, индуцирующий апоптоз, GM-CSF – гранулоцитарно-макрофагальный фактор роста, CCL11 – хемотаксический белок эозинофилов, CCL22 – хемокин макрофагов, NT-pro-BNP – натрий-уретический пептид, ЭхоКГ – эхокардиография.

Note: STEMI – ST-segment elevation myocardial infarction, MI – myocardial infarction, TRAIL – TNF related apoptosis-inducing ligand, GM-CSF – granulocyte-macrophage colony-stimulating factor, CCL11 – C-C motif chemokine ligand, eosinophil chemotactic protein, CCL22 – C-C motif chemokine ligand, macrophage chemokine, NT-pro-BNP – N-terminal pro brain natriuretic peptide, CRP – C-reactive peptide, STE – speckle tracking echocardiography.

Таблица 1. Основные клиничко-демографические характеристики и лабораторно-инструментальные данные у пациентов с инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST в раннем постинфарктном периоде

Table 1. Clinical and demographic characteristics, laboratory and instrumental data in patients with STEMI in the early post-MI period

Характеристики Characteristics	Группа с ЛЖР- (n = 44) Group with LVR- (n = 44)	Группа ЛЖР+ (n = 20) Group with LVR+ (n = 20)	p
<i>Клиничко-демографическая характеристика пациентов</i> <i>Clinical and demographic characteristic of patients</i>			
Возраст, лет/Age, years	61,4 ± 11	58,7 ± 11,2	0,3
Мужской пол, n (%) / Male, n (%)	25 (58)	19 (95)	0,003
Гипертония, n (%) / Hypertension, n (%)	40 (93)	18 (90)	0,6
Сахарный диабет, n (%) / Diabetes mellitus, n (%)	13 (30)	4 (20)	0,3
Курение (активное), n (%) / Smoking, n (%)	25 (61)	11 (55)	0,65
Дислипидемия, n (%) / Dyslipidemia, n (%)	36 (84)	17 (85)	0,89
Индекс массы тела, кг/м ² / BMI, kg/m ²	28,7 (26; 33,5)	28,4 (24,7; 31,2)	0,4
Общее время ишемии, мин / Total myocardial ischemic time, min	232 (186; 315)	209 (176,5; 267,5)	0,24
Передний ИМ, n (%) / Anterior MI, n (%)	19 (44)	16 (80)	0,014
Q – ИМ, n (%) / Q – MI, n (%)	33 (77)	20 (100)	0,025
Многососудистое поражение КА, n (%) / Multivessel CAD, n (%)	8 (40)	7 (14)	0,33
<i>Данные общеклинического анализа крови в раннем постинфарктном периоде</i> <i>Routine laboratory findings in the early post-infarction period</i>			
Лейкоциты, (1-е сут) / Leucocytes, (1 st day)	10,5 (8,2; 12,8)	12,5 (9,4; 16)	0,07
Нейтрофилы, % (1-е сут) / Neutrophils, % (1 st day)	64,5 (56,3; 73)	75 (63; 81)	0,009
Моноциты, % (1-е сут) / Monocytes, % (1 st day)	8,2 (6,2; 9,7)	6 (5,3; 8,2)	0,02
Моноциты, % (7-е сут) / Monocytes, % (7 th day)	9,9 (8,3; 12,1)	9,6 (8,4; 10,8)	0,6
Соотношение нейтрофилы/лимфоциты (1-е сут) / Neutrophils/lymphocytes ratio (1 st day)	2,5 (1,7; 3,7)	4 (2,8; 6,4)	0,009
Эритроциты (1-е сут) / Erythrocytes (1 st day)	4,7 (4,4; 5,0)	4,9 (4,7; 5,3)	0,02
Гемоглобин, г/л (1-е сут) / Hemoglobin, g/l (1 st day)	141 (132; 152)	150 (137; 160)	0,05
Креатинин, мкмоль/л / Creatinine, μmol/l (1 st day)	88 (79; 98)	102 (88; 121)	0,01
Креатинин, мкмоль/л / Creatinine, μmol/l (7 th day)	88 (70; 100)	103 (85; 120)	0,01
АЛТ, ед/л (1-е сут) / ALT, u/l (1 st day)	30,5 (19,4; 53,4)	70,1 (38; 101,7)	0,001
АЛТ, ед/л (7-е сут) / ALT, u/l (7 th day)	40,3 (28,6; 62,6)	64,9 (55,1; 84,1)	0,001
АСТ, ед/л (1-е сут) / AST, u/l (1 st day)	52,3 (32; 130,3)	240,5 (72,5; 509,5)	0,001
АСТ, ед/л (7-е сут) / AST, u/l (7 th day)	89 (59; 178)	171 (76,2; 305,4)	0,05
КФК МВ пиковое, ед/л / CK-MV peak, u/l	229 (170,9; 330)	553 (456; 692)	0,01
Тропонин I, нг/мл (1-е сут) / Troponin I, ng/ml (1 st day)	54,1 (18,3; 92,7)	87,7 (56,5; 179,3)	0,004
С-реактивный белок, мг/мл (1-е сут) / C-reactive protein, mg/ml (1 st day)	9,2 (2,9; 12,2)	12 (8; 14,1)	0,04

Примечание: ЛЖР – левожелудочковое ремоделирование, ИМ – инфаркт миокарда, КА – коронарные артерии, АЛТ – аланинаминотрансфераза, АСТ – аспаратаминотрансфераза, КФК МВ – МВ-фракция креатинфосфокиназы.

Note: LVR – left ventricle remodeling, BMI – body mass index, MI – myocardial infarction, ALT – alanine aminotransferase, AST – aspartate aminotransferase, CK-MV – creatine kinase-MV.

При оценке медикаментозной терапии как в раннем, так и отдаленном постинфарктном периоде значимого различия в частоте применения препаратов, оказывающих влияние на процесс ремоделирования сердца, кроме антагонистов минералокортикоидных рецепторов ($p = 0,002$), на амбулаторном этапе не было.

Анализ полученных данных проводили при помощи пакета STATISTICA 10.0. Полученные данные представлены в виде $M \pm SD$, где M – среднее значение, SD – стандартное отклонение и $Me (Q_{25}–Q_{75})$, где Me – медиана, Q_{25} , Q_{75} – верхний и нижний квартили. Проверка нормальности распределения количественных переменных осуществляли с помощью критерия Колмогорова – Смирнова. При отсутствии согласия с нормальным распределением, статистическую значимость различий количественных переменных в независимых группах оценивали с использованием критерия Манна – Уитни, а в случае нормального распределения использовали t -критерий Стьюдента для независимых групп. Категориальные переменные представляли абсолютными и относительными (в %) частотами, статистическую значимость различий между ними оценивали с помощью χ^2 -критерия Пирсона. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$. Степень взаимосвязи между исследуемыми количественными переменными оценивали с помощью коэффициента корреляции Спирмена. Для определения предикторов развития позднего неблагоприятного ЛЖР была построена модель множественной линейной регрессии.

Результаты

Основные клиничко-анамнестические характеристики пациентов и данные рутинных лабораторных исследований представлены в таблице 1. Количество лиц мужского пола, частота передней локализации и Q-образующего ИМ в 1-й группе были значимо больше, чем во 2-й. Достоверной разницы во времени реперфузии симптом-зависимой артерии в группах не выявлено. У пациентов с неблагоприятным ремоделированием маркеры некроза миокарда в 1-е сут ИМ и маркер миокардиального стресса NT-pro-BNP на 1-е и 7-е сут, через 6 и 12 мес. были значимо выше (см. табл. 1, рис. 2).

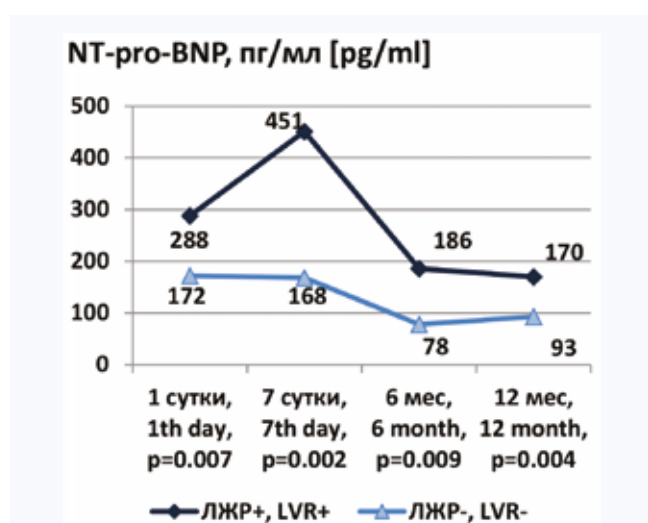


Рис. 2. Динамика NT-pro-BNP в сыворотке крови пациентов в ранние и отдаленные сроки инфаркта миокарда

Fig. 2. NT-pro-BNP dynamics in patients in the early and late post-MI period

В результатах рутинных лабораторных анализов у данной группы пациентов отмечены более высокие уровни гемоглобина, эритроцитов, лейкоцитов, нейтрофильно-лимфоцитарного соотношения и более низкие значения моноцитов в 1-е сут ИМ. При этом высокие показатели эритроцитов выявлены и к годовому визиту. Кроме того, на протяжении всего острого периода ИМ у больных 1-й группы были выше уровни печеночных трансаминаз и креатинина.

Годовой визит прошли 64 пациента (76%), из них ремоделирование по дезадаптивному варианту развилось у 20 больных (31%). Данные основных показателей эхокардиографии, выполненной через 12 мес. после индексного инфаркта миокарда представлены в таблице 2. У пациентов с дезадаптивным ремоделированием сердца были существенно больше индекс массы миокарда, объемные показатели ЛЖ: конечный систолический объем (КСО), КДО и их индексированные значения, хуже систолическая функция ЛЖ в виде низких значений ФВ ЛЖ, глобальной деформации ЛЖ в продольном, радиальном и циркулярном направлениях, а также большего значения индекса нарушения локальной сократимости. При этом достоверной разницы в параметрах насосной функции сердца не выявлено.

Таблица 2. Показатели эхокардиографии в отдаленном постинфарктном периоде

Table 2. Echocardiography parameters in the late post-MI period

Показатели Indicators	Группа с ЛЖР- Group LVR- (n=44)	Группа с ЛЖР+ Group LVR+ (n=20)	p
КДО ЛЖ, мл/ EDV LV, ml	88,4 (73,6; 107)	148,5 (123; 174,5)	< 0,00001
КСО ЛЖ, мл/ ESV LV, ml	31,5 (24,8; 44,5)	80,4 (52,4; 98,3)	< 0,00001
КДО/BSA, мл/м²/ EDV/BSA, ml/m²	47,5 (40; 55)	75 (62,7; 87)	< 0,00001
КСО/BSA, мл/м²/ EDV/BSA, ml/m²	17,5 (12,6; 22,5)	37,4 (29,6; 48,5)	< 0,00001
ФВ ЛЖ, %/ EF LV, %	63 (56,1; 68,3)	46,3 (41,5; 54,6)	< 0,00001
ИНЛС/WMIS GLS, %	1,25 (1,06; 1,43) -17,2 (-18,7; -13,8)	1,87 (1,62; 2,09) -10 (-13,5; -8,3)	< 0,00001 0,00006
GCS, %	-12,4 (-14,7; -10,3)	-10,6 (-12,5; -9)	0,01
GRS, %	29,8 (22,9; 40,6)	24,5 (20,2; 27,7)	0,01
ИММ, г/м²/ MMI, g/m²	93,4 (81,4; 105,9)	103,9 (95,2; 121,3)	0,02
УИ, мл/м²/ SI, ml/m²	33,5 (30; 37,2)	32,5 (29,7; 42,9)	0,8
СИ, л/м²/Cl, l/m²	2,1 (1,9; 2,4)	1,9 (1,7; 2,1)	0,1

Примечание: ЛЖР – левожелудочковое ремоделирование, КДО – конечно-диастолический объем, КСО – конечно-систолический объем, ФВ – фракция выброса, ЛЖ – левый желудочек, BSA – площадь поверхности тела, ИНЛС – индекс нарушения локальной сократимости, ИММ – индекс массы миокарда, GLS – глобальная продольная деформация, GCS – глобальная циркулярная деформация, GRS – глобальная радиальная деформация, УИ – ударный индекс, СИ – сердечный индекс.

Note: LVR – left ventricle remodeling, EDV LV – end diastolic volume, ESV – end systolic volume, LV – left ventricle, BSA – body surface area, WMIS – wall motion systolic index, MMI – myocardial mass index, GLS – global longitudinal strain, GCS – global circular strain, GRS – global radial strain, SI – stroke index, Cl – cardiac index.

У всех пациентов как в раннем, так и в отдаленном периодах ИМ уровни всех исследованных провоспалительных цитокинов находились в пределах референсных значений. У больных с неблагоприятным ремоделированием сердца сывороточные уровни провоспалительного

хемокина GM-CSF на 7-е сут, через 6 и 12 мес., а также цитокина TRAIL на 1-е сут и через 12 мес. были достоверно выше, чем у больных с адаптивным ЛЖР. Напротив, значения хемокинов CCL11 и CCL22 на 1-е, 7-е сут, через 6 мес., а также CCL22 через 12 мес. показали более низкие значения относительно 2-й группы. Кривые изменения средних значений во времени и уровни значимости их различий представлены в виде диаграмм на рисунках 3–6.

При проведении корреляционного анализа исследованные биомаркеры показали статистически значимую умеренной силы взаимосвязь друг с другом: GM-CSF с TRAIL, CCL22, а также CCL11 с CCL22 на 1-е и 7-е сут, 6-й мес. и 12-й мес. болезни. Кроме этого, изученные белки достоверно коррелировали с основными эхокардиографическими параметрами ЛЖ. Результат корреляционного анализа представлен в таблице 3.

GM-CSF, пг/мл [pg/ml]

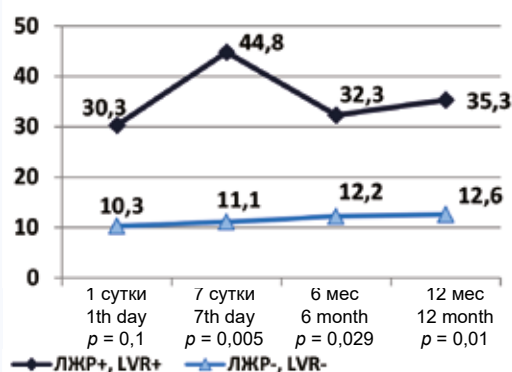


Рис. 3. Динамика GM-CSF в сыворотке крови пациентов в ранние и отдаленные сроки инфаркта миокарда
Fig. 3. GM-CSF dynamics in patients in the early and late post-MI period

TRAIL, пг/мл [pg/ml]

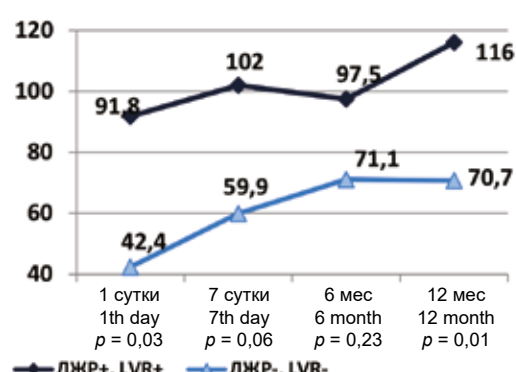


Рис. 4. Динамика TRAIL в сыворотке крови пациентов в ранние и отдаленные сроки инфаркта миокарда
Fig. 4. TRAIL dynamics in patients in the early and late post-MI period

CCL22, пг/мл [pg/ml]

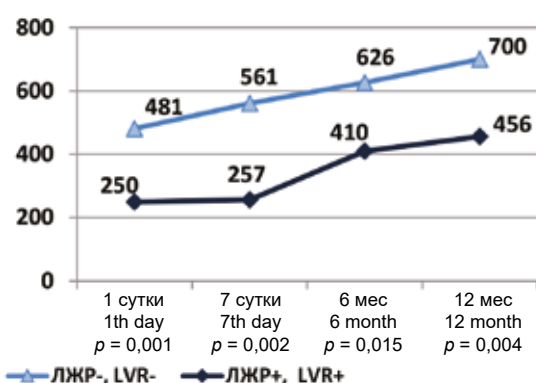


Рис. 5. Динамика CCL22 в сыворотке крови пациентов в ранние и отдаленные сроки инфаркта миокарда
Fig. 5. CCL22 dynamics in patients in the early and late post-MI period

CCL11, пг/мл [pg/ml]

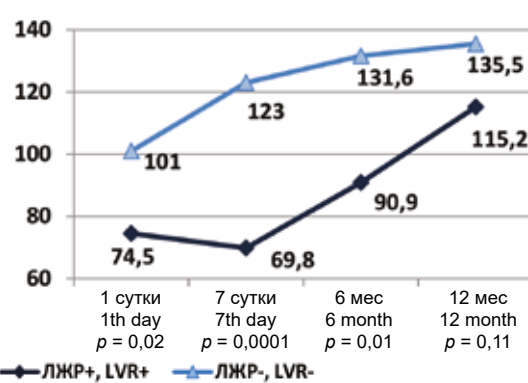


Рис. 6. Динамика CCL11 в сыворотке крови пациентов в ранние и отдаленные сроки инфаркта миокарда
Fig. 6. CCL11 dynamics in patients in the early and late post-MI period

Таблица 3. Корреляционный анализ взаимосвязей сывороточных уровней цитокинов/хемокинов в разные временные точки с основными показателями эхокардиографии на 12-м месяце постинфарктного периода

Table 3. Correlation analysis of serum levels of cytokines/chemokines at different time points and main parameters of echocardiography at the 12th month of the post-MI period

Сывороточные уровни цитокинов/хемокинов в разные временные точки Serum levels of cytokines/chemokines at different time points	КДИ ЛЖ EDV LV	КСИ ЛЖ ESV LV	ФВ ЛЖ EF LV	ГЛС ЛЖ GLS LV
TRAIL 1 сут/1 st day	0,37	0,35	-0,28	0,44
TRAIL 12 мес./12 month	0,13*	0,09*	-0,03*	-0,18*
GM-CSF 1 сут/1 st day	0,35	0,37	-0,32	0,38
GM-CSF 7 сут/7 th day	0,34	0,36	-0,33	0,42
GM-CSF 6 мес./6 month	0,28	0,29	-0,22*	0,30
GM-CSF 12 мес./12 month	0,29	0,27	-0,20	0,36
CCL22 1 сут/1 st day	-0,39	-0,38	0,32	-0,36
CCL22 7 сут/7 th day	-0,42	-0,45	0,43	-0,51
CCL22 6 мес/6 month	-0,33	-0,39	0,42	-0,46

Примечание: * – статистически незначимое значение, КДИ – конечно-диастолический индекс, КСИ – конечно-систолический индекс, ФВ – фракция выброса, ЛЖ – левый желудочек, TRAIL – лиганд, индуцирующий апоптоз, GM-CSF – гранулоцитарно-макрофагальный фактор роста, CCL11 – хемотаксический белок эозинофилов, CCL22 – хемокин макрофагов.

Note: * – statistically insignificant, EDV – end diastolic volume, ESV – end systolic volume, EF – ejection fraction, LV – left ventricle, GLS – global longitudinal strain, TRAIL – TNF related apoptosis-inducing ligand, GM-CSF – granulocyte-macrophage colony-stimulating factor, CCL11 – C-C motif chemokine ligand, eosinophil chemotactic protein, CCL22 – C-C motif chemokine ligand, macrophage chemokine.

С целью выявления наиболее значимых предикторов неблагоприятного ремоделирования в отдаленном постинфарктном периоде проведен множественный регрессионный анализ с пошаговым включением показателей уровня хемокинов, TRAIL, NT-pro-BNP в раннем постинфарктном периоде, пикового значения тропонина I и возраста пациентов. Полученная модель показала связь дилатации полости ЛЖ через год после первичного ИМ-пСТ с уровнем GM-CSF ($p = 0,004$), NT-pro-BNP ($p = 0,009$) на 7-е сут ИМ и возрастом ($p = 0,005$). Результаты регрессионного анализа представлены в таблице 4.

Таблица 4. Модель множественного регрессионного анализа с включением показателей хемокинов, TRAIL, NT-pro-BNP в раннем постинфарктном периоде, тропонина и возраста больных

Table 4. Model of multiple regression analysis with the inclusion of chemokines, TRAIL, NT-pro-BNP in the early post-MI period, troponin and age of patients

Показатели Indicators	β	T	p
GM-CSF 1-е сут/1 st day	-0,3	1,7	0,09
GM-CSF 7-е сут/7 th day	-0,53	-3,1	0,004
CCL22 1-е сут/1 st day	-0,1	-0,52	0,6
CCL22 7-е сут/7 th day	-0,09	-0,43	0,6
TRAIL 1-е сут/1 st day	-0,1	-0,79	0,4
NT-pro-BNP 1-е сут/1 st day	0,19	1,06	0,3
NT-pro-BNP 7-е сут/7 th day	0,57	2,8	0,009
Тропонин I пиковое/Troponin I peak, ng/ml	0,01	0,1	0,9
Возраст/Age	-0,44	-3	0,005

Обсуждение

Исследуемые группы по среднему возрасту и основным факторам риска сердечно-сосудистых заболеваний были сопоставимы, кроме гендерного соотношения в виде преобладания лиц мужского пола в группе дезадаптивного ЛЖР. Позднее постинфарктное ремоделирование сердца по дезадаптивному типу было ассоциировано с большим объемом ишемического повреждения миокарда и характеризовалось существенно высокими цифрами тропонина I, MB КФК, NT-pro-BNP в 1-е сут ИМ и более выраженной системной воспалительной реакцией организма, что проявлялось лейкоцитозом, нейтрофилизмом, повышением С-реактивного белка и нейтрофильно-лимфоцитарного соотношения. Связь перечисленных маркеров с неблагоприятным постинфарктным ремоделированием сердца ранее доказана результатами многих исследований [15]. Кроме этого, в течение первых 7 сут болезни у больных с патологическим ремоделированием сердца имела место более выраженная дисфункция внутренних органов, в частности, печени и почек, проявляющаяся значимо высокими цифрами печеночных трансаминаз и креатинина сыворотки. Последнее, вероятно, объясняется преобладанием у данной когорты больных более выраженных структурно-функциональных нарушений сердца с изменением внутрисердечной и системной гемодинамики с развитием ишемии внутренних органов.

В целях оценки цитокинового профиля у пациентов с ИМпСТ были выбраны и проанализированы сывороточные уровни следующих биомаркеров: GM-CSF, TRAIL, CCL22 и CCL11, место которых в патофизиологии постинфарктного ремоделирования сердца полностью не раскрыто. Изучение роли GM-CSF при ИМ и дезадаптивном ремоделировании сердца проводилось преимуще-

ственно в эксперименте на модели животных. GM-CSF – провоспалительный цитокин, участвующий во многих клеточных процессах, основными из которых является активация и пролиферация миелоидных клеток, дифференцировка моноцитов в макрофаги и их поляризация по M1-фенотипу [10, 11]. При этом активированные GM-CSF макрофаги являются источником синтеза TNF α , IL-1, IL-1 β , IL-23 и IL-12 [16].

Подобная нашим результатам связь данного провоспалительного цитокина со структурными изменениями сердца показана в работах зарубежных исследователей. Так, A. Anzai и соавт. (2017) на крысиной модели выявили ассоциацию GM-CSF с ухудшением процессов постишемической регенерации миокарда, дилатацией камер сердца и систолической дисфункцией ЛЖ вследствие увеличения макрофагальной инфильтрации в участке некроза [10]. Другими исследователями показано улучшение функции сердца в результате введения антител к GM-CSF и снижения количества активированных тканевых макрофагов [11]. На сегодняшний день данный биомаркер является одним из центральных цитокинов при COVID-19 и изучается в качестве потенциальной терапевтической мишени при данном заболевании в исследовании MASHCOVID-19 [16]. Последнее подтверждает мощные провоспалительные свойства GM-CSF.

Одним из недостаточно изученных маркеров при постишемическом ремоделировании сердца является представитель семейства фактора некроза опухоли – TRAIL. Связывание TRAIL с соответствующими рецепторами *in vitro* инициирует внутриклеточный сигнальный каскад каспазы-8, что запускает терминальную фазу апоптоза [8]. По последним данным на модели животных также показано как прямое повреждающее действие TRAIL на кардиомиоциты, так и опосредованное, через активацию рекрутирования лейкоцитов, миграции макрофагов, экспрессии и секреции провоспалительных цитокинов при реперфузионно-ишемическом повреждении миокарда и усиление интенсивности асептического воспаления в инфарцированном участке миокарда [9].

В нашей работе у пациентов с дезадаптивным ремоделированием сердца содержание TRAIL в сыворотке крови в течение первых 7 сут и через год было значимо выше по сравнению с больными с адаптивным ремоделированием ЛЖ. Была выявлена положительная корреляция TRAIL на 1-е сут ИМ с объемными параметрами, ФВ ЛЖ и глобальной деформацией миокарда в продольном направлении через год после индексного события. Однако в результатах ранее проведенных исследований демонстрируются данные, где показано, что, напротив, низкая концентрация TRAIL в сыворотке крови является предиктором неблагоприятного прогноза у лиц пожилого возраста с сердечно-сосудистыми заболеваниями [17], острым коронарным синдромом [8] и СН [18].

Некоторые авторы объясняют низкие значения TRAIL в крови у пациентов с более благоприятным течением болезни после перенесенного ИМ возможным протективным действием данного цитокина на ткань сердца. Однако последнее противоречит повреждающему и проапоптотическому механизму действия цитокина в отношении клеток и тканей. Связь высокого уровня TRAIL и большего конечно-диастолического размера, низкой ФВ ЛЖ описывается у пациентов с неишемической кардиомиопатией [19]. Также в недавно опубликованной работе Y. Wang

и соавт. (2020) выявлена ассоциация TRAIL с патологическим постинфарктным ремоделированием сердца на модели животных. Блокирование TRAIL предотвращало гибель кардиомиоцитов и воспаление, тем самым приводило к уменьшению зоны инфаркта [9].

В периферической крови концентрации CCL11 и CCL22 у пациентов с дезадаптивным ремоделированием сердца в раннем и отдаленном постинфарктном периодах были статистически значимо ниже. При этом достоверность разницы в уровне CCL22 наблюдалась и на 12-й мес. ИМ. Корреляция со структурно-функциональными параметрами ЛЖ как в раннем, так и в отдаленном периодах ИМ получена только с CCL22. Данный белок синтезируется преимущественно моноцитарными M2-макрофагами, способствует миграции и рекрутированию моноцитов в зону воспаления. Также описано, что GM-CSF является ключевым индуктором синтеза CCL22 [20]. В исследованиях высокие сывороточные уровни CCL22 были выявлены у пациентов с прогрессирующим течением коронарной болезни сердца и у больных, имеющих факторы риска, ассоциированные с коронарной болезнью сердца: дислипидемию и ожирение [21]. В работе F. Noori и соавт. (2018) предполагается возможная связь полиморфизма генов CCL22 с увеличением риска ИМ [22]. Исследований, затрагивающих взаимосвязь CCL22 с ремоделированием ЛЖ, не найдено.

CCL11 секретируется в ответ на действие TNF α и IL-1 β и, взаимодействуя с соответствующими рецепторами CCL11, стимулирует миграцию эозинофилов, Th2-клеток, нейтрофилов и макрофагов. Связь хемокина CCL11 установлена с такими клиническими состояниями, как бронхиальная астма, нейродегенеративные заболевания, онкологические и аутоиммунные заболевания [20].

Влияние CCL11 на течение ИМ на сегодняшний день изучено недостаточно, а исследования при патологическом ремоделировании сердца вообще отсутствуют. В нашем исследовании у пациентов с дезадаптивным ремоделированием в раннем постинфарктном периоде и на 6-й мес. визита уровень CCL11 был достоверно ниже. При этом с 1-х по 7-е сут ИМ происходило снижение содержания CCL11, а затем постепенный рост его сывороточной концентрации к 6-му и 12-му мес. ИМ. При анализе литературы удалось найти лишь одну работу, в которой оценивается связь CCL11 с течением ИМ, осложненным кардиогенным шоком. Тем не менее, в исследовании показана подобная динамика изменения уровня CCL11 в раннем постинфарктном периоде [23].

Связь CCL11 с ССЗ также продемонстрирована у пациентов с ишемическим инсультом, где более низкое

значение CCL11 обладало прогностическим значением более тяжелого течения инсульта и грубых функциональных нарушений в отдаленном периоде [24]. Снижение количества уровня CCL11 в периферической крови в 1-е сут ИМ может быть обусловлено мобилизацией хемокина из периферического русла в зону некроза. В последнее время предметом научного интереса являются эозинофилы при постинфарктном воспалении и репарации. В нескольких работах выявлена ассоциация низких значений эозинофилов в крови в 1-е сут ИМ с неблагоприятными исходами [25]. Иными словами, учитывая то, что CCL11 является основным хемоаттрактантом, участвующим в регуляции мобилизации и транспорта эозинофилов, его связь с процессами заживления ИМ может иметь большое значение.

Таким образом, принимая во внимание основные механизмы действия изученных биомаркеров, результаты настоящей работы не только подтверждают ключевое значение клеток гранулоцитарно-макрофагального ряда при постинфарктном воспалении миокарда, но и косвенно свидетельствуют о важной роли клеток микроокружения макрофагов, которые способствуют изменению их фенотипа и характера воспалительной реакции.

Учитывая, что GM-CSF оказался единственным цитокином в нашем исследовании, для которого была продемонстрирована взаимосвязь с дилатацией ЛЖ к 12-му мес. ИМ, его можно рассматривать как потенциальную терапевтическую мишень для предотвращения неблагоприятного постинфарктного ремоделирования миокарда. Однако следует проявлять осторожность в связи с важной ролью GM-CSF в поддержании мукозального иммунитета и возможностью тяжелых инфекционных осложнений, ассоциированных с его блокадой [26]. Противоречивые результаты исследований, в частности по цитокину TRAIL, свидетельствуют о необходимости дальнейшего изучения молекулярно-клеточного аспекта постинфарктного ремоделирования сердца.

Выводы

У больных с поздним дезадаптивным постинфарктным ЛЖР, наряду с высокими значениями кардиоспецифических ферментов, на протяжении всего периода наблюдения выявлены высокие уровни GM-CSF, TRAIL и низкие значения CCL11, CCL22.

В условиях множественного регрессионного анализа GM-CSF показал себя единственным воспалительным биомаркером, связанным с патологическим ремоделированием сердца, наряду с такими известными факторами, как уровень NT-pro-BNP и возраст.

Литература / References

1. Szummer K., Wallentin L., Lindhagen L., Alfredsson J., Erlinge D., Held C. et al. Improved outcomes in patients with ST-elevation myocardial infarction during the last 20 years are related to implementation of evidence-based treatments: experiences from the SWEDEHEART registry 1995–2014. *Eur. Heart J.* 2017;38(41):3056–3065. DOI: 10.1093/eurheartj/ehx515.
2. Westman P.C., Lipinski M.J., Luger D., Waksman R., Bonow R.O., Wu E. et al. Inflammation as a driver of adverse left ventricular remodeling after acute myocardial infarction. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2016;67(17):2050–2060. DOI: 10.1016/j.jacc.2016.01.073.
3. Рябов В.В., Гомбожапова А.Э., Роговская Ю.В., Ребенкова М.С., Алексеева Я.В., Кжишкова Ю.Г. Воспаление как универсальное патогенетическое звено повреждения, репарации и регенерации

при остром коронарном синдроме. От эксперимента к клинике. *Кардиология.* 2019;59(8S):15–23.

[Ryabov V.V., Gombozhapova A.E., Rogovskaya Yu.V., Rebenkova M.S., Alekseeva Yu.V., Kzhyshkowska Yu.G. Inflammation as universal pathogenetic link between injury, repair and regeneration, in acute coronary syndrome. From experiment to clinic. *Kardiologija.* 2019;59(8S):15–23. (In Russ.). DOI: 10.18087/cardio.2668.

4. Алексеева Я.В., Вышлов Е.В., Павлюкова Е.Н., Усов В.Ю., Марков В.А., Рябов В.В. Влияние разных фенотипов микрососудистого повреждения миокарда на сократительную функцию левого желудочка у пациентов с инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST. *Кардиология.* 2021;61(5):23–31.

[Alekseeva Ya.V., Vyshlov E.V., Pavlyukova E.N., Ussov V.Yu., Markov V.A., Ryabov V.V. Impact of microvascular injury various types on function of left ventricular in patients with primary myocardial infarction

- with ST-segment elevation. *Kardiologiya*. 2021;61(5):23–31. (In Russ.). DOI: 10.18087/cardio.2021.5.n1500.
5. Kologrivova I., Shtatolkin M., Suslova T., Ryabov V. Cells of the Immune System in Cardiac Remodeling: Main players in resolution of inflammation and repair after myocardial infarction. *Front. Immunol.* 2021;12:664457. DOI: 10.3389/fimmu.2021.664457.
 6. Ong S.-B., Hernandez-Resendiz S., Crespo-Avilan G.E., Mukhametshina R.T., Kwek X.Y., Cabrera-Fuentes H.A. et al. Inflammation following acute myocardial infarction: Multiple players, dynamic roles, and novel therapeutic opportunities. *Pharmacol. Ther.* 2018;186:73–87. DOI: 10.1016/j.pharmthera.2018.01.001.
 7. Huang S., Frangogiannis N.G. Anti-inflammatory therapies in myocardial infarction: failures, hopes and challenges. *Br. J. Pharmacol.* 2018;175(9):1377–1400. DOI: 10.1111/bph.14155.
 8. Osmachnik P., Teringova E., Tousek P., Paulu P., Widimsky P. Prognostic value of TNF-related apoptosis inducing ligand (TRAIL) in acute coronary syndrome patients. *PLoS One*. 2013;8(2):e53860. DOI: 10.1371/journal.pone.0053860.
 9. Wang Y., Zhang H., Wang Z., Wei Y., Wang M., Liu M. et al. Blocking the death checkpoint protein TRAIL improves cardiac function after myocardial infarction in monkeys, pigs, and rats. *Sci. Transl. Med.* 2020;12(540):eaaw3172. DOI: 10.1126/scitranslmed.aaw3172.
 10. Anzai A., Choi J.L., He Sh., Fenn A.M., Nairz M., Rattik S. et al. The infarcted myocardium solicits GM-CSF for the detrimental oversupply of inflammatory leukocytes. *J. Exp. Med.* 2017;214(11):3293–3310. DOI: 10.1084/jem.20170689.
 11. Kellar R.S., Lancaster J.J., Thai H.M., Juneman E., Johnson N.M., Byrne H.G. et al. Antibody to granulocyte macrophage colony-stimulating factor reduces the number of activated tissue macrophages and improves left ventricular function after myocardial infarction in a rat coronary artery ligation model. *J. Cardiovasc. Pharmacol.* 2011;57(5):568–574. DOI: 10.1097/FJC.0b013e318213258b.
 12. Гусакова А.М., Суслова Т.Е., Рябов В.В., Керчева М.А. Использование мультиплексного анализа на платформе Luminex в комплексной оценке динамики сердечно-сосудистых биомаркеров у пациентов с острым инфарктом миокарда. *Клиническая лабораторная диагностика*. 2019;64(9):525–529. [Gusakova A.M., Suslova T.E., Ryabov V.V., Kercheva M.A. Multiplex analysis on the luminex platform in complex estimation of cardiovascular biomarker dynamics in patients with acute myocardial infarction. *Klinicheskaya Laboratornaya Diagnostika*. 2019;64(9):525–529. (In Russ.).] DOI: 10.18821/0869-2084-2019-64-9-525-529.
 13. Thygesen K., Alpert J.S., Jaffe A.S., Chaitman B.R., Bax J.J., Morrow D.A. et al. Fourth universal definition of myocardial infarction (2018). *Eur. Heart J.* 2019;40(3):237–269. DOI: 10.1093/eurheartj/ehy462.
 14. Reindl M., Reinstadler S.J., Tiller C., Feistritz H.J., Kofler M., Brix A. et al. Prognosis-based definition of left ventricular remodeling after ST-elevation myocardial infarction. *Eur. Radiol.* 2019;29(5):2330–2339. DOI: 10.1007/s00330-018-5875-3.
 15. Berezin A.E., Berezin A.A. Adverse cardiac remodeling after acute myocardial infarction: old and new biomarkers. *Dis. Markers*. 2020;1215802. DOI: 10.1155/2020/1215802.
 16. Cremer P., Abbate A., Hudock K., McWilliams C., Mehta J., Chang S.Y. et al. Mavrilimumab in patients with severe COVID-19 pneumonia and systemic hyper inflammation (MASH-COVID): an investigator initiated, multicentre, double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Lancet Rheumatol.* 2021;3(6):e410–e418. DOI: 10.1016/S2665-9913(21)00070-9.
 17. Volpato S., Ferrucci L., Secchiero P., Corallini F., Zuliani G., Fellin R. et al. Association of tumor necrosis factor-related apoptosis-inducing ligand with total and cardiovascular mortality in older adults. *Atherosclerosis*. 2011;215(2):452–458. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2010.11.004.
 18. Richter B., Koller L., Hohensinner P.J., Zorn G., Brekelo M., Berger R. et al. A multi-biomarker risk score improves prediction of long-term mortality in patients with advanced heart failure. *Int. J. Cardiol.* 2013;168(2):1251–1257. DOI: 10.1016/j.ijcard.2012.11.052.
 19. Lula J.F., Rocha M.O., Nunes M. do C., Ribeiro A.L., Teixeira M.M., Bahia M.T. et al. Plasma concentrations of tumor necrosis factor- α , tumor necrosis factor-related apoptosis-inducing ligand, and Fas Ligand/CD95L in patients with Chagas cardiomyopathy correlate with left ventricular dysfunction. *Eur. J. Heart Fail.* 2009;11(9):825–831. DOI: 10.1093/eurjhf/hfp105.
 20. Piseddu I., Rohrer N., Knott M.M.L., Moder S., Eiber S., Schnell K. et al. Constitutive expression of CCL22 is mediated by T cell-derived GM-CSF. *J. Immunol.* 2020;205(8):2056–2065. DOI: 10.4049/jimmunol.2000004.
 21. Safa A., Rashidinejad H.R., Khalili M., Dabiri S., Nemati M., Mohammadi M.M. et al. Higher circulating levels of chemokines CXCL10, CCL20 and CCL22 in patients with ischemic heart disease. *Cytokine*. 2016;83:147–157. DOI: 10.1016/j.cyt.2016.04.006.
 22. Noori F., Naeimi S., Zibaenezhad M.J., Gharemirshamlu F.R. CCL22 and CCR4 gene polymorphisms in myocardial infarction: risk assessment of rs4359426 and rs2228428 in Iranian Population. *Clin. Lab.* 2018;64(6):907–913. DOI: 10.7754/Clin.Lab.2018.171106.
 23. Cuinet J., Garbagnati A., Rusca M., Yerly P., Schneider A.G., Kirsch M. et al. Cardiogenic shock elicits acute inflammation, delayed eosinophilia, and depletion of immune cells in most severe cases. *Sci. Rep.* 2020;10(1):7639. DOI: 10.1038/s41598-020-64702-0.
 24. Roy-O'Reilly M., Ritzel R.M., Conway S.E., Staff I., Fortunato G., McCullough L.D. CCL11 (Eotaxin-1) levels predict long-term functional outcomes in patients following ischemic stroke. *Transl. Stroke Res.* 2017;8(6):578–584. DOI: 10.1007/s12975-017-0545-3.
 25. Toor I.S., Rückerl D., Mair I., Ainsworth R., Meloni M., Spiroski A.M. et al. Eosinophil deficiency promotes aberrant repair and adverse remodeling following acute myocardial infarction. *JACC Basic Transl. Sci.* 2020;5(7):665–681. DOI: 10.1016/j.jacbs.2020.05.005.
 26. Mindur J.E., Swirski F.K. Growth factors as immunotherapeutic targets in cardiovascular disease. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2019;39(7):1275–1287. DOI: 10.1161/ATVBAHA.119.311994.

Информация о вкладе авторов

Николаева А.М. – сбор данных, подготовка базы данных, статистическая обработка, написание текста статьи.

Кологривова И.В. – исследование уровня биомаркеров методом мультиплексного анализа, редактирование текста.

Рябова Т.Р. – эхокардиографическое исследование, редактирование текста.

Рябов В.В. – формирование концепции исследования, редактирование текста.

Суслова Т.Е. – формирование концепции исследования.

Information on author contributions

Antonina M. Nikolaeva – data collection, database analysis, statistical processing of data, and writing the manuscript.

Irina V. Kologrivova – measuring of the level of biomarkers by the method of multiplex analysis, manuscript editing.

Tamara R. Ryabova – echocardiography and manuscript editing.

Vyacheslav V. Ryabov – supervision, development of study concept and manuscript editing.

Tatiana E. Suslova – development of study concept.

Сведения об авторах

Николаева Антонина Михайловна, аспирант, отделение неотложной кардиологии, Научно-исследовательский институт кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук. ORCID 0000-0002-1632-6342.

E-mail: tonya_nikolaeva93@mail.ru.

Кологривова Ирина Вячеславовна, канд. мед. наук, научный сотрудник, отделение функциональной и лабораторной диагностики, Науч-

Information about the authors

Antonina M. Nikolaeva, Graduate Student, Department of Emergency Cardiology, Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences, Tomsk, Russia. ORCID 0000-0002-1632-6342.

E-mail: tonya_nikolaeva93@mail.ru.

Irina V. Kologrivova, Cand.Sci. (Med.), Research Scientist, Department of Functional and Laboratory Diagnostics, Cardiology Research Institute,

но-исследовательский институт кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук. ORCID 0000-0003-4537-0008.

E-mail: ikologrivova@gmail.ru.

Рябова Тамара Ростиславовна, канд. мед. наук, старший научный сотрудник, лаборатория ультразвуковой и функциональной диагностики, Научно-исследовательский институт кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук. ORCID 0000-0001-8573-5695.

E-mail: rtrtom@mail.ru.

Рябов Вячеслав Валерьевич, д-р мед. наук, доцент, заместитель директора по научной и лечебной работе, исполняющий обязанности заведующего отделением неотложной кардиологии, Научно-исследовательский институт кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук; заведующий кафедрой кардиологии; заведующий кафедрой кардиологии, Сибирский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации. ORCID 0000-0002-4358-7329.

E-mail: rvvt@cardio-tomsk.ru.

Суслова Татьяна Евгеньевна, канд. мед. наук, ведущий научный сотрудник, заведующий отделением функциональной и лабораторной диагностики, Научно-исследовательский институт кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук. ORCID 0000-0001-9645-6720.

E-mail: tes@cardio-tomsk.ru.

 **Николаева Антонина Михайловна**, e-mail: tonya_nikolaeva93@mail.ru.

Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences, Tomsk, Russia. ORCID 0000-0003-4537-0008.

E-mail: ikologrivova@gmail.ru.

Tamara R. Ryabova, Cand.Sci. (Med.), Senior Research Scientist, Department of Functional Diagnostics and Ultrasound, Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences, Tomsk, Russia. ORCID 0000-0001-8573-5695.

E-mail: rtrtom@mail.ru.

Vyacheslav V. Ryabov, Dr. Sci. (Med.), Leading Research Scientist, Head of the Department of Emergency Cardiology, Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences, Tomsk, Russia. ORCID 0000-0002-4358-7329.

E-mail: rvvt@cardio-tomsk.ru.

Tatiana E. Suslova, Cand. Sci. (Med.), Leading Research Scientist, Head of the Department of Functional and Laboratory Diagnostics, Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences, Tomsk, Russia. ORCID 0000-0001-9645-6720.

E-mail: tes@cardio-tomsk.ru.

 **Antonina M. Nikolaeva**, e-mail: tonya_nikolaeva93@mail.ru.

Received September 16, 2022

Поступила 16.09.2022

<https://doi.org/10.29001/2073-8552-2023-38-2-114-121>
УДК 616.132.2-004.6:577.17

Цитокиновый статус у больных с обструктивным коронарным атеросклерозом

О.В. Атамась^{1, 2}, М.В. Антонюк¹

¹ Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания (Владивостокский филиал), Научно-исследовательский институт медицинской климатологии и восстановительного лечения, 690105, Российская Федерация, Владивосток, ул. Русская, 73г

² Дальневосточный федеральный университет, Медицинский центр, 690922, Российская Федерация, Владивосток, о-в Русский, пос. Аякс, 10, корп. 25

Аннотация

Обоснование. Исследования роли цитокинов в патогенезе ишемической болезни сердца (ИБС) сохраняют свою актуальность. Выраженный цитокиновый дисбаланс наблюдается у больных с острым коронарным синдромом. При стабильной стенокардии данные о содержании цитокинов противоречивы. Вопрос о взаимосвязи цитокинов с тяжестью коронарного атеросклероза остается открытым.

Цель: исследовать уровни про- и противовоспалительных цитокинов в сыворотке крови больных стабильной ИБС и установить их связь со степенью атеросклеротического поражения коронарных артерий (КА).

Материал и методы. Обследованы 70 больных ИБС, которым в плановом порядке проведена коронарная ангиография (КАГ). Количественная оценка атеросклероза определена с помощью шкалы Gensini (GS). Сформированы группы с умеренным (GS = 8–37 баллов) и тяжелым поражением сосудов (GS ≥ 38). Контрольная группа – 24 здоровых добровольца. В сыворотке крови определяли содержание ИЛ-2, ИЛ-4, ИЛ-6, ИЛ-10, ФНО-α. Статистическая обработка проводилась с помощью программы SPSS STATISTICA 26.0.

Результаты. У больных с обструктивным атеросклерозом выявлено повышенное содержание ФНО-α ($p < 0,001$), пониженное ИЛ-4 ($p < 0,001$). У пациентов с тяжелым поражением был снижен ИЛ-2 ($p = 0,002$), увеличивался ИЛ-6 и нарастал провоспалительный потенциал крови, о чем свидетельствовало соотношение ИЛ-6/ИЛ-10. Логистический регрессионный анализ показал, что предиктором тяжелого атеросклероза является ИЛ-6 (ОШ = 3,836; 95% ДИ 1,8 – 8,177, $p < 0,001$). Согласно ROC анализу, чувствительность и специфичность показателя ИЛ-6 в диагностике тяжелого атеросклероза достигла 75,0 и 70,0% соответственно.

Заключение. Для стабильного течения ИБС характерно повышение уровня провоспалительных цитокинов ФНО-α, ИЛ-6, понижение регуляторного ИЛ-2 и противовоспалительного ИЛ-4. С прогрессированием атеросклеротического поражения КА цитокиновый дисбаланс увеличивается. При тяжелом поражении КА увеличивается секреция ИЛ-6 и нарастает провоспалительный потенциал крови. Показано, что с повышением уровня ИЛ-6 шансы выявления тяжелого обструктивного коронарного атеросклероза увеличиваются в 3,5 раза.

Ключевые слова:	цитокины, атеросклероз, коронароангиография, шкала Gensini.
Конфликт интересов:	авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
Прозрачность финансовой деятельности:	никто из авторов не имеет финансовой заинтересованности в представленных материалах или методах.
Соответствие принципам этики:	информированное согласие получено от каждого пациента. Исследование одобрено этическим комитетом НИИ медицинской климатологии и восстановительного лечения (протокол № 10 от 28.12.2020 г.).
Для цитирования:	Атамась О.В., Антонюк М.В. Цитокиновый статус у больных с обструктивным коронарным атеросклерозом. <i>Сибирский журнал клинической и экспериментальной медицины</i> . 2023;38(2):114–121. https://doi.org/10.29001/2073-8552-2023-38-2-114-121 .

Cytokine profile in patients with obstructive coronary artery disease

Olga V. Atamas^{1, 2}, Marina V. Antonyuk¹

¹ Vladivostok Branch of Far Eastern Scientific Center of Physiology and Pathology of Respiration, Institute of Medical Climatology and Rehabilitative Treatment,
73 G, Russkaya str., Vladivostok, 690105, Russian Federation

² Far Eastern Federal University, Medical Center,
10, Ajax Bay, Building 25, Russky Island, Vladivostok, 690922, Russian Federation

Abstract

Background. Studies of the role of cytokines in the pathogenesis of coronary artery disease (CAD) are quite relevant. Significant cytokine imbalance is mostly observed in patients with acute coronary syndrome. However, there are limited reports of serum cytokine levels in patients with chronic stable CAD. The problem of relationship between cytokines to the severity of coronary atherosclerosis is still urgent.

Aim: To investigate the relationship between serum levels of cytokines and the severity of CAD.

Material and Methods. Serum levels of IL-2, IL-4, IL-6, IL-10, TNF- α was analyzed in 24 healthy control patients and 70 patients with stable CAD who underwent coronary angiography. Coronary atherosclerosis was assessed with Gensini scoring system. Depending on the median of GS (38.0), the patients were divided into moderate CAD group (GS = 8–37) and severe CAD group (GS $\geq$ 38). The data were analyzed using Statistical Package for the Social Sciences (SPSS) software 26.0.

Results. Patients with obstructive CAD presented higher TNF- α levels and lower IL-4. Patients with severe CAD increased IL-6 and reduced IL-2 levels. Logistic regression analysis showed that the IL-6 was independently related to the presence of obstructive CAD (OR = 3.836; 95% CI= 1.8–8.177). ROC analysis of the IL-6 logistic regression model showed that a cut-off of 5.19 pg/mL had 75.0 % sensitivity and 70.0 % specificity to predict severe atherosclerosis.

Conclusion. Pro-inflammatory TNF- α and IL-6 cytokines increased, while regulatory IL-2 and anti-inflammatory IL-4 decreased in patients with stable CAD. Cytokine imbalance contributes to CAD progression. Elevated IL-6 levels and the pro-inflammatory potential of the blood increases in case of severe coronary atherosclerosis. It has been shown that with an increase in IL-6 levels, the odds of detecting severe CAD increases 3.5-folds.

Keywords:	cytokines, coronary artery disease, coronarography, Gensini score.
Conflict of interest:	the authors do not declare a conflict of interest.
Financial disclosure:	no author has a financial or property interest in any material or method mentioned.
Adherence to ethical standards:	informed consent was obtained from all patients. The study was approved by the Ethics Committee of Institute of Medical Climatology and Rehabilitative Treatment (protocol No. 10 from 28.12.2020).
For citation:	Atamas O.V., Antonyuk M.V. Cytokine profile in patients with obstructive coronary artery disease. <i>The Siberian Journal of Clinical and Experimental Medicine</i> . 2023;38(2):114–121. https://doi.org/10.29001/2073-8552-2023-38-2-114-121 .

Введение

Воспаление играет ключевую роль в возникновении и прогрессировании атеросклероза, на долю которого приходится подавляющее большинство сердечно-сосудистых событий. Теория воспаления в патогенезе атеросклероза была предложена еще в середине XIX столетия немецким ученым-патологом Рудольфом Вирховым. Он рассматривал воспаление как процесс, провоцирующий изменения в сосудистой стенке и являющийся первопричиной развития атеросклероза [1]. В течение 150 лет воспалительная теория вызвала немало научных дискуссий. И только за последнее десятилетие три крупных исследования CANTOS (2017 г.), COLCOT (2019 г.), LoDoCo2 (2020 г.) подтвердили теорию воспаления, сообщив о существенном снижении сердечно-сосудистых событий у больных ишемической болезнью

сердца (ИБС), принимавших противовоспалительное лечение [2–4].

Роль иммунной системы в патофизиологии атеросклероза многогранна и регулируется врожденными и адаптивными компонентами. В воспалительном процессе участвуют множество типов клеток, включая макрофаги, Т- и В-лимфоциты на различных стадиях воспаления, активации, апоптоза и некроза. Одной из общих черт между этими типами клеток является то, что они активируются и взаимодействуют друг с другом паракринным способом через сложную сеть цитокинов. Некоторые провоспалительные цитокины, включая интерлейкин-1 (ИЛ-1), ИЛ-6, ИЛ-8, фактор некроза опухоли – альфа (ФНО- α), а также противовоспалительные цитокины ИЛ-4 и ИЛ-10, были идентифицированы как часть воспалительного процесса при атеросклерозе [5]. Цитокины сопровождают атерогенез на всех его стадиях, указывая на их важную роль в

патогенезе заболевания. Поддержание иммунного гомеостаза определяется их сбалансированным действием, а нарушение баланса приводит к запуску механизма хронического воспаления.

В настоящее время имеется множество работ, посвященных исследованию сывороточных уровней цитокинов при ИБС. Их дисбаланс чаще наблюдается у больных с острым коронарным синдромом (ОКС). Так, по данным литературы, при ОКС определяется повышенный уровень ИЛ-6, ФНО- α и пониженный ИЛ-2 [6]. Тем не менее у больных стабильной стенокардией при хроническом течении заболевания роль отдельных цитокинов и их соотношение до сих пор остаются противоречивыми. Согласно некоторым исследованиям, на начальном этапе развития атеросклероза отмечаются повышенные уровни провоспалительных ИЛ-1, ИЛ-8, ФНО- α и сниженные уровни противовоспалительного ИЛ-4 в сыворотке крови [7]. В некоторых исследованиях показано, что сывороточные уровни ИЛ-6, ИЛ-8, ФНО- α не связаны с атеросклерозом и стабильной стенокардией [8]. Несмотря на большое количество исследований, вопрос о роли цитокинов в иммунном патогенезе стабильной стенокардии остается открытым.

Цель: исследовать уровни про- и противовоспалительных цитокинов в сыворотке крови больных стабильной ИБС, установить их связь со степенью атеросклеротического поражения коронарных артерий (КА).

Материал и методы

Работа выполнена в дизайне проспективного сравнительного исследования в период с января по ноябрь 2021 г. на базе Медицинского центра Дальневосточного федерального университета (г. Владивосток). В исследование включены 70 пациентов с документированной стабильной ИБС, которым в плановом порядке была проведена диагностическая коронарная ангиография (КАГ). Среди обследованных – 44 мужчины и 26 женщин, средний возраст составил 61,0 (57,0; 64,25) лет. Длительность заболевания ИБС – от 3 мес. до 11 лет. В группу контроля включены 24 клинически здоровых добровольца, среди которых 13 мужчин и 11 женщин, средний возраст – 58,5 (53,75; 61,0) лет. Группы были сопоставимы по возрасту и полу. Характеристика обследованных представлена в таблице 1.

Таблица 1. Клиническая и лабораторная характеристика пациентов, $Me (Q_1; Q_3), n (\%)$

Table 1. The clinical and laboratory data of studied groups, $Me (Q_1; Q_3), n (\%)$

Показатели Data	Основная группа (n = 70) Study group (n = 70)	Контрольная группа (n = 24) Control group (n = 24)	p
Муж. пол, n (%) Male, n (%)	44 (62,9)	13 (54,2)	0,09
Возраст, лет Age, years	61,0 (57,0; 64,2)	58,5 (53,75; 61,0)	0,078
ИМТ, кг/м ² BMI, kg/m ²	28,0 (25,0; 32,25)	24,4 (21,2; 25,7)	< 0,001
САД, мм рт. ст. SBP, mm Hg	130,0 (115,0; 140,0)	120,0 (105,0; 130,0)	0,042
ДАД, мм рт. ст. DBP, mm Hg	80,0 (80,0; 85,0)	80,0 (79,0; 80,0)	0,225
ЧСС, уд/мин Heart rate, bpm	68,0 (63,0; 76,0)	70,0 (68,0; 78,0)	0,218
Курение, n (%) Smoking, n (%)	16 (22,9)	5 (22,7)	0,837
Артериальная гипертензия, n (%) Hypertension, n (%)	64 (91,4)	1 (4,2)	< 0,001
Сахарный диабет, n (%) Diabetes mellitus, n (%)	17 (24,3)	1 (4,2)	0,031
Тревожность, n (%) Anxiety, n (%)	21 (30,0)	5 (20,8)	0,730
Депрессия, n (%) Depression, n (%)	14 (21,4)	1 (4,2)	0,042
Терапия статинами, n (%) Statins usage, n (%)	57 (81,4)	–	–
Глюкоза крови, ммоль/л Fasting blood glucose, mmol/L	6,10 (5,35; 7,8)	5,25 (5,05; 5,4)	< 0,001
ОХС, ммоль/л TC, mmol/L	4,5 (3,58; 5,19)	5,47 (5,42; 5,67)	0,008
ТГ, ммоль/л TG, mmol/L	1,3 (0,91; 1,18)	0,67 (0,59; 1,01)	0,002
ХС ЛПВП, ммоль/л HDL-C, mmol/L	1,16 (1,01; 1,4)	1,64 (1,28; 1,95)	0,002
ХС ЛПНП, ммоль/л LDL-C, mmol/L	2,6 (1,98; 3,21)	3,37 (3,13; 3,68)	0,01

Примечание: ИМТ – индекс массы тела, САД – систолическое артериальное давление, ДАД – диастолическое артериальное давление, ЧСС – частота сердечных сокращений, ОХС – общий холестерин, ТГ – триглицериды, ХС ЛПНП – холестерин липопротеинов низкой плотности, ХС ЛПВП – холестерин липопротеинов высокой плотности.

Note: BMI – body mass index, SBP – systolic blood pressure, DBP – diastolic blood pressure, HR, bpm – heart rate, beats per minute, TC – Total cholesterol, TG – Triglyceride, HDL-C – high-density lipoprotein cholesterol, LDL-C – low-density lipoprotein cholesterol.

Критерии включения: стабильная стенокардия II–IV функционального класса (ФК) по Канадской классификации, показания для проведения диагностической КАГ. В исследование не включались пациенты, перенесшие ОКС в течение последних 6 мес., больные с тяжелой хронической сердечной недостаточностью, онкологическими, иммунными и воспалительными заболеваниями.

Всем больным проводились клинико-лабораторные и инструментальные обследования в соответствии со стандартами диагностики ИБС, учитывались факторы риска. В сыворотке крови методом твердофазного иммуноферментного анализа определялось содержание ИЛ-2, ИЛ-4, ИЛ-6, ИЛ-10 и ФНО- α с применением наборов Вектор-БЕСТ (Россия). Количественная оценка содержания цитокинов в сыворотке крови выражалась в пг/мл.

КАГ выполнялась по стандартной методике с использованием ангиографической установки Philips Allura Xper FD 20. Анализ ангиограмм осуществлялся с помощью программного обеспечения Xcelera (Philips, Нидерланды). При анализе данных учитывались локализация, степень сужения и количество пораженных КА. Обструктивным стенозом считалось сужение диаметра $\geq 50\%$ просвета основных артерий и/или ствола левой КА.

Тяжесть коронарного атеросклероза оценивалась с помощью ангиографической шкалы Gensini (GS). Подсчет баллов по шкале GS проводился с учетом степени стеноза КА, локализации и количества пораженных КА. Индекс GS рассчитывался как сумма произведений тяжести каждого стеноза, выраженного в баллах, умноженного на коэффициент, рассчитанный для каждого сегмента КА [9].

Исследование проведено в соответствии с требованиями Хельсинской декларации (пересмотр 2013), одобрено локальным этическим комитетом (протокол № 10 от

28.12.2020 г.). Все обследуемые подписали добровольное информированное согласие.

Статистический анализ полученных данных проведен с помощью программного обеспечения IBM SPSS STATISTICS 26.0 (StatSoft Inc., США). Нормальность распределения количественных показателей оценивалась с помощью критериев Колмогорова – Смирнова и Шапиро – Уилка. Количественные переменные представлены как $Me (Q_1; Q_3)$ где Me – медиана, Q_1 – нижний квартиль, Q_3 – верхний квартиль, так как большинство количественных показателей имели значения, отличные от нормального распределения. Качественные показатели описывались абсолютными (n) и относительными (в %) частотами. При сравнении трех независимых выборок количественных показателей использовался критерий Краскела – Уоллиса, для попарных апостериорных сравнений групп – критерий Манна – Уитни с поправкой Бонферрони. Различия между качественными показателями оценивались по критерию χ^2 Пирсона.

Связь между уровнями цитокинов и тяжестью поражения КА оценивались с помощью коэффициента ранговой корреляции Спирмена. Для анализа вклада возможных предикторов тяжелого обструктивного атеросклероза применялся логистический регрессионный анализ. Пороговый уровень статистической значимости при проверке гипотез составлял $p = 0,05$.

Результаты

У всех обследованных пациентов выявлены обструктивные стенозы КА, при этом индекс GS варьировал от 8 до 198 баллов, медиана составила 38,00 (23,5; 84,0) баллов. Поражение в бассейне одной артерии (медиана GS 15,0 баллов) выявлено у 22 больных, двух КА (GS 39,0 баллов) – у 24 пациентов и трех КА (GS 80,0 баллов) – у 24 больных (табл. 2).

Таблица 2. Соотношение между степенью стеноза коронарной артерии, тяжестью коронарного атеросклероза по шкале Gensini и количеством пораженных сосудов

Table 2. The relationship between the degree of coronary artery stenosis with lesion severity according Gensini score and the number of vessel diseases

Степень стеноза КА, % Degree of artery stenosis, %	Индекс Gensini (баллы), $Me (Q_1; Q_3)$ Gensini score (points), $Me (Q_1; Q_3)$			
	38,0 (23,5; 84,0) Основная группа ($n = 70$) Study group ($n = 70$)	15,0 (12,0; 26,0) 1-сосудистое поражение ($n = 22$) 1-vessel lesion ($n = 22$)	39,0 (26,5; 78,0) 2-сосудистое поражение ($n = 24$) 2-vessel lesion ($n = 24$)	80,0 (65,0; 120,0) 3-сосудистое поражение ($n = 24$) 3-vessel lesion ($n = 24$)
50–70	3 (4,3%)	3 (13,6%)	–	–
71–90	46 (65,7%)	18 (81,9%)	15 (62,5%)	13 (54,2%)
≥ 91	21 (30,0%)	1 (4,5%)	9 (37,5%)	11 (45,8%)

Согласно результатам КАГ с учетом медианы индекса Gensini (38 баллов), сформированы группы наблюдения: 1-я группа – пациенты с умеренным поражением КА ($n = 32$), индекс GS составлял 8–37 баллов; 2-я группа – с тяжелым поражением ($n = 38$), у которых индекс GS ≥ 38 баллов. Группу контроля (3-я группа) составили здоровые добровольцы ($n = 24$). По клинико-лабораторным показателям 1-я и 2-я группы отличались по статусу курения и наличию депрессивных расстройств. В группе с тяжелым поражением КА количество бросивших курить было больше (48,6 против 21,2%, $\chi^2 = 5,719$; $p = 0,024$),

у больных с умеренным атеросклерозом чаще встречались депрессивные расстройства (27,3 против 13,5%, $\chi^2 = 4,63$; $p = 0,032$).

Сравнительная оценка цитокинового профиля у обследованных представлена в таблице 3. У больных с умеренным поражением КА (1-я группа) относительно контроля выявлено повышенные уровни ФНО- α ($p < 0,001$) и пониженные – ИЛ-4 ($p < 0,001$). 1-я и 3-я группы статистически не различались по содержанию ИЛ-6 ($p = 0,482$), ИЛ-2 ($p = 0,096$) и ИЛ-10 ($p = 0,085$).

Таблица 3. Уровни цитокинов в сыворотке крови обследуемых, $Me (Q_1; Q_3)$

Table 3. Serum cytokine levels of patients in each group, $Me (Q_1; Q_3)$

Цитокины, пг/мл Cytokines, pg/ml	1-я группа, GS = 8–37 (n = 32) Moderate CAD group (n = 32)	2-я группа, GS ≥ 38 (n = 38) Severe CAD group (n = 38)	3-я группа, контроль (n = 24) Control group 1 (n = 24)	Критерий Краскела Уоллиса Kruskal – Wallis test p-value	Критерий Манна – Уитни Mann – Whitney U test p-value
ИЛ-2 IL-2	2,26 (2,15; 2,42)	2,25 (2,13; 2,38)	2,51 (2,27; 2,56)	0,003	$p_{1-2} = 0,643$ $p_{1-3} = 0,096$ $p_{2-3} = 0,002$
ИЛ-4 IL-4	1,91 (1,77; 2,18)	2,0 (1,86; 2,10)	3,21 (2,57; 3,53)	< 0,001	$p_{1-2} = 1,0$ $p_{1-3} < 0,001$ $p_{2-3} < 0,001$
ИЛ-6 IL-6	4,72 (4,21; 5,28)	5,72 (5,34; 6,47)	4,55 (4,16; 5,59)	< 0,001	$p_{1-2} = 0,001$ $p_{1-3} = 0,482$ $p_{2-3} < 0,001$
ИЛ-10 IL-10	4,91 (4,36; 5,33)	4,81 (4,24; 5,86)	5,34 (4,64; 6,67)	0,085	–
ФНО-α TNF-α	2,94 (2,49; 3,35)	2,89 (2,68; 3,51)	2,23 (2,06; 2,74)	< 0,001	$p_{1-2} = 1,0$ $p_{1-3} < 0,001$ $p_{2-3} < 0,001$
ИЛ-6/ИЛ-10 IL-6/IL-10	0,98 (0,83; 1,12)	1,29 (0,90; 1,43)	0,89 (0,72; 1,14)	0,005	$p_{1-2} = 0,014$ $p_{1-3} = 0,877$ $p_{2-3} = 0,009$
ФНО-α/ИЛ-10 TNF-α/IL-10	0,56 (0,48; 0,69)	0,59 (0,49; 0,72)	0,38 (0,33; 0,52)	< 0,001	$p_{1-2} = 1,0$ $p_{1-3} < 0,001$ $p_{2-3} < 0,001$

Примечание: ИЛ-2 – интерлейкин 2, ФНО-α – фактор некроза опухоли альфа.

Note: IL-2 – interleukin 2, TNF-α – tumor necrosis factor alpha.

В группе больных с тяжелым поражением КА (2-я группа) наблюдалась повышенная экспрессия провоспалительных цитокинов ФНО-α ($p < 0,001$) и ИЛ-6 ($p < 0,001$) относительно контроля. Уровень ИЛ-2 и ИЛ-4 в сыворотке крови оказался ниже контрольных показателей ($p = 0,002$; $p < 0,001$ соответственно). Содержание ИЛ-10 статистически значимо не отличалось от группы контроля ($p = 0,085$).

При сравнительном анализе цитокинового профиля 1-й и 2-й групп выявлено увеличение концентрации ИЛ-6 у больных с тяжелым поражением КА ($p = 0,001$).

Известно, что иммунновоспалительный статус определяется балансом про- и противовоспалительных цитокинов, который оценивается с помощью цитокиновых индексов (ЦИ). Несмотря на то, что уровень ИЛ-10 статистически значимо не отличался между группами, его использование в анализе ЦИ имело диагностическое значение. Определение соотношений ИЛ-6/ИЛ-10 и ФНО-α/ИЛ-10 показало доминирование воспалительных цитокинов с увеличением степени поражения КА. У пациентов с тяжелым поражением КА индекс ИЛ-6/ИЛ-10 превышал показатель в группе пациентов с умеренным поражением и контроля ($p = 0,014$; $p = 0,009$ соответственно). Значение показателя ФНО-α/ИЛ-10 было повышено в 1-й и 2-й группах по сравнению с контролем ($p < 0,001$). Статистически значимых различий этого показателя между пациентами с умеренным и тяжелым поражением КА не выявлено ($p = 1,0$).

Таким образом, у больных с умеренным и тяжелым поражением КА выявлены общие и отличительные осо-

бенности продукции цитокинов. Повышение провоспалительного ФНО-α и понижение противовоспалительного ИЛ-4 наблюдалось независимо от степени атеросклеротического повреждения сосудов. Для пациентов с тяжелым поражением КА характерным явилось увеличение провоспалительного ИЛ-6 и соотношения ИЛ-6/ИЛ-10.

Непараметрический корреляционный анализ выявил прямую умеренную связь между показателями GS и уровнем ИЛ-6 ($r = 0,467$; $p < 0,001$), умеренную прямую – с ИЛ-6/ИЛ-10 ($r = 0,346$; $p = 0,003$). Степень стеноза ассоциировалась с ИЛ-6 (связь прямая умеренная, $r = 0,381$; $p = 0,001$). Наблюдалась прямая слабая связь между количеством пораженных КА и ИЛ-6 ($r = 0,295$, $p = 0,013$). Корреляционных связей между этими параметрами КАГ и другими цитокинами не выявлено.

При построении модели бинарной логистической регрессии (зависимая переменная – номера 1-й и 2-й групп, независимые переменные – ИЛ-6 и ЦИ ИЛ-6/ИЛ-10) было выявлено, что предиктором тяжелого коронарного атеросклероза является только ИЛ-6. Его повышенная экспрессия увеличивает шансы выявления тяжелого поражения КА более чем в 3,5 раза (ОШ = 3,836; 95% ДИ 1,8 – 8,177; $p < 0,001$). ROC-анализ модели логистической регрессии показал, что площадь под кривой (area under the curve, AUC) составила 0,767 (95% ДИ 0,765 – 0,879; $p < 0,001$), указывая на хорошее качество модели (рис. 1). Пороговое значение ИЛ-6 составило 5,19 пг/мл, чувствительность и специфичность метода выявления тяжелого поражения КА достигли 75,0 и 70,0 % соответственно.

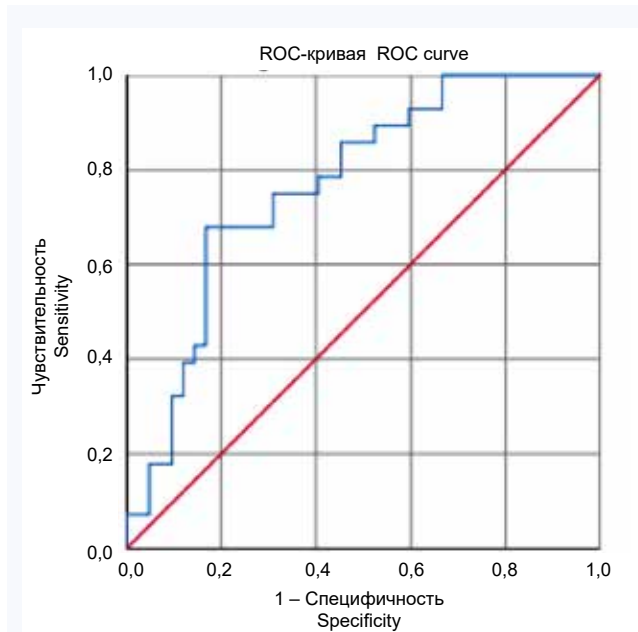


Рис. 1. ROC-кривая диагностической способности логистической регрессионной модели ИЛ-6 прогноза тяжелого коронарного атеросклероза
Fig. 1. ROC curve of the IL-6 logistic regression model for the prognosis of severe coronary artery atherosclerosis

Обсуждение

В настоящее время иммунные и воспалительные механизмы, участвующие в процессе атерогенеза, до конца не изучены. Поскольку воспаление играет ключевую роль в прогрессировании и дестабилизации атеросклеротических бляшек, что связано с развитием сердечно-сосудистых осложнений, изучение цитокинов не теряет своей актуальности. В проведенном исследовании для оценки степени поражения коронарного русла у больных ИБС использовали ангиографическую шкалу GS, которая позволила определить больных с умеренным и тяжелым поражением. С учетом тяжести коронарного атеросклероза оценивался цитокиновый статус. У больных стабильной ИБС наблюдалось увеличение провоспалительных цитокинов ФНО- α , ИЛ-6 и понижение уровней ИЛ-2, ИЛ-4.

Аналогичные результаты были получены в ранее проведенном исследовании [10]. У больных стабильной стенокардией были выявлены низкие концентрации противовоспалительных ИЛ-4, ИЛ-10 и повышенные концентрации провоспалительных цитокинов. При этом от стенокардии II ФК к IV ФК отмечено прогрессирующее понижение противовоспалительных цитокинов. В настоящем исследовании также наблюдалась пониженная экспрессия ИЛ-4, однако уровень ИЛ-10 хотя и был снижен, но не достиг статистической значимости. Известно, что ИЛ-10 и ИЛ-4 играют основную роль в регуляции адаптивных иммунных реакций. Снижение их уровней свидетельствует об угнетении защитной функции иммунной системы у больных с хроническим воспалением.

Выявленное пониженное содержание ИЛ-2 у больных с тяжелым коронарным атеросклерозом указывает на нарушения в системе Т-регуляторных клеток, ответственных за ингибирование воспаления и уменьшение атеросклероза [11]. Интерлейкин-2 играет ключевую роль

в иммунном гомеостазе и участвует в развитии и стабильности Т-регуляторных клеток [11]. Данная гипотеза явилась основанием для проведения исследований *LILACS* и *IVORY*, в котором пациентам со стабильной ИБС вводились низкие дозы ИЛ-2 с целью увеличения Т-регуляторных клеток и, соответственно, уменьшения воспалительной реакции сосудов [12, 13].

В литературе представлено множество исследований, подтверждающих роль ИЛ-6 и ФНО- α в развитии атеросклероза [7, 10]. Повышенные уровни провоспалительных цитокинов выявлены и в настоящем исследовании. Согласно некоторым авторам, повышенное содержание ФНО- α в сыворотке крови наблюдается как на ранних стадиях развития атеросклероза, так и при тяжелом поражении сосудов [14]. Уровень ФНО- α является независимым биомаркером тяжести раннего атеросклероза, а его наиболее высокие уровни обнаружены у пациентов со стенокардией III–IV ФК [10].

Рядом авторов показано, что повышенная концентрация ИЛ-6 связана с сердечно-сосудистым риском [15, 16]. По данным исследования *STABILITY*, в котором участвовали 14 611 пациентов со стабильной ИБС, ИЛ-6 был независимо связан с риском развития неблагоприятных коронарных событий, сердечно-сосудистой смертностью и смертностью от всех причин, инфарктом миокарда, сердечной недостаточностью и смертностью от онкологии [16]. В настоящей работе у лиц с умеренным поражением сосудов ИЛ-6 не отличался от контроля, статистически значимо он был повышенным у больных с тяжелым атеросклерозом. Выявлена прямая ассоциация между уровнем ИЛ-6 и показателями GS, степенью стеноза и количеством поврежденных артерий. При возрастании индекса GS уровень ИЛ-6 увеличивался. Логистический регрессионный анализ показал, что шансы выявления тяжелого атеросклероза увеличиваются более чем 3,5 раза у больных ИБС с высокими уровнями ИЛ-6. Результаты указывают на прогностическое значение ИЛ-6, который является маркером тяжелого поражения КА. Повышение данного цитокина, возможно, связано с нестабильностью атеросклеротической бляшки.

Подтверждение этой гипотезы продемонстрировано в исследовании С. Lai и соавт. Более высокий уровень ИЛ-6 выявлен у больных с мягкими бляшками в сравнении с группой больных с кальцинированными бляшками, которые идентифицировали с помощью мультиспиральной компьютерной томографии [17].

В исследовании при оценке иммунного статуса использовали ЦИ ИЛ-6/ИЛ-10 и ФНО- α /ИЛ-10, которые показали преобладание воспалительного над противовоспалительным компонентом иммунной системы у больных ИБС. Результаты сопоставимы с исследованием R. Kumari и соавт., в котором индекс ФНО- α /ИЛ-10 был выше у больных стабильной ИБС относительно контроля, а повышенные уровни ФНО- α и пониженные ИЛ-10 указывали на развитие атеросклероза сосудов [18]. По данным О.В. Хлыновой и соавт., дисбаланс ИЛ-6/ИЛ-10 и ФНО- α /ИЛ-10 также был связан с нарастанием степени коронарного атеросклероза у больных с ОКС [19].

По результатам работы была построена модель логистической регрессии и проведен ее ROC-анализ, который показал хорошую прогностическую значимость ИЛ-6 для выявления больных с тяжелым поражением КА. ИЛ-6, находящийся выше значения 5,19 пг/мл, у больных стабильной ИБС ассоциирован с повышенной вероятностью

распространенного атеросклеротического поражения КА. Тем не менее для стратификации пациентов высокого риска необходимы дополнительные исследования с учетом биомаркеров неоваскуляризации атеросклеротических бляшек и других факторов.

Заключение

Для стабильного течения ИБС характерно повышение уровня провоспалительных цитокинов ФНО- α , ИЛ-6, понижение регуляторного ИЛ-2 и противовоспалительного ИЛ-4. С прогрессированием атеросклеротического

поражения КА цитокиновый дисбаланс увеличивается. У пациентов с тяжелым поражением КА увеличивается секреция ИЛ-6 и нарастает провоспалительный потенциал крови, о чем свидетельствует ИЛ-6/ИЛ-10. С повышением уровня ИЛ-6 шансы выявления тяжелого обструктивного коронарного атеросклероза увеличиваются в 3,5 раза. При стабильной ИБС определение сыровоточного содержания ИЛ-6, наряду с другими методами диагностики, позволяет идентифицировать пациентов с тяжелым поражением коронарным сосудом с хорошей прогностической точностью.

Литература / References

- Libby P., Hansson G.K. From focal lipid storage to systemic inflammation: JACC review topic of the week. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2019;74(12):1594–1607. DOI: 10.1016/j.jacc.2019.07.061.
- Ridker P.M., Everett B.M., Thuren T., MacFadyen J.G., Chang W.H., Ballantyne C. et al. CANTOS Trial Group. Anti-inflammatory therapy with canakinumab for atherosclerotic disease. *N. Engl. J. Med.* 2017;377(12):1119–1131. DOI: 10.1056/NEJMoa1707914.
- Tardif J.C., Kouz S., Waters D.D., Bertrand O.F., Diaz R., Maggioni A.P. et al. Efficacy and Safety of Low-Dose Colchicine after Myocardial Infarction. *N. Engl. J. Med.* 2019;381(26):2497–2505. DOI: 10.1056/NEJMoa1912388.
- Nidorf S.M., Fiolet A.T.L., Mosterd A., Eikelboom J.W., Schut A., Opstal T.S.J. et al. LoDoCo2 Trial Investigators. Colchicine in patients with chronic coronary disease. *N. Engl. J. Med.* 2020;383(19):1838–1847. DOI: 10.1056/NEJMoa2021372.
- Omer W., Naveed A.K., Khan O.J., Khan D.A. Role of cytokine gene score in risk prediction of premature coronary artery disease. *Genet. Test. Mol. Biomarkers.* 2016;20(11):685–691. DOI: 10.1089/gtmb.2016.0108.
- Шаленкова М.А., Мухаметова Э.Т., Михайлова З.Д. Роль маркеров некроза и воспаления в прогнозировании острых форм ишемической болезни сердца. *Клиническая медицина.* 2013;91(11):14–20. [Shalenskova M.A., Muhametova E.T., Mihajlova Z.D. The role of markers of necrosis and inflammation in the prediction of acute forms of coronary heart disease. *Clinical Medicine.* 2013;91(11):14–20. (In Russ.)].
- Арабидзе Г.Г. Клиническая иммунология атеросклероза – от теории к практике. *Атеросклероз и дислипидемии.* 2013;1(10):4–19. [Arabidze G.G. Clinical immunology of atherosclerosis from theory to practice. *The Journal of Atherosclerosis and Dyslipidemias.* 2013;1(10):4–19. (In Russ.)].
- Sepehri Z.S., Masoomi M., Ruzbehi F., Kiani Z., Nasiri A.A., Khan F. et al. Comparison of serum levels of IL-6, IL-8, TGF- β and TNF- α in coronary artery diseases, stable angina, and participants with normal coronary artery. *Cell Mol. Biol. (Noisy-legrand).* 2018;64(5):1–6. DOI: 10.14715/cmb/2018.64.5.1.
- Gensini G.G. A more meaningful scoring system for determining the severity of coronary heart disease. *Am. J. Cardiol.* 1983;51(3):606. DOI: 10.1016/s0002-9149(83)80105-2.
- Закирова Н.Э., Хафизов Н.Х., Карамова И. М., Закирова А. Н., Оганов Р.Г. Иммуновоспалительные реакции при ишемической болезни сердца. *Рациональная фармакотерапия в кардиологии.* 2007;3(2):16–19. [Zakirova N.E., Khafizova N.Kh., Karamova I.M., Zakirova A.N., Oganov R.G. Immunoinflammatory response in ischemic heart disease. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology.* 2007;3(2):16–19. (In Russ.)]. URL: <https://www.rpcardio.com/jour/article/view/405/424> (12.01.2023).

- Foks A.C., Frodermann V., ter Borg M., Habets K.L., Bot I., Zhao Y. et al. Differential effects of regulatory T cells on the initiation and regression of atherosclerosis. *Atherosclerosis.* 2011;218(1):53–60. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2011.04.029.
- Zhao T.X., Kostapanos M., Griffiths C., Arbon E.L., Hubsch A., Kaloyirou F. et al. Low-dose interleukin-2 in patients with stable ischemic heart disease and acute coronary syndromes (LILACS): protocol and study rationale for a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase II clinical trial. *BMJ Open.* 2018;8(9):e022452. DOI: 10.1136/bmjopen-2018-022452.
- Sriranjan R., Zhao T.X., Tarkin J., Hubsch A., Helmy J., Vamvaka E. et al. Low-dose interleukin 2 for the reduction of vascular inflammation in acute coronary syndromes (IVORY): protocol and study rationale for a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase II clinical trial. *BMJ Open.* 2022;12(10):e062602. DOI: 10.1136/bmjopen-2022-062602.
- Poredos P., Spirkoska A., Lezaic L., Mijovski M.B., Jezovnik M.K. Patients with an inflamed atherosclerotic plaque have increased levels of circulating inflammatory markers. *J. Atheroscler. Thromb.* 2017;24(1):39–46. DOI: 10.5551/jat.34884.
- Stewart L.K., Nordenholz K.E., Courtney M., Kabrhel C., Jones A.E., Rondina M.T. et al. Comparison of acute and convalescent biomarkers of inflammation in patients with acute pulmonary embolism treated with systemic fibrinolysis vs. placebo. *Blood Coagul. Fibrinolysis.* 2017;28(8):675–680. DOI: 10.1097/MBC.0000000000000669.
- Held C., White H.D., Stewart R.A.H., Budaj A., Cannon C.P., Hochman J.S. et al. STABILITY Investigators. Inflammatory biomarkers interleukin-6 and c-reactive protein and outcomes in stable coronary heart disease: experiences from the STABILITY (Stabilization of atherosclerotic plaque by initiation of darapladib therapy). *Trial. J. Am. Heart Assoc.* 2017;6(10):e005077. DOI: 10.1161/JAHA.116.005077.
- Lai C.L., Ji Y.R., Liu X.H., Xing J.P., Zhao J.Q. Relationship between coronary atherosclerosis plaque characteristics and high sensitivity C-reactive proteins, interleukin-6. *Chin. Med. J. (Engl.).* 2011;124(16):2452–2456.
- Kumari R., Kumar S., Ahmad M.K., Singh R., Pradhan A., Chandra S. et al. TNF- α /IL-10 ratio: An independent predictor for coronary artery disease in North Indian population. *Diabetes Metab. Syndr.* 2018;12(3):221–225. DOI: 10.1016/j.dsx.2017.09.006.
- Хлынова О.В., Шишкина Е.А., Абгарян Н.И. Цитокиновый статус пациента с инфарктом миокарда как возможный предиктор степени коронарного атеросклероза. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика.* 2020;19(3):2316. DOI: 10.15829/1728-8800-2020-2316. [Khlynova O.V., Shishkina E.A., Abgaryan N.I. Cytokine status in patients with myocardial infarction as a possible predictor of coronary atherosclerosis severity. *Cardiovascular Therapy and Prevention.* 2020;19(3):2316. (In Russ.)]. DOI: 10.15829/1728-8800-2020-2316.

Информация о вкладе авторов

Атамас О.В.— сбор данных, проведение клинического исследования, анализ результатов исследования, написание статьи, окончательное утверждение текста статьи.

Антонюк М.В.— формирование концепции и дизайна исследования, анализ результатов исследования, окончательное утверждение текста статьи.

Information on author contributions

Atamas O.V.— data collection of the clinical trial, analysis of study results, writing the article, and final approval of the manuscript for publication.

Antonyuk M.V.— study concept and design, analysis of study results, and final approval of the manuscript for publication.

Сведения об авторах

Атамась Ольга Владимировна, аспирант, лаборатория восстановительного лечения, Владивостокский филиал, Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания, Научно-исследовательский институт медицинской климатологии и восстановительного лечения; врач-кардиолог, Дальневосточный федеральный университет, Медицинский центр. ORCID 0000-0002-2623-7183.

E-mail: atamas.ov@dvfu.ru.

Антонюк Марина Владимировна, д-р мед. наук, профессор, заведующий лабораторией восстановительного лечения, Владивостокский филиал, Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания, Научно-исследовательский институт медицинской климатологии и восстановительного лечения. ORCID 0000-0002-2492-3198.

E-mail: antonjukm@mail.ru.



Атамась Ольга Владимировна, e-mail: atamas.ov@dvfu.ru.

Information about the authors

Olga V. Atamas, Graduate Student, Laboratory of Rehabilitation Treatment, Vladivostok Branch of Far Eastern Scientific Centre of Physiology and Pathology of Respiration, Institute of Medical Climatology and Rehabilitative Treatment; MD, Cardiologist, Far Eastern Federal University, Medical Center. ORCID 0000-0002-2623-7183.

E-mail: atamas.ov@dvfu.ru.

Marina V. Antonyuk, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Laboratory of Rehabilitation Treatment, Vladivostok Branch of Far Eastern Scientific Centre of Physiology and Pathology of Respiration, Scientific Research Institute of Medical Climatology and Rehabilitation Treatment. ORCID 0000-0002-2492-3198.

E-mail: antonjukm@mail.ru.



Olga V. Atamas, e-mail: atamas.ov@dvfu.ru.

Поступила 28.12.2022

Received December 28, 2022

<https://doi.org/10.29001/2073-8552-2023-38-2-122-131>
УДК 616.127-005.8-036.11:616.132.2-089.86:616.151.5:615.273.53

Превентивное использование ингибиторов гликопротеина IIb/IIIa рецепторов тромбоцитов при проведении чрескожных коронарных вмешательств у пациентов с острым инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST и высоким риском развития феномена микроваскулярной обструкции

И.С. Бессонов¹, А.А. Шадрин¹, С.С. Сапожников¹, В.В. Рябов², С.В. Попов²

¹ Тюменский кардиологический научный центр, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук, 625026, Российская Федерация, Тюмень, ул. Мельникайте, 111

² Научно-исследовательский институт кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук, 634012, Российская Федерация, Томск, ул. Киевская, 111а

Аннотация

Цель: изучить эффективность и безопасность превентивного использования ингибиторов гликопротеина (ИГ) IIb/IIIa рецепторов тромбоцитов у пациентов с острым инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST (ИМпST) и высоким риском развития феномена микроваскулярной обструкции («no-reflow»).

Материал и методы. В исследование были включены 100 пациентов в остром периоде ИМ. Всем пациентам во время выполнения чрескожного коронарного вмешательства (ЧКВ) проводили расчет индивидуального риска развития феномена «no-reflow» с использованием ранее разработанной шкалы. При высоком риске развития микроваскулярной обструкции по решению рентгенэндоваскулярного хирурга превентивно вводились ИГ IIb/IIIa рецепторов тромбоцитов. При оценке результатов ЧКВ определяли частоту развития микроваскулярной обструкции. При анализе госпитальных результатов вмешательств оценивали частоту летальности, рецидива ИМ, тромбоза стента.

Результаты. Группу высокого риска развития феномена микроваскулярной обструкции составили 37 пациентов, группу низкого риска – 63 больных. В группе пациентов высокого риска у 22 больных (59,5%) превентивно использовались препараты группы ИГ IIb/IIIa рецепторов тромбоцитов. При анализе результатов ЧКВ у пациентов высокого риска развития феномена микроваскулярной обструкции, где применялось превентивное введение ИГ IIb/IIIa рецепторов тромбоцитов, возникновение микроваскулярной обструкции наблюдалось статистически значимо реже (9,1 против 46,7%, $p = 0,017$) в сравнении с пациентами высокого риска, кому эти препараты превентивно не вводились. При превентивном использовании ИГ IIb/IIIa рецепторов тромбоцитов у пациентов высокого риска частота развития феномена микроваскулярной обструкции («no-reflow») (9,1 против 11,1%, $p = 1,000$) и достижения непосредственного ангиографического успеха ЧКВ (72,7 против 84,1%, $p = 0,341$) статистически значимо не различались при сравнении с пациентами низкого риска.

Выводы. Превентивное использование ИГ IIb/IIIa у пациентов с острым ИМпST и высоким риском развития феномена микроваскулярной обструкции («no-reflow») ассоциируется со снижением частоты развития этого осложнения. При превентивном использовании ИГ IIb/IIIa у пациентов высокого риска частота развития феномена микроваскулярной обструкции («no-reflow») не превышает показатели пациентов низкого риска.

Ключевые слова:

острый инфаркт миокарда, чрескожное коронарное вмешательство, ингибиторы гликопротеина IIb/IIIa рецепторов тромбоцитов, феномен микроваскулярной обструкции, феномен «no-reflow».

Конфликт интересов:

авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Прозрачность финансовой деятельности:

никто из авторов не имеет финансовой заинтересованности в представленных материалах или методах. Работа выполнена в рамках государственного задания Министерства науки и высшего образования Российской Федерации (тема № АААА-А20-120060890012-5).

Бессонов Иван Сергеевич, e-mail: ivanbessnv@gmail.com.

Соответствие принципам этики:	информированное согласие получено от каждого пациента. Исследование одобрено локальным этическим комитетом Тюменского кардиологического научного центра (протокол № 145 от 29.01.2019 г.).
Для цитирования:	Бессонов И.С., Шадрин А.А., Сапожников С.С., Рябов В.В., Попов С.В. Превентивное использование ингибиторов гликопротеина IIb/IIIa рецепторов тромбоцитов при проведении чрескожных коронарных вмешательств у пациентов с острым инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST и высоким риском развития феномена микроваскулярной обструкции. <i>Сибирский журнал клинической и экспериментальной медицины</i> . 2023;38(2):122–131. https://doi.org/10.29001/2073-8552-2023-38-2-122-131 .

Preventive use of glycoprotein IIb/IIIa inhibitors in patients with ST-segment elevation myocardial infarction and a high risk of no-reflow phenomenon

Ivan S. Bessonov¹, Artem A. Shadrin¹, Stanislav S. Sapozhnikov¹,
Vyacheslav V. Ryabov², Sergei V. Popov²

¹ Tyumen Cardiology Research Center, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Science, 111, Melnikaita str., Tyumen, 625026, Russian Federation

² Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences, Tomsk, Russia, 111 a, Kievskaya str., Tomsk, 634012, Russian Federation

Abstract

Aim: To evaluate the efficacy and safety of the preventive use of glycoprotein (GP) IIb/IIIa inhibitors in patients with ST-elevation myocardial infarction (STEMI) and a high risk of «no-reflow» phenomenon.

Material and Methods. A total of 100 patients were included in the study. For all patients, the risk of no-reflow was calculated using a previously developed scoring system. In case of high risk, GP IIb/IIIa inhibitors were administered according to the decision of the interventional cardiologist. The rate of no-reflow as well as the rates of death, recurrent myocardial infarction and stent thrombosis were analyzed.

Results. High risk of no-reflow was determined in 37 patients, low risk of no-reflow – in 63 patients. In the high-risk group 22 patients (59.5%) GP IIb/IIIa inhibitors were preventively used. In these patients, the frequency of no-reflow was lower compared with high-risk patients who did not receive preventive GP IIb/IIIa inhibitors (9.1 vs. 46.7%, $p = 0.017$). With the preventive use of GP IIb/IIIa inhibitors in high-risk patients, the rates of no-reflow (9.1 vs. 11.1%, $p = 1.000$) and angiographic success of percutaneous coronary intervention (72.7 vs. 84.1%, $p = 0.341$) were comparable with low-risk patients.

Conclusion. The preventive use of GP IIb/IIIa inhibitors in patients with STEMI and a high risk was associated with reduction of «no-reflow». In the prophylactic use of GP IIb/IIIa inhibitors in patients with STEMI and a high risk of no-reflow, the results of their treatment were comparable to patients with a low risk of no-reflow.

Keywords:	acute myocardial infarction, percutaneous coronary intervention, glycoprotein IIb/IIIa inhibitors, no-reflow phenomenon.
Conflict of interest:	the authors do not declare a conflict of interest.
Financial disclosure:	no author has a financial or property interest in any material or method mentioned. The work was carried out within the framework of the state assignment of the Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation (topic no AAAA-A20-120060890012-5).
Adherence to ethical standards:	informed consent was obtained from all patients. The study was approved by the Local Ethics Committee of Tyumen Cardiology Research Center (protocol No. 145 from 29.01.2019).
For citation:	Bessonov I.S., Shadrin A.A., Sapozhnikov S.S., Ryabov V.V., Popov S.V. Preventive use of glycoprotein IIb/IIIa inhibitors in patients with ST-segment elevation myocardial infarction and a high risk of no-reflow phenomenon. <i>The Siberian Journal of Clinical and Experimental Medicine</i> . 2023;38(2):122–131. https://doi.org/10.29001/2073-8552-2023-38-2-122-131 .

Введение

В основе современного лечения острого инфаркта миокарда с подъемом сегмента ST (ИМнСТ) лежит патофизиологический подход. Он заключается в скорейшем восстановлении кровотока в инфаркт-связанной коронарной артерии в ходе проведения чрескожного коронарного вмешательства (ЧКВ) [1, 2]. Одной из нерешенных проблем при проведении ЧКВ у пациентов с острым ИМнСТ является развитие феномена микроваскулярной обструкции («no-reflow») [3]. При развитии этого осложнения, несмотря на успешное восстановление проходимости инфаркт-связанной коронарной артерии, определяется отсутствие адекватного кровотока на уровне тканей. Феномен микроваскулярной обструкции характеризуется неблагоприятным прогнозом, что выражается в развитии систолической дисфункции, формировании постинфарктной аневризмы и прогрессировании сердечной недостаточности [4].

Единственным рекомендованным методом лечения феномена микроваскулярной обструкции («no-reflow») является использование препаратов группы ингибиторов гликопротеина IIb/IIIa рецепторов тромбоцитов (ИГ IIb/IIIa). При этом их рутинное применение не имеет доказанной эффективности и сопровождается увеличением частоты геморрагических осложнений [1]. Учитывая воздействие на большинство патогенетических механизмов, использование ИГ IIb/IIIa может быть эффективным не только для лечения, но и для профилактики развития микроваскулярной обструкции («no-reflow») [5]. Было показано, что внутрикоронарное введение абциксимаба приводило к лучшему кровотоку по TIMI и снижению частоты неблагоприятного ремоделирования левого желудочка (ЛЖ) в сравнении с интракоронарным введением аденозина и стандартной терапией [6]. Исследование INFUSE-AMI продемонстрировало превосходство применения абциксимаба перед тромбаспирацией у пациентов с передним острым ИМнСТ в снижении размера инфаркта, по данным магнитно-резонансной томографии, через 30 дней [7]. По результатам недавнего пилотного исследования, интракоронарный абциксимаб был ассоциирован с меньшим размером ИМ относительно болюсного интракоронарного введения тенектеплазы [8]. Несмотря на полученные результаты, использование ИГ IIb/IIIa до сих пор является предметом дискуссий, и их роль в лечении пациентов с острым ИМнСТ четко не определена. Логично предположить, что использование ИГ IIb/IIIa может быть наиболее эффективным у пациентов, имеющих высокий риск развития феномена микроваскулярной обструкции («no-reflow»).

В результате проведенных нами ранее исследований была разработана шкала для оценки индивидуального риска развития феномена микроваскулярной обструкции («no-reflow») [9, 10]. В ее основе лежит 6 показателей: возраст, время от начала болевого синдрома до проведения реваскуляризации, уровень глюкозы в крови, содержание нейтрофилов в крови, степень коронарного тромбоза по шкале TTG (TIMI thrombus grade score), техническая возможность проведения прямого стентирования инфаркт-связанной коронарной артерии. Использование шкалы позволяет с хорошей прогностической точностью выявлять пациентов, у которых при проведении ЧКВ имеется высокая вероятность развития микроваскулярной обструкции.

Цель настоящей работы: изучение эффективности и безопасности превентивного использования ИГ IIb/IIIa у

пациентов с острым ИМнСТ и высоким риском развития феномена микроваскулярной обструкции («no-reflow»).

Материал и методы

Настоящее исследование является открытым, пилотным, проспективным, нерандомизированным. В исследование в период с апреля 2021 по январь 2022 гг. были последовательно включены 100 пациентов в остром периоде ИМнСТ.

Критерии включения в исследование: продолжительный приступ ангинозных болей, возникший менее 12 ч до госпитализации в стационар, элевация сегмента ST по данным ЭКГ ≥ 1 мм в 2 и более последовательных отведениях от конечностей и/или ≥ 2 мм в грудных отведениях, эндоваскулярное восстановление кровотока ≤ 12 ч от возникновения ангинозного приступа, подписанное информированное согласие, возможность выполнения ЧКВ.

Критерии исключения: нестабильная гемодинамика (систолическое артериальное давление – менее 90 мм рт. ст.) к моменту начала ЧКВ; острое нарушение мозгового кровообращения в предшествующие 30 дней либо геморрагический инсульт в анамнезе; наличие артериовенозных мальформаций, аневризм сосудов головного мозга; активное кровотечение в предшествующие 30 дней; злокачественная гипертензия в анамнезе; тяжелая травма либо хирургическое вмешательство в предшествующие 6 нед.; хроническая болезнь почек 4–5-й стадии в анамнезе; наличие злокачественных новообразований.

Всем пациентам проводились ЧКВ. Перед проведением ЧКВ все пациенты получали в нагрузочной дозе аспирин (150–300 мг), клопидогрель (600 мг) либо тикагрелор (180 мг). Во время проведения ЧКВ всем пациентам вводили нефракционированный гепарин в дозировке 70–100 МЕ/кг. До проведения ЧКВ у всех больных оценивали степень коронарного тромбоза по шкале TTG (TIMI thrombus grade score) [11]. При оценке результатов ЧКВ оценивали степень коронарного кровотока по инфаркт-связанной артерии по шкале TIMI, а также степень миокардиального свечения по шкале MBG [12, 13].

У пациентов, которым выполняли первичные ЧКВ, общее время ишемии миокарда рассчитывали как временной интервал от начала болевого синдрома до проведения коронарного проводника в инфаркт-связанную артерию. При применении фармакоинвазивной стратегии общее время ишемии миокарда определяли как временной интервал от начала болевого синдрома до введения тромболитического препарата.

При использовании фармакоинвазивной стратегии на догоспитальном этапе проводили тромболитическую терапию полной дозой препарата тенектеплаза. Эффективность ТЛТ оценивали через 60 мин. При наличии на ЭКГ признаков резолюции сегмента ST более 50% тромболитизис считали эффективным. В этом случае выполняли ранние рутинные ЧКВ в течение 24 ч. В случае неэффективности ТЛТ выполняли экстренные, спасительные ЧКВ.

После проведения коронарного проводника в инфаркт-связанную артерию всем пациентам проводили расчет индивидуального риска развития феномена «no-reflow» с использованием ранее разработанной шкалы [9, 10]. При количестве баллов ≥ 35 риск развития феномена «no-reflow» расценивался как высокий. Результат расчета сообщался рентгенэндоваскулярному хирургу, который на свое усмотрение имел возможность превентивно использовать ингибиторы IIb/IIIa рецепторов тромбоцитов

(тирофибан, либо эптифибатид в дозировке, рекомендованной производителем).

Ангиографическим успехом вмешательства считалось восстановление коронарного кровотока, определяемое как TIMI 3, миокардиальное свечение MBG 3, отсутствие дистальной эмболизации основного сосуда и боковых ветвей, а также пристеночных тромбов. Ангиографическими критериями развития феномена «no-reflow» являлись: степень коронарного кровотока по шкале TIMI менее 3 и/или степень миокардиального свечения по шкале MBG менее 3.

При анализе госпитальных результатов вмешательств оценивали летальность, частоту рецидива ИМ, тромбоза стента.

Все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании. Протокол исследования был одобрен локальным этическим комитетом (выписка из протокола № 168 от 04.04.2021 г.). Исследование проводилось в соответствии с принципами Хельсинкской декларации.

Статистическую обработку материала проводили с использованием пакета статистических прикладных программ (SPSS Inc., версия 21.0, IBM, США). Результаты представлены в виде $M \pm SD$ при нормальном распределении; при асимметричном распределении значения представлены медианой (Me) с интерквартильным про-

межутком [Q_1 ; Q_3]. Категориальные показатели представлены абсолютными (n) и относительными (в %) частотами встречаемости. Проверку нормальности распределения количественных показателей проводили с помощью критерия Колмогорова – Смирнова. Для выявления межгрупповых различий нормально распределенных количественных показателей использовали t -критерий Стьюдента, при распределении, отличном от нормального, применяли непараметрический критерий Манна – Уитни. При сравнении категориальных показателей в группах использовали критерий χ^2 и точный критерий Фишера. Полученные при проверке гипотез уровни статистической значимости сравнивали с пороговым значением $p = 0,05$.

Результаты

Дизайн исследования представлен на рисунке 1. После оценки риска развития феномена микроваскулярной обструкции («no-reflow») было сформировано 2 группы пациентов. Группу высокого риска развития осложнения составили 37 пациентов, группу низкого риска – 63 больных. После определения высокого риска развития микроваскулярной обструкции («no-reflow») ИГ IIb/IIIa рецепторов тромбоцитов превентивно (перед выполнением баллонной дилатации/стентирования) использовались у 22 (59,5%) пациентов.



Рис. 1. Дизайн исследования
Fig. 1. Study design
Note: STEMI - ST-elevation myocardial infarction.

При анализе клинической характеристики (табл. 1) по основным показателям пациенты групп высокого и низкого риска были сопоставимы. Значительные различия между группами были выявлены при анализе лабораторных данных, определенных при поступлении в стационар. Также в группе высокого риска чаще определялись пациенты, переведенные из других лечебных учреждений. В группе пациентов с низким риском развития микроваскулярной обструкции в ряде случаев применялась фармакоинвазивная стратегия. При этом в 40% случаев

выполнялись экстренные (спасительные) ЧКВ. Следует отметить, что у пациентов с высоким риском развития феномена микроваскулярной обструкции («no-reflow») чаще определялся кардиогенный шок (Killip IV), а также проводилась реанимация на догоспитальном этапе.

Следует отметить, что между группами пациентов с высоким риском развития микроваскулярной обструкции («no-reflow») в зависимости от превентивного использования ИГ IIb/IIIa не определялось статистически значимых различий при анализе клинико-лабораторных характеристик.

Таблица 1. Клиническо-лабораторная характеристика пациентов с острым инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST в зависимости от степени риска развития феномена микроваскулярной обструкции («no-reflow») и превентивного использования ингибиторов гликопротеина IIb/IIIa рецепторов тромбоцитов у пациентов высокого риска

Table 1. Clinical and laboratory characteristics of patients with ST-elevation myocardial infarction depending on the risk of no-reflow phenomenon and preventive use of glycoprotein IIb/IIIa inhibitors in patients with high risk

Показатели Variables		Пациенты с низким риском развития фено- мена «no-reflow», n = 63 Low risk of "no-re- flow", n = 63	Пациенты с высоким риском развития фено- мена «no-reflow», n = 37 High risk of "no-re- flow", n = 37	p	Пациенты с высоким рис- ком развития феномена «no-reflow» ИГ IIb/IIIa +, n = 22 High risk of "no-reflow", glycoprotein IIb/IIIa inhibitors +, n = 22	Пациенты с высоким рис- ком развития феномена «no-reflow» ИГ IIb/IIIa -, n = 15 High risk of "no-reflow", glycoprotein IIb/IIIa inhibitors -, n = 15	p
Возраст Age		59,9 ± 12,1	61,4 ± 11,1	0,571	64,1 ± 11,5	57,3 ± 9,5	0,065
Мужской пол Male gender		53 (84,1)	27 (73)	0,178	17 (77,3)	10 (66,7)	0,708
Курение Smoking		22 (34,9)	13 (35,1)	0,983	6 (27,3)	7 (46,7)	0,225
Ожирение Obesity		25 (39,7)	13 (35,1)	0,651	7 (31,8)	6(40)	0,609
ИМ в анамнезе History of myocardial infarction		13 (20,6)	4 (10,8)	0,207	3 (13,6)	1 (6,7)	0,633
АГ в анамнезе History of hypertension		48 (76,2)	27 (73)	0,720	16 (72,7)	11 (73,3)	1,000
СД в анамнезе History of diabetes mellitus		13 (20,6)	6 (16,2)	0,587	4 (18,2)	2 (13,3)	1,000
Инсульт в анамнезе History of stroke		3 (4,8)	3 (8,1)	0,667	1 (4,5)	2 (13,3)	0,544
ХБП в анамнезе History of chronic kidney disease		5 (7,9)	8 (21,6)	0,066	7 (31,8)	1 (6,7)	0,108
ХОБЛ в анамнезе History of COPD		1 (1,6)	1 (2,7)	1,000	1 (4,5)	0	1,000
ЧКВ в анамнезе History of PCI		11 (17,5)	2 (5,4)	0,124	1 (4,5)	1 (6,7)	1,000
Содержание нейтрофилов, × 10 ⁹ /л Neutrophils, × 10 ⁹ /l		7,5 ± 2,8	9,3 ± 4,5	0,015	10,2 ± 4,9	8,0 ± 3,6	0,150
Содержание тромбоцитов, × 10 ⁹ /л Platelets, × 10 ⁹ /l		238,9 ± 73,0	261,5 ± 90,7	0,175	276,6 ± 106,8	239,5 ± 56,2	0,226
Содержание гемоглобина, г/л Hemoglobin, g/l		144,5 ± 15,4	138,1 ± 20,6	0,071	139,4 ± 18,3	136,3 ± 24,1	0,655
Уровень глюкозы при поступлении, ммоль/л Admission glucose, mmol/l		7,2 [6,4; 9,4]	9,1 [7,6; 11,2]	0,002	9,9[7,6; 13,8]	8,6 [7,7; 10]	0,290
СКФ, мл/мин/1,73 м ² Glomerular filtration rate, ml / min / 1.73 m ²		85,3 ± 18,9	74,7 ± 17,6	0,007	71,7 ± 17,5	79,2 ± 17,4	0,207
Догоспитальный тромболизис Prehospital thrombolysis		5 (7,9)	0	0,154	0	0	-
Порядок госпитализации Hospital admission type	СМП Ambulance service	60 (95,2)	29 (78,4)	0,017	17 (77,3)	12 (80)	1,000
	Самообращение Self-appeal	1 (1,6)	1 (2,7)	1,000	1 (4,5)	0	1,000
	Перевод из друго- го учреждения Transfer	2 (3,2)	7 (18,9)	0,012	4 (18,2)	3 (20)	1,000
Передняя локализация инфаркта мио- карда Anterior MI		30 (47,6)	16 (43,2)	0,672	7 (31,8)	9 (60)	0,089
Время от начала болевого синдрома до поступления в стационар, мин Time from symptoms onset to the hospital admission, min.		155 [110; 296]	225 [111,5; 352]	0,671	158,5 [90; 321,5]	240 [141; 360]	0,191
Общее время ишемии миокарда, мин Total ischemic time, min		200 [145; 375]	262 [185; 407,5]	0,314	233 [155; 373,3]	310 [221; 470]	0,171
Острая сердечная недостаточ- ность (по Killip) Acute heart failure (according to Killip)	I	61 (96,8)	31 (83,8)	0,049	18 (81,8)	13 (86,7)	1,000
	0	1 (2,7)	0,370	0	1 (6,7)	0,405	
	2 (3,2)	0	0,529	0	0	-	
	0	5 (13,5)	0,006	4 (18,2)	1 (6,7)	0,629	
Реанимация на догоспитальном этапе Prehospital resuscitation		0	3 (8,1)	0,048	3 (13,6)	0	0,257

Примечание: ИМ – инфаркт миокарда, АГ – артериальная гипертензия, СД – сахарный диабет, ХБП – хроническая болезнь почек, ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких, ЧКВ – чрескожное коронарное вмешательство, СКФ – скорость клубочковой фильтрации, СМП – скорая медицинская помощь, ИГ IIb/IIIa – ингибиторы гликопротеина IIb/IIIa.

Note: COPD – chronic obstructive pulmonary disease, PCI – percutaneous coronary intervention, MI – myocardial infarction.

При анализе ангиографической характеристики (табл. 2) у пациентов с высоким риском развития феномена микроваскулярной обструкции («no-reflow») значение баллов по шкале SYNTAX было статистически значимо выше в сравнении с больными низкого риска. Кроме того, у них чаще выявлялась полная тромботическая окклюзия (TTG5) инфаркт-связанной коронарной артерии, реже выполнялось прямое стентирование. Продолжительность ЧКВ была меньше в группе пациентов с

низким риском развития микроваскулярной обструкции («no-reflow»). Следует отметить, что у пациентов с высоким риском развития микроваскулярной обструкции («no-reflow») при превентивном использовании ИГ IIb/IIIa рецепторов тромбоцитов определялось увеличение продолжительности ЧКВ. В одном случае ИГ IIb/IIIa рецепторов тромбоцитов у пациента с высоким риском развития микроваскулярной обструкции («no-reflow») был введен не превентивно, а уже после развития этого осложнения.

Таблица 2. Ангиографическая характеристика пациентов с острым инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST в зависимости от риска развития феномена микроваскулярной обструкции («no-reflow») и превентивного использования ингибиторов гликопротеина IIb/IIIa рецепторов тромбоцитов у пациентов высокого риска

Table 2. Angiographic characteristics of patients with ST-elevation myocardial infarction depending on the risk of no-reflow phenomenon and preventive use of glycoprotein IIb/IIIa inhibitors in patients with high risk

Показатели Variables		Пациенты с низким риском развития феномена «no-reflow», n = 63 Low risk of «no-reflow», n = 63	Пациенты с высоким риском развития феномена «no-reflow», n = 37 High risk of «no-reflow», n = 37	p	Пациенты с высоким риском развития феномена «no-reflow» ИГ IIb/IIIa +, n = 22 High risk of «no-reflow», GP IIb/IIIa inhibitors +, n = 22	Пациенты с высоким риском развития феномена «no-reflow» ИГ IIb/IIIa -, n = 15 High risk of «no-reflow», GP IIb/IIIa inhibitors -, n = 15	p
Локализация инфаркт-связанной артерии Infarction-associated coronary artery	Ствол ЛКА Left main	1 (1,6)	0	1,000	0	0	–
	ПМЖА LAD	28 (44,4)	17 (45,9)	0,884	9 (40,9)	8 (53,3)	0,457
	ОВ ЛКА LCx	9 (14,3)	3 (8,1)	0,527	2 (9,1)	1 (6,7)	1,000
	ПКА RCA	20 (31,7)	15 (40,5)	0,373	10 (45,5)	5 (33,3)	0,461
	артерии второго порядка secondary level branches	6 (9,5)	2 (5,4)	0,707	1 (4,5)	1 (6,7)	1,000
Тромбоз в ранее установленном стенте Thrombosis in a previously placed stent		2 (3,2)	2 (5,4)	0,625	2(9,1)	0	0,505
Многососудистое поражение коронарного русла Multivessel coronary disease		12 (19)	13 (35,1)	0,073	8(36,4)	5 (33,3)	0,850
Количество баллов по шкале SYNTAX Syntax score		11,4 ± 7,1	18,8 ± 11,3	< 0,001	19,3 ± 11,4	18,1 ± 11,5	0,181
Прямое стентирование инфаркт-связанной артерии Direct stenting of the infarct-related artery		55 (88,7)	15 (42,9)	< 0,001	8 (36,4)	7 (53,8)	0,313
Среднее количество имплантированных стентов Average number of implanted stents		1,2 ± 0,6	1,3 ± 0,7	0,878	1,45 ± 0,9	1,0 ± 0,4	0,181
Использование ингибиторов IIb/IIIa рецепторов тромбоцитов Use of glycoprotein IIb/IIIa inhibitors		6 (9,5)	23 (62,2)	< 0,001	22 (100)	1 (6,7)	< 0,001
Степень коронарного тромбоза по шкале TTG TTG grade of coronary thrombosis	TTG 1	1 (1,6)	0	1,000	0	0	–
	9 (14,3)	0	0,024	0	0	–	
	22 (34,9)	0	< 0,001	0	0	–	
	TTG 2	10 (15,9)	1 (2,7)	0,050	1 (4,5)	1,000	
	TTG 3	21 (33,3)	36 (97,3)	< 0,001	21 (95,5)	15 (100)	1,000
Время «дверь-баллон», мин “Door-to-balloon” time, min		47 [33; 72]	46 [31; 68,5]	0,935	42 [30; 59]	53 [39; 75]	0,181
Продолжительность ЧКВ, мин Duration of PCI, min		20 [15; 35]	34 [18; 55]	0,023	37 [25; 60]	20 [11; 38]	0,007

Примечание: ИГ IIb/IIIa – ингибиторы гликопротеина IIb/IIIa, ЛКА – левая коронарная артерия, ПМЖА – передняя межжелудочковая артерия, ОВ ЛКА – огибающая ветвь левой коронарной артерии, ПКА – правая коронарная артерия, ЧКВ – чрескожное коронарное вмешательство.

Note: GP IIb/IIIa inhibitors – glycoprotein IIb/IIIa inhibitors, LAD – left anterior descending, LCx – left circumflex artery, RCA – right coronary artery, PCI – percutaneous coronary intervention, TTG – TIMI thrombus grade score, PCI – percutaneous coronary intervention.

Результаты лечения пациентов с высоким риском развития феномена микроваскулярной обструкции в зависимости от превентивного введения ИГ IIb/IIIa рецепторов тромбоцитов представлены в таблице 3. Было отмечено, что при превентивном использовании препаратов группы ИГ IIb/IIIa рецепторов тромбоцитов у пациентов высокого риска чаще достигался непосредственный ангиографический успех, снижалась частота

развития феномена микроваскулярной обструкции («no-reflow»), более часто определялась степень миокардиального свечения MBG 3.

При оценке результатов лечения пациентов с высоким риском развития феномена микроваскулярной обструкции и превентивным использованием ИГ IIb/IIIa рецепторов тромбоцитов в сравнении с пациентами низкого риска статистически значимых различий не определялось (табл. 4).

Таблица 3. Результаты лечения пациентов с высоким риском развития феномена микроваскулярной обструкции в зависимости от превентивного использования ингибиторов гликопротеина IIb/IIIa рецепторов тромбоцитов

Table 3. The results of treatment of patients with a high risk of no-reflow phenomenon, depending on the preventive use of glycoprotein IIb/IIIa inhibitors

Показатели Variables		Пациенты с высоким риском развития феномена «no-reflow» ИГ IIb/IIIa +, n = 22 High risk of "no-reflow", GP IIb/IIIa inhibitors +, n = 22	Пациенты с высоким риском развития феномена «no-reflow» ИГ IIb/IIIa -, n = 15 High risk of "no-reflow", GP IIb/IIIa inhibitors -, n = 15	p
Летальность Death		1 (4,5)	0	1,000
Непосредственный ангиографический успех Angiographic success		16 (72,7)	6 (40)	0,047
Развитие феномена «no-reflow» «no-reflow» phenomenon		2 (9,1)	7 (46,7)	0,017
Остаточный пристеночный тромб после стентирования Residual thrombus after PCI		0	2 (13,3)	0,158
Финальный коронарный кровоток по TIMI Final coronary flow according to TIMI	TIMI 0	0	1 (6,7)	0,405
	TIMI 1	1 (4,5)	1 (6,7)	1,000
	TIMI 2	1 (4,5)	2 (13,3)	0,554
	TIMI 3	20 (90,9)	11 (73,3)	0,198
Степень миокардиального свечения по шкале MBG MBG grade	MBG 0	2 (9,1)	5 (33,3)	0,095
	MBG 1	0	2 (13,3)	0,158
	MBG 2	0	0	–
	MBG 3	20 (90,9)	8 (53,3)	0,017
Гематома места пункции Access site hematoma		1 (4,5)	0	1,000
Фракция выброса левого желудочка, % Left ventricular ejection fraction, %		52,6 ± 9,1	50,7 ± 9,2	1,000
Размер асинергии левого желудочка, % Size of left ventricular asynergy, %		28,2 ± 10,2	30,7 ± 23	1,000

Примечание: ИГ IIb/IIIa – ингибиторы гликопротеина IIb/IIIa.

Note: GP IIb/IIIa inhibitors – glycoprotein IIb/IIIa inhibitors, PCI – percutaneous coronary intervention, TIMI – thrombolysis in Myocardial Infarction (TIMI) flow grade, MBG – myocardial blush grade.

Таблица 4. Результаты лечения пациентов с высоким риском развития феномена микроваскулярной обструкции и превентивном использовании ингибиторов гликопротеина IIb/IIIa рецепторов тромбоцитов в сравнении с больными низкого риска

Table 4. The results of treatment of patients with ST-elevation myocardial infarction and a low risk of “no-reflow” in comparison with patients with a high risk of “no-reflow” and the prophylactic use of glycoprotein IIb/IIIa inhibitors

Показатели Variables		Пациенты с высоким риском развития феномена «no-reflow» ИГ IIb/IIIa +, n = 22 Patients with high risk of "no-reflow", GP IIb/IIIa inhibitors +, n = 22	Пациенты с низким риском развития феномена «no-reflow», n = 63 Patients with low risk of "no-reflow", n = 63	p
Летальность Mortality		1 (4,5)	1 (1,6)	0,453
Непосредственный ангиографический успех Angiographic success		16 (72,7)	53 (84,1)	0,341
Развитие феномена «no-reflow» Development of the "no-reflow" phenomenon		2 (9,1)	7 (11,1)	1,000
Формирование пристеночного тромба Formation of a parietal thrombus		0	3 (4,8)	0,565
Финальный коронарный кровоток по TIMI Final coronary flow according to TIMI	TIMI 0	0	0	–
	TIMI 1	1 (4,5)	0	0,259
	TIMI 2	1 (4,5)	5 (7,9)	1,000
	TIMI 3	20 (90,9)	58 (92,1)	1,000

Окончание табл. 4
End of table 4

Показатели Variables		Пациенты с высоким риском развития феномена «no-reflow» ИГ IIb/IIIa +, <i>n</i> = 22 Patients with high risk of "no-reflow", GP IIb/IIIa inhibitors +, <i>n</i> = 22	Пациенты с низким риском развития феномена «no-reflow», <i>n</i> = 63 Patients with low risk of "no-reflow", <i>n</i> = 63	<i>p</i>
Степень миокардиального свечения по шкале MBG The degree of myocardial luminescence according to the MBG scale	MBG 0	2 (9,1)	6 (9,5)	1,000
	MBG 1	0	0	–
	MBG 2	0	1 (1,6)	1,000
	MBG 3	20 (90,9)	56 (88,9)	1,000
Гематома места доступа Access site hematoma		1 (4,5)	0	0,259
Фракция выброса левого желудочка, % Left ventricular ejection fraction, %		52,6 ± 9,1	54,6 ± 8,2	0,396
Размер асинергии левого желудочка, % Size of left ventricular asynergy, %		28,2 ± 10,2	24,1 ± 11,5	0,127

Примечание: ИГ IIb/IIIa – ингибиторы гликопротеина IIb/IIIa.

Note: GP IIb/IIIa inhibitors – glycoprotein IIb/IIIa inhibitors, data are presented as the absolute number of patients (%). TIMI – thrombolysis in Myocardial Infarction (TIMI) flow grade, MBG – myocardial blush grade

Обсуждение

В настоящей работе нами была предложена концепция превентивного использования ИГ IIb/IIIa рецепторов тромбоцитов у пациентов, имеющих высокий риск микроваскулярной обструкции («no-reflow»). Результаты пилотного исследования продемонстрировали, что такой подход является эффективным и безопасным.

Следует отметить, что у пациентов с острым ИМнСТ выделяют несколько фенотипов микроваскулярного повреждения миокарда. Наряду с феноменом микроваскулярной обструкции у этих больных в ряде случаев определяется геморрагическое пропитывание миокарда [14]. Сочетание этих патологических состояний является наиболее неблагоприятным и ассоциируется со снижением сократительной функции ЛЖ, а также неблагоприятным ремоделированием ЛЖ в отдаленном периоде. При этом изолированное геморрагическое пропитывание миокарда не оказывает негативного влияния на сократительную функцию ЛЖ. В то же время развитие изолированной микроваскулярной обструкции («no-reflow») ассоциируется с более низкой фракцией выброса ЛЖ [15].

Природа феномена микроваскулярной обструкции («no-reflow») до сих пор не имеет однозначного патофизиологического объяснения. Среди основных его причин выделяют дистальную микроэмболизацию, ишемическое и реперфузионное повреждение, индивидуальную предрасположенность, существовавшую ранее микрососудистую дисфункцию [16]. Все эти факторы зачастую взаимосвязаны и характеризуются рядом общих патогенетических механизмов [3].

Для профилактики развития микроваскулярной обструкции («no-reflow») при проведении ЧКВ у пациентов с острым ИМнСТ изучались различные подходы. Среди них можно выделить разработку механических устройств, препятствующих дистальной эмболизации коронарного русла (тромбоаспираторы, ловушки тромбов и др.), разработку тактических подходов к проведению ЧКВ (прямое ишемическое посткондиционирование, гипотермия, отсроченное стентирование и др.), использование медикаментозных препаратов (адено-

зин, эпинефрин, блокаторы кальциевых каналов и др.). Однако большинство предложенных подходов не показали своей эффективности либо требуют дополнительного изучения [3].

Наиболее эффективной группой препаратов в лечении уже развившегося феномена микроваскулярной обструкции являются ИГ IIb/IIIa [17]. При этом в настоящей редакции клинических рекомендаций их рутинное использование не показано (класс рекомендаций III) [1, 2]. В то же время в недавнем проведенном крупном регистровом исследовании, включающем более 110 000 пациентов, было продемонстрировано, что в клиниках, где ИГ IIb/IIIa применялись рутинно (более 75% всех случаев острого ИМнСТ) в сравнении с клиниками, где данные препараты применялись избирательно (менее 25% всех случаев острого ИМнСТ), показатели летальности через 1 год были статистически значимо ниже (9,7 против 11%, *p* < 0,001). При этом использование ИГ IIb/IIIa являлось независимым предиктором снижения отдаленной летальности [18].

Полученные результаты продемонстрировали высокий уровень безопасности использования ИГ IIb/IIIa, что может быть обусловлено широким распространением трансрадиального доступа и снижением частоты развития геморрагических осложнений, связанных с местом пункции. Так, по результатам метаанализа, включающего 14 рандомизированных исследований, у пациентов с острым ИМнСТ при использовании трансрадиального доступа определялось снижение частоты летальности. При этом в группе трансрадиального доступа более часто применялись ИГ IIb/IIIa [19]. В недавнем исследовании S. Rigattieri и соавт. было показано, что рутинное превентивное использование ИГ IIb/IIIa характеризуется низкой частотой развития основных неблагоприятных кардиальных событий (MACE) и высоким профилем безопасности, что подтверждают полученные в нашем исследовании данные [20]. Таким образом, в настоящее время определяется устойчивый тренд к увеличению частоты превентивного использования ИГ IIb/IIIa у пациентов с острым ИМнСТ. Результаты исследований демонстрируют, что такой подход является эффективным и безопасным. Между тем в доступной литературе мы не встретили публикаций,

где использование ИГ IIb/IIIa применялось бы таргетно у пациентов, имеющих высокий риск микроваскулярной обструкции («no-reflow»). Согласно результатам нашего исследования, такой подход позволяет добиться существенного снижения частоты развития этого осложнения у пациентов высокого риска.

Ограничения

Следует отметить, что наше исследование является пилотным и имеет ряд ограничений. В первую очередь они связаны с небольшим количеством включенных пациентов, а также отсутствием рандомизации.

Литература / References

1. Neumann F.J., Sousa-Uva M., Ahlsson A., Alfonso F., Banning A.P., Benedetto U. et al. 2018 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization. *Eur. Heart J.* 2019;40(2):87–165. DOI: 10.1093/eurheartj/ehy394.
2. Клинические рекомендации Минздрава РФ, Острый инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST электрокардиограммы; 2020. [2020 Clinical recommendations of the Ministry of Health of the Russian Federation, Acute myocardial infarction with ST elevation of the electrocardiogram. (In Russ.)]. DOI: 10.15829/291560-4071-2020-4103.
3. Annibali G., Scrocca I., Aranzulla T.C., Meliga E., Maiellaro F., Musumeci G. “No-reflow” phenomenon: A contemporary review. *J. Clin. Med.* 2022;11(8):2233. DOI: 10.3390/jcm11082233.
4. Kloner R.A., King K.S., Harrington M. No-reflow phenomenon in heart and brain. *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* 2018;315(3):550–562. DOI: 10.1152/ajpheart.00183.2018.
5. Сухинина Т.С., Певзнер Д.В., Мазуров А.В., Власик Т.Н., Соловьева Н.Г., Кострица Н.С. и др. Роль блокаторов гликопротеина IIb/IIIa рецепторов тромбоцитов при современном лечении больных с острым коронарным синдромом. *Кардиология.* 2022;62(4):64–72. [Sukhinina T.S., Pevzner D.V., Mazurov A.V., Vlasik T.N., Solovieva N.G., Kostritsa N.S. et al. The role of platelet glycoprotein IIb/IIIa inhibitors in current treatment of acute coronary syndrome. *Kardiologiya.* 2022;62(4):64–72. (In Russ.)]. DOI: 10.18087/cardio.2022.4.n2020.
6. Petronio A.S., De Carlo M., Ciabatti N., Amoroso G., Limbruno U., Palagi C. et al. Left ventricular remodeling after primary coronary angioplasty in patients treated with abciximab or intracoronary adenosine. *Am. Heart J.* 2005;150(5):1015. DOI: 10.1016/j.ahj.2005.07.012.
7. Stone G.W., Maehara A., Witenbichler B., Godlewski J., Parise H., Dambrink J.H. et al. INFUSE-AMI Investigators. Intracoronary abciximab and aspiration thrombectomy in patients with large anterior myocardial infarction: the INFUSE-AMI randomized trial. *JAMA.* 2012;307(17):1817–1826. DOI: 10.1001/jama.2012.421.
8. Morales-Ponce F.J., Lozano-Cid F.J., Martinez-Romero P., Gonzalez-Perez P., Sanchez-Brotons J.A., Diaz-Torres I. et al. Intracoronary tenecteplase versus abciximab as adjunctive treatment during primary percutaneous coronary intervention in patients with anterior myocardial infarction. *EuroIntervention.* 2019;14(16):1668–1675. DOI: 10.4244/EIJ-D-18-00885.
10. Бессонов И.С., Кузнецов В.А., Горбатенко Е.А., Сапожников С.С., Дьякова А.О., Зырянов И.П. и др. Шкала оценки риска феномена no-reflow при чрескожных коронарных вмешательствах у пациентов с острым инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST. Патология кровообращения и кардиохирургия. 2020;24(3):68. [Bessonov I.S., Kuznetsov V.A., Gorbatenko E.A., Sapozhnikov S.S., Dyakova A.O., Zyryanov I.P. et al. A scale for assessing the risk of no-reflow phenomenon in percutaneous coronary interventions in patients with acute ST-segment elevation myocardial infarction. *Circulatory pathology and cardiac surgery.* 2020;24(3):68. (In Russ.)]. DOI: 10.21688/1681-3472-2020-3S-68-76.
11. Бессонов И.С., Дьячков С.М. Калькулятор расчета риска возникновения феномена “no-reflow”. Свидетельство о регистрации программы для ЭВМ 2020661255, 21.09.2020. [Bessonov I.S., Dyachkov S.M. Risk calculator for the “no-reflow” phenomenon. Certificate of registration of a computer program 2020661255, 21.09.2020. (In Russ.)].
12. Gibson C.M., de Lemos J.A., Murphy S.A., Marble S.J., McCabe C.H., Cannon C.P. et al. Combination therapy with abciximab reduces angiographically evident thrombus in acute myocardial infarction: a TIMI

Заключение

Превентивное использование ИГ IIb/IIIa у пациентов с острым ИМнST и высоким риском развития феномена микроваскулярной обструкции («no-reflow») характеризуется снижением частоты развития этого осложнения. При превентивном использовании ИГ IIb/IIIa у пациентов высокого риска частота развития феномена микроваскулярной обструкции («no-reflow») не превышает показатели пациентов низкого риска. Влияние предложенной стратегии на отдаленные результаты лечения требует дальнейшего изучения в крупном, хорошо спланированном рандомизированном исследовании.

- 14 substudy. *Circulation.* 2001;103(21):2550–2554. DOI: 10.1161/01.cir.103.21.2550.
13. Antman E.M., Cohen M., Bernink P.J., McCabe C.H., Horacek T., Papuchis G. et al. The TIMI risk score for unstable angina/non-ST elevation MI: A method for prognostication and therapeutic decision making. *JAMA.* 2000;284(7):835–842. DOI: 10.1001/jama.284.7.835.
14. Van't Hof A.W.J., Liem A., Suryapranata H., Hoorntje J.C.A., de Boer M.J., Zijlstra F. Angiographic assessment of myocardial reperfusion in patients treated with primary angioplasty for acute myocardial infarction: myocardial blush grade. Zwolle Myocardial Infarction Study Group. *Circulation.* 1998;97(23):2302–2306. DOI: 10.1161/01.cir.97.23.2302.
15. Вышлов Е.В., Алексеева Я.В., Усов В.Ю., Мочула О.В., Рябов В.В. Синдром микрососудистого повреждения миокарда у пациентов с первичным инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST: распространенность и связь с клиническими характеристиками. *Сибирский журнал клинической и экспериментальной медицины.* 2022;37(1):36–46. [Vyshlov E.V., Alexeeva Y.A., Ussov W.Yu., Mochula O.V., Ryabov V.V. Phenomena of microvascular myocardial injury in patients with primary ST-segment elevation myocardial infarction: Prevalence and association with clinical characteristics. *The Siberian Journal of Clinical and Experimental Medicine.* 2022;37(1):36–46. (In Russ.)]. DOI: 10.29001/2073-8552-2022-37-1-36-46.
16. Алексеева Я.В., Вышлов Е.В., Павлюкова Е.Н., Усов В.Ю., Марков В.А., Рябов В.В. Влияние разных фенотипов микрососудистого повреждения миокарда на сократительную функцию левого желудочка у пациентов с инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST. *Кардиология.* 2021;61(5):23–31. [Alexeeva Ya.V., Vyshlov E.V., Pavlyukova E.N., Ussov V.Yu., Markov V.A., Ryabov V.V. Impact of microvascular injury various types on function of left ventricular in patients with primary myocardial infarction with ST segment elevation. *Kardiologiya.* 2021;61(5):23–31. (In Russ.)]. DOI: 10.18087/cardio.2021.5.n1500.
17. Фролов А.А., Починка И.Г., Шахов Б.Е., Шарабрин Е.Г., Кузьмичев К.В. Феномен коронарной микрососудистой обструкции (no-reflow) при проведении чрескожных коронарных вмешательств у пациентов с инфарктом миокарда. Патология кровообращения и кардиохирургия. 2020;24(1):18–27. [Frolov A.A., Pochinka I.G., Shakhov B.E., Sharabrin E.G., Kuzmichev K.V. The phenomenon of coronary microvascular obstruction (no-reflow) during percutaneous coronary interventions in patients with myocardial infarction. *Circulatory pathology and cardiac surgery.* 2020;24(1):18–27. (In Russ.)]. DOI: 10.21688/1681-3472-2020-1-18-27.
18. Capodanno D., Milluzzo R.P., Angiolillo D.J. Intravenous antiplatelet therapies (glycoprotein IIb/IIIa receptor inhibitors and cangrelor) in percutaneous coronary intervention: from pharmacology to indications for clinical use. *Ther. Adv. Cardiovasc. Dis.* 2019;13:1753944719893274. DOI: 10.1177/1753944719893274.
19. Orszalkiewicz M., Hodson J., Kwok C.S., Ludman P.F., Giblett J.P., George S. et al. Comparison of routine versus selective glycoprotein IIb/IIIa inhibitors usage in primary percutaneous coronary intervention (from the British Cardiovascular Interventional Society). *Am. J. Cardiol.* 2019;124(3):373–80. DOI: 10.1016/j.amjcard.2019.05.010.
20. Rigattieri S., Cristiano E., Giovannelli F., Tommasino A., Cava F., Citoni B. et al. Glycoprotein IIb/IIIa inhibitors may modulate the clinical benefit of radial access as compared to femoral access in primary percutaneous coronary intervention: a meta-regression and meta-analysis of randomized trials. *J. Interv. Cardiol.* 2021;9:9917407. DOI: 10.1155/2021/9917407.
21. Rigattieri S., Lettieri C., Tiberti G., Romano M., Ferlini M., Testa L. et

al. Primary percutaneous coronary intervention with high-bolus dose tirofiban: The FASTER (favorite approach to safe and effective treat-

ment for early reperfusion). *Multicenter Registry. J. Interv. Cardiol.* 2022;5:9609970. DOI: 10.1155/2022/9609970.

Информация о вкладе авторов

Бессонов И.С. – концепция исследования, сбор данных, анализ и интерпретация результатов исследования, написание статьи, утверждение окончательного варианта.

Шадрин А.А. – анализ и интерпретация результатов исследования, написание статьи.

Сапожников С.С. – сбор данных, написание статьи.

Рябов В.В. – анализ и интерпретация результатов исследования, написание статьи, утверждение окончательного варианта.

Попов С.В. – анализ и интерпретация результатов исследования, написание статьи, утверждение окончательного варианта.

Information on author contributions

Bessonov I.S. – study concept, data collection, analysis and interpretation of study results, writing an article, approval of the final version.

Shadrin A.A. – analysis and interpretation of study results, writing an article.

Sapozhnikov S.S. – data collection, writing an article.

Ryabov V.V. – analysis and interpretation of study results, writing an article, approval of the final version.

Popov S.V. – analysis and interpretation of study results, writing an article, approval of the final version.

Сведения об авторах

Бессонов Иван Сергеевич, канд. мед. наук, заведующий лабораторией рентгенэндоваскулярных методов диагностики и лечения, Научный отдел инструментальных методов исследования, Тюменский кардиологический научный центр, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук. ORCID 0000-0003-0578-5962.

E-mail: IvanBessnv@gmail.com.

Шадрин Артем Алексеевич, лаборант-исследователь, лаборатория рентгенэндоваскулярных методов диагностики и лечения, Научный отдел инструментальных методов исследования, Тюменский кардиологический научный центр, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук. ORCID 0000-0001-9759-9969.

E-mail: shadrin_artem_97@bk.ru.

Сапожников Станислав Сталикович, младший научный сотрудник, лаборатория рентгенэндоваскулярных методов диагностики и лечения, Научный отдел инструментальных методов исследования, Тюменский кардиологический научный центр, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук. ORCID 0000-0001-8265-7425.

E-mail: stas_ss@bk.ru.

Рябов Вячеслав Валерьевич, д-р мед. наук, доцент, заместитель директора по научной и лечебной работе, исполняющий обязанности заведующего отделением неотложной кардиологии, Научно-исследовательский институт кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук. ORCID 0000-0002-4358-7329.

E-mail: rvvt@cardio-tomsk.ru.

Попов Сергей Валентинович, д-р мед. наук, профессор, академик РАН, директор Научно-исследовательского института кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук. ORCID 0000-0002-9050-4493.

E-mail: psv@cardio-tomsk.ru.



Бессонов Иван Сергеевич, e-mail: IvanBessnv@gmail.com.

Information about the authors

Ivan S. Bessonov, Cand. Sci. (Med.), Head of Interventional Cardiology Laboratory, Scientific Department of Instrumental Research Methods, Tyumen Cardiology Research Center, Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences, Tomsk, Russia. ORCID 0000-0003-0578-5962.

E-mail: IvanBessnv@gmail.com.

Artem A. Shadrin, Research Assistant, Interventional Cardiology Laboratory, Scientific Department of Instrumental Research Methods, Tyumen Cardiology Research Center, Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences, Tomsk, Russia. ORCID 0000-0001-9759-9969.

E-mail: Shadrin_artem_97@bk.ru.

Stanislav S. Sapozhnikov, Junior Research Scientist, Interventional Cardiology Laboratory, Scientific Department of Instrumental Research Methods, Tyumen Cardiology Research Center, Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences, Tomsk, Russia. ORCID 0000-0001-8265-7425.

E-mail: stas_ss@bk.ru.

Vyacheslav V. Ryabov, Dr. Sci. (Med.), Associate Professor, Deputy Director for Scientific and Medical Work, Acting Head of the Department of Emergency Cardiology, Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences, Tomsk, Russia. ORCID 0000-0002-4358-7329.

E-mail: rvvt@cardio-tomsk.ru.

Sergei V. Popov, Dr. Sci. (Med.), Professor, Full Member of the Russian Academy of Sciences, Head of the Department of Interventional Arrhythmology, Director of Cardiology Research Institute, Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences, Tomsk, Russia. ORCID 0000-0002-9050-4493.

E-mail: psv@cardio-tomsk.ru.



Ivan S. Bessonov, e-mail: IvanBessnv@gmail.com.

Received January 10, 2023

Поступила 10.01.2023

<https://doi.org/10.29001/2073-8552-2023-38-2-132-138>
УДК 616.127-005.8-036.11-02:616.124.2-007.24

Деформация левого предсердия в дебюте острого инфаркта миокарда

М.Т. Бейшенкулов, А.К. Токтосунова, К.Р. Калиев, А. Колбай,
Ы.М. Мадярова

Национальный Центр кардиологии и терапии имени академика Мирсаида Миррахимова при Министерстве
Здравоохранения Кыргызской Республики,
720040, Кыргызстан, Бишкек, ул. Тоголока Молдо, 3

Аннотация

Обоснование. Для оценки прогноза острого инфаркта миокарда (ОИМ) главную роль играют фракция выброса (ФВ), диастолическая дисфункция левого желудочка (ЛЖ) и его объемы. Измерение деформации левого предсердия (ЛП) является новым методом неинвазивного исследования его механической функции.

Цель исследования: изучение механической функции ЛП у больных ОИМ при различной степени снижения ФВ ЛЖ.

Материал и методы исследования. Нами исследованы 60 пациентов с ОИМ с подъемом сегмента ST передней локализации. Эхокардиография проводилась в первые сутки ОИМ. ЛП оценивалось по фазовым объемам, а также по деформации и скорости деформации с помощью спекл-трекинга. Для контроля исследованы 35 здоровых людей. Пациенты разделены на 4 группы: 1-я группа – ФВ ЛЖ 50–60%, 2-я группа – ФВ ЛЖ 40–49%, 3-я группа – ФВ ЛЖ 30–39%, 4-я группа – ФВ ЛЖ 20–29%.

Результаты. Достоверных различий в объемах ЛП между пациентами 1–3-й групп и здоровыми добровольцами не было. В 4-й группе объем ЛП был увеличен. В 1-й группе пиковая продольная деформация (PALS) была снижена в сравнении с контролем (PALS 22% vs 32,4%, $p < 0,000$). Во 2-й группе PALS составила 17,41%, в 3-й – 18,19% ($p < 0,000$). В 4-й группе PALS была 4,43% ($p < 0,000$). У здоровых испытуемых скорость деформации была 2,14 см/с⁻¹, в 1-й группе – 2,15 см/с⁻¹ ($p < 0,297$), во 2-й – 1,19 см/с⁻¹ ($p < 0,000$), в 3-й – 1,58 см/с⁻¹ ($p < 0,000$), в 4-й – 1,14 см/с⁻¹ ($p < 0,000$).

Выводы. У пациентов с ОИМ с ФВ ЛЖ более 50% выявляются достоверные нарушения деформации ЛП, что может быть предиктором развития дисфункции левых отделов сердца. По мере снижения ФВ ЛЖ степень нарушения деформации и объем ЛП постепенно увеличиваются.

Ключевые слова:	острый инфаркт миокарда, сердечная недостаточность, деформация левого предсердия, Speckle Tracking.
Конфликт интересов:	авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
Прозрачность финансовой деятельности:	никто из авторов не имеет финансовой заинтересованности в представленных материалах или методах.
Соответствие принципам этики:	перед проведением процедур у пациентов и здоровых добровольцев было получено информированное согласие. Исследование соответствует Хельсинкской декларации и одобрено комитетом по этике Национального центра кардиологии и терапии (протокол № 4 от 13.05.2022 г.).
Для цитирования:	Бейшенкулов М.Т., Токтосунова А.К., Калиев К.Р., Колбай А., Мадярова Ы.М. Деформация левого предсердия в дебюте острого инфаркта миокарда. <i>Сибирский журнал клинической и экспериментальной медицины</i> . 2023;38(2):132–138. https://doi.org/10.29001/2073-8552-2023-38-2-132-138 .

Left atrial strain in acute myocardial infarction

Medet T. Beishenkulov, Aiperi K. Toktosunova, Kanybek R. Kaliev,
Amantur Kolbai, Yrys M. Madyarova

National Center for Cardiology and Therapy named after Academician Mirsaid Mirrakhimov under the Ministry of Health of the Kyrgyz Republic,
3, Togoloka Moldo str., Bishkek city, 720040, Kyrgyzstan

Abstract

Background. The ejection fraction (EF), diastolic dysfunction of the left ventricle (LV) and its volumes play the main role for prognosis assessment. Measurement of left atrial strain is a new method of noninvasive investigation of mechanical function.

Aim: To investigate the mechanical function of the left atrium in patients with acute myocardial infarction (AMI) with different degrees of left ventricular ejection fraction reduction.

Methods. We studied 60 patients with acute ST-segment elevation anterior myocardial infarction. Echocardiography was performed in the first day of acute infarction. The left atrium was assessed by phase volumes, as well as by strain and strain rate using speckle-tracking. 35 healthy subjects were investigated for control. The patients were divided into 4 groups: Group 1 – LV EF 50–60%, Group 2 – LV EF 40–49%, Group 3 – LV EF 30–39%, Group 4 – LV EF 20–29%.

Results. There were no significant differences in left atrial volumes between patients in groups 1–3 and healthy patients. Left atrial volume was increased in the fourth group. In the first group, peak longitudinal atrial strain (PALS) was significantly reduced compared with control group (PALS 22% vs 32.4%, $p < 0.000$). In the second group PALS was 17.41%, in the third group it was 18.19%. In the group with LV EF less than 30%, PALS was 4.43%. In healthy subjects, the strain rate was -2.14 cm/s^{-1} , in Group 1 – 2.15 cm/s^{-1} ($p < 0.297$), in Group 2 – 1.19 cm/s^{-1} ($p < 0.000$), in Group 3 – 1.58 cm/s^{-1} ($p < 0.000$), and in Group 4 – 1.14 cm/s^{-1} ($p < 0.000$).

Conclusion. In patients with AMI with LV EF more than 50%, significant violations of LA strain are detected, which may be a predictor of left heart dysfunction. As the LV EF decreases, LA strain decreases and LA volume increases.

Keywords:	acute myocardial infarction, heart failure, left atrial strain, Speckle Tracking.
Conflict of interest:	the authors do not declare a conflict of interest.
Financial disclosure:	no author has a financial or property interest in any material or method mentioned.
Adherence to ethical standards:	prior to the procedures, informed consent was obtained from patients and healthy volunteers. The study is in line with the Helsinki Declaration and approved by the Ethics Committee of the National Center for Cardiology and Therapy (protocol No 4 from 13.05.2022).
For citation:	Beishenkulov M.T., Toktosunova A.K., Kaliev K.R., Kolbai A., Madyarova Y.M. Left atrial strain in acute myocardial infarction. <i>The Siberian Journal of Clinical and Experimental Medicine</i> . 2023;38(2):132–138. https://doi.org/10.29001/2073-8552-2023-38-2-132-138 .

Введение

Острый инфаркт миокарда (ОИМ) остается актуальной проблемой, одной из основных причин развития сердечной недостаточности (СН) и смерти населения во всем мире. Для оценки прогноза при ОИМ основную роль играет фракция выброса (ФВ) левого желудочка (ЛЖ). Дополнительной прогностической ценностью обладают показатели объема левых отделов сердца, диастолическая дисфункция ЛЖ, меж- и внутривентрикулярная асинхрония и т. д. Объем левого предсердия (ЛП) был признан мощным предиктором смертности и госпитализации по поводу СН у пациентов, перенесших ОИМ [1–3]. С другой стороны, большие объемы ЛП связаны с хроническим повышением давления наполнения ЛЖ и неблагоприятным исходом после ОИМ [2].

Однако при полной оценке размера и функции ЛП нельзя полагаться только на максимальный объем ЛП, поскольку размеры ЛП широко варьируются в течение сердечного цикла. Цикл ЛП состоит из трех основных компонентов: фаз резервуара [4], канала [5] и насоса [6].

Все три фазы ЛП отображают его механическую функцию. Таким образом, помимо количественного измерения объема ЛП, оценка механической функции ЛП может иметь дополнительное прогностическое значение у пациентов, перенесших ОИМ.

Механическая функция миокарда визуализируется с помощью измерения деформации. Первоначально деформация ЛП измерялась тканевым доплером [7] и имела существенные ограничения, связанные с зависимостью полученных измерений от угла ультразвукового луча. В настоящее время деформация ЛП измеряется с помощью программы Speckle Tracking, которая позволяет избежать ограничений тканевого доплера.

В литературе встречаются данные о преимуществе измерения деформации в сравнении с традиционными методами оценки ЛП. Так, в исследовании D.A. Morris и соавт. деформация ЛП была обратно пропорциональна давлению наполнения ЛЖ [8]. Также M. Kurt и соавт. выявили, что систолическая деформация ЛП коррелирует с инвазивно измеренным конечно-диастолическим давлением ЛЖ, а также с уровнем натрийуретического пептида

[9]. Согласно исследованию Z. Guan и соавт., скорость деформации изменялась в зависимости от степени диастолической дисфункции ЛЖ у пациентов с сохраненной ФВ ЛЖ, несмотря на отсутствие существенных различий в объеме ЛП между группами [10]. При этом работ по изучению деформации ЛП у пациентов с ОИМ, особенно в первые сутки, в литературе встречается очень мало.

Цель исследования: изучение механической функции ЛП у больных ОИМ при различной степени снижения ФВ ЛЖ.

Материал и методы

В исследование включены пациенты ($n = 60$) с ОИМ с подъемом сегмента ST на электрокардиограмме (ЭКГ) передней локализации на первые сутки заболевания, поступившие в отделение ургентной кардиологии Национального центра кардиологии и терапии (Бишкек). В исследование были включены только лица мужского пола для однородности исследования. Критерии исключения: постинфарктный кардиосклероз, врожденные и приобретенные пороки сердца, кардиомиопатии, гипертоническое сердце, сахарный диабет, беременность, тяжелая почечная недостаточность (скорость клубочковой фильтрации (СКФ) менее $30 \text{ мл/мин/1,73 м}^2$), предшествующая фибрилляция предсердий, предшествующая абляция ЛП или имплантированные кардиостимуляторы.

Диагноз ОИМ с подъемом сегмента ST был основан на типичных электрокардиографических изменениях с клиническими симптомами и повышением тропонина. Клинические и эхокардиографические данные были проспективно проанализированы. Эхокардиография проводилась в первые сутки ОИМ. Функцию ЛП оценивали по фазовым объемам с помощью стандартной эхокардиографии, а также по деформации и скорости деформации ЛП с помощью спекл-трекинга.

Кроме того, были обследованы 35 здоровых людей, входящих в контрольную группу.

Пациенты были разделены на 4 группы в зависимости от ФВ ЛЖ: 1-я группа ($n = 15$) – ФВ ЛЖ 50–60%, 2-я группа ($n = 19$) – пациенты с ФВ ЛЖ 40–49%, 3-я группа ($n = 14$) – ФВ ЛЖ 30–39%, 4-я группа ($n = 12$) – ФВ ЛЖ 20–29%.

Лечение

Всем пациентам проведена тромболитическая терапия стрептокиназой 1,5 млн ЕД внутривенно капельно в течение 60 мин, затем проведено стентирование инфаркт-связанной артерии. После реперфузии продолжалось введение гепарина, были назначены двойная антиагрегантная терапия (аспирин, клопидогрель), высокоинтенсивная терапия статинами, ингибиторы АПФ, бета-адреноблокаторы. Диуретики назначались в зависимости от степени СН и наличия застойных явлений в легких.

Перед проведением процедур у пациентов и здоровых добровольцев было получено информированное согласие. Это исследование соответствует Хельсинкской декларации и одобрено комитетом по этике Национального центра кардиологии и терапии (протокол № 4 от 13.05.2022 г.).

Эхокардиография

Клиническая оценка и эхокардиографические измерения, включающие измерение пиковой продольной

деформации ЛП (PALS), скорости деформации (SRa), проводились в первые сутки. Все пациенты были исследованы в положении лежа на левом боку с использованием аппарата Philips CX 50. Изображения были получены с одновременным сигналом ЭКГ с использованием датчика 3,5 МГц на глубине 16 см в парастернальной и апикальной проекциях. Конечно-систолический объем ЛЖ, конечно-диастолический объем и ФВ оценивали биплановым методом Симпсона в апикальной 4- и 2-камерной проекциях. Для оценки диастолической функции применялась импульсно-волновая доплерография потока на митральном клапане. Измерялись ранняя (Е) и поздняя (А) пиковая диастолическая скорость, а также время замедления волны Е. Соотношение E/E' получали путем деления Е на E' , которое измеряли с помощью тканевой доплерографии с цветовой кодировкой на перегородочной и латеральной сторонах митрального кольца в апикальной 4-камерной проекции.

Исследование левого предсердия

Для анализа функции ЛП его объем рассчитывали по биплановому методу Симпсона. Объем ЛП был проиндексирован по площади поверхности тела.

Пиковую продольную деформацию ЛП оценивали в 2- и 4-камерных апикальных проекциях с помощью анализа спекл-трекинга. Эндокардиальную границу ЛП выводили вручную, а автоматически созданную интересующую область подгоняли под толщину миокарда. Пиковая систолическая продольная деформация ЛП и скорость деформации оценивались в каждом из 6 сегментов ЛП (перегородочном – верхний, средний, нижний; латеральном – верхний, средний, нижний) в апикальных проекциях. Показатели всех сегментов затем были усреднены, и были получены окончательные данные пиковой продольной деформации и скорости деформации ЛП.

Статистика

Статистический анализ полученных данных осуществлялся с использованием пакета программ IBM SPSS STATISTICS 23. Проверку на соответствие выборок нормальному закону распределения проводили с помощью критерия Шапиро – Уилка. Поскольку исследуемые количественные показатели имели распределение, отличное от нормального, представляли их медианой и межквартильным интервалом, Me (Q1; Q3). Для множественного сравнения группы здоровых испытуемых и групп пациентов с разной ФВ применялся критерий Краскела – Уоллиса с последующими апостериорными попарными сравнениями по критерию Манна – Уитни с поправкой Бонферони. Статистически значимыми считались различия при $p < 0,005$.

Результаты

В нашем исследовании участвовали группа здоровых испытуемых и пациенты с ОИМ. В таблице 1 представлены сравнительные данные показателей систолической и диастолической функции ЛЖ в контрольной и 1-й группе. Достоверных различий в размере и объеме ЛП между обеими группами выявлено не было. В контрольной группе объем ЛП составил $34,6 \text{ мл/м}^2$. На первые сутки ОИМ в 1-й группе объем ЛП составил 36 мл/м^2 (29; 38,2; $p = 0,847$).

Таблица 1. Сравнительные данные показателей систолической и диастолической функции левого желудочка в контрольной и 1-й группе

Показатели Variables	Контрольная группа Control Me (Q ₁ ; Q ₃)	1-я группа 1 st Group Me (Q ₁ ; Q ₃)	p
Возраст, лет Age, years	50 (46; 59)	77 (45; 79)	0,075
ФВ ЛЖ, % LVEF, %	60,25 (59,3; 61,87)	52 (50; 54)	0,000
ПЗРЛП, см LA size, cm	3,71 (3,42; 4,0)	3,8 (3,5; 4,1)	0,539
Объем ЛП, мл/м ² LAVi, ml/m ²	34,6 (30,72; 39,65)	36 (29; 38,2)	0,847
КДО, мл EDV, ml	102,1 (84,2; 116,5)	84,5 (44,8; 129)	0,586
КСО, мл ESV, ml	39,4 (34,3; 42,2)	38,5 (20,8; 64)	0,793
УО, мл SV, ml	65,3 (49,9; 72,95)	46 (24; 65)	0,010
Отношение E/A Ratio E/A	1,5 (1,5; 1,51)	0,6 (0,5; 0,8)	0,000
DT, мс DT, msec	188 (182; 190)	206 (130; 236)	0,208
E' lat, см/с E' lat, cm/sec	12,4 (8,9; 13,8)	8,6 (7,3; 10)	0,053
E' med, см/с E' med, cm/sec	9,8 (8,64; 12,1)	6,3 (5,9; 6,5)	0,000
Отношение e/e', см/с e/e' ratio, cm/sec	10,5 (9,2; 12,9)	8,35 (6,34; 11,08)	0,053

Примечание: здесь и далее в таблицах 2, 3, 4: ФВ ЛЖ – фракция выброса левого желудочка, ПЗРЛП – переднезадний размер левого предсердия, КДО – конечно-диастолический объем, КСО – конечно-систолический объем, УО – ударный объем, DT – время замедления кровотока раннего диастолического наполнения ЛЖ, E/A – соотношение скоростей раннего диастолического наполнения и наполнения в систолу предсердия, E' lat – латеральная скорость E, E' med – медиальная скорость E, отношение e/e' – соотношение между скоростью раннего митрального наполнения и скоростью ранней диастолы митрального кольца.

Note: LVEF – left ventricular ejection fraction left ventricular fraction, LA – left atrium, LAVi – left atrial volume index, EDV – end-diastolic volume, ESV – end-systolic volume, SV – stroke volume, DT – the E-wave deceleration time, E/A ratio – the ratio of the early (E) to late (A) ventricular filling velocities, E' lat – lateral E velocity, E' med – septal E velocity, e/e' ratio – the ratio between early mitral inflow velocity and mitral annular early diastolic velocity.

Во 2-й группе объем ЛП был 38 мл/м² (33,75;38,65; p = 0,233); характеристика систолической и диастолической функций отображена в таблице 2.

Таблица 2. Сравнительные данные показателей систолической и диастолической функции левого желудочка в контрольной и 2-й группе

Показатели Variables	Контрольная группа Control Me (Q ₁ ; Q ₃)	2-я группа/ 2 nd Group Me (Q ₁ ; Q ₃)	p
Возраст, лет Age, years	50 (46; 59)	61 (52; 66)	0,019
ФВ ЛЖ, % LVEF, %	60,25 (59,3; 61,87)	46 (42,5; 48)	0
ПЗРЛП, см LA size, cm	3,71 (3,42; 4,0)	4 (3,63; 4,1)	0,152
Объем ЛП, мл/м ² LAVi, ml/m ²	34,6 (30,72; 39,65)	38,7 (33,75; 38,65)	0,233

Окончание табл. 2
End of table 2

Показатели Variables	Контрольная группа Control Me (Q ₁ ; Q ₃)	2-я группа/ 2 nd Group Me (Q ₁ ; Q ₃)	p
КДО, мл EDV, ml	102,1 (84,2; 116,5)	110 (97,7; 118)	0,301
КСО, мл ESV, ml	39,4 (34,3; 42,2)	65,1 (55; 69,25)	0,000
УО, мл SV, ml	65,3 (49,9; 72,95)	46,2 (40,9; 52,5)	0,000
Отношение E/A Ratio E/A	1,5 (1,5; 1,51)	0,9 (0,7; 1,25)	0,001
DT, мс DT, msec	188 (182; 190)	170 (129,5; 228)	0,928
E' lat, см/с E' lat, cm/sec	12,4 (8,9; 13,8)	7,1 (5,78; 9,8)	0,001
E' med, см/с E' lat, cm/sec	9,8 (8,64; 12,1)	6,2 (4,75; 7,49)	0,000
Отношение e/e', см/с e/e' ratio, cm/sec	10,5 (9,2; 12,9)	14,15 (7,74; 19,6)	0,142

В 3-й группе объем ЛП также составил 38 мл/м² (33,1; 43,5; p = 0,182), (табл. 3). Таким образом, достоверных различий в объемах ЛП между пациентами и контрольной группой выявлено не было.

Таблица 3. Сравнительные данные показателей систолической и диастолической функции левого желудочка в контрольной и 3-й группе

Table 3. Comparative data of systolic and diastolic parameters of left ventricle in control and group 3

Показатели Variables	Контрольная группа Control Me (Q ₁ ; Q ₃)	3-я группа/ 3 rd Group Me (Q ₁ ; Q ₃)	p
Возраст, лет Age, years	50 (46; 59)	56 (48;58)	0,449
ФВ ЛЖ, % LVEF, %	60,25 (59,3; 61,87)	35 (33,75; 36,25)	0,000
ПЗРЛП, см LA size, cm	3,71 (3,42; 4,0)	3,86 (3,2; 4)	0,847
Объем ЛП, мл/м ² LAVi, ml/m ²	34,6 (30,72; 39,65)	38 (33,1; 43,5)	0,182
КДО, мл EDV, ml	102,1 (84,2; 116,5)	133 (94,9; 199)	0,044
КСО, мл ESV, ml	39,4 (34,3; 42,2)	83,9 (56; 107)	0,000
УО, мл SV, ml	65,3 (49,9; 72,95)	49 (38,9; 91,7)	0,265
Отношение E/A Ratio E/A	1,5 (1,5; 1,51)	1,96 (0,7; 2,5)	0,208
DT, мс DT, msec	188 (182; 190)	157 (120; 222)	0,265
E' lat, см/с E' lat, cm/sec	12,4 (8,9; 13,8)	7,5 (7,5; 8,3)	0,030
E' med, см/с E' med, cm/sec	9,8 (8,64; 12,1)	6,1 (5,3; 6,1)	0,000
Отношение e/e', см/с e/e' ratio, cm/sec	10,5 (9,2; 12,9)	10,8 (9,65; 15,6)	0,902

В 4-й группе пациенты с выраженным снижением систолической функции ЛЖ, что также отразилось уже и на объеме ЛП, показали достоверные различия в сравнении с контрольной группой (табл. 4).

Таблица 4. Сравнительные данные показателей систолической и диастолической функции левого желудочка в контрольной и 4-й группе

Table 4. Comparative data of systolic and diastolic parameters of left ventricle in control and group 4

Показатели Variables	Контрольная группа Control Me (Q ₁ ; Q ₃)	4 группа 4 th Group Me (Q ₁ ; Q ₃)	p
Возраст, лет Age, years	50 (46; 59)	71 (61; 79)	0,000
ФВ ЛЖ, % LVEF, %	60,25 (59,3; 61,87)	28 (26; 28,25)	0,000
ПЗРЛП, см LA size, cm	3,71 (3,42; 4,0)	4,8 (3,8; 4,9)	0,008
Объем ЛП, мл/м ² LAVi, ml/m ²	34,6 (30,72; 39,65)	44 (40; 51)	0,000
КДО, мл EDV, ml	102,1 (84,2; 116,5)	135 (116; 183)	0,000
КСО, мл ESV, ml	39,4 (34,3; 42,2)	111 (97; 140)	0,000
УО, мл SV, ml	65,3 (49,9; 72,95)	42,7 (38; 54,7)	0,001
Отношение E/A Ratio E/A	1,5 (1,5; 1,51)	1 (0,6; 3,55)	0,297
DT, мс DT, msec	188 (182; 190)	151 (140; 183)	0,008
E' lat, см/с E' lat, cm/sec	12,4 (8,9; 13,8)	4,71 (4,2; 5,5)	0,000
E' med, см/с E' med, cm/sec	9,8 (8,64; 12,1)	4,1 (3,77; 4,8)	0,000
Отношение e/e', см/с e/e' ratio, cm/sec	10,5 (9,2; 12,9)	11,33 (9,97; 27,1)	0,235

При изучении механической функции ЛП мы получили интересные данные. В контрольной группе пиковая продольная деформация (PALS) была 32,4%, скорость деформации (SRa) – 2,14 см/с⁻¹, что соответствует нормальным значениям по данным предыдущих исследований у здоровых. Однако несмотря на отсутствие различий в объемах ЛП, пиковая продольная деформация достоверно различалась, начиная с 1-й группы, хотя ФВ ЛЖ у этих пациентов была выше 50%. На рисунке 1 показана диаграмма размаха для переменной PALS в исследуемых группах.

В 1-й группе в сравнении с контрольной PALS была статистически значимо ниже, ее медиана составила 22% ($p < 0,000$), во 2-й группе – 17,41% ($p < 0,000$), в 3-й группе PALS – 18,19% ($p < 0,000$), в группе с ФВ ЛЖ менее 30% – 4,43% ($p < 0,000$), таблица 5.

При множественном сравнении групп по критерию Краскела – Уоллиса были выявлены значимые различия в переменной PALS. Наиболее значимые различия были при сравнении всех групп пациентов с группой здоровых испытуемых, а также между 1-й и 4-й группами. Скорость деформации (SRa) в 1-й группе пациентов не показала статистически значимых различий в сравнении с контрольной: – 2,15 ($p < 0,297$) см/с⁻¹. Во 2-й, 3-й и 4-й группах скорость деформации достоверно уменьшилась по сравнению с контрольной группой: SRa во 2-й группе составила –1,19 см/с⁻¹ ($p < 0,000$), в 3-й группе SRa –1,58 см/с⁻¹ ($p < 0,030$), в 4-й группе пациентов скорость деформации была –1,14 см/с⁻¹ ($p < 0,000$) (см. табл. 5).

Таблица 5. Пиковая продольная деформация (PALS) и скорость деформации (SRa)

Table 5. Peak longitudinal atrial strain (PALS) and strain rate (SRa)

Показатели Variable	Контрольная группа Control Group Me (Q ₁ ; Q ₃)	1-я группа 1 st Group Me (Q ₁ ; Q ₃)	2-я группа 2 nd Group Me (Q ₁ ; Q ₃)	3-я группа 3 rd Group Me (Q ₁ ; Q ₃)	4-я группа 4 th Group Me (Q ₁ ; Q ₃)
PALS	32,4 (27,93; 37,84)	22,03 (10,66; 25,55)	17,41 (12,07; 20,77)	18,19 (6,8; 24,63)	4,43 (3,02; 8,91)
SRa	–2,14 (–2,51; –1,79)	–2,15 (–2,22; –1,11)	–1,19 (–1,7; –1,07)	–1,58 (–2,28; –1,24)	–1,14 (–1,21; и–0,35)

Примечание: p value PALS: $p_{к-1} < 0,000$, $p_{к-2} < 0,000$, $p_{к-3} < 0,000$, $p_{к-4} < 0,000$, $p_{1-2} = 0,334$, $p_{1-3} = 0,332$, $p_{1-4} = 0,004$, $p_{2-3} = 0,930$, $p_{2-4} = 0,001$, $p_{3-4} = 0,023$. p value SRa: $p_{к-1} = 0,297$, $p_{к-2} < 0,000$, $p_{к-3} = 0,030$, $p_{к-4} < 0,000$, $p_{1-2} = 0,188$, $p_{1-3} = 0,746$, $p_{1-4} = 0,106$; $p_{2-3} = 0,135$, $p_{2-4} = 0,113$, $p_{3-4} = 0,004$. PALS – пиковая продольная деформация левого предсердия, SRa – скорость деформации левого предсердия, к – контрольная группа.

Note: PALS – peak longitudinal atrial strain, SRa – strain rate.

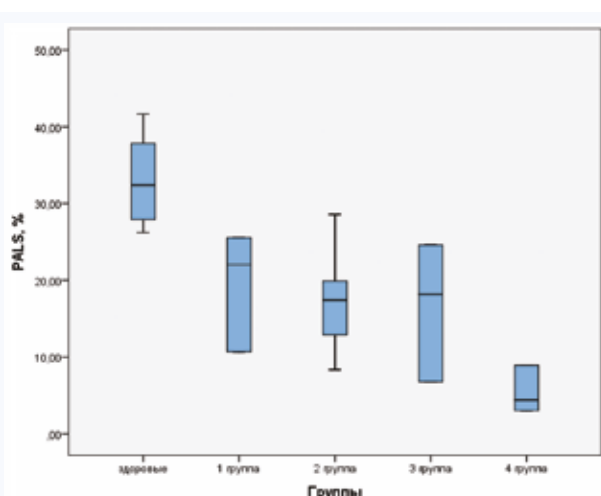


Рис. 1. Диаграмма размаха для переменной PALS
Fig. 1. Range plot for the PALS variable

Обсуждение

При ОИМ главным показателем систолической дисфункции является ФВ ЛЖ. Однако зачастую при одинаковой ФВ ЛЖ встречается разный прогноз. Более точному прогнозированию СН помогает изучение диастолической функции ЛЖ, объема ЛП, асинхронии ЛЖ, механической функции ЛП. Механическая функция ЛП включает в себя три фазы: фаза резервуара [4], канала [5] и насоса [6]. Фаза резервуара соответствует диастоле ЛП и начинается с момента закрытия митрального клапана, продолжаясь до его открытия. Фаза канала ЛП начинается с момента открытия митрального клапана и включает в себя фазу пассивного наполнения и диастаза ЛЖ. Волна Е, отображающая начало диастолы ЛЖ, как раз соответствует фазе канала ЛП. С момента начала сокращения ЛП начинается фаза насоса. В фазу насоса предсердия активно сокращаются, выбрасывая кровь в желудочки, что соответствует фазе активного наполнения ЛЖ. По Допплеру, это соответствует волне А диастолы ЛЖ.

Скорость деформации, изучаемая в нашем исследовании, высчитывалась по волне SRa, которая соответствовала фазе насоса ЛП. В отличие от стандартного метода измерения диастолической функции ЛЖ, который измеряется по трансмитральному потоку, измерение деформации ЛП не имеет ограничений при тахикардии и нарушениях ритма и не зависит от угла ультразвукового луча, что, в свою очередь, обеспечивает более точную оценку параметров [11]. Механическая функция ЛП показала высокую прогностическую ценность при диастолической дисфункции ЛЖ [11–13], артериальной гипертензии [14] и фибрилляции предсердий [15].

Согласно полученным результатам, у пациентов с ОИМ пиковая продольная деформация значительно ухудшилась, несмотря на нормальные размеры и объемы ЛП. Даже в группе с ФВ ЛЖ более 50% показатели пиковой продольной деформации достоверно отличались от здоровых испытуемых. По мере того как ухудшалась систолическая функция ЛЖ, также прогрессивно уменьшалось значение продольной деформации, достигая минимального значения (4%) в группе с ФВ ЛЖ менее 30%.

Скорость деформации также коррелировала с ФВ ЛЖ – по мере снижения ФВ ЛЖ уменьшалась и скорость

деформации. Однако стоит отметить, что даже в 1-й группе с нормальной ФВ ЛЖ и нормальными показателями ЛП скорость деформации была значительно хуже показателей в здоровой группе.

Все эти ранние изменения механической функции ЛП могут иметь важное прогностическое значение в развитии СН у пациентов с ОИМ.

Выводы

У больных ОИМ в первые сутки с ФВ ЛЖ 50–60% по сравнению со здоровыми с такой же сократимостью деформация ЛП была достоверно меньше (PALS 22% vs 32%), $p < 0,001$.

По мере нарастания систолической дисфункции ЛЖ (снижение ФВ ЛЖ от 50 до 20%) происходит дальнейшее достоверное снижение пиковой продольной деформации ЛП до 4%.

Объем ЛП имел тенденцию к увеличению по мере снижения ФВ ЛЖ, но достоверными стали различия только при снижении ФВ ЛЖ менее 30%.

При этом переднезадний размер ЛП был в пределах нормы в группах с ФВ ЛЖ 30–50% и увеличился только при ФВ менее 30%.

Литература / References

1. Legallois D., Hodzic A., Milliez P., Manrique A., Dolladille C., Sa-loux E. et al. Left atrial strain quantified after myocardial infarction is associated with early left ventricular remodeling. *Echocardiography*. 2022;39(12):1581–1588. DOI: 10.1111/echo.15492.
2. Pascaud A., Assunção A.Jr., Garcia G., Vacher E., Willoteaux S., Prunier F. et al. Left atrial remodeling following ST-segment-elevation myocardial infarction correlates with infarct size and age older than 70 years. *J. Am. Heart Assoc.* 2023;12(6):e026048. DOI: 10.1161/JAHA.122.026048.
3. Prastaro M., Pirozzi E., Gaibazzi N., Paolillo S., Santoro C., Savarese G. et al. Expert review on the prognostic role of echocardiography after acute myocardial infarction. *J. Am. Soc. Echocardiogr.* 2017;30(5):431–443.e2. DOI: 10.1016/j.echo.2017.01.020.
4. Hoit B.D. Assessing atrial mechanical remodeling and its consequences. *Circulation*. 2005;112(3):304–306. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.105.547331.
5. Barbier P., Solomon S.B., Schiller N.B., Glantz S.A. Left atrial relaxation and left ventricular systolic function determine left atrial reservoir function. *Circulation*. 1999;100(4):427–436. DOI: 10.1161/01.cir.100.4.427.
6. Suga H. Importance of atrial compliance in cardiac performance. *Circulation Research*. 1974;35(1):39–43. DOI: 10.1161/01.RES.35.1.39.
7. Thomas L., Marwick T.H., Popescu B.A., Donal E., Badano L.P. Left atrial structure and function, and left ventricular diastolic dysfunction: JACC State-of-the-Art Review. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2019;73(15):1961–1977. DOI: 10.1016/j.jacc.2019.01.059.
8. Morris D.A., Takeuchi M., Krisper M., Köhncke C., Bekfani T., Carstensen T. et al. Normal values and clinical relevance of left atrial myocardial function analysed by speckle-tracking echocardiography: multicentre study. *Eur. Heart J. Cardiovasc. Imaging*. 2015;16(4):364–372. DOI: 10.1093/ehjci/jeu219.
9. Kurt M., Tanboga I.H., Aksakal E., Kaya A., Isik T., Ekinci M., Bilen E.

- Relation of left ventricular end-diastolic pressure and N-terminal pro-brain natriuretic peptide level with left atrial deformation parameters. *Eur. Heart J. Cardiovasc. Imaging*. 2012;13(6):524–530. DOI: 10.1093/ehjcard/ehf283.
10. Guan Z., Zhang D., Huang R., Zhang F., Wang Q., Guo S. Association of left atrial myocardial function with left ventricular diastolic dysfunction in subjects with preserved systolic function: a strain rate imaging study. *Clin. Cardiol.* 2010;33(10):643–649. DOI: 10.1002/clc.20784.
 11. Sohn D.W., Chai I.H., Lee D.J., Kim H.C., Kim H.S., Oh B.H. et al. Assessment of mitral annulus velocity by Doppler tissue imaging in the evaluation of left ventricular diastolic function. *J. Am. Coll. Cardiol.* 1997;30(2):474–480. DOI: 10.1016/s0735-1097(97)88335-0.
 12. Morris D.A., Belyavskiy E., Aravind-Kumar R., Kropf M., Frydas A., Braunauer K. et al. Potential usefulness and clinical relevance of adding left atrial strain to left atrial volume index in the detection of left ventricular diastolic dysfunction. *JACC Cardiovasc. Imaging*. 2018;11(10):1405–1415. DOI: 10.1016/j.jcmg.2017.07.029.
 13. Ikejider Y., Sebbani M., Hendy I., Khramz M., Khatouri A., Bendriss L. Impact of arterial hypertension on left atrial size and function. *Biomed. Res. Int.* 2020;2020:2587530. DOI: 10.1155/2020/2587530.
 14. Перуцкий Д.Н., Обрезан А.Г., Осипова О.А., Зарудский А.А. Функция левого предсердия у больных хронической сердечной недостаточностью. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2022;21(6):3265. [Perutsky D.N., Obrezan A.G., Osipova O.A., Zarudsky A.A. Left atrial function in patients with heart failure. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2022;21(6):3265. (In Russ.)]. DOI: 10.15829/1728-8800-2022-3265.
 15. Yoon Y.E., Oh I.Y., Kim S.A., Park K.H., Kim S.H., Park J.H. et al. Echocardiographic predictors of progression to persistent or permanent atrial fibrillation in patients with paroxysmal atrial fibrillation (E6P study). *J. Am. Soc. Echocardiogr.* 2015;28(6):709–717. DOI: 10.1016/j.echo.2015.01.017.

Информация о вкладе авторов

Бейшенкулов М.Т. предложил концепцию исследования и разработал его протокол.

Токтосунова А.К. сформировала выборку пациентов, проанализировала и интерпретировала данные, написала первую версию рукописи.

Колбай А. и Калиев К.Р. организовали сбор данных, проводили наблюдение за пациентами, участвовали в обсуждении результатов.

Мадярова Ы.М. проводила эхокардиографию, участвовала в обсуждении результатов.

Information on author contributions

Beishenkulov M.T. proposed the study concept and developed its protocol. Toktosunova A.K. formed a sample of patients, analyzed and interpreted data, wrote the first version of the manuscript.

Kolbay A. and Kaliev K.R. organized data collection, observed patients, participated in the discussion of the results.

Madyarova Y.M. performed echocardiography, participated in the discussion of the results.

Все авторы дали окончательное согласие на подачу рукописи и согласились нести ответственность за все аспекты работы, ручаясь за их точность и безупречность.

All authors gave their final consent to the submission of the manuscript and agreed to be responsible for all aspects of the work, vouching for their accuracy and flawlessness.

Сведения об авторах

Бейшенкулов Медет Таштанович, д-р мед. наук, профессор, заведующий отделением urgentной кардиологии и реанимации, Национальный центр кардиологии и терапии имени академика М.М. Миррахимова. ORCID 0000-0002-3005-8145.

E-mail: medetfb62@gmail.com.

Токтосунова Айпери Камильевна, научный сотрудник, отделение urgentной кардиологии, Национальный центр кардиологии и терапии имени академика М.М. Миррахимова. ORCID 0000-0002-2979-3126.

E-mail: aiperishat@gmail.com.

Калиев Каныбек Рысбекович, научный сотрудник, отделение urgentной кардиологии, Национальный центр кардиологии и терапии имени академика М.М. Миррахимова. ORCID 0000-0002-5329-452X.

E-mail: dissmed@gmail.com.

Колбай Амантур, младший научный сотрудник, отделение urgentной кардиологии, Национальный центр кардиологии и терапии имени академика М.М. Миррахимова. ORCID 0000-0001-6849-2839.

E-mail: suranov.davud@gmail.com.

Мадярова Ырыс Мисировна, младший научный сотрудник, отделение urgentной кардиологии, Национальный центр кардиологии и терапии имени академика М.М. Миррахимова. ORCID 0000-0003-2121-8669.

E-mail: yrys2002@mail.ru.

Токтосунова Айпери Камильевна, e-mail: aiperishat@gmail.com.

Поступила 06.05.2023

Information about the authors

Medet T. Beishenkulov, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of Urgent Cardiology and Intensive Care Unit, National Center for Cardiology and Therapy named after Academician Mirsaid Mirrakhimov under the Ministry of Health of the Kyrgyz Republic. ORCID 0000-0002-3005-8145.

E-mail: medetfb62@gmail.com.

Aiperi K. Toktosunova, Research Scientist, Urgent Cardiology and Intensive Care Unit, National Center for Cardiology and Therapy named after Academician Mirsaid Mirrakhimov under the Ministry of Health of the Kyrgyz Republic. ORCID 0000-0002-2979-3126.

E-mail: aiperishat@gmail.com.

Kanybek R. Kaliev, Research Scientist, Urgent Cardiology and Intensive Care Unit, National Center for Cardiology and Therapy named after Academician Mirsaid Mirrakhimov under the Ministry of Health of the Kyrgyz Republic. ORCID 0000-0002-5329-452X.

E-mail: dissmed@gmail.com.

Amantur Kolbai, Junior Research Scientist, Urgent Cardiology and Intensive Care Unit, National Center for Cardiology and Therapy named after Academician Mirsaid Mirrakhimov under the Ministry of Health of the Kyrgyz Republic. ORCID 0000-0001-6849-2839.

E-mail: suranov.davud@gmail.com.

Yrys M. Madyarova, Junior Research Scientist, Urgent Cardiology and Intensive Care Unit, National Center for Cardiology and Therapy named after Academician Mirsaid Mirrakhimov under the Ministry of Health of the Kyrgyz Republic. ORCID 0000-0003-2121-8669.

E-mail: yrys2002@mail.ru.

Aiperi K. Toktosunova, e-mail: aiperishat@gmail.com.

Received May 6, 2023



<https://doi.org/10.29001/2073-8552-2023-38-2-139-146>
УДК 616.127-005.8:616.411-003.971

Macrophages of the cardiosplenic axis and their content in patients with myocardial infarction

Maria A. Kercheva^{1, 2}, Vyacheslav V. Ryabov^{1, 2, 3}, Andrey A. Trusov¹,
Ivan V. Stepanov¹, Julia G. Kzhyshkowska⁴

¹ Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences, Tomsk, Russia, 111a, Kievskaya Street, 634012, Tomsk, Russian Federation

² Central Research Laboratory, Siberian State Medical University, 2, Moscovsky Trakt, 634055, Tomsk, Russian Federation

³ Laboratory of Translational and Cellular Biomedicine Department, National Research Tomsk State University, 36, Lenin Avenue, 634050, Tomsk, Russian Federation

⁴ University of Heidelberg, Mannheim Faculty of Medicine, Department for Innate Immunity and Tolerance, Institute of Transfusion Medicine and Immunology, 1–3, Theodor-Kutzer Ufer, 68167, Mannheim, Germany

Abstract

The spleen is one of the main reservoirs of monocytes, the leading cells of the post-infarction inflammatory response.

Aim: To assess features of splenic macrophage infiltration, its dynamics and correlations with myocardial macrophage infiltration and an adverse course of the myocardial infarction (MI)

Material and Methods. The macrophage composition of spleen and myocardium sections of patients ($n = 30$) with fatal MI and persons from the control group without cardiovascular disease ($n = 5$) was assessed by immunohistochemistry.

Results and conclusion. All investigated cells, as CD68+, CD163+, CD206+, and stabilin-1+ were represented in the spleen regardless of the presence of MI. Their number in spleen in patients with MI remained consistently high regardless of the period of MI, and was accompanied by an increased number of such cells in the infarction area of myocardium. CD68+, CD163+ and stabilin-1+ cells predominated in the red pulp in patients with fatal MI, its number many fold exceeded that in the control group and that in the white pulp and in the infarction area of myocardium. In the white pulp of patients with fatal MI, the number of CD68+ cells predominated, in persons from the control group – CD163+. We revealed only one cell types whose content in the spleen in the control group was higher than in individuals with fatal MI – CD206+ in the red pulp. Low content of CD206+ cells in the red and white pulp of the spleen characterized patients with a fatal outcome of MI.

Keywords:	inflammation, myocardial infarction, spleen, splenic macrophages, macrophages.
Conflict of interest:	the authors do not declare a conflict of interest.
Financial disclosure:	this study was funded by Russian Science Foundation, project number 21-75-00025 (https://rscf.ru/project/21-75-00025/).
Adherence to ethical standards:	the study protocol was approved by the Biomedical Ethics Committee of Cardiology Research Institute (Tomsk) (protocol No. 128 of December 23, 2014).
For citation:	Kercheva M.A., Ryabov V.V., Trusov A.A., Stepanov I.V., Kzhyshkowska J.G. Macrophages of the cardiosplenic axis and their content in patients with myocardial infarction. <i>The Siberian Journal of Clinical and Experimental Medicine</i> . 2023;38(2):139–146. https://doi.org/10.29001/2073-8552-2023-38-2-139-146 .

Макрофаги кардиоспленальной оси и их соотношение у больных инфарктом миокарда

М.А. Керчева^{1, 2}, В.В. Рябов^{1, 2, 3}, А.А. Трусов¹, И.В. Степанов¹,
Ю.Г. Кжышковска^{3, 4}

¹ Научно-исследовательский институт кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук,
634012, Российская Федерация, Томск, ул. Киевская, 111а

² Сибирский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации,
центральная научно-исследовательская лаборатория,
634055, Российская Федерация, Томск, Московский тракт, 2

³ Национальный исследовательский Томский государственный университет, лаборатория трансляционной клеточной
и молекулярной биомедицины,
634055, Российская Федерация, Томск, пр. Ленина, 36

⁴ Гейдельбергский университет, Институт трансфузионной медицины и иммунологии, факультет врожденного иммунитета
и толерантности,
68167, Германия, Мангейм, Теодор-Кутцер Уфер, 1–3

Аннотация

Селезенка служит одним из основных резервуаров моноцитов – ведущих клеток постинфарктной воспалительной реакции.

Цель: оценить особенности макрофагальной инфильтрации селезенки, ее динамику и взаимосвязь с макрофагальной инфильтрацией миокарда и неблагоприятным течением инфаркта миокарда (ИМ).

Материал и методы. Макрофагальный состав селезенки и миокарда больных ($n = 30$) с фатальным ИМ и лиц из контрольной группы без сердечно-сосудистых заболеваний ($n = 5$) оценивали с помощью иммуногистохимического исследования.

Результаты и выводы. Выявлено присутствие в селезенке всех исследуемых типов клеток макрофагального ряда – CD68+, CD163+, CD206+, стабилин-1+, независимо от наличия инфаркта. Количество всех исследуемых в селезенке клеток у больных ИМ оставалось повышенным, независимо от периода инфаркта, наряду (слитно) с высоким содержанием клеток данных фенотипов в инфарктной зоне миокарда. У больных с фатальным ИМ в красной пульпе преобладали CD68+, CD163+ и стабилин-1+ клетки, их количество во много раз превышало таковое в контрольной группе, а также в белой пульпе и в инфарктной зоне миокарда. В белой пульпе у больных с фатальным ИМ преобладало количество клеток CD68+, у лиц контрольной группы – CD163+. Единственный тип клеток, содержание которого в селезенке у лиц из контрольной группы преобладало над таковым у лиц с фатальным ИМ, – CD206+ в красной пульпе. Низкое содержание CD206+ клеток в красной и белой пульпе селезенки было характерно для больных с фатальным исходом ИМ.

Ключевые слова: воспаление; инфаркт миокарда; селезенка; макрофаги.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Прозрачность финансовой деятельности: исследование выполнено за счет гранта Российского научного фонда № 21-75-00025 (<https://rscf.ru/project/21-75-00025/>).

Соответствие принципам этики: протокол исследования был одобрен комитетом по биомедицинской этике НИИ кардиологии Томского НИМЦ (протокол № 128 от 23 декабря 2014 г.).

Для цитирования: Керчева М.А., Рябов В.В., Трусов А.А., Степанов И.В., Кжышковска Ю.Г. Макрофаги кардиоспленальной оси и их соотношение у больных инфарктом миокарда. *Сибирский журнал клинической и экспериментальной медицины*. 2023;38(2):138–145. <https://doi.org/10.29001/2073-8552-2023-38-2-138-145>.

Introduction

Myocardial infarction (MI) continues to be a disease that takes a heavy toll on lives and disables the population throughout the world [1]. Inflammation is generally considered as a universal link in the pathogenesis of such key post-infarction processes as damage, repair and

subsequent regeneration of myocardial tissues [2]. The early post-infarction period is marked by active recruitment of neutrophils and monocytes (macrophage precursors) from their physiological depots (bone marrow and spleen) to the myocardium infarction area [3]. Timely and synchronous recruitment of inflammatory monocytes to the infarction area enhances adequate myocardial regeneration and, on the

contrary, prevents the protracted inflammatory response [4], which can cause adverse heart remodeling and subsequent formation and progression of post-infarction heart failure (HF). Experimental animal studies indicated that continuous neurohumoral activation of the cardiosplenic axis under ischemic conditions stimulates excessive mobilization of pro-inflammatory monocytes in the spleen with their subsequent migration to myocardial tissues and induces the transition to chronic myocardial inflammation [5]. Other data obtained indicated that splenectomy increases fatal outcomes in patients with MI [6]. The ambivalence in the heart-spleen relationship is still debatable [7]. A number of data indicated that the red pulp (RP) of the spleen is responsible for the filtration function, and changes in the macrophage composition in the white pulp (WP) reflect the processes of immunogenesis occurring in the body in response to myocardial ischemia in rodents [2, 7]. Clinical data are limited, a single study analyzed the number of monocytes in the spleen and myocardium in patients with fatal MI, but it involved only 19 patients, and analyzed exclusively monocytes in splenic and cardiac tissue [8]. No data are available on the change in the macrophage composition of various functional areas of the spleen for different MI periods; correlations between changes in the splenic macrophage composition and clinical and anamnestic characteristics in MI patients have not been determined. Our study attempted to assess features of splenic macrophage infiltration, including various functional areas of the spleen, its dynamics and its correlation with myocardial macrophage infiltration and an adverse course of the disease in patients with fatal MI.

Material and Methods

Clinical and anamnestic data

This study included patients with fatal type 1 MI. The exclusion criteria were type II–V MI and patients with oncological diseases, infectious complications (sepsis, pneumonia), and valvular defects requiring surgery. The study used spleen fragments from the group of patients ($n = 30$) taken during autopsy; the zones of the WP and RP were analyzed. In addition, myocardium fragments were taken from both the infarct area (IA) and peri-IA, and from the myocardial remote IA (non-IA). The control group consisted of 5 people who died from injuries incompatible with life and without cardiovascular diseases (age from 18 to 55 years). The study was approved by the Biomedical Ethics Committee and was conducted in accordance with the principles stated in the Declaration of Helsinki. Pathological anatomical autopsy was performed in accordance with the order of the Ministry of Health of the Russian Federation as of June 6, 2013 No. 354n. Written informed consent was not obtained from the patients, which did not contradict the principles for conducting the study in accordance with the ethical principles stated in the Declaration of Helsinki ('informed consent', para. 32).

The material intended for subsequent histological examination was first fixed in 10% buffered formalin and then prepared by the conventional method using a Thermo Scientific Excelsior AS (Thermo Fisher Scientific, USA). After that, the material was fixed in paraffin using a Tissue-Tek® TEC™ 6 embedding console system (Sakura, Japan).

The main clinical and anamnestic data of the study sample were reported in our studies into the morphometric characteristics of the spleen in patients with fatal MI [9]. The time from the onset of the disease to admission to the

hospital was 180 min (120–720 min.). It should be noted that 50% of patients from the study group had a history of HF, and a half of MI cases were recurrent. The most common cause of death was cardiogenic shock; other reasons were cardiac rupture and arrhythmogenic shock. In the analysis, the data on patients with fatal MI who died within the first 3 days from the onset of MI (Group 1) were compared with the data on patients who died from day 4 to day 28 (Group 2). This study was funded by Russian Science Foundation, project number 21-75-00025.

Immunohistochemical study

Using a HM 355S rotary microtome (Thermo Fisher Scientific, USA), we prepared sections of the spleen and myocardium for subsequent immunohistochemical studies: 10 sections of spleen fragments from each block and 20 sections of the myocardium. After that, the material was applied onto poly (L-lysine) coated glasses, two sections per glass. Macrophage infiltration in the spleen and myocardium was assessed by two independent researchers via immunohistochemistry conducted using an automatic immunostainer (Leica Bond-Max, Germany). For macrophage immunophenotyping we used mouse monoclonal antibodies to detect the common macrophage marker CD68 (Cell Marque, dilution 1:500, clone Kp-1), antibodies to the M2 macrophage marker CD163 (Cell Marque, dilution 1:50, clone 10D6), and CD206 (Santa Cruz, dilution 1:100, clone C-10), and antibodies to the M2 macrophage marker synthesized at the Department of Innate Immunity and Tolerance, Institute for Transfusion and Clinical Immunology, University of Heidelberg, Mannheim, Germany – stabilin-1 (dilution 1:1000) [10].

The studied markers were visualized using a set of reagents for Bond Polymer Refine Detection (Great Britain). Immunohistochemical staining was performed in accordance with the standard protocol [10]. Two independent researchers counted cells in the spleen and the myocardium in 10 randomly chosen fields of view (40x objective) using a Zeiss Axio Imager M2 bright field microscope.

Statistics

The statistical package STATISTICA 12.0 was used for data processing. Using the Shapiro-Wilk test, the normality of quantitative data was checked. When describing quantitative indicators that did not have a normal distribution, the median (*Me*) and interquartile range (*Q1*; *Q3*) were used. Frequencies and percentages were used to describe categorical indicators. To compare quantitative indicators in independent groups, the Mann-Whitney test was used. Correlations between the number of cells and clinical and anamnestic data were identified using the Spearman correlation coefficient. The value of *r* (rank correlation coefficient) from 0.4 to 0.7 showed a moderate correlation. Testing of statistical hypotheses was carried out at the level of significance $p = 0.05$.

Results

The macrophage composition of the RP and WP in patients with fatal MI is presented in Table 1 and compared with the macrophage composition of the myocardium.

It should be noted that the number of cells in the RP and WP did not change from the early period of MI to the late one, which is not the case for myocardial cells, since their number in the myocardium increased by the late follow-up period (Table 1).

Table 1. Comparison of macrophages in the white and red pulp of the spleen and myocardium in patients with fatal myocardial infarction depending on the period of the infarction ($n = 30$)

Таблица 1. Сравнение макрофагов белой и красной пульпы селезенки, миокарда у больных с фатальным инфарктом миокарда в зависимости от периода инфаркта ($n = 30$)

Parameters (cells) Показатели (клетки)	All patients Все пациенты $Me (Q_1; Q_3), n = 30$	Group 1 Группа 1 $Me (Q_1; Q_3), n = 17$	Group 2 Группа 2 $Me (Q_1; Q_3), n = 13$	p
Splenic CD163+ (WP) CD163+ (БП)	29 (17; 56)	23 (14; 56)	29 (20; 56)	0,4
Splenic CD163+ (RP) CD163+ (КП)	906 (661; 1101)	971 (813; 1148)	724 (652; 1074)	0,4
Cardiac CD163+ (IA) CD163+ (ИЗ)	460 (62; 846)	82 (34; 285)	697 (545; 982)*	0,002
Cardiac CD163+ (peri-IA) CD163+ (пери-ИЗ)	82 (49; 135)	62 (42; 78)	154 (85; 232)*	0,008
Cardiac CD163+ (non-IA) CD163+ (не-ИЗ)	66 (45; 93)	70 (45; 87)	95 (61; 141)	0,5
Splenic CD68+ (WP) CD68+ (БП)	312 (260; 348)	334 (286; 336)	312 (256; 360)	0,8
Splenic CD68+ (RP) CD68+ (КП)	898 (807; 1049)	884 (792; 1052)	912 (818; 1046)	0,9
Cardiac CD68+ (IA) CD68+ (ИЗ)	106 (56; 376)	59 (52; 95)	376 (136; 634)*	0,0001
Cardiac CD68+ (peri-IA) CD68+ (пери-ИЗ)	78 (44; 154)	48 (36; 83)	154 (85; 232)*	0,006
Cardiac CD68+ (non-IA) CD68+ (не-ИЗ)	67 (38; 115)	44 (33; 75)	95 (61; 141)*	0,04
Splenic CD206+ (WP) CD206+ (БП)	2 (1; 5)	2 (2; 5)	2 (1; 6)	0,8
Splenic CD206+ (RP) CD206+ (КП)	11 (9; 19)	15 (10; 20)	11 (9; 16)	0,4
Cardiac CD206+ (IA) CD206+ (ИЗ)	31 (12; 106)	21 (12; 43)	99 (31; 249)*	0,003
Cardiac CD206+ (peri-IA) CD206+ (пери-ИЗ)	24 (12; 41)	16 (11; 29)	36 (15; 43)	0,2
Cardiac CD206+ (non-IA) CD206+ (не-ИЗ)	15 (4; 33)	16 (5; 36)	14 (4; 16)	0,2
Splenic stabilin-1+ (WP) Стабилин-1+ (БП)	59 (40; 123)	108 (54; 140)	56 (40; 64)	0,4
Splenic stabilin-1+ (RP) Стабилин-1+ (КП)	811 (531; 966)	898 (561; 934)	776 (492; 990)	0,7
Cardiac stabilin-1+ (IA) Стабилин-1+ (ИЗ)	1,5 (0; 102)	0 (0; 1)	126 (42; 216)*	0,0003
Cardiac stabilin-1+ (peri-IA) Стабилин-1+ (пери-ИЗ)	1 (0; 13)	0 (0; 2)	24 (1; 70)	0,02
Cardiac stabilin-1+ (non-IA) Стабилин-1+ (не-ИЗ)	0 (0; 3)	0 (0; 0)	0 (0; 13)	0,2

Note: WP – white pulp of the spleen, IA – infarction area, Me – median, RP – red pulp of the spleen. * – significant differences between Groups 1 and 2.

Примечание: БП – белая пульпа, ИЗ – инфарктная зона миокарда, КП – красная пульпа. * – статистически значимые различия между группами 1 и 2.

Then we compared the number of cells in the myocardium and spleen in individuals with fatal MI and in individuals from the control group (Fig. 1).

In both groups, the number of all studied cells in RP was higher than in WP ($p < 0.05$) (Fig. 1). The groups were comparable in terms of the level of CD206+ and CD163+ cells in WP, and CD206+ and stabilin-1+ cells in myocardium (Fig. 1). In WP in patients with MI, the number of CD68+ and stabilin-1+ cells was higher than in the control group. In RP the number of all cells in patients with fatal MI was higher than in the control group, however, only the content of CD206+ cells was significantly lower (Fig. 1). The number of all the studied cells was higher in the RP in control group

than in patients with fatal MI; but the number of CD206+ cells in the myocardium was significantly higher than that in the spleen (Fig. 1 a, b).

The number of CD68+ and CD163+ cells was higher over the number of other investigated cells in the IA of myocardium (Figure 1a); in the control group the number of CD163+ cells dominated (Fig. 1b) ($p < 0.05$). The number of CD68+ cells and the number of stabilin-1+ cells in the IA of myocardium was comparable to their number in the WP; the number of CD163+ and CD206+ cells was higher in the IA, peri-IA and non-IA of myocardium; their number was comparable to that in the WP (Table 1, Fig. 1a). In the control group all types of cells were comparable with their number in myocardium (Fig. 1b).

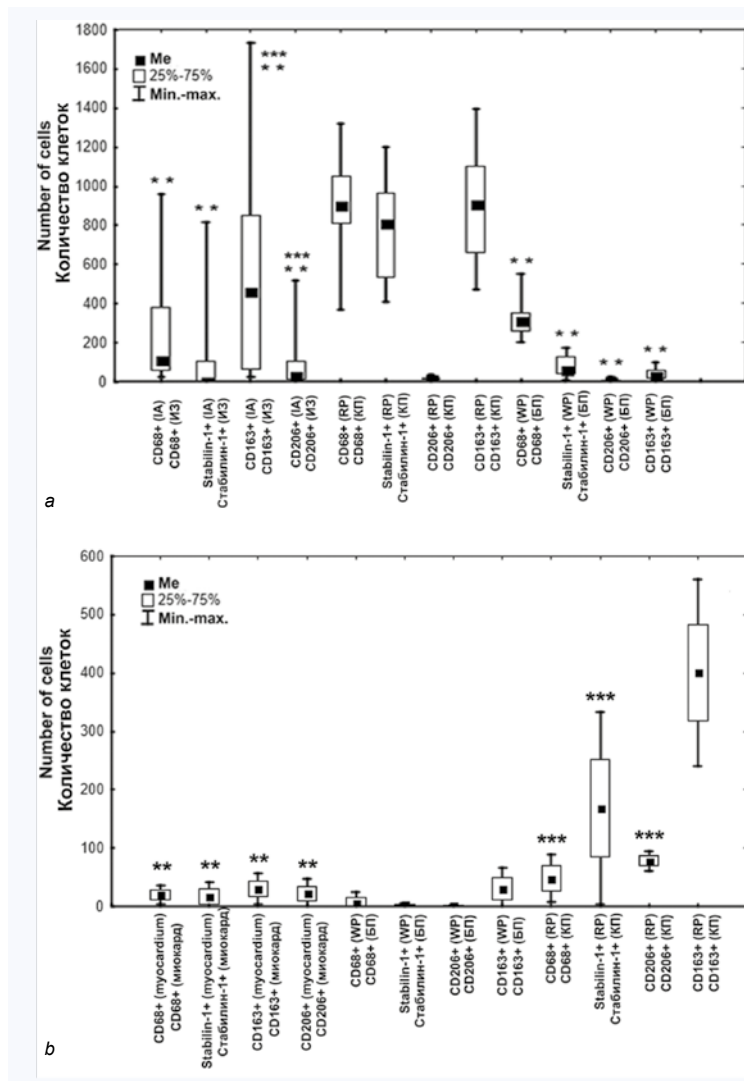


Fig. 1. The collation of cells in the spleen and in the myocardium a) in patients with fatal MI, b) in control group. Note: ** – significant difference compared to the cells in RP of the spleen, *** – significant difference compared to the cells in WP of the spleen. Abbreviations: IA – infarct area, Me – median, RP – red pulp of the spleen, WP – white pulp of the spleen.

Рис. 1. Соотношение макрофагальных клеток в селезенке и миокарде а) у больных с фатальным инфарктом миокарда, б) в контрольной группе. Примечание: ** – статистически значимые различия с количеством клеток того же фенотипа в КП селезенки, *** – в БП селезенки. Сокращения: ИЗ – инфарктная зона, Ме – медиана, КП – красная пульпа селезенки, БП – белая пульпа селезенки.

The greatest number of correlations with clinical data in patients with MI was found for CD163+ and stabilin-1+ cells in the WP and for CD68+ cells in the RP. The correlations were multidirectional (Fig. 2). The greatest number of correlations with investigated cells in the myocardium was obtained for CD206+ and CD163+ cells in the spleen (Fig. 2). The correlations were also multidirectional and depended on the functional area of the spleen: negative correlations were characteristic of the RP, and positive ones were typical of the WP. In the control group, a correlation was also found between the level of CD206+ cells in the myocardium and in the WP, but the correlation was negative ($r = -0.9$, $p = 0.003$).

Discussion

The spleen is one of the most vital peripheral organs of human immunogenesis, and it serves as a reservoir for monocytes involved in both immunogenesis and utilization of erythrocytes, phagocytosis of pathogens [11]. Animal experiments showed that under myocardial ischemia, the spleen functions as one of the main physiological depots of monocytes, which are actively involved in both post-infarction inflammation and regeneration in the myocardium [7]. An abnormal prolonged inflammatory response and an inadequate regenerative phase, associated under experimental and clinical conditions with an unfavorable

prognosis, are due to untimely, uncoordinated migration of leukocytes and monocytes into the heart tissue along with the uncoordinated activity of these cells in the myocardial tissue [12].

The macrophage composition of the spleen is represented by a wide variety of cells with different phenotypes, and their spectrum depends on the environment and physiological conditions [11]. Our data confirm that the spleen hosts numerous cell phenotypes. All the studied macrophages were found in different amounts in the RP and WP in patients with fatal MI, as in patients from control group. The spleen structure includes two zones that are different in their composition and functions – the RP and WP separated by the marginal zone [13]. RP makes up to 70% of the organ mass and is responsible for maintaining blood homeostasis through active destruction of damaged and aging erythrocytes and their subsequent phagocytosis [14]. We found that the number of all cell types in the RP was significantly higher than their number in the WP. These data were obtained for the first time, since neither experimental nor clinical comprehensive comparison was performed for the quantitative content of the macrophage spectrum, including both M1 and M2 types. The available experimental data provide estimates of the content of either one of the macrophage phenotypes or the content of macrophage precursors, monocytes [8].

Cells Категория	CD68+ cells WP (CD68+ БП)	CD68+ cells RP (CD68+ КП)	Stabilin-1+ cells WP (Стабилин-1+ БП)	Stabilin-1+ cells RP (Стабилин-1+ КП)	CD206+ cells WP (CD206+ БП)	CD206+ cells RP (CD206+ КП)	CD163+ cells WP (CD163+ БП)	CD163+ cells RP (CD163+ КП)
CD68+ cells WP (CD68+ БП)	0.00	0.48	-0.11	0.58	-0.20	-0.08	0.12	0.55
CD68+ cells RP (CD68+ КП)	0.45	0.00	-0.56	0.27	-0.32	0.09	-0.04	0.46
Stabilin-1+ cells WP (Стабилин-1+ БП)	-0.11	-0.56	0.00	0.10	0.50	0.19	0.37	-0.02
Stabilin-1+ cells RP (Стабилин-1+ КП)	0.58	0.27	0.10	0.00	-0.19	0.39	0.13	0.48
CD206+ cells WP (CD206+ БП)	-0.20	-0.32	0.50	-0.19	0.00	0.20	0.61	0.08
CD206+ cells RP (CD206+ КП)	-0.08	0.09	0.19	0.39	0.20	0.00	0.18	0.17
CD163+ cells WP (CD163+ БП)	0.12	-0.04	0.37	0.13	0.61	0.18	0.00	0.39
CD163+ cells RP (CD163+ КП)	0.55	0.46	-0.02	0.48	0.08	0.17	0.39	0.00
CD68+ cells IA (CD68+ ИЗ)	-0.19	0.05	-0.06	-0.48	0.16	-0.25	-0.03	-0.45
CD68+ cells peri-IA (CD68+ периф-ИЗ)	-0.13	-0.01	0.15	-0.41	0.01	-0.09	0.21	-0.38
CD68+ cells non-IA (CD68+ не-ИЗ)	0.12	-0.16	0.40	-0.13	-0.20	-0.24	0.26	-0.13
Stabilin-1+ cells IA (Стабилин-1+ ИЗ)	-0.11	0.29	-0.14	0.00	0.15	0.19	0.15	-0.10
Stabilin-1+ cells peri-IA (Стабилин-1+ периф-ИЗ)	-0.26	-0.01	-0.01	-0.31	0.06	0.20	0.03	-0.56
Stabilin-1+ cells non-IA (Стабилин-1+ не-ИЗ)	-0.17	-0.14	0.19	-0.03	0.05	-0.09	0.04	-0.07
CD163+ cells IA (CD163+ ИЗ)	-0.49	-0.21	0.18	-0.39	0.48	0.04	0.36	-0.26
CD163+ cells peri-IA (CD163+ периф-ИЗ)	-0.40	-0.06	0.09	-0.41	0.59	0.05	0.30	-0.40
CD163+ cells non-IA (CD163+ не-ИЗ)	0.30	0.37	0.41	0.27	-0.24	-0.02	0.32	0.15
CD206+ cells IA (CD206+ ИЗ)	-0.39	-0.42	0.24	-0.38	0.50	-0.15	0.38	-0.43
CD206+ cells peri-IA (CD206+ периф-ИЗ)	-0.11	0.11	0.00	-0.35	0.06	-0.51	0.64	0.10
CD206+ cells non-IA (CD206+ не-ИЗ)	-0.14	0.16	0.15	-0.19	0.02	-0.11	0.48	0.42
LV aneurism (Аневризм ЛЖ)	-0.12	0.68	-0.54	0.09	-0.04	0.37	0.16	0.33
Angina pectoris before MI (Предынфарктная стенокардия)	0.05	0.34	-0.68	0.03	-0.19	-0.26	0.19	0.28
Recurrent MI (Повторный ИМ)	0.17	0.11	-0.35	0.17	-0.01	-0.06	0.51	-0.03
HF (CH)	0.06	0.28	-0.54	0.09	-0.16	0.05	0.25	0.16

Fig. 2. Correlations between the number of cells in the spleen and with the number of cells in the myocardium and clinical data in patients with fatal myocardial infarction

Note: red – $r > 0.5$, blue – r from 0.5 to -0.5 , dark blue – $r < -0.5$ ($p > 0.05$). Abbreviations: IA – infarct area, HF – heart failure, LV – left ventricular, RP – red pulp of the spleen, WP – white pulp of the spleen.

Рис. 2. Корреляции между количеством клеток макрофагального ряда в селезенке и миокарде, а также с клиническими данными у больных с фатальным инфарктом миокарда

Примечание: красный – $r > 0,5$, голубой – r от 0,5 до $-0,5$, синий – $r < -0,5$ ($p > 0,05$). Сокращения: ИЗ – инфарктная зона, СН – сердечная недостаточность, ЛЖ – левый желудочек, КП – красная пульпа селезенки, БП – белая пульпа селезенки.

The most common macrophage phenotype in the RP is CD163+ cells, which are actively involved in phagocytosis of aging erythrocytes and iron metabolism products [11]. Similar data were obtained for our samples – from control group and in patients with fatal MI. Yet, the sample of spleen in patients with MI exhibited not only a high number of CD163+ cells, but also a high number of CD68+ and stabilin-1+ cells, which is probably due to the splenic filtration function. As it is known, from 15 to 20% of the blood volume pass through the RP of the spleen every minute, and an extensive arterial network promotes the accumulation of approximately 15% of lymphocytes in this zone [15]. A high number of CD68+ cells in the marginal zone of the RP was described earlier [16], and it is comparable with our results, as we considered the marginal zone as part of the RP. Since CD68+ antigens can be expressed both on the macrophage surface and

on the monocyte surface [17], their increased number in the RP may be due to the fact that the inflammation focus in the myocardium induces the recruitment of these cells. The number of stabilin-1+ cells in the spleen in MI patients and its time-dependent dynamics has not been previously reported. Extensive histological studies showed that tissue macrophages and sinusoidal endothelial cells express stabilin-1 in a healthy organism. The expression of stabilin-1 both on macrophages and on various subtypes of endothelial cells is induced during chronic inflammation and oncogenesis [18]. A high number of stabilin-1+ cells in the RP in patients with fatal MI is likely due to the persisting prolonged inflammation, which causes an unfavorable outcome in patients. The increased number of CD68+, CD163+ and stabilin-1+ cells in the RP of MI patients confirms that filtration is the main function of this splenic zone.

Interestingly, the number of CD206+ cells in the WP and in the RP in patients with MI was minimal, while the reduced number of these cells in the kidneys of MI patients was associated with an unfavorable outcome [19], which may be due to the fact that this group of cells is of a tissue origin and has the most pronounced anti-inflammatory effect. It should also be noted that a low number of CD206+ cells in the WP was associated with their low number in the myocardium, which may indirectly indicate an unfavorable outcome in MI patients due to inadequate immunogenesis and low performance of M2 macrophages caused by their depletion. The presence of an inverse relationship between the number of these cells in the myocardium and the WP of the spleen in individuals from the control group probably also confirms this assumption.

The WP is composed of lymphoid follicles with germinal centers and periarteriolar lymphoid sheaths that indicates the processes of immunogenesis initiated by antigens transported to the lesion site by blood circulation [11]. In this regard, the processes of immunogenesis occurring in the spleen are most likely to reflect the immune response in the myocardium. The number of all the studied cells in the WP was significantly lower than that in the RP; however, the number of some cells, such as CD68+ and stabilin-1+, was comparable to their number in the infarction area of myocardium, which probably confirms the fact that changes in the WP indicate immunogenesis. The prevalence of CD68+ cells in the WP is comparable with the experimental data obtained earlier [17]. It is known that WP macrophages with the F4/80-, CD68+ phenotype perform the clearance of apoptotic B- and T-lymphocytes [20]. CD68+ are M1 macrophages that indicate the inflammatory response, and therefore, a prolonged inflammatory phase in our sample probably determines such content of this cell type and an unfavorable course of the disease, which triggers MI complications and unfavorable outcome in patients. In addition, the increased number of all the studied cell types in the myocardium and their stable content in the spleen may indicate the results similar to the experimental ones, which implies that continuous stimulation of the spleen

causes an excessive release of monocytes and maintains the inflammatory phase in the myocardium [8].

This study had a number of limitations due to a limited sample size; only the data obtained in patients with fatal outcome with MI and from control group were evaluated, and these data were not compared with the data obtained for patients with MI without fatal outcome. The comparison of our data with those obtained for MI patients with a favorable outcome will probably show whether the changes are characteristic of patients with fatal MI. Nowadays, this work is of a fundamental and descriptive nature. In this study, there is also no assessment of the level of circulating serum markers of inflammation and the condition of macrophage microenvironment states. The subsequent systematic approach to the assessment of the inflammatory post-infarction reaction occurring both in the myocardium and in the spleen, kidneys and brain is the further goal of our scientific study and will help to determine the specific target of an inadequate post-infarction inflammatory response, the effect on which may become the basis for a tailored approach to managing patients with MI.

Conclusion

All investigated cells, as CD68+, CD163+, CD206+, and stabilin-1+ were represented in the spleen regardless of the presence of MI. Their number in spleen in patients with MI remains consistently high regardless of the period of MI, and is accompanied by an increased number of such cells in the infarction area of myocardium.

CD68+, CD163+ and stabilin-1+ cells predominated in the red pulp in patients with fatal MI, its number many fold exceeds that in the control group and that in white pulp and in the infarction area of myocardium. In the white pulp of patients with fatal MI, the number of CD68+ cells predominated, in persons from the control group – CD163+.

We revealed only one cell types whose content in the spleen in the control group was higher than in individuals with fatal MI – CD206+ in the red pulp. Low content of CD206+ cells in the red and white pulp of the spleen characterized patients with a fatal outcome of MI.

Литература / References

1. Olivier C., Mulder H, Hiatt W., Jones W.S., Fowkes F.G.R., Rockhold F.W. et al. Incidence, characteristics, and outcomes of myocardial infarction in patients with peripheral artery disease: Insights from the EUCLID trial. *JAMA Cardiol.* 2019;4(1):7–15. DOI: 10.1001/jamacardio.2018.4171.
2. Nahrendorf M., Swirski F. Innate immune cells in ischemic heart disease: Does myocardial infarction beget myocardial infarction? *Eur. Heart J.* 2016;37:868–872. DOI: 10.1093/eurheartj/ehv453.
3. Swirski F., Nahrendorf M., Etzrodt M., Wildgruber M., Cortez-Retamozo V., Panizzi P., Figueiredo J.L. et al. Identification of splenic reservoir monocytes and their deployment to inflammatory sites. *Science.* 2009;325(5940):612–616. DOI: 10.1126/science.1175202.
4. Steffens S., Van Linthout S., Sluijter J., Gabriele Tocchetti C., Thum T., Madonna R. Stimulating pro-reparative immune responses to prevent adverse cardiac remodeling: Consensus document from the joint 2019 meeting of the ESC Working Groups of cellular biology of the heart and myocardial function. *Cardiovasc. Res.* 2020; 116:1850–1862. DOI: 10.1093/cvr/cvaa137
5. Prabhu S., Frangogiannis N. The biological basis for cardiac repair after myocardial infarction: from inflammation to fibrosis. *Circ. Res.* 2016;119:91–112. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.116.303577.
6. Robinette C., Fraumeni J. Splenectomy and subsequent mortality in veterans of the 1939–45 war. *Lancet.* 1977;2(8029):127–129. DOI: 10.1016/s0140-6736(77)90132-5.
7. Heusch G. The spleen in myocardial infarction. *Circ. Res.* 2019;124(1):26–28. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.118.314331.
8. Van der Laan A., Ter Horst E.N., Delewi R., Begieneman M.P., Krijnen P.A., Hirsch A. et al. Monocyte subset accumulation in the human heart following acute myocardial infarction and the role of the spleen as monocyte reservoir. *Eur. Heart J.* 2014;35(6):376–385. DOI: 10.1093/eurheartj/eh331.
9. Kercheva M., Ryabov V., Trusov A., Stepanov I., Kzhyshkowska J. Characteristics of the cardiopulmonary axis in patients with fatal myocardial infarction. *Life.* 2022;12(5):673. DOI:10.3390/life12050673.
10. Ryabov V., Gombozhapova A., Rogovskaya Y., Kzhyshkowska J., Rebenkova M., Karpov R. Cardiac CD68+ and stabilin-1+ macrophages in wound healing following myocardial infarction: From experiment to clinic. *Immunobiology.* 2018;223(4–5):413–421. DOI: 10.1016/j.imbio.2017.11.006.
11. Андрухова Е.С., Таширева Л.А., Вторушин С.В., Завьялова М.В., Перельмутер В.М. Макрофаги селезенки: особенности популяционного состава и функции. *Цитология.* 2022;64(1):14–25. [Andryukhova E.S., Tashireva L.A., Vtorushin S.V., Zavyalova M.V., Perelmutter V.M. Macrophages of the spleen: Features of the population composition and functions. *Cytology.* 2022;64(1):14–25. (In Russ.)]. DOI: 10.1134/S1990519X22040034.
12. Kologrivova I., Shtatolkin M., Suslova T., Ryabov V. Cells of the immune system in cardiac remodeling: main players in resolution of inflammation and repair after myocardial infarction. *Front. Immunol.* 2021;12:664457. DOI: 10.3389/fimmu.2021.664457.

13. Kurotaki D., Uede T., Tamura T. Functions and development of red pulp macrophages. *Microbiol. Immunol.* 2015;59(2):55–62. DOI: 10.1111/1348-0421.12228.
14. A-Gonzalez N., Castillo A. Origin and specialization of splenic macrophages. *Cell. Immunol.* 2018;330:151–158. DOI: 10.1016/j.celimm.2018.05.005.
15. Buffet P., Safeukui I., Deplaine G., Lampp K., Stachniss V. The pathogenesis of Plasmodium falciparum malaria in humans: Insights from splenic physiology. *Blood.* 2011;117(2):381–392. DOI: 10.1182/blood-2010-04-202911.
16. Steiniger B., Wilhelmi V., Seiler A., Lampp K., Stachniss V. Heterogeneity of stromal cells in the human splenic white pulp. Fibroblastic reticulum cells, follicular dendritic cells and a third superficial stromal cell type. *Immunology.* 2014;143(3):462–477. DOI: 10.1111/imm.12325.
17. Gordon S., Plüddemann A. The mononuclear phagocytic system. Generation of diversity. *Front. Immunol.* 2019;10:1893. DOI: 10.3389/fimmu.2019.01893.
18. Kzhyshkowska J. Multifunctional receptor stabilin-1 in homeostasis and disease. *ScientificWorldJournal.* 2010;10:2039–2053. DOI: 10.1100/tsw.2010.189.
19. Kercheva M., Ryabov V., Gombozhapova A., Rebenkova M., Kzhyshkowska J. Macrophages of the “heart-kidney” axis: their dynamics and correlations with clinical data and outcomes in patients with myocardial infarction. *J. Pers. Med.* 2022;12(2):127. DOI:10.3390/jpm12020127.
20. Gordon S., Plüddemann A. Tissue macrophages: heterogeneity and functions. *BMC Biol.* 2017;15(1):53. DOI: 10.1186/s12915-017-0392-4.

Information on author contributions

Ryabov V.V., Kzhyshkowska Ju.G. – conceptualization.
Ryabov V.V., Stepanov I.V., Kzhyshkowska Ju.G. – methodology.
Kercheva M.A., Trusov A.A. – data curation.
Trusov A.A., Stepanov I.V. – formal analysis.
Kercheva M.A., Stepanov I.V. – statistical analysis of the data.
Kercheva M.A. – writing – original draft.
Kercheva M.A., Stepanov I.V., Ryabov V.V. – interpretation of results.
Ryabov V.V. – writing – review & editing, supervision.
All authors contributed to the compilation, verification and approval of the submitted version of the manuscript.

Информация о вкладе авторов

Рябов В.В., Кжышковска Ю.Г. – разработка концепции исследования.
Рябов В.В., Степанов И.В., Кжышковска Ю.Г. – методология и утверждение дизайна исследования.
Керчева М.А., Трусов А.А. – получение и анализ данных.
Трусов А.А., Степанов И.В. – формальный анализ.
Керчева М.А., Степанов И.В. – статистическая обработка данных.
Керчева М.А. – написание первоначального варианта рукописи.
Керчева М.А., Степанов И.В., Рябов В.В. – интерпретация результатов.
Все авторы внесли свой вклад составление, проверку и утверждение представленной версии рукописи.

Information about the authors

Maria A. Kercheva, Cand. Sci. (Med.), Research Scientist, Department of Emergency Cardiology, Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences, Tomsk, Russia; Research Scientist, Translational Medicine Laboratory, Siberian State Medical University. ORCID 0000-0003-1444-1037.

E-mail: mariakercheva@mail.ru.

Vyacheslav V. Ryabov, Dr. Sci. (Med.), Head of the Department of Emergency Cardiology, Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences, Tomsk, Russia; Leading Research Scientist, Laboratory of Translational Cellular and Molecular Biomedicine, National Research Tomsk State University; Head of the Department of Cardiology, Siberian State Medical University. ORCID 0000-0002-4358-7329.

E-mail: rvvt@cardio-tomsk.ru.

Andrey A. Trusov, Graduate Student, Department of Emergency Cardiology, Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences, Tomsk, Russia.

E-mail: truan94@mail.ru.

Ivan V. Stepanov, Cand. Sci. (Med.), Head of the Pathology Department, Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences, Tomsk, Russia. ORCID 0000-0002-8543-6027.

E-mail: i_v_stepanov@mail.ru.

Julia G. Kzhyshkowska, Dr. Sci. (Med.), Head of the Laboratory of Translational Cellular and Molecular Biomedicine, National Research Tomsk State University; Head of the Department of Innate Immunity and Immunological Tolerance, Institute for Immunology and Transfusion Medicine, Mannheim Faculty of Medicine, University of Heidelberg. ORCID 0000-0003-0898-3075.

E-mail: julia.kzhyshkoska@googlemail.com.

✉ **Maria A. Kercheva**, e-mail: mariakercheva@mail.ru.

Received May 23, 2023

Сведения об авторах

Керчева Мария Анатольевна, канд. мед. наук, научный сотрудник, отделение неотложной кардиологии, Научно-исследовательский институт кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук; научный сотрудник, лаборатория трансляционной медицины, Сибирский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации. ORCID 0000-0003-1444-1037.

E-mail: mariakercheva@mail.ru.

Рябов Вячеслав Валерьевич, д-р мед. наук, и. о. заведующего отделением неотложной кардиологии, Научно-исследовательский институт кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук; ведущий научный сотрудник, лаборатория трансляционной клеточной и молекулярной биомедицины, Национальный исследовательский Томский государственный университет; заведующий кафедрой кардиологии, Сибирский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации. ORCID 0000-0002-4358-7329.

E-mail: rvvt@cardio-tomsk.ru.

Трусов Андрей Андреевич, аспирант отделения неотложной кардиологии, Научно-исследовательский институт кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук.

E-mail: truan94@mail.ru.

Степанов Иван Вадимович, канд. мед. наук, заведующий патологоанатомическим отделением, Научно-исследовательский институт кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук. ORCID 0000-0002-8543-6027.

E-mail: i_v_stepanov@mail.ru.

Кжышковска Юлия Георгиевна, д-р мед. наук, заведующий лабораторией трансляционной клеточной и молекулярной биомедицины, Национальный исследовательский Томский государственный университет; заведующий отделом врожденного иммунитета и иммунологической толерантности, Институт иммунологии и трансфузионной медицины, медицинский факультет Маннгейма, Гейдельбергский университет. ORCID 0000-0003-0898-3075.

E-mail: julia.kzhyshkoska@googlemail.com.

✉ **Керчева Мария Анатольевна**, e-mail: mariakercheva@mail.ru.

Поступила 23.05.2023



<https://doi.org/10.29001/2073-8552-2023-38-2-147-155>
УДК 616.12-005.4-089.168-06:616.1/.8-008.6-092.19

Патогенетическая значимость полиморфных вариантов гена *TREM-1* в развитии полиорганной недостаточности после кардиохирургического вмешательства

М.В. Хуторная, А.В. Синицкая, М.Ю. Синицкий, А.В. Понасенко,
Е.В. Григорьев

Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний,
650002, Российская Федерация, Кемерово, Сосновый бульвар, 6

Аннотация

Введение. На сегодняшний день существует потребность в поиске высокоспецифичного, высокочувствительного и простого в использовании маркера полиорганной недостаточности (ПОН), который поможет облегчить ранний прогноз данного неблагоприятного состояния, предотвратить осложнения и снизить смертность в раннем послеоперационном периоде.

Цель: оценить патогенетическую значимость полиморфных вариантов гена *TREM-1* в развитии ПОН у пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС) после кардиохирургического вмешательства.

Материал и методы. Для проведения исследования отобраны 592 пациента с ИБС (564 пациента с неосложненным послеоперационным периодом и 28 пациентов с развившейся ПОН). Проведено генотипирование восьми полиморфных вариантов *TREM-1* (rs1817537, rs3804277, rs6910730, rs7768162, rs2234246, rs4711668, rs9471535, rs2234237) методом полимеразной цепной реакции.

Результаты. Выявлено, что с повышенным риском развития ПОН после планового оперативного вмешательства ассоциированы аллели T rs2234246, G rs1817537 и T rs3804277 *TREM-1* по доминантной модели наследования. Со сниженным риском развития ПОН обнаружены ассоциации по двум полиморфным локусам *TREM-1* rs7768162 и rs4711668 по аддитивной модели наследования. При изучении полиморфных вариантов rs2234237, rs6910730 и rs9471535 в отношении развития ПОН значимых отличий не выявлено. В исследовании не установлены статистически значимые связи между наследуемым гаплотипом и риском развития ПОН. При помощи программы MDR определены 3 наиболее значимые модели ген-генных взаимодействий полиморфных локусов *TREM-1*, ассоциированных с развитием ПОН у пациентов после кардиохирургического вмешательства.

Заключение. Полученные результаты демонстрируют значимый вклад полиморфных вариантов гена *TREM-1* в развитие ПОН у пациентов кардиохирургического профиля.

Ключевые слова:	ишемическая болезнь сердца, коронарное шунтирование, полиорганная недостаточность, врожденный иммунитет, <i>TREM-1</i> .
Конфликт интересов:	авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
Прозрачность финансовой деятельности:	исследование выполнено при поддержке комплексной программы фундаментальных научных исследований СО РАН в рамках фундаментальной темы НИИ КПССЗ № 0419-2022-0001.
Соответствие принципам этики:	информированное согласие получено от каждого пациента. Исследование одобрено локально этическим комитетом НИИ КПССЗ (протокол № 72 от 25.09.2013 г.).
Для цитирования:	Хуторная М.В., Синицкая А.В., Синицкий М.Ю., Понасенко А.В., Григорьев Е.В. Патогенетическая значимость полиморфных вариантов гена <i>TREM-1</i> в развитии полиорганной недостаточности после кардиохирургического вмешательства. <i>Сибирский журнал клинической и экспериментальной медицины</i> . 2023;38(2):147–155. https://doi.org/10.29001/2073-8552-2023-38-2-147-155 .

Pathogenetic significance of polymorphic variants in the *TREM-1* gene in the multiple organ failure risk after cardiac surgery

Mariya V. Khutornaya, Anna V. Sinitskaya, Maxim Yu. Sinitsky,
Anastasia V. Ponasenko, Evgeniy V. Grigoriev

Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases,
6, Sosnovy blvd., Kemerovo, 650002, Russian Federation.

Abstract

Introduction. Searching of highly specific, sensitive and easy-to-use markers of multiple organ failure (MOF) that will help to the early prognosis of this unfavorable condition, prevent complications and reduce mortality in the early postoperative period is very urgent for the modern medicine.

Aim: To study the pathogenetic significance of the *TREM-1* gene polymorphism in MOF in patients with coronary artery disease (CAD) in the early postoperative period.

Material and methods. 592 CAD patients (564 patients with uncomplicated postoperative period and 28 MOF patients) were selected for the presented study. Genotyping polymorphic variants rs1817537, rs3804277, rs6910730, rs7768162, rs2234246, rs4711668, rs9471535 and rs2234237 in the *TREM-1* gene was carried out by polymerase chain reaction.

Results. It was found that the allele T (rs2234246), the allele G (rs1817537) and the allele T (rs3804277) in the *TREM-1* gene were associated with an increased MOF risk after elective surgery according to the dominant inheritance model. *TREM-1* polymorphic loci rs7768162 and rs4711668 were associated with a decreased MOF risk according to the additive inheritance model. We found no significant associations between polymorphic variants rs2234237, rs6910730, rs9471535, as well as inherited haplotype and MOF risk. Using the MDR analysis, three most significant models of gene-gene interactions of *TREM-1* polymorphic loci associated with MOF risk in patients after cardiac surgery were identified.

Conclusion. The obtained results demonstrate a significant contribution of polymorphic variants in the *TREM-1* gene to the development of MOF in patients undergoing cardiac surgery.

Keywords:	coronary artery disease; coronary artery bypass surgery; multiple organ failure; innate immunity; <i>TREM-1</i> .
Conflict of interest:	authors declare no conflict of interest.
Financial disclosure:	this study was supported by the Complex Program of Fundamental Research of the Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences within the framework of the fundamental research project of Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases No. 0419-2022-0001.
Adherence to ethical standards:	all patients provided written informed consent to participate in the study. The design of this study was approved by the Local Ethical Committee of the Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases (№ 72 from 25.09.2013).
For citation:	Khutornaya M.V., Sinitskaya A.V., Sinitsky M.Yu., Ponasenko A.V., Grigoriev E.V. Pathogenetic significance of polymorphic variants in the <i>TREM-1</i> gene in the multiple organ failure risk after cardiac surgery. <i>The Siberian Journal of Clinical and Experimental Medicine</i> . 2023;38(2):147–155. https://doi.org/10.29001/2073-8552-2023-38-2-147-155 .

Введение

Полиорганная недостаточность (ПОН), развивающаяся после кардиохирургических вмешательств, остается основной непосредственной причиной смерти пациентов в отделениях реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) [1]. На сегодняшний день существует потребность в поиске высокоспецифичного, высокочувствительного и простого в использовании маркера ПОН, который поможет облегчить ранний прогноз данного неблагоприятного состояния, предотвратить осложнения и снизить смертность в раннем послеоперационном периоде. Большое

количество проведенных исследований и значительные достижения в понимании ПОН на молекулярном и клеточном уровнях до настоящего времени не позволили в полном объеме изучить патогенез данного критического состояния [2].

Одним из ключевых звеньев патогенеза ПОН в настоящее время считается системный воспалительный ответ (СВО), несмотря на то, что после перенесенной операции он является закономерным физиологическим механизмом адаптации к хирургической травме и реперфузионным повреждениям в раннем послеоперационном периоде [3]. В основе СВО лежат гиперреакция клеточно-

го и гуморального иммунитета с дисбалансом про- и противовоспалительных цитокинов в ответ на хирургическую травму, наркоз, гипоксию, контакт клеток крови с контуром аппарата искусственного кровообращения (ИК), интенсивную терапию с использованием широкого спектра лекарственных препаратов [4].

Важным фактором, определяющим варианты реакции организма человека на хирургическое повреждение, выступает генетическое отличие в популяции. Основной причиной данного отличия может выступать полиморфизм генов врожденного иммунитета, в конкретных случаях связанный с наследственной склонностью к течению воспалительного ответа по различным сценариям, в зависимости от скорости активации тех или иных сигнальных путей. Одним из предполагаемых маркеров, играющих важную роль в усилении воспалительного ответа, может выступать *TREM-1*.

На сегодняшний день *TREM-1* может рассматриваться не только как диагностический маркер микробных инфекций, но он также может служить маркером для оценки тяжести заболевания при других воспалительных и аутоиммунных заболеваниях [5, 6].

Исходя из вышеописанного, была сформулирована цель исследования: оценка патогенетической значимости полиморфных вариантов гена *TREM-1* в развитии ПОН у пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС) после кардиохирургического вмешательства.

Материал и методы

Общеклиническая характеристика пациентов и принцип разделения их на группы

Обследованы 592 пациента (125 женщин – 21,1%) и 467 мужчин – 78,9%) в возрасте от 33 до 77 лет (средний возраст – 59 лет) с ИБС, стенокардией I–IV функционального класса (ФК), хронической сердечной недостаточностью (ХСН) I–IV ФК, проходивших лечение на базе НИИ КПССЗ (Кемерово, Российская Федерация).

Критерии включения в исследование:

- 1) клинически и инструментально установленный диагноз хронической ИБС;
- 2) плановая операция аортокоронарное шунтирование (АКШ) в условиях искусственного ИК;
- 3) принадлежность к русской национальности;
- 4) возраст > 18 лет;
- 5) наличие подписанного информированного согласия от пациентов на участие в исследовании.

Все лица, имеющие отягощенный анамнез (злокачественные новообразования, аутоиммунные, психические и инфекционные заболевания), сочетанные операции и хирургические осложнения, были исключены из исследования. Общеклинические характеристики пациентов, включенных в исследование, представлена в виде диаграммы на рисунке 1.

Работа одобрена локальным этическим комитетом НИИ КПССЗ (протокола ЛЭК № 72 от 25.09.2013 г.).

Всем пациентам выполнена операция АКШ при стандартизированной холодовой кардиоплегии кровью и непальсирующем режиме ИК (ON-PUMP) в плановом порядке. Время ИК составило 96 (79–115) мин, время пережатия аорты – 61 (50–75) мин, кратность кардиоплегии – 3 (2–4) раза, количество шунтируемых артерий – 3 (2–3) шт.

По клиническому течению раннего послеоперационного периода все пациенты ретроспективно были раз-

делены на две группы по отсутствию (группа сравнения) или наличию ПОН (основная группа). Для динамической оценки выраженности органной недостаточности в раннем послеоперационном периоде использовали шкалу SOFA (Sepsis-Related Organ Failure Assessment) [7, 8].

Таким образом, в первую группу (группа без ПОН) вошли 564 пациента (95,3%) с неосложненным течением раннего послеоперационного периода (с удовлетворительным функционированием всех органов и систем) и пациенты с осложненным течением раннего послеоперационного периода без клинически выраженных признаков ПОН (с нарушениями со стороны 1–2 органов систем с быстрой компенсацией). Оценка по шкале SOFA для группы без ПОН составила от 0 до 4 баллов. Вторую группу (группа с ПОН) составили 28 пациентов (4,7%), у которых в раннем послеоперационном периоде было диагностировано комбинированное нарушение функций 2 и более систем с дальнейшим прогрессированием органических нарушений, что привело к развитию ПОН в раннем послеоперационном периоде. Оценка по шкале SOFA для группы с ПОН была 4 и более баллов.

Сбор материала исследования и проведение генетического исследования

У пациентов натошак проводили забор крови в стерильные вакуумные пробирки с КЗЭДТА производства Vacuette (Greiner bio-one, Австрия) до операции (1-я точка) и через 18–20 ч после операции в ОРИТ (2-я точка). Геномную ДНК выделяли фенол хлороформным методом из лейкоцитов цельной венозной крови. Качество и количество выделенной ДНК оценивали при помощи прибора «NanoDrop-2000» («Thermo Fisher Scientific», США).

В исследование включены 8 полиморфных вариантов *TREM-1*: rs1817537, rs3804277, rs6910730, rs7768162, rs2234246, rs4711668, rs9471535, rs2234237, для отбора которых использовались базы данных dbSNP, SNPinfo и SNPnexus. Выбор однонуклеотидных полиморфных сайтов сделан на основании наших предыдущих исследований [9]. Амплификацию полиморфных вариантов *TREM-1* проводили методом TaqMan в формате учета прохождения полимеразной цепной реакции в режиме реального времени (Real-Time PCR) на анализаторе «ViiA™ 7» (Applied Biosystems, США) по протоколу производителя. Генотипирование осуществляли в 96-луночном формате с помощью слепого метода и 10% повтором образцов для контроля качества генотипирования.

Статистическая обработка результатов

Для проведения статистического анализа использовали программы SNPStats и GraphPad Prism 8.0. Проверку нормальности распределения количественных показателей в группах осуществляли методом Колмогорова – Смирнова. Количественные данные представлены медианой (*Me*) и интерквартильным диапазоном (Q_1 – Q_3), категориальные показатели – абсолютными и относительными (в %) частотами встречаемости. При анализе результатов генотипирования учитывали соответствие наблюдаемого распределения частот генотипов ожидаемому равновесному распределению Харди – Вайнберга (HWE) с помощью χ^2 -критерия.

Для сравнения категориальных показателей, частот генотипов и аллелей в анализируемых группах применяли критерий χ^2 Пирсона с поправкой Йетса или точный критерий Фишера.

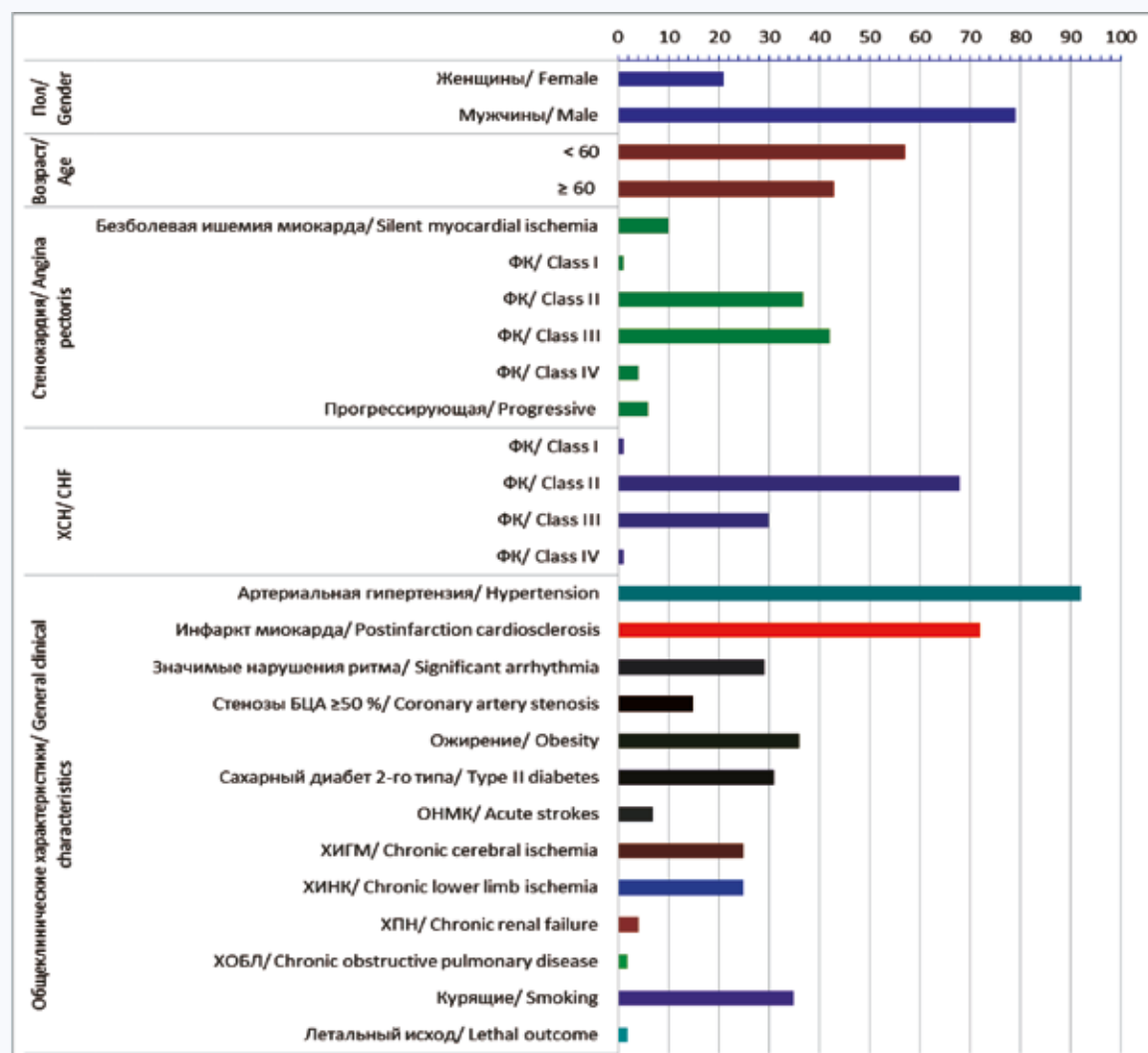


Рис. 1. Характеристика пациентов, включенных в исследование

Примечание: БЦА – брахиоцефальные артерии, ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения, ФК – функциональный класс, ХИГМ – хроническая ишемия головного мозга, ХИНК – хроническая ишемия нижних конечностей, ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких, ХПН – хроническая почечная недостаточность, ХСН – хроническая сердечная недостаточность.

Fig. 1. Characteristics of patients included in the study

Note: ОНМК – Acute strokes, ФК – Class, ХИГМ – Chronic cerebral ischemia, ХИНК – Chronic lower limb ischemia, ХОБЛ – Chronic obstructive pulmonary disease, ХПН – Chronic renal failure, ХСН – хроническая сердечная недостаточность, CHF – congestive heart failure.

Для сравнения частоты встречаемости потенциальных предикторов развития ПОН в исследуемых группах использовали отношение шансов (ОШ) и его 95% доверительный интервал (95% ДИ ОШ) по четырем моделям наследования (доминантной, рецессивной, овердоминантной и аддитивной). Выбор оптимальной модели наследования осуществляли по информационному критерию Акаике (Akaike information criterion, AIC). Пороговый уровень статистической значимости при проверке гипотез составлял $p = 0,05$. Анализ межгенных взаимодействий проводили при помощи программы MDR v.3.0.2.

Результаты

Выявлено, что по характеру течения ИБС на дооперационном этапе группы исследования были сопоставимы (табл. 1). Кроме того, среди пациентов, у которых в раннем послеоперационном периоде развилась ПОН, было

статистически значимо больше лиц с наличием в анамнезе хронической обструктивной болезни легких (ОШ = 6,65; 95% ДИ 1,72–25,67; $\chi^2 = 9,93$; $p = 0,02$) и хронической ишемии нижних конечностей (ОШ = 2,73; 95% ДИ 1,27–5,88; $p = 0,015$) по сравнению с группой без ПОН. Определено, что у пациентов с ПОН оценка тяжести по шкале SOFA в первые сутки после операции достоверно выше, чем у пациентов без признаков ПОН, что обуславливает более длительное пребывание тяжелых пациентов в ОРИТ.

Распределение частот генотипов соответствовало закону Харди – Вайнберга, однако в одном случае для полиморфного варианта rs4711668 установлено отклонение от этого равновесия за счет снижения наблюдаемых гетерозигот. Получены статистически значимые ассоциации для следующих полиморфных вариантов гена TREM-1: rs2234246, rs1817537, rs3804277, rs4711668 и rs7768162 (табл. 2).

Таблица 1. Сравнительная характеристика групп исследования по общеклиническим и основным операционным параметрам

Table 1. Comparative characteristics of study groups in terms of general clinical and main operational parameters

Показатель Index	Пациенты с ПОН, <i>n</i> = 28 With MOF, <i>n</i> = 28	Пациенты без ПОН, <i>n</i> = 564 Without MOF, <i>n</i> = 564	<i>p</i>
Пол, <i>n</i> (%) Gender, <i>n</i> (%)	Женщины Female Мужчины Male	5 (18) 120 (21)	0,815
Возраст, <i>n</i> (%) Age, <i>n</i> (%)	< 60 ≥ 60	11 (39) 17 (61)	0,073
Ожирение, <i>n</i> (%) Obesity, <i>n</i> (%)	10 (36)	202 (36)	0,842
Курящие, <i>n</i> (%) Smoking, <i>n</i> (%)	9 (32)	198 (35)	0,92
Сахарный диабет 2-го типа, <i>n</i> (%) Type II diabetes, <i>n</i> (%)	7 (25)	174 (31)	0,655
Артериальная гипертензия, <i>n</i> (%) Hypertension, <i>n</i> (%)	25 (89)	522 (93)	0,463
Инфаркт миокарда, <i>n</i> (%) Postinfarction cardiosclerosis, <i>n</i> (%)	21 (75)	407 (72)	0,92
Значимые нарушения ритма, <i>n</i> (%) Significant arrhythmia, <i>n</i> (%)	8 (29)	163 (29)	0,863
Стенозы брахицефальных артерий ≥ 50, <i>n</i> (%) Coronary artery stenosis, <i>n</i> (%)	5 (18)	81 (14)	0,584
Острое нарушение мозгового кровообращения по ишемическому типу, <i>n</i> (%) Acute strokes, <i>n</i> (%)	4 (14)	37 (7)	0,12
Хроническая ишемия головного мозга, <i>n</i> (%) Chronic cerebral ischemia, <i>n</i> (%)	7 (25)	146 (26)	0,92
Хроническая ишемия нижних конечностей, <i>n</i> (%) Chronic lower limb ischemia, <i>n</i> (%)	13 (46)	136 (24)	0,015
Хроническая обструктивная болезнь легких, <i>n</i> (%) Chronic obstructive pulmonary disease, <i>n</i> (%)	3 (11)	10 (2)	0,02
Хроническая почечная недостаточность, <i>n</i> (%) Chronic renal failure, <i>n</i> (%)	2 (7)	26 (5)	0,387
Летальный исход в раннем послеоперационном периоде, <i>n</i> (%) Lethal outcome in the early postoperative period, <i>n</i> (%)	13 (46)	0	–
Длительность ИК, мин Cardiopulmonary bypass, min	125 (96–137)	106 (88–130)	0,794
Время пережатия аорты, мин Aortic clamping, min	65 (61–74)	61 (50–73)	0,111
Кратность кардиоплегии Multiplicity of cardioplegia	3 (1–4)	3 (2–4)	0,846
Количество шунтируемых артерий Arteries affected by CABG	3 (2–3)	3 (2–3)	0,831
SOFA до операции, баллы SOFA score before CABG	0,5 (0–2)	1 (0–1)	0,916
SOFA после операции, баллы SOFA score after CABG	6 (4–9)	2 (1–3)	0,0001
Пребывание в ОРИТ, дни Intensive care stay, days	13 (6–19,5)	1 (1–1)	0,0001

Примечание: ИК – искусственное кровообращение, ОРИТ – отделение реанимации и интенсивной терапии, ПОН – полиорганная недостаточность, SOFA – шкала оценки органной недостаточности, *p* – уровень значимости различий.

Note: CABG – coronary artery bypass grafting, MOF – multiple organ failure, SOFA – Sepsis-Related Organ Failure Assessment, *p* – *p*-value.

Таблица 2. Связь полиморфных вариантов *TREM-1* с риском развития полиорганной недостаточности после аортокоронарного шунтирования

Table 2. Association of *TREM-1* polymorphic variants with the risk of developing multiple organ failure after coronary artery bypass grafting

Группа Group	WT/HT/MT	ОШ (95% ДИ ОШ); <i>p</i> ; AIC/ OR (95% CI OR); <i>p</i> ; AIC			
		Доминантная Dominant	Рецессивная Recessive	Овердоминантная Overdominant	Аддитивная Additive
rs2234246 (C>T)					
Без ПОН / Without MOF <i>n</i> = 564	205/254/105	3,43 (1,17–10,01); <i>p</i> = 0,011;	0,95 (0,35–2,56); <i>p</i> = 0,92;	2,58 (1,15–5,79); <i>p</i> = 0,018;	1,51 (0,89–2,55); <i>p</i> = 0,13; 227,2
С ПОН / With MOF <i>n</i> = 28	4/19/5	223	229,5	223,9	
rs4711668 (T>C)					
Без ПОН / Without MOF <i>n</i> = 562	207/216/139	0,44 (0,20–0,94); <i>p</i> = 0,034; 223,8	0,23 (0,05–1,00); <i>p</i> = 0,017;	0,89 (0,40–1,96); <i>p</i> = 0,77;	0,49 (0,28–0,87); <i>p</i> = 0,0089;
С ПОН / With MOF <i>n</i> = 28	16/10/2		223,6	229,2	222,5

Окончание табл. 2
End of table 2

Группа Group	WT/HT/MT	ОШ (95% ДИ ОШ); <i>p</i> ; AIC/ OR (95% CI OR); <i>p</i> ; AIC			
		Доминантная Dominant	Рецессивная Recessive	Овердоминантная Overdominant	Аддитивная Additive
rs3804277 (C>T)					
Без ПОН / Without MOF <i>n</i> = 564	211/250/103	2,75 (1,03–7,34); <i>p</i> = 0,027;	0,97 (0,36–2,62); <i>p</i> = 0,96;	2,26 (1,03–4,98); <i>p</i> = 0,038;	1,44 (0,85–2,43); <i>p</i> = 0,17;
С ПОН / With MOF <i>n</i> = 28	5/18/5	224,6	229,5	225,2	227,7
rs2234237 (T>A)					
Без ПОН / Without MOF <i>n</i> = 564	440/111/13	1,68 (0,74–3,81); <i>p</i> = 0,23;	0,00 NA; <i>p</i> = 0,26;	1,93 (0,85–4,39); <i>p</i> = 0,13;	1,36 (0,67–2,76); <i>p</i> = 0,42;
С ПОН / With MOF <i>n</i> = 28	19/9/0	228,1	228,3	227,2	228,9
rs6910730 (A>G)					
Без ПОН / Without MOF <i>n</i> = 564	437/114/13	1,63 (0,72–3,69); <i>p</i> = 0,26;	0,00 NA; <i>p</i> = 0,26;	1,87 (0,82–4,24); <i>p</i> = 0,15;	1,33 (0,65–2,71); <i>p</i> = 0,45;
С ПОН / With MOF <i>n</i> = 28	19/9/0	228,2	228,3	227,4	229
rs1817537 (C>G)					
Без ПОН / Without MOF <i>n</i> = 564)	211/250/103	2,75 (1,03–7,34); <i>p</i> = 0,027;	0,97 (0,36–2,62); <i>p</i> = 0,96;	2,26 (1,03–4,98); <i>p</i> = 0,038;	1,44 (0,85–2,43); <i>p</i> = 0,17;
С ПОН / With MOF <i>n</i> = 28	5/18/5	224,6	229,5	225,2	227,7
rs9471535 (T>C)					
Без ПОН / Without MOF <i>n</i> = 561	436/112/13	1,65 (0,73–3,74); <i>p</i> = 0,24;	0,00 NA; <i>p</i> = 0,26;	1,90 (0,84–4,31); <i>p</i> = 0,14;	1,34 (0,66–2,73); <i>p</i> = 0,44;
С ПОН / With MOF <i>n</i> = 28	19/9/0	227,9	228	227,1	228,6
rs7768162 (A>G)					
Без ПОН / Without MOF <i>n</i> = 561	216/245/100	0,47 (0,22–1,01); <i>p</i> = 0,052;	0,00 NA; <i>p</i> = 0,0011;	0,97 (0,45–2,08) <i>p</i> = 0,93;	0,44 (0,23–0,83); <i>p</i> = 0,006;
С ПОН / With MOF <i>n</i> = 28	16/12/0	225,5	218,5	229	221,7

Примечание: ПОН – полиорганный недостаток, WT – «дикий тип», HT – гетерозигота, MT – гомозигота по минорному аллелю, ОШ (95% ДИ ОШ) – отношение шансов с 95% доверительным интервалом, AIC – критерий Акаике, NA – нет данных, p – уровень значимости.

Note: MOF – multiple organ failure, WT – wild type, HT – heterozygote, MT – mutant type, OR (95% CI OR) – odds ratios and 95% confidence interval, AIC – Akaike information criterion, NA – not applicable, p – p -value.

Установлено, что с повышенным риском развития ПОН после проведенной операции АКШ значимо ассоциированы аллели T rs2234246, G rs1817537 и T rs3804277 *TREM-1* по доминантной модели наследования, со сниженным риском – rs7768162 и rs4711668 по аддитивной модели наследования. При изучении полиморфных вариантов rs2234237, rs6910730 и rs9471535 в отношении развития ПОН статистически значимых отличий не выявлено.

С помощью метода MDR установлены 3 наиболее значимые модели ген-генных взаимодействий полиморфных локусов *TREM-1*, ассоциированных с развитием ПОН у пациентов после кардиохирургического вмешательства, в том числе 1 модель пятилокусных взаимодействий, 1 – шестилокусных и 1 – восьмиллокусных (табл. 3). Следует отметить, что все ассоциированные с развитием ПОН полиморфные варианты участвуют в формировании данных моделей. Восьмиллокусная модель, включающая все исследуемые полиморфные варианты, демонстрирует наиболее высокий уровень значимости.

На основании полученной модели проведен кластерный анализ с построением дендрограммы и графа (рис. 2), где отражается вклад каждого анализируемого полиморфного варианта *TREM-1* с вероятностью развития ПОН в виде показателя энтропии, выраженного в процентах.

Таблица 3. Характеристика моделей, определяющих риск развития полиорганной недостаточности

Table 3. Characteristics of models that determine the risk of developing multiple organ failure

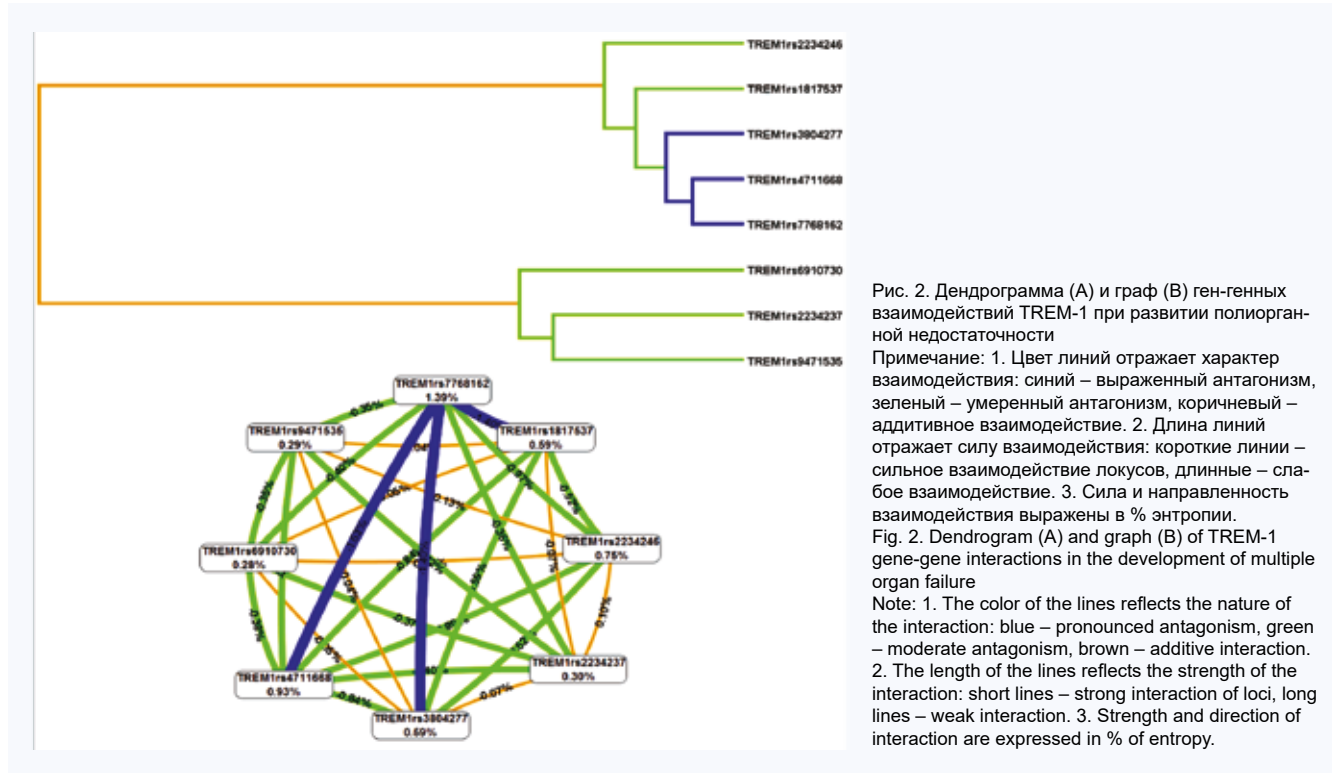
Модель Model	Bal. Acc. Tr.	Bal. Acc. Test.	Se.	Sp.	Cons.	Pre.
rs2234246, rs4711668, rs6910730, rs9471535, rs7768162	0,66	0,61	0,91	0,41	9/10	0,06
rs2234246, rs4711668, rs3804277, rs6910730, rs9471535, rs7768162	0,66	0,61	0,91	0,41	9/10	0,06
rs2234246, rs4711668, rs3804277, rs2234237, rs6910730, rs1817537, rs9471535, rs7768162	0,66	0,61	0,91	0,41	10/10	0,06

Примечание: Tr. Bal. Acc. – тренировочная сбалансированная точность, Test. Bal. Acc. – тестируемая сбалансированная точность, Se. – чувствительность, Sp. – специфичность, Cons. – повторяемость результата, Pre. – точность модели.

Note: Tr. Bal. Acc. – training balanced accuracy, Test. Bal. Acc. – testing balanced accuracy, Se. – sensitivity, Sp. – specificity, Cons. – cross-validation consistency, Pre. – precision.

При анализе ген-генных взаимодействий установлено, что полиморфные варианты, достоверно ассоциированные с развитием ПОН (rs2234246, rs4711668, rs3804277, rs1817537 и rs7768162), имели между собой тесную взаимосвязь. Локусы rs7768162

и rs4711668 характеризуются сильным антагонистическим взаимодействием, что подтверждает их протективное действие в развитии ПОН. Для локусов rs2234246, rs3804277, rs1817537 характерно умеренное ослабление.



Обсуждение

Поиск предикторов развития ПОН, количество которых увеличивается с каждым годом, до сих пор является нерешенным вопросом современной медицины. Известным является тот факт, что в развитии данного патологического состояния вовлечено множество факторов, обуславливающих его течение и исход [10]. Любое оперативное вмешательство, включая операцию на открытом сердце в условиях ИК, запускает в организме каскад реакций, в том числе и активацию врожденного иммунного ответа. Одним из ключевых эффекторов врожденного иммунного ответа является *TREM-1*. Триггерный рецептор миелоидных клеток (*TREM-1*) получил свою известность еще в 2000 г. благодаря А. Bouchon и соавт. и изначально зарекомендовал себя в патофизиологии септического шока [11].

Однако за два десятилетия изучения показана роль *TREM-1* в патогенезе заболеваний не только инфекционной, но и неинфекционной этиологии. Со временем появилось все больше работ, демонстрирующих значимый вклад данного рецептора в развитие острых и хронических воспалительных заболеваний без участия инфекционного агента, таких как ревматоидный артрит [12], атеросклероз [13], острый инфаркт миокарда [14], ишемия конечностей [15].

Несмотря на то, что функциональная значимость рецептора в большей степени установлена, роль полиморфных вариантов данного гена в определении восприим-

чивости к различным заболеваниям еще недостаточно изучена и противоречива, как и вопрос о том, являются ли уровни *sTREM-1* генетически регулируемыми. На сегодняшний день известно более 250 полиморфных вариантов *TREM-1*. Абсолютное большинство полиморфизмов мало изучены, однако результаты исследований разных авторов дают основание считать наличие функциональной значимости у некоторых из них во взаимосвязи с риском развития тех или иных патологий [16, 17].

Большая часть работ по изучению гена *TREM-1* направлена на исследование септических заболеваний [18]. Но также имеются исследования, где не выявлено достоверной связи полиморфизма *TREM-1* с развитием сепсиса и его тяжестью [19, 20].

В ранее проведенном исследовании нами обнаружены статистически значимые взаимосвязи полиморфных вариантов *TREM-1* со сниженным риском развития атеросклероза в русской популяции (аллели G rs1817537, T rs2234246 и T rs3804277) [9]. Однако в настоящей работе показаны ассоциации данных аллелей с повышенным риском развития ПОН после кардиохирургических вмешательств. И, напротив, ранее продемонстрировано, что полиморфный локус rs4711668 связан с повышенным риском развития атеросклероза, но после операции АКШ обладает протективными свойствами в отношении развития ПОН. Опираясь на понимание ключевого значения воспаления как в развитии атеросклероза, так и в патогенезе послеоперационных осложнений, следует

учитывать его «сценарии развития». Так, в первом случае данный процесс хронический, а во втором – это немедленная реакция организма в ответ на повреждение. Поэтому мы можем предположить, что при выработке молекул повреждения тканей и внедрении патогенов, межиндивидуальные различия в данных полиморфных локусах определяют различный характер реагирования и течения воспалительного ответа.

Литература / References

- Xu F., Li W., Zhang C., Cao R. Performance of sequential organ failure assessment and simplified acute physiology score II for post-cardiac surgery patients in intensive care unit. *Front. Cardiovasc. Med.* 2021;8:774935. DOI: 10.3389/fcvm.2021.774935.
- Gourd N.M., Nikitas N. Multiple organ dysfunction syndrome. *J. Intensive Care Med.* 2020;35(12):1564–1575. DOI: 10.1177/0885066619871452.
- Hatakeyama N., Matsuda N. Alert cell strategy: mechanisms of inflammatory response and organ protection. *Curr. Pharm. Des.* 2014;20(36):5766–5778. DOI: 10.2174/13816128203614091212809.
- Corral-Velez V., Lopez-Delgado J.C., Betancur-Zambrano N.L., Lopez-Suñe N., Rojas-Lora M., Torrado H. et al. The inflammatory response in cardiac surgery: an overview of the pathophysiology and clinical implications. *Inflamm. Allergy Drug. Targets.* 2015;13(6):367–370. DOI: 10.2174/1871528114666150529120801.
- Gao S., Yi Y., Xia G., Yu C., Ye C., Tu F. et al. The characteristics and pivotal roles of triggering receptor expressed on myeloid cells-1 in autoimmune diseases. *Autoimmun. Rev.* 2019;18(1):25–35. DOI: 10.1016/j.autrev.2018.07.008.
- de Oliveira Matos A., Dos Santos Dantas P.H., Figueira Marques Silva-Sales M., Sales-Campos H. The role of the triggering receptor expressed on myeloid cells-1 (TREM-1) in non-bacterial infections. *Crit. Rev. Microbiol.* 2020;46(3):237–252. DOI: 10.1080/1040841X.2020.1751060.
- Scott M.C. Defining and diagnosing sepsis. *Emerg. Med. Clin. North Am.* 2017;35(1):1–9. DOI: 10.1016/j.emc.2016.08.002.
- Vincent J.L., Moreno R., Takala J., Willatts S., De Mendonça A., Bruining H. et al. The SOFA (Sepsis-related Organ Failure Assessment) score to describe organ dysfunction/failure. On behalf of the Working Group on Sepsis-Related Problems of the European Society of Intensive Care Medicine. *Intensive Care Med.* 1996;22(7):707–710. DOI: 10.1007/BF01709751.
- Golovkin A.S., Ponasenkov A.V., Khutornaya M.V., Kutikhin A.G., Salakhov R.R., Yuzhalin A.E. et al. Association of TLR and TREM-1 gene polymorphisms with risk of coronary artery disease in a Russian population. *Gene.* 2014;550(1):101–109. DOI: 10.1016/j.gene.2014.08.022.
- Gourd N.M., Nikitas N. Multiple Organ Dysfunction Syndrome. *J. Intensive Care Med.* 2020;35(12):1564–1575. DOI: 10.1177/0885066619871452.
- Bouchon A., Dietrich J., Colonna M. Cutting edge: inflammatory responses can be triggered by TREM-1, a novel receptor expressed on

Заключение

Проведенное исследование показало, что аллели T rs2234246, G rs1817537 и T rs3804277 *TREM-1* гена ассоциированы с развитием ПОН у пациентов с ИБС после перенесенной операции АКШ. Опираясь на полученные результаты, мы можем предположить, что данные полиморфные локусы могут вносить вклад в патогенез развития ПОН.

- neutrophils and monocytes. *J. Immunol.* 2000;164(10):4991–4995. DOI: 10.4049/jimmunol.164.10.4991.
- Kuai J., Gregory B., Hill A., Pittman D.D., Feldman J.L., Brown T. et al. TREM-1 expression is increased in the synovium of rheumatoid arthritis patients and induces the expression of pro-inflammatory cytokines. *Rheumatology (Oxford)*. 2009;48(11):1352–1358. DOI: 10.1093/rheumatology/kep235.
- Joffre J., Potteaux S., Zeboudj L., Loyer X., Boufenzar A., Laurans L. et al. Genetic and pharmacological inhibition of TREM-1 limits the development of experimental atherosclerosis. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2016;68(25):2776–2793. DOI: 10.1016/j.jacc.2016.10.015.
- Jérémie L., Amir B., Marc D., Sébastien G. The triggering receptor expressed on myeloid cells-1: A new player during acute myocardial infarction. *Pharmacol. Res.* 2015;100:261–265. DOI: 10.1016/j.phrs.2015.07.027.
- Dopheide J.F., Doppler C., Scheer M., Obst V., Radmacher M.C., Radhak M.P. et al. Critical limb ischaemia is characterised by an increased production of whole blood reactive oxygen species and expression of TREM-1 on neutrophils. *Atherosclerosis.* 2013;229(2):396–403. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2013.05.029.
- Jung E.S., Kim S.W., Moon C.M., Shin D.J., Son N.H., Kim E.S. et al. Relationships between genetic polymorphisms of triggering receptor expressed on myeloid cells-1 and inflammatory bowel diseases in the Korean population. *Life Sci.* 2011;89(9–10):289–294. DOI: 10.1016/j.lfs.2011.06.018.
- Saadipour K. TREM-1: A potential therapeutic target for alzheimer's disease. *Neurotox. Res.* 2017;32(1):14–16. DOI: 10.1007/s12640-017-9716-y.
- Peng L.S., Li J., Zhou G.S., Deng L.H., Yao H.G. Relationships between genetic polymorphisms of triggering receptor expressed on myeloid cells-1 and septic shock in a Chinese Han population. *World J. Emerg. Med.* 2015;6(2):123–130. DOI: 10.5847/wjem.j.1920-8642.2015.02.007.
- Chen Q., Zhou H., Wu S., Wang H., Lv C., Cheng B. et al. Lack of association between TREM-1 gene polymorphisms and severe sepsis in a Chinese Han population. *Hum. Immunol.* 2008;69(3):220–226. DOI: 10.1016/j.humimm.2008.01.013.
- Runzheimer J., Mewes C., Büttner B., Hinz J., Popov A.F., Ghadimi M. et al. Lack of an association between the functional polymorphism TREM-1 rs2234237 and the clinical course of sepsis among critically ill caucasian patients – A monocentric prospective genetic association study. *J. Clin. Med.* 2019;8(3):301. DOI: 10.3390/jcm8030301.

Информация о вкладе авторов

Хуторная М.В. – концепция исследования, проведение генотипирования, написание статьи.
Синицкая А.В. – проведение генотипирования, статистическая обработка данных.
Синицкий М.Ю. – статистическая обработка результатов.
Понасенко А.В. – дизайн и концепция исследования, написание статьи.
Григорьев Е.В. – дизайн исследования, окончательное утверждение рукописи.

Information on author contributions

Khutornaya M.V. – research concept, genotyping, writing an article.
Sinitskaya A.V. – genotyping, statistical data processing.
Sinitsky M.Yu. – statistical data processing.
Ponassenkov A.V. – research design and concept, article writing.
Grigoriev E.V. – study design, final approval of the manuscript.

Сведения об авторах

Хуторная Мария Владимировна, младший научный сотрудник, лаборатория геномной медицины, отдел экспериментальной медицины, Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний. ORCID 0000-0002-9714-4080.
E-mail: masha_hut@mail.ru.

Information about the authors

Mariya V. Khutornaya, Junior Research Scientist, Laboratory of Genomic Medicine, Department of Experimental Medicine, Federal State Budgetary Scientific Institution Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases. ORCID 0000-0002-9714-4080.
E-mail: masha_hut@mail.ru.

Сеницкая Анна Викторовна, канд. биол. наук, научный сотрудник, лаборатория геномной медицины, отдел экспериментальной медицины, Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний. ORCID 0000-0002-4467-8732.

E-mail: cepoav1991@gmail.com.

Сеницкий Максим Юрьевич, канд. биол. наук, старший научный сотрудник, лаборатория геномной медицины, отдел экспериментальной медицины, Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний. ORCID 0000-0002-4824-2418.

E-mail: sinitsky.maxim@gmail.com.

Понасенко Анастасия Валериевна, канд. мед. наук, заведующий лабораторией геномной медицины, отдел экспериментальной медицины, Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний. ORCID 0000-0002-3002-2863.

E-mail: ponaav@kemcardio.ru.

Григорьев Евгений Валерьевич, д-р мед. наук, профессор РАН, заместитель директора по научной и лечебной работе, Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний. ORCID 0000-0001-8370-3083.

E-mail: grigev@kemcardio.ru.

✉ **Хуторная Мария Владимировна**, e-mail: masha_hut@mail.ru.

Anna V. Sinitskaya, Research Scientist, Laboratory of Genomic Medicine, Department of Experimental Medicine, Federal State Budgetary Scientific Institution Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases. ORCID 0000-0002-4467-8732.

E-mail: cepoav1991@gmail.com.

Maxim Yu. Sinitsky, Cand. Sci. (Biol.), Senior Research Scientist, Laboratory of Genomic Medicine, Department of Experimental Medicine, Federal State Budgetary Scientific Institution Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases. ORCID 0000-0002-4824-2418.

E-mail: sinitsky.maxim@gmail.com.

Anastasia V. Ponasenko, Cand. Sci. (Med.), Head of Laboratory of Genomic Medicine, Department of Experimental Medicine, Federal State Budgetary Scientific Institution Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases. ORCID 0000-0002-3002-2863.

E-mail: ponaav@kemcardio.ru.

Evgeniy V. Grigoriev, Dr. Sci. (Med.), Deputy Director for Scientific and Medical Work, Federal State Budgetary Scientific Institution Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases. ORCID 0000-0001-8370-3083.

E-mail: grigev@kemcardio.ru.

✉ **Mariya V. Khutornaya**, e-mail: masha_hut@mail.ru.

Поступила 27.01.2023

Received January 27, 2023

<https://doi.org/10.29001/2073-8552-2023-38-2-156-165>
УДК 616.127-008-056.7-07-036.8

Генетические варианты, клиническая характеристика и исходы некомпактной кардиомиопатии

С.М. Комиссарова¹, Н.М. Ринейская¹, Н.Н. Чакова², А.А. Ефимова¹,
Т.В. Долматович², С.С. Ниязова²

¹ Республиканский научно-практический центр «Кардиология»,
220036, Республика Беларусь, Минск, ул. Розы Люксембург, 110Б

² Институт генетики и цитологии Национальной академии наук Беларуси,
220072, Республика Беларусь, Минск, ул. Академическая, 27

Аннотация

Цель исследования: оценить клинические и структурно-функциональные характеристики, включая неблагоприятные события и исходы, у пациентов с некомпактной кардиомиопатией (НКМП) с различными генетическими вариантами.

Материал и методы. Обследован 51 неродственный пациент с НКМП (медиана возраста – 37 [28; 47] лет; из них 54,9% мужчин, 45,1% женщин), наблюдаемых в течение от 7 до 211 мес. (медиана – 38 мес.). Клинико-инструментальное обследование включало осмотр, сбор индивидуального и семейного анамнеза, регистрацию ЭКГ-12, суточное мониторирование ЭКГ, эхокардиографию, магнитно-резонансную томографию (МРТ) сердца с отсроченным контрастированием. Поиск мутаций в кодирующих последовательностях 174 генов, ассоциируемых с сердечно-сосудистой патологией, проводили методом высокопроизводительного секвенирования (NGS).

Результаты. У 24 из 51 (47,1%) пациента выявлены 27 мутаций IV и V классов патогенности, при этом у 21 (41,2%) пациента мутации находились в генах саркомерных белков, из них в гене *MYBPC3* – 37,5%, в гене *MYH7* – 25,0%, мутации в гене *TTN*, приводящие к укороченному белку (*TTNtv*), – 33,3%, в гене *ACTC1* – 1 мутация (4,2%). У 5,9% пациентов мутации выявлены в генах, кодирующих структурные белки и субъединицы ионных каналов. У 10 из 24 (41,7%) пациентов было обнаружено по два и более генетических варианта. У 14 (27,4%) пациентов не было выявлено значимых генетических вариантов. Пациенты с мутациями в гене *TTNtv* были ассоциированы с выраженной систолической дисфункцией, дилатацией левого желудочка (ЛЖ). У носителей мутаций в гене *MYBPC3* и нескольких генетических вариантов чаще регистрировали неблагоприятные события и исходы: прогрессирование хронической сердечной недостаточности (ХСН), желудочковые тахикардии, внезапную сердечную смерть (ВСС) с успешной реанимацией, летальные исходы. Пациенты с мутациями в гене *MYH7* не имели неблагоприятных исходов.

Заключение. Сравнительный анализ показал, что у пациентов с НКМП наиболее тяжелая форма заболевания с выраженными клиническими проявлениями, эпизодами клинической смерти с последующими реанимационными мероприятиями и имплантацией кардиовертера-дефибриллятора (КД) наблюдалась у пробандов с мутациями в *TTNtv*, мутациями в гене *MYBPC3* или несколькими генетическими вариантами.

Ключевые слова:	некомпактная кардиомиопатия, генотип-фенотип корреляции, магнитно-резонансная томография, высокопроизводительное секвенирование (NGS).
Конфликт интересов:	авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
Прозрачность финансовой деятельности:	никто из авторов не имеет финансовой заинтересованности в представленных материалах или методах.
Соответствие принципам этики:	информированное согласие получено от каждого пациента. Исследование одобрено этическим комитетом Республиканского научно-практического центра «Кардиология» (протокол № 12 от 18.12.2018 г.).
Для цитирования:	Комиссарова С.М., Ринейская Н.М., Чакова Н.Н., Ефимова А.А., Долматович Т.В., Ниязова С.С. Генетические варианты, клиническая характеристика и исходы некомпактной кардиомиопатии. <i>Сибирский журнал клинической и экспериментальной медицины</i> . 2023;38(2):156–165. https://doi.org/10.29001/2073-8552-2023-38-2-156-165 .

Genetic variants, clinical characteristics and outcomes of non-compact cardiomyopathy

Svetlana M. Komissarova¹, Nadezhda M. Rineiskaya¹, Natalya N. Chakova²,
Anastasia A. Efimova¹, Tatyana V. Dolmatovich², Svetlana S. Niyazova²

¹State Institution "Republican Scientific and Practical Center of Cardiology",
110B, R. Luxemburg str., 220036, Minsk, Belarus

²Institute of Genetics and Cytology of the National Academy of Sciences of Belarus,
27, Akademicheskaya str., 220072, Minsk, Belarus

Abstract

Aim: evaluate clinical and structural-functional characteristics, including adverse events and outcomes, in patients with non-compact cardiomyopathy (NCM) with various genetic variants.

Material and Methods. 51 unrelated patients with NCM were examined (mean age 37 [28; 47]; men (54.9%), women (45.1%)), observed for 7 to 211 months (in average 38 months). Clinical and instrumental examination included checkup, collection of individual and family history, ECG-12 registration, 24-hour Holter ECG monitoring, echocardiography, magnetic resonance imaging (MRI) of the heart with late contrast enhancement. The search for mutations in the coding sequences of 174 genes associated with cardiovascular pathology was carried out by high-throughput sequencing (NGS).

Results and discussion. In 24 of 51 (47.1%) patients, 27 mutations of pathogenicity classes IV and V were detected, while in 21 (41.2%) patients, mutations were in the genes of sarcomeric proteins, of which 37.5% were in the *MYBPC3* gene, 25.0% in the *MYH7* gene, and in the *TTN* gene, leading to a shortened protein (*TTNtv*) – 33.3%, there is a mutation in the *ACTC1* – 1 gene (4.2%). In 5.9% of patients, mutations were detected in genes encoding structural proteins and ion channel subunits. Two or more genetic variants were found in 10 out of 24 (41.7%) patients. No significant genetic variants were identified in 14 (27.4%) patients. Patients with mutations in the *TTNtv* gene were associated with severe systolic dysfunction, dilation of the left ventricle. Carriers of mutations in the *MYBPC3* gene and several genetic variants were more likely to have adverse events and outcomes: progression of chronic heart failure (CHF), ventricular tachyarrhythmias, sudden cardiac death (SCD) with successful resuscitation, mortality. Patients with mutations in the *MYH7* gene had no adverse outcomes.

Conclusion. Comparative analysis showed that patients with NCM had the most severe form of the disease with significant clinical manifestations, episodes of clinical death with subsequent resuscitation and cardioverter defibrillator implantation in probands with mutations in *TTNtv* gene, mutations in the *MYBPC3* gene or multiple genetic variants.

Keywords:	non-compact cardiomyopathy; genotype-phenotype correlation; cardiac magnetic resonance imaging; high-throughput sequencing (NGS).
Conflict of interest:	the authors do not declare a conflict of interest.
Financial disclosure:	no author has a financial or property interest in any material or method mentioned.
Adherence to ethical standards:	informed consent was obtained from all patients. The study was approved by the Ethics Committee of the Republican Scientific and Practical Centre «Cardiology» (protocol No. 12 from 18.12.2018).
For citation:	Komissarova S.M., Rineiskaya N.M., Chakova N.N., Efimova A.A., Dolmatovich T.V., Niyazova S.S. Genetic variants, clinical characteristics and outcomes of non-compact cardiomyopathy. <i>The Siberian Journal of Clinical and Experimental Medicine</i> . 2023;38(2):156–165. https://doi.org/10.29001/2073-8552-2023-38-2-156-165 .

Введение

Некомпактная кардиомиопатия (НКМП) представляет собой генетически и клинически гетерогенную кардиомиопатию, которая может возникать изолированно или в сочетании с другими кардиомиопатиями и врожденными пороками сердца [1]. НКМП характеризуется интенсивно развитыми желудочковыми трабекулами в сочетании с глубокими выстланными эндокардом межтрабекулярными лакунами, сообщающимися с полостью левого желудочка (ЛЖ), и тонким эпикардальным уплотненным миокардом, напоминающим структуру миокарда во время

эмбриогенеза [2, 3]. Ввиду сложных морфологических нарушений миокарда при НКМП магнитно-резонансная томография (МРТ) сердца имеет некоторые потенциальные преимущества, поскольку позволяет выполнять более точную оценку миокарда с учетом полей зрения, пространственного разрешения и воспроизводимости [4]. Одной из основных причин НКМП являются мутации в генах, кодирующих саркомерные, структурные и регуляторные белки, а также белки, ответственные за функционирование ионных каналов [5]. Мутации наследуются по аутосомно-доминантному типу, реже являются рецессивными или X-сцепленными [6].

Цель работы: оценить клинические и структурно-функциональные характеристики, включая неблагоприятные события и исходы, у пациентов с НКМП в зависимости от генотипа.

Материал и методы

В исследование был включен 51 неродственный пациент с НКМП (медиана возраста 37 [28; 47] лет), из них 54,9% мужчин и 45,1% женщин, проспективно наблюдаемых в РНПЦ «Кардиология» в течение 38 мес. [медиана – 7; 211 мес.]. Все участники дали добровольное письменное информированное согласие на участие в исследовании и использование соответствующих биоматериалов. Клинико-инструментальное обследование помимо стандартных методов обследования (осмотр, сбор индивидуального и семейного анамнеза, электрокардиография, суточное мониторирование ЭКГ по Холтеру, эхокардиография (ЭхоКГ)) включало МРТ с отсроченным контрастированием, при необходимости коронароангиографическое исследование. Диагноз НКМП устанавливали на основании: 1. ЭхоКГ критериев R. Jenni и соавт. [7], включающих наличие соотношения некомпактного (NC) и компактного (C) слоев $NC/C > 2,0$ в конце систолы; многочисленных чрезмерно выдающихся трабекул и глубоких межтрабекулярных углублений; наличие более 2 трабекулярных углублений, снабжаемых внутрижелудочковой кровью по данным цветного доплеровского анализа; 2. МРТ-критериев (Petersen) при конечно-диастолическом соотношении $NC/C \geq 2,3$ в одном из сегментов ЛЖ по длинным осям МРТ-изображения [8] и доли некомпактного миокарда $> 20\%$, согласно критериям A. Jaquier [9].

Критериями исключения были следующие факторы: 1) возраст < 18 лет; 2) исследование МРТ с ограниченным качеством изображения; 3) сопутствующая ишемическая болезнь сердца (ИБС); 4) синдромные заболевания.

Генетическое исследование. Поиск мутаций в кодирующих последовательностях 174 генов, ассоциируемых с сердечно-сосудистой патологией, проведен 51 неродственным пациентам с НКМП методом высокопроизводительного секвенирования (NGS) на генетическом анализаторе MiSeq (Illumina) с использованием набора «TruSight™ Cardio Sequencing Panel». Обработка и аннотирование результатов секвенирования проводились с помощью программного обеспечения ANNOVAR rev. 527 [10], позволяющего оценить патогенность выявленного генетического варианта.

Статистическая обработка материала осуществлялась с использованием пакета прикладных программ STATISTICA for Windows 12. Количественные показатели исследования представлены медианой и квантилями в виде $Me [Q_{25}; Q_{75}]$. Качественные показатели представлены частотами и процентами в группе. При исследовании таблиц сопряженности использовался критерий χ^2 , в случае нарушения предположений, лежащих в основе критерия χ^2 -квадрат, использовался точный критерий Фишера. Сравнение двух несвязанных между собой групп по количественным признакам осуществлялось с помощью непараметрического метода с использованием U-критерия Манна – Уитни. Сравнение количественных показателей в трех группах проводилось с помощью критерия Краскела – Уоллиса. Статистически значимыми считались различия при $p < 0,05$.

Результаты

В исследуемой когорте из 51 пациента с НКМП в результате проведения высокопроизводительного секвенирования у 24 (47,1%) обнаружены 27 мутаций IV и V классов патогенности, согласно классификации ACMG (2015) [11], при этом у 21 (41,2%) проба мутации находились в генах саркомерных белков; у 5,9% пациентов мутации выявлены в генах, кодирующих структурные белки и субъединицы ионных каналов. У 13 (25,5%) из 51 пациента обнаружены один или более вариантов неопределенной клинической значимости (VUS, III класс) в генах, ассоциированных со структурными и/или электрофизиологическими нарушениями миокарда. Только у 4 (7,8%) пациентов VUS локализовались в саркомерных генах. У 14 (27,4%) пациентов не было выявлено значимых генетических вариантов (рис. 1).

Доля мутаций в генах саркомерных белков была наибольшей и составила 88,9% (24 из 27 мутаций). Распределение этих мутаций, обнаруженных у 21 проба с НКМП (у 3 пациентов выявлено сочетание двух патогенных мутаций), представлено на рисунке 2. В гене *MYBPC3* было сосредоточено 37,5% (9 из 24); в гене *MYH7* – 25,0% (6 из 24); мутации в гене *TTN*, приводящие к укороченному белку (*TTNtv*), составили треть из установленных мутаций в саркомерных генах (33,3%), а в гене *ACTC1* локализована 1 мутация (4,2%).

Спектр выявленных генетических вариантов IVV классов патогенности в саркомерных генах *MYH7*, *MYBPC3*, *TTN*, *ACTC* в обследованной группе пациентов представлен в таблице 1.

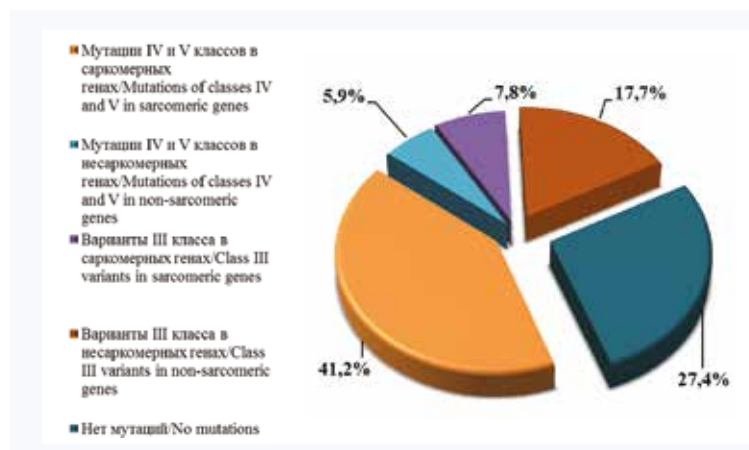


Рис. 1. Распространенность мутаций III–V классов патогенности в группе пациентов с некомпактной кардиомиопатией
Fig. 1. Prevalence of mutations of pathogenicity III–V classes in the group of patients with NCM

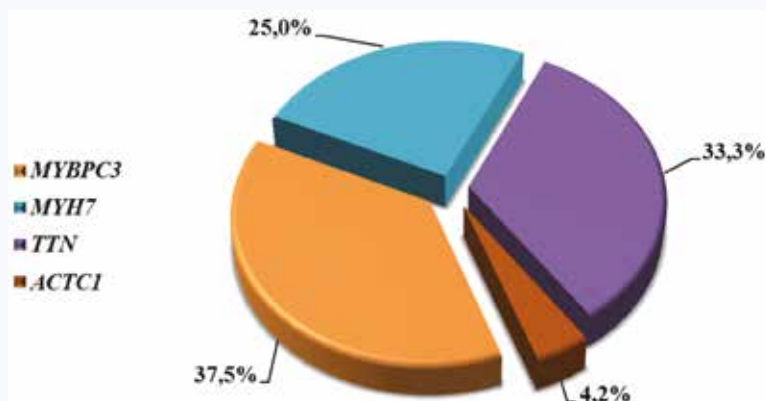


Рис. 2. Распределение генов в группе патогенных саркомерных мутаций
Fig. 2. Distribution of genes in a group of pathogenic sarcomeric mutations

Таблица 1. Спектр генетических вариантов IV–V классов патогенности, выявленных в саркомерных генах

Table 1. Spectrum of genetic variants of IV–V pathogenicity classes detected in sarcomeric genes

Пациенты, n = 21 Patients, n = 21	Гены Genes	Нуклеотидная замена Nucleotide substitution	Изменение белка Protein change	RS	Дополнительная мутация Additional mutation
1	MYBPC3	c.1201C>T	p.Gln401Ter	rs730880637	–
2	MYBPC3	c.3763G>A	p.Ala1255Thr	rs727503167	–
3	MYBPC3	c.3640T>C	p.Trp1214Arg	new	–
4	MYBPC3	c.1037G>A	p.Arg346His	rs397515883	–
5	MYH7	c.2809A>C	p.Thr937Pro	new	–
6	MYH7	c.1169T>G	p.Leu390Arg	new	–
7	MYH7	c.2791–2793del	p.Gln931del	rs397516172	–
8	MYH7	c.1988G>A	p.Arg663His	rs371898076	–
9	TTN	c.53488G>T	p.Gly17830*	rs759231562	–
10	TTN	c.57514delA	p.Arg19172fs	new	–
11	ACTC1	c.701C>A	p.Ser234Tyr	new	–
12	TTN	c.50296C>T	p.Arg16766*	rs754866489	MYBPC3:c.1037G>A (p.Arg346His, rs397515883)
13	TTN	c.46591G>T	p.Gly15531*	new	MYBPC3:c.1037G>A (p.Arg346His, rs397515883)
14	MYBPC3	c.1505G>A	p.Arg502Gln	rs397515907	MYH7:c.5134C>T (p.Arg1712Trp, rs121913650)
15	TTN	c.13696C>T	p.Gln4566*	rs775072385	VUS: RYR2, RBM20
16	TTN	c.73734G>A	p.Trp24578*	new	VUS: LDB3
17	MYH7	c.1324C>T	p.Arg442Cys	rs148808089	VUS: TGFB3
18	TTN	c.12283G>T	p.Glu4095*	new	VUS: TMPO, DSP, RYR2
19	MYBPC3	c.1037G>A	p.Arg346His	rs397515883	VUS: ACTA1
20	MYBPC3	c.3697C>T	p.Gln1233*	rs397516037	VUS: DTNA
21	TTN	c.77913T>G	p.Tyr25971*	new, rs72648203	VUS: JPH2

9 из 24 мутаций (37,5%) в саркомерных генах были новыми нуклеотидными вариантами. Мутация c.1037G>A (p.Arg346His, rs397515883) в гене MYBPC3 встретилась у 4 пациентов с НКМП. У 3 пациентов (№ 12–14) наблюдалось сочетание 2 патогенных мутаций в саркомерных генах, у 7 пациентов (№ 15–21) патогенные мутации сочетались с дополнительным вариантом VUS в 9 генах, кодирующих саркомерные (ACTA1) и структурные белки (LDB3, TMPO, DTNA, JPH2), десмосомы (DSP) и субъединицы ионных каналов (RYR2), а также регуляторные белки (RBM20, TGFB3).

На долю патогенных нуклеотидных изменений в генах, кодирующих структурные белки, пришлось 7,4% (2 из 27) (табл. 2). У одного пробында патогенная мутация в гене LMNA сочеталась с VUS в гене KCNH2. Обнаружены также патогенная мутация в гене PLN, отвечающем за синтез фосфоламбана, и патогенная мутация в гене

KCNQ1, кодирующем α-субъединицу калиевого ионного канала.

У 13 пробандов выявлены 15 вариантов III класса патогенности (варианты с неизвестным клиническим значением – VUS) в генах, ассоциированных с кардиомиопатиями и каналопатиями. Доля таких изменений в гене MYH7 была наибольшей и составила 20,0% (3 из 15). Замены в 12 генах (MYBPC3, CaCNA1C, KCNJ3, RYR2, KCNJ2, NEXN, PKP2, LDB3, KCNQ1, TCAP, KCNH2, NOTCH1) встретились по одному разу.

В таблице 3 представлена клиническая характеристика трех групп пациентов: 1-я группа – носители одной мутации IV–V класса патогенности (n = 13); 2-я группа – пациенты с несколькими генетическими вариантами (> 1), один из которых был IV–V класса патогенности (n = 11); 3-я группа – обладатели одного или нескольких VUS в генах (n = 13).

Таблица 2. Спектр генетических вариантов IV–V классов патогенности в сочетании с заменами в разных генах, кодирующих структурные белки
Table 2. Spectrum of genetic variants of pathogenicity classes IV–V in combination with substitutions in different genes encoding structural proteins

Пациенты, <i>n</i> = 3 Patients, <i>n</i> = 3	Гены Genes	Нуклеотидная замена Nucleotide substitution	Изменение белка Protein change	RS	Класс патогенности Pathogenicity class
22	<i>LMNA</i> <i>KCNH2</i>	c.1058A>G c.3107G>A	p.Gln353Arg p.Gly1036Asp	new rs199473022	P
23	<i>PLN</i>	c.22_23insCTCG	p.Thr8fs	new	P
24	<i>KCNQ1</i>	c.477+1G>A	–	rs762814879	P

Таблица 3. Клиническая и генетическая характеристика пациентов с некомпактной кардиомиопатией
Table 3. Clinical and genetic characteristics of patients with NCM

Группы пациентов с различным генотипом Groups of patients with different genotypes	Пациенты с одной патогенной мутацией IV–V классов, <i>n</i> = 13 Patients with one pathogenic mutation of IV–V classes, <i>n</i> = 13	Пациенты с множественными мутациями, <i>n</i> = 11 Patients with multiple mutations, <i>n</i> = 11	Пациенты с VUS, <i>n</i> = 13 Patients with VUS, <i>n</i> = 13	Значение <i>p</i> <i>p</i> value
Возраст установления диагноза, лет, <i>Me</i> (IQR) Age of diagnosis, years, <i>Me</i> (IQR)	34 [29; 42]	42 [27; 51]	35 [26; 47]	0,6555
Пол, <i>n</i> (%) Gender: <i>n</i> (%) Жен. Female Муж. Male	5 (38,5) 8 (61,5)	6 (54,5) 5 (45,5)	7 (53,8) 6 (46,2)	0,6666
Устойчивая ЖТ, <i>n</i> (%) Sustained VT, <i>n</i> (%)	1 (7,7)	3 (27,3)	3 (23,1)	0,4342
ЭхоКГ параметры Echo parameters				
ФВ ЛЖ < 40 %, <i>n</i> (%) LV EF < 40 %, <i>n</i> (%)	6 (46,2)	6 (54,5)	5 (38,5)	0,9474
Число пациентов с дилатацией ЛЖ, <i>n</i> (%) Number of patients with LV dilation, <i>n</i> (%)	3 (23,1)	5 (45,5)	6 (46,2)	0,4752
МРТ параметр MRI imaging parameter				
Наличие фиброза, <i>n</i> (%) Presence of fibrosis, <i>n</i> (%)	11 (84,6)	5 (45,5)	5 (38,5)	0,0432
События и исходы Events and outcomes				
ИКД/CRT-D, <i>n</i> (%) ICD/CRT-D, <i>n</i> (%)	1 (7,7)	3 (27,3)	3 (23,1)	0,4342
Прогрессирование ХСН с госпитализацией, <i>n</i> (%) CHF progression with admission, <i>n</i> (%)	1 (7,7)	4 (36,4)	3 (23,1)	0,2421
Сердечная смерть, <i>n</i> (%) Cardiac death, <i>n</i> (%)	2 (15,4)	0 (0)	1 (7,6)	0,3973

Примечание: *p* – критерий Kruskal – Wallis, ЖТ – желудочковая тахикардия, ФВ ЛЖ – фракция выброса левого желудочка, ИКД – имплантируемый кардиовертер-дефибриллятор, CRT-D – ресинхронизирующее устройство с функцией дефибриллятора, ХСН – хроническая сердечная недостаточность.

Note: Kruskal – Wallis *p*-criterion, VT – ventricular tachycardia, LV EF – left ventricular ejection fraction, ICD – implantable cardioverter-defibrillator, CRT-D – resynchronizing device with defibrillator function, CHF – chronic heart failure.

Сравнительный анализ между группами пациентов не показал значимых различий по возрасту, полу, клиническим и структурно-функциональным характеристикам за исключением наличия фиброза миокарда по данным МРТ сердца, который чаще был зарегистрирован в 1-й группе пациентов. За период наблюдения (медиана наблюдения – 38 мес.) в общей группе (51 человек) имплантируемые устройства (ИКД/СРТ-Д) были установлены 7 (13,7%) пациентам; прогрессирование хронической сердечной недостаточности (ХСН) с необходимостью госпитализации – у 8 (15,7%); сердечная смерть была у 3 (5,9%) пациентов в связи с развитием тромбоэмболических осложнений на фоне ХСН III ФК NYHA. При сравнительном анализе между группами (таблица 4) обнаружено, что наиболее тяже-

лые клинические проявления заболевания с развитием устойчивой ЖТ и имплантацией кардиовертера-дефибриллятора (КД) (27,3%), а также прогрессирование ХСН, требующее госпитализации (36,4%), регистрировались у пациентов с множественными мутациями. Следует отметить, что у пациентов с VUS также наблюдалась тяжелая клиническая картина заболевания, включая внезапную сердечную смерть (ВСС) с последующей реанимацией и имплантацией КД (23,1%), прогрессирование ХСН (23,1%), сердечную смерть (7,6% пациентов).

Анализ клинических проявлений у пациентов с НКМП с мутациями IV–V класса патогенности, независимо от наличия дополнительных мутаций, представлен в таблице 4.

Таблица 4. Клинические и структурно-функциональные показатели у пациентов с некомпактной кардиомиопатией с патогенными мутациями

Table 4. Clinical and structural-functional parameters in patients with NCCM with pathogenic mutations

Характеристики Characteristics	Пациенты с патогенными мутациями (n = 24) Patients with pathogenic mutations (n = 24)
Возраст установления диагноза, лет, Me (IQR) Age of diagnosis, years, Me (IQR)	38,5 (28,4; 46,7)
Пол: Gender:	
Жен. n (%): Female, n (%):	11 (45,8)
Муж. n (%): Male, n (%):	13 (54,2)
ФК СН NYHA, n (%) NYHA FC, n (%)	
I	5 (20,8)
II	16 (66,7)
III	3 (12,5)
Семейная форма, n (%) Family form, n (%)	10 (41,7)
ЖЭС > 500 в сутки, n (%) VPB > 500 per day, n (%)	14 (58,3)
Неустойчивая ЖТ, n (%) Non-sustained VT, n (%)	13 (54,2)
Устойчивая ЖТ, n (%) Sustained VT, n (%)	4 (16,7)
ФП, n (%) AF, n (%)	7 (29,2)
ЭхоКГ параметры Echo parameters	
иОЛП, мл/м ² , Me (IQR) LAVI, ml/m ² , Me (IQR)	38,7 (27,4; 52,5)
Число пациентов с дилатацией ЛЖ, n (%) Number of patients with LV dilation, n (%)	7 (29,2)
GLS, %	13,1 (8,7; 17,1)
МРТ параметры CMR imaging parameters	
иКДО мл/м ² , Me (IQR) LV EDVI, l / ml/m ² , Me (IQR)	107 (88,7; 140,2)
иКСО, мл/м ² , Me (IQR) LV ESVI, ml/m ² , Me (IQR)	64,9 (49; 95,6)
ФВ ЛЖ, % LV EF, %	40,5 (34; 54,5)
ФВ ЛЖ < 40%, n (%) LV EF < 40 %, n (%)	12 (50)
Число сегментов с НК, Me (IQR) Number of segments with NC, Me (IQR)	4 (3; 6)
Наличие фиброза, n (%) The presence of fibrosis, n (%)	16 (66,7)
% фиброза/ % fibrosis, Me (IQR)	12,7 (8,2; 42,8)
События и исходы Events and outcomes	
ИКД/СРТ-Д, n (%) ICD/CRT-D, n (%)	4 (16,7)
Тромбоэмболические события, n (%) Thromboembolic events, n (%)	5 (20,8)
Прогрессирование ХСН с госпитализацией, n (%) CHF progression with admission, n (%)	5 (20,8)
ОТС, n (%) ОHT, n (%)	1 (4)
Сердечная смерть, n (%) Cardiac death, n (%)	2 (8,3)

Примечание: данные представлены в виде n (%), Me [IQR], ЖЭС – желудочковая экстрасистолия, ЖТ – желудочковая тахикардия, ФП – фибрилляция предсердий, иОЛП – индекс объема левого предсердия, GLS – глобальная продольная деформация, иКДО – индекс конечно-диастолического объема левого желудочка, иКСО – индекс конечно-систолического объема левого желудочка, ФВ ЛЖ – фракция выброса левого желудочка, ДЛАСист. – систолическое давление в легочной артерии, ИКД – имплантируемый кардиовертер-дефибриллятор, CRT-D – ресинхронизирующее устройство с функцией дефибриллятора, ХСН – хроническая сердечная недостаточность, ОТС – ортотопическая трансплантация сердца.

Note: the data are presented in the form of n (%), Me [IQR], VPB – ventricular premature beat, VT – ventricular tachycardia, AF – atrial fibrillation, LAVI – left atrium volume index; GLS – global longitudinal strain, LV EDVI – left ventricular end-diastolic volume index, LV ESVI – left ventricular end-systolic volume index, LV EF – left ventricular ejection fraction, PASP – pulmonary artery systolic pressure, ICD – implantable cardioverter-defibrillator, CRT-D – resynchronizing device with defibrillator function, CHF – chronic heart failure, ОHT – orthotopic heart transplantation.

Как показано в таблице 4, медиана возраста пациентов с патогенными мутациями составляла 38,5 (28,4; 46,7) лет, преобладали мужчины (54,2%). Наиболее частым видом аритмии была желудочковая экстрасистолия (ЖЭ) > 500 в сутки – у 14 (58,3%), неустойчивая желудочковая тахикардия (ЖТ) отмечена у 13 (54,2%), устойчивая ЖТ – у 4 (16,7%), хроническая форма фибрилляции предсердий (ФП) – у 7 (29,2%) пациентов. Симптомы ХСН III ФК NYHA обнаружены у 3 (12,5%) пациентов. По данным ЭхоКГ, доля пациентов с дилатацией ЛЖ составила 7 (29,2%). По данным МРТ с отсроченным контрастированием, у 16 (66,7%) пациентов обнаружены зоны фиброза миокарда, медиана процента объема миокарда составила 12,7% (8,2; 42,8); снижение систолической функции ЛЖ (ФВ ЛЖ < 40%) выявлено у 12 (50%) пациентов.

За период наблюдения имплантируемые устройства (ИКД/СРТ-Д) были установлены 4 (16,7%) пациентам. Наиболее частыми событиями были прогрессирование ХСН с необходимостью госпитализации и тромбоэмболические события у 20,8% пациентов. Одному пациен-

ту успешно проведена ортотопическая трансплантация сердца (ОТС). Сердечная смерть была у 2 (8,3%) пациентов в связи с развитием тромбоэмболических осложнений на фоне ХСН III ФК NYHA.

При сравнительном анализе клинических характеристик у пациентов с мутациями в генах, кодирующих саркомерные белки, выявлено, что у 83% носителей мутаций *TTNtv* наблюдалась дилатация ЛЖ, что статистически значимо отличалось от остальных групп ($p = 0,0036$) и коррелировало с показателями ИКДО ($p = 0,0097$) и ИКСО ($p = 0,0086$), таблица 5. По данным МРТ сердца, у 67% носителей мутаций *TTNtv* выявлено снижение фракции выброса (ФВ) ЛЖ < 40% по сравнению с пациентами с другими саркомерными мутациями ($p = 0,0307$). Во всех 3 группах значимых различий по событиям и исходам не было. Однако необходимо отметить, что у носителей мутаций в гене *MYBPC3* чаще регистрировались случаи развития ХСН, требующей госпитализации (25%); и кардиальной смерти (25%). Пациенты с мутациями в гене *MYH7* имели самый низкий риск неблагоприятных событий по этим показателям.

Таблица 5. Клиническая и генетическая характеристика пациентов с некомпактной кардиомиопатией с мутациями в саркомерных генах
Table 5. Clinical and genetic characteristics of patients with NCM with mutations in sarcomeric genes

Характеристики Characteristics	<i>MYH7</i> (<i>n</i> = 6)	<i>MYBPC3</i> (<i>n</i> = 8)	<i>TTNtv</i> (<i>n</i> = 6)	Критерий Пирсона χ^2 , уровень значимости <i>p</i> Pearson's criterion χ^2 , significance level <i>p</i>
Возраст, лет, <i>Me</i> (IQR) Age, years, <i>Me</i> (IQR)	32 (22,1; 37)	45 (36,6; 51,4)	37 (27,4; 50,7)	$\chi^2 = 3,1$ $p = 0,2143$
Пол: Gender:				
Жен., <i>n</i> (%) Female, <i>n</i> (%)	3 (50)	5 (63)	1 (17)	$\chi^2 = 2,8$ $p = 0,2409$
Муж., <i>n</i> (%) Male, <i>n</i> (%)	3 (50)	3 (37)	5 (83)	
Неустойчивая ЖТ, <i>n</i> (%) Non-sustained VT, <i>n</i> (%)	3 (50)	4 (50)	4 (67)	$\chi^2 = 0,4$ $p = 0,7994$
Устойчивая ЖТ, <i>n</i> (%) Sustained VT, <i>n</i> (%)	1 (17)	1 (13)	1 (17)	$\chi^2 = 0,06$ $p = 0,9694$
ФП, <i>n</i> (%) AF, <i>n</i> (%)	2 (33)	3 (37)	1 (17)	$\chi^2 = 0,7$ $p = 0,6990$
ЭхоКГ параметры Echo parameters				
иОЛП, мл/м ² , <i>Me</i> (IQR) LAVI, /ml/m ² , <i>Me</i> (IQR)	32,2 (24,6; 68,2)	38 (24,3; 51,7)	38,6 (36,8; 46)	$\chi^2 = 0,1$ $p = 0,9490$
Число пациентов с дилатацией ЛЖ, <i>n</i> (%) Number of patients with LV dilation, <i>n</i> (%)	0 (0)	1 (13)	5 (83)	$\chi^2 = 11,3$ $p = 0,0036$
иКДО, мл/м ² , <i>Me</i> (IQR) LV EDVI, ml/m ² , <i>Me</i> (IQR)	56 (52,8; 63,9)	67,4 (44,7; 76,7)	90,7 (85,8; 94)	$\chi^2 = 9,3$ $p = 0,0097$
иКСО, мл/м ² , <i>Me</i> (IQR) LV ESVI, ml/m ² , <i>Me</i> (IQR)	25 (19; 28,9)	28,8 (27,7; 44,1)	50 (44,8; 57,8)	$\chi^2 = 9,5$ $p = 0,0086$
ФВ ЛЖ, %, <i>Me</i> (IQR) LV EF, %, <i>Me</i> (IQR)	53,5 (50; 65)	40 (33; 60,5)	44 (33; 48)	$\chi^2 = 4,3$ $p = 0,1168$
ДЛАСист., мм рт. ст. <i>Me</i> (IQR) PASP, mm Hg, <i>Me</i> (IQR)	21,5 (20; 24)	38,5 (31,5; 48)	26,5 (22; 30)	$\chi^2 = 10,8$ $p = 0,0044$
Число пациентов с ФВ ЛЖ < 40 %, <i>n</i> (%) Number of patients with LVF < 40%, <i>n</i> (%)	1 (17)	4 (50)	4 (67)	$\chi^2 = 7,0$ $p = 0,0307$
МРТ параметры CMR imaging parameters				
Наличие фиброза миокарда, <i>n</i> (%) The presence of myocardial fibrosis, <i>n</i> (%)	4 (67)	7 (88)	3 (50)	$\chi^2 = 2,2$ $p = 0,3289$
% массы фиброза, <i>Me</i> (IQR) % of fibrosis mass, <i>Me</i> (IQR)	12,7 (6,3; 30,8)	10 (8; 40)	40 (3,2; 48)	$\chi^2 = 0,2$ $p = 0,8845$
События и исходы Events and outcomes				
ИКД/CRT-D, <i>n</i> (%) ICD/CRT-D, <i>n</i> (%)	1 (17)	1 (13)	1 (17)	$\chi^2 = 0,6$ $p = 0,9694$

Окончание табл. 5
End of table 5

Характеристики Characteristics	<i>MYH7</i> (<i>n</i> = 6)	<i>MYBPC3</i> (<i>n</i> = 8)	<i>TTNtv</i> (<i>n</i> = 6)	Критерий Пирсона χ^2 , уровень значимости <i>p</i> Pearson's criterion χ^2 , significance level <i>p</i>
ХСН, требующая госпитализации, <i>n</i> (%) CHF requiring admission, <i>n</i> (%)	0 (0)	2 (25)	1 (17)	$\chi^2 = 1,6$ $p = 0,4461$
Сердечная смерть, <i>n</i> (%) Cardiac death, <i>n</i> (%)	0 (0)	2 (25)	0 (0)	$\chi^2 = 3,2$ $p = 0,2053$

Примечание: данные представлены в виде *n* (%), *Me* [IQR], Критерий Пирсона – χ^2 , уровень значимости – *p*, ЖТ – желудочковая тахикардия, ФП – фибрилляция предсердий, иОЛП – индекс объема левого предсердия, иКДО – индекс конечно-диастолического объема левого желудочка, иКСО – индекс конечно-систолического объема левого желудочка, ФВ ЛЖ – фракция выброса левого желудочка, ДЛАСист. – систолическое давление в легочной артерии, ИКД – имплантируемый кардиовертер-дефибриллятор, CRT-D – ресинхронизирующее устройство с функцией дефибриллятора, ХСН – хроническая сердечная недостаточность.

Note: the data are presented in the form of *n* (%), *Me* [IQR], Pearson criterion χ^2 , significance level *p*, VT – ventricular tachycardia, AF – atrial fibrillation, LAVI – left atrium volume index, LV EDVI – left ventricular end-diastolic volume index, LV ESVI – left ventricular end-systolic volume index, LV EF – left ventricular ejection fraction, PASP – pulmonary artery systolic pressure, ICD – implantable cardioverter-defibrillator, CRT-D – resynchronizing device with defibrillator function, CHF – chronic heart failure.

Обсуждение

В данном исследовании рассмотрена связь генотипа с клинико-функциональными характеристиками и неблагоприятными событиями в когорте белорусских пациентов с НКМП. Половина мутаций (41,2%) в изучаемой когорте представлена вариантами IV–V классов патогенности в генах саркомерных белков. Среди саркомерных генов мутации в гене *MYBPC3* были наиболее частыми (37,5%), за ними следовали мутации в гене *MYH7* (25,0%); мутации в гене *TTN*, приводящие к укороченному белку (*TTNtv*), составили треть из установленных мутаций в саркомерных генах (33,3%), мутации в гене *ACTC1* были наиболее редкими (4,2%). У 10 из 21 (47,6%) пациентов мутации в саркомерных генах сочетались с дополнительной мутацией или вариантом неопределенного значения (VUS) в других генах, ассоциированных со структурными и/или электрофизиологическими нарушениями миокарда. Сравнение клинических особенностей пациентов с различными мутациями в генах саркомерных белков показало, что мутации в гене *MYBPC3* и мутациями *TTNtv* ассоциированы с более выраженной систолической дисфункцией и дилатацией ЛЖ и были связаны с повышенным риском развития неблагоприятных событий: жизнеугрожающих аритмий с необходимостью имплантации ИКД, прогрессированием ХСН, требующей госпитализации. Сердечно-сосудистая смерть отмечена у 25% пациентов с мутациями в гене *MYBPC3*. Пациенты с мутациями в гене *MYH7* имели самый низкий риск неблагоприятных событий.

Результаты данного исследования согласуются с предыдущими исследованиями. Так, в многоцентровом исследовании van Waning и соавт. [5] среди 327 пациентов с НКМП в Нидерландах у 32% были обнаружены мутации, при этом 71% мутаций приходился на гены *MYH7*, *MYBPC3* и *TTN*. У пациентов с доказанной мутацией значительно чаще встречались неблагоприятные исходы: ВСС, ВСС с успешной реанимацией и имплантацией ИКД, оправданные шоки ИКД, трансплантация сердца, ишемический инсульт. Пациенты с мутациями в гене *MYH7* имели более низкий риск неблагоприятных исходов по сравнению с пациентами с мутациями в генах *TTN* и *MYBPC3*.

Наши результаты указывают на то, что у пациентов с множественными вариантами в двух или трех генах на-

блюдаются более выраженные клинические проявления заболевания в виде жизнеугрожающих аритмий, требующих имплантации ИКД, и прогрессирование ХСН с необходимостью госпитализации. В литературе все активнее обсуждаются вопросы о наличии кумулятивного эффекта нескольких мутаций у пациентов с моногенными заболеваниями миокарда. Относительно недавнее исследование K. Miszalski-Jamka и соавт. описывает когорту пациентов (190 человек, средний возраст – 26 ± 16 лет) с НКМП и повышенной трабекулярностью, которым выполнено МРТ и полноэкзомное секвенирование с целью поиска новых генетических причин НКМП и генотип-фенотипических корреляций [12]. У 102 пробандов было выявлено 138 вариантов в 54 генах, многие из которых ранее ассоциировались с другими заболеваниями, например, с синдромом удлиненного интервала QT (*KCNH2*, *KCNE1*, *KCNQ1*, *KCNJ2*) и миопатиями (*FLNC*). У пациентов с выявленными мутациями, в отличие от пациентов без них, чаще наблюдались выраженная систолическая дисфункция, фиброз миокарда при МРТ и сочетание с нейромышечной патологией. Кроме того, в этой работе сделан вывод о том, что сочетание нескольких генетических вариантов, в том числе вариантов с неизвестной клинической значимостью (VUS), ассоциируется с более выраженными клиническими проявлениями НКМП и неблагоприятными исходами, что может отчасти объяснить генетическую гетерогенность НКМП.

В многоцентровом исследовании G. Casas и соавт. [13], в котором описывают когорту пациентов (585 человек, средний возраст – 45 ± 20 лет, из них 57% мужчин), при медиане наблюдения 5,1 лет неблагоприятные события развились у 223 (38%) пациентов: у 110 (19%) – ХСН, у 87 (15%) – желудочковые аритмии, у 18 (3%) – системные эмболии, у 34 (6%) – кардиальная смерть. Генетическое тестирование было проведено 354 пациентам. У 61% пробандов обнаружены генетические варианты в саркомерных генах: *MYH7* (19%), *TTN* (13%), *MYBPC3* и *ACTC1* (по 10%), *DSP*, *LDB3* и *BAG3* (по 3%). 21% пациентов имели множественные мутации. Показано, что пациенты с мутациями в гене *TTN* и с множественными мутациями были ассоциированы с более низкой ФВ ЛЖ и неблагоприятными исходами, а пациенты с мутациями в гене *ACTC1* были связаны с желудочковыми аритмиями, тогда как пациенты с вариантами в гене *MYH7* не

имели неблагоприятных исходов, что согласуется с предыдущими исследованиями. Авторы пришли к выводу, что некоторые генотипы ассоциированы с высоким риском осложненного течения заболевания.

Таким образом, полученные результаты данного исследования показывают, что наличие мутаций

в гене *MYBPC3*, нонсенс-мутаций в гене *TTN*, а также множественных генетических вариантов у пациентов с НКМП может являться дополнительным генетическим маркером для идентификации пациентов с риском прогрессирования ХСН и развития желудочковых тахикардий.

Литература / References

1. Oechslin E.N., Attenhofer Jost C.H., Rojas J.R., Kaufmann P.A., Jenni R. Long-term follow-up of 34 adults with isolated left ventricular noncompaction: a distinct cardiomyopathy with poor prognosis. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2000;36(2):493–500. DOI: 10.1016/S0735-1097(00)00755-5.
2. Oechslin E., Jenni R. Left ventricular non-compaction revisited: a distinct phenotype with genetic heterogeneity? *Eur. Heart J.* 2011;32(12):1446–1456. DOI: 10.1093/eurheartj/ehq508.
3. Towbin J.A., Lorts A., Jefferies J.L. Left ventricular non-compaction cardiomyopathy. *Lancet.* 2015;386(9995):813–825. DOI: 10.1016/S0140-6736(14)61282-4.
4. Cortés M., Oliva M.R., Orejas M., Navas M.A., Rábago R.M., Martínez M.E. et al. Usefulness of speckle myocardial imaging modalities for differential diagnosis of left ventricular non-compaction of the myocardium. *Int. J. Cardiol.* 2016;223:813–818. DOI: 10.1016/j.ijcard.2016.08.278.
5. Van Waning J.L., Caliskan K., Michels M., Schinkel A.F.L., Hirsch A., Dalenhaus M. et al. Cardiac phenotypes, genetics, and risk familial non-compaction cardiomyopathy. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2019;73(13):1601–1611. DOI: 10.1016/j.jacc.2018.12.085.
6. Jefferies J.L. Barth syndrome. *Am. J. Med. Genet. Semin. Med. Genet.* 2013;163(3):198–205. DOI: 10.1002/ajmg.c.31372.
7. Jenni R., Oechslin E., Schneider J., Attenhofer Jost C., Kaufmann P.A. Echocardiographic and pathoanatomical characteristics of isolated left ventricular non-compaction: A step towards classification as a distinct cardiomyopathy. *Heart.* 2001;86(6):666–671. DOI: 10.1136/heart.86.6.666.
8. Petersen S.E., Selvanayagam J.B., Wiesmann F., Robson M.D., Francis J.M., Anderson R.H. et al. Left ventricular non-compaction: insights from cardiovascular magnetic resonance imaging. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2005;46(1):101–105. DOI: 10.1016/j.jacc.2005.03.045.
9. Jacquier A., Thuny F., Jop B., Giorgi R., Cohen F., Gaubert J.Y. et al. Measurement of trabeculated left ventricular mass using cardiac magnetic resonance imaging in the diagnosis of left ventricular non-compaction. *Eur. Heart J.* 2010;31(9):1098–1104. DOI: 10.1093/eurheartj/ehp595.
10. Wang K., Li M., Hakonarson H. ANNOVAR: Functional annotation of genetic variants from high-throughput sequencing data. *Nucleic. Acids Res.* 2010;38(16):e164. DOI: 10.1093/nar/gkq603.
11. Richards S., Aziz N., Bale S., Bick D., Das S., Gastier-Foster J. et al. ACMG Laboratory Quality Assurance Committee. Standards and guidelines for the interpretation of sequence variants: a joint consensus recommendation of the American College of Medical Genetics and Genomics and the Association for Molecular Pathology. *Genet. Med.* 2015;17(5):405–424. DOI: 10.1038/gim.2015.30.
12. Misalski-Jamka K., Jefferies J.L., Mazur W., Glowacki J., Hu J., Lazar M. et al. Novel genetic triggers and genotype-phenotype correlations in patients with left ventricular noncompaction. *Circ. Cardiovasc. Genet.* 2017;10(4):e001763. DOI: 10.1161/CIRCGENETICS.117.001763.
13. Casas G., Limeres J., Oristrell G., Gutierrez-Garcia L., Andreini D., Borregan M. et al. Clinical risk prediction in patients with left ventricular myocardial noncompaction. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2021;78(7):643–662. DOI: 10.1016/j.jacc.2021.06.016.

Информация о вкладе авторов

Комиссарова С.М. – концепция и дизайн исследования, обзор литературы.

Ринейская Н.М. – статистический анализ и интерпретация данных, обзор литературы, оформление статьи.

Чакова Н.Н. – проведение и интерпретация результатов генетического анализа, доработка исходного варианта рукописи.

Ефимова А.А. – проведение и интерпретация данных МРТ исследований сердца.

Долматович Т.В., Ниязова С.С. – проведение и интерпретация результатов генетического анализа.

Information on author contributions

Komissarova S.M. – research concept and design, literature review.

Rineiska N.M. – statistical analysis and interpretation of clinical data, literature review, manuscript design.

Chakova N.N. – conducting and interpreting the results of genetic analysis, revision of the original version of the manuscript.

Efimova A.A. – conducting and interpreting the data of MRI studies of the heart.

Dolmatovich T.V., Niyazova S.S. – conducting and interpreting the results of genetic analysis.

Сведения об авторах

Комиссарова Светлана Михайловна, д-р мед. наук, доцент, ведущий научный сотрудник, лаборатория хронической сердечной недостаточности, Республиканский научно-практический центр «Кардиология», Минск, Беларусь. ORCID 0000-0001-9917-5932.

E-mail: kom_svet@mail.ru.

Ринейская Надежда Михайловна, младший научный сотрудник, лаборатория хронической сердечной недостаточности, Республиканский научно-практический центр «Кардиология», Минск, Беларусь. ORCID 0000-0002-1986-1367.

E-mail: nadya.rin@gmail.com.

Чакова Наталья Николаевна, ведущий научный сотрудник, лаборатория генетики животных, Институт генетики и цитологии Национальной академии наук Беларуси. ORCID 0000-0003-4721-9109.

E-mail: n.chakova@igc.by.

Ефимова Анастасия Александровна, врач лучевой диагностики рентгеновского отделения, Республиканский научно-практический центр «Кардиология», Минск, Беларусь. ORCID 0000-0003-2424-6104.

E-mail: anst.efimova@gmail.com.

Information about the authors

Svetlana M. Komissarova, Dr. Sci. (Med.), Associate Professor, Leading Research Scientist, Chronic Heart Failure Laboratory, State Institution “Republican Scientific and Practical Center of Cardiology”, “Republican Scientific and Practical Center of Cardiology, Minsk, Belarus. ORCID 0000-0001-9917-5932.

E-mail: kom_svet@mail.ru.

Nadezhda M. Rineiskaya, Junior Research Scientist, Chronic Heart Failure Laboratory, State Institution “Republican Scientific and Practical Center of Cardiology”, “Republican Scientific and Practical Center of Cardiology, Minsk, Belarus. ORCID 0000-0002-1986-1367.

E-mail: nadya.rin@gmail.com.

Natalya N. Chakova, Leading Research Scientist, Animal Genetics Laboratory, Institute of Genetics and Cytology of the National Academy of Sciences of Belarus. ORCID 0000-0003-4721-9109.

E-mail: n.chakova@igc.by.

Anastasia A. Efimova, Radiologist, Department of Radiology, Institute of Genetics and Cytology of the National Academy of Sciences of Belarus,

Долматович Татьяна Владимировна, ведущий научный сотрудник, лаборатория генетики животных, Институт генетики и цитологии Национальной академии наук Беларуси. ORCID 0000-0001-7562-131X.
E-mail: t.dolmatovich@igc.by

Ниязова Светлана Сергеевна, младший научный сотрудник, лаборатория генетики животных, Институт генетики и цитологии Национальной академии наук Беларуси. ORCID 0000-0002-3566-7644.
E-mail: kruglenko_sveta@tut.by

 **Ринейская Надежда Михайловна**, e-mail: nadya.rin@gmail.com

Поступила 10.06.2022

"Republican Scientific and Practical Center of Cardiology, Minsk, Belarus.
ORCID 0000-0003-2424-6104.
E-mail: anst.efimova@gmail.com

Tatyana V. Dolmatovich, Leading Research Scientist, Animal Genetics Laboratory, Institute of Genetics and Cytology of the National Academy of Sciences of Belarus. ORCID 0000-0001-7562-131X.
E-mail: t.dolmatovich@igc.by

Svetlana S. Niyazova, Junior Research Scientist, Animal Genetics Laboratory, Institute of Genetics and Cytology of the National Academy of Sciences of Belarus. ORCID 0000-0002-3566-7644.
E-mail: kruglenko_sveta@tut.by

 **Nadezhda M. Rineiskaya**, e-mail: nadya.rin@gmail.com

Received June 10, 2022

<https://doi.org/10.29001/2073-8552-2023-38-2-166-173>
УДК 616.126-008.6-089.843-77:577.218

Особенности экспрессии цистеиновых катепсинов В/К/Л/С/В/З в биопротезах клапанов сердца, эксплантированных по причине дисфункции

А.Е. Костюнин, Т.В. Глушкова, Л.А. Богданов, А.Г. Кутихин, Е.А. Овчаренко

Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний,
650002, Российская Федерация, Кемерово, Сосновый бульвар, 6

Аннотация

Обоснование. Биопротезы клапанов сердца (БП) подвержены протеолитической деградации в организме реципиентов, приводящей к развитию дисфункций этих медицинских изделий. Ранее было установлено, что в тканях функционирующих БП накапливаются агрессивные коллагеназы и эластазы семейства цистеиновых катепсинов, но пути их поступления в биоматериал остались неисследованными.

Цель: изучить паттерны локализации катепсинов В/К/Л/С/В/З в створках БП и выявить пути их поступления в биоткань.

Материал и методы. Нами изучено 5 БП, эксплантированных из митральной позиции при репротезировании клапанов. Средний срок функционирования БП составил 169 ± 31 мес. Посредством криотома готовили серийные срезы створок, отбирая сегменты с дегенеративными изменениями. В целях анализа состава и структуры биоматериала срезы окрашивали пентахромом по Расселу – Мовату. Для типирования инфильтрирующих БП клеток и детекции протеаз применяли иммуногистохимический метод, используя антитела к лейкоцитарным маркерам (CD3/19/45/68 и нейтрофильной миелопероксидазе) и катепсинам В/К/Л/С/В/З.

Результаты. При макроскопическом изучении эксплантированных БП выявлены дегенеративные изменения в створчатом аппарате, представленные разрывами и макрокальцификацией. В ходе микроскопического анализа створок отмечены признаки разрыхления и фрагментации коллагеновых волокон в поверхностных слоях, а также отсутствие эластических волокон и мукополисахаридов. На участках с дегенеративными изменениями присутствовали макрофагальные инфильтраты. Положительное окрашивание на катепсин В отмечено только в цитоплазме макрофагов. Окрашивание на катепсины К/Л/С/В/З наблюдали и в соллокализации с иммунными клетками, и в бесклеточной ткани.

Заключение. Макрофаги, формирующие плотные инфильтраты в створках БП, производят все виды изученных катепсинов. Также катепсины К/Л/С/В/З обнаружены в бесклеточных участках ткани, что указывает на имбибицию этих протеаз из плазмы крови.

Ключевые слова:	биопротезы клапанов сердца, протеолитические ферменты, протеолиз, цистеиновые катепсины, структурная дегенерация клапана.
Конфликт интересов:	авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
Прозрачность финансовой деятельности:	работа выполнена при финансовой поддержке Российского научного фонда, грант № 21-75-10107 «Мультидисциплинарный подход к профилактике протеолитической деградации эпоксиобработанных биологических протезов» (А.Е. Костюнин) (https://rscf.ru/en/project/21-75-10107/).
Соответствие принципам этики:	протокол исследования был одобрен локальным этическим комитетом Научно-исследовательского института комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний (протокол № 19 от 06.11.2018 г.). Пациенты подписали письменное информированное согласие после разъяснения сути исследования.
Для цитирования:	Костюнин А.Е., Глушкова Т.В., Богданов Л.А., Кутихин А.Г., Овчаренко Е.А. Особенности экспрессии цистеиновых катепсинов В/К/Л/С/В/З в биопротезах клапанов сердца, эксплантированных по причине дисфункции. <i>Сибирский журнал клинической и экспериментальной медицины</i> . 2023;38(2):166–173. https://doi.org/10.29001/2073-8552-2023-38-2-166-173 .

Expression of cysteine cathepsins B/K/L/S/V/Z in failed bioprosthetic heart valves

Alexander E. Kostyunin, Tatiana V. Glushkova, Leo A. Bogdanov,
Anton G. Kutikhin, Evgeny A. Ovcharenko

Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases,
6, Sosnovy blvd., Kemerovo, 650002, Russian Federation

Abstract

Background. Bioprosthetic heart valves (BHVs) are prone to the proteolytic degradation, eventually resulting in their degeneration and failure. Previously, we found cysteine cathepsins with a collagenase and elastase activity in bioprosthetic tissue but it remained unclear whether they precipitated from the circulating blood or have been produced by the infiltrating host cells.

Aim: To study the distribution of cathepsin B, cathepsin K, cathepsin L, cathepsin S, cathepsin V, and cathepsin Z in bioprosthetic heart valves and to identify their source.

Material and Methods. We examined five BHVs excised from the mitral position during the repeated heart valve replacement. Average duration of BHV functioning was 169 ± 31 months. Consecutive sections from the degenerated BHV segments were investigated by Russell-Movat's pentachrome staining and immunohistochemistry, employing antibodies to leukocyte markers (pan-leukocyte marker CD45, macrophage marker CD68, neutrophil marker myeloperoxidase, T cell marker CD3, and B cell marker CD19) and cathepsins (B, K, L, S, V, and Z).

Results. Macrocalcification and tears were the most frequent degenerative alterations found in BHV leaflets. Further, BHVs were notable for the fragmentation of collagen fibers at and beneath the surface, and were devoid of elastic fibers and mucopolysaccharides. Macrophages were co-localised with the degraded extracellular matrix foci. Cathepsin B was detected only in macrophages whilst other cathepsins (K, L, S, V, and Z) were expressed both in the immune cells and extracellular matrix.

Conclusion. Macrophages are capable of producing all cysteine cathepsins in BHV leaflets. Localisation of cathepsins K, L, S, V, and Z in the extracellular matrix also indicated blood as their major source.

Keywords:	bioprosthetic heart valves, proteolytic enzymes, proteolysis, cysteine cathepsins, structural valve degeneration.
Conflict of interest:	the authors do not declare a conflict of interest.
Financial disclosure:	the study was funded by the Russian Science Foundation, grant number 21-75-10107 "A multidisciplinary approach to the prevention of proteolytic degradation of epoxy-treated tissue heart valve prostheses" (Alexander Kostyunin) (https://rscf.ru/en/project/21-75-10107/).
Adherence to ethical standards:	the study protocol was approved by the Local Ethical Committee of Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases (Protocol No. 19, date of approval 06 november 2018). All the patients provided a written informed consent after receiving a full explanation of the study.
For citation:	Kostyunin A.E., Glushkova T.V., Bogdanov L.A., Kutikhin A.G., Ovcharenko E.A. Expression of cysteine cathepsins B/K/L/S/V/Z in failed bioprosthetic heart valves. <i>The Siberian Journal of Clinical and Experimental Medicine</i> . 2023;38(2):166–173. https://doi.org/10.29001/2073-8552-2023-38-2-166-173 .

Введение

В последние десятилетия при протезировании несостоятельных клапанов сердца все чаще используют биологические протезы (БП), что обусловлено их специфическими преимуществами перед механическими аналогами [1–3]. Так, ввиду низкой тромбогенности БП, имплантация этих медицинских изделий не требует от реципиентов пожизненной антикоагулянтной терапии [4]. Вместе с тем БП недолговечны: согласно статистике от 20 до 50% имплантатов требуют замены через 15 лет функционирования [5] по причине структурной дегенерации (СД) биоматериала [6, 7].

Анализ современной литературы показывает, что за развитием СД стоит несколько синергически действующих

механизмов [8, 9]. Одним из них является протеолитическая деградация БП, происходящая при участии протеаз, которые секретируются иммунными клетками или поступают в биоматериал из плазмы крови реципиента [10, 11].

Недавно нашей группой был произведен скрининговый анализ биоткани эксплантированных по причине дисфункций БП на предмет присутствия протеаз, распространенных в нативных тканях организма человека [12]. Результаты полуколичественной оценки продемонстрировали, что в створках БП содержатся высокие концентрации агрессивных коллагеназ и эластаз из семейства цистеиновых катепсинов, включая катепсины В/Л/С/В/З [12]. При этом пути их накопления в БП остались неизученными.

Важно подчеркнуть, что выявление источников агрессивных соединений, поступающих в биоматериал имплантатов, является первым шагом к разработке методов снижения темпов СД и повышения долговечности БП.

Цель работы: изучение паттернов локализации цистеиновых катепсинов В/К/Л/С/В/З в створках БП для определения источников этих протеаз.

Материал и методы

Материалом для настоящего исследования послужили 5 ксеноаортальных БП моделей «КемКор» и «ПериКор» (ЗАО «НеоКор»), ранее изученных нашей группой посредством дот-блоттинга [12]. Створчатый аппарат указанных моделей БП изготовлен из аортально-го комплекса свиньи, а обшивка каркаса представлена полиэфирной тканью или перикардом теленка соответственно. БП были иссечены из митральной позиции при репротезировании, средний срок их функционирования составил 169 ± 31 мес., средний возраст реципиентов на момент повторного вмешательства – $62 \pm 10,5$ лет. Во всех случаях клиническим показанием к первичному протезированию стала тяжелая митральная регургитация, замене БП – протезная недостаточность. Дополнительные клинические сведения о БП и их реципиентах приведены в таблице.

Таблица. Клиническая характеристика изученных биологических протезов клапанов сердца и их реципиентов

Table. Clinical characteristics of bioprosthetic heart valves and their recipients

Случай Case	1	2	3	4	5
Клиническая характеристика пациентов Clinical characteristics of patients					
Пол Gender	Муж. Male	Муж. Male	Муж. Male	Жен. Female	Жен. Female
Возраст при первичном протезировании, лет Age at primary valve replacement, years	58	54	50	33	44
Возраст при повторном протезировании, лет Age at repeated valve replacement, years	70	68	69	46	56
Артериальная гипертензия Arterial hypertension	+	+	–	+	+
Избыточный вес Overweight	+	+	–	+	+
Дислипидемия Dyslipidemia	–	–	+	–	–
Сахарный диабет Diabetes mellitus	+	–	+	–	–
Клиническая характеристика биопротезов Clinical characteristics of bioprosthetic heart valves					
Срок функционирования, мес. Lifespan, months	143	169	221	162	148
Недостаточность клапана Regurgitation	+	+	+	+	+
Стеноз клапана Stenosis	–	–	–	–	+

Иссеченные БП помещали в 0,9% раствор натрия хлорида и в течение 15 мин доставляли в лабораторию, где производили фотофиксацию и визуальную оценку дегенеративных изменений створчатого аппарата. После этого БП готовили к микроскопическому исследованию.

Для этого створки БП отделяли от каркаса и иссекали сегменты ткани с признаками дегенерации (разрывами или кальцификацией). Фрагменты створок помещали в криогель Neg-50 (Thermo Scientific) и с помощью криотома Microm HM 525 (Thermo Scientific) готовили серийные срезы толщиной 6 мкм, фиксируя их на предметные стекла.

Всего в ходе исследования нами изучено более 20 фрагментов ткани, взятых от 12 створок БП. В качестве группы сравнения и отрицательного контроля использовали створки интактного БП.

Для изучения состава и структуры ткани створок эксплантированных БП применяли пентахромное окрашивание по Расселу – Мовату, используя коммерческий набор реактивов (ab245884, Abcam) в соответствии с протоколом производителя. Типирование клеток и детекцию протеаз осуществляли иммуногистохимическим методом с помощью набора NovoLink Polimer DS (RE7150-CE, Leica Biosystems) и антител к пан-лейкоцитарному маркеру CD45 (ab10558, Abcam, в разведении 1 : 4000), нейтрофильной миелопероксидазе (MPO) (ab208670, Abcam, 1 : 8000), маркеру макрофагов CD68 (ab227458, Abcam, 1 : 500), Т-лимфоцитов CD3 (ab16669, Abcam, 1:1000), В-лимфоцитов CD19 (MA5-32544, Invitrogen, 1 : 1000), катепсину В (NBP2-67215, Novus, 1:100), К (PAA267Hu01, Cloud-Clone Corp., 1 : 500), L (PAA306Hu01, Cloud-Clone Corp., 1 : 500), S (PAB933Hu01, Cloud-Clone Corp., 1 : 1000), V (PAC970Hu01, Cloud-Clone Corp., 1 : 500) и Z (PAC969Hu01, Cloud-Clone Corp., 1 : 1000).

Перед выполнением иммуногистохимической реакции срезы 10 мин фиксировали в 4% параформальдегиде при комнатной температуре и после трехкратной отмывки (по 5 мин) в фосфатно-солевом буфере (ФСБ) (pH 7,4) на шейкере Polymax 1040 (Heidolph) при 30 об/мин 10 мин инкубировали в 1% растворе Triton X-100 (pH 7,4) для пермеабилзации клеточных мембран. Далее срезы трижды отмывали в ФСБ и блокировали эндогенную пероксидазу 4% раствором пероксида водорода (Peroxidase Block) в течение 5 мин. После этого срезы дважды отмывали в ФСБ и в течение часа обрабатывали 0,4% соевым раствором казеина (Protein Block) для нейтрализации неспецифического связывания антител. Затем срезы инкубировали с первичными антителами, разведенными в 1% соевом растворе бычьего сывороточного альбумина (оптимальное разведение антител подбирали в ходе серийных окрашиваний образцов), при 4 °C в течение 20 ч. Трижды отмыв срезы в ФСБ, их 30 мин обрабатывали вторичными противокроличьими антителами, конъюгированными с пероксидазой хрена (Novolink Polymer). После трехкратной отмывки в ФСБ срезы помещали в 0,087% раствор диаминобензидина на 2 мин и 5 мин отмывали в бидистиллированной воде. Далее срезы 10 мин окрашивали гематоксилином из набора, 5 мин подсиняли в проточной воде, обезвоживали в трех сменах 95% этанола (по 5 мин) и 10 мин просветляли в ксилоле, наконец, заключая под покровное стекло посредством монтирующей среды Витрогель (БиоВитрум).

Микроскопию окрашенных срезов осуществляли посредством оптического микроскопа Axio Imager A1 (Zeiss), обработку изображений выполняли в программе Axio Vision (Zeiss).

Исследование проводили в соответствии с принципами Надлежащей клинической практики и Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации, протокол исследования был одобрен локальным этическим

комитетом Научно-исследовательского института комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний (протокол № 19 от 06.11.2018 г.). Пациенты подписали письменное информированное согласие после разъяснения сути исследования. Критерием исключения был клинически диагностированный протезный эндокардит, подтвержденный методом посева или гистологически (окрашивание по Граму).

Результаты

При макроскопическом исследовании эксплантированных БП во всех образцах отмечены признаки СД в виде отрывов створок в комиссуральной зоне и перфораций в куполе. Отложения кальция локализовались главным

образом в основании створок, располагаясь обособленно и не оказывая стенозирующий эффект на створчатый аппарат имплантатов. Случаев тотального кальциноза БП не выявлено. При этом со стороны выводного отдела присутствовал паннус, незначительно ограничивающий открытие БП из-за фиксации створок к каркасу.

Микроскопия срезов, окрашенных пентахромом по Расселу – Мовату, показала умеренную клеточную инфильтрацию, ограниченную предповерхностными слоями и поверхностью биоткани (рис. 1А). Крупные клеточные инфильтраты располагались преимущественно в основании створок, занимая участки с выраженным разрыхлением и фрагментацией волокнистой основы биоматериала (рис. 1Б).

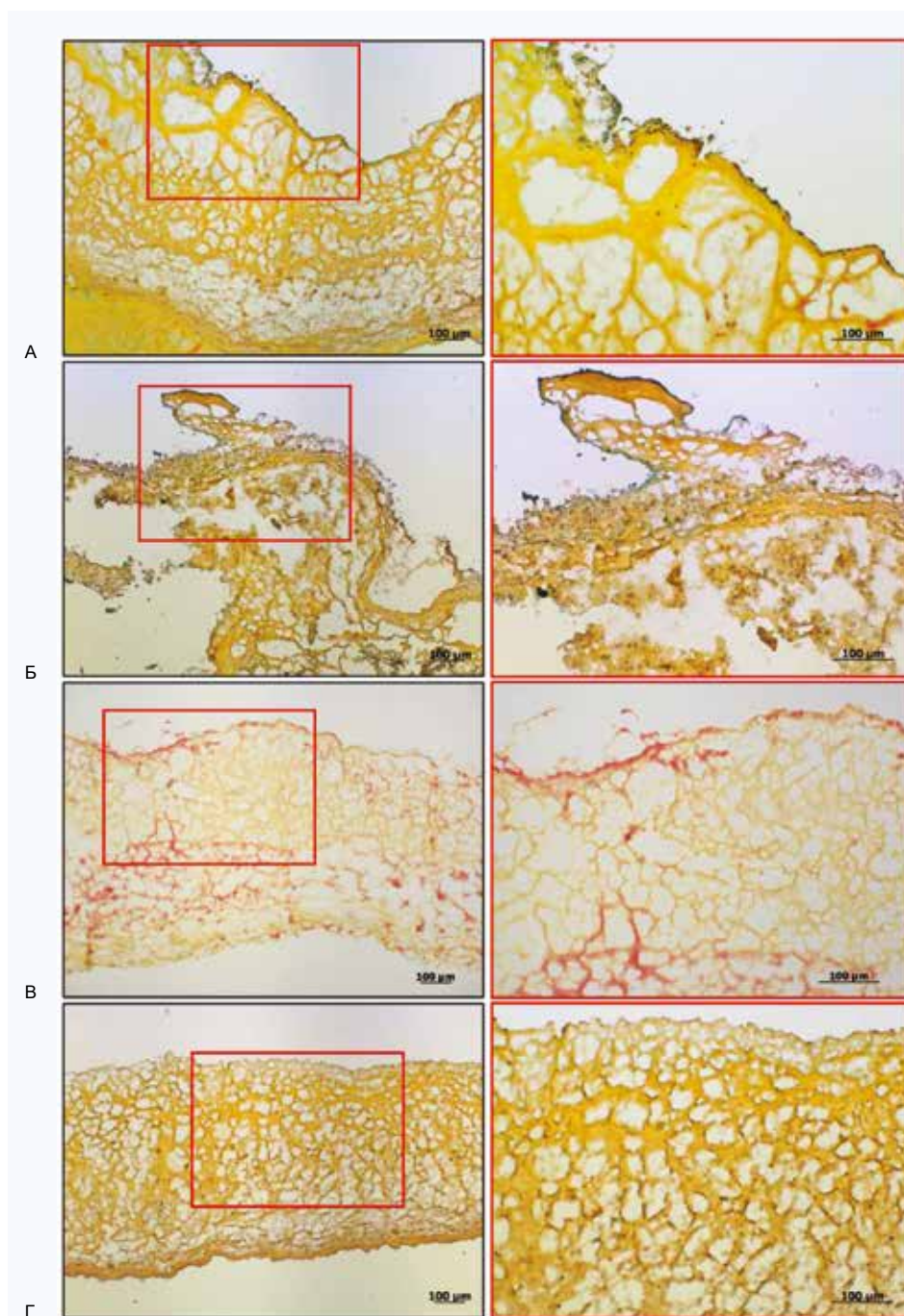


Рис. 1. Клеточная инфильтрация и компонентный состав створок изученных биопротезов клапанов сердца (окрашивание пентахромом по Расселу – Мовату): А – умеренная клеточная инфильтрация поверхности створки, обратите внимание на следовое присутствие мукополисахаридов (голубое окрашивание) вблизи клеток, Б – крупный клеточный инфильтрат, расположенный на участке с выраженной деструкцией коллагеновых волокон (желтое окрашивание), В – участок створки без клеточной инфильтрации и присутствием фибрина (красное окрашивание), Г – створка intactного биопротеза, обратите внимание, что потеря мукополисахаридов и эластина происходит на этапе химической фиксации биоматериала при производстве биопротезов

Fig. 1. Russell – Movat's pentachrome staining of BHVs: А – moderate cellular infiltration beneath the surface, note the mucopolysaccharide residues (blue staining) around the cells, Б – co-localisation of cells with the degraded extracellular matrix (yellow staining), В – leaflet segment without the cellular infiltration and with fibrin (red staining), Г – intact BHV, note that loss of mucopolysaccharides and elastin occurs at the chemical fixation during the BHV manufacturing

Биоткань створок БП состояла исключительно из коллагеновых волокон, тогда как эластин и мукополисахариды в её структуре не отмечены (рис. 1В). Похожая картина была характерна для створок интактного БП, волокнистая матрица которых состояла исключительно из коллагена и не содержала эластических волокон и мукополисахаридов (рис. 1Г). Клеточные инфильтраты в створках контрольного БП отсутствовали.

Результаты иммунотипирования продемонстрировали, что почти все инфильтрирующие БП клетки положительны на пан-лейкоцитарный маркер CD45 и маркер макрофагов CD68 (рис. 2). Также в створках БП единично присутствовали сегментоядерные нейтрофилы (положительны на CD45 и MPO, но не CD68). Т- и В-лимфоциты (CD3 и CD19 соответственно) не обнаружены (данные не показаны).

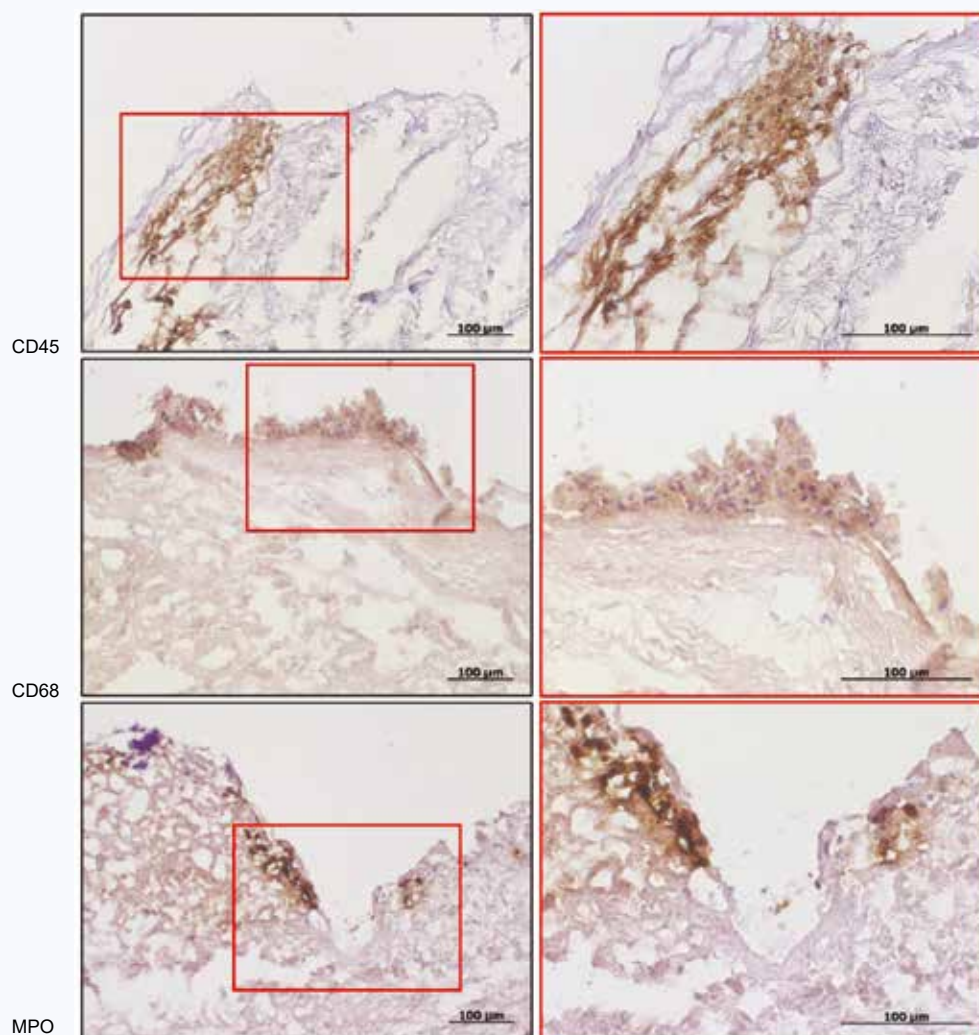


Рис. 2. Результаты иммунотипирования клеток в створках иссеченных биопротезов клапанов сердца: CD45 – пан-лейкоцитарный маркер, CD68 – маркер макрофагов, MPO (миелопероксидаза нейтрофилов) – маркер нейтрофилов
Fig. 2. Immunophenotyping of invading host cells within the BHV leaflets: pan-leukocyte marker CD45, macrophage marker CD68, and neutrophil marker MPO (myeloperoxidase)

Иммуногистохимическое окрашивание срезов антителами к катепсинам В/К/Л/С/В/З подтвердило присутствие всех исследуемых протеаз в створках иссеченных БП. При этом положительное окрашивание на катепсин В отмечено только в цитоплазме макрофагов (рис. 3А), тогда как остальные катепсины были детектированы и в солкализации с иммунными клетками, и в бесклеточной ткани, особенно на участках с повреждениями коллагеновой матрицы (рис. 3Б). Образцы интактного биоматериала не показали положительного окрашивания при обработке антителами к перечисленным протеазам (рис. 3В).

Обсуждение

В ходе настоящего исследования были изучены паттерны локализации катепсинов В/К/Л/С/В/З в створках эксплантированных БП. Особый интерес к перечисленным протеазам обусловлен их способностью расщеплять коллаген I типа и эластин [13], из которых состоит биоматериал БП [14]. Полученные данные показали, что проникающие в имплантаты макрофаги содержат все исследованные катепсины, что согласуется с литературными данными [13].

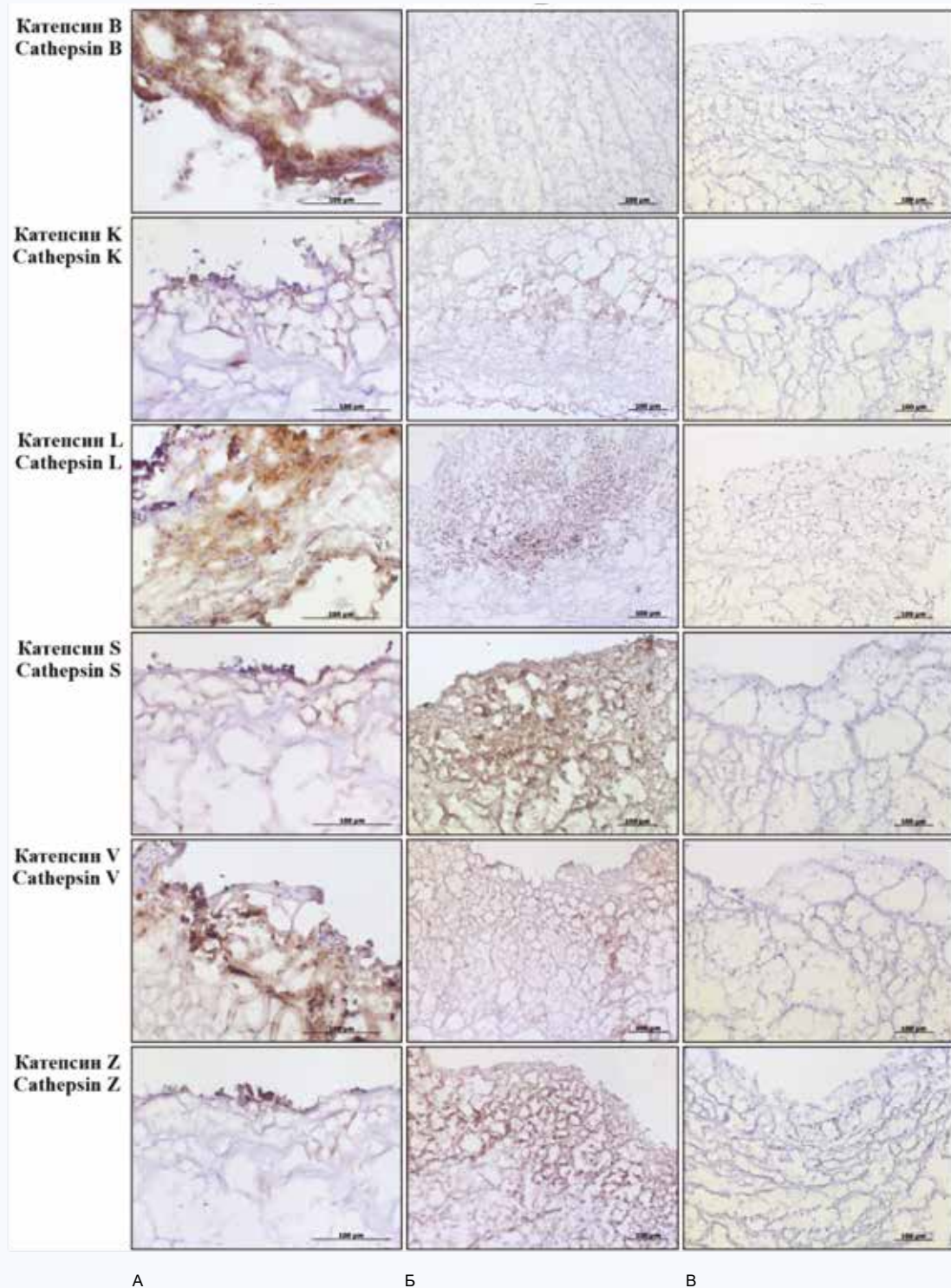


Рис. 3. Результаты иммуногистохимического окрашивания иссеченных биопротезов клапанов сердца антителами к катепсинам В/К/Л/С/В/З: А – инфильтраты иммунных клеток, Б – участки биоматериала без клеточной инфильтрации, В – створки intactного биопротеза (отрицательный контроль)
Fig. 3. Immunohistochemical staining of the BHVs for cathepsin B, cathepsin K, cathepsin L, cathepsin S, cathepsin V, and cathepsin Z. A – immune cell infiltration, Б – BHV segments devoid of cells, В – intact BHV leaflets (negative control)

Кроме того, катепсины К/Л/С/В/З были детектированы на участках ткани без клеточной инфильтрации, что предполагает их проникновение в биоматериал из плазмы крови при функционировании БП.

Следует отметить, что в настоящее время нет информации о способности цистеиновых катепсинов расще-

плять химически сшитую биологическую ткань, на основе которой изготавливают все коммерческие БП [15]. Тем не менее, данные *in vitro* исследований предполагают, что последняя не является инертной к протеолизу [16, 17]. Таким образом, логично предположить, что длительное воздействие на биоматериал смеси протеаз, состоящей

из цистеиновых катепсинов и других ферментов, со временем способно приводить к деградации БП. Косвенно это предположение подтверждает солокализация внеклеточных катепсинов и участков с выраженной дезорганизацией и фрагментацией волокон коллагена в створках БП, отмеченная в настоящем исследовании.

Полученные результаты указывают на предпочтительное направление будущих исследований, нацеленных на разработку методов снижения темпов СД из-за протеолитической деградации. Для эффективной защиты от протеолиза новые модификации БП должны как уменьшать иммуногенность имплантатов (в целях сокращения секреции протеаз иммунными клетками), так и предотвращать пассивное пропитывание биоматериала белками из плазмы крови. Потенциально обе задачи могут быть реализованы в обозримом будущем, первая – благодаря децеллюляризации и использованию при производстве БП низкоиммуногенных тканей генетически модифицированных животных [18, 19], вторая – посредством внедрения метода гелеобразования, когда внутреннюю структуру биоматериала заполняют биосовместимым полимерным

гелем, создающим физическую преграду для циркулирующих в плазме крови веществ [20].

Заключение

Функционирующие БП подвержены хроническому отторжению, которое сопровождается макрофагальной инфильтрацией протезного биоматериала. Макрофаги продуцируют широкий спектр протеолитических ферментов, в том числе агрессивные коллагеназы и эластазы семейства цистеиновых катепсинов, в частности катепсины В/К/Л/С/Н/З. Также большинство перечисленных протеаз поступают в биоматериал БП путем имбибиции из плазмы крови реципиента. Накопление цистеиновых катепсинов в биоматериале может способствовать протеолиту фибриллярных белков и деградации волокнистой матрицы створок БП. Полученные данные необходимо учитывать при разработке способов повышения устойчивости БП к протеолитической деградации. Последние должны как обеспечивать снижение иммуногенности протезного биоматериала, так и препятствовать его пропитыванию белками плазмы.

Литература / References

- Funkat A.K., Beckmann A., Lewandowski J., Frie M., Schiller W., Ernst M. et al. Cardiac surgery in Germany during 2011: a report on behalf of the German Society for Thoracic and Cardiovascular Surgery. *Thorac. Cardiovasc. Surg.* 2012;60(6):371–382. DOI: 10.1055/s-0032-1326724.
- Isaacs A.J., Shuhaiber J., Salemi A., Isom O.W., Sedrakyan A. National trends in utilization and in-hospital outcomes of mechanical versus bioprosthetic aortic valve replacements. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 2015;149(5):1262–1269.e3. DOI: 10.1016/j.jtcvs.2015.01.052.
- Siregar S., de Heer F., Groenewold R.H., Versteegh M.I., Bekkers J.A., Brinkman E.S. et al. Trends and outcomes of valve surgery: 16-year results of Netherlands Cardiac Surgery National Database. *Eur. J. Cardiothorac. Surg.* 2014;46(3):386–397. DOI: 10.1093/ejcts/ezu017.
- Head S.J., Çelik M., Kappetein A.P. Mechanical versus bioprosthetic aortic valve replacement. *Eur. Heart J.* 2017;38(28):2183–2191. DOI: 10.1093/eurheartj/ehx141.
- Pibarot P., Dumesnil J.G. Prosthetic heart valves: selection of the optimal prosthesis and long-term management. *Circulation.* 2009; 119(7):1034–1048. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.108.778886.
- Capodanno D., Petronio A.S., Prendergast B., Eltchaninoff H., Vahanian A., Modine T. et al. Standardized definitions of structural deterioration and valve failure in assessing long-term durability of transcatheter and surgical aortic bioprosthetic valves: a consensus statement from the European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI) endorsed by the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *Eur. Heart J.* 2017;38(45):3382–3390. DOI: 10.1093/eurheartj/ehx303.
- Dvir D., Bourguignon T., Otto C.M., Hahn R.T., Rosenhek R., Webb J.G. et al. Standardized definition of structural valve degeneration for surgical and transcatheter bioprosthetic aortic valves. *Circulation.* 2018;137(4):388–399. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.117.030729.
- Cote N., Pibarot P., Clavel M.A. Incidence, risk factors, clinical impact, and management of bioprosthesis structural valve degeneration. *Curr. Opin. Cardiol.* 2017;32(2):123–129. DOI: 10.1097/HCO.0000000000000372.
- Marro M., Kossar A.P., Xue Y., Frasca A., Levy R.J., Ferrari G. Noncalcific mechanisms of bioprosthetic structural valve degeneration. *J. Am. Heart Assoc.* 2021;10(3):e018921. DOI: 10.1161/JAHA.120.018921.
- Shetty R., Pibarot P., Audet A., Janvier R., Dagenais F., Perron J. et al. Lipid-mediated inflammation and degeneration of bioprosthetic heart valves. *Eur. J. Clin. Invest.* 2009;39(6):471–480. DOI: 10.1111/j.1365-2362.2009.02132.x.
- Simionescu A., Simionescu D.T., Deac R.F. Matrix metalloproteinases in the pathology of natural and bioprosthetic cardiac valves. *Cardiovasc. Pathol.* 1996;5(6):323–332. DOI: 10.1016/s1054-8807(96)00043-9.
- Костюнин А.Е., Глушкова Т.В., Шишкова Д.К., Маркова В.Е., Овчаренко Е.А. Скрининговый анализ протеолитических ферментов и их ингибиторов в створках эпоксиобработанных биопротезных клапанов сердца, эксплантированных по причине дисфункций. *Биомедицинская химия.* 2022;68(1):68–75. [Kostyunin A.E., Glushkova T.V., Shishkova D.K., Markova V.E., Ovcharenko E.A. Screening analysis of proteolytic enzymes and their inhibitors in the leaflets of epoxy-treated bioprosthetic heart valves explanted due to dysfunction. *Biomed. Khim.* 2022;68(1):68–75. (In Russ.)]. DOI: 10.18097/PBMC20226801068.
- Fonovic M., Turk B. Cysteine cathepsins and extracellular matrix degradation. *Biochim. Biophys. Acta.* 2014;1840(8):2560–2570. DOI: 10.1016/j.bbagen.2014.03.017.
- Soares J.S., Feaver K.R., Zhang W., Kamensky D., Aggarwal A., Sacks M.S. Biomechanical behavior of bioprosthetic heart valve heterograft tissues: characterization, simulation, and performance. *Cardiovasc. Eng. Technol.* 2016;7(4):309–351. DOI: 10.1007/s13239-016-0276-8.
- Кудрявцева Ю.А. Биологические протезы клапана сердца. От идеи до клинического применения. *Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний.* 2015;4:6–16. [Kudryavtseva Yu.A. Bioprosthetic heart valves. From idea to clinical use. *Complex Issues of Cardiovascular Diseases.* 2015;(4):6–16. (In Russ.)]. DOI: 10.17802/2306-1278-2015-4-6-16.
- Margueratt S.D., Lee J.M. Stress state during fixation determines susceptibility to fatigue-linked biodegradation in bioprosthetic heart valve materials. *Biomed. Sci. Instrum.* 2002;38:145–150.
- Zhuravleva I.Y., Karpova E.V., Oparina L.A., Poveschenko O.V., Sur-ovtseva M.A., Titov A.T. et al. Cross-linking method using pentaepoxide for improving bovine and porcine bioprosthetic pericardium: a multi-parametric assessment study. *Materials Science and Engineering C: Materials for Biological Applications.* 2021;118:111473. DOI: 10.1016/j.msec.2020.111473.
- Manji R.A., Lee W., Cooper D.K.C. Xenograft bioprosthetic heart valves: past, present and future. *Int. J. Surg.* 2015;23(Pt B):280–284. DOI: 10.1016/j.ijsu.2015.07.009.
- Костюнин А.Е., Резцова М.А. Роль остаточных ксеноантигенов в дегенерации ксеногенных биопротезов клапанов сердца. *Иммунология.* 2019;40(4):56–63. [Kostyunin A.E., Rezvova M.A. The role of residual xenoantigens in the degeneration of xenogenic bioprosthetic heart valves. *Immunologiya.* 2019;40(4):56–63. (In Russ.)]. DOI: 10.24411/0206-4952-2019-14005.
- Ding K., Zheng C., Huang X., Zhang S., Li M., Lei Y. et al. A PEGylation method of fabricating bioprosthetic heart valves based on glutaraldehyde and 2-amino-4-pentenoic acid co-crosslinking with improved antithrombogenicity and cytocompatibility. *Acta Biomater.* 2022;144:279–291. DOI: 10.1016/j.actbio.2022.03.026.

Информация о вкладе авторов

Костюнин А.Е. – анализ литературы и разработка дизайна исследования, выполнение иммуногистохимических окрашиваний, анализ полученных данных, написание черновика статьи.

Глушкова Т.В. – пробоподготовка исследуемых образцов, световая микроскопия и подготовка изображений, анализ полученных данных, редактирование текста статьи.

Богданов Л.А. – выполнение гистологических окрашиваний.

Кутихин А.Г. – редактирование текста статьи.

Овчаренко Е.А. – редактирование и финальное утверждение текста статьи.

Сведения об авторах

Костюнин Александр Евгеньевич, канд. биол. наук, научный сотрудник, лаборатория новых биоматериалов, Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний. ORCID 0000-0001-6099-0315.

E-mail: rhabdophis_tigrina@mail.ru.

Глушкова Татьяна Владимировна, канд. биол. наук, старший научный сотрудник, лаборатория новых биоматериалов, Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний. ORCID 0000-0003-4890-0393.

E-mail: bio.tvg@mail.ru.

Богданов Лев Александрович, младший научный сотрудник, лаборатория молекулярной, трансляционной и цифровой медицины, Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний. ORCID 0000-0003-4124-2316.

E-mail: bogdanovleone@gmail.ru.

Кутихин Антон Геннадьевич, канд. мед. наук, заведующий лабораторией молекулярной, трансляционной и цифровой медицины, Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний. ORCID 0000-0001-8679-4857.

E-mail: antonkutikhin@gmail.com.

Овчаренко Евгений Андреевич, канд. техн. наук, заведующий лабораторией новых биоматериалов, Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний. ORCID 0000-0001-7477-3979.

E-mail: ov.eugene@gmail.com.

 **Костюнин Александр Евгеньевич**, e-mail: rhabdophis_tigrina@mail.ru.

Поступила 21.10.2022

Information on author contributions

Kostyunin A.E. – literature analysis and development of the study design, performing immunohistochemical staining, analysis of the obtained data, writing the draft of the article manuscript.

Glushkova T.V. – sample preparation of the studied biomaterials, light microscopy and imaging, analysis of the obtained data, editing the text of the article.

Bogdanov L.A. – performing histological staining.

Kutikhin A.G. – editing the text of the article.

Ovcharenko E.A. – editing and final approval of the article text.

Information about the authors

Alexander E. Kostyunin, Cand. Sci. (Biol.), Research Scientist, Laboratory of New Biomaterials, Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases. ORCID 0000-0001-6099-0315.

E-mail: rhabdophis_tigrina@mail.ru.

Tatyana V. Glushkova, Cand. Sci. (Biol.), Senior Research Scientist, Laboratory of New Biomaterials, Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases. ORCID 0000-0003-4890-0393.

E-mail: bio.tvg@mail.ru.

Leo A. Bogdanov, Junior Research Scientist, Laboratory of Molecular, Translational and Digital Medicine, Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases. ORCID 0000-0003-4124-2316.

E-mail: bogdanovleone@gmail.ru.

Anton G. Kutikhin, Cand. Sci. (Med.), PhD, Head of the Laboratory of Molecular, Translational and Digital Medicine, Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases. ORCID 0000-0001-8679-4857.

E-mail: antonkutikhin@gmail.com.

Evgeny A. Ovcharenko, Cand. Sci. (Tech.), Head of the Laboratory of New Biomaterials, Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases. ORCID 0000-0001-7477-3979.

E-mail: ov.eugene@gmail.com.

 **Alexander E. Kostyunin**, E-mail: rhabdophis_tigrina@mail.ru.

Received October 21, 2022

<https://doi.org/10.29001/2073-8552-2023-38-2-174-179>
УДК 616.12–008.314–053.2–089.843–031:[616.124.2+616.124.7]–06

Осложнения постоянной электрокардиостимуляции у детей в зависимости от способа имплантации

Е.О. Картофелева, И.В. Плотникова, Л.И. Свинцова, О.Ю. Джаффарова,
Ю.Е. Перевозникова

Научно-исследовательский институт кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук,
634012, Российская Федерация, Томск, ул. Киевская, 111а

Аннотация

Обоснование. В настоящее время электрокардиостимуляция является единственным вариантом лечения жизнеопасных брадиаритмий. Учитывая наличие специфических факторов, характерных для пациентов детского возраста, специалисты, работающие в этой области, должны обладать высоким профессионализмом.

Цель: представить опыт электрокардиостимуляции у детей и ретроспективный анализ осложнений этого вида лечения среди детей и подростков в Научно-исследовательском институте кардиологии Томского национального исследовательского медицинского центра.

Материал и методы. Проведен анализ осложнений электрокардиостимуляции у детей со структурно-нормальным сердцем и у детей с врожденными пороками сердца в период с 1999 по 2021 гг. В исследование были включены 256 пациентов в возрасте от 1 мес. до 18 лет. Эпикардальная имплантация электрокардиостимулятора (ЭКС) была выполнена 173 пациентам, эндокардиальная ЭКС – 83 пациентам. Среднее время от первичной имплантации до возникновения осложнений – $2,1 \pm 2,7$ лет.

Результаты. Гемодинамические осложнения являются наиболее распространенными осложнениями среди пациентов с эпикардальной и эндокардиальной системой электрокардиостимуляции. При эпикардальной системе это связано с развитием внутрисердечной диссинхронии вследствие стимуляции области боковой стенки или выходного отдела правого желудочка (ПЖ). У пациентов с эндокардиальной стимуляцией гемодинамические осложнения ассоциированы с развитием пейсмейкер-индуцированной кардиомиопатии вследствие длительной стимуляции верхушки ПЖ и с появлением трикуспидальной регургитации. Реже встречались такие осложнения, как бактериальный эндокардит, инфицирование стимулятора и его ложа, гемоперикард, окклюзия подключичной вены, перикардит, дислокация ЭКС и нарушение целостности электродов. Выявлено два случая сердечной странгуляции.

Заключение. Ни эпикардальный, ни эндокардиальный способы имплантации ЭКС не гарантируют отсутствия осложнений. Имплантация электрода на верхушку левого желудочка (ЛЖ) (эпикардальная стимуляция) и в области пучка Гиса (эндокардиальная стимуляция) дает возможность предотвратить развитие гемодинамических осложнений. Применение первичной эпикардальной системы электрокардиостимуляции позволяет сохранить вены для эндокардиальной стимуляции в более старшем возрасте.

Ключевые слова:	электрокардиостимуляция, эндокардиальная и эпикардальная имплантация электродов, осложнения, дети.
Конфликт интересов:	авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
Прозрачность финансовой деятельности:	авторы не имеют финансовой заинтересованности в представленных материалах или методах.
Соответствие принципам этики:	исследование одобрено этическим комитетом НИИ кардиологии Томского НИМЦ (протокол № 163 от 08.11.2017). До включения в исследование у всех участников было получено письменное информированное согласие.
Для цитирования:	Картофелева Е.О., Плотникова И.В., Свинцова Л.И., Джаффарова О.Ю., Перевозникова Ю.Е. Осложнения постоянной электрокардиостимуляции у детей в зависимости от способа имплантации. <i>Сибирский журнал клинической и экспериментальной медицины</i> . 2023;38(2):174–179. https://doi.org/10.29001/2073-8552-2023-38-2-174-179 .

Complications of permanent pacing in children depending on the method of implantation

Elena O. Kartofeleva, Irina V. Plotnikova, Liliya I. Svintsova,
Olga Yu. Dzhaifarova, Yulyana E. Perevoznikova

Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences, Tomsk, Russia,
111A, Kievskaya str., Tomsk, 634012, Russian Federation

Abstract

Background. Currently pacing is the only treatment option for life-threatening bradyarrhythmias. Considering the specific factors of pediatric patients, specialists in this field should be highly professional.

Aim: To present the experience and retrospective analysis of complications of permanent pacing in children and adolescents from Tomsk National Research Medical Center.

Material and Methods. Complications of permanent pacing in children with structurally normal heart and children with congenital heart defects were analyzed. The follow-up was from 1999 to 2021 years. 256 patients aged from 1 month to 18 years participated in the study. Epicardial pacemaker was implanted in 173 children, endocardial – in 83 patients. Average time from primary implantation to complications was 2.1 ± 2.7 years.

Results. Hemodynamic complications are the most common among patients with epicardial and endocardial permanent pacing. Hemodynamic complications with epicardial permanent pacing are associated with intraventricular dissynchrony due to stimulation in the area of the lateral wall or the right ventricular outflow tract. In patients with endocardial permanent pacing hemodynamic complications are associated with the development of pacemaker-induced cardiomyopathy due to permanent pacing of the right ventricle apex and tricuspid regurgitation. Complications such as bacterial endocarditis, infection of the pacemaker and its bed, hemopericardium, subclavian vein occlusion, pericarditis, pacemaker dislocation and lead fracture were less common. Two cases of cardiac strangulation were detected.

Conclusion. Neither epicardial nor endocardial pacemaker implantation guarantee the absence of complications. Implantation of the electrode on the apex of the left ventricle (epicardial pacemaker system), in the area of the His bundle (endocardial pacemaker system), prevents the development of hemodynamic complications. The most rational is the use of a primary epicardial pacemaker system. Such approach allows the veins to be preserved for endocardial stimulation at an older age.

Keywords:	pacing, endocardial and epicardial implantation of electrodes, complications, children.
Conflict of interest:	the authors do not declare a conflict of interest.
Financial disclosure:	the authors have no financial interest in the submitted materials.
Adherence to ethical standards:	the study was approved by the Ethics Committee of Research Institute, Tomsk NRMC (protocol No. 163 from 08.11.2017). All patients gave their written informed consent before the study.
For citation:	Kartofeleva E.O., Plotnikova I.V., Svintsova L.I., Dzhaifarova O.Yu., Perevoznikova Y.E. Complications of permanent pacing in children depending on the method of implantation. <i>The Siberian Journal of Clinical and Experimental Medicine</i> . 2023;38(2):174–179. https://doi.org/10.29001/2073-8552-2023-38-2-174-179 .

Введение

В настоящее время электрокардиостимуляция является единственным вариантом лечения жизнеопасных брадиаритмий, таких как атриовентрикулярная блокада, синдром слабости синусового узла и бинодальная патология. По происхождению данные нарушения ритма могут быть врожденными, идиопатическими либо развиваются как осложнения после хирургической коррекции врожденного порока сердца.

При принятии решения о выборе оптимальной системы электрокардиостимулятора (ЭКС) должны быть рассмотрены показания к постоянной стимуляции, преимущества и недостатки различных режимов стимуляции и способов имплантации систем ЭКС, а также риски возможных осложнений, развивающихся на фоне постоян-

ной электрокардиостимуляции. Кроме того, необходимо учитывать такие факторы, определяющие специфику имплантации системы ЭКС в детском возрасте, как антропометрические данные ребенка и соответствие их размерам стимулятора и электродов, интенсивное физическое развитие и высокий уровень активности ребенка, необходимость длительной кардиостимуляции [1].

На сегодняшний день многие специалисты используют показания к имплантации ЭКС у детей, которые были обобщены и опубликованы в обзоре рабочей группы Европейской ассоциации аритмологов и Ассоциации европейских детских кардиологов в 2013 г. [2]. В данном обзоре указано, что детям до достижения веса 10 кг рекомендуется имплантация систем с использованием только эпикардиальных электродов, пациентам с массой тела более 10 кг следует применять преимущественно

эндокардиальные (трансвенозные) системы. Показания к имплантации ЭКС меняются по мере поступления новых сведений об эффективности и безопасности постоянной электрокардиостимуляции и по мере усовершенствования медицинских технологий. Однако большинство рекомендаций для детей, нуждающихся в постоянной кардиостимуляции, имеют невысокий уровень доказательности, так как не подтверждены проспективными исследованиями и основываются только на мнении экспертов.

Цель данной публикации: представить опыт электрокардиостимуляции у детей и ретроспективный анализ осложнений этого вида лечения среди детей и подростков в НИИ кардиологии Томского НИМЦ.

Материал и методы

Проведен анализ осложнений электрокардиостимуляции у детей со структурно-нормальным сердцем и у детей с врожденными пороками сердца. Период наблюдения – с 1999 по 2021 гг. В исследование были включены 256 пациентов в возрасте от 1 мес. до 18 лет, из них в группе детей со структурно-нормальным сердцем – 131 человек, врожденный порок сердца имели 125 человек. Средний возраст на момент первичной имплантации составлял $6,1 \pm 5,7$ лет. 159 пациентам имплантация ЭКС потребовалась в связи с полной атриовентрикулярной блокадой, 51 пациенту – с синдромом слабости синусового узла, 17 пациентам – с бинодальной болезнью. Эпикардиальная имплантация ЭКС была выполнена 173 детям, эндокардиальная – 83 пациентам. Среднее время от первичной имплантации до возникновения осложнений – $2,1 \pm 2,7$ лет.

При поступлении пациентам проводилось общеклиническое обследование: сбор жалоб и анамнеза, объективное обследование, лабораторные исследования (общие клинические анализы, биохимический анализ крови и коагулограмма), электрокардиограмма (ЭКГ) в 12 отведениях, суточное мониторирование ЭКГ (СМ ЭКГ), эхокардиография (ЭхоКГ), рентгенография органов грудной клетки. Большинству пациентов (91%) была выполнена первичная имплантация ЭКС. В послеоперационном периоде повторно проведены ЭКГ, ЭхоКГ, СМ ЭКГ, рентгенография органов грудной клетки в двух проекциях. Кроме того, проводился контроль параметров ЭКС в течение 5–7 дней после имплантации.

Результаты

У 34 (19%) пациентов с эпикардиальным способом имплантации ЭКС и у 28 (23%) пациентов с эндокардиальным ЭКС в послеоперационном периоде были выявлены различные осложнения.

При эпикардиальном способе имплантации наиболее часто осложнения (20 пациентов) были связаны с развитием гемодинамических изменений в виде признаков пейсмейкер-индуцированной кардиомиопатии. Данное осложнение обусловлено стимуляцией свободной стенки правого желудочка (ПЖ) с последующим развитием электрической и механической диссинхронии и дисфункции левого желудочка (ЛЖ). Среди тех пациентов, которым была проведена первичная имплантация эпикардиального электрода в области верхушки ЛЖ, признаков пейсмейкер-индуцированной кардиомиопатии зарегистрировано не было [1].

У троих пациентов осложнения были выявлены в раннем послеоперационном периоде. Так, у двух пациентов

диагностирован перикардит, у одного пациента – гемоперикард. У 11 пациентов осложнения связаны с дислокацией ЭКС и электродов либо нарушением их целостности. В частности, выявлено два случая сердечной странгуляции: у одного пациента (рис. 1а, б) ЭКС имплантирован в возрасте 1,5 мес. по причине полной атриовентрикулярной блокады после хирургической коррекции врожденного порока сердца, другому пациенту ЭКС имплантирован в возрасте 1 года в связи с врожденной атриовентрикулярной блокадой.

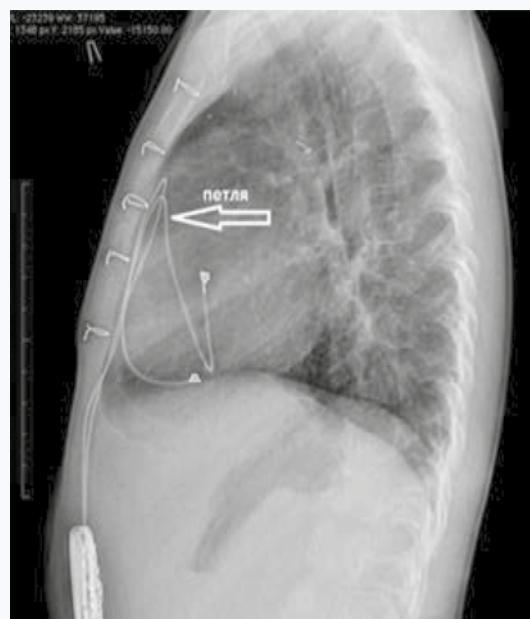


Рис. 1а. Рентгенограмма органов грудной клетки в боковой проекции (предсердный электрод делает петлю вокруг левого желудочка)
Fig. 1a. Lateral view of the X-ray (The pacemaker lead was completely wrapped around the left ventricle)

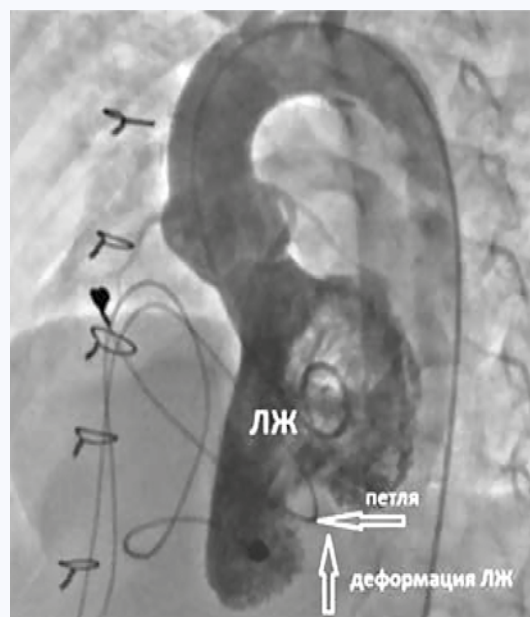


Рис. 1б. Вентрикулография. Деформация контура левого желудочка в проекции верхушки
Fig. 1b. Ventriculography. Deformation of left ventricular contour in the apex view

При эндокардиальном способе стимуляции большинство осложнений также связано с нарушением гемодинамики (17 пациентов). В данной группе детей развитие пейсмейкер-индуцированной кардиомиопатии с увеличением ЛЖ и снижением его сократительной функции диагностировано у 6 пациентов (7%). У 11 пациентов (14%) гемодинамические осложнения связаны с развитием недостаточности трикуспидального клапана (ТК) и увеличением правых отделов сердца. Среди других осложнений в группе пациентов с эндокардиальной стимуляцией в раннем послеоперационном периоде у трех пациентов был диагностирован гемоперикард, ассоциированный с

перфорацией правого предсердия, и у одного пациента – перикардит. У одного пациента спустя 10 лет после первичной имплантации ЭКС был выявлен инфекционный эндокардит (рис. 2).

Данному пациенту проведена повторная операция, включающая деимплантацию всей эндокардиальной системы, пластику ТК, последующую имплантацию эпикардиальной системы ЭКС. Кроме того, отдаленные послеоперационные осложнения эндокардиальной стимуляции отмечены еще у двух пациентов: в одном случае – окклюзия подключичной вены, в другом – инфицирование ложа ЭКС.

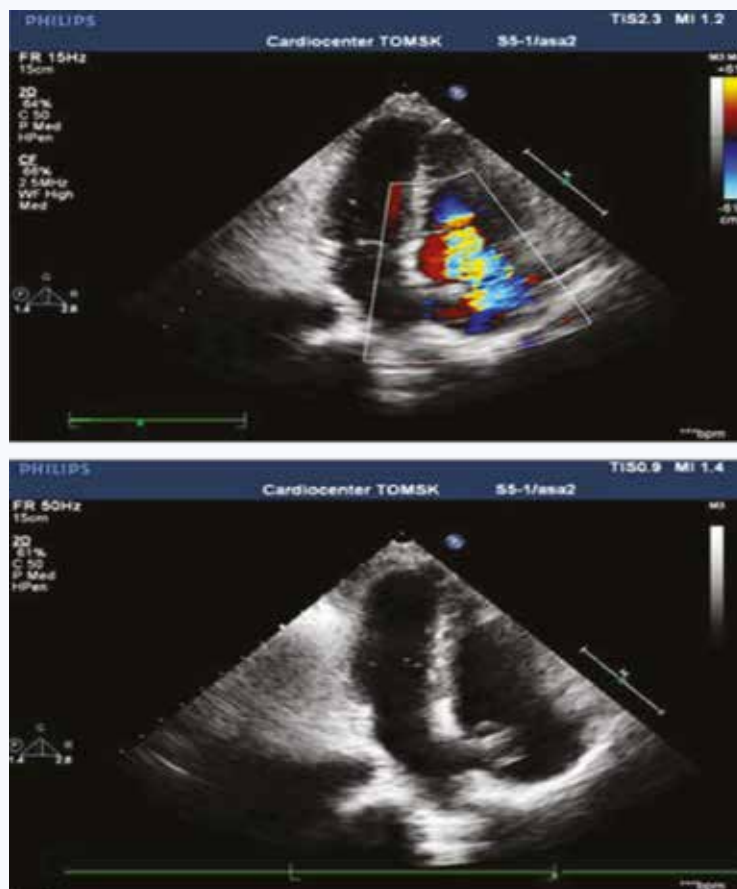


Рис. 2. Эхокардиография. Электрод в правом предсердии и правом желудочке. На электроде в правом предсердии мягкое «кольцевидное» подвижное наложение (тромб). Регургитация на трикуспидальном клапане 3-й степени
Fig. 2. Echocardiography. The lead is in right atrium and right ventricle. There is a soft "ring-shaped" movable overlay on the lead in the right atrium (thrombus)

Обсуждение

В настоящее время выбор способа электрокардиостимуляции в детской практике остается одним из спорных и нерешенных вопросов, так как каждый метод имеет свои преимущества и недостатки.

В группе пациентов с эпикардиальной системой стимуляции наиболее часто наблюдаются механические осложнения. Среди механических осложнений сердечная странгуляция является редким, но очень серьезным осложнением, ограниченным педиатрической популяцией.

Сердечная странгуляция, обусловленная дислокацией петли электрода на фоне роста ребенка, может закончиться летальным исходом. Поэтому особо пристальное внимание, включающее регулярное проведение объективного осмотра, ЭКГ, ЭхоКГ, рентгенографии органов грудной клетки в двух проекциях, следует уделять детям, которым имплантация эпикардиальной системы ЭКС выполнялась в возрасте до 6 мес. [3].

Для пациентов с эндокардиальной системой стимуляции характерно развитие таких осложнений, как

нарушение изоляции и дислокация электродов, перфорация стенок сердца электродами, развитие недостаточности ТК и бактериального эндокардита. Нарастание степени регургитации ТК связано как с избыточными петлями электродов, что необходимо в связи с активным физическим развитием пациента, так и с количеством электродов, проходящих через его отверстие, которое вследствие трансвенных реимплантаций в течение жизни пациента увеличивается. Кроме того, эндокардиальные системы ЭКС имеют высокий риск развития венозной окклюзии и венозного тромбоза у детей, что может привести к невозможности повторного применения венозного доступа в будущем и к более сложному ведению пациента. Осложнения, связанные с инфицированием имплантированных устройств, по данным разных авторов, составляют от 1 до 19% [1]. Однако развитие данного осложнения требует полного удаления инфицированных электродов и батареи ЭКС.

При эпикардиальной системе стимуляции наиболее предпочтительной точкой стимуляции желудочка является верхушка и боковая стенка ЛЖ, тогда как стимуляция выходного отдела ПЖ и его боковой стенки связана с высоким риском развития диссинхронической пейсмейкер-индуцированной кардиомиопатии [4]. При эндокардиальном расположении желудочкового электрода у детей самой частой зоной стимуляции является верхушка

ПЖ, что может привести к ятрогенной блокаде ветвей пучка Гиса и развитию в дальнейшем пейсмейкер-индуцированной кардиомиопатии. Расположение желудочкового электрода в области пучка Гиса является перспективным методом решения данной проблемы. Данная методика в настоящее время набирает популярность у взрослых пациентов, однако опыт применения ее у детей ограничен [5].

Заключение

В настоящее время одними из нерешенных вопросов детской кардиологии являются выбор способа имплантации ЭКС и предотвращение осложнений, обусловленных постоянной стимуляцией. При принятии решения о необходимости постоянного искусственного водителя ритма у детей следует помнить, что ни эпикардиальный, ни эндокардиальный способы имплантации ЭКС не гарантируют отсутствия осложнений. Такие пациенты нуждаются в тщательном динамическом наблюдении.

Согласно исследованиям последних лет и нашему опыту, наиболее рациональным является применение первичной эпикардиальной системы ЭКС, что позволяет сохранить вены для эндокардиальной стимуляции в более старшем возрасте. Выбор оптимальной зоны стимуляции позволяет предотвратить развитие гемодинамических осложнений.

Литература / References

1. Джаффарова О.Ю., Свинцова Л.И., Плотникова И.В., Дамбаев Б.Н., Картофелева Е.О. Постоянная электрокардиостимуляция у детей: результаты многолетнего наблюдения, анализ осложнений. Вестник аритмологии. 2022;29(1):32–38. [Dzhaffarova O.Yu., Svintsova L.I., Plotnikova I.V., Dambaev B.N., Kartofeleva E.O. Permanent pacing in children: results of follow-up, assessment of complications. *Journal of Arrhythmology*. 2022;29(1):32–38. (In Russ.)]. DOI: 10.35336/VA-2022-1-05.
2. Brugada J., Blom N., Sarquella-Brugada G., Blomstrom-Lundqvist C., Deanfield J., Janousek J. et al. Pharmacological and non-pharmacological therapy for arrhythmias in the pediatric population: EHRA and

- AEP-Arrhythmia Working Group joint consensus statement. *Europace*. 2013;15(9):1337–1382. DOI: 10.1093/europace/eut082.
3. Takeuchi D., Tomizawa Y. Cardiac strangulation from epicardial pacemaker leads: diagnosis, treatment, and prevention. *Gen. Thorac. Cardiovasc Surg.* 2015;63(1):22–29. DOI: 10.1007/s11748-014-0483-x.
4. Janoušek J., van Geldorp I.E., Krupičková S., Rosenthal E., Nugent K., Tomaske M. et al. Permanent cardiac pacing in children: choosing the optimal pacing site: a multicenter study [published correction appears in *Circulation*. 2013;127(15):e550]. *Circulation*. 2013;127(5):613–623. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.112.115428.
5. Lyon S., Dandamudi G., Kean A.C. Permanent his-bundle pacing in pediatrics and congenital heart disease. *J. Innov. Card. Rhythm Manag.* 2020;11(2):4005–4012. DOI: 10.19102/icrm.2020.110205.

Информация о вкладе авторов

Картофелева Е.О. – разработка концепции и дизайна рукописи, внесла вклад в доработку исходного варианта рукописи, окончательное утверждение для публикации.

Плотникова И.В. – разработка концепции и дизайна рукописи, внесла вклад в доработку исходного варианта рукописи.

Свинцова Л.И. – разработка концепции статьи, написание первой версии рукописи.

Джаффарова О.Ю. – разработка концепции и дизайна рукописи, написание первой версии рукописи.

Первозникова Ю.Е. – анализ литературы, написание первой версии рукописи.

Information on author contributions

Kartofeleva E.O. – development of article concept, contribution to the original version of the article, and approval of final text for publication.

Plotnikova I.V. – development of the article concept and design, contribution to the original version of the article.

Svintsova L.I. – development of the article concept and writing the first version of the manuscript.

Dzhaffarova O.Yu. – development of the article concept and design, writing the first version of the manuscript.

Perevoznikova Yu.E. – literature analysis and writing the first version of the manuscript.

Information about the authors

Картофелева Елена Олеговна, младший научный сотрудник, отделение детской кардиологии, Научно-исследовательский институт кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук. ORCID 0000-0003-2469-8098.

E-mail: keo@cardio-tomsk.ru.

Плотникова Ирина Владимировна, д-р мед. наук, заведующий отделением детской кардиологии, Научно-исследовательский институт

Elena O. Kartofeleva, Junior Research Scientist, Pediatric Cardiology Department, Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences, Tomsk, Russia. ORCID 0000-0003-2469-8098.

E-mail: keo@cardio-tomsk.ru.

Irina V. Plotnikova, Dr. Sci. (Med.), Head of the Department of Pediatric Cardiology, Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical

кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук. ORCID 0000-0003-4823-4378.

E-mail: ivp@cardio-tomsk.ru.

Свинцова Лилия Ивановна, д-р мед. наук, ведущий научный сотрудник, отделение детской кардиологии, Научно-исследовательский институт кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук. ORCID 0000-0002-2056-4060.

E-mail: lis@cardio-tomsk.ru.

Джаффарова Ольга Юрьевна, канд. мед. наук, старший научный сотрудник, отделение детской кардиологии, Научно-исследовательский институт кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук. ORCID 0000-0002-3947-4903.

E-mail: oyd@cardio-tomsk.ru.

Перевозникова Юлия Евгеньевна, младший научный сотрудник, отделение детской кардиологии, Научно-исследовательский институт кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук. ORCID 0000-0002-5352-1323.

E-mail: muser-yuliana@yandex.ru.



Картофелева Елена Олеговна, e-mail: keo@cardio-tomsk.ru.

Center, Russian Academy of Sciences, Tomsk, Russia. ORCID 0000-0003-4823-4378.

E-mail: ivp@cardio-tomsk.ru.

Liliya I. Svintsova, Dr. Sci. (Med.), Leading Research Scientist, Department of Pediatric Cardiology, Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences, Tomsk, Russia. ORCID 0000-0002-2056-4060.

E-mail: lis@cardio-tomsk.ru.

Olga Yu. Dzhaifarova, Cand. Sci. (Med.), Senior Research Scientist, Department of Pediatric Cardiology, Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences, Tomsk, Russia. ORCID 0000-0002-3947-4903.

E-mail: oyd@cardio-tomsk.ru.

Yulyana E. Perevoznikova, Junior Research Scientist, Department of Pediatric Cardiology, Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences, Tomsk, Russia. ORCID 0000-0002-5352-1323.

E-mail: muser-yuliana@yandex.ru.



Elena O. Kartofeleva, e-mail: keo@cardio-tomsk.ru.

Поступила 19.09.2022

Received September 19, 2022

<https://doi.org/10.29001/2073-8552-2023-38-2-180-187>
УДК 616.125-005.6-037:616.12-008.313.2

Валидация модели прогнозирования наличия тромбоза ушка левого предсердия у пациентов с неклапанной фибрилляцией предсердий

А.В. Белокурова, Т.П. Гизатулина, Н.Ю. Хорькова, А.В. Мамарина,
Л.У. Мартьянова, Е.А. Горбатенко

Тюменский кардиологический научный центр, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук,
625026, Российская Федерация, Тюмень, ул. Мельникайте, 111

Аннотация

Цель: проверка ранее разработанной прогностической модели на тестовой выборке, включающей пациентов с неклапанной фибрилляцией предсердий (ФП).

Материал и методы. Прогностическая модель была разработана ранее на обучающей выборке, включающей 638 пациентов с неклапанной ФП. В тестовую выборку вошли 175 отобранных случайным образом пациентов с неклапанной ФП, госпитализированных в 2018–2021 гг. в Тюменский кардиологический научный центр, с целью проведения радиочастотной абляции (РЧА) или электроимпульсной терапии (ЭИТ). Оценка качества прогностической модели проводилась с использованием ROC-анализа.

Результаты. У пациентов обеих выборок с тромбозом ушка левого предсердия (УЛП) чаще встречалась артериальная гипертензия, а также ишемическая болезнь сердца, застойная хроническая сердечная недостаточность (ХСН), персистирующая форма ФП. При сравнении эхокардиографических (ЭхоКГ) показателей у пациентов обучающей и тестовой выборок установлено, что пациенты с тромбом УЛП имели более выраженные структурные изменения полостей сердца и сходные изменения геометрии сердца: реже встречалась нормальная геометрия левого желудочка (ЛЖ) и чаще – эксцентрическая гипертрофия ЛЖ. Согласно результатам проведенного ранее ретроспективного анализа данных, независимыми предикторами тромбоза УЛП явились: персистирующая форма ФП, линейный размер левого предсердия (ЛП) и эксцентрическая гипертрофия ЛЖ. На основе полученных данных разработана модель прогнозирования тромбоза УЛП в виде уравнения, включающего 3 переменные. Точка отсечения, позволяющая рассчитать вероятность наличия тромбоза УЛП, равна 0,07. При применении данной модели на тестовой выборке площадь под кривой, полученной с помощью ROC-анализа, составила 0,750 ($p < 0,001$), что соответствует хорошему качеству модели. При этом чувствительность и специфичность данной модели по выявлению тромбоза УЛП составили 72,3 и 71% соответственно.

Заключение. Проведение оценки качества модели прогнозирования тромбоза УЛП, разработанной на обучающей выборке, подтвердило ее хорошее качество на сходной тестовой выборке пациентов с неклапанной ФП, госпитализированных с целью проведения РЧА и ЭИТ.

Ключевые слова:	фибрилляция предсердий, тромбоз ушка левого предсердия, эксцентрическая гипертрофия левого желудочка, валидация.
Конфликт интересов:	авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
Прозрачность финансовой деятельности:	никто из авторов не имеет финансовой заинтересованности в представленных материалах или методах. Работа выполнена в рамках государственного задания Министерства науки и высшего образования Российской Федерации № 075-01184-22-01 от 15.02.2022 г.
Для цитирования:	Белокурова А.В., Гизатулина Т.П., Хорькова Н.Ю., Мамарина А.В., Мартьянова Л.У., Горбатенко Е.А. Валидация модели прогнозирования наличия тромбоза ушка левого предсердия у пациентов с неклапанной фибрилляцией предсердий. <i>Сибирский журнал клинической и экспериментальной медицины</i> . 2023;38(2):180–187. https://doi.org/10.29001/2073-8552-2023-38-2-180-187 .

Validation of a predictive model of the left atrium appendage thrombosis in patients with nonvalvular atrial fibrillation

Alfira V. Belokurova, Tatiana P. Gizatulina, Natalya Yu. Khorkova,
Aleksandra V. Mamarina, Leysan U. Martyanova, Elena A. Gorbatenko

Tyumen Cardiology Research Center, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences,
111, Melnikaite str., Tyumen, 625026, Russian Federation

Abstract

Aim: To test the previously developed predictive model on a test set, including patients with non-valvular atrial fibrillation (AF).

Material and Methods. A predictive model was previously developed on a training set of 638 patients with non-valvular AF. The test set included 175 randomly selected patients with non-valvular AF hospitalized at the Tyumen Cardiology Research Center for radiofrequency ablation (RFA) or electrical cardioversion in 2018-2021. The quality of the predictive model was assessed using ROC analysis.

Results. Arterial hypertension, coronary heart disease, congestive chronic heart failure, and persistent AF were more common in patients of both sets with left atrial appendage (LAA) thrombosis. Patients of the training and test sets with LAA thrombus had more pronounced structural changes in the heart cavities and similar changes in the geometry of the heart: normal left ventricle (LV) geometry was less common and eccentric LV hypertrophy was more common. According to the results of a previous retrospective analysis of the data, independent predictors of LAA thrombosis were persistent type of AF, left atrium size, and eccentric LV hypertrophy. Based on the data gathered, a predictive model LAA thrombosis was developed as an equation that includes 3 variables. The cut-off point for calculating the probability of LAA thrombosis is 0.07. Applying this model on a test set showed the good quality of the model: the area under the curve obtained using ROC analysis was 0.750 ($p < 0.001$). At the same time, the sensitivity and specificity of this model for the detection of LAA thrombosis were 72.3% and 71%, respectively.

Conclusion. The evaluation of the quality of the LAA thrombosis predictive model developed on the training set confirmed its good quality on a similar test set of patients with non-valvular AF hospitalized for RFA or electrical cardioversion.

Keywords:	atrial fibrillation, left atrial appendage thrombosis, left ventricular eccentric hypertrophy, validation.
Conflict of interest:	the authors do not declare a conflict of interest.
Financial disclosure:	no author has a financial or property interest in any material or method mentioned. The work was carried out within the framework of the state assignment of the Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation № 075-01184-22-01 from 15.02.2022.
For citation:	Belokurova A.V., Gizatulina T.P., Khorkova N.Yu., Mamarina A.V., Martyanova L.U., Gorbatenko E.A. Validation of a predictive model of the left atrium appendage thrombosis in patients with nonvalvular atrial fibrillation. <i>The Siberian Journal of Clinical and Experimental Medicine</i> . 2023;38(2):180–187. https://doi.org/10.29001/2073-8552-2023-38-2-180-187 .

Введение

Фибрилляция предсердий (ФП) занимает первое место среди причин кардиоэмболического инсульта [1]. При этом одним из предикторов тромбоэмболических осложнений (ТЭО) у пациентов с ФП является наличие тромба в ушке левого предсердия (УЛП) [2].

Поскольку в настоящее время проведение визуализирующих методов для определения тромба УЛП доступно не во всех медицинских учреждениях, особенно амбулаторного типа, важной задачей является разработка скринингового теста, позволяющего быстро и эффективно предполагать наличие тромбоза УЛП. К скрининговым методам можно отнести прогностические модели, целью которых является повышение точности прогнозирования того или иного события у определенного пациента, что, в свою очередь, позволяет оптимизировать стратегию лечения и упростить работу клиницистов.

Одним из этапов создания прогностической модели является ее внешняя валидация, поскольку перед широким практическим применением модели исследователь должен убедиться в высокой точности прогнозирования не только на обучающей, но и на тестовой выборке пациентов.

Цель исследования: проверка ранее разработанной прогностической модели на тестовой выборке, включающей пациентов с неклапанной ФП, госпитализированных в Тюменский кардиологический научный центр в последующие годы для проведения радиочастотной аблации (РЧА) или электроимпульсной терапии (ЭИТ).

Материал и методы

При разработке модели в обучающую выборку включены 638 пациентов, госпитализированных для проведения катетерной аблации или плановой ЭИТ и вошедших в

«Регистр результатов чреспищеводной эхокардиографии (ЧпЭхоКГ) у пациентов с фибрилляцией предсердий» (свидетельство о государственной регистрации базы данных № 2017621476) с 2014 по 2017 гг. В тестовую выборку вошли 175 отобранных случайным образом пациентов с неклапанной ФП, госпитализированных в Тюменский кардиологический научный центр с целью проведения РЧА или ЭИТ в 2018–2021 гг.

Статистическая обработка данных проводилась с использованием пакета IBM SPSS. Количественные показатели представлены средним значением и стандартным отклонением ($M \pm SD$) при нормальном распределении, при другом распределении – медианой и межквартильным диапазоном (Me ; Q_1 – Q_3). Оценку соответствия распределения количественных показателей нормальному закону проводили с помощью критерия Колмогорова – Смирнова. Уровни значимости различий в двух группах при нормальном распределении количественных данных определяли t -критерием Стьюдента, при другом распределении – критерием Манна – Уитни. При сравнении ка-

чественных признаков в группах использовали критерий χ^2 или точный критерий Фишера. Для прогнозирования тромбоза УЛП на обучающей выборке ранее была построена модель логистической регрессии. Валидация прогностической модели проводилась на тестовой выборке с расчетом чувствительности, специфичности и площади под ROC-кривой (AUC). Значимыми считались различия показателей при $p < 0,05$.

Результаты

Для построения многофакторной модели прогнозирования наличия тромбоза УЛП были использованы данные обучающей выборки из 638 пациентов с неклапанной ФП, разделенных на группы: группа 1 ($n = 44$) – с тромбозом УЛП, группа 2 ($n = 594$) – без тромбоза УЛП. Валидация разработанной модели была проведена на тестовой выборке, в которую вошли 175 пациентов, в том числе 68 пациентов с тромбозом УЛП (группа 3) и 107 пациентов без тромбоза УЛП (группа 4). Клиническая характеристика пациентов обучающей и тестовой выборки представлена в таблице 1.

Таблица 1. Клиническая характеристика пациентов обучающей и тестовой выборок в зависимости от наличия или отсутствия тромбоза ушка левого предсердия

Table 1. Clinical characteristics of patients in the training and test sets depending on the presence or absence of LAA thrombosis

Показатели Parameters	Обучающая выборка Training set ($n = 638$)		Тестовая выборка Test set ($n = 175$)	
	Группа 1: тромбоз УЛП есть Group 1: presence of LAA thrombosis ($n = 44$)	Группа 2: тромбоза УЛП нет Group 2: absence of LAA thrombosis ($n = 594$)	Группа 3: тромбоз УЛП есть Group 3: presence of LAA thrombosis ($n = 68$)	Группа 4: тромбоза УЛП нет Group 4: absence of LAA thrombosis (107)
Средний возраст, лет ($M \pm SD$) Mean age, years	58,7 $\pm$ 7,1	55,9 $\pm$ 9,1	59,40 $\pm$ 1,03	57,1 $\pm$ 0,91
Пол: Gender:				
– мужской, n (%) male, n (%)	30 (68)	370 (62)	44 (64,7)	67 (62,6)
– женский, n (%) female, n (%)	14 (32)	224 (38)	24 (35,3)	40 (37,4)
ИМТ ($M \pm SD$) BMI ($M \pm SD$)	33,9 $\pm$ 6,0*	31,1 $\pm$ 5,3	31,79 $\pm$ 0,58	30,59 $\pm$ 0,41
АГ, n (%) AH, n %	42 (95)*	470 (79)	65 (95,6)#	91 (85)
ИБС, n (%) IHD, n (%)	31 (70,5)*	313 (53)	45 (66,2)#	44 (41,1)
ИМ, n (%) MI, n (%)	4 (9)	26 (4)	3 (4,4)	3 (2,8)
ХСН застойная, n (%) CHF, n (%)	10 (23)*	49 (8)	65 (97)#	92 (86)
ХБП, n (%) CKD, n (%)	3 (7)	17 (3)	14 (20,6)#	9 (8,6)
ТЭО в анамнезе, n (%) TEE, n (%)	2 (5)	24 (4)	1 (1,5)	0
Форма ФП: Type of AF				
пароксизмальная, n (%) paroxysmal, n (%)	14 (32)*	398 (67)	17 (25)#	73 (68,2)
персистирующая, n (%) persistent, n (%)	30 (68,2)*	196 (33,0)	51 (75)#	34 (31,8)
СД, n (%) DM, n %	4 (9)	47 (8)	10 (14,7)	14 (13,1)
Средний балл по шкале CHA ₂ DS ₂ -VAS ₂ ($M \pm SD$) Mean CHA ₂ DS ₂ -VAS ₂ scores ($M \pm SD$)	2,1 $\pm$ 1,1*	1,7 $\pm$ 1,2	2,42 $\pm$ 0,15#	1,98 $\pm$ 0,11

Окончание табл. 1
End of table 1

Показатели Parameters	Обучающая выборка Training set (n = 638)		Тестовая выборка Test set (n = 175)	
	Группа 1: тромбоз УЛП есть Group 1: presence of LAA thrombosis (n = 44)	Группа 2: тромбоза УЛП нет Group 2: absence of LAA thrombosis (n = 594)	Группа 3: тромбоз УЛП есть Group 3: presence of LAA thrombosis (n = 68)	Группа 4: тромбоза УЛП нет Group 4: absence of LAA thrombosis (107)
Средний балл по шкале HAS-BLED (M ± SD) Mean HAS-BLED scores (M ± SD)	1,4 ± 0,7	1,2 ± 0,8	0,48 ± 0,07	0,33 ± 0,05

Примечание: УЛП – ушко левого предсердия, ИМТ – индекс массы тела, АГ – артериальная гипертензия, ИБС – ишемическая болезнь сердца, ИМ – инфаркт миокарда, ХСН – хроническая сердечная недостаточность, ХБП – хроническая болезнь почек (СКФ менее 60 мл/мин/1,73м²), ТЭО – тромбоэмболические осложнения, ФП – фибрилляция предсердий, СД – сахарный диабет, * – $p < 0,05$ между группами 1 и 2 в обучающей выборке, # – $p < 0,05$ между группами 3 и 4 в тестовой выборке.

Note: LAA – left atrial appendage, BMI – body mass index, AF – atrial fibrillation, AH – arterial hypertension, IHD – ischemic heart disease, MI – myocardial infarction, CHF – chronic heart failure, CKD – chronic kidney disease (creatinine clearance rate of < 60 mL/min), TEE – Thromboembolic event, AF – atrial fibrillation, DM – diabetes mellitus, * – $p < 0.05$ between groups 1 and 2 in the training set, # – $p < 0.05$ between groups 3 and 4 in the test set.

Группы с тромбозом УЛП в обеих выборках были сопоставимы по возрасту и полу. При сравнении внутри обеих выборок у пациентов с тромбозом УЛП чаще встречалась артериальная гипертензия (АГ), ишемическая болезнь сердца (ИБС), застойная хроническая сердечная недостаточность (ХСН), персистирующая форма ФП; соответственно у них был выше средний балл по шкале CHA₂DS₂-VAS_c. В обучающей выборке пациенты с тромбозом УЛП имели выше индекс массы тела (ИМТ), в то время как у пациентов с тромбозом УЛП тестовой выборки была выше частота хронической болезни почек (ХБП). По частоте встречаемости ТЭО и сахарного диабета (СД), а также по риску кровотечений по шкале HAS-BLED статистически значимых различий выявлено не было.

При сравнении показателей трансторакальной ЭхоКГ у пациентов обучающей и тестовой выборок установлено, что пациенты с тромбозом УЛП имели статистически значимо большие диаметры обоих предсердий и желу-

дочков сердца, у них была больше толщина межжелудочковой перегородки и задней стенки левого желудочка (ЛЖ), был выше индекс массы миокарда ЛЖ, более низкая фракция выброса ЛЖ. Выявлены сходные изменения геометрии сердца у пациентов с тромбозом УЛП обеих выборок: реже встречалась нормальная геометрия ЛЖ и чаще – эксцентрическая гипертрофия ЛЖ (табл. 2).

По результатам проведенного ранее на обучающей выборке ретроспективного анализа данных [3] были определены следующие независимые предикторы тромбоза УЛП: наличие персистирующей формы ФП, линейный размер левого предсердия (ЛП) и наличие эксцентрической гипертрофии ЛЖ (табл. 3).

На основе полученных данных была разработана модель прогнозирования тромбоза УЛП в виде уравнения, включающего 3 независимые переменные. Точка отсечения для вероятности наличия тромбоза УЛП, позволяющая классифицировать пациента в группу риска тромбоза УЛП, равна 0,07.

Таблица 2. Показатели трансторакальной эхокардиографии у пациентов обучающей и тестовой выборок с тромбозом ушка левого предсердия и без него

Table 2. Echocardiographic parameters of patients in the training and test sets depending on the presence or absence of LAA thrombosis

Показатели Parameters	Обучающая выборка Training set (n = 638)		Тестовая выборка Test set (n = 175)	
	Группа 1: тромбоз УЛП есть Group 1: presence of LAA thrombosis (n = 44)	Группа 2: тромбоза УЛП нет Group 2: absence of LAA thrombosis (n = 594)	Группа 3: тромбоз УЛП есть Group 3: presence of LAA thrombosis (n = 68)	Группа 4: тромбоза УЛП нет Group 4: absence of LAA thrombosis (n = 107)
Диаметр ЛП, мм LAD, mm	45,5 ± 4,9*	41,5 ± 4,1	43,9 ± 4,4#	41,1 ± 4,9
Диаметр ПЖ, мм RVD, mm	26,9 ± 2,8*	25,5 ± 2,2	27,4 ± 3,3#	26,8 ± 3,0
Объем ПП, мл RA volume, ml	31,8 ± 9,0*	25,3 ± 6,4	63,2 ± 24,2#	48,8 ± 17,5
КСД ЛЖ, мм ESD, mm	36,3 ± 7,2*	33,3 ± 3,9	34,5 ± 4,9#	30,9 ± 4,7
КДД ЛЖ, мм EDD, mm	53,0 ± 7,5*	49,3 ± 4,0	50,6 ± 4,7#	48,4 ± 5,4
МЖП, мм IVSd, mm	11,9 ± 2,2*	11,1 ± 1,4	12,0 ± 2,0#	11,1 ± 1,9

Окончание табл. 2
End of table 2

Показатели Parameters	Обучающая выборка Training set (n = 638)		Тестовая выборка Test set (n = 175)	
	Группа 1: тромбоз УЛП есть Group 1: presence of LAA thrombosis (n = 44)	Группа 2: тромбоз УЛП нет Group 2: absence of LAA thrombosis (n = 594)	Группа 3: тромбоз УЛП есть Group 3: presence of LAA thrombosis (n = 68)	Группа 4: тромбоз УЛП нет Group 4: absence of LAA thrombosis (n = 107)
ЗС ЛЖ, мм PW, mm	10,8 ± 1,3*	10,1 ± 1,0	10,2 ± 1,0 [#]	9,8 ± 1,3 [#]
ИММ ЛЖ, г/м ² LVMI, g/m ²	115,6 ± 32,3*	96,7 ± 20,0	105,7 ± 18,7 [#]	89,8 ± 22,7
Фракция выброса ЛЖ, % EF, %	53,8 ± 11,5*	60,0 ± 6,4	58,2 ± 6,6 [#]	64,1 ± 5,9
Относительная толщина стенки, мм RWT, mm	0,4 ± 0,1	0,4 ± 0,1	0,40 ± 0,05	0,40 ± 0,07
Типы геометрии сердца, n (%): Нормальная геометрия, n (%) Normal geometry, n (%)	10 (22,7)*	294 (49,5)	20 (29,4) [#]	48 (44,9)
Концентрическое ремоделирование, n (%) Concentric remodeling, n (%)	11 (25)	184 (31)	22 (32,4)	33 (30,8)
Концентрическая гипертрофия, n (%) Concentric hypertrophy, n (%)	13 (29,6)	98 (16,5)	12 (17,6)	14 (13,1)
Эксцентрическая гипертрофия, n (%) Eccentric hypertrophy, n (%)	10 (22,7)*	18 (3)	14 (20,6) [#]	12 (11,2)

Примечание: УЛП – ушко левого предсердия, ЛП – левое предсердие, ПЖ – правый желудочек, ПП – правое предсердие, ЛЖ – левый желудочек, КСД ЛЖ – конечно-систолический диаметр левого желудочка, КДД ЛЖ – конечно-диастолический диаметр левого желудочка, МЖП – межжелудочковая перегородка, ЗС ЛЖ – задняя стенка левого желудочка, ИММ ЛЖ – индекс массы миокарда ЛЖ. Различия показателей статистически значимы между пациентами с и без тромбоза УЛП ($p < 0,05$): * – в обучающей выборке, # – в тестовой выборке, & – $p < 0,1$.

Note: LAA – left atrial appendage; LA – left atrium, LAD – left atrium diameter, RVD – right ventricle diameter, RAV – right atrium volume; ESD – end-systolic dimension, EDD – end-diastolic dimension, IVSd – interventricular septum end-diastolic thickness, PW – posterior wall thickness, LVMI – left ventricular mass index, EF – ejection fraction, RWT – relative wall thickness. Differences in parameters are statistically significant between patients with and without LAA thrombosis ($p < 0.05$), * – for the training set, # – for the test set, & – $p < 0.1$ for trend.

Таблица 3. Независимые предикторы тромбоза ушка левого предсердия
Table 3. Independent predictors of left atrial appendage thrombus

Независимые предикторы Independent predictors	B	Критерий Вальда Wald criterion	ОШ OR	95% ДИ для ОШ 95% CI		p
Персистирующая форма ФП Persistant AF	0,91	4,14	2,49	1,03	6,00	0,042
Диаметр ЛП, мм LA diameter, mm	0,15	8,68	1,16	1,05	1,28	0,003
Эксцентрическая гипертрофия ЛЖ Eccentric hypertrophy	1,44	7,41	4,22	1,50	11,91	0,006
Константа Constant	-10,61	24,09	–	–	–	< 0,001

Примечание: УЛП – ушко левого предсердия, ФП – фибрилляция предсердий, ЛП – левое предсердие, ЛЖ – левый желудочек, B – коэффициент регрессионного уравнения, отражающий влияние соответствующих предикторов на зависимую переменную, ОШ – отношение шансов, ДИ – доверительный интервал.

Note: LAA – left atrial appendage, AF – atrial fibrillation, LA – left atrium, LV – left ventricle, B – coefficient of the regression equation, reflecting the influence of the corresponding predictors on the dependent variable, OR – odd ratio, CI – confidence interval.

Если числовое значение вероятности наличия тромба в УЛП $\geq 0,07$, пациента относили к группе высокого риска наличия тромбоза; если $< 0,07$ – к группе низкого риска. При оценке качества данной модели с помощью ROC-анализа площадь AUC составила 0,763 ($p < 0,001$), чувствительность – 75,8%, специфичность – 72,2% (рис. 1).

Для оценки эффективности прогностической модели мы применили полученную модель на тестовой выборке. На основании расчетов, выполненных с применением модели (табл. 4), количество положительных результатов составило 79, а отрицательных – 93. При сопоставлении расчетных и фактических данных количество истинно положительных составило 47, а ложноположительных – 32, т. е. положительная предсказывающая ценность состави-

ла 59,5%. Количество истинно отрицательных результатов составило 75, а ложноотрицательных – 18, т. е. отрицательная предсказывающая ценность составила 80,6%. Предсказывающая точность равна 70,9%.

Проведенный ROC-анализ по оценке качества модели на тестовой выборке подтвердил ее хорошее качество: площадь под ROC-кривой составила 0,750 ($p < 0,001$), чувствительность – 72,3%, специфичность – 71% (рис. 2).

Таким образом, проведенное исследование доказало валидность разработанной ранее модели прогнозирования тромбоза УЛП на сходной тестовой выборке пациентов с клапанной ФП и подтвердило ее хорошее качество и удобство в рутинной клинической практике.

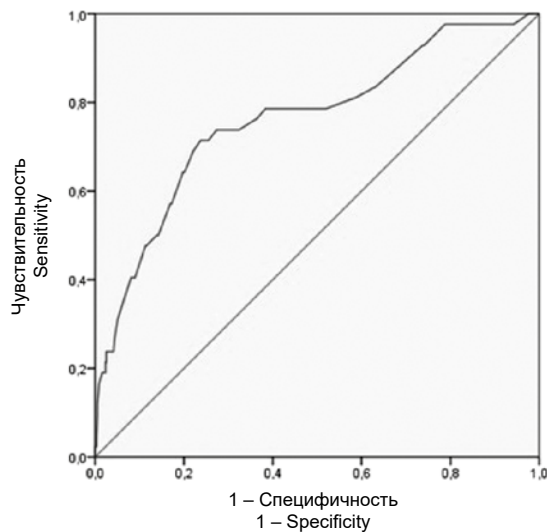


Рис. 1. Результаты ROC-анализа, выполненного на обучающей выборке

Fig. 1. ROC analysis results for the training set

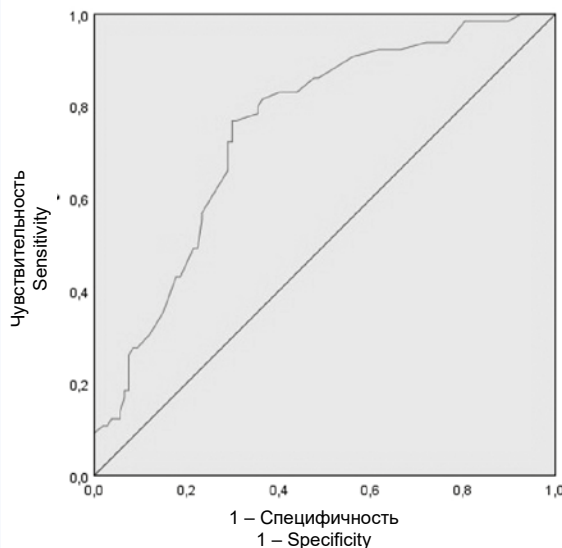


Рис. 2. Результаты ROC-анализа, выполненного на тестовой выборке

Таблица 4. Результаты исследования точности модели прогнозирования тромбоза ушка левого предсердия

Table 4. Results of the analysis of the accuracy of the LAA thrombosis prediction model

Предсказанная вероятность Predicted probability	Результаты ЧпЭхоКГ TEE results	
	Тромб есть Presence of thrombosis	Тромба нет Absence of thrombosis
Тромб есть Presence of thrombosis	47 пациентов (истинно положительный результат) 47 patients (true positive result)	32 пациентов (ложно-положительный результат) 32 patients (false positive result)
Тромба нет Absence of thrombosis	18 пациентов (ложно-отрицательный результат) 18 patients (false negative result)	75 пациентов (истинно-отрицательный результат) 75 patients (true negative result)

Примечание: ЧпЭхоКГ – чреспищеводная эхокардиография, УЛП – ушко левого предсердия.

Note: TEE – transesophageal echocardiography, LAA – left atrial appendage.

Обсуждение

В современной литературе встречаются данные о низкой чувствительности шкалы CHA₂DS₂-VAS_c в диагностике тромбов УЛП у пациентов низкого и среднего риска. Так, по данным К. Wasmer и соавт., 5 из 65 пациентов с тромбозом УЛП (7,7%) имели 0 баллов по шкале CHA₂DS₂-VAS_c [4]. Еще одним из таких примеров является опубликованное ранее исследование, где было выявлено, что среди пациентов с 1 баллом по шкале CHA₂DS₂-VAS_c у 13 был обнаружен тромб в УЛП, что составляет почти 30% от всех пациентов с тромбозом УЛП [5]. Указанные примеры свидетельствуют о необходимости создания более совершенного способа прогнозирования тромбоза УЛП у пациентов с неклапанной ФП.

В результате ретроспективного исследования была разработана прогностическая модель [3], позволяющая определить вероятность наличия тромбоза УЛП у пациентов с неклапанной ФП, направляемых на РЧА или ЭИТ, которая может быть применена в условиях недоступности ЧпЭхоКГ.

Часть предикторов, включенных в прогностическую модель, совпадают с данными современной литературы. В исследованиях D. Han и соавт. [6] и R. Tang и соавт. [7] увеличение диаметра ЛП ассоциировалось с повышением риска наличия тромбоза УЛП в 4,7 ($p = 0,011$) и в 2,8 ($p = 0,021$) раза соответственно. Причем в исследовании J. Chen и соавт. дилатация ЛП показала себя в качестве независимого предиктора тромбоза/спонтанного эхоконтрастирования и у пациентов низкого риска по шкале CHA₂DS₂-VAS_c [8].

Другим фактором риска наличия тромбоза УЛП в нашем исследовании явилась персистирующая форма ФП. Это согласуется с результатами исследования М. Сао и соавт., где наличие ФП в течение 7 и более дней повышало риск тромбоза УЛП в 2,2 раза (ОШ 2,201; 95% ДИ 1,418–3,415; $p < 0,001$) [9]. В метаанализе А. Lurie и соавт. было выявлено, что у пациентов с непароксизмальной ФП тромбы ЛП встречались в 4 раза чаще, чем у пациентов с пароксизмальной формой [10].

Третьим предиктором наличия тромбоза УЛП стала эксцентрическая гипертрофия миокарда ЛЖ.

Взаимосвязь гипертрофии ЛЖ с наличием ФП подтверждена во многих научных публикациях. Метаанализ, выполненный Н. Xiang и соавт., показал, что у пациентов с гипертрофией ЛЖ чаще развивается ФП (ОР = 1,46; 95% ДИ 1,321,60), при этом после РЧА у пациентов с гипертрофией ЛЖ частота рецидивов выше, чем у пациентов без гипертрофии (ОР = 1,58; 95% ДИ 1,27–1,95) [11]. Подобные результаты были получены и в исследовании Y. Kinugasa и соавт., где наличие концентрической и эксцентрической гипертрофии ЛЖ ассоциировалось с высокой частотой ФП [12]. Н. Kishima и соавт., в свою очередь, определили гипертрофию ЛЖ как фактор риска тромбоза УЛП [13].

При этом влияние того или иного типа ремоделирования ЛЖ на наличие тромба в УЛП у пациентов с неклапанной ФП остается не до конца изученным.

По нашим данным, эксцентрическая гипертрофия ЛЖ повышает риск тромбоза УЛП в 4,2 раза ($p = 0,006$). Выявленная взаимосвязь может быть объяснена тем, что на фоне неполной систолы предсердий при ФП развивается дилатация полостей сердца, которая, в свою очередь, приводит к перегрузке объемом, формированию эксцентрической гипертрофии ЛЖ, а также выполнению условий триады Вирхова [14].

Совокупность выявленных нами факторов риска определяет простоту предложенного метода прогнозирования тромбоза УЛП, так как включает в себя клинические и ЭхоКГ показатели, доступные практически в каждом медицинском учреждении.

Поскольку разрабатываемые в настоящее время прогностические модели зачастую не подвергаются проверке [15], их использование может приводить к ошибочным результатам. Для того чтобы экстраполировать результаты нашего исследования на различные популяции, нами была выполнена проверка модели на тестовой выборке, в результате которой были полу-

чены достаточно высокие чувствительность и специфичность.

Заключение

Проведение оценки качества модели прогнозирования тромбоза УЛП, разработанной на обучающей выборке, подтвердило ее хорошее качество на сходной тестовой выборке пациентов с неклапанной ФП, госпитализированных с целью проведения РЧА и плановой кардиоверсии. В то же время полученные результаты должны быть проверены на различных популяциях независимыми учеными.

Литература / References

1. Pillai A.A., Tadi P., Kanmanthareddy A. Cardioembolic Stroke. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK536990> (28.12.2022).
2. Zabalgoitia M., Halperin J.L., Pearce L.A., Blackshear J.L., Asinger R.W., Hart R.G. Transesophageal Echocardiographic Correlates of Clinical Risk of Thromboembolism in Nonvalvular Atrial Fibrillation. *Journal of the American College of Cardiology*. 1998;31:1622–1626. DOI: 10.1016/s0735-1097(98)00146-6.
3. Gizatulina T.P., Khorkova N.Y., Belokurova A.V., Kharats V.E., Martyanova L.U. Prediction of left atrial appendage thrombosis in nonvalvular atrial fibrillation by means of predictors not related to CHA2DS2-VASc score. *European Heart Journal*. 2019;40(S1):ehz745.0624.
4. Wasmer K., Köbe J., Decherer D., Milberg P., Pott C., Vogler J. et al. CHADS2 and CHA2DS2-VASc score of patients with atrial fibrillation or flutter and newly detected left atrial thrombus. *Clin. Res. Cardiol.* 2013;102(2):139–144. DOI: 10.1007/s00392-012-0507-4.
5. Гизатулина Т.П., Хорькова Н.Ю., Мамарина А.В., Белокурова А.В., Мартыанова Л.У., Петелина Т.И. Биомаркеры фиброза в качестве предикторов тромбоза ушка левого предсердия у пациентов с неклапанной фибрилляцией предсердий. *Российский кардиологический журнал*. 2022;27(7):5092. [Gizatulina T.P., Khorkova N.Yu., Mamarina A.V., Belokurova A.V., Martyanova L.U., Petelina T.I. Fibrosis biomarkers as predictors of left atrial appendage thrombosis in patients with nonvalvular atrial fibrillation. *Russian Journal of Cardiology*. 2022;27(7):5092. (in Russ.)]. DOI: 10.15829/1560-4071-2022-5092.
6. Han D., Chu Y., Wu Y., Wang X. Determinants of left atrial thrombus or spontaneous echo contrast in nonvalvular atrial fibrillation. *Thrombosis research*. 2020;195:233–237. DOI: 10.1016/j.thromres.2020.07.055.
7. Tang R., Dong J., Shang M., Du X., Yan X., Long D. et al. Impact of left atrium size on left atrial thrombus in patients with non-valvular persistent atrial fibrillation. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi*. 2015;95(14):1083–1087. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26081209/> (16.12.2022).
8. Chen J., Zhou M., Wang H., Zheng Z., Rong W., He B. et al. Risk factors for left atrial thrombus or spontaneous echo contrast in non-valvular atrial fibrillation patients with low CHA2DS2-VASc score. *J. Thromb. Thrombolysis*. 2022;53(2):523–531. DOI: 10.1007/s11239-021-02554-9.
9. Cao M., Guo H., Zhao X., Li X., Sun C. Refinement of CHADS2 and CHA2DS2-VASc scores predict left atrial thrombus or spontaneous echo contrast in nonvalvular atrial fibrillation patients. *J. Int. Med Res.* 2022;50(1):3000605221074520. DOI: 10.1177/03000605221074520.
10. Lurie A., Wang J., Hinnegan K.J., McIntyre W.F., Belley-Côté E.P., Amit G. et al. Prevalence of left atrial thrombus in anticoagulated patients with atrial fibrillation. *J. Am. Coll Cardiol.* 2021;77(23):2875–2886. DOI: 10.1016/j.jacc.2021.04.036.
11. Xiang H., Xue Y., Chen Z., Yu Y., Peng Y., Wang J. et al. The association between left ventricular hypertrophy and the occurrence and prognosis of atrial fibrillation: a meta-analysis. *Front. Cardiovasc. Med.* 2021;8:639993. DOI: 10.3389/fcvm.2021.639993.
12. Kinugasa Y., Nakamura K., Kamitani H., Hirai M., Yanagihara K., Kato M. et al. Left ventricular mass index-to-QRS-voltage ratio predicts outcomes in heart failure with preserved ejection fraction. *ESC Heart Failure*. 2022;9(2):1098–1106. DOI: 10.1002/ehf2.13778.
13. Kishima H., Mine T., Kodani T., Masuyama T. Prediction of left atrial thrombi in patients with atrial tachyarrhythmias during warfarin administration: retrospective study in Hyogo College of Medicine. *Heart and Vessels*. 2015;30:331–337. DOI: 10.1007/s00380-014-0496-5.
14. Копылов Ф.Ю., Иванов Г.Г., Дворников В.Е., Пивченко Н.А., Шумилова К.М. Гипертрофия левого желудочка: патогенез, диагностика и прогноз. *Вестник РУДН. Серия: Медицина*. 2002;(3):106–130. [Kopilov F.Ju., Ivanov G.G., Dvornikov V.E., Pivchenko N.A., Shumilova K.M. Left ventricular hypertrophy: pathogenesis, diagnosis and prognosis (review of literature). *Vestnik Rossijskogo universiteta druzhby narodov. Series: Medicine*. 2002;3:106–130. (In Russ.)]. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/gipertrofiya-levogo-zheludochka-patogenez-diagnostika-i-prognoz> (16.12.2022).
15. Adibi A., Sadatsafavi M., Ioannidis J.P.A. Validation and utility testing of clinical prediction models: time to change the approach. *JAMA*. 2020;324(3):235–236. DOI: 10.1001/jama.2020.1230.

Информация о вкладе авторов

Белокурова А.В. анализировала и интерпретировала данные, написала первую версию рукописи.

Гизатулина Т.П., Хорькова Н.Ю. предложили концепцию исследования и разработали его протокол.

Мамарина А.В., Мартыанова Л.У. организовали сбор данных и сформировали выборку пациентов.

Горбатенко Е.А., Белокурова А.В. провели статистический анализ данных и внесли вклад в доработку исходного варианта рукописи.

Все авторы дали окончательное согласие на подачу рукописи и согласились нести ответственность за все аспекты работы, ручаясь за их точность и безупречность.

Информация об авторах

Белокурова Альфира Вагисовна, канд. мед. наук, младший научный сотрудник, отделение нарушений ритма сердца научного отдела инструментальных методов исследования, Тюменский кардиологический

Information on author contributions

Belokurova A.V. analyzed and interpreted the data, wrote the first version of the manuscript.

Gizatulina T.P., Khorkova N.Yu. proposed the concept of the study and developed its protocol.

Mamarina A.V., Martyanova L.U. organized data collection and formed a sample of patients.

Gorbatenko E.A., Belokurova A.V. conducted a statistical analysis of the data and contributed to the revision of the original version of the manuscript.

All authors gave their final consent to the submission of the manuscript and agreed to be responsible for all aspects of the work, vouching for their accuracy and flawlessness.

Information about the authors

Alfira V. Belokurova, Cand. Sci. (Med.), Junior Research Scientist, Heart Rhythm Disturbances Department of Scientific Division of Instrumental Research Methods, Tyumen Cardiology Research Center, Tomsk National

научный центр, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук. ORCID 0000-0002-6049-8985.

E-mail: alfira_m@inbox.ru.

Гизатулина Татьяна Прокопьевна, д-р мед. наук, заведующий отделением нарушений ритма сердца научного отдела инструментальных методов исследования, Тюменский кардиологический научный центр, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук. ORCID 0000-0003-4472-8821.

E-mail: GizatulinaTP@infarkta.net.

Хорькова Наталья Юрьевна, канд. мед. наук, старший научный сотрудник, отделение нарушений ритма сердца научного отдела инструментальных методов исследования, врач-кардиолог, заведующий отделением хирургического лечения сложных нарушений ритма сердца и электрокардиостимуляции № 2, Тюменский кардиологический научный центр, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук. ORCID 0000-0002-7083-3214.

E-mail: nhorkova@bk.ru.

Мамарина Александра Владиславовна, младший научный сотрудник, отделение нарушений ритма сердца научного отдела инструментальных методов исследования, Тюменский кардиологический научный центр, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук. ORCID 0000-0002-8160-7060.

E-mail: MamarinaAV@infarkta.net.

Мартыанова Лейсан Ульфатовна, младший научный сотрудник, отделение нарушений ритма сердца научного отдела инструментальных методов исследования, Тюменский кардиологический научный центр, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук. ORCID 0000-0002-2497-0621.

E-mail: MartyanovaLU@infarkta.net.

Горбатенко Елена Александровна, лаборант-исследователь, лаборатория инструментальной диагностики научного отдела инструментальных методов исследования, Тюменский кардиологический научный центр, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук. ORCID 0000-0003-3675-1503.

E-mail: elenasan@mail.ru.

Research Medical Center, Russian Academy of Sciences. ORCID 0000-0002-6049-8985.

E-mail: alfira_m@inbox.ru.

Tatiana P. Gizatulina, Dr. Sci. (Med.), Head of Heart Rhythm Disturbances Department of Scientific Division of Instrumental Research Methods, Tyumen Cardiology Research Center, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences. ORCID 0000-0003-4472-8821.

E-mail: GizatulinaTP@infarkta.net.

Natalia Yu. Khorkova, Cand. Sci. (Med.), Senior Research Scientist, Heart Rhythm Disturbances Department of Scientific Division of Instrumental Research Methods, Tyumen Cardiology Research Center, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences. ORCID 0000-0002-7083-3214.

E-mail: Khorkova@infarkta.net.

Aleksandra V. Mamarina, Junior Research Scientist, Heart Rhythm Disturbances Department of Scientific Division of Instrumental Research Methods, Tyumen Cardiology Research Center, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences. ORCID 0000-0002-8160-7060.

E-mail: MamarinaAV@infarkta.net.

Leysan U. Martyanova, Junior Research Scientist, Heart Rhythm Disturbances Department of Scientific Division of Instrumental Research Methods, Tyumen Cardiology Research Center, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences. ORCID 0000-0002-2497-0621.

E-mail: MartyanovaLU@infarkta.net.

Elena A. Gorbatenko, Laboratory Assistant, Instrumental Diagnostics Laboratory, Scientific Division of Instrumental Research Methods, Tyumen Cardiology Research Center, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences. ORCID 0000-0003-3675-1503.

E-mail: elenasan@mail.ru.

✉ **Alfira V. Belokurova**, e-mail: alfira_m@inbox.ru.

Received September 13, 2022

✉ **Белокурова Альфира Вагисовна**, e-mail: alfira_m@inbox.ru

Поступила 13.09.2022

<https://doi.org/10.29001/2073-8552-2023-38-2-188-197>
УДК 616.131-005.755-008.331.1-036.12-089.168.1-06:616.831

Предикторы развития когнитивных нарушений у пациентов, перенесших легочную тромбэндартерэктомию

А.С. Клинкова¹, О.В. Каменская¹, И.Ю. Логинова¹, С.С. Поротникова¹,
И.И. Волкова¹, Д.В. Хабаров^{1, 2}, В.В. Ломиворотов¹, В.Н. Ломиворотов¹,
А.М. Чернявский¹

¹ Национальный медицинский исследовательский центр имени академика Е.Н. Мешалкина Министерства здравоохранения Российской Федерации,
630055, Российская Федерация, Новосибирск, ул. Речкуновская, 15

² Научно-исследовательский институт клинической и экспериментальной лимфологии – филиал Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики Сибирского отделения Российской академии наук»
630060, Российская Федерация, Новосибирск, ул. Тимакова, 2

Аннотация

Цель: изучить клинико-функциональные особенности, а также интра- и послеоперационные показатели больных хронической тромбоэмболической легочной гипертензией (ХТЭЛГ) с развитием отрицательной динамики когнитивного статуса в раннем послеоперационном периоде и выявить патофизиологические факторы, ассоциированные с данным нарушением.

Материал и методы. В исследование включены больные ХТЭЛГ, поступившие на оперативное лечение в виде легочной эндартерэктомии (ЛЭЭ). 1-ю группу (38 человек) составили пациенты с развитием отрицательной динамики когнитивных функций по данным шкалы MMSE в раннем послеоперационном периоде, 2-ю группу (91 человек) – без отрицательной динамики когнитивных функций. Анализировались дооперационные клинико-анамнестические данные, интраоперационные показатели, осложнения в ранний послеоперационный период и их взаимосвязь с развитием отрицательной послеоперационной динамики когнитивного статуса.

Результаты. Средний возраст пациентов общей группы – 54,1 (44,3–68,1) года. 1-я группа характеризовалась более старшим возрастом ($p = 0,03$), большей долей пациентов с сопутствующим сахарным диабетом (СД) ($p = 0,02$), артериальной гипертензией (АГ) ($p = 0,04$), атеросклеротическим поражением брахиоцефальных артерий $\leq 50\%$ ($p = 0,04$) и более высоким индексом коморбидности Чарльсона ($p = 0,002$) в сравнении со 2-й группой. Интраоперационными факторами развития послеоперационных когнитивных нарушений явились более продолжительная остановка кровообращения (ОК) при ЛЭЭ и более выраженное снижение церебральной оксигенации во время ОК. Пациенты 1-й группы в сравнении со 2-й отличалась большим количеством осложнений, включая легочно-сердечную недостаточность ($p = 0,02$), острую почечную недостаточность ($p < 0,001$) и фибрилляцию предсердий (ФП) ($p < 0,001$). Развитие отрицательной послеоперационной динамики когнитивного статуса у больных ХТЭЛГ было ассоциировано с исходно сниженной когнитивной функцией – ОШ 2,3 (1,4–9,2 95% ДИ) ($p = 0,01$), а также с тремя и более ОК при ЛЭЭ – ОШ 3,2 (1,1–12,7 95% ДИ) ($p = 0,01$).

Заключение. Независимыми предикторами развития отрицательной послеоперационной динамики когнитивного статуса у больных ХТЭЛГ явились исходные нарушения когнитивной функции (< 20 баллов по данным шкалы MMSE), а также три и более ОК при ЛЭЭ.

Ключевые слова:	хроническая тромбоэмболическая легочная гипертензия, когнитивные нарушения
Конфликт интересов:	авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
Прозрачность финансовой деятельности:	данная работа была выполнена в рамках государственного задания Министерства здравоохранения Российской Федерации № 121031300225-8.
Соответствие принципам этики:	исследование проведено в соответствии со стандартами надлежащей клинической практики (Good Clinical Practice) и принципами Хельсинкской декларации. Протокол исследования одобрен этическим комитетом Центра.

Клинкова Ася Станиславовна, e-mail: Klinkovaas@ngs.ru.

Для цитирования:

Клинкова А.С., Каменская О.В., Логинова И.Ю., Поротникова С.С., Волкова И.И., Хабаров Д.В., Ломиворотов В.В., Ломиворотов В.Н., Чернявский А.М. Предикторы развития когнитивных нарушений у пациентов, перенесших легочную тромбэндартерэктомию. *Сибирский журнал клинической и экспериментальной медицины*. 2023;38(2):188–197. <https://doi.org/10.29001/2073-8552-2023-38-2-188-197>.

Predictors of the development of cognitive impairment in patients undergoing pulmonary thromboendarterectomy

Asya S. Klinkova¹, Oksana V. Kamenskaya¹, Irina Y. Loginova¹,
Svetlana S. Porotnikova¹, Irina I. Volkova¹, Dmitriy V. Habarov^{1, 2},
Vladimir V. Lomivorotov¹, Vladimir N. Lomivorotov¹, Alexander M. Chernyavskiy¹

¹ E. Meshalkin National Medical Research Center of the Ministry of Health of the Russian Federation, 15, Rechkunovskaya str., Novosibirsk, 630055, Russian Federation

² Research Institute of Clinical and Experimental Lymphology – Branch of Institute of Cytology and Genetics, Siberian Branch of Russian Academy of Sciences
2, Timakova str., Novosibirsk, 630060, Russian Federation

Abstract

Aim: To study the clinical and functional features, as well as intra- and postoperative indicators of patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension (CTEPH) with the development of negative dynamics of cognitive status in the early postoperative period and to identify pathophysiological factors associated with this disorder.

Material and Methods. The study included patients with CTEPH scheduled for pulmonary endarterectomy (PEA). The 1st group (38 people) consisted of patients with the development of negative dynamics of cognitive functions according to the MMSE scale in the early postoperative period, the 2nd group (91 people) – without negative dynamics of cognitive functions. Preoperative clinical, anamnestic data, intraoperative parameters, early postoperative complications and their relationship with the negative postoperative dynamics of cognitive status were analyzed.

Results. The average age of patients in the general group was 54.1 (44.3–68.1) years. The 1st group was characterized by older age ($p = 0.03$), a prevalence of patients with diabetes mellitus ($p = 0.02$), arterial hypertension ($p = 0.04$), atherosclerosis of the brachiocephalic arteries $\leq 50\%$ ($p = 0.04$) and higher level of Charlsson comorbidity index ($p = 0.002$) in comparison with the 2nd group. Intraoperative factors for the development of postoperative cognitive impairment were a longer circulatory arrest (CA) during PEA and a more pronounced decrease in cerebral oxygenation during CA. The 1st group of patients were characterized by a large number of complications, including pulmonary heart failure ($p = 0.02$), acute renal failure ($p < 0.001$) and atrial fibrillation ($p < 0.001$) in comparison with the 2nd group. The development of negative postoperative dynamics of cognitive status in CTEPH patients was associated with baseline reduced cognitive function – OR 2.3 (1.4–9.2 95% CI) ($p = 0.01$) and with the presence of three or more CA during PEA – OR 3.2 (1.1–12.7 95% CI) ($p = 0.01$).

Conclusion. Independent factors for the development of negative postoperative dynamics of cognitive status in patients with CTEPH were baseline impairment of cognitive function (< 20 points according to the MMSE scale), three or more CA during PEA, and the development of new-onset atrial fibrillation in the early postoperative period.

Keywords:

chronic thromboembolic pulmonary hypertension, cognitive impairment.

Conflict of interest:

the authors do not declare a conflict of interest.

Financial disclosure:

this work was carried out within the framework of the state task of the Ministry of Health of the Russian Federation No. 121031300225-8.

Adherence to ethical standards:

the study was conducted in accordance with the ethical standards of the Good Clinical Practice and with Helsinki declaration principles. The study protocol was approved by the Local Ethics Committee of the E. Meshalkin National Medical Research Center.

For citation:

Klinkova A.S., Kamenskaya O.V., Loginova I.Y., Porotnikova S.S., Volkova I.I., Habarov D.V., Lomivorotov V.V., Lomivorotov V.N., Chernyavskiy A.M. Predictors of the development of cognitive impairment in patients undergoing pulmonary thromboendarterectomy. *The Siberian Journal of Clinical and Experimental Medicine*. 2023;38(2):187–196. <https://doi.org/10.29001/2073-8552-2023-38-2-188-197>.

Введение

У больных хронической тромбоэмболической легочной гипертензией (ХТЭЛГ) операция легочной эндартерэктомии (ЛЭЭ) улучшает ранний и отдаленный прогноз пациента [1]. Классический вариант операции ЛЭЭ проводится в условиях глубокой гипотермии с остановкой кровообращения (ОК) не более 20 мин. Данный подход обеспечивает органопroteкцию во время ОК [2]. Задачи кардиоанестезиологии на современном этапе расширяются и включают в себя не только анестезиологическое обеспечение кардиохирургических вмешательств, но и более широкий спектр лечебных и профилактических мер, направленных на защиту внутренних органов от повреждающих факторов и снижение количества послеоперационных осложнений, в том числе послеоперационной когнитивной дисфункции [3].

Несмотря на внедрение различных методов защиты головного мозга при ЛЭЭ, снижающих частоту инсульта, остается проблемой развитие послеоперационных когнитивных нарушений, осложняющих течение раннего послеоперационного периода, ухудшающих качество жизни и удлиняющих период реабилитации [4]. По данным литературы, нет однозначных выводов в пользу определенного метода защиты головного мозга при ОК у больных ХТЭЛГ. Одни авторы отмечали достоверное снижение количества послеоперационных неврологических нарушений при использовании антеградной перфузии головного мозга во время ОК на фоне умеренной гипотермии в сравнении с глубокой гипотермической ОК и краниocereбральной гипотермией [5]. Другие авторы не выявили зависимости развития неврологических нарушений от метода защиты головного мозга при ЛЭЭ [6, 7].

Актуальность нарушений когнитивных функций у пациентов после кардиохирургического вмешательства обусловлена сохраняющейся высокой частотой церебральных осложнений, возрастным снижением способности противостоять операционному стрессу, недостаточностью комплексных практических рекомендаций по профилактике поражения головного мозга [8]. Для разработки индивидуального подхода к ведению больных ХТЭЛГ с целью профилактики послеоперационной когнитивной дисфункции необходимо изучить закономерности ее развития, учитывая дооперационные, интраоперационные и послеоперационные факторы.

Цель исследования: изучить клинико-функциональные особенности, а также интра- и послеоперационные показатели больных ХТЭЛГ с развитием отрицательной динамики когнитивного статуса в раннем послеоперационном периоде и выявить патофизиологические факторы, ассоциированные с данным нарушением.

Материал и методы

В данное ретроспективное исследование вошли 150 пациентов с ХТЭЛГ, поступивших на оперативное лечение в виде ЛЭЭ за период с марта 2016 по сентябрь 2021 г. Средний возраст больных составил 54,1 (44,3–68,1) года. Исследование проведено в соответствии со стандартами надлежащей клинической практики (Good Clinical Practice) и принципами Хельсинкской декларации. Протокол исследования был одобрен этическим комитетом Центра. Критерии включения: 1) пациенты с ХТЭЛГ, которым была выполнена плановая ЛЭЭ; 2) возраст > 18 лет.

Критерии исключения: 1) экстренное хирургическое вмешательство; 2) больные ишемической болезнью сердца, которым требуется оперативное лечение; 3) пациенты с зарегистрированным инсультом давностью менее 6 мес.

Блок-схема отбора пациентов в исследование представлена ниже на рисунке 1.

Диагноз ХТЭЛГ с оценкой объема поражения легочного русла был верифицирован по данным ангиопульмонографии с катетеризацией правых отделов сердца.

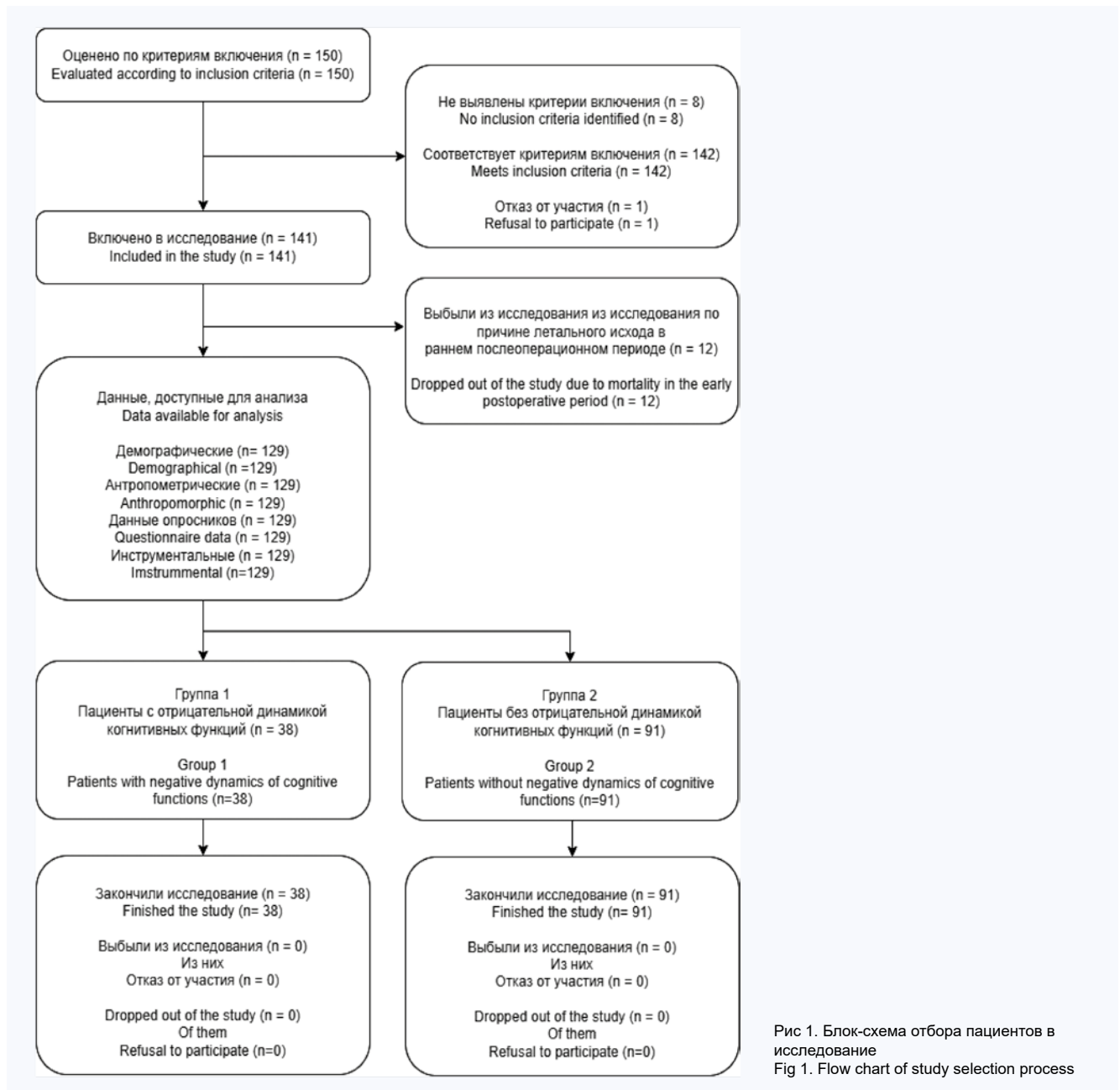
Хирургическое лечение проводилось в условиях искусственного кровообращения (ИК). Объемная скорость перфузии поддерживалась на уровне 2,5 л/мин/м². ЛЭЭ выполнялась в условиях ОК с перфузионным охлаждением организма до 18 °С и краниocereбральной гипотермией. Снижение температуры тела достигалось с помощью температурного градиента 7–8 °С. Поддержание газового состава крови во время охлаждения проводилось по методике α -stat. После завершения ЛЭЭ из правой легочной артерии начинался этап реперфузии продолжительностью около 50% времени ОК, затем осуществлялась ЛЭЭ из левой легочной артерии. После ЛЭЭ пациент медленно согревался в условиях ИК до достижения температуры носоглотки 36 °С.

Интраоперационно всем пациентам была произведена оценка кислородного обеспечения головного мозга с использованием билатеральной транскраниальной спектроскопии (церебральный оксиметр INVOS 5100 (Somanetics, USA)). Определяли уровень церебральной оксигенации (rSO₂, %) правого и левого полушарий. Вычислялась степень снижения rSO₂ по правому и левому полушариям при ЛЭЭ относительно предшествующих показателей на этапе ИК.

До операции и в ранний послеоперационный период (перед выпиской из клиники) у больных ХТЭЛГ проводилась оценка когнитивного статуса. Применялся мини-тест психического состояния здоровья (Mini-Mental State Examination, MMSE) – 30-балльная анкета, используемая для оценки когнитивных функций [9]. При наличии клинических симптомов острого нарушения церебрального кровообращения проводились магнитно-резонансная томография и электроэнцефалография. С целью дифференциальной диагностики с послеоперационным делирием использовались шкалы возбуждения-седации Ричмонда (Richmond Agitation-Sedation Scale, RASS score) [10] и CAM-ICU (Confusion Assessment Method-Intensive Care Unit) [11].

Ретроспективно все пациенты с ХТЭЛГ были разделены на две группы: 1-я группа (38 человек) – с развитием отрицательной динамики когнитивных функций (снижение количества баллов по шкале MMSE, соответствующих более тяжелой степени когнитивных нарушений в сравнении с дооперационными показателями) в раннем послеоперационном периоде, 2-я группа (91 человек) – без отрицательной динамики когнитивных функций.

Статистический анализ результатов проведен с использованием статистического пакета программ STATISTICA 6.1 (USA). Количественные показатели описывались медианой (*Me*) и межквартильным интервалом (*Q1*; *Q3*), категориальные показатели представлены абсолютными (*n*) и относительными (в %) частотами. Для сравнения количественных показателей в независимых 1-й и 2-й группах использовался *U*-критерий Манна – Уитни.



Для сравнения категориальных показателей в этих группах использовался χ^2 -критерий Пирсона с поправкой Йейтса или точный критерий Фишера. Для выявления предикторов развития отрицательной динамики когнитивных функций в раннем послеоперационном периоде были построены модели логистической регрессии. Для каждой потенциальной детерминанты вычислялось отношение шансов (ОШ) и его 95% доверительный интервал (95% ДИ ОШ). В качестве порогового уровня значимости при проверке гипотез принимали значение $p = 0,05$.

Результаты

В таблице 1 отражена исходная клиничко-функциональная характеристика больных ХТЭЛГ обеих групп.

Исходно 1-я группа больных ХТЭЛГ с ухудшением когнитивных функций в раннем послеоперационном периоде отличалась от 2-й группы более старшим возрастом,

большой долей пациентов с сопутствующим сахарным диабетом (СД) 2-го типа, артериальной гипертензией (АГ), атеросклеротическим поражением брахиоцефальных артерий $\leq 50\%$ и более высоким индексом коморбидности Чарльсона.

В таблице 2 представлены интра- и послеоперационные показатели, а также осложнения у больных ХТЭЛГ обеих групп. Интраоперационные данные 1-й группы больных ХТЭЛГ характеризуются более продолжительной ОК в сравнении со 2-й группой. При этом в 1-й группе отмечено большее количество пациентов, которым выполнялись трехкратная ОК при ЛЭЭ, в то время как во 2-й группе больных преобладали две ОК. В 1-й группе также выявлена большая степень снижения уровня rSO_2 по правому полушарию головного мозга при ОК относительно предшествующих показателей rSO_2 во время ИК.

Таблица 1. Клинико-функциональная характеристика больных хронической тромбоэмболической легочной гипертензией с развитием отрицательной динамики когнитивного статуса в раннем послеоперационном периоде (1-я группа) и без отрицательной динамики когнитивных функций (2-я группа)

Table 1. Clinical and functional characteristics of patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension with negative dynamics of cognitive status in the early postoperative period (group 1) and without negative dynamics of cognitive functions (group 2)

Показатели Parameters		1-я группа, n = 38 1st group, n = 38	2-я группа, n = 91 2nd group, n = 91	p
Возраст Age		56,5 (50,0; 66,5)	50,1 (40,0; 59,5)	0,03
Мужчины, n (%) Men, n (%)		27 (71,1)	59 (64,8)	0,63
Функциональный класс хронической сердечной недостаточности по NYHA, n (%) Functional class of chronic heart failure, n (%) (NYHA)	II	6 (15,8)	26 (28,6)	0,19
	III	28 (73,7)	61 (67,0)	0,59
	IV	1 (2,6)	1 (1,1)	0,89
Ожирение, n (%) Obesity, n (%)		12 (31,6)	26 (28,6)	0,89
Сахарный диабет 2-го типа, n (%) Type 2 diabetes mellitus, n (%)		7 (18,4)	4 (4,4)	0,02
Ишемическая болезнь сердца, n (%) Coronary artery disease, n (%)		6 (15,8)	13 (14,3)	0,95
Инфаркт миокарда в анамнезе, n (%) History of myocardial infarction, n (%)		1 (2,6)	8 (8,8)	0,38
Артериальная гипертензия, n (%) Arterial hypertension, n (%)		18 (47,4)	26 (28,6)	0,04
Атеросклероз брахиоцефальных артерий ≤ 50%, n (%) Atherosclerosis of brachiocephalic arteries ≤ 50%, n (%)		11 (28,9)	11 (12,1)	0,04
Атеросклероз брахиоцефальных артерий > 50%, n (%) Atherosclerosis of brachiocephalic arteries > 50%, n (%)		0	2 (2,2)	0,89
Хроническая обструктивная болезнь легких, n (%) Chronic obstructive pulmonary disease, n (%)		6 (15,8)	13 (14,3)	0,95
Хроническая болезнь почек, n (%) Chronic kidney disease, n (%)		9 (23,7)	10 (11,0)	0,11
Фибрилляция предсердий, n (%) Atrial fibrillation, n (%)		6 (15,8)	13 (14,3)	0,95
Среднее давление в легочной артерии, мм рт. ст., (Me, 25–75%) Mean pulmonary arterial pressure, (mm Hg), (Me, 25–75%)		49,3 (41,4; 59,5)	47,0 (39,2; 56,8)	0,62
Сопrotивление сосудов малого круга кровообращения, дин*с*см-5, (Me, 25–75%) Pulmonary vascular resistance, dyn*s*cm-5, (Me, 25–75%)		830,2 (489,6; 1132)	882,9 (561,3; 1064)	0,57
Фракционное изменение площади правого желудочка (%), (Me, 25–75%) Right ventricular ejection fraction (%), (Me, 25–75%)		29,5 (25,4; 36,2)	29,9 (24,8; 35,1)	0,73
Фракция выброса левого желудочка (%), (Me, 25–75%) Left ventricular ejection fraction (%), (Me, 25–75%)		64,7 (59,8; 69,9)	65,4 (60,3; 70,8)	0,67
Скорректированный по возрасту индекс коморбидности Чарльсона (баллы), (Me, 25–75%) Age-adjusted Charlson Comorbidity Index (scores), (Me, 25–75%)		4,5 (4,0; 5,5)	3,0 (2,0; 4,0)	0,002

Таблица 2. Интра-, послеоперационные показатели и осложнения у больных хронической тромбоэмболической легочной гипертензией с развитием отрицательной динамики когнитивного статуса в раннем послеоперационном периоде (1-я группа) и без отрицательной динамики когнитивных функций (2-я группа)

Table 2. Intra-, postoperative parameters and complications in patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension with the development of negative dynamics of cognitive status in the early postoperative period (group 1) and without negative dynamics of cognitive functions (group 2)

Показатели Parameters		1-я группа, n = 38 1st group, n = 38	2-я группа, n = 91 2nd group, n = 91	p
Интраоперационные данные Intraoperative data				
Время искусственного кровообращения, мин Cardiopulmonary bypass time, min		252,0 (230,0; 296,0)	250,5 (226,5; 273,7)	0,45
Время окклюзии аорты, мин Aortic occlusion time, min		118,5 (103,0; 140,0)	110,0 (98,2; 128,0)	0,07
Время остановки кровообращения, мин Circulatory arrest time, min		43,0 (34,0; 53,0)	37,0 (29,5; 41,0)	0,008
rSO ₂ левого полушария во время искусственного кровообращения rSO ₂ of the left hemisphere during cardiopulmonary bypass		74,0 (73,0; 85,0)	77,5 (70,0; 86,0)	0,79
rSO ₂ правого полушария во время искусственного кровообращения rSO ₂ of the right hemisphere during cardiopulmonary bypass		79,0 (69,0; 90,0)	72,5 (65,0; 87,0)	0,51
Минимальное значение rSO ₂ по левому полушарию на этапе остановки кровообращения The minimum value of rSO ₂ in the left hemisphere during circulatory arrest		46,0 (42,0; 50,0)	50,5 (46,0; 51,0)	0,35
Минимальное значение rSO ₂ по правому полушарию на этапе остановки кровообращения The minimum value of rSO ₂ in the right hemisphere during circulatory arrest		43,0 (36,0; 46,0)	46,0 (42,0; 58,0)	0,29

Окончание табл. 2
End of table 2

Показатели Parameters	1-я группа, n = 38 1st group, n = 38	2-я группа, n = 91 2nd group, n = 91	p
Степень снижения rSO ₂ по левому полушарию на этапе остановки кровообращения The degree of rSO ₂ reduction in the left hemisphere during circulatory arrest	38,5 (31,0; 41,5)	30,8 (27,4; 37,0)	0,15
Степень снижения rSO ₂ по правому полушарию на этапе остановки кровообращения The degree of rSO ₂ reduction in the right hemisphere during circulatory arrest	46,0 (37,3; 49,5)	34,0 (31,5; 38,0)	0,03
Две остановки кровообращения при ЛЭЭ, n (%) Two circulatory arrests during PEA, n (%)	26 (68,4)	79 (86,8)	0,01
Три и более остановки кровообращения при ЛЭЭ, n (%) Three or more circulatory arrests during PEA, n (%)	12 (31,6)	12 (13,2)	0,01
Послеоперационные показатели и осложнения Postoperative parameters and complications			
Острое нарушение мозгового кровообращения, n (%) Acute cerebrovascular accident, n (%)	1 (2,6)	0	0,65
Делирий, n (%) Delirium, n (%)	1 (2,6)	0	0,65
Сердечная недостаточность, n (%) Heart failure, n (%)	11 (28,9)	21 (23,1)	0,63
Легочно-сердечная недостаточность, n (%) Pulmonary heart failure, n (%)	11 (28,9)	10 (11,0)	0,02
Острая почечная недостаточность, n (%) Acute renal failure, n (%)	15 (39,5)	11 (12,1)	< 0,001
Впервые выявленная фибрилляция предсердий, n (%) New-onset atrial fibrillation, n (%)	17 (44,7)	7 (7,7)	< 0,001
Анемия средней степени тяжести, n (%) Moderate anemia, n (%)	10 (26,3)	11 (12,1)	0,04
Синдром полиорганной недостаточности, n (%) Multiple organ failure syndrome, n (%)	9 (23,7)	9 (9,9)	0,07
Искусственная вентиляция легких > 24 ч, n (%) Prolonged ventilation > 24 h, n (%)	24 (63,2)	21 (23,1)	< 0,001
Время госпитального периода после операции (дни), (Me, 25–75%) Length of hospital stay after surgery (days), (Me, 25–75%)	28,1 (20,0; 34,7)	17,5 (12,0; 21,3)	< 0,001

Примечание: rSO₂ – церебральная оксигенация, ЛЭЭ – легочная эндартерэктомия.Note: rSO₂ – cerebral oxygenation, PEA – pulmonary endarterectomy.

В раннем послеоперационном периоде 1-я группа больных ХТЭЛГ отличалась большим количеством пациентов с развитием легочно-сердечной недостаточности, острой почечной недостаточности, впервые выявленной фибрилляцией предсердий (ФП) и анемией средней степени тяжести в сравнении со 2-й группой. Более тяжелый послеоперационный период в 1-й группе больных сопровождался большей долей пациентов с продленной искусственной вентиляцией легких и более длительной госпитализацией по сравнению со 2-й группой.

Госпитальная летальность в общей группе больных ХТЭЛГ составила 12 человек. 5 летальных исходов в результате развития полиорганной недостаточности было зарегистрировано на 6–12-е сут после ЛЭЭ. 4 летальных исхода по причине легочно-сердечной недостаточности – на 12–15-е сут, 3 летальных случая в результате развития сердечной недостаточности – на 11–13-е сут после ЛЭЭ.

Анализ дооперационного когнитивного статуса пациентов с ХТЭЛГ в общей группе показал сниженный суммарный балл по шкале MMSE – 24,2 (18,5; 27,1), что соответствовало деменции легкой степени выраженности [12]. В раннем послеоперационном периоде у 38 больных ХТЭЛГ была выявлена отрицательная динамика когнитивных функций, согласно шкале MMSE – с 24,0 (19,8; 26,2) до 20,1 (17,5; 22,1) (p = 0,04). У остальных пациентов (91 человек) не наблюдалось снижения когнитивных функций: показатели шкалы MMSE в динамике составили 23,9 (19,4; 25,3) и 24,9 (22,3; 26,7) (p = 0,38).

С целью выявления факторов, ассоциированных с развитием отрицательной динамики когнитивных функций в ранний период после ЛЭЭ, был проведен одно- и многофакторный логистический регрессионный анализ.

В таблице 3 представлены результаты логистического регрессионного анализа различных детерминант, ассоциированных с развитием отрицательной динамики когнитивных функций у больных ХТЭЛГ в ранний послеоперационный период. В качестве одной из потенциальных детерминант был взят дооперационный суммарный балл по шкале MMSE менее 20, являющийся показателем деменции умеренной степени выраженности и характеризующий клинически значимые более глубокие когнитивные расстройства [12].

По данным однофакторного регрессионного анализа, развитие отрицательной динамики когнитивных способностей в раннем послеоперационном периоде у больных ХТЭЛГ связано с более старшим возрастом, с различными сопутствующими сердечно-сосудистыми заболеваниями, тяжестью коморбидности, с исходно низкими когнитивными функциями по данным шкалы MMSE, интраоперационными условиями и осложнениями в раннем послеоперационном периоде.

Результаты многофакторного анализа показали, что развитие послеоперационной отрицательной динамики когнитивного статуса у больных ХТЭЛГ ассоциировано с низкой дооперационной когнитивной функцией (< 20 баллов по данным шкалы MMSE), а также с тремя и более ОК при ЛЭЭ.

Таблица 3. Факторы, ассоциированные с развитием отрицательной динамики когнитивных функций в раннем послеоперационном периоде у больных хронической тромбоэмболической легочной гипертензией

Table 3. Factors associated with the development of negative dynamics of cognitive functions in the early postoperative period in patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension

Предикторы Predictors	ОШ OR	95% ДИ ОШ 95% CI OR	p
Однофакторный анализ Univariate analysis			
Возраст Age	1,2	(0,9; 1,3)	0,19
Мужской пол Male	1,1	(0,4; 2,7)	0,68
Женский пол Female	1,0	(0,5; 3,1)	0,75
Сахарный диабет 2-го типа Type 2 diabetes mellitus	5,3	(1,4; 15,3)	0,01
Артериальная гипертензия Arterial hypertension	2,7	(1,01; 5,4)	0,04
Атеросклероз брахиоцефальных артерий ≤ 50% Atherosclerosis of brachiocephalic arteries ≤ 50%	3,3	(1,2; 8,7)	0,01
Скорректированный по возрасту индекс коморбидности Чарльсона Age-adjusted Charlson Comorbidity Index	1,3	(1,1; 4,8)	0,02
Время остановки кровообращения, мин Circulatory arrest time, min	1,05	(1,01; 1,2)	0,009
Три и более остановки кровообращения при ЛЭЭ Three or more circulatory arrests during PEA	5,0	(1,6; 9,4)	0,002
Степень снижения rSO ₂ по правому полушарию на этапе остановки кровообращения The degree of rSO ₂ reduction in the right hemisphere during circulatory arrest	1,07	(1,03; 2,1)	0,02
Легочно-сердечная недостаточность в послеоперационном периоде Pulmonary heart failure in the postoperative period	1,03	(1,01; 3,4)	0,01
Острая почечная недостаточность в послеоперационном периоде Acute renal failure in the postoperative period	7,2	(3,6; 9,8)	0,002
Анемия средней степени тяжести в послеоперационном периоде Moderate anemia in the postoperative period	1,9	(0,9; 7,2)	0,12
Искусственная вентиляция легких >24 ч Prolonged ventilation >24 h	3,9	(1,3; 12,5)	0,001
Время госпитального периода после операции, дни Length of hospital stay after surgery, days	1,5	(1,2; 1,8)	< 0,001
Дооперационный показатель шкалы MMSE < 20 баллов Preoperative MMSE score < 20 points	4,8	(2,3; 6,4)	< 0,001
Многофакторный анализ Multivariate analysis			
Три и более остановки кровообращения при ЛЭЭ Three or more circulatory arrests during PEA	3,2	(1,1; 12,7)	0,01
Дооперационный показатель шкалы MMSE < 20 баллов Preoperative MMSE score < 20 points	2,3	(1,4; 9,2)	0,01

Примечание: rSO₂ – церебральная оксигенация, ЛЭЭ – легочная эндартерэктомия, ДИ – доверительный интервал, ОШ – отношение шансов.

Note: rSO₂ – cerebral oxygenation, PEA – pulmonary endarterectomy, CI – confidence interval, OR – odds ratio.

Обсуждение

Несмотря на достижения в хирургии ХТЭЛГ и анестезиологии, частота интраоперационного повреждения структур головного мозга, способствующих развитию когнитивных нарушений, остается высокой [13]. Исходная хроническая гипоксия у больных ХТЭЛГ в силу патофизиологических особенностей заболевания, а также интраоперационная ишемия головного мозга во время ОК являются одними из причин послеоперационных когнитивных дисфункций [14]. При этом другие возможные факторы, способные повлиять на развитие преходящих неврологических нарушений, остаются малоизученными. Актуальность данной проблемы объясняется влиянием когнитивного дефицита на течение послеоперационного периода и качество жизни больных ХТЭЛГ [15].

В настоящем исследовании были изучены клинико-функциональные особенности, интра- и послеоперационные показатели больных ХТЭЛГ с развитием отрицательной динамики когнитивных способностей в раннем послеоперационном периоде. Проведена сравнительная оценка данной группы больных с группой пациентов без отрицательной динамики когнитивного статуса, а также выявлены факторы, ассоциированные с данными послеоперационными нарушениями.

Как показало наше исследование, исходный профиль больных ХТЭЛГ с наличием отрицательной динамики когнитивного статуса, составивших 29,5% от общего количества, имеет ряд особенностей в отличие от пациентов без данных изменений. Так, больные ХТЭЛГ с отрицательной динамикой когнитивных функций характеризуются более старшим возрастом и, соответственно, более высокой

коморбидностью за счет сопутствующих сердечно-сосудистых заболеваний (СД 2-го типа, АГ, атеросклеротическое поражение брахиоцефальных артерий). Возрастной фактор, а также сопутствующая сердечно-сосудистая патология у кардиохирургических больных снижают резервные возможности организма. Это приводит к нарушению адаптационно-регуляторных механизмов сосудов головного мозга, снижению его нейропластичности и увеличивает риск послеоперационных когнитивных нарушений [8], что подтверждается данными нашего исследования.

Хроническое кислородное голодание головного мозга на фоне ХТЭЛГ ведет к нарушениям высшей нервной деятельности, включая когнитивные способности [16]. В текущем исследовании наблюдалось исходное снижение когнитивных функций в обеих группах больных в виде деменции легкой степени по данным шкалы MMSE.

Несмотря на сниженный метаболизм нейронов головного мозга при глубокой гипотермии, техническая специфика ЛЭЭ с неоднократной ОК, значительным снижением перфузионного давления и объемной скорости церебрального кровотока с последующей реперфузией может привести к срыву работы ауторегуляции мозгового кровообращения и активации механизмов гипоксии [4]. В условиях ишемии и последующей реперфузии активность глиальных клеток обращается против собственных клеток центральной нервной системы. Транзиторное повреждение гематоэнцефалического барьера проходит в два этапа: 1) первичный этап – в первые 2–3 ч; 2) реперфузионное повреждение – спустя 2–48 ч.

Подобное повреждение стимулируется провоспалительными цитокинами и молекулами адгезии. Все перечисленное приводит к значимому нарушению взаимоотношений между астроцитами и микроваскулярным внеклеточным матриксом, что нарушает метаболизм нейронов [17]. Вышеизложенное согласуется с результатами нашего исследования, где в группе больных ХТЭЛГ с послеоперационной отрицательной динамикой когнитивного статуса отмечена большая доля пациентов с тремя и более ОК во время ЛЭЭ, более длительным временем ОК и большей степенью снижения rSO_2 во время ОК в сравнении группой без отрицательной динамики когнитивных способностей.

Когнитивная дисфункция после кардиохирургических вмешательств в условиях ИК коррелирует с осложненным послеоперационным течением: сердечной недостаточностью, ФП, полиорганной недостаточностью и т. д., что удлиняет госпитализацию и восстановительный период [8]. В нашем исследовании группа больных ХТЭЛГ с развитием послеоперационной отрицательной динамики когнитивного статуса в сравнении с пациентами без данных изменений также отличалась большим количеством других сопутствующих осложнений, включая легочно-сердечную недостаточность, острую почечную недостаточность, ФП и анемию, что способствовало увеличению длительности искусственной вентиляции легких и госпитализации.

По данным многофакторного регрессионного анализа, развитие отрицательной динамики когнитивного статуса после оперативного лечения у больных ХТЭЛГ было ассоциировано с низкой дооперационной когнитивной функцией (< 20 баллов по данным шкалы MMSE), а также с более длительной ОК при ЛЭЭ.

ХТЭЛГ способствуют развитию церебральной гипоксии [14], что негативно отражается на когнитивном статусе больных, согласно нашему исследованию. По данным

литературы, у пациентов с дооперационным ослаблением когнитивной продуктивности может усугубляться выраженность послеоперационных когнитивных расстройств [18], что подтверждается результатами нашего исследования.

Несмотря на гипотермическую органопротекцию, длительное ИК, а также неоднократные ОК с реперфузией у больных ХТЭЛГ запускают каскад множественных негативных факторов, приводящих к нарушению ауторегуляции церебрального кровообращения и активации механизмов гипоксии [4]. Так, по данным нашего исследования, усугубление когнитивных расстройств в ранний послеоперационный период у больных ХТЭЛГ было ассоциировано с выполнением трех и более ОК при ЛЭЭ. Как правило, это пациенты с обширным тромбозом ветвей легочной артерии, что требует больших технических и временных затрат.

Результаты нашего исследования показали значимость оценки динамики когнитивного статуса у больных ХТЭЛГ после оперативного лечения для своевременной профилактики данных нарушений. Многофакторность патологических воздействий, приводящих к усугублению когнитивных расстройств в послеоперационном периоде у больных ХТЭЛГ, требует разработки алгоритма одномоментного воздействия на разные звенья патофизиологических процессов (дооперационные, интра- и послеоперационные), что позволит усилить профилактический и лечебный эффекты. Целесообразно использование в рутинной практике клинических шкал для оценки когнитивных функций.

Ограничения исследования. Данное исследование является ретроспективным. Для более детального изучения выявленных предикторов когнитивных расстройств в послеоперационном периоде необходим дальнейший набор материала.

Заключение

У больных ХТЭЛГ частота развития отрицательной динамики когнитивного статуса в раннем послеоперационном периоде составила 29,5%.

Больные ХТЭЛГ с развитием отрицательной послеоперационной динамики когнитивных функций характеризуются более старшим возрастом, большим количеством сопутствующих сердечно-сосудистых заболеваний (СД, АГ, атеросклеротическим поражением брахиоцефальных артерий $\leq 50\%$) и более высоким индексом коморбидности Чарльсона в сравнении с пациентами без отрицательной динамики когнитивных способностей.

Интраоперационными факторами развития отрицательной динамики когнитивного статуса в раннем послеоперационном периоде у пациентов с ХТЭЛГ явились более длительная ОК во время ЛЭЭ и более выраженная церебральная десатурация во время ОК.

Больные ХТЭЛГ с развитием отрицательной послеоперационной динамики когнитивных функций отличаются от пациентов без изменений когнитивного статуса большим количеством осложнений в раннем послеоперационном периоде, включая легочно-сердечную недостаточность, острую почечную недостаточность, ФП и анемию, что способствует увеличению длительности искусственной вентиляции легких и госпитализации.

Независимыми факторами развития отрицательной динамики когнитивного статуса после оперативного лечения у больных ХТЭЛГ явились исходные нарушения когнитивных функций (< 20 баллов по данным шкалы MMSE), а также увеличение длительности ОК при ЛЭЭ.

Литература / References

1. Wilkens H., Konstantinides S., Lang I.M., Bunck A.C., Gerges M., Gerhardt F. et al. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension (CTEPH): Updated Recommendations from the Cologne Consensus Conference 2018. *Int. J. Cardiol.* 2018;272S:69–78. DOI: 10.1016/j.ijcard.2018.08.079.
2. Чазова И.Е., Карабашева М.Б., Данилов Н.М., Матчин Ю.Г. Хроническая тромбоэмболическая легочная гипертензия: современный взгляд на проблему. *Кардиологический вестник.* 2019;14(2):14–23. [Chazova I.E., Karabasheva M.B., Danilov N.M., Matchin Yu.G. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension: modern view on the problem. *Russian Cardiology Bulletin.* 2019;14(2):14–23. (In Russ.). DOI: 10.17116/Cardiobulletin20191402114.
3. Ивкин А.А., Григорьев Е.В., Шукевич Д.Л. Роль искусственного кровообращения в развитии послеоперационной когнитивной дисфункции. *Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия.* 2021;14(2):168–174. [Ivkin A.A., Grigoriyev E.V., Shukevich D.L. Influence of cardiopulmonary bypass on postoperative cognitive dysfunction. *Kardiologiya i Serdechno-Sosudistaya Khirurgiya.* 2021;14(2):168–174. (In Russ.). DOI: 10.17116/kardio202114021168.
4. Цыренов Д.Д., Акчурин Р.С., Мершин К.В., Табакьян Е.А., Власова Э.Е., Газизов В.В. и др. Кардиологические аспекты периоперационного ведения больных хронической тромбоэмболической легочной гипертензией при тромбэндартерэктомии из ветвей легочной артерии. *Евразийский кардиологический журнал.* 2021;1(1):94–104. [Tsyrenov D.D., Akchurin R.S., Mershin K.V., Tabakyan E.A., Vlasova E.E., Gazizov V.V. et al. Cardiological aspects of the perioperative management of patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension for pulmonary thromboendarterectomy. *Eurasian heart journal.* 2021;1(1):94–104. (In Russ.). DOI: 10.38109/2225-1685-2021-1-94-1044.
5. Kynta R.L., Rawat S., Mandal M., Saikia M.K. Pulmonary thromboendarterectomy without circulatory arrest. *Braz. J. Cardiovasc. Surg.* 2022;37(3):394–400. DOI: 10.21470/1678-9741-2020-0534.
6. Vuylsteke A., Sharples L., Charman G., Kneeshaw J., Tsui S., Dunning J. et al. Circulatory arrest versus cerebral perfusion during pulmonary endarterectomy surgery (PEACOG): a randomised controlled trial. *Lancet.* 2011;378(9800):1379–1387. DOI: 10.1016/S0140-6736(11)61144-6.
7. Газизов В.В., Мершин К.В., Табакьян Е.А., Цыренов Д.Д., Акчурин Р.С. Операция легочной тромбэндартерэктомии у больных с хронической тромбоэмболической легочной гипертензией с использованием двух температурных режимов. *Клин. и эксперимент. хир. Журн. им. акад. Б.В. Петровского.* 2019;7(4):42–49. [Gazizov V.V., Mershin K.V., Tabakyan E.A., Tsyrenov D.D., Akchurin R.S. Pulmonary thromboendarterectomy with two temperature regimens in patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Clin. Experiment. Surg. Petrovsky J.* 2019;7(4):42–49. (In Russ.). DOI: 10.24411/2308-1198-2019-14005.
8. Ляшенко Е.А., Иванова Л.Г., Чимагомедова А.Ш. Послеоперационная когнитивная дисфункция. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. Спецвыпуски.* 2020;120(10–2):39–45. [Lyashenko E.A., Ivanova L.G., Chimagomedova A.Sh. Postoperative cognitive disorder. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry.* 2020;120(10–2):39–45. (In Russ.). DOI: 10.17116/jnev-ro202012010239.
9. Folstein M.F., Folstein S.E., McHugh P.R. "Mini-mental state". A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *J. Psychiatr. Res.* 1975;12(3):189–198.
10. Sessler C.N., Gosnell M.S., Grap M.J., Brophy G.M., O'Neal P.V. et al. The Richmond Agitation-Sedation Scale: validity and reliability in adult intensive care unit patients. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2002;166(10):1338–1344. DOI: 10.1164/rccm.2107138.
11. Ely E.W., Margolin R., Francis J., May L., Truman B., Dittus R. et al. Evaluation of delirium in critically ill patients: validation of the Confusion Assessment Method for the Intensive Care Unit (CAM-ICU). *Crit. Care Med.* 2001;29(7):1370–1379. DOI: 10.1097/00003246-200107000-00012.
12. Когнитивные расстройства у лиц пожилого и старческого возраста. Клинические рекомендации, 2020. [Cognitive disorders in the elderly and senile age. Clinical recommendations, 2020. (In Russ.). URL: https://rgnkc.ru/images/metod_materials/KR_KR.pdf (20.04.2023).
13. Korsholm K., Andersen A., Mellekjær S., Nielsen D.V., Klaborg K.E., Ilkjær L.B. et al. Results from more than 20 years of surgical pulmonary endarterectomy for chronic thromboembolic pulmonary hypertension in Denmark. *European Journal of Cardio-Thoracic Surgery.* 2017;52(4):704–709. DOI: 10.1093/ejcts/ezx182.
14. Minatsuki S., Maki H., Hatano M., Komuro I. An analysis of mechanism of hypoxia in chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *The Journal of Heart and Lung Transplantation.* 2016;35(4):S355. DOI: 10.1016/j.healun.2016.01.1020.
15. Kamenskaya O., Klinkova A., Loginova I., Chernyavskiy A., Lomivorotov V.V., Karaskov A. Factors affecting the quality of life before and after surgery in patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Qual. Life Res.* 2018;27(3):747–754. DOI: 10.1007/s11136-017-1712-4.
16. Brownlee N.N.M., Wilson F.C., Curran D.B., Lyttle N., McCann J.P. Neurocognitive outcomes in adults following cerebral hypoxia: A systematic literature review. *NeuroRehabilitation.* 2020;47(2):83–97. DOI: 10.3233/NRE-203135.
17. Григорьев Е.В., Шукевич Д.Л., Плотников Г.П., Хуторная М.В., Цепкина А., Радивилко А.С. Нейровоспаление в критических состояниях: механизмы и протективная роль гипотермии. *Фундаментальная и клиническая медицина.* 2016;1(3):88–96. [Grigoriyev E.V., Shukevich D.L., Plotnikov G.P., Khutorная M.V., Tsepokina A.V., Radivilko A.S. Neuroinflammation in critical care: mechanisms and protective role of hypothermia. *Fundamental and Clinical Medicine.* 2016;1(3):88–96. (In Russ.).
18. Овезов А.М., Пантелеева М.В., Князев А.В., Луговой А.В., Брагина С.В. Когнитивная дисфункция и общая анестезия: от патогенеза к профилактике и коррекции. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика.* 2016;8(3):101–105. [Ovezov A.M., Panteleeva M.V., Knyazev A.V., Lugovoj A.V., Bragina S.V. Cognitive dysfunction and general anesthesia: from pathogenesis to prevention and correction. *Neurology, neuropsychiatry, psychosomatics.* 2016;8(3):101–105. (In Russ.). DOI: 10.14412/2074-2711-2016-3-101-105.

Информация о вкладе авторов

Каменская О.В., Ломиворотов В.В. разработали концепцию и протокол данного исследования.
Поротникова С.С. организовала сбор данных и сформировала базу данных.
Логина И.Ю. провела обработку базы данных и оценила предварительные результаты.
Клинова А.С. проанализировала полученные данные и написала первую версию рукописи.
Логина И.Ю., Ломиворотов В.В., Волкова И.И., Чернявский А.М. внесли существенный вклад в доработку исходного варианта рукописи.
Все авторы проверили и одобрили окончательный вариант рукописи.

Сведения об авторах

Клинова Ася Станиславовна, канд. мед. наук, научный сотрудник, лаборатории клинической физиологии, научно-исследовательский отдел анестезиологии и реаниматологии, Национальный медицинский исслед-

Information on author contributions

Kamenskaya O.V. and Lomivorotov V.V. developed the concept and protocol of this study.
Porotnikova S.S. organized data collection and created a database.
Loginova I.Yu. processed the database and evaluated the preliminary results.
Klinkova A.S. analyzed the data and wrote the first version of the manuscript.
Loginov I.Yu., Lomivorotov V.N., Volkov I.I. and Chernyavsky A.M. made a significant contribution to the revision of the original version of the manuscript.
All authors reviewed and approved the final manuscript.

Information about the authors

Asya S. Klinkova, Cand. Sci. (Med.), Research Scientist, Laboratory of Clinical Physiology, Research Department of Anesthesiology and Critical Care Medicine, E. Meshalkin National Medical Research Center of the

довательский центр имени академика Е.Н. Мешалкина Министерства здравоохранения Российской Федерации. ORCID 0000-0003-2845-930X.
E-mail: klinkovaas@ngs.ru.

Каменская Оксана Васильевна, д-р мед. наук, заведующий лабораторией клинической физиологии, научно-исследовательский отдел анестезиологии и реаниматологии, Национальный медицинский исследовательский центр имени академика Е.Н. Мешалкина Министерства здравоохранения Российской Федерации. ORCID 0000-0001-8488-0858.
E-mail: o_kamenskaya@meshalkin.ru.

Логинова Ирина Юрьевна, канд. биол. наук, старший научный сотрудник, лаборатория клинической физиологии, научно-исследовательский отдел анестезиологии и реаниматологии, Национальный медицинский исследовательский центр имени академика Е.Н. Мешалкина Министерства здравоохранения Российской Федерации. ORCID 0000-0002-3219-0107.
E-mail: i_loginova@meshalkin.ru.

Поротникова Светлана Сергеевна, младший научный сотрудник, лаборатория клинической физиологии, научно-исследовательский отдел анестезиологии и реаниматологии, Национальный медицинский исследовательский центр имени академика Е.Н. Мешалкина Министерства здравоохранения Российской Федерации. ORCID 0000-0002-0061-2205.
E-mail: porotnikova_s@meshalkin.ru.

Волкова Ирина Ивановна, канд. мед. наук, врач функциональной диагностики, заведующий отделением ультразвуковой и функциональной диагностики, Национальный медицинский исследовательский центр имени академика Е.Н. Мешалкина Министерства здравоохранения Российской Федерации. ORCID 0000-0001-6575-9008.
E-mail: i_volkova@meshalkin.ru.

Хабаров Дмитрий Владимирович, д-р мед. наук, старший научный сотрудник, научно-исследовательский отдел анестезиологии и реаниматологии, Национальный медицинский исследовательский центр имени академика Е.Н. Мешалкина Министерства здравоохранения Российской Федерации; ведущий научный сотрудник лаборатории оперативной хирургии и лимфодетоксикации, заведующий отделением анестезиологии и реанимации, Научно-исследовательский институт клинической и экспериментальной лимфологии – филиал Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики Сибирского отделения Российской академии наук». ORCID 0000-0001-7622-8384.
E-mail: hdv@ngs.ru.

Ломиворотов Владимир Владимирович, д-р мед. наук, чл.-корр. РАН, главный научный сотрудник научно-исследовательского отдела анестезиологии и реаниматологии, Национальный медицинский исследовательский центр имени академика Е.Н. Мешалкина Министерства здравоохранения Российской Федерации. ORCID 0000-0001-8591-6461.
E-mail: vy_lomivorotov@meshalkin.ru.

Ломиворотов Владимир Николаевич, д-р мед. наук, профессор отдела высшего и дополнительного профессионального образования, институт высшего и дополнительного профессионального образования, Национальный медицинский исследовательский центр имени академика Е.Н. Мешалкина Министерства здравоохранения Российской Федерации. ORCID 0000-0003-2399-563X.
E-mail: v_lomivorotov@meshalkin.ru.

Чернявский Александр Михайлович, д-р мед. наук, чл.-корр. РАН, генеральный директор Национального медицинского исследовательского центра имени академика Е.Н. Мешалкина Министерства здравоохранения Российской Федерации. ORCID 0000-0001-9818-8678.
E-mail: a_cherniavsky@meshalkin.ru.

 **Клинкова Ася Станиславовна**, e-mail: Klinkovaas@ngs.ru.

Ministry of Health of the Russian Federation. ORCID 0000-0003-2845-930X.
E-mail: klinkovaas@ngs.ru.

Oksana V. Kamenskaya, Dr. Sci. (Med.), Head of the Laboratory of Clinical Physiology, Research Department of Anesthesiology and Critical Care Medicine E. Meshalkin National Medical Research Center of the Ministry of Health of the Russian Federation. ORCID 0000-0001-8488-0858.
E-mail: o_kamenskaya@meshalkin.ru.

Irina Y. Loginova, Cand. Sci. (Biol.), Research Scientist, Laboratory of Clinical Physiology, Research Department of Anesthesiology and Critical Care Medicine, E. Meshalkin National Medical Research Center of the Ministry of Health of the Russian Federation. ORCID 0000-0002-3219-0107.
E-mail: i_loginova@meshalkin.ru.

Svetlana S. Porotnikova, Research Scientist, Laboratory of Clinical Physiology, Research Department of Anesthesiology and Critical Care Medicine, E. Meshalkin National Medical Research Center of the Ministry of Health of the Russian Federation. ORCID 0000-0002-0061-2205.

E-mail: porotnikova_s@meshalkin.ru.

Irina I. Volkova, Cand. Sci. (Med.), Doctor of Functional Diagnostics, Head of the Department of Ultrasound and Functional Diagnostics, E. Meshalkin National Medical Research Center of the Ministry of Health of the Russian Federation. ORCID 0000-0001-6575-9008.
E-mail: i_volkova@meshalkin.ru.

Dmitriy V. Habarov, Dr. Sci. (Med.), Research Scientist, Scientist Research, Department of Anesthesiology and Critical Care Medicine, E. Meshalkin National Medical Research Center of the Ministry of Health of the Russian Federation; Leading Research Scientist, Laboratory of Operative Surgery and Lymphatic Detoxification, Head of the Department of Anesthesiology and Critical Care Medicine, Research Institute of Clinical and Experimental Lymphology – Branch of Institute of Cytology and Genetics, Siberian Branch of Russian Academy of Sciences. ORCID 0000-0001-7622-8384.
E-mail: hdv@ngs.ru.

Vladimir V. Lomivorotov, Dr. Sci. (Med.), Professor, Chief Research Scientist, Research Department of Anesthesiology and Critical Care Medicine, E. Meshalkin National Medical Research Center of the Ministry of Health of the Russian Federation. ORCID 0000-0001-8591-6461.
E-mail: vy_lomivorotov@meshalkin.ru.

Vladimir N. Lomivorotov, Dr. Sci. (Med.), Professor, Institute of Higher and Additional Professional Education, E. Meshalkin National Medical Research Center of the Ministry of Health of the Russian Federation. ORCID 0000-0003-2399-563X.
E-mail: v_lomivorotov@meshalkin.ru.

Alexander M. Chernyavskiy, Dr. Sci. (Med.), Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, General Director, E. Meshalkin National Medical Research Center of the Ministry of Health of the Russian Federation. ORCID 0000-0001-9818-8678.
E-mail: a_cherniavsky@meshalkin.ru.

 **Asya S. Klinkova**, e-mail: Klinkovaas@ngs.ru.

Received January 26, 2023

Поступила 26.01.2023

<https://doi.org/10.29001/2073-8552-2023-38-2-198-208>
УДК 616.832-004.2:[616.98:578.834.1-036.21]-06:616-092.12

Течение новой коронавирусной инфекции и постковидного синдрома у пациентов с рассеянным склерозом: пилотное исследование

В.А. Малько, Г.Н. Бисага, М.П. Топузова, А.И. Власенко, О.А. Щербакова,
А.Г. Михеева, А.А. Михайлова, Д.И. Лагутина, Т.Л. Каронова,
Т.М. Алексеева

Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова Министерства здравоохранения Российской Федерации,
197341, Российская Федерация, Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, 2

Аннотация

Актуальность. На текущий момент нет долгосрочных исследований о течении рассеянного склероза (РС) после перенесенной новой коронавирусной инфекции (COVID-19) в сравнении со здоровыми добровольцами, болевшими COVID-19, и пациентами с РС, не болевшими COVID-19.

Цель исследования: изучение влияния инфекции COVID-19 на течение РС.

Материал и методы. Обследованы 39 пациентов с РС, болевших COVID-19 ($40,76 \pm 11$ лет), 21 пациент с РС, не болевших COVID-19 ($38,1 \pm 12$ лет) и 33 здоровых добровольца, переболевших COVID-19 ($39,7 \pm 10$ лет). Всем пациентам выполнялся неврологический осмотр и тестирование по клиническим и нейропсихологическим шкалам.

Результаты. Большинство пациентов с РС переболели COVID-19 в легкой форме (22 чел., 68,75%). Среди симптомов инфекции COVID-19 у пациентов с РС головные боли (12 чел., 30,8% против 18 чел., 54,5%) и боли в грудной клетке (2 чел., 5,1% против 9 чел., 27,3%) встречались реже, чем в контрольной группе здоровых добровольцев. Продолжительность заболевания, возраст дебюта, среднегодовая частота обострений, прием препаратов, изменяющих течение РС, результат по клиническим и нейропсихологическим шкалам не показали статистически значимых различий между двумя группами пациентов с РС. Частота развития постковидного синдрома (ПКС) у пациентов с РС составила 79,48%, у здоровых добровольцев – 88,44%. Среди пациентов с РС, переболевших COVID-19, выявлено достоверно больше больных с умеренным снижением качества жизни, более высокими баллами по шкале усталости по сравнению со здоровыми добровольцами, но меньше испытывавших апатию по сравнению с не болевшими COVID-19 пациентами с РС. Наличие вакцинации в 7,4 раза снижало риск заражения COVID-19 у пациентов с РС.

Выводы. Значительного влияния COVID-19 на пациентов с РС при краткосрочном наблюдении не выявлено.

Ключевые слова:	рассеянный склероз, новая коронавирусная инфекция, демиелинизирующие заболевания, постковидный синдром.
Конфликт интересов:	авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
Прозрачность финансовой деятельности:	исследование выполнено при финансовой поддержке Министерства науки и высшего образования Российской Федерации, Соглашение № 075-15-2022-301 от 20.04.2022 г.
Соответствие принципам этики:	исследование одобрено этическим комитетом ФГБУ НМИЦ имени В.А. Алмазова Минздрава РФ, выписка заседания № 2003-22 (от 21.03.2022 г.).
Для цитирования:	Малько В.А., Бисага Г.Н., Топузова М.П., Власенко А.И., Щербакова О.А., Михеева А.Г., Михайлова А.А., Лагутина Д.И., Каронова Т.Л., Алексеева Т.М. Течение новой коронавирусной инфекции и постковидного синдрома у пациентов с рассеянным склерозом: пилотное исследование. <i>Сибирский журнал клинической и экспериментальной медицины</i> . 2023;38(2):198–208. https://doi.org/10.29001/2073-8552-2023-38-2-198-208 .

Analysis of new coronavirus infection and post-COVID-19 syndrome in patients with multiple sclerosis: a pilot study

Valeria A. Malko, Gennady N. Bisaga, Maria P. Topuzova,
Anastasia I. Vlasenko, Olesia A. Shcherbakova, Anna G. Mikheeva,
Arina A. Mikhailova, Daria I. Lagutina, Tatiana L. Karonova, Tatiana M. Alekseeva

V.A. Almazov National Medical Research Center of the Ministry of Health of the Russian Federation,
2, Akkuratova str., St. Petersburg, 197341, Russian Federation

Abstract

Actuality. Currently there are no long-term studies about the course of multiple sclerosis (MS) after coronavirus disease 2019 (COVID-19), in comparison with healthy volunteers who recovered from COVID-19 and patients with MS who didn't have COVID-19.

Aim: To study effect of COVID-19 on MS course.

Material and Methods. We examined 39 patients with MS who recovered from COVID-19 (40.76 ± 11 years), 21 patients with MS who didn't have COVID-19 (38.1 ± 12 years) and 33 healthy volunteers who recovered from COVID-19 (39.7 ± 10 years). We performed neurological examination and testing according to clinical and neuropsychological scales.

Results. The majority of MS patients had a mild form of COVID-19 (22 people, 68.75%). Among the symptoms of COVID-19 in MS patients, headaches (12 people, 30.8% vs. 18 people, 54.5%) and chest pain (2 people, 5.1% vs. 9 people, 27.3%) were less common than in the control group of healthy volunteers. The duration of the disease, the age of onset, the average frequency of exacerbations, the use of disease modifying therapies, the result on clinical and neuropsychological scales did not show statistically significant differences between the two groups of patients with MS. The incidence of post-COVID syndrome in patients with MS was 79.48% and 88.44% in healthy volunteers. Among MS patients who had COVID-19, there were significantly more persons with a moderate decrease in the quality of life, higher fatigue scores compared to healthy volunteers, but less apathy compared to patients without COVID-19 with MS. The presence of vaccination reduced the risk of COVID-19 infection by 7.4 times in patients with MS.

Conclusion. There was no significant effect of COVID-19 on patients with MS during short-term follow-up.

Keywords:	multiple sclerosis, coronavirus disease 2019, demyelinating diseases, Post-COVID syndrome, long COVID.
Conflict of interest:	the authors do not declare a conflict of interest.
Financial disclosure:	sources of funding: clinical testing with support of the Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation. Agreement No. 075-15-2022-301 dated 04/20/2022.
Adherence to ethical standards:	ethical approval for this study was obtained from the Ethics Committee of the Almazov National Medical Research Centre of the Ministry of Health of the Russian Federation, excerpt of the meeting No. 2003-22 (dated 03/21/2022).
For citation:	Malko V.A., Bisaga G.N., Topuzova M.P., Vlasenko A.I., Shcherbakova O.A., Mikheeva A.G., Mikhailova A.A., Lagutina D.I., Karonova T.L., Alekseeva T.M. Analysis of new coronavirus infection and post-COVID-19 syndrome in patients with multiple sclerosis: a pilot study. <i>The Siberian Journal of Clinical and Experimental Medicine</i> . 2023;38(2):198–208. https://doi.org/10.29001/2073-8552-2023-38-2-198-208 .

Введение

Пандемия новой коронавирусной инфекции (COVID-19) поставила много вопросов в патогенезе, лечении и профилактике рассеянного склероза (РС). По данным литературы известно, что вирус SARS-CoV-2 имеет нейротропные и нейроинвазивные свойства за счет связывания с рецепторами ангиотензинпревращающего фермента-2 (АПФ-2) [1]. Отсроченное повреждение центральной нервной системы, по-видимому, обусловлено нежелательной иммунной реакцией после острой инфекции, приводящей к демиелинизации [2].

Несмотря на наличие достаточных данных о связи в патогенезе COVID-19 и РС, долгосрочных исследова-

ний с оценкой течения РС до и после перенесенной инфекции не так много. По данным крупного исследования, обострение РС после COVID-19 и прогрессирование инвалидности встречались так же часто, как и у пациентов, не болевших COVID-19 [3]. Показано, что заболеваемость COVID-19 среди больных с РС не отличается от общей популяции. Предикторами более тяжелого течения инфекции COVID-19 являются пожилой возраст, мужской пол, ограничение подвижности, сопутствующие заболевания (как и в общей популяции), а также лечение кортикостероидами и препаратами для анти-В-клеточной терапии [4, 5].

Что касается вакцинации, то, по результатам последних обзоров, сероконверсия снижается при лечении анти-CD20-моноклональными антителами или антаго-

нистами рецептора сфингозин-1-фосфата (53 и 64% соответственно), но у большинства пациентов все равно отмечен сформированный защитный гуморальный ответ. Были получены общие данные о том, что вакцинация против SARS-CoV2 является безопасной для пациентов с РС, а гуморальный ответ в целом достаточный [6].

Последнее время пристальное внимание ученых привлекают последствия перенесенной инфекции COVID-19. Стойкие симптомы, сохраняющиеся в течение более 4 нед. после начала COVID-19, называют постковидным синдромом (ПКС). Так, распространенность ПКС в общей популяции составляет от 32,6 до 87% госпитализированных пациентов [7, 8]. У пациентов с РС симптомы ПКС сохраняются в течение ≥ 4 нед. у 29,7–44,84%, в течение ≥ 12 нед. у 12,4–24,41% [3, 9]. Наиболее частыми симптомами ПКС у пациентов с РС являются утомляемость, гипосмия и одышка, они встречаются чаще, чем у пациентов с РС, не болевших COVID-19, однако у большинства проходят через 3–6 мес. [3]. Также наблюдаются нарушения концентрации внимания и памяти, головные боли [10]. Инвалидность, по-видимому, является предрасполагающим фактором длительного течения COVID-19 у пациентов с РС [9].

Цель исследования: изучение влияния инфекции COVID-19 на течение РС. Основные задачи включали в себя оценку течения инфекции COVID-19 у пациентов с РС в сравнении с контрольной группой здоровых добровольцев, перенесших инфекцию COVID-19, изучение влияния перенесенной инфекции на течение РС (обострения, прогрессирование инвалидизации) в сравнении с контрольной группой пациентов с РС, не болевших инфекцией COVID-19, выявление ПКС у пациентов с РС в сравнении с двумя вышеперечисленными контрольными группами.

Материал и методы

Были обследованы 93 пациента: 39 пациентов с РС, болевших COVID-19 (43,6% мужчин, 56,4% женщин, средний возраст – 40,76 лет 11 лет, основная группа), 21 пациент с РС, не болевших COVID-19 (38,1% мужчин, 57,1% женщин, средний возраст – $38,1 \pm 12$ лет, контрольная группа 1) и 33 здоровых добровольца, переболевших COVID-19 (45,5% мужчин, 54,5% женщин, средний возраст – $39,7 \pm 10$ лет, контрольная группа 2).

У всех пациентов проводился сбор анамнеза заболевания, выполнялся неврологический осмотр, выполнялось тестирование по следующим нейропсихологическим шкалам: Монреальская шкала когнитивной оценки (MoCA), Госпитальная шкала тревоги и депрессии (HADS), Шкала влияния усталости (FIS), Шкала сонливости Эпворта (ESS), Шкала Апатии Старкстейна (SAS), Европейский опросник качества жизни (EQ-5D). Пациентам с РС дополнительно проводилась оценка по шкале EDSS, комплексной функциональной шкале рассеянного склероза (MSFC), включающей 25-футовый тест ходьбы, 9-кольшовый тест и тест символично-цифрового кодирования. Эффективность лечения оценивалась в соответствии с критериями No Evidence of Disease Activity-3 (NEDA-3), по которым о компенсации состояния можно говорить при отсутствии активности заболевания и наличии новых очагов по данным магнитно-резонансной томографии (МРТ), отсутствию обострений и увеличения балла EDSS.

Критерии включения в основную группу:

1. Возраст 18–65 лет.
2. Верифицированный диагноз РС с EDSS 1–7 бал-

лов, перенесенная инфекция COVID-19 с положительным ПЦР тестом.

Критерии включения в контрольную группу 1:

1. Пациенты с РС, сопоставимые по полу и возрасту с пациентами основной группы.
2. Пациенты, не болевшие COVID-19, с верифицированным диагнозом РС с EDSS 1–7 баллов.

Критерии включения в контрольную группу 2:

1. Неврологически здоровые добровольцы, сопоставимые по полу и возрасту с пациентами основной группы, перенесшие COVID-19, с положительным результатом ПЦР теста.
2. Степень тяжести перенесенной инфекции COVID-19, соответствующая степени тяжести перенесенной инфекции COVID-19 в основной группе.

Материалы исследования были подвергнуты статистической обработке с использованием методов параметрического и непараметрического анализа. Статистический анализ проводился с использованием программы IBM SPSS STATISTICS v.26 (разработчик – IBM Corporation). Количественные показатели представлены средними значениями и стандартными отклонениями $\text{mean} \pm SD$. Категориальные показатели описаны абсолютными и относительными (в %) частотами встречаемости. При сравнении средних значений нормально распределенных количественных показателей в независимых группах пациентов использовался *t*-критерий Стьюдента. Сравнение номинальных показателей в независимых группах проводилось при помощи критерия χ^2 Пирсона или точного критерия Фишера. Различия показателей считались статистически значимыми при достигнутом уровне значимости $p < 0,05$.

Результаты

Среди пациентов с РС, переболевших инфекцией COVID-19, у 21 человека наблюдался (53,8%) ремиттирующий РС, у 13 человек (33,3%) – прогрессирующие типы РС, у 5 (12,8%) – радиологически изолированный синдром, что достоверно не отличалось от распределения типов РС в контрольной группе пациентов. У 2 (5,13%) пациентов основной группы диагноз РС был поставлен после перенесенной инфекции COVID-19, однако прямой связи между перенесенной инфекцией и возникновением РС найти не удалось, поскольку по результатам МРТ головного мозга были выявлены очаги демиелинизации с признаками диссеминации во времени. Общая характеристика пациентов с РС представлена в таблице 1.

Большинство пациентов основной группы переболели COVID-19 в легкой форме (22 чел., 68,75%), меньшинство – в средней степени тяжести (6 чел., 18,75%) и бессимптомно (4 чел., 12,5%).

Среди симптомов COVID-19 у пациентов с РС головные боли (12 чел., 30,8% против 18 чел., 54,5%) и боли в грудной клетке (2 чел., 5,1% против 9 чел., 27,3%) встречались реже, чем в контрольной группе здоровых добровольцев, другие симптомы инфекции COVID-19 не отличались по частоте, в сравнении с контрольной группой. Таким образом, шанс возникновения головных болей у пациентов с РС был в 2,7 раза ниже, а болей в грудной клетке в 6,9 раза ниже, чем в контрольной группе здоровых добровольцев. Симптомы инфекции COVID-19 представлены в таблице 2. Большинство пациентов переболели инфекцией в зимний период 2021 г. Пациенты со среднетяжелой формой (15,4%) переболели инфекцией COVID-19 летом 2021 г., во время преобладания дельта-штамма SARS-CoV-2.

Таблица 1. Общая характеристика пациентов с рассеянным склерозом

Table 1. General characteristics of patients with multiple sclerosis

Характеристики Characteristics	Пациенты с рассеянным склерозом, болевшие COVID-19 Patients with multiple sclerosis who recovered from COVID-19			Пациенты с рассеянным склерозом, не болевшие COVID-19 Patients with multiple sclerosis who didn't have COVID-19			p-value
	Кол. No.	%	среднее $\pm$ ст. отклонение <i>mean $\pm$ SD</i>	Кол. No.	%	среднее $\pm$ ст. отклонение <i>mean $\pm$ SD</i>	
Возраст, лет Age, years	39	—	40,769 $\pm$ 11,347	21	—	36,524 $\pm$ 12,069	0,192
PPC RRMS	21	53,8	—	13	61,9	—	0,548
ППРС PPMS	4	10,3	—	3	14,4	—	0,643
ВППРС SPMS	3	7,7	—	1	4,8	—	1,000
ВППРС с обострениями SPMS with relapses	6	15,4	—	4	14,3	—	0,729
РИС RIS	5	12,8	—	1	4,8	—	0,412
Балл EDSS EDSS Score	—	—	3,038 $\pm$ 2,082	—	—	3,571 $\pm$ 1,996	0,337
Балл EDSS после COVID-19 EDSS Score after COVID-19	—	—	3,026 $\pm$ 2,093	—	—	—	—
Балл EDSS $\geq$ 3 EDSS Score $\geq$ 3	19	48,7	—	13	61,9	—	0,329
Продолжительность заболевания, мес. Disease duration, months	—	—	Медиана <i>Median</i> 60,00 (14;156)	—	—	Медиана <i>Median</i> 60,00 (6; 108)	0,074
Возраст дебюта, лет Age of debut, years	—	—	33,103 $\pm$ 11,194	—	—	32,095 $\pm$ 10,784	0,735
Среднегодовая частота обострений Average annual relapses frequency	28	—	1,054 $\pm$ 0,968	15	—	1,427 $\pm$ 0,851	0,201
Компенсация по критериям NEDA-3 Criteria NEDA-3	24	61,5	—	8	38,1	—	0,083
Прием ПИТРС во время COVID-19 DMTs during COVID-19	27	69,23	—	18	85,71	—	0,160
Нет / No	12	30,77	—	3	14,29	—	0,275
Да / Yes	1	2,56	—	0	0	—	1,000
Глатирамера ацетат / Glatiramer acetate	3	7,69	—	0	0	—	0,545
Терифлунамид / Teriflunamide	2	5,13	—	1	4,76	—	1,000
Окрелизумаб / Ocrelizumab	2	5,13	—	0	0	—	0,537
Алемтузумаб / Alemtuzumab	1	2,56	—	0	0	—	1,000
Кладрибин / Cladribine	3	7,69	—	2	9,52	—	1,000
Эвобрутиниб / Evobrutinib	—	—	—	—	—	—	—
Аутологичная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток Autologous hematopoietic stem cell transplantation	5	12,8	—	5	23,8	—	0,276

Примечание: ВППРС – вторично-прогрессирующий рассеянный склероз, РИС – радиологически-изолированный синдром, PPC – ремиттирующий рассеянный склероз, ПППРС – первично-прогрессирующий рассеянный склероз, ПИТРС – препараты, изменяющие течение рассеянного склероза, EDSS – расширенная шкала оценки степени инвалидизации, COVID-19 – новая коронавирусная инфекция, NEDA-3 – отсутствие доказательств активности заболевания.

Note: SPMS – secondary progressive multiple sclerosis, RIS – Radiologically Isolated Syndrome, RRMS – relapsing remitting multiple sclerosis, PPMS – primary progressive multiple sclerosis, DMT – disease-modifying treatment, EDSS – the expanded disability status scale COVID-19 – coronavirus disease 2019, NEDA-3 – No Evidence of Disease Activity-3.

Таблица 2. Симптомы инфекции COVID-19 у переболевших пациентов

Table 2. Symptoms of COVID-19 in recovered patients

Течение COVID-19 Course of COVID-19	Пациенты с рассеянным склерозом, болевшие COVID-19 Patients with multiple sclerosis who recovered from COVID-19		Здоровые добровольцы, болевшие COVID-19 Healthy volunteers who recovered from COVID-19		p-value	ОШ OR	95% ДИ 95% CI
	Кол. No.	%	Кол. No.	%			
Бессимптомное / Asymptomatic	5	12,8	0	0	0,058	—	—
Легкое / Mild	28	71,8	27	81,8	0,472	—	—
Среднетяжелое / Moderate	6	15,4	4	12,1	0,745	—	—
Тяжелое / Severe	0	0	1	3	1,000	—	—
Лихорадка более 38 °C Fever more 38 °C	22	56,4	16	48,5	0,503	1,375	0,542–3,488
Головная боль / Headache	12	30,8	18	54,5	0,042	0,370	0,141–0,973

Окончание табл. 2
End of table 2

Течение COVID-19 Course of COVID-19	Пациенты с рассеянным склерозом, болевшие COVID-19 Patients with multiple sclerosis who recovered from COVID-19		Здоровые добровольцы, болевшие COVID-19 Healthy volunteers who recovered from COVID-19		p-value	ОШ OR	95% ДИ 95% CI
	Кол. No.	%	Кол. No.	%			
Боль в мышцах Muscle pain	9	23,1	11	33,3	0,333	0,600	0,212–1,695
Нарушения сна Sleeping difficulties	12	30,8	14	42,4	0,305	0,603	0,229–1,590
Тревога и депрессия Anxiety and depression	12	30,8	11	33,3	0,817	0,889	0,329–2,400
Потеря обоняния Disturbances of smell	19	48,7	16	48,5	0,985	1,009	0,399–2,552
Потеря вкуса Disturbances of taste	12	30,8	9	27,3	0,746	1,185	0,426–3,301
Ухудшение памяти Disturbance of memory	9	23,1	9	27,3	0,683	0,800	0,275–2,329
Одышка Dyspnea	7	17,95	12	36,4	0,078	1,021	0,316–3,293
Кашель Cough	26	66,7	25	75,8	0,398	0,640	0,227–1,807
Боль в грудной клетке Chest pain	2	5,1	9	27,3	0,010	0,144	0,029–0,725
Слабость Fatigue	31	79,5	28	84,8	0,556	0,692	0,203–2,364

Примечание: ДИ – доверительный интервал, ОШ – отношение шансов, COVID-19 – новая коронавирусная инфекция.

Note: CI – confidence interval, OR – odds ratio, COVID-19 – coronavirus disease 2019.

Были оценены факторы риска инфекции COVID-19 у пациентов с РС. Продолжительность заболевания, возраст дебюта, среднегодовая частота обострений, эффективность лечения по критериям NEDA-3 не показали статистически значимых различий между двумя группами пациентов с РС. Среди болевших COVID-19 пациентов с РС, принимавших препараты, изменяющих течение РС (ПИТРС), 3 больных (25%) принимали препараты 1 линии, 5 человек (41,6%) – препараты иммунорекогностации, еще 3 человека (25%) принимали экспериментальный препарат Эвобрутиниб. В группе не болевших пациентов с РС 1 человек (4,76%) принимал Окрелизумаб и 2 человека (9,52%) Эвобрутиниб. Однако

прием ПИТРС также не показал значимого увеличения или снижения риска возникновения инфекции COVID-19: 12 человек (30,77%) в основной группе против 3 человек (14,29%) в контрольной.

Также не было статистически значимых различий по шкалам EDSS, MSFC и средней оценке по нейропсихологическим шкалам между болевшими и не болевшими COVID-19 пациентами с РС, а также между здоровыми добровольцами, болевшими COVID-19, и болевшими COVID-19 пациентами с РС. Группы пациентов были примерно схожи по показателям (табл. 3).

Были проанализированы данные о наличии у пациентов сопутствующих заболеваний и о курении (табл. 4).

Таблица 3. Сравнение баллов по функциональным шкалам у пациентов с рассеянным склерозом и нейропсихологическим шкалам у пациентов всех групп

Table 3. Comparison by functional scales in patients with multiple sclerosis and neuropsychological scales in patients of all groups

Способ оценивания Evaluation method	Пациенты с рассеянным склерозом, болевшие COVID-19 Patients with multiple sclerosis who recovered from COVID-19	Пациенты с рассеянным склерозом, не болевшие COVID-19 Patients with multiple sclerosis who didn't have COVID-19	Здоровые добровольцы, болевшие COVID-19 Healthy volunteers who recovered from COVID-19	p-value
	Среднее ± стандартное отклонение <i>mean ± SD</i>	Среднее ± стандартное отклонение <i>mean ± SD</i>	Среднее ± стандартное отклонение <i>mean ± SD</i>	
9-колышковый тест, z 9-hole peg test, z-score	0,197 ± 0,805	0,362 ± 0,668	–	0,402
25-футовый тест ходьбы, z Timed 25-Foot walk, z-score	–0,021 ± 1,105	0,19 ± 1,239	–	0,518
Визуально-цифровой тест, z Symbol Digit Modalities Test, z-score	–0,717 ± 1,499	–0,717 ± 1,152	–	0,999
Шкала MSFC, z MSFC scale, z-score	0,292 ± 0,726	0,429 ± 0,956	–	0,572
Шкала HADS тревога HADS scale anxiety	6,769 ± 3,24	6,333 ± 3,276	6,212 ± 3,435	0,624

Окончание табл. 3
End of table 3

Способ оценивания Evaluation method	Пациенты с рассеянным склерозом, болевшие COVID-19 Patients with multiple sclerosis who recovered from COVID-19 Среднее $\pm$ стандартное отклонение <i>mean $\pm$ SD</i>	Пациенты с рассеянным склерозом, не болевшие COVID-19 Patients with multiple sclerosis who didn't have COVID-19 Среднее $\pm$ стандартное отклонение <i>mean $\pm$ SD</i>	Здоровые добровольцы, болевшие COVID-19 Healthy volunteers who recovered from COVID-19 Среднее $\pm$ стандартное отклонение <i>mean $\pm$ SD</i>	p-value
Шкала HADS депрессия HADS scale depression	4,744 $\pm$ 2,643	4,571 $\pm$ 2,58	4,152 $\pm$ 3,083	0,808
Шкала MoCA MoCA scale	27,641 $\pm$ 2,56	27,286 $\pm$ 2,305	27,152 $\pm$ 2,526	0,587
Шкала EQ5D EQ5D scale	8,795 $\pm$ 2,028	9,286 $\pm$ 1,617	7,546 $\pm$ 1,603	0,311
Шкала Апатии SAS scale	8,846 $\pm$ 3,964	10,571 $\pm$ 5,767	9,576 $\pm$ 5,568	0,23
Шкала ESS ESS scale	5,333 $\pm$ 3,064	4,905 $\pm$ 3,872	6,424 $\pm$ 3,881	0,664

Примечание: z – стандартизированное число, показывающее, насколько результат теста близок к среднему значению стандартной или эталонной совокупности, с которой сравнивается результат, COVID-19 – новая коронавирусная инфекция, MSFC – комплексная функциональная шкала рассеянного склероза, HADS – госпитальная шкала тревоги и депрессии, MoCA – монреальская шкала когнитивной оценки, EQ5D – Европейский опросник качества жизни, SAS – шкала апатии Старкстейна, ESS – Шкала сонливости Эпворта.

Note: z – score involve comparing each outcome with that found in a reference population, a process called standardizing each variable, MS – multiple sclerosis, COVID-19 – coronavirus disease 2019, MSFC – Multiple Sclerosis Functional Composite, HADS – Hospital Anxiety and Depression Scale, MoCA – Montreal Cognitive Assessment, EQ5D – EuroQoL Quality of Life Scale; SAS – Starkstein Apathy Scale; ESS – Epworth Sleepiness Scale.

Таблица 4. Спектр сопутствующих заболеваний у пациентов всех групп

Table 4. Spectrum of comorbidities in patients of all groups

Сопутствующие заболевания Comorbidities	Пациенты с рассеянным склерозом, болевшие COVID-19 Patients with multiple sclerosis who recovered from COVID-19		Пациенты с рассеянным склерозом, не болевшие COVID-19 Patients with multiple sclerosis who didn't have COVID-19		p-value	Здоровые добровольцы, болевшие COVID-19 Healthy volunteers who recovered from COVID-19		p-value
	Кол. No.	%	Кол. No.	%		Кол. No.	%	
1 и более сопутствующее заболевание 1 and more comorbidities	17	43,6	6	28,6	0,282	19	56,6	0,237
Сердечно-сосудистые заболевания Cardiovascular diseases	8	20,5	6	28,6	0,532	12	36,4	0,135
Ожирение / Obesity	5	12,8	2	9,5	1,000	8	24,2	0,210
Эндокринные заболевания Endocrine diseases	4	10,3	0	0	0,287	9	27,3	0,073
Бронхолегочные заболевания Bronchopulmonary diseases	1	2,56	1	4,8	1,000	3	9,09	0,327
Аллергия Allergy	9	23,1	3	14,3	0,513	13	39,4	0,314
Курение Smoke Да / Yes Нет / No	2 34	5,1 87,2	5 16	23,8 76,2	0,045 0,468	2 25	6,1 75,8	1,000 0,210

В данной когорте пациентов существенных различий между группами не было выявлено. Наиболее часто встречались заболевания сердечно-сосудистой (8 чел., 20,5%) и эндокринной (4 чел., 10,3%) систем. Увеличения или снижения риска COVID-19 у пациентов с РС при наличии 1 и более сопутствующих заболеваний показано не было.

ПКС наблюдался у 31 пациента (79,48%) с РС после инфекции COVID-19 и у 29 (87,88%) здоровых добровольцев, переболевших COVID-19. Средний интервал времени до осмотра пациентов после перенесенной инфекции COVID-19 составил 5 мес., таким образом, в большинстве случаев оценивались долгосрочные неврологические симптомы ПКС (рис. 1, 2).

Среди симптомов ПКС у переболевших COVID-19 пациентов с РС и здоровых добровольцев встречались: нарушения концентрации внимания и памяти (41%; 33,3%), головные боли (7,7%; 9,09%), нарушения сна (5,1%; 9,1%), нарушения вкуса и обоняния (15,38%; 18,18%), депрессия (12,8%; 10,1%), тревога (17,9%; 36,4%), апатия (9,09%; 21,2%), усталость и нарушение толерантности к физической нагрузке (35,9%; 51,5%). Однако похожие симптомы, кроме нарушений вкуса и обоняния, испытывали и не болевшие COVID-19 пациенты с РС.

Апатию болевшие COVID-19 пациенты с РС испытывали достоверно реже по сравнению не болевшими COVID-19 пациентами с РС ($p = 0,025$, ОШ = 0,167, 95% ДИ: 0,038–0,737).

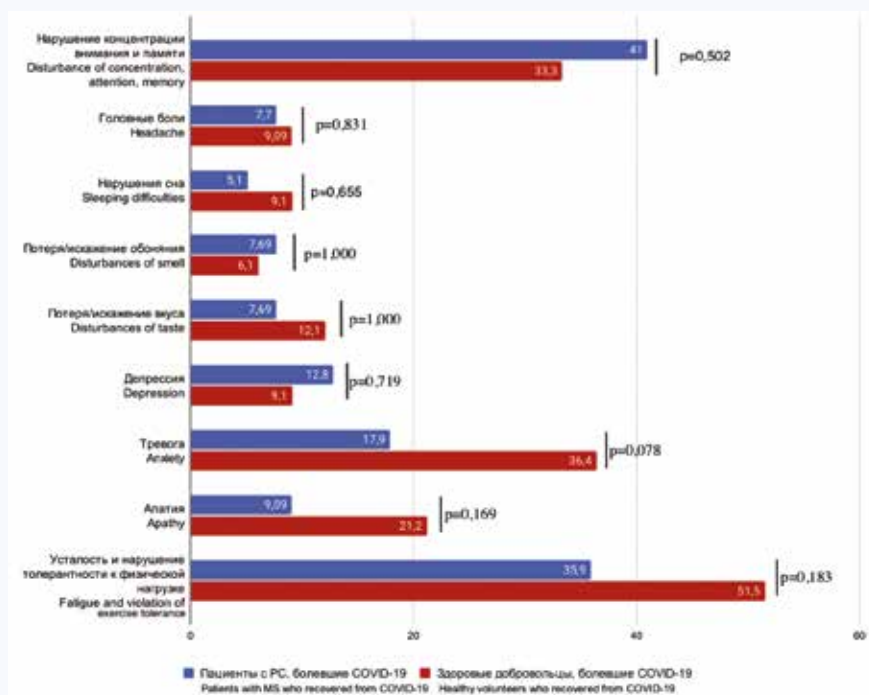


Рис. 1. Симптомы постковидного синдрома у пациентов с рассеянным склерозом, переболевших COVID-19, и у здоровых добровольцев
Fig. 1. Post-COVID symptoms in patients with multiple sclerosis who recovered from COVID-19 and healthy volunteers after COVID-19

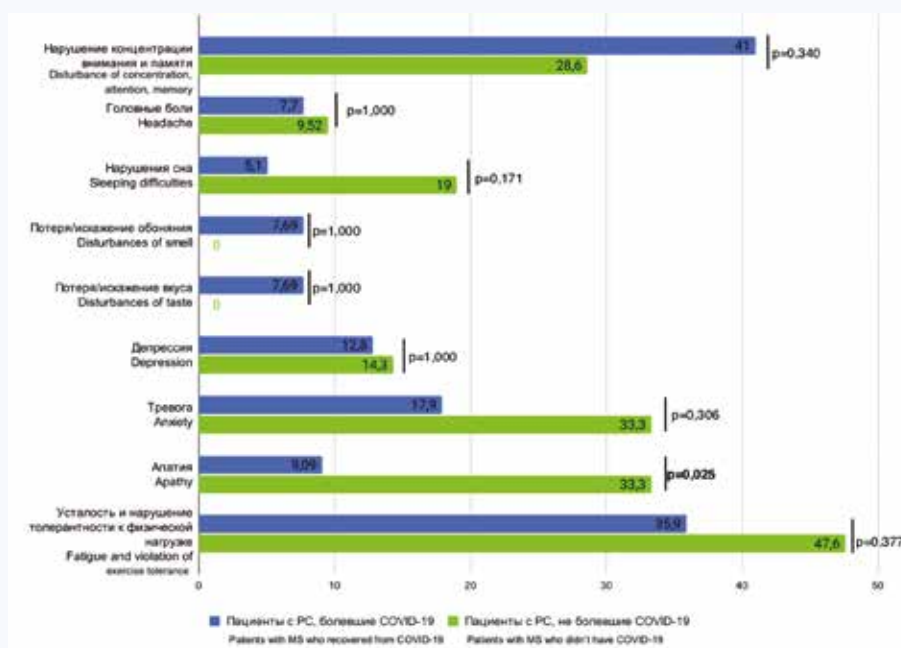


Рис. 2. Симптомы постковидного синдрома у пациентов с рассеянным склерозом, болевших COVID-19, и у пациентов с рассеянным склерозом, не болевших COVID-19
Fig. 2. Post-COVID symptoms in patients with multiple sclerosis who recovered from COVID-19 and didn't have COVID-19

Также оценивалось качество жизни у пациентов всех групп. Среди пациентов с РС, болевших COVID-19, по сравнению со здоровыми добровольцами, болевшими COVID-19, было достоверно больше больных с умеренным снижением качества жизни (36 чел., 92,3% против 22 чел., 66,7%, $p = 0,0078$, ОШ = 6,000, 95% ДИ: 1,506–23,907), однако по сравнению с группой не болевших COVID-19 пациентов с РС достоверных различий не выявлено.

После перенесенной инфекции COVID-19 у 1 (2,6%) пациента с РС было зафиксировано обострение и у 1 (2,6%) пациента – появление новых очагов по результатам МРТ головного мозга.

Усталость для стандартизации показателей у всех групп пациентов с РС и здоровых добровольцев оценивалась по шкале FIS (рис. 3).

По результатам оценки графиков, большинство пациентов при исследовании общей усталости оказались в промежутке от 0 до 60 баллов (из 160 возможных), 33 (83,6%) пациента с РС, болевших COVID-19, 14 (66,9%) пациентов с РС, не болевших COVID-19 и 28 (84,8%) здоровых добровольцев, переболевших COVID-19. При этом наибольшие баллы по шкале (от 90 до 160 баллов) набрали болевшие COVID-19 (1 чел.; 2,6%) и не болевшие пациенты с РС (3 чел.; 14,3%) в сравнении со здоровыми

ми добровольцами (0 чел.; $p > 0,05$). Влияние усталости на психосоциальную сферу было примерно одинаковым у пациентов всех 3 групп. Большинство пациентов оказались в промежутке от 0 до 20 баллов (из 80 возмож-

ных) – 70 чел. (75,3%), в промежутке от 40 до 60 баллов было 5% пациентов с РС, болевших COVID-19, 9,1% здоровых добровольцев, болевших COVID-19 и 9,5% не болевших пациентов с РС.

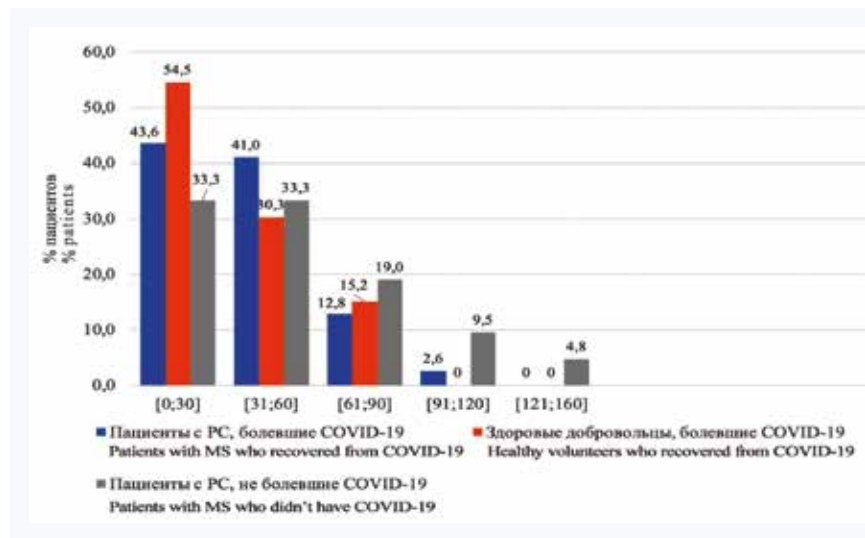


Рис. 3. Общая усталость по шкале влияния усталости (FIS)

Примечание: по шкале FIS, чем больше баллов набирает пациент, тем больше усталость влияет на его состояние. Максимальный балл по когнитивной и физической сферам составляет 40 баллов, по психосоциальной – 80 баллов, а общий балл не может быть более 160 баллов.

Note: according to the FIS scale, the more points a patient scores, the more fatigue affects his condition. The maximum score in the cognitive and physical spheres is 40 points, in the psychosocial 80 points, and the total score cannot be more than 160 points.

У большинства пациентов усталость не влияла на когнитивную сферу: у 82,1% пациентов с РС, болевших COVID-19, 60,6% здоровых добровольцев, болевших COVID-19, и 66,7% не болевших пациентов с РС балл составлял от 0 до 10 (из 40 возможных). Влияние усталости на физическую сферу оценивалось большинством больных от 0 до 20 баллов (из 40 возможных). Наибольшие баллы (от 21) набирали пациенты с РС, болевшие COVID-19 – 38,5% и не болевшие пациенты с РС – 47,6% (25 чел.) по сравнению с 9,1% здоровых добровольцев, болевших COVID-19 (3 чел.; $p = 0,002$).

У пациентов всех групп оценивалось наличие вакцинации против COVID-19 до перенесенной инфекции. В группе пациентов с РС, не болевших COVID-19, было достоверно больше привитых пациентов (13 чел.; 61,9%), чем в группе заболевших пациентов с РС (7 чел.; 17,95%; $p = 0,002$). Наличие вакцинации в 7,4 раза снижало риск заражения COVID-19 у пациентов с РС. У 2 пациентов (15,38%) из контрольной группы пациентов с РС было зафиксировано обострение после вакцинации. Также оценивался риск возникновения ПКС у вакцинированных и не вакцинированных пациентов с РС и у здоровых добровольцев (рис. 4, 5).

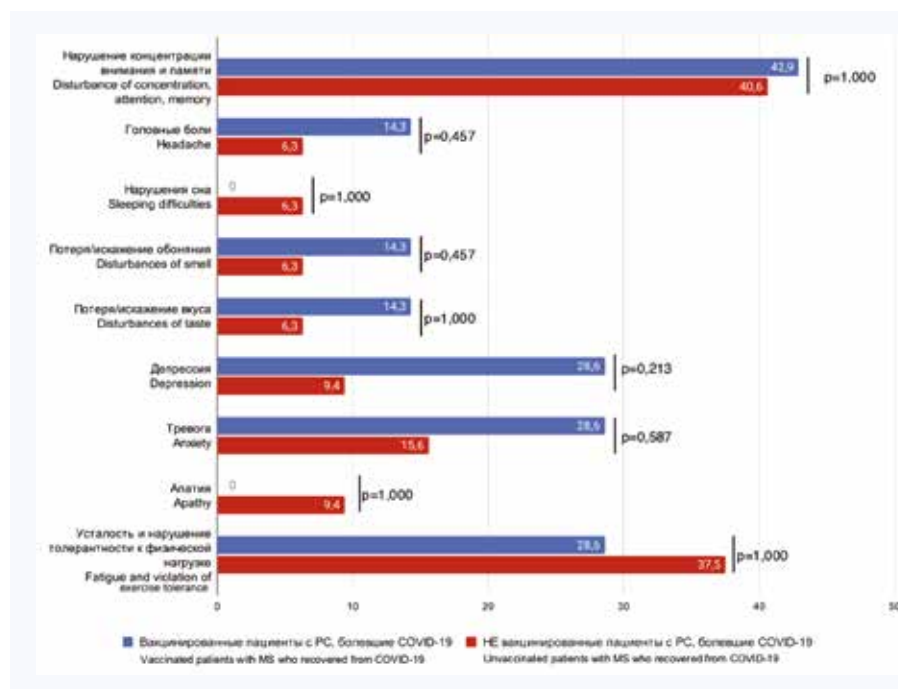


Рис. 4. Симптомы постковидного синдрома у вакцинированных и не вакцинированных пациентов с рассеянным склерозом

Fig. 4. Post-COVID symptoms in vaccinated and unvaccinated patients with multiple sclerosis

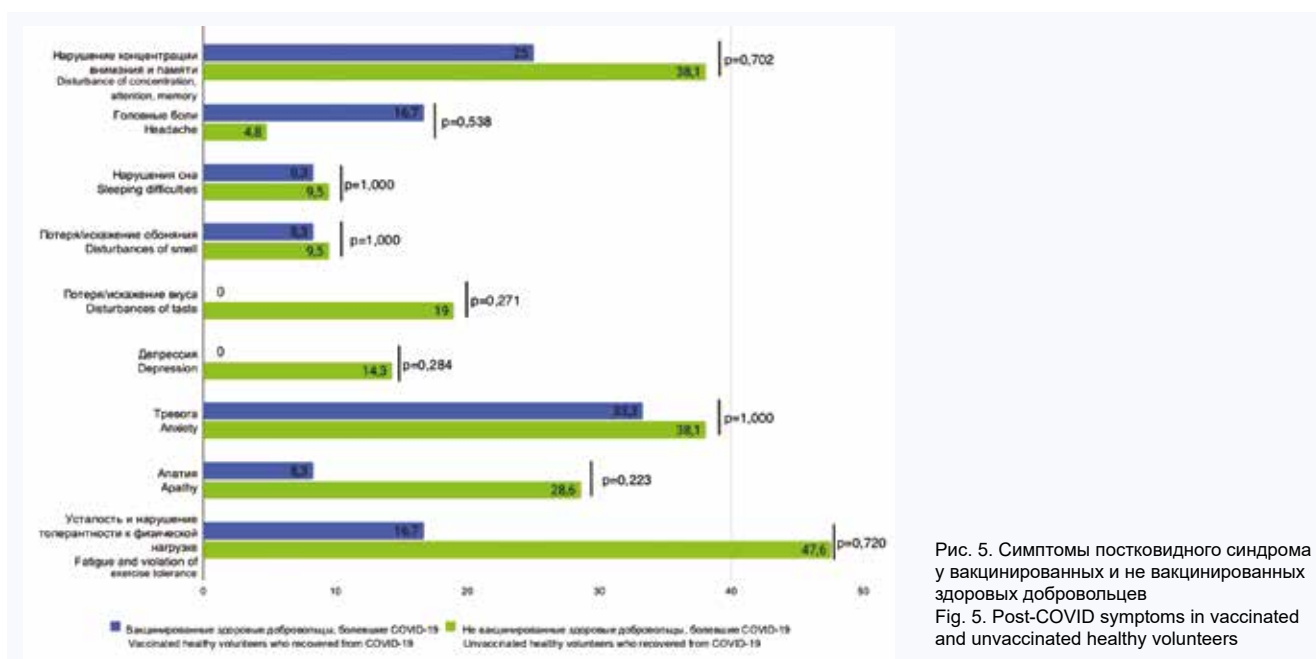


Рис. 5. Симптомы постковидного синдрома у вакцинированных и не вакцинированных здоровых добровольцев
Fig. 5. Post-COVID symptoms in vaccinated and unvaccinated healthy volunteers

Группы сравнения включали 7 вакцинированных и 32 не вакцинированных пациента с РС, 12 вакцинированных и 21 не вакцинированных здоровых добровольцев. У вакцинированных пациентов с РС ПКС встречался чаще, чем у не вакцинированных пациентов, но статистически значимых различий выявлено не было. У вакцинированных здоровых добровольцев большинство симптомов ПКС встречалось реже, чем у не вакцинированных, за исключением головных болей, однако также статистически значимых различий не было выявлено.

Обсуждение

Полученные данные соответствуют мировой статистике, согласно которой наиболее часто COVID-19 у пациентов с РС протекает в легкой форме [11, 12]. У пациентов с РС оценивались факторы риска развития COVID-19: балл EDSS, продолжительность заболевания, возраст дебюта, среднегодовая частота обострений, компенсация по критериям NEDA-3, наличие сопутствующих заболеваний, прием ПИТРС, однако значимых статистических различий между двумя группами пациентов с РС не было выявлено. Согласно результатам последних исследований, прием большинства ПИТРС не является фактором риска инфекции и не утяжеляет ее течение [11, 12]. По оценкам исследователей, лишь прием анти-В-клеточной терапии может влиять на вероятность инфицирования и более тяжелое течение инфекции COVID-19 [5]. К сожалению, оценить предикторы более тяжелого течения инфекции COVID-19 из-за малочисленности группы не представлялось возможным. Однако была попытка объективизировать исследование, путем использования функциональных тестов и нейропсихологических опросников, но при данной величине выборки значимых различий между группами выявлено не было.

При оценке симптомов ПКС было установлено, что в целом частота развития ПКС у пациентов была достаточно высокой – 79,48% у пациентов с РС и 88,44% – у здоровых добровольцев, при этом, по данным литературы, распространенность ПКС составляет от 32,6 до 87% [7, 8]. Уста-

лость и снижение толерантности к физическим нагрузкам болевшие COVID-19 пациенты с РС испытывали реже, чем здоровые добровольцы. Возможно, что жалобы на усталость предъявили бы больше пациентов, если время осмотра после перенесенной инфекции было менее 5 мес., так как, по данным исследователей, усталость проходит через 3–6 мес. у большинства пациентов [3]. Апатию болевшие COVID-19 пациенты с РС испытывали достоверно реже по сравнению с не болевшими COVID-19 пациентами с РС. Такие симптомы ПКС, как депрессия, апатия, тревога, усталость, нарушения сна и снижение концентрации внимания и памяти, встречались у пациентов с РС вследствие основного заболевания и до перенесенной инфекции COVID-19. Возможно, поэтому частота развития ПКС была больше у здоровых добровольцев, пациенты с РС не всегда могли четко сказать, беспокоил их симптом ранее или точно появился после инфекции COVID-19.

Оценка по шкале качества жизни показала достоверно большее количество больных с умеренным и выраженным снижением качества жизни в группе пациентов с РС, болевших COVID-19, но такое же, как и в группе пациентов с РС, не болевших COVID-19. Ограничением нашего исследования по шкалам было отсутствие оценки до перенесенной инфекции COVID-19, однако результаты не показывают значимых различий между группами болевших COVID-19 и не болевших пациентов с РС, что может говорить, о незначительном влиянии COVID-19 на пациентов с РС. При оценке усталости по шкале FIS показатели у пациентов основной и контрольной групп различались незначительно, конечно, более высокие баллы по усталости набирали пациенты с РС в связи с особенностями основного заболевания, однако такие же высокие баллы набирали и здоровые пациенты, что говорит о значительной степени влияния инфекции COVID-19 на усталость у здоровых добровольцев. По-видимому, неврологический дефицит повлиял на оценку по шкале влияния на физическое состояние у пациентов с РС, они по данной шкале набирали достоверно большие баллы, чем здоровые добровольцы.

После перенесенной инфекции COVID-19 лишь у 1 (2,6%) пациента с РС было зафиксировано обострение, и у 1 (2,6%) – появление новых очагов по результатам МРТ головного мозга. В более крупных исследованиях также не показано четкой связи между перенесенной инфекцией COVID-19 и ухудшением течения РС [3].

Общепринятым мнением на данный момент является тот факт, что вакцинация безопасна и эффективна для пациентов с РС [6, 13–15]. Наличие вакцинации в 7,4 раза снижало риск заражения COVID-19 у пациентов с РС. При оценке частоты ПКС у вакцинированных и не вакцинированных пациентов с РС и здоровых добровольцев отмечалась тенденция к тому, что у не вакцинированных пациентов с РС ПКС встречался чаще, чем у вакцинированных. Однако группы сравнения были малочисленными, что могло повлиять на результат оценки.

Закключение

Наиболее часто инфекция COVID-19 протекает у пациентов с РС в легкой форме. Пациенты со среднетяжелой формой были инфицированы дельта-штаммом SARS-CoV-2. По результатам сравнения особенностей РС между пациентами, болевшими и не болевшими COVID-19, статистически значимых различий выявлено не было. То же самое можно сказать об оценке результатов тестирования по шкалам EDSS, MSFC и нейропсихологическим тестам.

ПКС встречался у большинства здоровых добровольцев и пациентов с РС. Среди симптомов ПКС у пациентов

наиболее часто наблюдались: нарушения концентрации внимания и памяти, нарушения вкуса и обоняния, депрессия и тревога, усталость и нарушение толерантности к физической нагрузке. В связи с особенностями эмоционального состояния пациентов с РС, не болевших инфекцией COVID-19, и симптомами основного заболевания у них также наблюдались тревога и депрессия, постоянная усталость, нарушения концентрации внимания и памяти. Также было выявлено, что качество жизни у пациентов с РС было ниже, чем у здоровых лиц, перенесших COVID-19.

Косвенно можно судить о преимуществе вакцинации у пациентов с РС, так как в группе пациентов с РС, не болевших COVID-19, было больше привитых пациентов, чем в группе болевших COVID-19 пациентов с РС. Однако необходимы более продолжительные и крупные исследования для окончательной оценки безопасности вакцинации у пациентов с РС.

Конечно, данное исследование имеет ряд недостатков в виде малого времени, числа наблюдений, и отсутствия возможности разделения пациентов по времени наступления симптомов ПКС. Однако подобных исследований со сравнением 3 групп пациентов, до сих пор не проводилось. Показано, что значительных отличий в течении инфекции COVID-19 и ПКС у пациентов с РС не существует. Существует необходимость в продолжении долгосрочного наблюдения за пациентами, перенесшими инфекцию COVID-19, с целью более точного изучения ее влияния.

Литература / References

1. Wu Y., Xu X., Chen Z., Duan J., Hashimoto K., Yang L. et al. Nervous system involvement after infection with COVID-19 and other coronaviruses. *Brain, Behav. Immun.* 2020;87:18–22. DOI: 10.1016/j.bbi.2020.03.031.
2. Lima M., Siokas V., Aloizou A.-M., Liampas I., Mentis A.-F.A., Tsouris Z. et al. Unraveling the possible routes of SARS-CoV-2 invasion into the central nervous system. *Curr. Treat Options Neurol.* 2020;22(11):37. DOI: 10.1007/s11940-020-00647-z.
3. Bsteh G., Assar H., Gradl C., Heschl B., Hiller M. S., Krajnc N. et al. Long-term outcome after COVID-19 infection in multiple sclerosis: a nation-wide multicenter matched-control study. *Eur. J. Neurol.* 2022;10.1111/ene.15477. DOI: 10.1111/ene.15477.
4. Pugliatti M., Berger T., Hartung H.-P., Oreja-Guevara C., Bar-Or A. Multiple sclerosis in the era of COVID-19: disease course, DMTs and SARS-CoV2 vaccinations. *Current Opinion in Neurology.* 2022;35(3):319–327. DOI: 10.1097/WCO.0000000000001066.
5. Sormani M.P., De Rossi N., Schiavetti I., Carmisciano L., Cordioli C., Moiola L. et al. Disease-modifying therapies and coronavirus disease 2019 severity in multiple sclerosis. *Ann. Neurol.* 2021;89(4):780–789. DOI: 10.1002/ana.26028.
6. Bsteh G., Hegen H., Traxler G., Krajnc N., Leutmezer F., Di Pauli F. et al. Comparing humoral immune response to SARS-CoV2 vaccines in people with multiple sclerosis and healthy controls: An Austrian prospective multicenter cohort study. *Eur. J. Neurol.* 2022;29(5):1538–1544. DOI: 10.1111/ene.15265.
7. Nalbandian A., Sehgal K., Gupta A., Madhavan M.V., McGroder C., Stevens J.S. et al. Post-acute COVID-19 syndrome. *Nat. Med.* 2021;27(4):601–615. DOI: 10.1038/s41591-021-01283-z.
8. Bell M.L., Catalfamo C.J., Farland L.V., Ernst K.C., Jacobs E.T., Klimentidis Y.C. et al. Post-acute sequelae of COVID-19 in a non-hospitalized cohort: Results from the Arizona CoVHORT. *PLoS One.* 2021;16(8):e0254347. DOI: 10.1371/journal.pone.0254347.

9. Garjani A., Middleton R.M., Nicholas R., Evangelou N. Recovery From COVID-19 in multiple sclerosis: a prospective and longitudinal cohort study of the United Kingdom Multiple Sclerosis Register. *Neurol. Neuroimmunol. Neuroinflamm.* 2021;9(1):e1118. DOI: 10.1212/NXI.0000000000001118.
10. Czarnowska A., Kapica-Topczevska K., Zajkowska O., Adamczyk-Sowa M., Kubicka-Baczyk K., Niedziela N. et al. Symptoms after COVID-19 infection in individuals with multiple sclerosis in Poland. *J. Clin. Med.* 2021;10(22):5225. DOI: 10.3390/jcm10225225.
11. Salter A., Fox R.J., Newsome S.D., Halper J., Li D.K.B., Kanellis P. et al. Outcomes and risk factors associated with SARS-CoV-2 infection in a North American registry of patients with multiple sclerosis. *JAMA Neurol.* 2021;78(6):699–708. DOI: 10.1001/jamaneurol.2021.0688.
12. Klineova S., Harel A., Straus Farber R., DeAngelis T., Zhang Y., Hentz R. et al. Outcomes of COVID-19 infection in multiple sclerosis and related conditions: One-year pandemic experience of the multicenter New York COVID-19 Neuroimmunology Consortium (NYCNIC). *Mult. Scler. Relat. Disord.* 2021;55:103153. DOI: 10.1016/j.msard.2021.103153.
13. Toscano S., Chisari C.G., Patti F. Multiple sclerosis, COVID-19 and vaccines: making the point. *Neurol. Ther.* 2021;10(2):627–649. DOI: 10.1007/s40120-021-00288-7.
14. Kelly H., Sokola B., Abboud H. Safety and efficacy of COVID-19 vaccines in multiple sclerosis patients. *J. Neuroimmunol.* 2021;356:577599. DOI: 10.1016/j.jneuroim.2021.577599.
15. Dreyer-Alster S., Menascu S., Mandel M., Shribint E., Magalashvili D., Dolev M. et al. COVID-19 vaccination in patients with multiple sclerosis: Safety and humoral efficacy of the third booster dose. *J. Neurol. Sci.* 2022;434:120155. DOI: 10.1016/j.jns.2022.120155.

Информация о вкладе авторов

Бисага Г.Н., Алексеева Т.М., Топузова М.П., Каронова Т.Л., Малько В.А. – концепция и дизайн исследования.

Малько В.А., Власенко А.И., Щербак О.А., Михеева А.Г., Михайлова А.А., Лагутина Д.И. – сбор и обработка материала.

Малько В.А., Власенко А.И., Щербак О.А. – написание текста.

Бисага Г. Н., Топузова М. П., Алексеева Т. М., Каронова Т.Л. – редактирование.

Information on author contributions

Bisaga G.N., Alekseeva T.M., Topuzova M.P., Karonova T.L., Malko V.A. – study concept and design.

Malko V.A., Vlasenko A.I., Shcherbakova O.A., Mikheeva A.G., Mikhailova A.A., Lagutina D.I. – material collection and processing.

Malko V.A., Vlasenko A.I., Shcherbakova O.A. – writing a text of article.

Bisaga G.N., Topuzova M.P., Alekseeva T.M., Karonova T.L. – editing.

Сведения об авторах

Малько Валерия Алексеевна, аспирант, кафедра неврологии и психиатрии с клиникой Института медицинского образования; младший научный сотрудник, Научно-исследовательская лаборатория новой коронавирусной инфекции и постковидного синдрома, Центр персонализированной медицины, Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова Министерства здравоохранения Российской Федерации. ORCID 0000-0003-2230-3750.

E-mail: malko_va@almazovcentre.ru.

Бисага Геннадий Николаевич, д-р мед. наук, профессор кафедры неврологии и психиатрии с клиникой Института медицинского образования, Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова Министерства здравоохранения Российской Федерации. ORCID 0000-0002-1848-8775.

E-mail: bisaga_gn@almazovcentre.ru.

Топузова Мария Петровна, канд. мед. наук, доцент кафедры неврологии и психиатрии с клиникой Института медицинского образования; старший научный сотрудник, Научно-исследовательская лаборатория новой коронавирусной инфекции и постковидного синдрома, Центр персонализированной медицины, Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова Министерства здравоохранения Российской Федерации. ORCID 0000-0002-0175-3085.

E-mail: topuzova_mp@almazovcentre.ru.

Власенко Анастасия Игоревна, ординатор, кафедра неврологии и психиатрии с клиникой Института медицинского образования, Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова Министерства здравоохранения Российской Федерации. ORCID 0000-0001-9539-8979.

E-mail: vlasenko_ai@almazovcentre.ru.

Щербакова Олеся Александровна, студент 5-го курса, лечебный факультет, Институт медицинского образования, Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова Министерства здравоохранения Российской Федерации. ORCID 0000-0003-0579-827X.

E-mail: shcherbakova_oa@almazovcentre.ru.

Михеева Анна Геннадьевна, аспирант, кафедра неврологии и психиатрии с клиникой, Институт медицинского образования; лаборант-исследователь, Научно-исследовательский институт новой коронавирусной инфекции и постковидного синдрома, Центр персонализированной медицины, Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова Министерства здравоохранения Российской Федерации. ORCID 0000-0002-1478-6580.

E-mail: mikheeva_ag@almazovcentre.ru.

Михайлова Арина Алексеевна, лаборант-исследователь, Научно-исследовательский институт новой коронавирусной инфекции и постковидного синдрома, Центр персонализированной медицины; ординатор, кафедра эндокринологии, Институт медицинского образования, Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова Министерства здравоохранения Российской Федерации. ORCID 0000-0001-6066-3525.

E-mail: armikhaylova@yandex.ru.

Лагутина Дарья Ивановна, лаборант-исследователь, Научно-исследовательский институт новой коронавирусной инфекции и постковидного синдрома, Центр персонализированной медицины; ординатор, кафедра эндокринологии, Институт медицинского образования, Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова Министерства здравоохранения Российской Федерации. ORCID 0000-0001-6198-5278.

E-mail: daria.lagutina.i@yandex.ru.

Каронова Татьяна Леонидовна, д-р мед. наук, заведующий Научно-исследовательского института новой коронавирусной инфекции и постковидного синдрома, Центр персонализированной медицины; главный научный сотрудник, Научно-исследовательский институт клинической эндокринологии, Институт эндокринологии; профессор кафедры эндокринологии, Институт медицинского образования, Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова Министерства здравоохранения Российской Федерации. ORCID 0000-0002-1547-0123.

E-mail: karonova@mail.ru.

Алексеева Татьяна Михайловна, д-р мед. наук, заведующий кафедрой неврологии и психиатрии с клиникой Института медицинского образования, Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова Министерства здравоохранения Российской Федерации. ORCID 0000-0002-4441-1165.

E-mail: alekseeva_tm@almazovcentre.ru.

 **Малько Валерия Алексеевна**, e-mail: malko_va@almazovcentre.ru.

Поступила 02.12.2022

Information about the authors

Valeria A. Malko, MD, Graduate Student, Department of Neurology and Psychiatry with the Clinic of Medical Education Institute, Junior Research Scientist, Research Laboratory of Coronavirus Disease 2019 and Post-COVID Syndrome of the World-Class Scientific Center "Center for Personalized Medicine", V.A. Almazov Federal National Medical Research Centre. ORCID 0000-0003-2230-3750.

E-mail: malko_va@almazovcentre.ru.

Gennady N. Bisaga, Dr. Sci. (Med.), Professor, Department of Neurology and Psychiatry with the Clinic of Medical Education Institute, V.A. Almazov Federal National Medical Research Centre. ORCID 0000-0002-1848-8775.

E-mail: bisaga_gn@almazovcentre.ru.

Mariya P. Topuzova, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, Department of Neurology and Psychiatry with the Clinic of Medical Education Institute, Senior Research Scientist, Research Laboratory of Coronavirus Disease 2019 and Post-COVID Syndrome of the World-Class Scientific Center "Center for Personalized Medicine", V.A. Almazov Federal National Medical Research Centre. ORCID 0000-0002-0175-3085.

E-mail: topuzova_mp@almazovcentre.ru.

Anastasiya I. Vlasenko, Medical Resident, Department of Neurology and Psychiatry with the Clinic of Medical Education Institute, V.A. Almazov Federal National Medical Research Centre. ORCID 0000-0001-9539-8979.

E-mail: vlasenko_ai@almazovcentre.ru.

Olesia A. Shcherbakova, Fifth-Year Student, Faculty of Medicine, Medical Education Institute, V.A. Almazov Federal National Medical Research Centre. ORCID 0000-0003-0579-827X.

E-mail: shcherbakova_oa@almazovcentre.ru.

Anna G. Mikheeva, MD, Graduate Student, Department of Neurology and Psychiatry with the Clinic of Medical Education Institute, Research Assistant, Research Laboratory of Coronavirus Disease 2019 and Post-COVID Syndrome of the World-Class Scientific Center "Center for Personalized Medicine", V.A. Almazov Federal National Medical Research Centre. ORCID 0000-0002-1478-6580.

E-mail: mikheeva_ag@almazovcentre.ru.

Arina A. Mikhailova, Research Assistant, Research Laboratory of Coronavirus Disease 2019 and Post-COVID Syndrome of the World-Class Scientific Center "Center for Personalized Medicine"; Resident, Department of Endocrinology, V.A. Almazov Federal National Medical Research Centre. ORCID 0000-0001-6066-3525.

E-mail: armikhaylova@yandex.ru.

Daria I. Lagutina, Research Assistant, Research Laboratory of Coronavirus Disease 2019 and Post-COVID Syndrome of the World-Class Scientific Center "Center for Personalized Medicine"; Resident, Department of Endocrinology, V.A. Almazov Federal National Medical Research Centre. ORCID 0000-0001-6198-5278.

E-mail: daria.lagutina.i@yandex.ru.

Tatiana L. Karonova, MD, Dr. Sci. (Med.), Head of the Research Laboratory of Coronavirus Disease 2019 and Post-COVID Syndrome of the World-Class Scientific Center "Center for Personalized Medicine", Chief Research Scientist, Clinical Endocrinology Laboratory, Professor, Department of Internal Medicine, V.A. Almazov Federal National Medical Research Centre. ORCID 0000-0002-1547-0123.

E-mail: karonova@mail.ru.

Tatyana M. Alekseeva, Dr. Sci. (Med.), Head of the Department of Neurology and Psychiatry with the Clinic of Medical Education Institute, V.A. Almazov Federal National Medical Research Centre. ORCID 0000-0002-4441-1165.

E-mail: alekseeva_tm@almazovcentre.ru.

 **Valeria A. Malko**, e-mail: malko_va@almazovcentre.ru.

Received December 2, 2022



<https://doi.org/10.29001/2073-8552-2023-38-2-209-217>
УДК 616.36-003.826:616-008.9]-072-079.4

Инструментальные особенности дифференциальной диагностики метаболически ассоциированной и неалкогольной жировой болезней печени

Д.Ю. Венидиктова, А.В. Борсуков

Смоленский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации,
214019, Российская Федерация, Смоленск, ул. Крупской, 28

Аннотация

С учетом отсутствия единого мнения между различными научными группами о природе и единстве патоморфологического субстрата заболеваний неалкогольной (НАЖБП) и метаболически ассоциированной жировой болезни печени (МАЖБП) возникает необходимость поиска новых инструментальных методов их дифференциальной диагностики для разработки корректной тактики лечения и мониторинга.

Цель: оценить возможности использования комплексного применения инструментальных методов диагностики для дифференциальной диагностики МАЖБП и НАЖБП.

Материал и методы. В исследовании приняли участие 94 пациента многопрофильного стационара с наличием сочетания ультразвуковых признаков стеатоза печени в В-режиме. В рамках двух этапов диагностического обследования использованы клиничко-лабораторно-инструментальные методы, в том числе блок ультразвуковой диагностики (оценка толщины висцерального жира, количественная стеатометрия печени, двухмерная эластография сдвиговых волн печени), двухэнергетическая рентгеновская абсорбциометрия (ДРА) в режиме «Все тело». В контрольную группу вошли 78 пациентов без признаков стеатоза печени по данным ультразвукового исследования (УЗИ) в В-режиме.

Результаты. Все пациенты были разделены на группы с учетом наличия у них признаков метаболического синдрома (МС), с последующим распределением на условные группы пациентов с НАЖБП и МАЖБП с выделением основных признаков обоих заболеваний. МС выявлен у 24 женщины (29,27%), 18 мужчин (21,95%). У 53 пациентов (64,63%) количественно подтвердилось наличие стеатоза печени, из них у 39 пациентов обнаружены избыточная масса жира или ожирение (47,56%).

Заключение. Определены показатели инструментальной оценки метаболического статуса, комплексный диагностический алгоритм, позволяющие проводить дифференциальную диагностику между НАЖБП и МАЖБП с количественной оценкой стеатоза печени.

Ключевые слова:	сердце, ишемия, реперфузия, эритропоэтин.
Конфликт интересов:	авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
Прозрачность финансовой деятельности:	личные средства авторов.
Соответствие принципам этики:	исследование было выполнено в соответствии со стандартами надлежащей клинической практики.
Для цитирования:	Венидиктова Д.Ю., Борсуков А.В. Инструментальные особенности дифференциальной диагностики метаболически ассоциированной и неалкогольной жировой болезнй печени. <i>Сибирский журнал клинической и экспериментальной медицины</i> . 2023;38(2):209–217. https://doi.org/10.29001/2073-8552-2023-38-2-209-217 .

Instrumental features of the differential diagnosis of metabolically associated and non-alcoholic fatty liver diseases

Daria Yu. Venidiktova, Alexey V. Borsukov

Smolensk State Medical University,
28, Krupskoy Str., Smolensk, 214019, Russian Federation

Abstract

Taking into account the lack of consensus between different scientific groups on the nature and unity of the pathomorphological substrate of non-alcoholic and metabolically associated fatty liver diseases, there is a need to find new instrumental methods for their differential diagnosis in order to develop the correct treatment and monitoring tactics.

Aim: To assess the possibilities of using the complex application of instrumental diagnostic methods for the differential diagnosis of metabolically associated and non-alcoholic fatty liver disease.

Methodology and Methods. The study involved 94 patients of a multidisciplinary hospital with a combination of ultrasound signs of liver steatosis according to the B-mode. As part of the two stages of the diagnostic examination, clinical, laboratory and instrumental methods were used, including a block of ultrasound diagnostics (assessment of the thickness of visceral fat, quantitative liver steatometry, two-dimensional elastography of shear waves of the liver), dual-energy X-ray absorptiometry in the "Whole body" mode. The control group included 78 patients without signs of hepatic steatosis according to B-mode ultrasound.

Results. All patients were divided into groups according to signs of metabolic syndrome, with subsequent distribution into conditional groups of patients with non-alcoholic and metabolically associated fatty liver disease, highlighting the main signs of both diseases. Metabolic syndrome was detected in 24 women (29.27%), 18 men (21.95%). In 53 patients (64.63%), the presence of hepatic steatosis was quantitatively confirmed, of which 39 patients were found to be overweight or obese (47.56%).

Conclusion. Indicators of the instrumental assessment of the metabolic status and a complex diagnostic algorithm were determined, allowing for differential diagnosis between non-alcoholic and metabolically associated fatty liver disease with a quantitative assessment of liver steatosis.

Keywords:	non-alcoholic fatty liver disease, metabolically associated fatty liver disease, metabolic syndrome, dual-energy x-ray absorptiometry, ultrasound steatometry, ultrasound elastography.
Conflict of interest:	the authors declare no conflict of interest.
Financial disclosure:	personal funds of the authors.
Adherence to ethical standards:	the study was performed in accordance with the standards of clinical practice.
For citation:	Venidiktova D.Yu., Borsukov A.V. Instrumental features of the differential diagnosis of metabolically associated and non-alcoholic fatty liver diseases. <i>The Siberian Journal of Clinical and Experimental Medicine</i> . 2023;38(2):208–216. https://doi.org/10.29001/2073-8552-2023-38-2-208-216 .

Введение

Жировая болезнь печени – патология, которая на протяжении долгого времени (начиная с XVI в.) фигурировала в работах врачей и ученых как социально значимое заболевание. Благодаря изучению исторических аспектов становится возможным построение рациональной последовательности действий в условиях функционирования современной клинической практики, направленной как на поиск новых и совершенствование имеющихся методов диагностики, так и на лечение данного заболевания у определенных групп пациентов.

Еще в 1543 г. А. Везалий впервые допустил мысль о взаимосвязи между увеличением размера печени и склонностью пациентов к «пьянству и обжорству», в 1980 г. был введен термин «неалкогольный стеатогепатит», и

только в 2020 г. на мировом уровне научным сообществом был поднят вопрос о корректности терминологии и важности построения различий между основными патогенетическими факторами развития и клиническими проявлениями жировой болезни печени [1, 2]. Данный международный консенсус среди экспертов утвердил термин «Метаболически ассоциированная жировая болезнь печени» (МАЗБП), косвенно поставив вопрос о синонимичности терминов неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП) и МАЗБП и возможности замены устаревшего термина НАЖБП.

Однако за прошедшие два года появились исследования, которые обосновывают важность проведения границы между двумя этими патологиями и терминами соответственно, что также подтверждается наличием новых клинических рекомендаций [3, 4]. Так, если НАЖБП явля-

ется «негативным диагнозом» (диагнозом исключения): отсутствие в анамнезе приема алкоголя сверх установленной относительно безопасной нормы, лекарственных препаратов, провоцирующих развитие стеатоза печени (тамоксифен, метотрексат и др.), отсутствие вирусной этиологии гепатита, отсутствие генетических заболеваний, метаболических нарушений, то МАЖБП рассматривается как «позитивный диагноз» (диагноз включения): наличие избыточной массы тела или ожирения, сахарного диабета (СД), как минимум двух факторов риска развития метаболического синдрома (МС) [5].

Говоря о принципиальности различия между двумя обозначенными нозологиями, следует упомянуть о необходимости акцентирования внимания именно на системности и многофакторности патогенеза поражения печени для последующей персонализации как направления, так и объема лечебно-диагностической помощи с учетом различных вариантов МАЖБП-коморбидности. При этом распространенность клиничко-морфологической формы стеатогепатита в данной группе значительно повышается – если в общей популяции распространенность стеатоза печени еще в 2013 г. составляла 20–30%, а стеатогепатита 2–5%, то в группе пациентов с ожирением этот уровень увеличивается до 60–95% и 15–55% соответственно, а в группе пациентов с СД 2-го типа – до 60–80% и 20–80% соответственно [6]. Предполагается, что разделение представленных понятий будет способствовать снижению заболеваемости на 25% с учетом большего внимания к сопутствующей патологии [7]. Для этого необходимо уделять отдельное внимание вопросам избыточной массы тела и ожирения для предотвращения накопления жира в гепатоцитах с последующим запуском каскада воспалительных и метаболических изменений [8–11].

Существует стандартная программа инструментальной диагностики жировой болезни печени: ультразвуковое исследование (УЗИ) – мультиспиральная компьютерная томография (МСКТ) – магнитно-резонансная томография (МРТ) – биопсия печени, имеется неинвазивная скрининг-система биоимпедансометрии печени. В настоящий момент актуальное значение приобретает ультразвуковая стеатометрия, двухэнергетическая рентгеновская абсорбциометрия (ДРА) в режиме «Все тело», протонная магнитно-резонансная спектроскопия, цветовой колорайзинг печени при МСКТ.

В настоящее время имеется необходимость поиска новых комплексных диагностических алгоритмов, позволяющих на ранних этапах не только дифференцировать НАЖБП и МАЖБП, но также количественно определить стеатоз печени, наличие воспалительных, фиброзных изменений, выявить наличие факторов риска развития МС.

Цель исследования: оценить возможности использования комплексного применения инструментальных методов для дифференциальной диагностики МАЖБП и НАЖБП.

Материал и методы

На клинической базе Проблемной научно-исследовательской лаборатории «Диагностические исследования и малоинвазивные технологии» ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации – ОГБУЗ «Клиническая больница № 1» в период 2021–2022 гг. проведено исследование с участием 94 пациентов много-

профильного стационара (отделения: гастроэнтерологическое, хирургическое, пульмонологическое, неврологическое), из них 49 мужчин (52,13%), 45 женщин (47,87%) в возрасте от 18 до 65 лет, европеоидной расы. Критерий включения: наличие сочетания ультразвуковых признаков стеатоза печени в В-режиме (повышение эхогенности, снижение звукопроводимости). Критерии исключения: вирусные гепатиты, поражение печени алкогольной, лекарственной этиологии.

В контрольную группу включены пациенты многопрофильного стационара ($n = 78$) без ультразвуковых признаков (В-режим) стеатоза печени, из них 38 мужчин (48,71%), 40 женщин (51,28%) в возрасте от 18 до 65 лет, европеоидной расы. Контрольная группа в полном составе прошла 1-й и 2-й этапы обследования с последующей проверкой гипотезы об отсутствии у них НАЖБП или МАЖБП. Исследование включало в себя два этапа (рис. 1).

1-й этап. Клиничко-лабораторный. Сбор жалоб, анамнеза жизни и заболевания, ответов на опросники (CAGE, AUDIT), общие анализы крови и мочи, биохимический анализ крови [12, 13].

На основании 1-го этапа 12 пациентов были исключены из исследования: 9 пациентов с наиболее вероятной алкогольной этиологией жировой болезни печени (9,57%), 2 пациента с подтвержденным вирусным гепатитом С (2,13%), 1 пациент с приемом тамоксифена в анамнезе (1,06%). 82 пациента (40 мужчин (48,78%), 42 женщины (51,22%)) отправлены на 2-й этап исследования.

2-й этап. Клиничко-лабораторно-инструментальное обследование по единому диагностическому алгоритму:

2.1. Физикальное обследование пациента с измерением объема талии (ОТ) (см), окружности бедер (ОБ) (см), вычислением соотношения ОТ/ОБ [14], определение уровня артериального давления (АД) (мм рт. ст.).

2.2. Лабораторные методы обследования (липидограмма с определением уровня триглицеридов (ТГ) липопротеидов высокой плотности (ЛПВП), липопротеидов низкой плотности (ЛПНП) и С-реактивный белок (СРБ)).

2.3. УЗИ было выполнено на оборудовании разных фирм-производителей и разного уровня экспертности для снижения уровня субъективизма за счет аппаратозависимых факторов – БИОСС Ангиодин-Соно/П-Ультра (Россия), конвексный датчик 3,5 МГц, Mindray Resona 7 (Китай), конвексный датчик 5 МГц и TELEMED, MLS (Литва), конвексный датчик 3,5 МГц:

А. УЗИ органов брюшной полости с определением толщины висцерального жира (мм) с использованием перорального контрастирования желудка 200 мл дегазированной жидкостью на уровне проекции тела позвонка L4 (на 5 см ниже мечевидного отростка по срединной линии живота) [15]. Определение толщины висцерального жира производилось по формуле: $S = l - h$, где S – толщина слоя висцерального жира, l – расстояние между белой линией живота и передней стенкой аорты, h – расстояние между стенками желудка [16].

Б. УЗ-оценка коэффициента затухания ультразвуковой волны (дБ/см) в печени (количественная ультразвуковая стеатометрия) с последующим определением выраженности стеатоза печени (S_0 – стеатоз отсутствует; S_1 – минимально выраженный стеатоз; S_2 – умеренно выраженный стеатоз; S_3 – максимально выраженный стеатоз) [17].

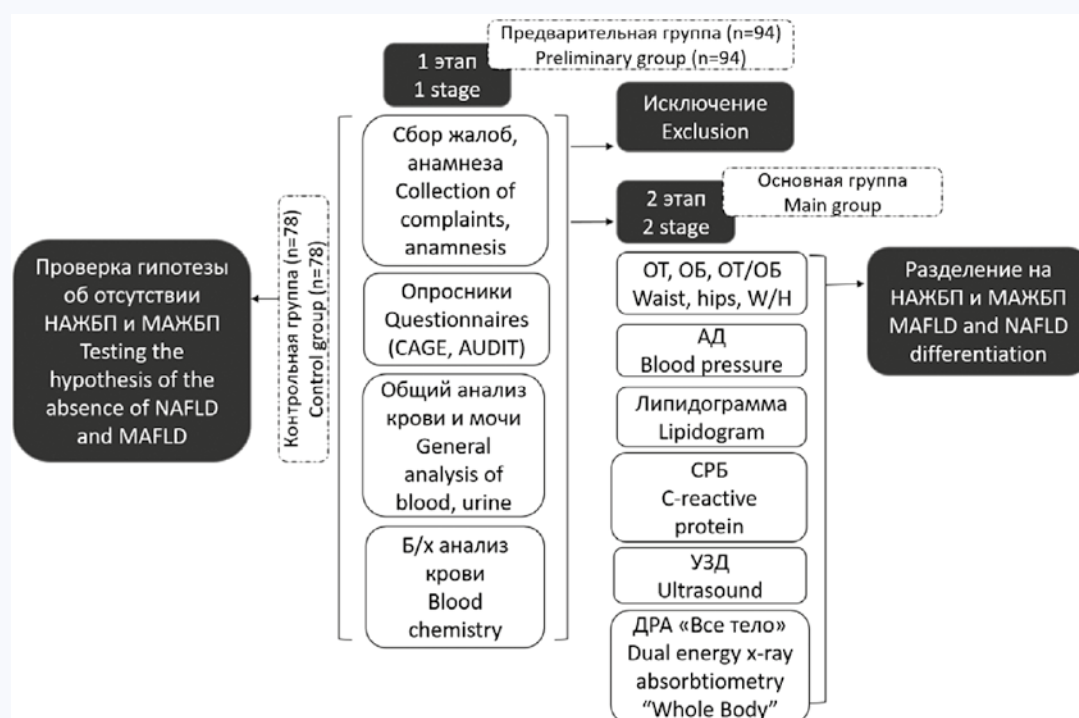


Рис. 1. Схема дизайна исследования (подробное описание в тексте)

Примечание: ОТ – объем талии, ОБ – объем бедер, АД – артериальное давление, СРБ – С-реактивный белок, УЗД – ультразвуковая диагностика, ДРА – двухэнергетическая рентгеновская абсорбциометрия, НАЖБП – неалкогольная ассоциированная жировая болезнь печени, МАЖБП – метаболически ассоциированная жировая болезнь печени.

Fig. 1. Study design (detailed description in the text)

Note: W/H – waist, hips, MAFLD – metabolically associated fatty liver disease, NAFLD – non-alcoholic associated fatty liver disease.

В. Двумерная ультразвуковая эластография сдвиговых волн (2D-SWE) печени с определением жесткости (кПа) и последующим соотношением со стадией фиброза печени по шкале METAVIR (F0–F4, где F0 оценивался как отсутствие фиброза, F1 – клинически незначимый фиброз, F2 – клинически значимый фиброз печени, F3 – выраженный фиброз печени, F4 – цирроз печени) с учетом данных Европейских рекомендаций по эластографии печени 2017 г. [18].

2.4. ДРА в режиме «Все тело», оборудование Stratos DR (Франция) с оценкой показателей: общий вес тела (кг), индекса массы тела (ИМТ) (кг/м²), индекса массы жира (ИМЖ) (кг/м²), скорость метаболизма (ккал/день), общее количество жировой ткани (%), процентное соотношение жира в андройдной и гиноидной областях, площадь висцеральной и подкожной жировой ткани (см²), их масса (кг), объем (см³), соотношение ПЖТ и ВЖТ (структура абдоминального ожирения) [19]. Технические характеристики исследования: разрешение по осям X и Y – 2 мм, напряжение 90 кВ, сила тока 0,1 мА, скорость движения – 280 мм/с.

Биопсия печени с последующим гистологическим исследованием по шкале SAF пациентам не проводилась с учетом инвазивности процедуры, низкой комплаентности пациентов, возможности возникновения осложнений, превышения размера потенциального риска над потенциальной пользой, доказанной рядом научных групп, высокой корреляции с показателями ДРА в режиме «Все тело», количественной ультразвуковой стеатометрии [20]. НОМА-индекс (как показатель инсулинорезистентно-

сти) не оценивался в связи с отсутствием его применения в рутинной клинической практике.

Статистический анализ был проведен с использованием программ Microsoft Office Excel 2017. Количественные данные представлены средними значениями и стандартными отклонениями, *mean* ± *SD*. Категориальные показатели представлены абсолютными (*n*) и относительными (в %) частотами встречаемости. Для оценки статистической значимости различий количественных показателей в основной и контрольной группах использовались *t*-критерий и критерий Манна – Уитни. Категориальные показатели сравнивались по χ^2 -критерию Пирсона. Были исследованы различия количественных показателей: ОТ/ОБ, ИМЖ, процент жировой массы, соотношение андройдной и гиноидной жировой массы, толщина висцеральной жира, коэффициент затухания ультразвуковой волны в тканях, жесткость печени по данным ультразвуковой эластографии. Пороговый уровень значимости при проверке статистических гипотез составлял *p* = 0,05.

Результаты и обсуждение

После двух этапов диагностического клинко-лабораторно-инструментального исследования все пациенты были разделены на группы с учетом наличия у них признаков МС, с последующим распределением на условные группы пациентов с НАЖБП и МАЖБП с выделением основных признаков обоих заболеваний. Доля пациентов разного пола от общего числа пациентов в основной исследуемой группе с учетом основных критериев МС представлена в таблице 1.

Таблица 1. Распределение критериев метаболического синдрома среди пациентов исследуемой группы**Table 1.** Distribution of metabolic syndrome criteria among patients of the study group

Критерий / Criteria	Мужчины (n/%) / Men (n/%)	Женщины (n/%) / Women (n/%)
Основной / Main		
ОТ > 94 см у мужчин и > 80 см у женщин Waist > 94 cm in men > 80 cm in women	21/25,61	28/34,15
Дополнительные / Additional		
АД > 140/90 мм рт. ст. BP > 140/90 mm rt. st.	19/23,17	27/32,93
ТГ > 1,7 ммоль/л TG > 1,7 mmol/l	17/20,73	24/29,27
ЛПВП < 1,0 ммоль/л у мужчин и < 1,2 ммоль/л у женщин HDL < 1,0 mmol/l in men < 1,2 mmol/l in women	16/19,51	24/29,27
ЛПНП > 3,0 ммоль/л LDL > 3,0 mmol/l	18/21,95	23/28,05
Глюкоза плазмы натощак 6,1–7,0 ммоль/л Fasting glucose 6,1–7,0 mmol/l	18/21,95	24/29,27

Примечание: критерии МС согласно клиническим рекомендациям по ведению больных с МС 2013 года (утверждены Российским медицинским обществом по артериальной гипертензии и профильной комиссией по кардиологии). Наличие основного и как минимум двух дополнительных критериев свидетельствует о наличии у пациента МС. ОТ – объем талии, АД – артериальное давление, ТГ – триглицериды, ЛПВП – липопротеиды высокой плотности, ЛПНП – липопротеиды низкой плотности.

Note: MS criteria according to the 2013 clinical guidelines for the management of patients with MS (approved by the Russian Medical Society for Arterial Hypertension and the profile commission on cardiology). The presence of the main and at least two additional criteria indicates the presence of MS in the patient. BP – Blood pressure, TG – triglycerides, HDL – high density lipoproteins, LDL – low density lipoproteins.

В рамках исследования по комбинации основного и как минимум двух дополнительных диагностических критериев МС был выявлен у 42 пациентов (51,22%), из них у 24 женщин (29,27%), 18 мужчин (21,95%). Общий вид комплекса блока УЗИ представлен на рисунке 2.

Распределение пациентов основной исследуемой группы с учетом их пола и толщины висцерального жира (мм) по данным УЗИ в В-режиме по описанной методике представлено на рисунке 3А, с учетом выраженности

стеатоза печени (дБ/см) по данным количественной ультразвуковой стеатометрии с оценкой коэффициента затухания ультразвуковой волны в ткани – на рисунке 3Б.

Так, у части пациентов ($n = 13$; 30,95%) с нормальной массой жира по данным ДРА ($n = 42$; 100%) в режиме «Все тело» был выявлен стеатоз печени 1-й степени (2,2–2,49 дБ/см). В этой подгруппе пациентов не было обнаружено признаков МС, что позволило отнести их в группу пациентов с НАЖБП.

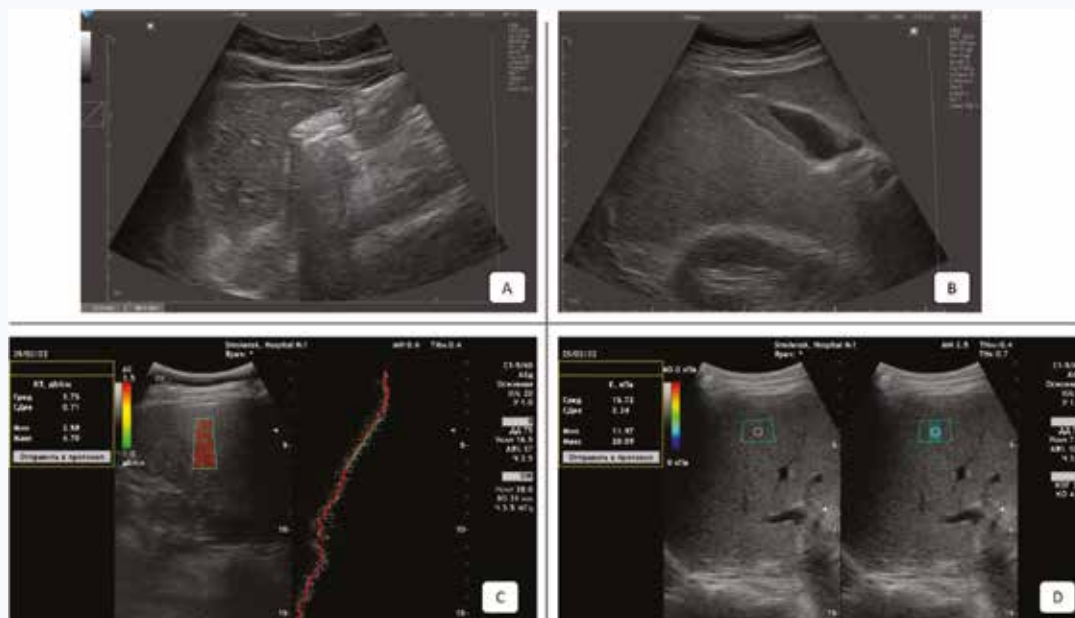


Рис. 2. Пример проведенного обследования в рамках блока ультразвуковой диагностики: А – ультразвуковая оценка печени в В-режиме (эхогенность повышена, звукопроводимость снижена), В – ультразвуковая оценка толщины висцерального жира (мм, висцеральное ожирение), С – количественная ультразвуковая стеатометрия печени с оценкой коэффициента затухания ($3,75 \pm 0,71$ дБ/см – S3 – выраженный стеатоз печени), D – двумерная ультразвуковая эластография сдвиговых волн печени 2D-SWE ($15,72 \pm 2,24$ кПа – F4 – цирроз печени)

Fig. 2. An example of a survey performed within the framework of an ultrasound diagnostics unit: A – ultrasound assessment of the liver in B-mode (echogenicity is increased, sound conductivity is reduced), B – US assessment of visceral fat thickness (mm, visceral obesity), C – quantitative ultrasound steatometry of the liver with an assessment of the attenuation coefficient (3.75 ± 0.71 dB/cm – S3 – pronounced liver steatosis), D – two-dimensional ultrasound elastography of shear waves of the liver 2D-SWE (15.72 ± 2.24 kPa – F4 – cirrhosis of the liver)

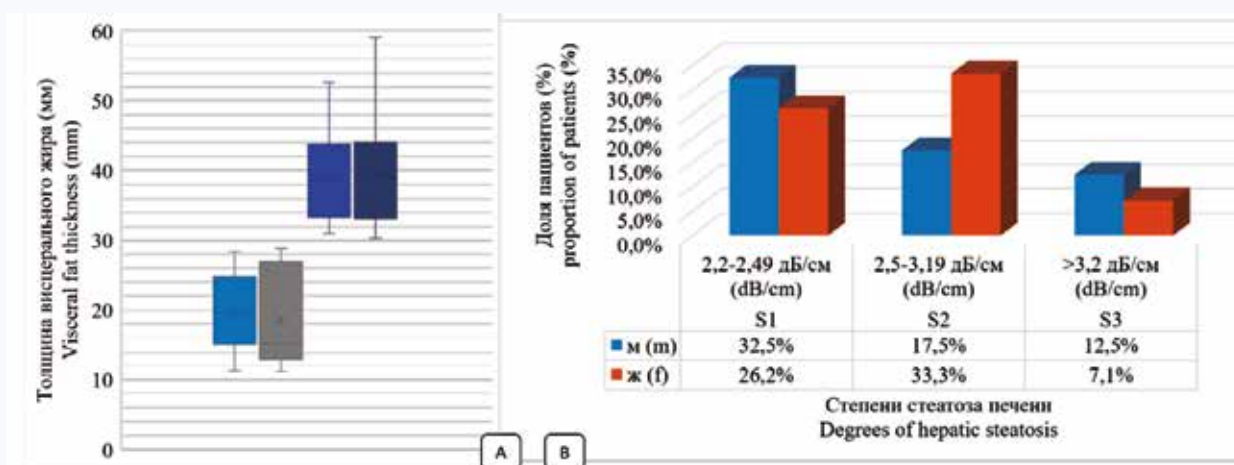


Рис. 3. Распределение пациентов основной исследуемой группы по результатам ультразвукового исследования: А – по толщине висцерального жира (мм), В – по выраженности стеатоза печени (дБ/см)

Fig. 3. Distribution of patients of the main study according to the results of ultrasound examination: A – by the thickness of visceral fat (mm), B – according to the severity of liver steatosis (dB/cm)

Из 40 мужчин основной исследуемой группы у 25 (62,5%) по данным количественной ультразвуковой стеатометрии обнаружен стеатоз печени. Из 42 женщин основной исследуемой группы у 28 (66,6%) по данным количественной ультразвуковой стеатометрии обнаружен стеатоз печени.

Таким образом, комплексное УЗИ более чувствительно по сравнению с УЗИ в В-режима изолированно.

По данным биохимического анализа крови у 13 пациентов основной исследуемой группы (15,85%) обнаружено повышение уровня печеночных ферментов (АЛТ, АСТ) выше пороговых значений, что позволяет отнести этих пациентов в группу на стадии стеатогепатита.

По данным двумерной ультразвуковой эластографии сдвиговых волн у 6 пациентов (7,32%) выявлен фиброз печени F1–F2, у 2 пациентов (2,44) – фиброз печени F3. Цирроз печени по данным ультразвуковой эластографии обнаружен не был.

Толщина ВЖТ (мм), оцененная при использовании ДРА в режиме «Все тело», имеет прямую пропорциональную связь со степенью стеатоза печени по данным количественной ультразвуковой стеатометрии.

Методика ручной разметки жировой ткани после автоматического оконтуривания для корректного расчета структуры абдоминального жира при выполнении ДРА в режиме «Все тело» представлена на рисунке 4.

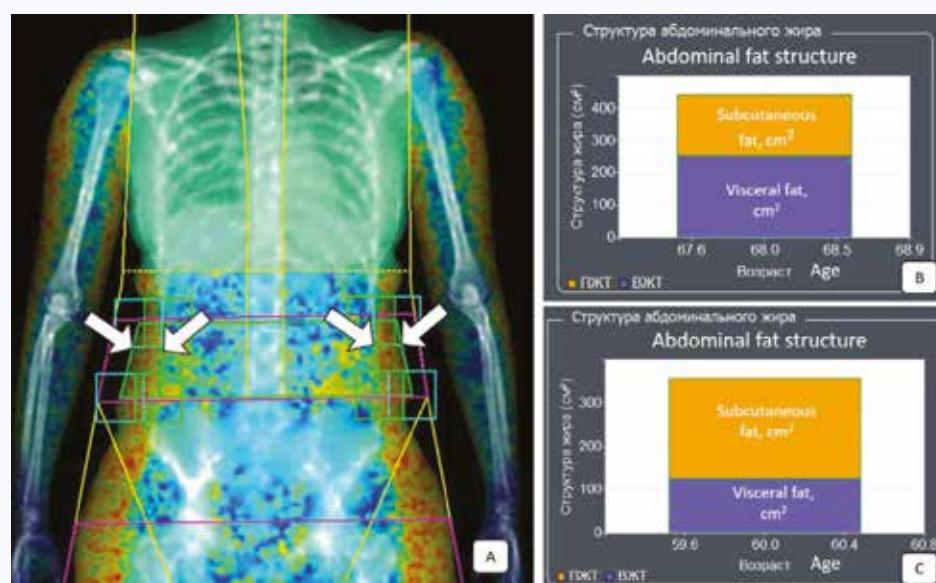


Рис. 4. Оценка структуры абдоминального жира при двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии в режиме «Все тело»: А – стрелками указаны корректные трапециевидные боксы (зеленого цвета) ручной разметки подкожной жировой ткани, В – структура абдоминального жира (см²) с преобладанием висцеральной жировой ткани (ВЖТ), С – структура абдоминального жира (см²) с преобладанием подкожной жировой ткани (ПЖТ)

Распределение пациентов исследуемой группы с учетом ИМЖ и доля висцерального жира в структуре абдо-

минального жира в каждой из групп с учетом ИМЖ представлено на рисунке 5.

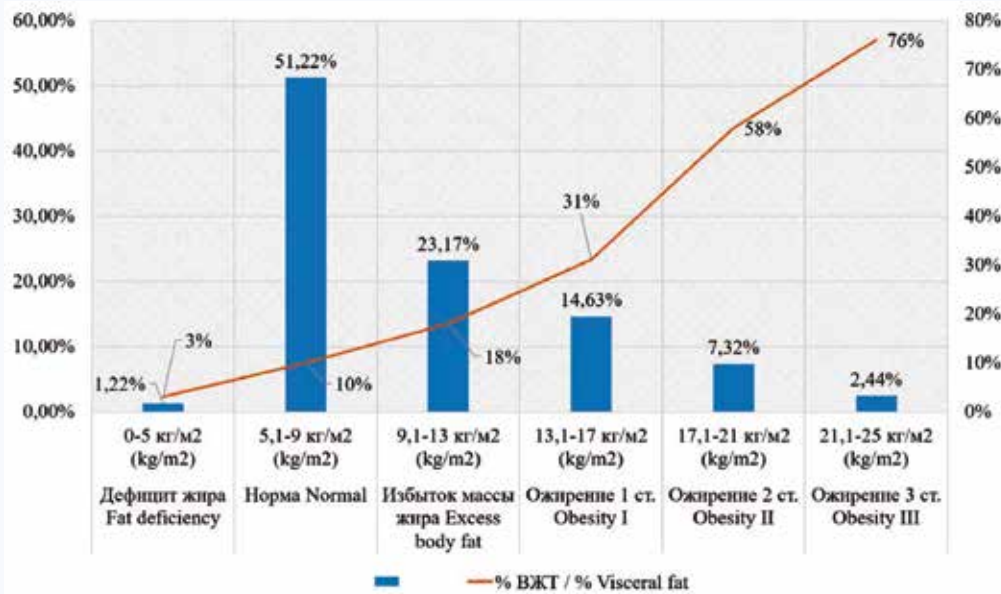


Рис. 5. Распределение пациентов исследуемой группы с учетом индекса массы жира и доля висцеральной жировой ткани в общей структуре абдоминального жира

Fig. 5. Distribution of patients of the study group according the fat mass index and the proportion of visceral adipose tissue in the overall structure of abdominal fat

Так, доля ВЖТ увеличивается с ростом ИМЖ преимущественно у пациентов мужского пола, исключение составили женщины в возрасте старше 40 лет. Итого у 53 пациентов (64,63%) количественно подтвердилось наличие стеатоза печени, из них у 39 пациентов обнаружены избыточная масса жира или ожирение (47,56%). У

8 (9,76%) пациентов площадь ВЖТ превышала ПЖТ, что позволяет отнести этих пациентов в группу высокого риска развития осложнений коморбидной патологии.

Таким образом, при использовании комплексного диагностического алгоритма возможна дифференциальная диагностика между НАЖБП и МАЖБП (табл. 2).

Таблица 2. Инструментальные диагностические признаки неалкогольной и метаболически ассоциированной жировой болезни печени

Table 2. Instrumental diagnostic features of non-alcoholic and metabolically associated fatty liver disease

Метод исследования The diagnostic method	НАЖБП NAFLD	МАЖБП MAFLD
Ультразвуковая оценка толщины висцерального жира, мм Ultrasound evaluation of visceral fat thickness, mm	< 30	> 30
Количественная ультразвуковая стеатометрия печени с оценкой коэффициента затухания, дБ/см* Quantitative ultrasound steatometry with evaluation of attenuation parameter, dB/cm	2,2–2,49 (S1) 2,5–3,19 (S2) > 3,2 (S3)	
Двумерная ультразвуковая эластография сдвиговых волн печени 2D-SWE, кПа 2D ultrasound shear wave elastography, kPa	< 7,0 (F0 – F1) 7,1–8,0 (F2) 8,0–10,1 (F3) > 10,1–11,7 (F4)	
ДРА в режиме «Все тело» DXA in "Whole body" mode	Нет изменений в структуре абдоминального жира No changes in abdominal fat structure	Есть изменения в структуре абдоминального жира Changes in abdominal fat structure

Примечание: установленные оптимизированные пороговые значения показателей количественной ультразвуковой стеатометрии печени определены в рамках выполненной диссертации на соискание ученой степени кандидата медицинских наук Венидиктовой Д.Ю. (2022 г.). НАЖБП – неалкогольная жировая болезнь печени, МАЖБП – метаболически ассоциированная жировая болезнь печени, ДРА – двух-энергетическая рентгеновская абсорбциометрия.

Note: the established optimized threshold values for indicators of quantitative ultrasound steatometry of the liver were determined in the framework of the completed dissertation for the degree of Candidate of Medical Sciences Venidiktova D.Yu. (2022). NAFLD – non-alcoholic fatty liver disease, MAFLD – metabolically associated fatty liver disease, DXA – dual-energy X-ray absorptiometry.

Заключение

Пациенты с признаками стеатоза печени имеют различные показатели инструментальной оценки метаболического статуса, что позволяет говорить о возможности разделения единой нозологии на подгруппы – НАЖБП и МАЖБП. Для МАЖБП характерна толщина ВЖТ более 30 мм, андронидный тип ожирения, наличие изменений в структуре абдоминального жира (преобладание площади ВЖТ над ПЖТ).

Для дифференциальной диагностики НАЖБП и МАЖБП может быть использован комплексный диагностический алгоритм с включением ультразвуковой оценки висцерального жира, ДРА в режиме «Все тело».

Литература / References

1. Eslam M., Newsome P.N., Sarin S.K., Anstee Q.M., Targher G., Romero-Gomez M. et al. A new definition for metabolic associated fatty liver disease: an international expert consensus statement. *J. Hepatol.* 2020;73(1):202209. DOI: 10.1016/j.jhep.2020.03.039.
2. Yasser F., Waked I., Bollipo S., Gomaa A., Ajlouni Y., Attia D. What's in a name? Renaming "NAFLD" to "MAFLD". *Liver International.* 2020;40(6):1254–1261. DOI: 10.1111/liv.14478.
3. Lin S., Huang J., Wang M., Kumar R., Liu Y., Liu S. et al. Comparison of MAFLD and NAFLD diagnostic criteria in real. *Liver international.* 2020;40(9):2082–2089. DOI: 10.1111/liv.14548.
4. Лазебник Л.Б., Голованова Е.В., Туркина С.В., Райхельсон К.Л., Оковитый С.В., Драпкина О.М. и др. Неалкогольная жировая болезнь печени у взрослых: клиника, диагностика, лечение. Рекомендации для терапевтов, третья версия. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология.* 2021;185(1):4–52. [Lazebnik L.B., Golovanova E.V., Turkina S.V., Raykhelson K.L., Okovity S.V., Drapkina O.M. et al. Non-alcoholic fatty liver disease in adults: clinic, diagnosis, treatment. Recommendations for Therapists, Third Version. *Experimental and clinical gastroenterology.* 2021;185(1):4–52. (In Russ.).] DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-185-1-4-52.
5. Devi J., Raees A., Butt A.S. Redefining non-alcoholic fatty liver disease to metabolic associated fatty liver disease: Is this plausible? *World Journal of Hepatology.* 2022;14(1):158–167. DOI: 10.4254/wjh.v14.i1.158.
6. Bhala N., Ibrahim K.J.R., Bugianesi E. Epidemiology and natural history of patients with NAFLD. *Current pharmaceutical design.* 2013;19(29):5169–5176. DOI: 10.2174/13816128113199990336.
7. Nguyen V.H., Le M.H., Cheung R.C., Nguyen M.H. Differential clinical characteristics and mortality outcomes in persons with NAFLD and/or MAFLD. *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* 2021;19(10):2172–2181. DOI: 10.1016/j.cgh.2021.05.029.
8. Popov V.B., Aytaman A., Alemán J.O. Obesity: The forgotten pandemic. *Am. J. Gastroenterol.* 2022;117(1):7–10. DOI: 10.14309/ajg.0000000000001553.
9. Dhurandhar N.V. What is obesity? *International Journal of Obesity.* 2022;46:1081–1082. DOI: 10.1038/s41366-022-01088-1.
10. Smith K.B., Smith M.S. Obesity statistics. *Primary care: clinics in office practice.* 2016;43(1):121–135. DOI: 10.1016/j.pop.2015.10.001.
11. Lim S., Kim J., Targher G. Links between metabolic syndrome and metabolic dysfunction-associated fatty liver disease. *Trends Endocrinol. Metab.* 2021;32(7):500–514. DOI: 10.1016/j.tem.2021.04.008.
12. Тарасова Л.В. Обзор методов лабораторной диагностики, применяемых при неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП) и алкогольной болезни печени (АБП) на современном этапе. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология.* 2019;4(164):72–77. [Tarasova L.V. Review of laboratory diagnostic methods used in non-alco-

holic fatty liver disease (NAFLD) and alcoholic liver disease (ALD) at the present stage. *Experimental and clinical gastroenterology.* 2019;4(164):72–77. (In Russ.).] DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-164-4-72-77.

Ограничения

Проведенное исследование являлось одноцентровым. Для подтверждения возможности рекомендации представленного комплекса инструментальной диагностики для использования в широкой научной и клинической практике необходимо исследование с большим количеством пациентов.

13. Бугаев А.О. Многоликий стеатогепатит. *Клинические перспективы гастроэнтерологии, гепатологии: научно-практический журнал для клиницистов.* 2012;3:3–9. [Bueverov A.O. Multifaceted steatohepatitis. *Clinical perspectives of gastroenterology, hepatology: scientific and practical journal for clinicians.* 2012;3:3–9. (In Russ.).]
14. Fahed G., Aoun L., Zerdan M.B., Allam S., Zerdan M.B., Boufferaa Y. Metabolic syndrome: Updates on pathophysiology and management in 2021. *Int. J. Mol. Sci.* 2022;23(2):786. DOI: 10.3390/ijms23020786.
15. Pimanov S., Bondarenko V., Makarenko E. Visceral fat in different locations assessed by ultrasound: correlation with computed tomography and cut-off values in patients with metabolic syndrome. *Clinical Obesity.* 2020;10(6):e12404. DOI: 10.1111/cob.12404.
16. Завадовская В.Д., Сусляева Н.М., Завьялова Н.Г., Шульга О.С., Кравец Е.Б., Бородулина А.Ю., авторы. Способ ультразвуковой диагностики висцерального ожирения. Российская Федерация. Патент на изобретение № 2407440 С1. Опубликовано: 27.12.2010; бюл. 36. [Zavadovskaja V.D., Susljaeva N.M., Zavjalova N.G., Shul'ga O.S., Kravets E.B., Borodulina A.J., inventors. A method for ultrasonic diagnosis of visceral obesity. Russian Federation. Patent for an invention No. 2407440. Published: 12/27/2010, bull. 36].
17. Боруков А.В., Венидиктова Д.Ю. Оценка сравнительной эффективности методов инструментальной диагностики стеатоза печени у пациентов с метаболическим синдромом. *Практическая медицина.* 2018;16(2):16–21. [Borsukov A.V., Venidiktova D.Yu. Evaluation of the comparative effectiveness of methods for instrumental diagnosis of liver steatosis in patients with metabolic syndrome. *Practice medicine.* 2018;16(2):16–21. (In Russ.).]
18. Боруков А.В., Морозова Т.Г. Комплексная эластография в дифференциальной диагностике диффузных заболеваний печени. *Ученые записки Орловского государственного университета.* 2015;4:378–383. [Borsukov A.V., Morozova T.G. Complex elastography in the differential diagnosis of diffuse liver diseases. *Scientific Notes of the Oryol State University.* 2015;4:378–383. (In Russ.).]
19. Самойлов А.С., Жолинский А.В., Рылова Н.В., Величко М.Н., Большаков И.В., Бодров А.В. и др. Современные методы анализа композиционного состава тела. *Практическая медицина.* 2022;20(1):21–26. [Samoylov A.S., Zholinsky A.V., Rylova N.V., Velichko M.N., Bolshakov I.V., Bodrov A.V. et al. Modern methods of body composition analysis. *Practice medicine.* 2022;20(1):21–26. (In Russ.).] DOI: 10.32000/2072-1757-2022-1-21-26.
20. Falck-Ytter Y. The risks of percutaneous liver biopsy. *Journal of Hepatology.* 2001;33(1):764. DOI: 10.1053/jhep.2001.01033031e01.

Информация о вкладе авторов

Венидиктова Д.Ю. сформировала выборку пациентов, анализировала и интерпретировала данные.

Боруков А.В. предложил концепцию исследования и разработал его протокол.

Все авторы дали окончательное согласие на подачу рукописи и согласились нести ответственность за все аспекты работы, ругаясь за их точность и безупречность.

Information on author contributions

Venidiktova D.Yu. formed a sample of patients and analyzed and interpreted the data.

Borsukov A.V. proposed the concept of the study and developed its protocol.

All authors gave their final consent to the submission of the manuscript and agreed to be responsible for all aspects of the work, vouching for their accuracy and flawlessness.

Сведения об авторах

Венидиктова Дарья Юрьевна, канд. мед. наук, старший научный сотрудник, Проблемная научно-исследовательская лаборатория «Диагностические исследования и малоинвазивные технологии», Смоленский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации. ORCID 0000-0001-5497-1476.

E-mail: daria@venidiktova.ru.

Борсуков Алексей Васильевич, д-р мед. наук, профессор, директор Проблемной научно-исследовательской лаборатории «Диагностические исследования и малоинвазивные технологии», Смоленский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации. ORCID 0000-0003-4047-7252.

E-mail: bor55@yandex.ru.

 **Венидиктова Дарья Юрьевна**, e-mail: daria@venidiktova.ru.

Поступила

Information about the authors

Daria Yu. Venidiktova, Cand. Sci. (Med.), Senior Research Scientist, Fundamental Research Laboratory "Diagnostic research and minimally invasive techniques", Smolensk State Medical University. ORCID 0000-0001-5497-1476.

E-mail: daria@venidiktova.ru.

Alexey V. Borsukov, Dr. Sci. (Med.), Professor, Director of the Fundamental Research Laboratory "Diagnostic research and minimally invasive techniques", Smolensk State Medical University. ORCID 0000-0003-4047-7252.

E-mail: bor55@yandex.ru.

 **Daria Yu. Venidiktova**, e-mail: daria@venidiktova.ru.

Received

<https://doi.org/10.29001/2073-8552-2023-38-2-218-226>
УДК 57.083.134:579.873.21:547.853.3:615.28

Микробиологический скрининг соединений с потенциальной противолепрозной активностью среди вновь синтезированных соединений ряда пиримидина

А.В. Луценко^{1, 2}, М.Ю. Юшин¹, Г.Н. Генатуллина¹, А.Г. Тырков³,
А.К. Аюпова^{1, 3}, Л.В. Сароянц^{1, 3}, А.А. Старикова¹, М.А. Самотруева¹

¹ ФГБОУ ВО Астраханский ГМУ Минздрава России,
414000, Российская Федерация, Астрахань, ул. Бакинская, 121

² ФГБОУ ВО «Астраханский государственный технический университет»,
414025, Российская Федерация Астрахань, ул. Татищева, 16

³ ФГБОУ ВО «Астраханский государственный университет имени В.Н. Татищева»,
414056, Российская Федерация, Астрахань, ул. Татищева, 20а

Аннотация

Цель: изучить влияние вновь синтезированных производных пиримидина на рост *Mycobacterium lufu* (*M. lufu*) и *Mycobacterium tuberculosis* H37Rv (*M. tuberculosis* H37Rv) при культивировании на среде Школьниковой.

Материал и методы. Объектами исследований являлись 6 образцов 5-(арилметилиден)-2,4,6-пиримидин-2,4,6(1H,3H,5H)-трионов под лабораторными шифрами ТАГ1, ТАГ2, ТАГ3, ТАГ4, ТАГ5, ТАГ6 и 7 образцов 5-(гетарилметилиден)-2,4,6-пиримидин-2,4,6(1H,3H,5H)-трионов под лабораторными шифрами ТАГ7, ТАГ8, ТАГ9, ТАГ10, ТАГ11, ТАГ12, ТАГ13. В качестве тест-культур использовали штаммы *M. lufu* и *M. tuberculosis* H37Rv. Антимикобактериальную активность изучаемых соединений исследовали методом серийных разведений.

Результаты. Установлено, что все изучаемые соединения проявляют антимикобактериальную активность. Наибольший подавляющий эффект в отношении *M. lufu* отмечен у соединений ТАГ1, ТАГ4, ТАГ7, ТАГ12 и ТАГ13, который был сопоставим с таковым препарата сравнения – дапсона. По характеру ингибирующего воздействия на рост *M. tuberculosis* соединения под лабораторными шифрами ТАГ1, ТАГ4, ТАГ7 и ТАГ13 были сравнимы с изониазидом, а действие соединения ТАГ3 даже несколько превосходило препарат сравнения.

Заключение. Среди изучаемых вновь синтезированных производных пиримидина наиболее выраженной антимикробной активностью как в отношении *M. lufu*, так и *M. tuberculosis* H37Rv обладают соединения под лабораторными шифрами ТАГ1, ТАГ4, ТАГ7 и ТАГ13, что позволяет рассматривать их в качестве наиболее перспективных веществ для дальнейших исследований по поиску антимикобактериальных, в том числе и противолепрозных препаратов.

Ключевые слова:

Mycobacterium lufu, *Mycobacterium tuberculosis* H37Rv, 5-(арилметилиден)-2,4,6-пиримидин-2,4,6(1H,3H,5H)-трионы, 5-(гетарилметилиден)-2,4,6-пиримидин-2,4,6(1H,3H,5H)-трионы, антимикобактериальная активность, противолепрозная активность, метод серийных разведений.

Конфликт интересов:

авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Прозрачность финансовой деятельности:

научная статья выполнена в рамках государственного задания Министерства здравоохранения РФ № 056-00113-21-00 в части проведения НИР по теме «Разработка методов диагностики и лечения лепрозной инфекции на основе принципов персонализированной медицины».

Для цитирования:

Луценко А.В., Юшин М.Ю., Генатуллина Г.Н., Тырков А.Г., Аюпова А.К., Сароянц Л.В., Старикова А.А., Самотруева М.А. Микробиологический скрининг соединений с потенциальной противолепрозной активностью среди вновь синтезированных соединений ряда пиримидина. *Сибирский журнал клинической и экспериментальной медицины*. 2023;38(2):218–226. <https://doi.org/10.29001/2073-8552-2023-38-2-218-226>.

Microbiological screening of compounds with potential anti-lep activity among new synthesis compounds of the pyrimidine series

Anna V. Lutsenko^{1, 2}, Mikhail Yu. Yushin¹, Guzel N. Genatullina¹,
Aleksey G. Tyrkov³, Adilya K. Ayupova^{1, 3}, Liudmila V. Saroyants^{1, 3},
Alla A. Starikova¹, Marina A. Samotrueva¹

¹Astrakhan State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation
121, Bakinskaya str., Astrakhan, 414000, Russian Federation

²Astrakhan State Technical University,
16, Tatishchev str., Astrakhan, 414025, Russian Federation

³Astrakhan State University name of V.N. Tatischeva,
20 a, Tatishchev str., Astrakhan, 414056, Russian Federation

Abstract

Aim: To study the effect of new synthesized pyrimidine derivatives on the growth of *Mycobacterium lufu* (*M. lufu*) and *Mycobacterium tuberculosis* (*M. tuberculosis*) when cultivated on Shkolnikova's medium.

Materials and methods. The objects of research were new synthesized derivatives of 6 samples of derivatives of pyrimidine - 5-(arylmethylidene)-2,4,6-pyrimidine-2,4,6(1H,3H,5H)-trions under laboratory codes TAG1, TAG2, TAG3, TAG4, TAG5, TAG6 and 7 samples of 5-(hetarylmethylidene)-2,4,6-pyrimidine-2,4,6(1H, 3H, 5H)-trions under the laboratory codes TAG7, TAG8, TAG9, TAG10, TAG11, TAG12, TAG13. *M. lufu* and *M. tuberculosis*H37Rv strains were used as test cultures. The antimycobacterial activity of the studied compounds was studied by the method of serial dilutions.

Research results. All studied compounds were found to exhibit antimycobacterial activity. The greatest inhibitory effect against *M. lufu* was noted for TAG1, TAG4, TAG7, TAG12, and TAG13, which was comparable to that of the reference drug dapsone. By the nature of the inhibitory effect on the growth of *M. tuberculosis*, the compounds under the laboratory codes TAG 1, TAG 4, TAG 7 and TAG13 were comparable to isoniazid, and the effect of the TAG3 compound was even slightly superior to the reference drug.

Conclusion. Among the studied new synthesized pyrimidine derivatives, compounds under the laboratory codes TAG1, TAG4, TAG 7 and TAG13 have the most pronounced antimicrobial activity both against *M. lufu* and *M. tuberculosis*, which allows us to consider them as the most promising substances for further research on the search for antimycobacterial, including antileprosy drugs.

Keywords:	<i>Mycobacterium lufu</i> , <i>Mycobacterium tuberculosis</i> , 5-(arylmethylidene)-2,4,6-pyrimidine-2,4,6(1H,3H,5H)-triones, 5-(hetarylmethylidene)-2,4,6-pyrimidine-2,4,6(1H, 3H, 5H)-trions, antileprosy activity, serial dilution method.
Conflict of interest:	the authors do not declare a conflict of interest.
Financial disclosure:	the scientific article was carried out within the framework of the state task of the Ministry of Health of the Russian Federation No. 056-00113-21-00 in terms of conducting research on the topic "Development of methods for diagnosing and treating leprosy infection based on the principles of personalized medicine."
For citation:	Lutsenko A.V., Yushin M.Yu., Genatullina G.N., Tyrkov A.G., Ayupova A.K., Saroyants L.V., Starikova A.A., Samotrueva M.A. Microbiological screening of compounds with potential anti-lep activity among new synthesis compounds of the pyrimidine series. <i>The Siberian Journal of Clinical and Experimental Medicine</i> . 2023;38(2):218–226. https://doi.org/10.29001/2073-8552-2023-38-2-218-226 .

Глобальная стратегия Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) по борьбе с лепрой на 2021–2030 гг. направлена на достижение нулевых показателей автохтонных случаев заболевания, что ориентирует страны с высокой распространенностью лепры активизировать свою деятельность, а страны со спорадической заболеваемостью – полностью искоренить эту тяжелую болезнь.

Одним из направлений научных исследований, которые считаются ключевыми для этого стратегического периода, является поиск и разработка эффективных противолепрозных препаратов и их комбинаций [1].

Открытие в начале 40-х гг. XX в. противолепрозного действия сульфонов явилось эпохальным событием в мировой лепрологии, разделившим всю историю борьбы

с лепрой на «досульфоновый» и «сульфоновый» периоды [2]. Внедрение сульфоновых препаратов многим исследователям представлялось окончательным решением проблемы лечения лепры, которое приведет к полной победе над этим тяжелым заболеванием. Однако уже в начале 50-х гг. прошлого столетия наряду с положительными результатами терапии больных лепрой с использованием препаратов сульфонового ряда появились сведения о том, что в некоторых случаях наблюдаемый клинический, гистологический и бактериоскопический регресс приостанавливался, и даже отмечались рецидивы заболевания [3].

Следующим наиболее значимым достижением в борьбе с лепрой стало внедрение метода комбинированной терапии заболевания, применяемого и в настоящее время, который включает использование трех основных препаратов: дапсона, рифампицина и лампрена, что привело к значительному снижению заболеваемости лепрой и уменьшению числа рецидивов [4–6].

Однако, несмотря на достигнутые успехи, лечение лепры остается все еще длительным, возникают сложности, связанные с побочными эффектами, непереносимостью тех или иных противолепрозных препаратов, входящих в схемы ВОЗ, развитием лекарственной резистентности. Кроме того, следует подчеркнуть, что на территории Российской Федерации зарегистрированы только дапсон и рифампицин. Отсутствие в схемах терапии лампрена снижает эффективность проводимого противолепрозного лечения, повышает шансы развития осложнений и устойчивости *Mycobacterium leprae* (*M. leprae*) к применяемым препаратам. Для проведения полноценного этиотропного лечения больных лепрой и обеспечения эпидемиологической безопасности страны необходимо создавать эффективные схемы лечения данной патологии с использованием отечественных препаратов [5].

В настоящее время растет интерес к производным пириимидина как потенциально перспективным веществам для разработки и создания эффективных лекарственных препаратов, что во многом обусловлено широким спектром их фармакологического действия, в том числе противоопухолевого, противовирусного, противопрозоного, фунгицидного, а также антимикобактериального [7–10].

Цель: изучить влияние вновь синтезированных производных пириимидина на рост *Mycobacterium lufu* (*M. lufu*) и *Mycobacterium tuberculosis* (*M. tuberculosis*) при культивировании на среде Школьниковой.

Материал и методы

Объектом исследования являлись 6 образцов производных пириимидина – 5-(арилметилиден)-2,4,6-пириимидин-2,4,6-(1H,3H,5H)-трионов под лабораторными шифрами ТАГ1, ТАГ2, ТАГ3, ТАГ4, ТАГ5, ТАГ6 и 7 образцов 5-(гетарилметилиден)-2,4,6-пириимидин-2,4,6-(1H,3H,5H)-трионов под лабораторными шифрами ТАГ7, ТАГ8, ТАГ9, ТАГ10, ТАГ11, ТАГ12, ТАГ13, синтезированных на кафедре органической, неорганической и фармацевтической химии Астраханского государственного университета имени В.Н. Татищева по методикам, опубликованным ранее [11, 12]. Химические формулы изучаемых соединений приведены на рисунке 1.

Возбудитель лепры не культивируется на искусственных питательных средах, поэтому в настоящей работе в качестве тест-культур использовали штамм *M. lufu*, полу-

ченный при содействии ВОЗ НИИ по изучению лепры, и штамм *M. tuberculosis* H37Rv, предоставленный бактериологической лабораторией Областной инфекционной клинической больницы имени А.М. Ничоги.

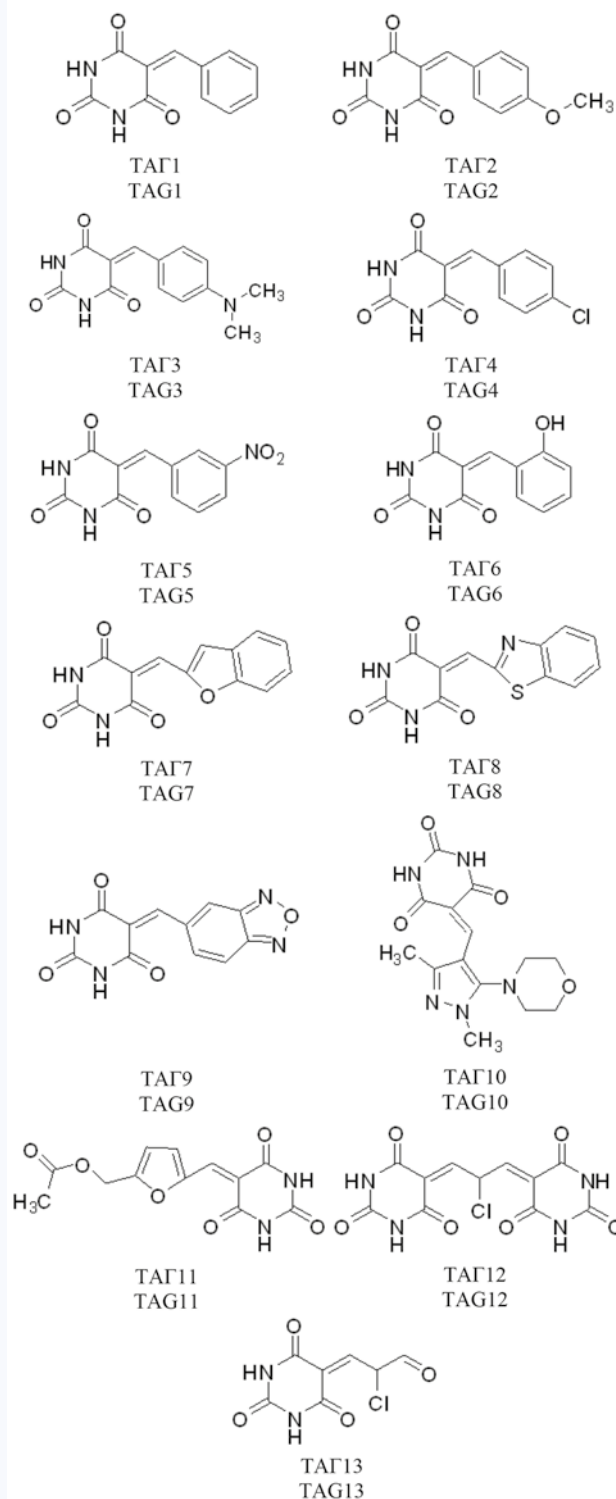


Рис. 1. Химические формулы вновь синтезированных производных пириимидина
Fig. 1. Chemical formulas of newly synthesized pyrimidine derivatives

M. lufu и *M. tuberculosis* традиционно используют для первичного отбора соединений с потенциальной противолепрозной активностью в экспериментах *in vitro*. Антимикобактериальную активность изучаемых соединений исследовали методом серийных разведений на среде Школьниковой [13]. Готовили по 13 пробирок для каждого соединения и препарата сравнения – дапсона для *M. lufu* и изониазида для *M. tuberculosis*. 10 пробирок для ряда серийных разведений и три пробирки с контролем: положительный контроль – посевы без добавления в среду веществ, контроль на стерильность среды Школьниковой – без посевов тест-культуры и соединений, контроль растворителя – посевы с димексидом в эквивалентах.

Рабочий раствор изучаемых соединений получали путем растворения 4 мг изучаемого соединения в 0,5 мл димексида и 4,5 мл физиологического раствора. В каждую пробирку в ряду серийных разведений вносили по 5 мл среды Школьниковой. В первую пробирку в стерильных условиях добавляли 800 мкл рабочего раствора изучаемого соединения, содержание препарата в ней составляло 128 мкг/мл. Затем концентрация соединений в ряду серийных разведений убывала в 2 раза: 128 мкг/мл, 64 мкг/мл, 32 мкг/мл, 16 мкг/мл, 8 мкг/мл, 4 мкг/мл, 2 мкг/мл, 1 мкг/мл, 0,5 мкг/мл и 0,25 мкг/мл, после чего во все пробирки вносили по 0,2 мл рабочей взвеси микобактерий.

Для приготовления взвеси микобактерий использовали двухнедельную культуру *M. lufu* и четырехнедельную культуру *M. tuberculosis*, которые были синхронизированы холодом (+4 °C) в течение 72 ч. Количество микобактерий в суспензии определяли по стандарту мутности McFarland 0,5. Рабочая взвесь *M. lufu* содержала 10^6 , *M. tuberculosis* – 10^8 микобактериальных клеток в 1 мл. Содержание *M. lufu* в каждой пробирке ряда последовательных разведений изучаемых веществ составляло 2×10^5 , *M. tuberculosis* – 2×10^7 микробных тел. Эту процедуру проводили для каждого исследуемого вещества в 4

сериях повторных экспериментов. Посевы инкубировали в течение 10–12 дней: *M. lufu* – при температуре 31 °C, *M. tuberculosis* – при температуре 37 °C. По истечении этого срока визуально оценивали наличие роста в каждой из пробирок в соответствии с общепринятыми методиками [14].

Статистический анализ результатов определения концентраций соединений выполняли в пакете STATISTICA 10.0. Нормально распределенные количественные показатели описывали средними значениями и стандартными отклонениями ($M \pm SD$). Для выявления статистически значимых различий средних значений показателей в независимых группах использовали t-критерий Стьюдента. Статистически значимыми различия считали при $p \leq 0,05$.

Результаты и обсуждение

Интенсивность развития (помутнение, придонный рост, наличие пленки и взвеси) культур микобактерий в жидкой питательной среде Школьниковой в присутствии тестируемых соединений оценивали по 3-балльной системе: «–» (0) – отсутствие роста; «+» (1) – слабый рост; «++» (2) – умеренный рост; «+++» (3) – интенсивный рост. Результаты визуальной оценки антимикобактериальной активности вновь синтезированных производных пиридина в отношении *M. lufu* приведены на рисунках 2, 3 и в таблице 1; а *M. tuberculosis* – на рисунках 4, 5 и в таблице 2.

Согласно полученным данным, во всех сериях эксперимента в положительном контроле наблюдали значительное помутнение среды, что характеризует интенсивный рост тестируемых микобактерий. В контроле на стерильность среда оставалась прозрачной. Под действием противолепрозного препарата дапсона в диапазоне концентраций 128–4 мкг/мл рост *M. lufu* не отмечался. В присутствии противотуберкулезного препарата изониазида в концентрациях 128–32 мкг/мл рост *M. tuberculosis* не наблюдался.

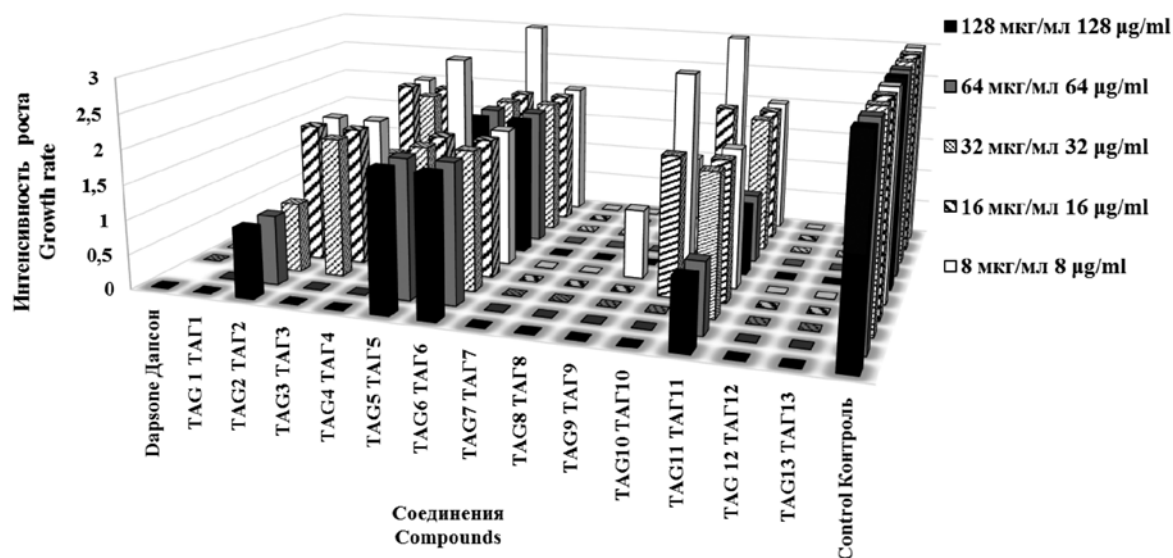


Рис. 2. Показатели визуальной оценки активности производных пиридина в отношении роста *M. lufu* в диапазоне концентраций 128–8 мкг/мл. Примечание: «–» (0) – отсутствие роста, «+» (1) – слабый рост, «++» (2) – умеренный рост, «+++» (3) – интенсивный рост.

Fig. 2. Indicators of visual assessment of the activity of pyrimidine derivatives in relation to the growth of *M. lufu* in the concentration range of 128–8 µg/ml. Note: “–” (0) - no growth, “+” (1) - weak growth, “++” (2) - moderate growth “+++” (3) - intensive growth.

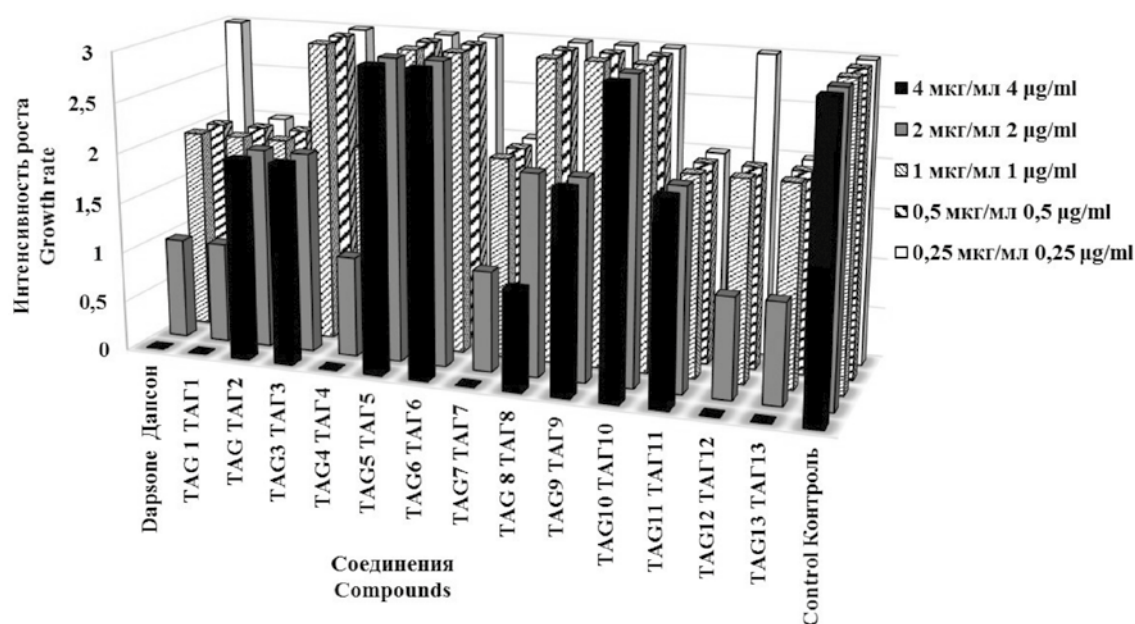


Рис. 3. Показатели визуальной оценки активности производных пиридина в отношении роста *M. lufu* в диапазоне концентраций 4–0,25 мкг/мл
Примечание: «–» (0) – отсутствие роста, «+» (1) – слабый рост, «++» (2) – умеренный рост, «+++» (3) – интенсивный рост.
Fig. 3. Indicators of visual assessment of the activity of pyrimidine derivatives in relation to the growth of *M. lufu* in the concentration range of 4–0.25 µg/ml
Note: “–” (0) - no growth, “+” (1) - weak growth, “++” (2) - moderate growth, “+++” (3) - intensive growth.

Таблица 1. Антимикобактериальная активность изучаемых соединений в отношении *M. lufu*

Table 1. Antimycobacterial activity of the studied compounds against *M. lufu*

Соединения Compounds	<i>n</i>	Антимикобактериальная активность (мкг/мл) Antimycobacterial activity (µg/ml)
Дапсон Dapsone	4	3,5 ± 0,5
ТАГ1 TAG1	4	3,0 ± 0,58
ТАГ3 TAG3	4	64,0 ± 0,0 ***
ТАГ4 TAG4	4	3,5 ± 0,5
ТАГ7 TAG7	4	3,0 ± 0,58
ТАГ8 TAG8	4	6,0 ± 1,15
ТАГ9 TAG9	4	14,0 ± 0 ***
ТАГ10 TAG10	4	28,0 ± 4,0 ***
ТАГ12 TAG12	4	3,5 ± 0,5
ТАГ13 TAG13	4	4,0 ± 0

Примечание: *** – $p < 0,001$, p – уровень значимости различий по сравнению с применением дапсона.

Note: *** - $p < 0.001$, p – significance level in relation to dapsone.

Соединения под лабораторными шифрами ТАГ1, ТАГ4, ТАГ7, ТАГ8, ТАГ12 и ТАГ13 действовали на культуру *M. lufu* практически идентично дапсону, являющемуся в данном исследовании препаратом сравнения. Несколько менее выраженным подавляющим эффектом

в отношении *M. lufu* обладает соединение ТАГ9: полная прозрачность среды наблюдалась при концентрациях 128–16 мкг/мл. Соединения ТАГ3 и ТАГ10 подавляли рост *M. lufu* при концентрациях 128–64 и 128–32 мкг/мл соответственно. Вещества под лабораторными шифрами ТАГ2, ТАГ5, ТАГ6, ТАГ11 в исследуемых концентрациях полного подавляющего воздействия на рост данной культуры не оказывали. При этом наименее выраженный ингибирующий эффект продемонстрировали соединения ТАГ5 и ТАГ6.

Таблица 2. Антимикобактериальная активность изучаемых соединений в отношении *M. tuberculosis* H37Rv

Table 2. Antimycobacterial activity of the studied compounds against *M. tuberculosis* H37Rv

Соединения Compounds	<i>n</i>	Антимикобактериальная активность (мкг/мл) Antimycobacterial activity (µg/ml)
Изониазид Isoniazid	4	24,0 ± 4,62
ТАГ1 TAG1	4	28,0 ± 4,0
ТАГ3 TAG3	4	12,0 ± 2,3 *
ТАГ4 TAG4	4	28,0 ± 4,0
ТАГ7 TAG7	4	28,0 ± 4,0
ТАГ13 TAG13	4	28,0 ± 4,0

Примечание: p – уровень значимости различий по сравнению с применением изониазида: * – $< 0,05$.

Note: p – significance level in relation to isoniazid: * – < 0.05 .

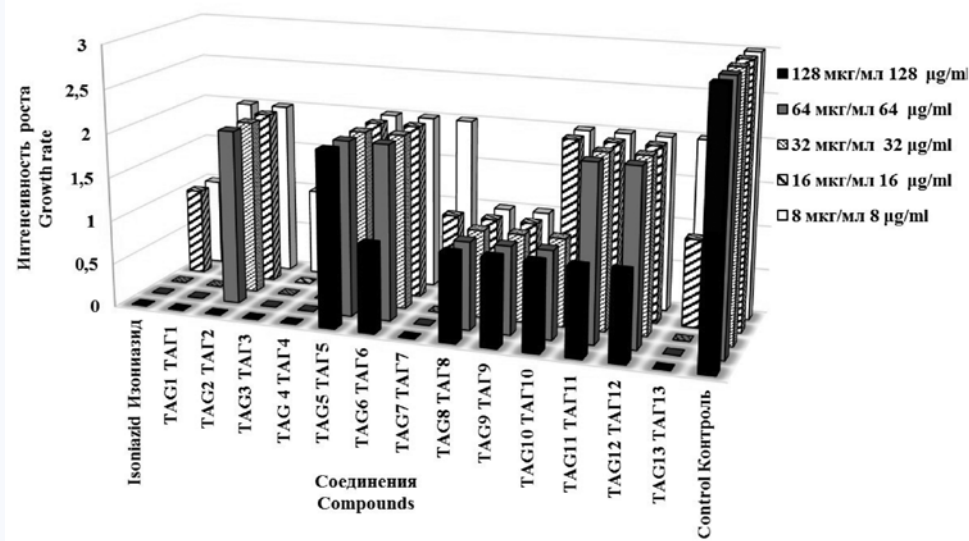


Рис. 4. Показатели визуальной оценки активности производных пиримидина в отношении роста *M. tuberculosis* H37Rv в диапазоне концентраций 128–8 мкг/мл

Примечание: «—» (0) – отсутствие роста, «+» (1) – слабый рост, «++» (2) – умеренный рост, «+++» (3) – интенсивный рост.

Fig. 4. Indicators of visual assessment of the activity of pyrimidine derivatives in relation to the growth of *M. tuberculosis* H37Rv in the concentration range of 128–8 µg/ml

Note: “—” (0) - no growth, “+” (1) - weak growth, “++” (2) - moderate growth, “+++” (3) - intensive growth.

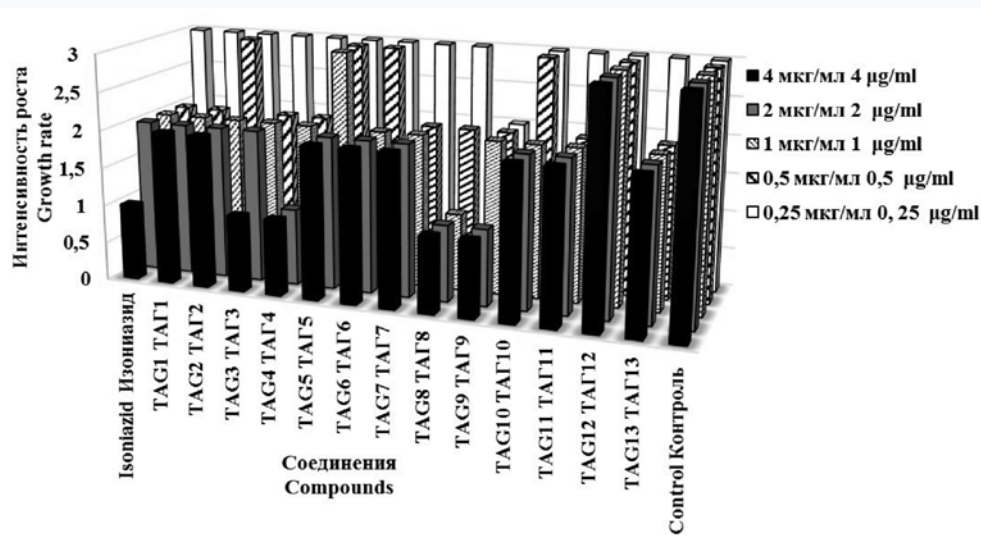


Рис. 5. Показатели визуальной оценки активности производных пиримидина в отношении роста *M. tuberculosis* H37Rv в диапазоне концентраций 4–0,25 мкг/мл

Примечание: «—» (0) – отсутствие роста, «+» (1) – слабый рост, «++» (2) – умеренный рост, «+++» (3) – интенсивный рост.

Fig. 5. Indicators of visual assessment of the activity of pyrimidine derivatives in relation to the growth of *M. tuberculosis* H37Rv in the concentration range of 4–0,25 µg/ml

Note: “—” (0) - no growth, “+” (1) - weak growth, “++” (2) - moderate growth, “+++” (3) - intensive growth.

Проведенная оценка посевов *M. tuberculosis* показала, что наибольший подавляющий эффект на рост культуры был обнаружен у соединения ТАГ3, который был даже несколько выше, чем у изониазида ($p \leq 0,05$). Антимикобактериальное действие соединений под лабораторными шифрами ТАГ1, ТАГ4, ТАГ7 и ТАГ13 в отношении *M. tuberculosis* было сопоставимо с таковым препарата сравнения. Менее выраженный эффект наблюдался у соединений ТАГ2, ТАГ5, ТАГ6, ТАГ8, ТАГ9, ТАГ10, ТАГ11 и ТАГ12, которые при самых высоких используемых концентрациях были не способны полностью подавить рост

тест-культуры. Минимальное ингибирующее воздействие на *M. tuberculosis* отмечено у соединений ТАГ5 и ТАГ12.

Анализ полученных результатов позволяет предположить, что присутствие атомов кислорода в пиримидиновом цикле 5-арил(гетарил)метилиден-2,4,6-пиримидин-2,4,6(1H,3H,5H)-трионов, а также атомов азота в основе пиримидинового цикла, которые способны предоставлять неподеленные электронные пары для образования межмолекулярных водородных связей с активным сайтом фермента с образованием промежуточного комплекса, присутствие фенильного радикала,

определяющего липофильность ТАГ1, обуславливает проявление этим соединением выраженной активности в отношении *M. lufu*. Замещение бензойного кольца ковалентно-связанным атомом хлора в ТАГ4 также может опосредовать противомикробное действие вещества за счет изменения способности ароматической системы к реакциям электрофильного замещения, протекающим в ходе биосинтетических превращений, катализируемым различными ферментативными системами. Однако присутствие галогена в молекуле лекарственного вещества может определять его токсичность. Наличие непредельного фрагмента, связывающего гетероцикл и бензойное кольцо в молекулах обоих веществ, может обуславливать участие производных в окислительно-восстановительных реакциях, сопровождающихся переносом жирных кислот, образованием активных форм кислорода, окислительным фосфорилированием при участии корд-фактора, вследствие чего может влиять на нарушение биосинтеза липидного компонента клеточной мембраны микобактерий, подавлять их вирулентность, ингибировать отдельные звенья дыхательной цепи и, как следствие, вызывать гибель микробной клетки.

Бензофурановый цикл в структуре ТАГ7, вероятно, повышает гидрофобность соединения, облегчая его проникновение в клетку через липофильный гликолипидный слой. Частичное участие неподеленной пары в ароматической делокализации у кислородного атома фуранового цикла определяет ее подвижность и способность участвовать в межмолекулярном связывании по донорно-акцепторному механизму, делая кислород дополнительным центром, участвующим в образовании промежуточного комплекса с бактериальными ферментами. Введение в молекулу ТАГ10 пиразольного и оксазинового циклов увеличивает количество центров в виде атомов азота и кислорода, способных предоставить неподеленную пару электронов для образования водородных связей, и, как следствие, повышает вероятность дезактивации жизненно важных ферментов микобактерий. Замещение бензойного кольца в ТАГ3 диметиламинным радикалом повышает степень связывания с активным сайтом ферментов по атому азота, при этом компактная структура, в отличие от ТАГ7, ТАГ10, содержащих объемные гетероциклические заместители, не создает стерических препятствий при взаимодействии с белковыми молекулами. Вероятно, по этой причине степень антимикробного эффекта ТАГ3 более высокая, чем у перечисленных соединений.

Способность оказывать менее выраженное противомикробное действие ТАГ11 и ТАГ12, с одной стороны, имеющих в структуре достаточный набор функциональных групп, способных участвовать в формировании промежуточных адсорбционных комплексов с ферментативными мишенями, может быть объяснена симметричностью ТАГ12, конформационной изменчивостью, при которой фармакофор оказывается недоступным для взаимодействия, конкурентностью реакционных центров за связывание с аминокислотным остатком белковой молекулы фермента и прочими стерическими препятствиями. Вовлечение неподеленной пары гидроксильного заместителя бензойного кольца в ТАГ6 в ароматическое сопряжение делает ее неподвижной и несклонной к участию в донорно-акцепторном взаимодействии. Перераспределение электронов между атомами азота и кислорода в нитрогруппе в ТАГ5 блокирует электронные пары, обуславливая невозможность их участия в межмолекулярном связывании с мишенью. Являясь электроноакцептором, нитрогруппа ограничивает способность ароматической системы к реакциям электрофильного замещения, а также, способствует смещению электронной плотности от непредельного фрагмента, связанного с бензойным кольцом, понижает степень участия соединения в качестве восстановителя в значимых биологических окислительно-восстановительных процессах.

Заключение

В результате проведенного исследования установлено, что все изучаемые соединения проявляют антимикробную активность. Наибольший подавляющий эффект в отношении *M. lufu* отмечен у соединений ТАГ1, ТАГ4, ТАГ7, ТАГ12 и ТАГ13, который был сопоставим с таковым препарата сравнения – дапсона. По характеру ингибирующего воздействия на рост *M. tuberculosis* соединения под лабораторными шифрами ТАГ1, ТАГ4, ТАГ7 и ТАГ13 были сравнимы с изониазидом, а действие соединения ТАГ3 даже несколько превосходило препарат сравнения. Таким образом, среди изучаемых вновь синтезированных производных пиримидина наиболее выраженной антимикробной активностью как в отношении *M. lufu*, так и *M. tuberculosis* H37Rv обладают соединения под лабораторными шифрами ТАГ1, ТАГ4, ТАГ7 и ТАГ13, что позволяет рассматривать их в качестве наиболее перспективных веществ для дальнейших исследований по поиску антимикробных, в том числе и противотуберкулезных препаратов.

Литература / References

1. World Health Organization. Regional Office for South-East Asia: На пути к нулевому показателю лепры. Глобальная стратегия по борьбе с лепрой (Болезнь Хансена) на 2021–2030 гг. World Health Organization, Regional Office for South-East Asia; 2021:30. URL: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/342171> (19.12.2022).
2. Faget G.H., Pogge R.C., Johansen F.A., Dinan J.F., Prejean B.M., Eccles C.G. The promisin treatment of leprosy: a progress report. *Public Health Reports*. 1943;58(48):1729–1741. DOI: 10.2307/4584691.
3. Хрыков Г.А. Дальнейшее наблюдение за действием сульфоновых препаратов на лепрозный процесс. *Сборник трудов по лепре. Нукус*; 1957(1):83–89.
[Khrykov G.A. Further observation of the effect of sulfone preparations on the leprosy process. *Collection of Works on Leprosy*. Nukus; 1957(1):83–89. (In Russ.).]
4. Noordeen S.K. History of chemotherapy of leprosy *Clinics in Dermatology*. 2016;34(1):32–36. DOI: 10.1016/j.clindermatol.2015.10.016.
5. Кубанов А.А., Карамова А.Э., Воронцова А.А., Калинина П.А. Фармакотерапия лепры. *Вестник дерматологии и венерологии*. 2016;92(4):12–19.
[Kubanov A.A., Karamova A.E., Vorontsova A.A., Kalinina P.A. Pharmacotherapy of leprosy. *Bulletin of dermatology and venereology*. 2016;92(4):12–19. (In Russ.).] DOI: 10.25208/0042-4609-2016-92-4-12-19.
6. Kar H.K., Gupta R. Treatment of leprosy. *Clinics in Dermatology*. 2015;33(1):55–65. DOI: 10.1016/j.clindermatol.2014.07.007.
7. Самотруева М.А., Цибизова А.А., Ясенявская А.Л., Озеров А.А., Тюренков И.Н. Фармакологическая активность производных пиримидинов. *Астраханский медицинский журнал*. 2015;10(1):12–29.
[Samotruева M.A., Tsibizova A.A., Yasenyavskaya A.L., Ozerov A.A., Tyurenkov I.N. Pharmacological activity of pyrimidine derivatives. *Astrakhan Medical Journal*. 2015;10(1):12–29. (In Russ.).] URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/farmakologicheskaya-aktivnost-proizvodnyh-pirimidinov> (19.12.2022).
8. Khrapova A.V., Saroyants L.V., Yushin M.Y., Zukhairaeva A.S., Velikorodov A.V. Prospects of using pharmacologically active compounds for the

- creation of antimycobacterial drugs. *Pharmaceutical Chemistry Journal*. 2022;55(10):1108–1114. DOI: 10.1007/s11094-021-02544-4.
9. Shmalenyuk E.R., Chernousova L.N., Karpenko I.L., Kochetkov S.N., Smirnova T.G., Andreevskaya S.N. et al. Inhibition of *Mycobacterium Tuberculosis* strains H37Rv and MDR MS-115 by a new set of C-5 modified pyrimidine nucleosides. *Bioorg. Med. Chem.* 2013;21(17):4874–4884. DOI: 10.1016/j.bmc.2013.07.003.
 10. Khandazhinskaya A.L., Alexandrova L.A., Matyugina E.S., Solyev P.N., Efremenkova O.V., Buckheit K.W. et al. Novel 5'-norcarbocyclic pyrimidine derivatives as antibacterial agents. *Molecules*. 2018;23(12):3069. DOI: 10.3390/molecules23123069.
 11. Yushin M.Yu., Ayupova A.K., Tyrkov A.G., Ilyasov F.K. Effect of 5-(Arylmethylidene)-2,4,6-pyrimidine-2,4,6(1H,3H,5H)-triones on the course of experimental leprosy infection. *Pharmaceutical Chemistry Journal*. 2022;55(10):1019–1022. DOI: 10.1007/s11094-021-02531-9.
 12. Yushin M.Yu., Tyrkov A.G., Saroyants L.V., Gabitova N.M., Khrapova A.V., Genatullina G.N. et al. Synthesis and antimycobacterial activity of 5-(hetaryl-methylidene)-2,4,6-pyrimidine-2,4,6(1H,3H,5H)-triones and 5-(2-chloropropylidene)-2,4,6-pyrimidine-2,4,6(1H,3H,5H)-triones. *Pharmaceutical Chemistry Journal*. 2020;54(2):134–137. DOI: 10.1007/s11094-020-02169-z.
 13. Меньшиков В.В., Анкирская А.С., Бехало В.А., Бойцов А.Г., Бондаренко В.М., Дехнич А.В. и др. Методики клинических лабораторных исследований. Том III. Клиническая микробиология. М.: Лабора; 2009:880. [Menshikov V.V., Ankirskaya A.S., Bekhalo V.A., Boytsov A.G., Bondarenko V.M., Dekhnich A.V. et al. Methods of clinical laboratory research. Volume III. Clinical microbiology. M.: Labora; 2009:880. (In Russ.).]
 14. Теплер Е.З., Шильникова В.К., Переверзева Г.И. Практикум по микробиологии. М.: Дрофа; 2004:256. [Tepper E.Z., Shilnikova V.K., Pereverzeva G.I. Microbiology workbook. M.: Drofa; 2004:256. (In Russ.).]

Информация о вкладе авторов

Луценко А.В. – разработка дизайна исследования, выполнение микробиологических посевов, поиск литературы, анализ и интерпретация результатов, написание первого варианта рукописи.

Юшин М.Ю. – разработка дизайна исследования, поиск литературы, анализ и интерпретация результатов, статистическая обработка результатов, доработка исходного варианта рукописи.

Генатуллина Г.Н. – анализ и интерпретация методов исследований, доработка исходного варианта рукописи.

Тырков А.Г. – синтез и предоставление образцов производных пиридина для исследований, доработка исходного варианта рукописи.

Аюпова А.К. – поиск литературы, доработка исходного варианта рукописи.

Сароянц Л.В. – проверка интеллектуального содержания, доработка исходного варианта рукописи.

Старикова А.А. – определение влияния особенностей строения образцов синтезированных соединений на характер фармакологического действия, доработка исходного варианта рукописи.

Самотруева М.А. – проверка интеллектуального содержания, окончательное утверждение рукописи.

Information on author contributions

Lutsenko A.V. – development of study design, performing microbiological cultures, literature review, analysis and interpretation of the results, revision of the original version of the manuscript.

Yushin M.Yu. – development of study design, literature review, analysis and interpretation of results, statistical processing of results, revision of the original version of the manuscript.

Genatullina G.N. – analysis and interpretation of research methods, revision of the original version of the manuscript.

Tyrkov A.G. – synthesis and provision of samples of pyrimidine derivatives for research, revision of the original version of the manuscript.

Ayupova A.K. – literature review, revision of the original version of the manuscript.

Saroyants L.V. – intellectual content check, revision of the original version of the manuscript.

Starikova A.A. – determination of the influence of structural features of samples of synthesized compounds on the nature of the pharmacological action, revision of the original version of the manuscript.

Samotrueva M.A. – intellectual content check, final approval of the manuscript.

Сведения об авторах

Луценко Анна Викторовна, канд. биол. наук, научный сотрудник, отдел по изучению лепры; ассистент, кафедра клинической иммунологии с курсом последипломного образования, ФГБОУ ВО Астраханский ГМУ Минздрава России; доцент, кафедра прикладной биологии и микробиологии, Астраханский государственный технический университет. ORCID 0000-0001-8423-3351.

E-mail: ahrapova@yandex.ru.

Юшин Михаил Юрьевич, канд. мед. наук, старший научный сотрудник, отдел по изучению лепры, ФГБОУ ВО Астраханский ГМУ Минздрава России. ORCID 0000-0001-7211-0442.

E-mail: m-yush@mail.ru.

Генатуллина Гузель Наилевна, канд. биол. наук, заместитель руководителя; доцент кафедры фармакогнозии, фармацевтической технологии и биотехнологии, ФГБОУ ВО Астраханский ГМУ Минздрава России. ORCID 0000-0001-5417-4477.

E-mail: genatullina@mail.ru.

Тырков Алексей Георгиевич, д-р хим. наук, профессор, декан химического факультета, профессор кафедры органической, неорганической и фармацевтической химии, ФГБОУ ВО «Астраханский государственный университет имени В.Н. Татищева». ORCID 0000-0003-3229-5248.

E-mail: tyrkov@rambler.ru.

Аюпова Адилья Камильевна, канд. мед. наук, старший научный сотрудник, научная совместная лаборатория конструирования и физико-химических исследований оксидных магнитных материалов, ФГБОУ ВО «Астраханский государственный университет имени В.Н. Татищева»; старший научный сотрудник, отдел по изучению лепры, ФГБОУ ВО Астраханский ГМУ Минздрава России. ORCID 0000-0001-9872-1401.

E-mail: adilya_ayupova@mail.ru.

Information about the authors

Anna V. Lutsenko, Cand. Sci. (Biol.), Research Scientist, Leprosy Research Department, Assistant Professor, Department of Clinical Immunology with a Postgraduate Course, Astrakhan State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation, Associate Professor, Department of Applied Biology and Microbiology, Astrakhan State Technical University. ORCID 0000-0001-8423-3351.

E-mail: ahrapova@yandex.ru.

Mikhail Yu. Yushin, Cand. Sci. (Med.), Senior Researcher, Leprosy Research Department, Astrakhan State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation. ORCID 0000-0001-7211-0442.

E-mail: m-yush@mail.ru.

Guzel N. Genatullina, Cand. Sci. (Biol.), Deputy Head, Associate Professor, Department of Pharmacognosy, Pharmaceutical Technology and Biotechnology, Astrakhan State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation. ORCID 0000-0001-5417-4477.

E-mail: genatullina@mail.ru.

Aleksey G. Tyrkov, D. Sc. (Chem.), Professor, Dean, Faculty of Chemistry, Professor, Department of Organic, Inorganic and Pharmaceutical Chemistry, Astrakhan State University named after V.N. Tatischeva. ORCID 0000-0003-3229-5248.

E-mail: tyrkov@rambler.ru.

Adilya K. Ayupova, Cand. Sci. (Med.), Senior Research Scientist, Joint Laboratory for the Design and Physico-Chemical Research of Oxide Magnetic Materials, Astrakhan State University named after V.N. Tatischeva, Senior Researcher, Leprosy Research Department, Astrakhan State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation. ORCID 0000-0001-9872-1401.

E-mail: adilya_ayupova@mail.ru.

Сароянц Людмила Валентиновна, д-р мед. наук, заведующий отделом по изучению лепры, ФГБОУ ВО Астраханский ГМУ Минздрава России; профессор кафедры физиологии, морфологии, генетики и биомедицины, ФГБОУ ВО «Астраханский государственный университет имени В.Н. Татищева». ORCID 0000-0002-4426-3860.

E-mail: luda_saroyants@mail.ru.

Старикова Алла Андреевна, старший преподаватель, кафедра химии фармацевтического факультета, ФГБОУ ВО Астраханский ГМУ Минздрава России. ORCID 0000-0002-5210-5248.

E-mail: alhimik.83@mail.ru.

Самотруева Марина Александровна, д-р мед. наук, профессор, проректор по научной и инновационной работе, заведующий кафедрой фармакогнозии, фармацевтической технологии и биотехнологии, ФГБОУ ВО Астраханский ГМУ Минздрава России. ORCID 0000-0001-5336-4455.

E-mail: ms1506@mail.ru.



Луценко Анна Викторовна, e-mail: ahrapova@yandex.ru.

Liudmila V. Saroyants, Dr. Sci. (Med.), Head, Leprosy Research Department, Astrakhan State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation, Professor, Department of Physiology, Morphology, Genetics and Biomedicine, Astrakhan State University name of V.N. Tatischeva. ORCID 0000-0002-4426-3860.

E-mail: luda_saroyants@mail.ru.

Alla A. Starikova, Assistant, the Department of Chemistry, Faculty of Pharmacy, Astrakhan State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation. ORCID 0000-0002-5210-5248.

E-mail: alhimik.83@mail.ru.

Marina A. Samotrueva, Dr. Sci. (Med.), Professor, Vice-Rector for Research and Innovation Work, Head of the Department of Pharmacognosy, Pharmaceutical Technology and Biotechnology, Astrakhan State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation. ORCID 0000-0001-5336-4455.

E-mail: ms1506@mail.ru.



Anna V. Lutsenko, e-mail: ahrapova@yandex.ru.

Поступила 20.10.2022

Received October 20, 2022

<https://doi.org/10.29001/2073-8552-2023-38-2-227-234>
УДК 616.348-007.6-06:616.34-009.11-036.12]-06-089

Сравнительная морфометрическая характеристика декомпенсированной стадии долихоколон

Т.И. Шевченко, А.В. Борота, Д.С. Швороб, Н.Д. Аль Ямани, А.А. Абрамян

Донецкий национальный медицинский университет имени М. Горького,
283003, Донецкая Народная Республика, Донецк, пр. Ильича, 16

Аннотация

Введение. Хронический запор (ХЗ) является одной из наиболее актуальных проблем в современной колопроктологии и наблюдается у 14–16% населения развитых стран. Причины ХЗ широко варьируют от функциональных до органических. К последним можно отнести долихоколон, различные варианты которой встречаются в 16% случаев.

Цель исследования: дать морфологическую и количественную характеристику декомпенсированной стадии долихоколон на основании морфогенеза изменений по сравнению с гистологически нормальной толстой кишкой.

Материал и методы. Использованы образцы ткани толстой кишки 16 человек, которые были разделены на две группы. Первую контрольную группу составили 8 секционных случаев морфологически нормальной стенки толстой кишки. Вторая исследуемая группа представлена операционным материалом 8 пациентов с декомпенсированной стадией долихоколон. Группы наблюдений были сопоставимы по полу и возрасту.

Результаты. В среднем у пациентов с декомпенсированной стадией долихоколон по сравнению с контрольной группой статистически достоверно ($p < 0,05$), уменьшается толщина слизистой и мышечной оболочек в 1,07 и 2,26 раза соответственно. Толщина подслизистой оболочки увеличивается в 1,17 раза, однако максимальные и минимальные значения данного параметра изменяются всего в 1,35 раза, тогда как в контрольной группе в 7,21 раза, что свидетельствует о максимальной сглаженности стенки толстой кишки и является следствием ее функциональной недостаточности. Удельная доля нервных сплетений в мышечной оболочке в 1,45 раза больше по сравнению с контрольной группой, однако количество нервных клеток снижается в 2,98 раза, являясь следствием развития недостаточности эвакуаторно-моторной функции толстой кишки. Средняя площадь лимфатических фолликулов уменьшается в 1,49 раза, а вторичные фолликулы исчезают вовсе, означая истощение компенсаторно-приспособительных реакций лимфоидного аппарата.

Выводы. Морфологические и морфометрические признаки необратимых изменений, таких как дистрофия, атрофия и склероз всех структурных элементов стенки толстой в стадии декомпенсированной долихоколон, позволяют считать целесообразным хирургическое лечение, а также проведение профилактики развития декомпенсации общего состояния больных.

Ключевые слова:	долихоколон, декомпенсация, хронический запор, морфометрия.
Конфликт интересов:	авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
Прозрачность финансовой деятельности:	исследование выполнено в рамках государственного бюджетного финансирования.
Для цитирования:	Шевченко Т.И., Борота А.В., Швороб Д.С., Аль Ямани Н.Д., Абрамян А.А. Сравнительная морфометрическая характеристика декомпенсированной стадии долихоколон. <i>Сибирский журнал клинической и экспериментальной медицины</i> . 2023;38(2):227–234. https://doi.org/10.29001/2073-8552-2023-38-2-227-234 .

Comparative morphometric characteristics of the dolichocolon decompensated stage

Tatiana I. Shevchenko, Alexander V. Borota, Danil S. Shvorob,
Nawras J. Alyamani, Arina A. Abramyan

M. Gorky Donetsk National Medical University,
16, Il'icha str., 283003, Donetsk, Donetsk People's Republic

Abstract

Introduction. Chronic constipation is one of the most actual problems in modern coloproctology and found in 14–16% of developed countries population. The causes of chronic constipation vary widely from functional to organic. The latter include dolichocolon, different variants of which occur in 16% cases.

Швороб Данил Сергеевич, e-mail: mcshady@mail.ru.

Aim: To give a morphological and quantitative characteristic of the decompensated stage of dolichocolon based on the morphogenesis of changes in comparison with the histologically normal colon.

Material and Methods. Colon tissue samples from 16 people were used and divided into two groups. The first, control group, included 8 sectional cases of a morphologically normal colon wall. The second, the study group, was represented by surgical material from 8 patients with dolichocolon decompensated stage. Observation groups were comparable by sex and age.

Results. In average, in patients with the decompensated dolichocolon stage, in comparison with the control group, statistically significantly ($p < 0.05$), the thickness of the mucous and muscular membranes decreases by 1.07 and 2.26 times, respectively. The thickness of the submucosa increases by 1.17 times. However, the maximum and minimum values of this parameter change only by 1.35 times, while in the control group – by 7.21 times, as a consequence of the development of insufficiency of the evacuation-motor function of the colon which indicates the maximum smoothness of the colon wall, and is a consequence of its functional insufficiency. The specific proportion of neuro plexuses in the muscular membrane is 1.45 times higher than in the control group. However, the number of nerve cells decreases by 2.98 times, as a result of the development of insufficiency in the evacuation-motor function of the colon. The average area of lymphatic follicles decreases by 1.49 times, and secondary follicles disappear altogether, meaning the depletion of the compensatory-adaptive reactions of the lymphoid apparatus.

Conclusion. Morphological and morphometric signs of irreversible changes, such as dystrophy, atrophy and sclerosis of all structural elements of the thick wall in the stage of decompensated dolichocolon, suggest surgical treatment, as well as prevention of the development of decompensation of the general condition of patients.

Keywords: dolichocolon, decompensation, chronic constipation, morphometry.

Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

Financial disclosure: the study was carried out within the framework of state budget funding.

For citation: Shevchenko T.I., Borota A.V., Shvorb D.S., Alyamani N.J., Abramyan A.A. Comparative morphometric characteristics of the dolichocolon decompensated stage. *The Siberian Journal of Clinical and Experimental Medicine*. 2023;38(2):227–234. <https://doi.org/10.29001/2073-8552-2023-38-2-227-234>.

Введение

Хронический запор (ХЗ) – это симптомокомплекс общих и желудочно-кишечных расстройств, являющийся серьезной медицинской и социальной проблемой, одной из наиболее актуальных в современной колопроктологии. В западных странах это состояние фиксируется у 30–35% взрослого и у 3–10% детского населения, в среднем составляя 14–16% [1, 2]. Симптомы запора встречаются более чем при 20 различных нозологических формах и поэтому не отражают сути патологических изменений в толстой кишке [3, 4]. Причины возникновения запора широко варьируют от функциональных (низкая физическая активность и нарушения диеты) до посттравматических (травмы спинного мозга) [5].

Лечение ХЗ вариативно. Корректировка диеты с увеличением потребления жидкости и пищевых волокон и медикаментозная терапия с использованием слабительных средств (размягчающие, увеличивающие объем, стимулирующие и осмотические, энтерокинетики) показывают большую эффективность при отсутствии органической патологии [6]. Однако неэффективность консервативной терапии, нарастание явлений толстокишечной непроходимости, прогрессирующее ухудшение общего состояния больного уже могут являться показанием для хирургического лечения. В настоящее время предлагается значительное количество различных хирургических вмешательств: сфинктеротомия, растяжение пуборектальной мышцы, резекция сигмовидной кишки, колэктомия. Данные об эффективности этих операций разноречивы [7, 8].

Примерно у 20% пациентов с симптомами ХЗ встречается органическая патология [9]. К одной из таких патологий (16% всех случаев) можно отнести долихоколон. Долихоколон – это анатомическая аномалия толстой кишки, которая выражается в удлинении правой, сред-

ней или левой части, печеночного или селезеночного углов и проявляется симптомокомплексом, характеризующимся хроническим обстипационно-болевым синдромом вследствие нарушения проходимости и спазма чрезмерно длинной толстой кишки или высокой ее фиксации и перегиба [10]. До конца не ясно, является ли долихоколон врожденной патологией или развивается в результате роста и патологического растяжения толстой кишки. Исследования подтверждают связь между избыточным удлинением кишки и диетой, поскольку при недостатке клетчатки происходит переполнение толстой кишки кишечным содержимым и растяжение продольных мышц [11]. Симптомы, напоминающие долихоколон, могут наблюдаться при такой патологии, как долихосигма (патологическое удлинение сигмовидной кишки), синдром Пайра (врожденная аномалия развития толстой кишки с высокой фиксацией селезеночного угла), мегадолихоколон (значительное расширение и удлинение ободочной кишки) [12]. Для всех разновидностей характерны упорные запоры, метеоризм и боль в животе. Все они характеризуются тем, что соответствующие отделы толстой кишки сформировались длиннее, чем это необходимо анатомо-физиологически, что приводит к застою каловых масс [13]. Долихоколон манифестирует приступообразной болью в проекции ободочной кишки, ощущением застоя кишечного содержимого, ХЗ, метеоризмом, тошнотой, рвотой [14]. Для диагностики данного состояния используют ирригографию, радионуклидное исследование кишечника, доплерографию абдоминальных сосудов и биопсию кишечной стенки [15, 16]. Для установления клинической формы долихоколон учитывают ведущие симптомы и стадию развития заболевания. С учетом преобладающих нарушений различают следующие формы патологии: болевую, обстипационную и комбинированную [17, 18].

Для выбора консервативного или оперативного способа лечения учитывается стадия болезни [19]:

1) компенсированная стадия – болевой синдром у пациентов отсутствует или умеренно выражен, обострения возникают редко, для коррекции состояния достаточно диетотерапии. Отмечается у 15–16% пациентов;

2) субкомпенсированная стадия – пациентам требуется длительная или постоянная медикаментозная терапия для поддержания удовлетворительного состояния и уровня жизни. Диагностируется у 70% пациентов [20];

3) декомпенсированная стадия – консервативная терапия неэффективна. Характерна интенсивная или схваткообразная боль, копростаз, перемежающаяся непроходимость кишечника, интоксикация. Выявляется у 14–16% больных.

Больные с декомпенсированной стадией долихоколон страдают от выраженных клинических проявлений болезни, что существенно влияет на качество их жизни. Задача в лечении таких пациентов состоит в выборе хирургического метода лечения и определения его целесообразности.

Цель работы: дать морфологическую и количественную характеристику декомпенсированной стадии долихоколон на основе морфогенеза изменений в этой стадии заболевания, оценить степень их необратимости по сравнению с гистологически нормальной стенкой толстой кишки путем исследования гистологических препаратов.

Материал и методы

Материалом морфологического исследования послужили образцы ткани 16 пациентов левой половины ободочной кишки, полученные в результате оперативного вмешательства, которые были распределены на две группы. Первую группу (контрольную) составили 8 операционных случаев у лиц, перенесших левостороннюю гемиколэктомию по поводу рака прямой кишки. Для морфометрии брался проксимальный край резекции (селезеночный угол, нисходящая ободочная кишка) гистологически нормального участка толстой кишки. Пациенты с опухолью ободочной кишки были временно исключены из контрольной группы. Исследуемая группа наблюдений представлена полученным в результате левосторонней гемиколэктомии отрезком кишки от 8 пациентов с декомпенсированной стадией долихоколон. В контрольной и исследуемой группе все пациенты женского пола. Все группы наблюдений репрезентативны

по полу и возрасту. Средний возраст пациенток в наблюдениях исследуемой группы составил $39,8 \pm 5,05$ лет. У всех пациенток исследуемой группы установлен диагноз «долихоколон». В гистологических препаратах при увеличении $\times 100$, $\times 200$ и $\times 400$ изучали не менее 15 полей зрения. Для измерения толщины слоев в каждом поле выполняли 30 замеров путем определения длины линии поперечного сечения. Для определения удельной доли нервных сплетений в мышечной оболочке проводили измерение общей площади мышечного слоя (мкм^2) и площади нервных сплетений (мкм^2) с последующим вычислением процентного соотношения. Для определения удельной доли лимфоидной ткани в слизистой и подслизистой оболочках измерения проводили аналогичным образом при увеличении $\times 200$. В каждом нервном сплетении при увеличении $\times 400$ точечным методом измеряли общее количество клеток и количество нейроцитов. В результате проведенного исследования определены следующие показатели: толщина слизистого слоя (мкм), толщина подслизистого слоя (мкм), толщина мышечного слоя (мкм), удельная доля площади нервных сплетений в мышечной оболочке ($\%$), количество клеток в нервных сплетениях Ауэрбаха мышечного слоя (шт.), средняя площадь лимфоидных образований толстой кишки (мкм^2), удельная доля вторичных (со светлыми центрами) лимфоидных фолликулов в слизистом и подслизистом слоях толстой кишки ($\%$).

Нормальность распределения количественных показателей проверялась по критерию Шапиро – Уилка. Количественные показатели представлены: средним значением (M), стандартной ошибкой среднего ($\pm SE$), максимальным ($\max$) и минимальным ($\min$) значением показателя, коэффициентом вариации ($K_{\text{вар}}\%$). Статистически значимые различия между количественными показателями в двух независимых группах пациентов выявлялись по t -критерию Стьюдента. При отсутствии однородности дисперсий в группах применялся критерий Стьюдента с поправкой Уэлча. Межгрупповые различия средних значений показателей в группах считались статистически значимыми при достигнутом уровне значимости $P < 0,05$.

Результаты

Результаты количественного исследования стенки толстой кишки в контрольной и исследуемой группах представлены в таблице.

Таблица. Морфометрия стенки толстой кишки в контрольной и исследуемой группах

Table. Colon wall morphometry in the control and study groups

№ п/п item number	Показатели Parameters	Контрольная группа Control group	Исследуемая группа Study group	t -критерий Стьюдента Student's t -test	p Significance level
1	2	3	4	5	6
1.	Толщина слизистой оболочки, мкм . Mucous membrane thickness, μm	–	–	2,85	0,012
	$M \pm SE$	$524,41 \pm 11,56$	$488,77 \pm 4,76$	–	–
	$\max$	4525,17	605,66	–	–
	$\min$	60,17	387,48	–	–
	$K_{\text{вар}}, \%$	29,40	9,23	–	–
2.	Толщина подслизистой оболочки, мкм . Submucosa thickness, μm	–	–	5,30	0,0001
	$M \pm SE$	$566,98 \pm 19,00$	$667,86 \pm 1,00$	–	–
	$\max$	1326,97	749,28	–	–

Окончание табл.
End of table

№ п/п item number	Показатели Parameters	Контрольная группа Control group	Исследуемая группа Study group	t-критерий Стьюдента Student's t-test	p Significance level
	<i>min</i>	183,94	554,61	–	–
	$K_{\text{вар.}} \%$	34,76	9,46	–	–
3.	Толщина мышечной оболочки, мкм Muscle thickness, μm	–	–	22,62	0,0001
	$M \pm SE$	1346,76 $\pm$ 30,08	593,37 $\pm$ 14,30	–	–
	<i>max</i>	2471,70	950,13	–	–
	<i>min</i>	596,88	381,25	–	–
	$K_{\text{вар.}} \%$	29,97	18,67	–	–
4.	Удельная доля площади нервных сплетений в мышечной оболочке, % Percentage of the nerve plexus area in the muscular membrane, %	–	–	1,87	0,08
	$M \pm SE$	2,83 $\pm$ 0,69	4,12 $\pm$ 0,02	–	–
	<i>max</i>	7,40	5,72	–	–
	<i>min</i>	0,80	2,78	–	–
	$K_{\text{вар.}} \%$	58,22	17,15	–	–
5.	Количество нервных клеток в сплетениях Ауэрбаха мышечного слоя, шт. The number of nerve cells in the muscle layer Auerbach plexuses, pcs.	–	–	11,73	0,0001
	$M \pm SE$	120,46 $\pm$ 4,03	40,29 $\pm$ 5,52	–	–
	<i>max</i>	175,00	104,00	–	–
	<i>min</i>	76,00	13,00	–	–
	$K_{\text{вар.}} \%$	20,36	51,27	–	–
6.	Средняя площадь лимфоидных образований толстой кишки, мкм ² Average area of large intestine lymphoid formations, μm^2	–	–	4,25	0,0007
	$M \pm SE$	269,61 $\pm$ 11,39	180,25 $\pm$ 17,70	–	–
	<i>max</i>	427,13	250,83	–	–
	<i>min</i>	112,08	93,32	–	–
	$K_{\text{вар.}} \%$	58,43	27,78	–	–
7.	Удельная доля вторичных (со светлыми центрами) лимфоидных фолликулов в слизистом и подслизистом слоях толстой кишки, % Percentage of secondary (with light centers) lymphoid follicles in the mucous and submucous layers of the colon, %	–	–	–	–
	$M \pm SE$	100 $\pm$ 0,00	0,00 $\pm$ 0,00	–	–
	<i>max</i>	100,00	0,00	–	–
	<i>min</i>	100,00	0,00	–	–
	$K_{\text{вар.}} \%$	0,00	0,00	–	–

Обсуждение

Толщина слизистой оболочки. В исследуемой группе у пациентов с декомпенсированной стадией долихоколон при визуальной микроскопической оценке структуры органа отмечены морфологические признаки хронического неспецифического воспаления в слизистой оболочке без образования язвенных дефектов и атрофия всех слоев кишечной стенки различной степени выраженности. Четко определяется уменьшение толщины стенки толстой кишки, обусловленное уменьшением размеров, количества и глубины кишечных крипт. Одновременно выявляется отчетливое уменьшение количества бокаловидных клеток толстокишечных крипт и отсутствие слизи на поверхности покровного эпителия, продуктом секреции которых она является. Такого рода структурно-функцио-

нальные изменения служат одним из факторов, затрудняющих пассаж содержимого толстой кишки. В покровном эпителии и эпителиальных клетках кишечных крипт отмечены выраженные дистрофические изменения и очаговая десквамация с формированием мелких эрозий (рис. 1, 2).

Клеточная инфильтрация слизистой оболочки толстой кишки лимфоцитами, лейкоцитами, плазматическими клетками, немногочисленными эозинофилами, единичными тканевыми базофилами с признаками дегрануляции варьировала от незначительной мелкоочаговой (см. рис. 1) до диффузной (см. рис. 2). Практически во всех исследованных случаях диффузное воспаление закономерно являлось одной из причин развития атрофии слизистой оболочки, утолщения собственной мембраны эпителия за счет склероза, пикноза ядер эпителиоцитов.

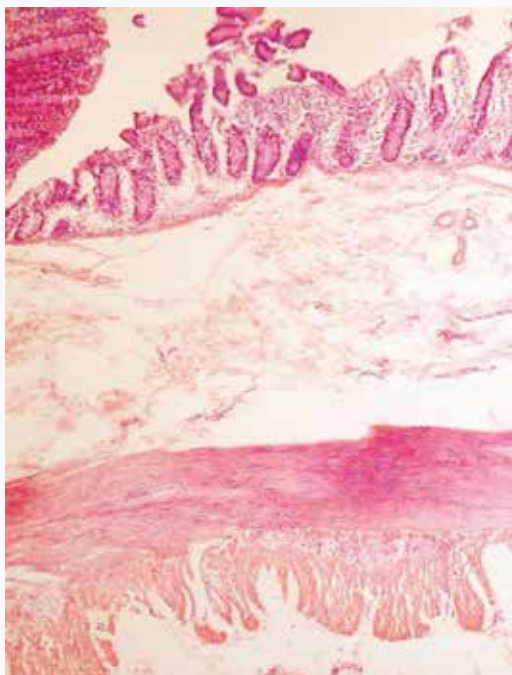


Рис. 1. Выраженное уменьшение толщины слизистого и мышечного слоев, дистрофические изменения эпителия, уменьшение числа бокаловидных клеток, умеренная клеточная инфильтрация слизистой, отек, склероз и липоматоз подслизистого слоя. Окраска гематоксилином и эозином, $\times 100$

Fig. 1. A pronounced decrease in the thickness of the mucous and muscle layers, degenerative changes in the epithelium, a decrease in the number of goblet cells, moderate cellular infiltration of the mucosa, edema, sclerosis and lipomatosis of the submucosal layer. H&E stain, $\times 100$

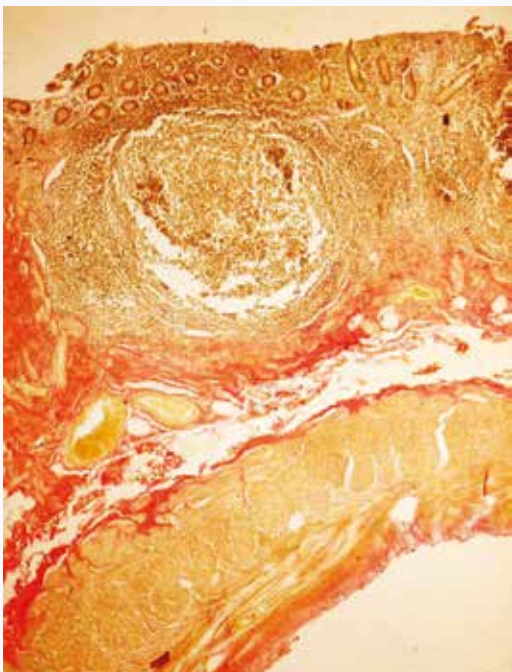


Рис. 2. Выраженное истончение слизистого и мышечного слоев, эктазия и полнокровие сосудов подслизистого слоя, резкий его склероз с наличием первичного лимфоидного фолликула, атрофия мышечного слоя. Окраска по Ван Гизону, $\times 100$

Fig. 2. A pronounced thinning of the mucous and muscular layers, ectasia and plethora of vessels of the submucosal layer, its sharp sclerosis with the presence of a primary lymphoid follicle, atrophy of the muscular layer. Van Gieson stain, $\times 100$

Морфометрическое исследование толщины слизистой оболочки указывает на снижение данного параметра в среднем в 1,07 раза ($p = 0,012$) относительно гистологически здоровой толстой кишки, что следует расценивать как незначительное изменение. Однако обращает на себя внимание максимальное значение этого показателя, превышающее минимальное в 5,95 раза в контрольной группе и всего в 1,56 раза при декомпенсированной стадии долихоколон. Такие данные свидетельствуют о том, что присущая толстой кишке выраженная складчатость полностью сохранена в контрольной группе, тогда как в исследуемой группе она резко уменьшается, что говорит о сглаживании слизистой оболочки и является объективным морфологическим признаком патологических изменений. Сочетанное уменьшение толщины и складчатости слизистой оболочки толстой кишки в исследуемой группе отражает уменьшение площади рабочей поверхности и объема функционального слоя.

Описанные изменения составляют структурную основу функциональной недостаточности слизистой оболочки толстой кишки, проявления которой заключаются в нарушении процессов переваривания клетчатки, всасывания воды и электролитов, выработки слизи, образования и всасывания витаминов, формирования каловых масс и пассажа содержимого толстой кишки.

Толщина подслизистой оболочки. В подслизистом слое толстой кишки у пациентов с декомпенсированной стадией долихоколон структурные изменения варьируют от выраженного отека и разволокнения до липоматоза и резких склеротических изменений. Характерным является расширение просветов сосудов микрогемокрикулярного русла (МГЦР) с выраженным утолщением их стенок за счет разрастания соединительной ткани, что только усиливает атрофию и склероз (рис. 1–5). Эти изменения наглядно визуализируются в гистологических препаратах, окрашенных по Ван Гизону, где соединительная ткань окрашена фуксином в ярко-малиновый цвет (см. рис. 2, рис. 4).

Морфометрия подтверждает гистологические наблюдения – утолщение подслизистой оболочки в исследуемой группе в среднем в 1,17 раза больше ($p = 0,0001$) по сравнению с таковой в здоровой толстой кишке.

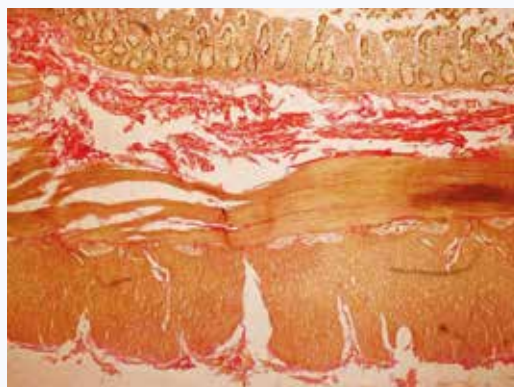


Рис. 3. Дистрофические и некротические изменения покровного эпителия с его десквамацией и формированием эрозий. Выраженное истончение слизистого и мышечного слоев, резкий склероз и разволокнение подслизистого слоя. Окраска по Ван Гизону, $\times 100$

Fig. 3. Dystrophic and necrotic changes in the integumentary epithelium with its desquamation and the formation of erosions. Pronounced thinning of the mucous and muscular layers, severe sclerosis and defibrillation of the submucosal layer. Van Gieson stain, $\times 100$

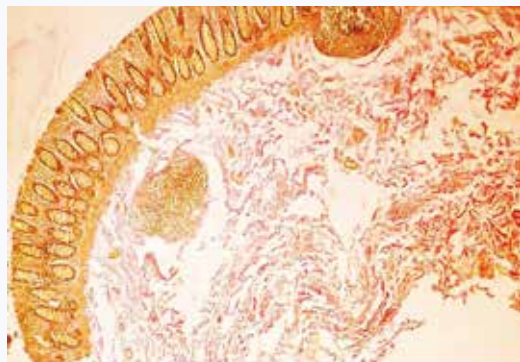


Рис. 4. Дис- и атрофические изменения слизистой оболочки с умеренной клеточной инфильтрацией и мелкоочаговым склерозом, выраженный отек, склероз, липоматоз, разволокнение подслизистого слоя с наличием двух первичных лимфоидных фолликулов. Окраска по Ван Гизону, $\times 200$

Fig. 4. Dystrophic and atrophic changes in the mucous membrane with moderate cellular infiltration and small-focal sclerosis, pronounced edema, sclerosis, lipomatosis, defibration of the submucosal layer with the presence of two primary lymphoid follicles. Van Gieson stain, $\times 200$

Также обращают на себя внимание максимальные и минимальные значения параметров толщины подслизистого слоя. Значение этого показателя в контрольной группе составляет 7,21 раза, тогда как в исследуемой группе – 1,35 раза. Учитывая тот факт, что складки толстой кишки формируются за счет слизистой оболочки и подслизистой основы, можно сделать вывод о максимальной сглаженности стенки кишки в декомпенсированной стадии долихоколон, обусловленной выраженными атрофическими изменениями слизистого слоя и склеротическими изменениями в подслизистой оболочке. Важно подчеркнуть, что такого рода структурные изменения носят практически необратимый характер, а, стало быть, в этой ситуации любые способы медикаментозного и иного неинвазивного лечения оказываются бесперспективными и прогностически неблагоприятными.

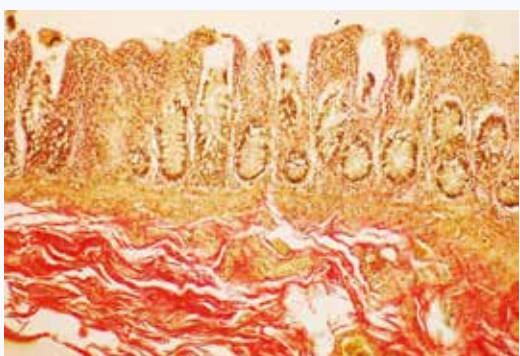


Рис. 5. Дис- и атрофические изменения кишечных крипт, уменьшение числа бокаловидных клеток, очаговая клеточная инфильтрация слизистого слоя, выраженный склероз подслизистого слоя. Окраска по Ван Гизону, $\times 200$

Fig. 5. Dystrophic and atrophic changes in intestinal crypts, a decrease in the number of goblet cells, focal cellular infiltration of the mucous layer, severe sclerosis of the submucosal layer. Van Gieson stain, $\times 200$

Толщина мышечной оболочки. В группе наблюдений пациентов с декомпенсированной стадией долихоколон толщина мышечной оболочки была в среднем в 2,26 раза меньше ($p = 0,0001$) по сравнению с контрольной группой.

Структурные изменения мышечной оболочки были достаточно однообразны. Практически во всех наблюдениях зарегистрировано уменьшение как количества, так и размеров гладкомышечных клеток и во внутреннем циркулярном, и в наружном продольном мышечных слоях с выраженными дистрофическими изменениями гладких миоцитов (зернистость и вакуолизация цитоплазмы) (см. рис. 1–3, 6).

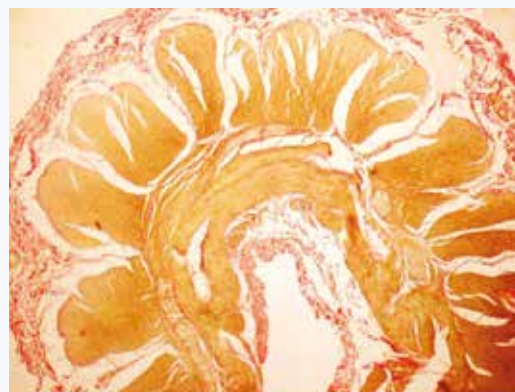


Рис. 6. Резко выраженный склероз и атрофия мышечного слоя толстой кишки, неравномерность распределения нервно-мышечных сплетений. Окраска по Ван Гизону, $\times 100$

Fig. 6. Pronounced sclerosis and atrophy of the muscular layer of the colon, uneven distribution of neuromuscular plexuses. Van Gieson stain, $\times 100$

Кроме того, в большинстве наблюдений констатировано не только уменьшение количества и размеров гладкомышечных клеток в обоих слоях мышечной оболочки, но и склеротические изменения в них, обусловленные разрастанием волокнистой соединительной ткани, что служит морфологическим субстратом общепатологического процесса из группы повреждений, соответствующего дефиниции атрофии (см. рис. 6). В качестве наиболее вероятной причины развития атрофических изменений следует рассматривать истощение компенсаторных возможностей мышечной оболочки толстой кишки (процесс декомпенсации) в условиях постоянной повышенной нагрузки.

Удельная доля площади нервных сплетений в мышечной оболочке. Особым разнообразием структуры не отличаются и морфологические особенности нервных сплетений Ауэрбаха мышечного слоя в исследуемой группе, их удельная доля в среднем в 1,45 раза больше ($p = 0,08$) по сравнению с контрольной группой. Относительная моноформность структуры нервно-мышечных сплетений толстой кишки обусловлена незначительным варьированием ряда параметров, характеризующих их морфологические особенности: количество, размер (площадь сечения) нервных сплетений, численность клеток в них, выраженность дистрофических и атрофических изменений нервных клеток, а также интенсивность склероза и атрофии.

Количество нервных клеток в сплетениях Ауэрбаха. Стабильно наблюдается уменьшение количества и неравномерность распределения в нервном сплетении мышечного слоя нейроцитов – в среднем в 2,98 раза меньше ($p = 0,0001$) по сравнению с контрольной группой (рис. 7). Клетки характеризуются размытостью границ клеток и ядер с их гипохромией и формированием так называемых «клеток-теней», или очаговой гиперхромией ядер вследствие их сморщивания (пикноза) (см. рис. 7).

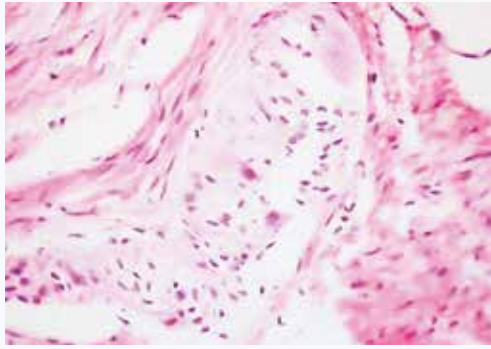


Рис. 7. Отек стромы нервно-мышечного сплетения, дистрофия единичных ганглиоцитов по типу набухания с формированием клетки-тени. Окраска гематоксилином и эозином, $\times 400$
Fig. 7. Edema of the stroma of the neuromuscular plexus, dystrophy of single ganglionocytes by the type of swelling with the formation of a so called "shadow cell". H&E stain, $\times 400$

Интенсивность окрашивания цитоплазмы эозином варьирует от слабой до выраженной. Вышеперечисленные особенности характеризуют выраженные дистрофические и атрофические изменения нейроцитов. Глиальные клетки, окружающие патологически измененные нейроциты, преимущественно без выраженных морфологических признаков повреждения структуры, однако количество и размеры их резко и прогрессивно уменьшаются, что отражает развитие процессов атрофии в нервно-мышечных сплетениях толстой кишки при декомпенсированной стадии долихоколон (рис. 8).

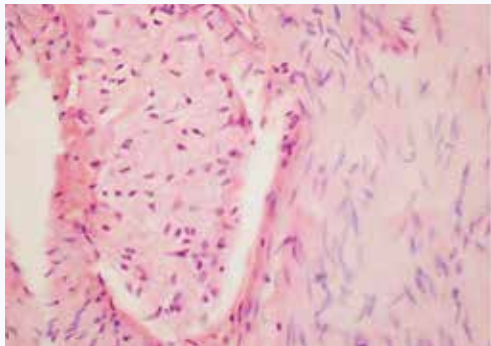


Рис. 8. Уменьшение числа клеток в нервно-мышечном сплетении толстой кишки, сетчатый склероз стромы, практически полное отсутствие ганглиоцитов. Окраска гематоксилином и эозином, $\times 400$
Fig. 8. Reducing of cells in the neuromuscular plexus of the colon, reticular sclerosis of the stroma, the almost complete absence of ganglionocytes. H&E stain, $\times 400$

Дистрофические и атрофические изменения в сплетениях Ауэрбаха сопровождаются развитием склероза стромы (межклеточного вещества), который носит своеобразный характер так называемого «сетчатого склероза» – разрастания тонких, мелкопетлистых коллагеновых волокон, формирующих сетчатую структуру (см. рис. 8). Описанные структурные изменения служат морфологической основой наблюдающейся недостаточности ее эвакуаторно-моторной функции.

Средняя площадь лимфоидных образований толстой кишки и удельная доля вторичных лимфоидных фолликулов. Регулярно встречаются солитарные первичные лимфоидные фолликулы с отсутствием светлого (герминативного) центра, порой их наблюдается по два в одном поле зрения (см. рис. 2, 4). Отсутствие активации солитарных лимфоидных фолликулов толстой кишки, которая должна проявляться формированием центра размножения (герминативного, светлого центра), в группе пациентов с декомпенсированной стадией долихоколон может свидетельствовать о том, что значительное повышение длительности воздействия токсически- и биологически-агрессивной среды толстой кишки на иммунный аппарат кишечника, обусловленное замедлением пассажа кишечного содержимого, ведет к истощению компенсаторно-приспособительных реакций кишечного отдела иммунной системы в связи с длительной антигенной стимуляцией.

Данное утверждение подтверждается морфометрическим исследованием, площадь лимфоидных образований в среднем меньше в 1,49 раза ($p = 0,0007$) по сравнению с контрольной группой, а количество вторичных лимфоидных фолликулов равно нулю, тогда как в контрольной группе оно составляет 100%.

Выводы

Выводы

В среднем, у пациентов с декомпенсированной стадией долихоколон по сравнению с контрольной группой статистически достоверно ($p < 0,05$), уменьшается толщина слизистой и мышечной оболочек в 1,07 и 2,26 раза соответственно. Толщина подслизистой оболочки увеличивается в 1,17 раза, однако максимальные и минимальные значения данного параметра изменяются всего в 1,35 раза, тогда как в контрольной группе – в 7,21 раза, что свидетельствует о максимальной сглаженности стенки толстой кишки и является следствием ее функциональной недостаточности.

Удельная доля нервных сплетений в мышечной оболочке в 1,45 раза больше по сравнению с контрольной группой, однако количество нервных клеток снижается в 2,98 раза, являясь следствием развития недостаточности эвакуаторно-моторной функции толстой кишки. Средняя площадь лимфатических фолликулов уменьшается в 1,49 раза, а вторичные фолликулы исчезают вовсе, означая истощение компенсаторно-приспособительных реакций лимфоидного аппарата. Морфологические и морфометрические признаки необратимых изменений, таких как дистрофия, атрофия и склероз всех структурных элементов стенки толстой кишки в стадии декомпенсированной долихоколон, позволяют считать целесообразным хирургическое лечение, а также проведение профилактики развития декомпенсации общего состояния больных.

Литература / References

1. Forootan M., Bagheri N., Darvishi M. Chronic constipation. *Medicine (Baltimore)*. 2018;97(20):e10631. DOI: 10.1097/MD.00000000000010631.
2. Flemming G. Chronic Functional Constipation in Infants and Children. *Handb. Exp. Pharmacol.* 2020;261:377–396. DOI: 10.1007/164_2019_223.

3. Bharucha A.E., Lacy B.E. Mechanisms, evaluation, and management of chronic constipation. *Gastroenterology*. 2020;158(5):1232–1249.e3. DOI: 10.1053/j.gastro.2019.12.034.
4. Black C.J., Ford A.C. Chronic idiopathic constipation in adults: epidemiology, pathophysiology, diagnosis and clinical management. *Med. J. Aust.* 2018;209(2):86–91. DOI: 10.5694/mja18.00241.
5. Camilleri M., Ford A.C., Mawe G.M., Dinning P.G., Rao S.S., Chey W.D.

- et al. Chronic constipation. *Nat. Rev. Dis. Primers*. 2017;3:17095. DOI: 10.1038/nrdp.2017.95.
6. Bharucha A.E., Wald A. Chronic constipation. *Mayo. Clin. Proc.* 2019;94(11):2340–2357. DOI: 10.1016/j.mayocp.2019.01.031.
 7. Davis G., Chapple K., Brown S.R. Ileostomy for chronic constipation: a good idea or just asking for more trouble? *Colorectal Dis.* 2021;23(6):1474–1479. DOI: 10.1111/codi.15509.
 8. Serra J., Pohl D., Azpiroz F., Chiarioni G., Ducrotte P., Gourcerol G. et al. European society of neurogastroenterology and motility guidelines on functional constipation in adults. *Neurogastroenterol. Motil.* 2020;32(2):e13762. DOI: 10.1111/nmo.13762.
 9. Leung L., Riutta T., Kotecha J., Rosser W. Chronic constipation: an evidence-based review. *J. Am. Board Fam. Med.* 2011;24(4):436–451. DOI: 10.3122/jabfm.2011.04.100272.
 10. Камилова А.Т., Эргашев Н.Ш., Нурматова Н.С., Геллер С.И. Синдром Пайра как причина хронических болей в животе у детей. *Педиатрия. Приложение к журналу Consilium Medicum*. 2020;2:21–24. [Kamilova A.T., Ergashev N.S., Nurmatova N.S., Geller S.I. Payr's syndrome as the cause of chronic abdominal pain in children. *Pediatrics. Consilium Medicum*. 2020;2:21–24. (In Russ.)]. DOI: 10.26442/2658663.0.2020.2.200261.
 11. Heredia D.J., Dickson E.J., Bayguinov P.O., Hennig G.W., Smith T.K. Colonic elongation inhibits pellet propulsion and migrating motor complexes in the murine large bowel. *J. Physiol.* 2010;588(Pt. 15):2919–2934. DOI: 10.1113/jphysiol.2010.191445.
 12. Муминов Ф.Б., Кахаров М.А., Джураев Х.А. Комплексная диагностика и хирургическое лечение больных с аномалиями развития и фиксации толстой кишки у взрослых. *Колoproктология*. 2019;18(2):49–54. [Muminov F.B., Kaharov M.A., Dzhuraev H.A. Comprehensive diagnosis and surgical treatment of patients with abnormalities of colon development and fixation in adults. *Koloproktology*. 2019;18(2):49–54. (In Russ.)]. DOI: 10.33878/2073-7556-2019-18-2-49-54.
 13. Raahave D. Dolichocolon revisited: An inborn anatomic variant with redundancies causing constipation and volvulus. *World J. Gastrointest. Surg.* 2018;10(2):6–12. DOI: 10.4240/wjgs.v10.i2.6.
 14. Бейлина Н.И., Поздняк Е.В., Малышева Е.В. Синдром (болезнь) Пайра. *Практическая медицина*. 2018;16(9):152–154. [Beylina N.I., Pozdnyak A.O., Malysheva E.V. Payr syndrome (disease). *Practical Medicine*. 2018;16(9):152–154. (In Russ.)]. DOI: 10.32000/2072-1757-2018-9-152-154.
 15. Куш Н.Д., Музалев А.А., Поляк М.С. Радиологическая диагностика болезни Пайра у детей. *Клиническая хирургия*. 1992;(6):18–20. [Kushch N.L., Muzaliev A.A., Poliak M.S. Radiologic diagnosis of Payr disease in children. *Clinical Surgery*. 1992;(6):18–20. (In Russ.)].
 16. Seguritan R., Bibawy J., Giaimo T. Redundant: A case of complicated dolichocolon in a neonate. *Radiol. Case Rep.* 2019;14(9):1159–1162. DOI: 10.1016/j.radcr.2019.06.014.
 17. Куш Н.Д., Музалев А.А., Грона В.Н., Ткаченко Л.И., Поляк М.С. Болезнь Пайра у детей. *Вестник хирургии им. И.И. Грекова*. 1990;145(11):87–90. [Kushch N.L., Muzaliev A.A., Grona V.N., Tkachenko L.I., Poliak M.S. Payr's disease in children. *I.I. Grekov Bulletin of Surgery*. 1990;145(11):87–90. (In Russ.)].
 18. Москаленко В.З., Музалев А.А., Ткаченко Л.И. Хирургическое лечение болезни Пайра у детей. *Клиническая хирургия*. 1995;(6):16–18. [Moskalenko V.Z., Muzaliev A.A., Tkachenko L.I. Surgical treatment of Payr's disease in children. *Clinical Surgery*. 1995;(6):16–18. (In Russ.)].
 19. Wang X.J., Camilleri M. Chronic megacolon presenting in adolescents or adults: Clinical manifestations, diagnosis, and genetic associations. *Dig. Dis. Sci.* 2019;64(10):2750–2756. DOI: 10.1007/s10620-019-05605-7.
 20. Шевченко Т.И., Борота А.В., Швороб Д.С., Аль Ямани Н.Д., Абрамян А.А. Морфологическая и морфометрическая характеристика субкомпенсированной стадии долихоколон. *Журнал анатомии и гистопатологии*. 2022;11(2):62–69. [Shevchenko T.I., Borota A.V., Shvorob D.S., Al' Yamani N.D., Abramyan A.A. Morphological and morphometric characteristics of the subcompensated dolichocolon. *Journal of Anatomy and Histopathology*. 2022;11(2):62–69. (In Russ.)]. DOI: 10.18499/2225-7357-2022-11-2-62-69.

Информация о вкладе авторов

Шевченко Т.И., Борота А.В., Швороб Д.С. – концепция и дизайн исследования.
Швороб Д.С., Аль Ямани Н.Д., Абрамян А.А. – сбор и обработка материала.
Шевченко Т.И., Швороб Д.С. – написание текста.
Шевченко Т.И., Борота А.В. – редактирование.

Information on author contributions

Shevchenko T.I., Borota A.V., Shvorob D.S. – study concept and design.
Shvorob D.S., Alyamani N.J., Abramyan A.A. – data collection and analysis.
Shevchenko T.I., Shvorob D.S. – writing the paper.
Shevchenko T.I., Borota A.V. – editing the paper.

Сведения об авторах

Шевченко Татьяна Ивановна, д-р мед. наук, профессор кафедры патологической анатомии, Донецкий национальный медицинский университет имени М. Горького. ORCID 0000-0002-2073-9772.
E-mail: tatianashevchenko57@gmail.com.

Борота Александр Васильевич, д-р мед. наук, профессор, заведующий кафедрой общей хирургии № 1, Донецкий национальный медицинский университет имени М. Горького. ORCID 0000-0003-4203-2361.
E-mail: obchaya-hirurgia-1@dnmu.ru.

Швороб Данил Сергеевич, ассистент, кафедра патологической анатомии, Донецкий национальный медицинский университет имени М. Горького. ORCID 0000-0001-6578-0050.
E-mail: mcshady@mail.ru.

Аль Ямани Наврас Джамал Али, ассистент, кафедра общей хирургии № 1, Донецкий национальный медицинский университет имени М. Горького. ORCID 0000-0002-8480-3155.
E-mail: obchaya-hirurgia-1@dnmu.ru.

Абрамян Арина Ашотовна, студент 5-го курса, 1-й лечебный факультет, Донецкий национальный медицинский университет имени М. Горького. ORCID 0000-0001-6819-652X.
E-mail: dr.arinaashotovna@mail.ru.

✉ **Швороб Данил Сергеевич**, e-mail: mcshady@mail.ru.

Tatiana I. Shevchenko, Dr. Sci. (Med.), Professor, Pathological Anatomy Department, M. Gorky Donetsk National Medical University. ORCID 0000-0002-2073-9772.
E-mail: tatianashevchenko57@gmail.com.

Alexander V. Borota, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head, General Surgery Department № 1, M. Gorky Donetsk National Medical University. ORCID 0000-0003-4203-2361.
E-mail: obchaya-hirurgia-1@dnmu.ru.

Danil S. Shvorob, Assistant Professor, Pathological Anatomy Department, M. Gorky Donetsk National Medical University. ORCID 0000-0001-6578-0050.
E-mail: mcshady@mail.ru.

Nawras J. Alyamani, Assistant Professor, General Surgery Department, M. Gorky Donetsk National Medical University. ORCID 0000-0002-8480-3155.
E-mail: obchaya-hirurgia-1@dnmu.ru.

Arina A. Abramyan, 5th year student, 1st Medical Faculty, M. Gorky Donetsk National Medical University. ORCID 0000-0001-6819-652X.
E-mail: dr.arinaashotovna@mail.ru.

✉ **Danil S. Shvorob**, e-mail: mcshady@mail.ru.

Received September 06, 2022

Поступила 06.09.2022



<https://doi.org/10.29001/2073-8552-2023-38-2-235-240>
УДК 616.12-008.313/318-089.819.843:004.891

Роль удаленного мониторинга в выявлении дислокации дефибрилляционного электрода: клинический случай

А.Ю. Амирасланов, Е.В. Дедух, Е.А. Артюхина

Национальный медицинский исследовательский центр хирургии имени А.В. Вишневского Министерства здравоохранения Российской Федерации,
115093, Российская Федерация, Москва, ул. Большая Серпуховская, 27

Аннотация

Системы удаленного мониторинга (УМ) работы имплантированных антиаритмических устройств становятся распространенным методом контроля функционирования с возможностью регистрации аритмии и передачи данных врачу, наряду с плановыми проверками в медицинских учреждениях. Важно информировать пациентов о возможных внеочередных посещениях клиники и необходимости телефонной связи с врачом. В представленном ниже клиническом случае пациент, не ощутив шокового разряда имплантированного кардиовертера-дефибриллятора (ИКД), не связался с клиникой. Полученное врачом оповещение и последующий анализ данных УМ устройства позволили выявить и своевременно устранить дислокацию дефибрилляционного электрода в условиях стационара.

Ключевые слова:	удаленный мониторинг, имплантируемый кардиовертер-дефибриллятор, желудочковая тахикардия, фибрилляция предсердий.
Конфликт интересов:	авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
Прозрачность финансовой деятельности:	никто из авторов не имеет финансовой заинтересованности в представленных материалах или методах.
Соответствие принципам этики:	пациент, представленный в описании данного клинического случая, дал информированное согласие на проведение диагностических и лечебных мероприятий.
Для цитирования:	Амирасланов А.Ю., Дедух Е.В., Артюхина Е.А. Роль удаленного мониторинга в выявлении дислокации дефибрилляционного электрода: клинический случай. <i>Сибирский журнал клинической и экспериментальной медицины</i> . 2023;38(2):235–240. https://doi.org/10.29001/2073-8552-2023-38-2-235-240 .

The role of remote monitoring in detecting of the defibrillation lead dislocation: case report

Anar Yu. Amiraslanov, Elizaveta V. Dedukh, Elena A. Artyukhina

The National Medical Research Center of Surgery named after A. Vishnevsky
27, Bolshaya Serpuhovskaya str., Moscow, 115093, Russian Federation

Abstract

Remote monitoring systems of implanted antiarrhythmic devices are becoming a common method of functioning monitoring with the possibility of recording arrhythmias and transmitting data to a doctor, along with routine checks in medical institutions. It is important to inform patients about possible unscheduled visits to the hospital if necessary and to be in touch with them. In the clinical case presented below, the patient did not feel the shock discharge of the implanted cardioverter-defibrillator and did not contact the clinic. The alarm notification received by the doctor and the subsequent analysis of the remote monitoring data made it possible to identify and promptly eliminate the dislocation of the defibrillation lead in a hospital.

Амирасланов Анар Юсифович, e-mail: anar_amiraslanov@list.ru.

Keywords:	remote monitoring, implantable cardioverter-defibrillator, ventricular tachycardia, atrial fibrillation.
Conflict of interest:	the authors do not declare a conflict of interest.
Financial disclosure:	no author has a financial or property interest in any material or method mentioned.
Adherence to ethical standards:	the patient presented in the description of this clinical case gave informed consent for diagnostic and therapeutic measures.
For citation:	Amiraslanov A.Yu., Dedukh E.V., Artyukhina E.A. The role of remote monitoring in detecting of the defibrillation lead dislocation: case report. <i>The Siberian Journal of Clinical and Experimental Medicine</i> . 2023;38(2):235–240. https://doi.org/10.29001/2073-8552-2023-38-2-235-240 .

Введение

С момента своего появления в 1980 г. имплантируемый кардиовертер-дефибриллятор (ИКД) зарекомендовал себя как эффективная стратегия профилактики внезапной сердечной смерти (ВСС) у пациентов с опасными для жизни желудочковыми аритмиями (ЖА). Рандомизированные клинические исследования показали снижение смертности от аритмий на 50–70% как при первичной, так и при вторичной профилактике. По этой причине в течение последних десятилетий имплантация ИКД относится к классу показаний I у пациентов с риском ЖА и ВСС [1].

Согласно рекомендациям Европейского общества кардиологов (2021), плановый амбулаторный контроль пациентов с ИКД назначается каждые 3–6 мес. [2]. Сроки между проверками могут сокращаться в случае выявления такихстораживающих врача событий, как признаки истощения батареи, изменения параметров электродов, частые эпизоды тахикардии и любые программные изменения настроек устройства, требующие оценки эффективности лечения пациента в ближайшие сроки [3].

Впервые система удаленного мониторинга (УМ) работы имплантированных антиаритмических устройств у пациентов была представлена в 2001 г. УМ ИКД позволяет передавать информацию, хранящуюся в устройстве, дистанционно из дома пациента в сервисный центр, где данные обрабатываются и становятся доступными для лечащего врача. Указанные данные включают в себя информацию о функционировании имплантированной системы: статусе батареи, сопротивлении электродов, эпизодах тахикардии в виде внутрисердечных электрограмм (ЭГМ), графиков и таблиц [4, 5]. Периодичность передачи информации настраивается врачом на защищенном пароле сайте [3]. Получаемые оповещения можно разделить на базовые/плановые и тревожные, которые могут приходиться в виде уведомлений на телефон врача. В случае получения шоковых разрядов, особенно первых, или предупреждающих звуковых сигналов ИКД, пациенту необходимо активно связаться с клиникой и быть готовым к внеплановой проверке устройства.

Благодаря УМ, контроль состояния пациента перестал ограничиваться процедурами амбулаторного осмотра в клинике. Клинические решения, принимаемые на основе данных УМ, более чем в 95% случаев коррелируют с решениями, принятыми в ходе стандартного амбулаторного контроля [6]. Выявленные с помощью УМ осложнения у пациентов с ИКД чаще всего связаны с нарушением детекции желудочковой тахикардии (ЖТ), антиаритмической стимуляцией (АТС) или немотивированными шоками при отсутствии истинных ЖА, переломами и дислокацией электродов [7]. Такие осложнения опасны для жизни пациента, требуют своевременной диагностики и

оказания оптимальной медицинской помощи. Представленный клинический случай демонстрирует диагностику дислокации дефибрилляционного электрода с помощью данных, полученных с помощью УМ.

Клинический случай

Пациент А., 63 лет, поступил в отделение хирургического лечения сложных нарушений ритма сердца для имплантации однокамерного ИКД в плановом порядке.

Основной клинический диагноз: дилатационная кардиомиопатия. Нарушения ритма и проводимости сердца: постоянная форма фибрилляции-трепетания предсердий (нормо-бради форма), неустойчивые пароксизмы желудочковой тахикардии, CHA2DS2VASc-4 балла. Осложнения: хроническая сердечная недостаточность, НК 2б (со снижением фракции выброса левого желудочка (ЛЖ) до 24%), III функциональный класс по NYHA. Гипертоническая болезнь III ст., 3-я степень артериальной гипертензии (АГ), риск сердечно-сосудистых осложнений (ССО) 4. Сахарный диабет, 2-й тип. Анамнез фибрилляции предсердий (ФП) более 5 лет.

По данным холтеровского мониторирования электрокардиограммы, основной ритм сердца – ФП со средне-суточной частотой желудочковых сокращений 60 в мин, устойчивые эпизоды брадикардии до 35 в мин с максимальной паузой ритма 4,1 с (преходящий синдром Фредерика) в дневное время, частые эпизоды неустойчивой ЖТ. Ширина QRS комплекса – 80 мс. Отмечались приступы синкопе. Проведенная коронароангиография гемодинамически значимых стенозов не выявила. Данные эхокардиографии: фракция выброса ЛЖ – 32% по Simpson, левое предсердие – 51 × 76 мм, конечный диастолический объем ЛЖ – 175 мл, конечный систолический объем ЛЖ – 106 мл, акинезия базального и среднего перегородочных сегментов ЛЖ.

Пациенту имплантирован однокамерный кардиовертер-дефибриллятор. Дефибрилляционный электрод с предсердной детекцией имеет 3 канала записи ЭГМ: предсердный канал – проксимальный, шоковый – средний, желудочковый канал – дистальный. Настройка ИКД: режим VVI 50 в мин, предсердный сигнал – 1,4 мВ, желудочковый сигнал – 13,7 мВ, порог стимуляции – 0,8 В, сопротивление – 550 Ом (шоковый – 48 Ом). Установленные параметры: амплитуда стимула – 3,5 В, автоматическая чувствительность, длительность импульса – 0,4 мс, терапия в двух диапазонах: ЖТ – цикл 330 мс и выше, фибрилляция желудочков – цикл 300 мс и выше. Терапия представлена АТС (режимы Burst и Ramp) и дефибрилляцией разрядом 40 Дж. Пациенту рекомендована плановая проверка ИКД через 1 мес. после операции.

При анализе данных УМ в течение трех недель после имплантации кардиовертера-дефибриллятора нарушений

выявлено не было. На ЭГМ в течение более 90% времени регистрировалась стимуляция желудочков в режиме VVI с частотой 50 в мин, адекватная детекция ФП по предсердному каналу (рис. 1). Однако через 3 нед. после операции

получено уведомление на телефон о нанесении шокового разряда ИКД. У пациента развился приступ тахикардии с циклом 324 мс (в зоне ЖТ) и длительностью 4 мин. Выполнено 16 АТС без эффекта и 1 шоковый разряд 40 Дж.

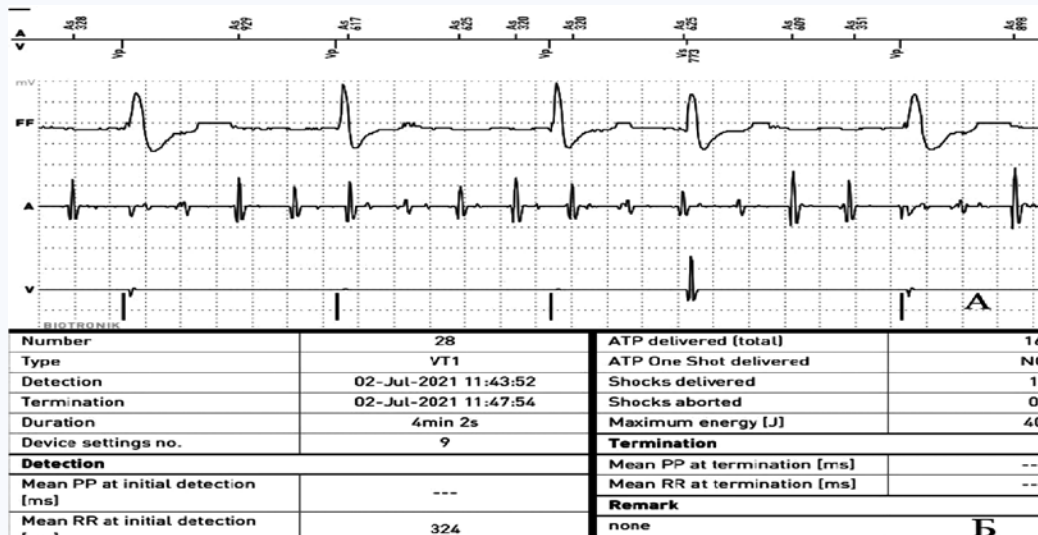


Рис. 1. А: нормальная работа имплантированного кардиовертера-дефибриллятора, предшествующая тахикардии. На предсердном канале регистрируется фибрилляция предсердий

Примечание: FF – электрограмма (ЭГМ) с шокового канала, А – ЭГМ с предсердного канала, V – ЭГМ с желудочкового (дистального) канала.

Fig. 1. A: standard ICD functioning preceding tachycardia. Atrial fibrillation is recorded in the atrial canal

Note: FF – shock channel electrogram (EGM), A – atrial EGM, V – ventricular EGM (pacing lead).

По данным ЭГМ, на предсердном и шоковом каналах зарегистрирован «шум» и снижение амплитуды сигнала (рис. 2А), на дистальном (желудочковом) канале частота событий более 330 мс воспринята как ЖТ. Далее с предсердного канала происходит исчезновение сигнала, на шоковом – регистрация «шума», а на желудочковом – снижение амплитуды сигнала (рис. 2Б). Неоднократное проведение АТС в режимах Burst и Ramp не оказало эффекта. Постепенно амплитуда сигнала снизилась до минимальной, все еще необходимой для детекции тахикардии. ИКД произведен шоковый разряд 40 Дж с последующим исчезновением дистального сигнала, начата неэффективная стимуляция желудочков с базовой частотой (рис. 2В). Эпизод тахикардии расценен устройством как купированный. Исходя из анализа данных УМ, предположена дислокация электрода.

После связи с пациентом по телефону назначен внеплановый визит. При осмотре выяснено, что пациент получил травму грудной клетки, время получения которой хронологически совпадало с принятым через УМ предупреждающим уведомлением. Однако активно с клиникой пациент не связался, шоковый разряд ИКД на фоне полученной травмы не ощутил. Из-за удаленности региона проживания пациент прибыл на внеплановое тестирование через 3 дня.

Во время осмотра на кардиомониторе регистрировалась ФП с частотой желудочковых сокращений 40 в мин. При проверке ИКД выявлена неэффективная стимуляция желудочков на максимальных параметрах амплитуды стимула. По дороге в центр у пациента отмечались несколько эпизодов синкопе. Рентгенографически

подтверждена дислокация электрода в полость правого предсердия (рис. 3А).

Детальный анализ данных на сохраненных ЭГМ после шокового разряда позволил выявить зарегистрированные эпизоды неустойчивой наджелудочковой и ЖТ на дистальном канале, что связано с колебаниями дислоцированного электрода в правом предсердии. При контакте с миокардом ИКД воспринимал ФП. Восприятие одной или другой тахикардии определялось текущим показателем стабильности R-R интервала. Временно отключены «шоковая» терапия и АТС.

Пациенту выполнена операция – репозиция желудочкового электрода (рис. 3Б). Электрод был позиционирован в верхушку правого желудочка с удовлетворительными параметрами. Настройки ИКД остались прежними, кроме увеличения базовой частоты с 50 до 60 стимулов в мин. На третьи сут после операции пациент был выписан домой в удовлетворительном состоянии.

Обсуждение

Системы УМ созданы для удаленного динамического наблюдения за адекватной работой имплантированных устройств. При периодическом анализе данных УМ выявляются случаи, требующие внеплановых визитов пациента в стационар. Степень срочности этих визитов зависит от характера осложнения. Исследование TRUST с участием 1339 человек продемонстрировало, что удаленный домашний мониторинг с автоматическим ежедневным наблюдением за ИКД является безопасным и эффективным, позволяет быстро оценить врачом состояние значимых событий.

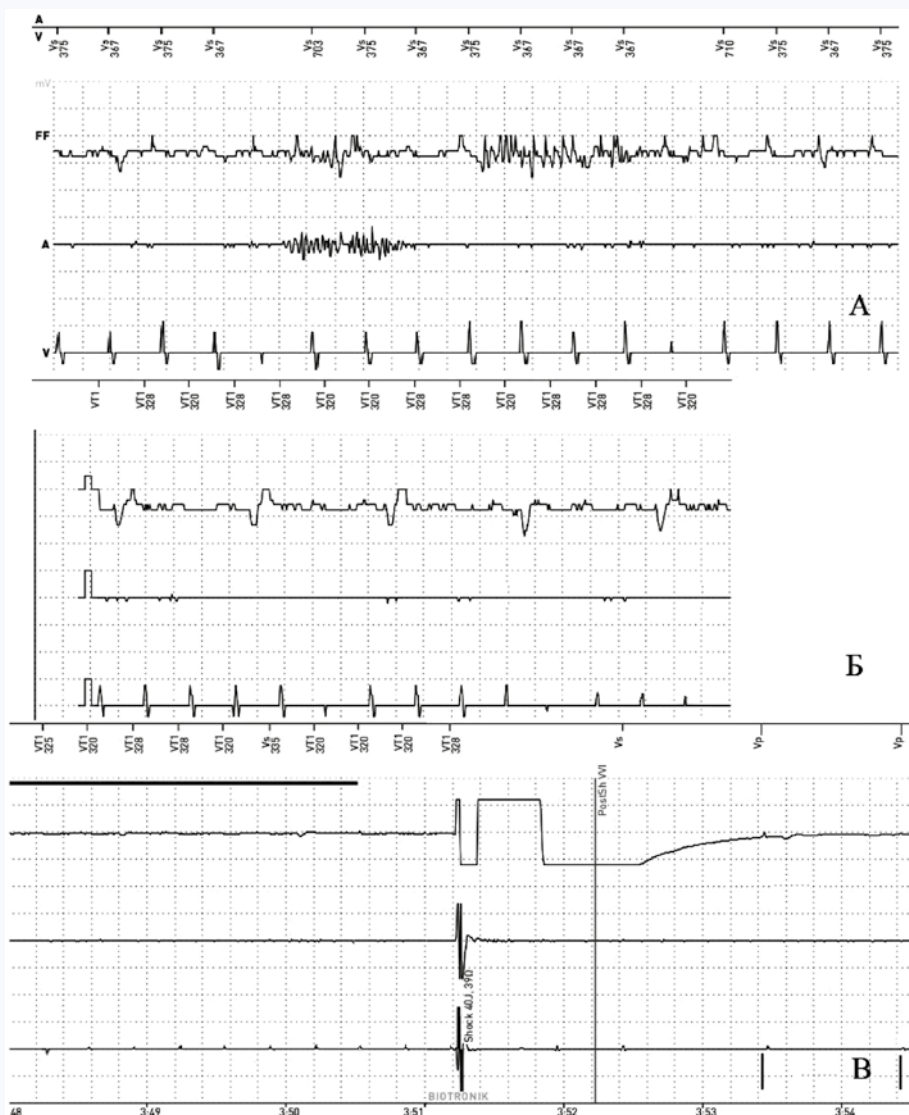


Рис. 2. Электрограмма А: «шум» на предсердном и шоковом каналах, снижение амплитуды сигнала. Б: тахикардия попадает в диапазон желудочковой тахикардии, снижается амплитуда желудочкового сигнала. В: нанесение шокового разряда 40 Дж, неэффективная стимуляция желудочков с базовой частотой, отсутствие сигнала
Fig. 2. Electrogram A: «noise» on the atrial and shock channels, signal amplitude reduction. B: tachycardia falls within the range of ventricular tachycardia, the amplitude of the ventricular signal decreases. C: applying a shock discharge of 40 J, ineffective ventricular pacing at a base rate, no signal



Рис. 3. А: дислокация электрода. Б: после репозиции электрода
Fig. 3. A: lead dislocation. B: after the lead reposition

Среднее количество плановых и внеплановых визитов в клинику и стационар составило 2,1 пациенто-год в группе УМ по сравнению с 3,8 пациенто-год в традиционной группе ($p < 0,001$). Следовательно, общее количество посещений медицинского учреждения в группе УМ за 12 мес. сократилось на 45% [8].

В исследовании COMPAS с участием 538 пациентов выявлено, что при использовании УМ в 3 раза снижается число госпитализаций пациентов по поводу предсердных тахикардий и в 4 раза – частота инсультов ($p < 0,05$) по сравнению с результатами планового амбулаторного контроля [9]. Возможности УМ показали свою значимость в клинической практике в период пандемии COVID-19 [10]. Применение УМ значительно сокращает число плановых визитов пациентов в стационар и уменьшает время выявления осложнений во время пандемии [11].

В работе О.С. Труновой и соавт. отмечено, что качество жизни пациентов с возможностью телеметрического контроля работы ИКД оказалось значимо выше практически по всем шкалам опросника SF-36, чем в группе пациентов без УМ [12]. По данным Е.В. Дамриной и соавт., использование УМ для амбулаторного ведения пациентов с ИКД не отличается по эффективности выявления аритмий и дисфункции электродов в сравнении с плановым тестированием в клинике. При этом авторы отмечают, что УМ позволяет в более ранние сроки предоставить врачу ЭГМ при аритмии в отличие от плановых тестирований в клинике, что дает возможность удаленно принять решение о дальнейшей тактике ведения больного [13].

Дислокация электрода ИКД особенно опасна для пациентов с клинически значимой брадикардией и устойчи-

выми желудочковыми аритмиями [6, 7]. При сопутствующих персистирующих предсердных тахикардиях возможна ложная детекция ЖТ, которая может привести к необоснованному нанесению шоков и АТС [7, 14]. J.A.B. Zaman и соавт. в своем исследовании указывают на положительную прогностическую значимость снижения амплитуды желудочкового сигнала и повышения порога стимуляции в диагностике дислокации дефибрилляционных электродов. При оценке данных ЭГМ и статистики ИКД установлено, что у 20 из 21 пациентов дислокация электродов выявлена в среднем за 11 дней до рентгенологического подтверждения диагноза [15].

В представленном клиническом случае регистрировалось снижение амплитуды желудочкового сигнала и неэффективная стимуляция желудочков. С момента выявления дислокации электрода по данным УМ до хирургического вмешательства прошло 4 дня.

Заключение

УМ ИКД позволяет вовремя выявлять осложнения у пациентов, в том числе и дислокацию электродов. В каждом отдельном случае при анализе полученных данных требуется индивидуальный подход. Врач имеет возможность настраивать частоту получения и виды тревожных сообщений, а также видеть самое важное в первую очередь. Представленный выше последовательный анализ изменений ЭГМ, полученных с помощью УМ, позволил предположить дислокацию дефибрилляционного электрода. Своевременное выявление и устранение осложнения защитили пациента с ИКД от приступов потери сознания и необоснованных шоковых разрядов.

Литература / References

- Van Dijk V.F., Boersma L.V. The subcutaneous implantable cardioverter defibrillator in 2019 and beyond. *Trends Cardiovasc. Med.* 2020;30(6):378–384. DOI: 10.1016/j.tcm.2019.09.006.
- Glikson M., Nielsen C., Kronborg M., Michowitz Y., Auricchio A., Barbash I.M. et al. 2021 ESC Guidelines on cardiac pacing and cardiac resynchronization therapy. *Eur. Heart J.* 2021;42(35):3427–3520. DOI: 10.1093/eurheartj/ehab364.
- Лебедева В.К., Любимцева Т.А., Лебедев Д.С. Удаленный мониторинг в наблюдении за пациентами с электрокардиостимуляторами, имплантируемыми кардиовертерами-дефибрилляторами и устройствами сердечной ресинхронизирующей терапии. *Вестник аритмологии.* 2017;(88):57–61. [Lebedeva V.K., Lyubimtseva T.A., Lebedev D.S. Remote monitoring in management of patients with cardiac pacemakers, implantable cardioverters-defibrillators, and devices for cardiac resynchronization therapy. *Journal of Arrhythmology.* 2017;(88):57–61. (In Russ.)].
- Burri H., Senouf D. Remote monitoring and follow-up of pacemakers and implantable cardioverter defibrillators. *Europace.* 2009;11(6):701–709. DOI: 10.1093/europace/eup110.
- Health Quality Ontario. Remote Monitoring of Implantable Cardioverter-Defibrillators, Cardiac Resynchronization Therapy and Permanent Pacemakers: A Health Technology Assessment. *Ont. Health Technol. Assess Ser.* 2018;18(7):1–199.
- Lazarus A. Remote, wireless, ambulatory monitoring of implantable pacemakers, cardioverter defibrillators, and cardiac resynchronization therapy systems: analysis of a worldwide database. *Pacing Clin. Electrophysiol.* 2007;30(s1):S2–S12. DOI: 10.1111/j.1540-8159.2007.00595.x.
- Spencer S., Coban N., Koch L., Schirdewan A., Müller D. et al. Potential role of home monitoring to reduce inappropriate shocks in implantable cardioverter-defibrillator patients due to lead failure. *Europace.* 2009;11(4):483–488. DOI: 10.1093/europace/eun350.
- Varma N., Epstein A.E., Irimpen A., Schweikert R., Love C. et al. TRUST Investigators. Efficacy and safety of automatic remote monitoring for implantable cardioverter-defibrillator follow-up: the Lumos-T Safely Reduces Routine Office Device Follow-up (TRUST) trial. *Circulation.* 2010;122(4):325–332. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.110.937409.
- Mabo P., Victor F., Bazin P., Ahres S., Babuty D., Da Costa A. et al. A randomized trial of long-term remote monitoring of pacemaker recipients (the COMPAS trial). *Eur. Heart J.* 2012;33(9):1105–1111. DOI: 10.1093/eurheartj/ehar419.
- Costa R., Silva K.R.D., Saucedo S.C.M., Silva L.A., Crevelari E.S., Nascimento W.T.J. et al. Impact of the COVID-19 Pandemic on cardiac implantable electronic devices procedures in a Tertiary Referral Center. *Arq. Bras. Cardiol.* 2021;117(4):765–769. DOI: 10.36660/abc.20201378.
- Maines M., Zorzi A., Benetollo P.P., Guarrera G.M., Moz M., Manica A. et al. Short-term outcome associated with remote evaluation (telecardiology) of patients with cardiovascular diseases during the COVID-19 pandemic. *Int. J. Cardiol. Heart Vasc.* 2020;30:100625. DOI: 10.1016/j.ijcha.2020.100625.
- Трунова О.С., Дурманов С.С., Базылев В.В. Влияние удаленного мониторинга работы имплантируемого кардиовертера-дефибриллятора на качество жизни пациентов. *Вестник аритмологии.* 2019;26(1):17–23. [Trunova O.S., Durmanov S.S., Bazylev V.V. Influence of remote monitoring of implantable cardioverter-defibrillator on the quality of life of patients. *Journal of Arrhythmology.* 2019;26(1):17–23. (In Russ.)]. DOI: 10.25760/VA-2019-95-17-23.
- Дамрина Е.В., Илов Н.Н. Амбулаторное ведение больных с ИКД: тестирование в клинике или удаленный мониторинг? *Сибирский журнал клинической и экспериментальной медицины.* 2017;32(1):84–87. [Damrina E.V., Ilov N.N. Follow-up of patients with ICD: In-clinic interrogating or remote monitoring? *The Siberian Journal of Clinical and Experimental Medicine.* 2017;32(1):84–87. (In Russ.)]. DOI: 10.29001/2073-8552-2017-32-1-84-87.
- Ricci R., Morichelli L., Santini M. Remote control of implanted devices through Home Monitoring technology improves detection and clinical management of atrial fibrillation. *Europace.* 2009;11(1):54–61. DOI: 10.1093/europace/eun303.
- Zaman J.A.B., Chua K., Sovari A.A., Gunderson B., Gang E.S., Ploux S. et al. Early diagnosis of defibrillation lead dislodgement. *JACC Clin. Electrophysiol.* 2018;4(8):1075–1088. DOI: 10.1016/j.jacep.2018.03.015.

Информация о вкладе авторов

Амирасланов А.Ю., Дедух Е.В., Артюхина Е.А. разработали концепцию статьи, проанализировали и интерпретировали результаты, консультировали пациента, анализировали полученные данные, участвовали в написании текста статьи.

Амирасланов А.Ю. провел анализ и интерпретацию данных удаленного мониторинга, консультацию пациента, тестирование ИКД, участвовал в написании текста статьи, выполнении операции.

Дедух Е.В. анализировала историю болезни, внесла вклад в доработку исходного варианта статьи.

Артюхина Е.А. одобрила и окончательно утвердила текст для публикации.

Все авторы дали окончательное согласие на подачу рукописи и согласились нести ответственность за все аспекты работы, ручаясь за их точность и безупречность.

Сведения об авторах

Амирасланов Анар Юсифович, канд. мед. наук, сердечно-сосудистый хирург, Национальный медицинский исследовательский центр хирургии имени А.В. Вишневского Министерства здравоохранения Российской Федерации. ORCID 0000-0002-3405-1063.

E-mail: anar_amiraslanov@list.ru.

Дедух Елизавета Викторовна, младший научный сотрудник, Национальный медицинский исследовательский центр хирургии имени А.В. Вишневского Министерства здравоохранения Российской Федерации. ORCID 0000-0002-4799-7456.

E-mail: dedukh.elizaveta@mail.ru.

Артюхина Елена Александровна, д-р мед. наук, заведующий отделением электрофизиологических рентгенэндоваскулярных методов диагностики и лечения аритмий, Национальный медицинский исследовательский центр хирургии имени А.В. Вишневского Министерства здравоохранения Российской Федерации. ORCID 0000-0001-7065-0250.

E-mail: artelena.71@mail.ru.

 **Амирасланов Анар Юсифович**, e-mail: anar_amiraslanov@list.ru.

ru.

Поступила 05.07.2022

Information on author contributions

Amiraslanov A.Yu., Dedukh E.V., Artyukhina E.A. developed the concept of the manuscript, analyzed and interpreted the results, consulted the patient, analyzed the data obtained, and contributed to writing the manuscript.

Amiraslanov A.Yu. developed the concept of the manuscript, analyzed and interpreted the results of remote monitoring, consulted the patient, follow-up of ICD, wrote the manuscript, performed the surgery.

Dedukh E.V. analyzed the medical history and contributed to the revision of the original version of the manuscript.

Artyukhina E.A. finally approved the text for publication. All authors gave their final consent to submit the manuscript and to be responsible for all aspects of the work ensuring their accuracy and impeccability.

Information about the authors

Anar Yu. Amiraslanov, Cand. Sci. (Med.), Cardiovascular Surgeon. "National Medical Research Center of Surgery named after A. Vishnevsky" of the Ministry of Health of the Russian Federation. ORCID 0000-0002-3405-1063.

E-mail: anar_amiraslanov@list.ru.

Elizaveta V. Dedukh, Junior Research Scientist. "National Medical Research Center of Surgery named after A. Vishnevsky" of the Ministry of Health of the Russian Federation. ORCID 0000-0002-4799-7456.

E-mail: dedukh.elizaveta@mail.ru.

Elena A. Artyukhina, Dr. Sci. (Med.), Head of the Department of Electrophysiological X-Ray Endovascular Methods for Diagnosis and Treatment of Arrhythmias. "National Medical Research Center of Surgery named after A. Vishnevsky" of the Ministry of Health of the Russian Federation. ORCID 0000-0001-7065-0250.

E-mail: artelena.71@mail.ru.

 **Anar Yu. Amiraslanov**, e-mail: anar_amiraslanov@list.ru.

Received July 05, 2022



<https://doi.org/10.29001/2073-8552-2023-38-2-241-247>
УДК 616.127-005.8-036.11:616.12-008.218-056.7:616.132.2

Синдром Бругада и острый инфаркт миокарда при необструктивных изменениях коронарных артерий: особенности диагностики и лечения (обзор литературы и разбор клинического случая)

Т.М. Попонина¹, Ю.С. Попонина^{1, 2}

¹ Сибирский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации, 634050, Российская Федерация, Томск, Московский тракт, 2

² Научно-исследовательский институт кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук, 634012, Российская Федерация, Томск, ул. Киевская, 111а

Аннотация

Представлен обзор литературы с разбором клинического случая пациента с сочетанием синдрома Бругада (СБ) и инфаркта миокарда без обструктивного поражения коронарных артерий (ИМБОКА). Наличие СБ у пациента не исключает развитие у него инфаркта миокарда (ИМ). В статье обсуждаются сложности дифференциальной диагностики синдрома и фенокопий Бругада у пациентов, экстренно госпитализированных в кардиологическое отделение с рецидивирующим болевым синдромом в грудной клетке и диагнозом острого коронарного синдрома с подъемом сегмента ST (ОКСПST). Тщательный сбор анамнеза, анализ динамики электрокардиограммы (ЭКГ), проведение инвазивной коронарной ангиографии способствовали выявлению сочетания СБ и ИМБОКА у пациента.

Ключевые слова:	синдром Бругада, фенокопии Бругада, острый коронарный синдром с подъемом сегмента ST, инфаркт миокарда при необструктивных изменениях коронарных артерий.
Конфликт интересов:	авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
Прозрачность финансовой деятельности:	никто из авторов не имеет финансовой заинтересованности в представленных материалах или методах.
Соответствие принципам этики:	пациент, представленный в описании данного клинического случая, давал информированное согласие на проведение диагностических и лечебных мероприятий.
Для цитирования:	Попонина Т.М., Попонина Ю.С. Синдром Бругада и острый инфаркт миокарда при необструктивных изменениях коронарных артерий: особенности диагностики и лечения (обзор литературы и разбор клинического случая). <i>Сибирский журнал клинической и экспериментальной медицины</i> . 2023;38(2):241–247. https://doi.org/10.29001/2073-8552-2023-38-2-241-247 .

Brugada Syndrome and acute myocardial infarction with non-obstructive coronary arteries: features of diagnosis and treatment (literature review and analysis of a clinical case)

Tatiana M. Poponina¹, Yuliya S. Poponina^{1, 2}

¹ Siberian State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation, 2, Moskovsky tract, Tomsk, 634050, Russian Federation

² Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences, Tomsk, Russia, 111a, Kievskaya str., Tomsk, 634012, Russian Federation

✉ Попонина Татьяна Михайловна, e-mail: posv@mail.tomsknet.ru.

Abstract

A literature review is presented with an analysis of a clinical case of a patient with a combination of Brugada syndrome (BS) and myocardial infarction without obstructive coronary artery disease ((MINOCA). The presence of BS in a patient does not exclude the development of myocardial infarction. The article discusses the difficulties of differential diagnosis of BS and Brugada phenocopies in patients urgently admitted to the cardiology department with recurrent chest pain and a diagnosis of acute coronary syndrome with ST segment elevation. Careful history taking, analysis of the electrocardiogram dynamics, and invasive coronary angiography contributed to the identification the combination of BS and MINOCA in the patient.

Keywords:	Brugada syndrome, Brugada phenocopies, acute coronary syndrome with ST-segment elevation, myocardial infarction with non-obstructive coronary arteries.
Conflict of interest:	the authors do not declare a conflict of interest.
Financial disclosure:	no author has a financial or property interest in any material or method mentioned.
Adherence to ethical standards:	the patient presented in the description of this clinical case gave informed consent for diagnostic and therapeutic measures.
For citation:	Poponina T.M., Poponina Y.S. Brugada Syndrome and acute myocardial infarction with non-obstructive coronary arteries: features of diagnosis and treatment (literature review and analysis of a clinical case). <i>The Siberian Journal of Clinical and Experimental Medicine</i> . 2023;38(2):241–247. https://doi.org/10.29001/2073-8552-2023-38-2-241-247 .

Введение

В 2022 г. опубликованы обновленные Рекомендации экспертов Европейского общества кардиологов (ЕОК), посвященные диагностике и профилактике внезапной сердечной смерти [1]. Однако на сегодняшний день по-прежнему имеются сложности в диагностике каналопатий, в частности синдрома Бругада (СБ), который может дебютировать как синкопе и жизнеугрожающими желудочковыми нарушениями ритма, так и внезапной сердечной смертью [2–5]. У пациентов, госпитализированных в порядке неотложной помощи, с затяжным ангинозным синдромом, сопровождающимся изменением конечной части желудочкового комплекса в виде подъема сегмента ST на электрокардиограмме (ЭКГ), могут быть выявлены при проведении инвазивной коронаро-вентрикулографии (иКВГ) не только гемодинамически значимые стенозы, но и отсутствие обструкции коронарных артерий [6–10]. У некоторых пациентов, поступивших с предварительным диагнозом острого коронарного синдрома с подъемом сегмента ST (ОКСПСТ), может быть верифицирована каналопатия, в частности СБ. Нередко сложно дифференцировать наличие сочетания СБ и ОКСПСТ и фенокопии Бругада у пациента с ОКС-ПСТ [11, 12].

Описание случая

Пациент В., 31 года, был госпитализирован в порядке неотложной помощи в кардиологическое отделение № 1 НИИ кардиологии с жалобами на эпизод потери сознания однократно, а также на жгучие боли за грудиной с иррадиацией в левое плечо, руку, лопатку. За одни сутки до госпитализации после похорон родственника появились жалобы на периодически появляющиеся, до 5 раз, затяжные жгучие боли за грудиной с иррадиацией в левое плечо, руку, лопатку, возникающие в покое, продолжительностью до 15 мин, нитроглицерин не принимал. После похорон алкоголизировался. В день госпитализации внезапно потерял сознание – 1 эпизод, подобных состояний ранее не было. Родственники вызвали бригаду скорой медицинской помощи (СМП). Пришел в себя самостоятельно до приезда СМП: сердечно-легочная

реанимация не проводилась. После восстановления сознания, со слов пациента, учащения частоты сердечных сокращений (ЧСС), перебоев в работе сердца не ощущал. За 3 мес. до потери сознания появились эпизоды перебоев в работе сердца, возникающие на фоне физической нагрузки, но к врачам не обращался и не обследовался.

Пациент родился в сельском поселении 2-м ребенком, рос и развивался соответственно возрасту; образование – среднее, работал водителем грузового автотранспорта. В армии служил в погранвойсках. Со слов пациента, на ЭКГ были изменения (не может уточнить характер изменений на ЭКГ), но он настоял на службе в армии. Физические нагрузки переносил хорошо. Наличие оперативных вмешательств, хронических заболеваний, черепно-мозговых травм отрицает. Вредные привычки: курит с 15 лет по настоящее время по 1 пачке сигарет в день, алкоголь – по праздникам. Случаев внезапной сердечной смерти (ВСС) среди родственников первой линии, со слов пациента, не было. Наследственность по сердечно-сосудистым заболеваниям не отягощена. Аллергический анамнез не отягощен.

Пациент был доставлен бригадой СМП в приемное отделение НИИ кардиологии с диагнозом: ОКСПСТ. На момент поступления сознание ясное, температура тела – 36,4 °С, кожа обычной окраски, телосложение – гиперстеническое: вес – 102 кг, рост – 180 см, индекс массы тела – 31,5: ожирение I степени; дыхание жесткое, хрипов нет, частота дыхательных движений – 16 в мин. Периферическая сатурация крови SpO₂ – 99%. Границы сердца в пределах нормы. Тоны сердца приглушены, ритмичные, 104 уд/мин. АД 120/80 мм рт. ст.

На ЭКГ при поступлении в приемное отделение (рис. 1) – синусовая тахикардия, ЧСС – 104 уд/мин. Отклонение электрической оси сердца влево. Переходная зона – V₃. Неполная блокада правой ножки пучка Гиса с подъемом сегмента ST по типу свода на 3 мм с переходом в отрицательный зубец Т в трех правых прекардиальных отведениях V₁–V₃, подъем сегмента ST на 1,5 мм в aVL, реципрокная депрессия сегмента ST в II, III, aVF; нельзя исключить ЭКГ паттерн СБ (1-й тип).

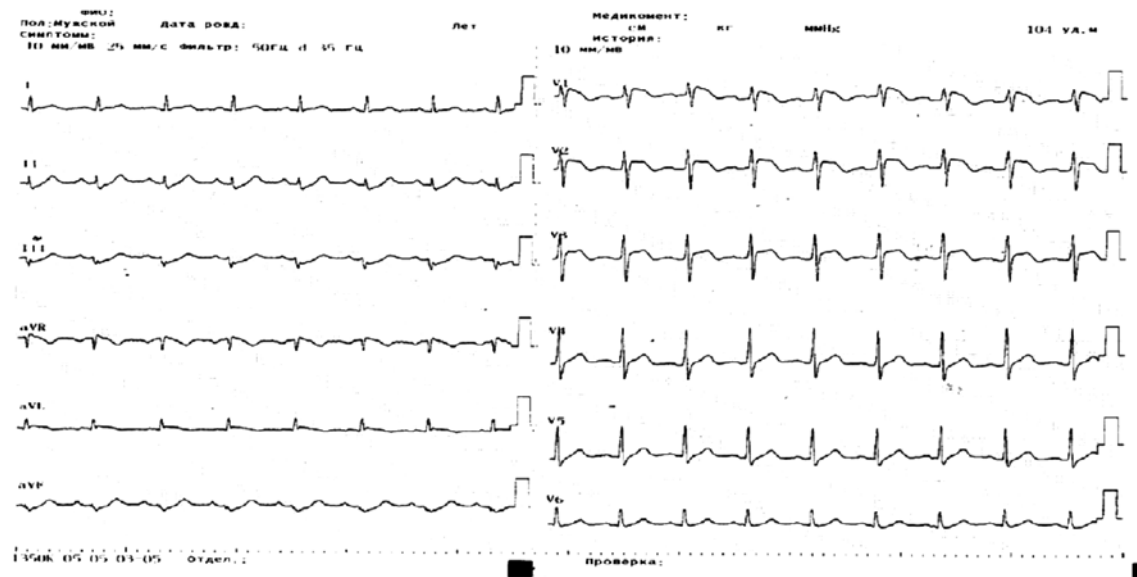


Рис. 1. ЭКГ пациента В. при поступлении
Fig. 1. ECG V. at admission

При эхокардиографии (ЭхоКГ) патологии не найдено. При рентгенографии органов грудной клетки установлены признаки легочной венозной гипертензии I степени, перераспределение легочного рисунка в верхние отделы. При поступлении общий анализ крови – без патологии; выявлено повышение концентрации Тропонина I – 0,987 нг/мл (референсные значения – 0,00–0,04 нг/мл, пороговое значение для инфаркта миокарда (ИМ) – 0,5 нг/мл); МВ-Креатинкиназа (МВ-КК) – 13,00 Ед/л (референсные значения – 0,00–25,00) и Креатинкиназа (КК) – 54,00 Ед/л (референсные значения – 38–195,00 Ед/л) – в пределах референсных значений.

Пациенту проводилось следующее лечение: инфузия нефракционированного гепарина (НФГ), скорость которой корректировалась посредством мониторинга активированного частичного тромбопластинового времени (АЧТВ), а также инфузии нитратов, метопролола; внутрь – двойная антитромбоцитарная терапия: клопидогрел, ацетилсалициловая кислота (АСК), а также розувастатин, пантопразол.

Нами был рассчитан риск внутригоспитальной и шестимесячной летальности по шкале GRACE – риск внутригоспитальной летальности для пациента В. составил более 8%, риск летального исхода – высокий; риск шестимесячной летальности – от 1 до 3%, риск летального исхода – средний (126 баллов).

С учетом сохраняющегося дискомфорта за грудной, наличия изменений на ЭКГ и повышения уровня тропонина I пациенту была проведена экстренно иКВГ, заключение: тип кровоснабжения правый. Замедленный коронарный кровоток. Атеросклероз коронарных артерий не выявлен. Болевой синдром был купирован в первые сутки госпитализации. В динамике через двое суток было выявлено снижение Тропонина I до менее 0,01 нг/мл, МВ-КК – до 8,0 Ед/л, КК – до 59,0 Ед/л. Показатели плазменного гемостаза (общий фибриноген, растворимые фибрин-мономерные комплексы) оставались в пределах референсных значений, лишь АЧТВ было удлинено до

75 с на фоне инфузии НФГ и вернулось к нормальным значениям после прекращения лечения гепарином.

У пациента была выявлена гиперхолестеринемия: повышение уровня общего холестерина до 7,3 ммоль/л, к сожалению, другие показатели липидного спектра не были определены. Через сутки в динамике на ЭКГ (рис. 2) сохранялся синусовый ритм, отмечалось урежение ЧСС от 104 уд/мин, зафиксированных в день госпитализации, до 69 уд/мин. Сохранялась неполная блокада правой ножки пучка Гиса с подъемом сегмента ST на 3 мм, но не по типу свода, а по типу седла с дугой выпуклостью книзу, с переходом в положительный зубец Т в трех правых прекардиальных отведениях V_1 – V_3 , что характерно для СБ 2-го типа; сегмент ST в aVL опустился до изолинии, исчезла реципрокная депрессия сегмента ST в II, III, aVF.

У пациента имеются факторы риска ишемической болезни сердца (ИБС): мужской пол, курение, ожирение, гиперхолестеринемия. С учетом наличия факторов риска ИБС у пациента, появления жгучих болей за грудиной с типичной иррадиацией, сопровождавшихся изменениями на ЭКГ (подъем сегмента ST в I, aVL, V_1 – V_3 , реципрокная депрессия сегмента ST в II, III, aVF с последующим уменьшением степени выраженности подъема ST и исчезновением депрессии ST), повышения тропонина I с последующим его снижением, данных иКВГ (замедленный коронарный кровоток; атеросклероз коронарных артерий не выявлен) не вызывает сомнений наличие у пациента острого первичного переднего не Q-инфаркта миокарда без обструктивного поражения коронарных артерий.

До 14% всех ИМ происходит при отсутствии обструктивного (> 50% стеноз) поражения коронарных артерий [13]. Отсутствие обструктивного поражения коронарных артерий у пациента с симптомами ишемии миокарда не отрицает атеротромботической этиологии. В соответствии с Рекомендациями экспертов ЕОК [7] предложены следующие диагностические критерии ИМ без обструктивного поражения коронарных артерий (ИМБОКА):

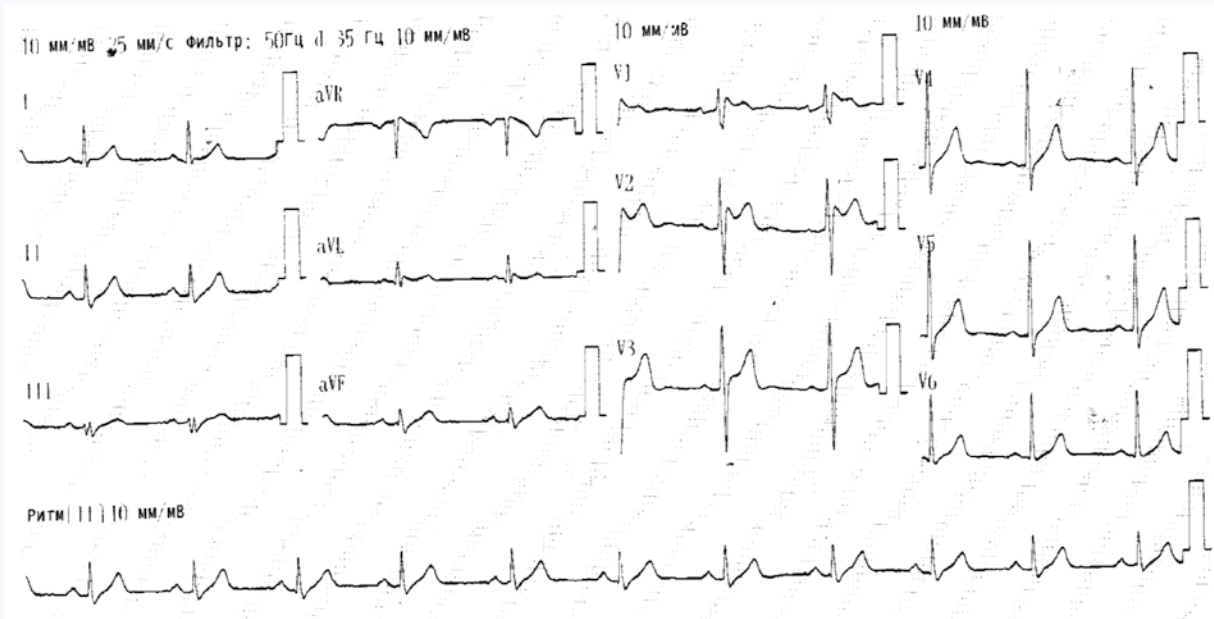


Рис. 2. ЭКГ пациента В. через сутки госпитализации
Fig. 2. ECG V. after a day of hospitalization

1. Универсальные критерии острого ИМ: нарастание и/или снижение уровня сердечного тропонина (при условии, что хотя бы одно значение превышало 99-й перцентиль от верхней границы нормы) должно сочетаться хотя бы с одним признаком из нижеперечисленных клинических критериев: а) симптомы ишемии миокарда; б) вновь возникшие ишемические изменения на ЭКГ; в) появление патологического зубца Q; г) выявление по данным визуализирующих методик новых участков нежизнеспособного миокарда либо новых участков нарушения локальной сократимости, предположительно ишемической этиологии; е) выявление тромба в коронарных артериях по данным коронароангиографии или аутопсии).

2. Отсутствие окклюзии коронарной артерии по ангиографии, определяемое как отсутствие стеноза коронарной артерии $\geq 50\%$ в потенциальной инфаркт-связанной артерии.

3. Нет явных причин, обуславливающих клиническое состояние.

Таким образом, не вызывает сомнений наличие ИМ-БОКА у пациента В. Согласно Рекомендациям экспертов ЕОК [7], после выполнения иКВГ и выявления отсутствия обструктивного поражения коронарных артерий в течение 2 нед. после развития ИМБОКА для уточнения этиологии заболевания показано проведение магнитно-резонансного исследования сердца, которое, к сожалению, не было выполнено в связи с отсутствием возможности проведения данного исследования. В то же время обращает на себя внимание наличие у пациента синкопе в анамнезе, а также изменений на ЭКГ, характерных для СБ 1-го типа при поступлении (неполная блокада правой ножки пучка Гиса с подъемом сегмента ST по типу свода на 3 мм с переходом в отрицательный зубец Т в отведениях V_1-V_3), которые через сутки трансформировались во 2-й тип (сохранилась неполная блокада правой ножки пучка Гиса с подъемом сегмента ST на 3 мм, но не по типу свода, а по типу седла с дугой выпуклостью книзу, с переходом в

положительный зубец Т в трех правых прекардиальных отведениях V_1-V_3), и отсутствие признаков органического поражения миокарда; все это послужило основанием для постановки диагноза СБ. Пациент был осмотрен заведующим отделением хирургического лечения сложных нарушений ритма сердца и электрокардиостимуляции, был поставлен диагноз: СБ (1-й тип), рекомендована имплантация кардиовертера-дефибриллятора (АИКД) не ранее, чем через 40 дней от острого ИМ. Пациент был выписан через 7 сут в удовлетворительном состоянии со следующим комбинированным диагнозом:

ИБС. Острый первичный передний не Q-инфаркт миокарда левого желудочка. Микрососудистая коронарная ангиопатия.

СБ, 1-й тип.

Осложнения: Легочно-венозная гипертензия 1-й степени. Легочно-артериальная гипертензия 1–2-й степени. Хроническая сердечная недостаточность с сохраненной фракцией выброса (60%) I стадии. ФК II (NYHA).

Сопутствующие: Ожирение 1-й степени. Дислипидемия.

СБ был описан еще в 1992 г. [14], однако распространенность данного синдрома в общей популяции до сих пор неясна, что связано, возможно, с динамикой ЭКГ-изменений, характерных для СБ [15, 16]. СБ – это каналопатия с доминантным наследованием и различной пенетрантностью, зависимой от возраста и пола: клинические проявления заболевания встречаются чаще у взрослых и в 8 раз чаще у мужчин, чем у женщин.

Паттерн Бругада 1-го типа характеризуется наличием полной или неполной блокады правой ножки пучка Гиса с подъемом точки J > 2 мВ с выпуклой элевацией ST и инверсией зубца Т, по крайней мере, в одном правом прекардиальном отведении ЭКГ, V_1 или V_2 , расположенном во втором, третьем или четвертом межреберье, или при регистрации ЭКГ в верхних прекардиальных отведениях (межреберных промежутках на 1–2 ребра выше положенных электродов в V_1 и V_2). Это может произойти спонтанно

но или быть вызвано воздействием лекарств – блокаторов натриевых каналов, например, гилуритмала в дозе 1 мг/кг, прокаинамида в дозе 10 мг/кг, флекаинида 2 мг/кг, или лихорадкой [1]. На ЭКГ возможно укорочение интервала Q–T и удлинение P–Q (P–R). Типичная ЭКГ-картина напоминает морду бультерьера, поэтому данное изменение иногда называют «типом бультерьера».

СБ диагностируется у пациентов без других заболеваний сердца и спонтанным паттерном 1-го типа, независимо от симптомов, из-за его редкости в общей популяции и в связи с высоким риском внезапной сердечной смерти вследствие полиморфной желудочковой тахикардии (ЖТ) или фибрилляции желудочков [1]. Фибрилляция желудочков (ФЖ) встречается в среднем возрасте 41 ± 15 лет, но может возникать в любом возрасте, обычно во время отдыха или сна. Лихорадка, чрезмерное употребление алкоголя и обильное питание – это триггеры, которые позволяют выявить ЭКГ 1-го типа и предрасполагают к ФЖ.

СБ – наследственное заболевание, обусловленное в 20% случаев аутосомно-доминантной мутацией гена SCN5A, расположенного в коротком плече 3-й хромосомы (3p21), кодирующего биосинтез белковых субъединиц натриевого канала кардиомиоцитов.

С момента идентификации гена SCN5A в 1998 г. в качестве первого генетического виновника было выявлено более 450 патогенных вариантов в 24 генах, которые связывают с развитием СБ (ABCC9, CACNA1C, CACNA2D1, CACNB2, GGF12, GPD1L, HCN4, HEY2, KCND2, KCND3, KCNE3, KCNE5, KCNH2, KCNJ8, PKP2, RANGRF, SCN10A, SCN1B, SCN2B, SCN3B, SCN5A, SEMA3A, SLMAP, и TRPM4) [17]. Данные гены кодируют сердечные натриевые, калиевые и кальциевые ионные каналы, участвующие в формировании потенциала действия в миокарде, или ассоциированные с ними белки, что позволяет рассматривать СБ как врожденную (первичную) ионную каналопатию с аутосомно-доминантным типом наследования. СБ относится к 3-му типу синдрома удлиненного интервала QT (LQT3).

Таким образом, критериями постановки СБ у пациента В. послужили наличие спонтанного ЭКГ-паттерна 1-го типа, синкопе, а также отсутствие признаков органического поражения миокарда. Пациент был выписан со следующими рекомендациями на амбулаторный этап лечения: показана повторная госпитализация в НИИ кардиологии с целью имплантации АИКД; диспансерное наблюдение кардиолога; проведение холтеровского мониторирования ЭКГ; консультация врача-генетика, проведение селективного молекулярно-генетического скрининга у родственников первой и второй линии, а также их обследование для исключения СБ; рекомендовано избегать экзогенной гипертермии (отказ от посещения бань, саун и других парных); срочно снижать температуру тела при лихорадке различного генеза (острые респираторные заболевания и пр.); не принимать антиаритмические препараты I класса, психотропные препараты, антигистаминные и холинолитические средства. Прием пищи – часто, небольшими порциями. Аэробная физическая нагрузка, дозированная ходьба на свежем воздухе по самочувствию, дыхательная гимнастика. Пациенту рекомендовано продолжить прием препаратов: фиксированной комбинации клопидогрела + АСК (75 + 100 мг) – 1 т. утром × 1 раз в день, пантапрозола (40 мг) – 1 т. утром × 1 раз в день, а также розувастатина (40 мг) – 1 т. утром × 1 раз в день.

Обсуждение

Данный клинический пример демонстрирует сложность выявления СБ у пациентов, госпитализированных экстренно с болевым синдромом в грудной клетке и наличием подъема сегмента ST на ЭКГ. Почему мы диагностировали у пациента В. сочетание СБ и ИМБОКА? Необходимо помнить о так называемых фенокопиях синдрома Бругада (ФБ) – это клинические состояния или заболевания, которые этиологически отличаются от истинного врожденного СБ, но имеют изменения на ЭКГ, идентичные Бругада паттерну 1-го или 2-го типов в прекардиальных отведениях (V_1 – V_3) [11, 12]. ФБ могут возникать транзиторно на фоне метаболических расстройств, электротравмы, ишемии и пр. Как только причина ФБ исчезает, наблюдается нормализация ЭКГ в отличие от случаев с СБ. Фармакологический тест при ФБ – отрицательный. Генетическое тестирование не подтвердит наличие мутаций, отвечающих за СБ.

С целью снижения гипердиагностики СБ были предложены диагностические критерии, так называемая Шанхайская система оценки для диагностики СБ, которая помимо анализа ЭКГ учитывает клинические проявления, семейный анамнез и результаты генетического тестирования [12]. В отличие от ФБ у пациента В. наряду со спонтанным ЭКГ-паттерном СБ 1-го типа было синкопе; согласно Шанхайской шкале у пациента – определенный СБ (4,5 балла) [1, 12]. В динамике у пациента В. сохранялся ЭКГ-паттерн 2-го типа.

Заключение

Описанный нами клинический случай представляет интерес наличием достаточно редко встречающегося сочетания СБ и ИМБОКА. СБ диагностируется у пациентов без других заболеваний сердца и спонтанным паттерном 1-го типа, независимо от симптомов, из-за его редкости в общей популяции и высоким риском ВСС. Паттерн 1-го типа также может быть вызван введением препарата, блокирующего натриевые каналы в качестве диагностического теста у пациентов с подозрением на скрытый СБ, но без спонтанного 1го типа ЭКГ [1, 2, 12, 18].

Необходимо исключить другие состояния, которые могут объяснить паттерн 1-го типа, так называемые фенокопии Бругада [11, 12, 19]. Индуцированный ЭКГ-паттерн 1-го типа требует для постановки диагноза СБ другие клинические признаки, такие как документально подтвержденная полиморфная ЖТ/ФЖ, аритмический обморок или соответствующий семейный анамнез. Результат генетического тестирования у пациентов с СБ составляет примерно 20% с геном SCN5A, единственным геном с доказательствами ассоциации для клинических испытаний [19]. Несоответствие фенотипа и генотипа наблюдается в семьях SCN5A, что объясняется переменными эффектами серьезности мутации и шкале полигенного риска, полученной из полногеномных ассоциативных исследований [1, 17, 20]. Примерно у трети пациентов с СБ имеется обморок [3, 4]. Риск аритмических событий у пациентов с СБ с необъяснимым обмороком в 4 раза выше, чем риск у бессимптомных пациентов [3, 21]. Эксперты ЕОК [1] рекомендуют диагностировать СБ у пациентов без других заболеваний сердца и со спонтанным ЭКГ-паттерном Бругада 1го типа (класс IC). Рекомендуются диагностировать СБ у пациентов без других заболеваний сердца, пережив-

ших остановку сердца из-за ФЖ или полиморфной ЖТ, у которых на ЭКГ имеется паттерн Бругада 1-го типа, индуцированный провокацией блокаторами натриевого канала или во время лихорадки (класс IC). Генетическое тестирование на ген SCN5A рекомендовано проводить для пробандов с СБ (класс IC).

Таким образом, наличие СБ следует рассматривать у пациентов без других заболеваний сердца и с индуцированным паттерном Бругада 1-го типа, у которых есть хотя бы один из нижеперечисленных признаков: аритмический обморок или ночное агональное дыхание (класс IIaC), семейная история СБ (класс IIaC), семейный анамнез внезапной смерти (возраст < 45 лет) с отрицательным результатом вскрытия и подозрительными обстоятельствами для СБ (класс IIaC).

СБ может рассматриваться как диагноз у пациентов без других заболеваний сердца, у которых наблюдается индуцированный паттерн ЭКГ Бругада 1-го типа (класс IIbC). Для профилактики ВСС имплантация АИКД рекомендуется пациентам с СБ, которые: (а) пережили прерванную остановку сердца (класс IC), и/или (б) была задокументирована спонтанная устойчивая ЖТ (класс IC).

Имплантацию АИКД следует рассматривать у пациентов с паттерном Бругада 1-го типа и аритмическим синкопе (класс IIaC), имплантацию петлевого регистратора – у пациентов с СБ с необъяснимым обмороком (класс IIaC), хинидин – у пациентов с СБ, которые подходят для ИКД, но имеют противопоказания, ухудшение или имеют повторяющиеся разряды ИКД (класс IIaC). Инфузия изопроterenолола должна рассматриваться у пациентов с СБ, перенесших электрический штурм (класс IIaC), катетерная абляция триггерного эпикардального субстрата преждевременных желудочковых комплексов и/или выходного тракта правого желудочка – у пациентов с СБ с повторными соответствующими разрядами ИКД, рефрактерными к медикаментозной терапии (класс IIaC). Программируемая электрическая стимуляция может быть рассмотрена у бессимптомных пациентов со спонтанной ЭКГ 1-го типа СБ (класс IIbB), имплантация ИКД – у отдельных бессимптомных пациентов с СБ с индуцируемой ФЖ во время программируемой электростимуляции с использованием до 2 дополнительных стимулов (класс IIbC). Катетерная абляция у бессимптомных пациентов с СБ не рекомендуется (класс III C).

Литература / References

- Zeppenfeld K., Tfelt-Hansen J., de Riva M., Winkel B.G., Behr E.R., Blom N.A. 2022 ESC Guidelines for the management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death. Developed by the task force for the management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death of the European Society of Cardiology (ESC). Endorsed by the Association for European Paediatric and Congenital Cardiology (AEPC). *Eur. Heart J.* 2022; 43(40):3997–4126. DOI: 10.1093/eurheartj/ehac262.
- Adler A., Rosso R., Chorin E., Havakuk O., Antzelevitch C., Viskin S. Risk stratification in Brugada syndrome: clinical characteristics, electrocardiographic parameters, and auxiliary testing. *Heart Rhythm.* 2016;13(1):299–310. DOI: 10.1016/j.hrthm.2015.08.038.
- Subramanian M., Prabhu M.A., Harikrishnan M.S., Shekhar S.S., Pai P.G., Natarajan K. The utility of exercise testing in risk stratification of asymptomatic patients with type 1 Brugada pattern. *J. Cardiovasc. Electrophysiol.* 2017;28(6):677–683. DOI: 10.1111/jce.13205.
- Brignole M., Moya A., de Lange F.J., Deharo J.C., Elliott P.M., Fanciulli A. et al. 2018 ESC Guidelines for the diagnosis and management of syncope. The Task Force for the diagnosis and management of syncope of the European Society of Cardiology (ESC). Developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association (EHRA). *Eur. Heart J.* 2018;39:1883–1948. DOI: 10.1093/eurheartj/ehy037.
- Mascia G., Della Bona R., Ameri P., Canepa M., Porto I., Brignole M. Brugada syndrome and syncope: a systematic review. *J. Cardiovasc. Electrophysiol.* 2020;31:3334–3338. DOI: 10.1111/jce.14787.
- Niccoli G., Scalone G., Crea F. Acute myocardial infarction with no obstructive coronary atherosclerosis: mechanisms and management. *Eur. Heart J.* 2015;36:475–481. DOI: 10.1093/eurheartj/ehu469.
- Ibanez B., James S., Agewall S., Antunes M.J., Bucciarelli-Ducci C., Bueno H. et al. 2017 ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation: The Task Force for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur. Heart J.* 2018;39(2):119–177. DOI: 10.1093/eurheartj/ehx393.
- Воробьева Д.А., Мочула А.В., Баев А.Е., Рябов В.В. Острый коронарный синдром без обструктивного поражения коронарных артерий: тяжесть коронарного атеросклероза и нарушений миокардиальной перфузии (пилотное исследование). *Сибирский медицинский журнал.* 2019;34(2):71–78. [Vorobeveva D.A., Mochula A.V., Baev A.E., Ryabov V.V. Acute coronary syndrome with nonobstructive coronary arteries: the severity of coronary atherosclerosis and myocardial perfusion disorders (Pilot study). *The Siberian Medical Journal.* 2019;34(2):71–78. (In Russ.).] DOI: 10.29001/2073-8552-2019-34-2-71-78.
- Pustjens T.F.S., Appelman Y., Damman P., ten Berg J., Jukema J.W., de Winter R.J. et al. Guidelines for the management of myocardial infarction/injury with non-obstructive coronary arteries (MINOCA): a position paper from the Dutch ACS working group. *Neth. Heart J.* 2020;28(3):116–130. DOI: 10.1007/s12471-019-01344-6.
- Попонина Ю.С., Попонина Т.М., Мочула О.В., Чернявская Г.М., Рябов В.В. Саркоидоз сердца: трудности и возможности дифференциальной диагностики с острым коронарным синдромом без подъема сегмента ST в реальной клинической практике (клинический случай). *Сибирский журнал клинической и экспериментальной медицины.* 2022;37(1):142–148. [Poponina Y.S., Poponina T.M., Mochula O.V., Chernyavskaya G.M., Ryabov V.V. Cardiac sarcoidosis: Difficulties and possibilities of differential diagnosis for acute coronary syndrome without ST segment elevation in real clinical practice. *The Siberian Journal of Clinical and Experimental Medicine.* 2022;37(1):142–148. (In Russ.).] DOI: 10.29001/2073-8552-2022-37-1-142-148.
- Anselm D.D., Evans J.M., Baranchuk A. Brugada phenocopy: A new electrocardiogram phenomenon. *World J. Cardiol.* 2014;6(3):81–86. DOI: 10.4330/wjc.v6.i3.81.
- Antzelevitch C., Yan G.-X., Ackerman M.J., Borggreffe M., Corrado D., Guo J. et al. J-wave syndromes expert consensus conference report: emerging concepts and gaps in knowledge. *Europace.* 2017;19(4):665–694. DOI: 10.1093/europace/euw235.
- Niccoli G., Scalone G., Crea F. Acute myocardial infarction with no obstructive coronary atherosclerosis: mechanisms and management. *Eur. Heart J.* 2015;36(8):475–481. DOI: 10.1093/eurheartj/ehu469.
- Brugada P., Brugada J. Right bundle branch block, persistent ST segment elevation and sudden cardiac death: a distinct clinical and electrocardiographic syndrome: a multicenter report. *J. Am. Coll. Cardiol.* 1992;20(6):1391–1396. DOI: 10.1016/0735-1097(92)90253-j.
- Curcio A., Santarpia G., Indolfi C. The Brugada syndrome – From gene to therapy. *Circ. J.* 2017;81(3):290–297. DOI: 10.1253/circj.CJ-16-0971.
- Бокерия Л.А., Проничева И.В., Сергуладзе С.Ю., Ломидзе Н.Н., Темботова Ж.Х., Котанова Е.С. Опыт диагностики и десятилетние результаты лечения пациентов с синдромом Бругада. *Анналы аритмологии.* 2017;14(2):60–72. [Bockeria L.A., Pronicheva I.V., Serguladze S.Yu., Lomidze N.N., Tembotova Zh.Kh., Kotanova E.S. Diagnostics experience and ten-years treatment outcomes in patients with Brugada syndrome. *Annaly Aritmologii.* 2017;14(2):60–72. (In Russ.).] DOI: 10.15275/annaritm-2017.2.1.
- Behr E.R., Ben-Haim Y., Ackerman M.J., Krahn A.D., Wilde A.A.M. Brugada syndrome and reduced right ventricular outflow tract conduction reserve: a final common pathway? *Eur. Heart J.* 2021;42(11):1073–1081. DOI: 10.1093/eurheartj/ehaa1051.
- Priori S.G., Wilde A.A., Horie M., Cho Y., Behr E.R., Berul C. et al. Executive summary: HRS/EHRA/APHRS expert consensus statement on the

- diagnosis and management of patients with inherited primary arrhythmia syndromes. *Heart Rhythm*. 2013;10(12):e85–e108. DOI: 10.1016/j.hrthm.2013.07.021.
19. Hosseini S.M., Kim R., Udupa S., Costain G., Jobling R., Liston E. et al. Reappraisal of reported genes for sudden arrhythmic death: evidence-based evaluation of gene validity for Brugada syndrome. *Circulation*. 2018;138(12):1195–1205. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.118.035070.
 20. Ishikawa T., Kimoto H., Mishima H., Yamagata K., Ogata S., Aizawa Y. et al. Functionally validated SCN5A variants allow interpretation of pathogenicity and prediction of lethal events in Brugada syndrome. *Eur. Heart J*. 2021;42(29):2854–2863. DOI: 10.1093/eurheartj/ehab254.
 21. Sroubek J., Probst V., Mazzanti A., Delise P., Hevia J.C., Ohkubo K. et al. Programmed ventricular stimulation for risk stratification in the Brugada syndrome: a pooled analysis. *Circulation*. 2016;133(7):622–630. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.115.017885.

Информация о вкладе авторов

Попонина Ю.С., Попонина Т.М. разработали концепцию статьи, проанализировали и интерпретировали результаты, консультировали пациента, анализировали полученные данные, участвовали в написании текста статьи, окончательно утвердили текст для публикации.

Авторы дали окончательное согласие на подачу рукописи и согласились нести ответственность за все аспекты работы, ручаясь за их точность и безупречность.

Information on author contributions

Poponina Yu. S., Poponina T. M. developed the concept of the article, analyzed and interpreted the results, consulted the patient, analyzed the data obtained; participated in writing the text of the article, finally approved the text for publication.

Authors have given final approval to submit the manuscript and agreed to be responsible for all aspects of the work vouching for their accuracy and perfection.

Сведения об авторах

Попонина Татьяна Михайловна, д-р мед. наук, профессор, профессор кафедры кардиологии, Сибирский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации. ORCID 0000-0002-6900-6190.

E-mail: posv@mail.tomsknet.ru.

Попонина Юлия Сергеевна, канд. мед. наук, доцент кафедры кардиологии, Сибирский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации; врач-кардиолог отделения неотложной кардиологии, Научно-исследовательский институт кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук. ORCID 0000-0001-8167-1778.

E-mail: yuliyasp@yandex.ru.

Tatiana M. Poponina, Dr. Sci. (Med.), PhD, Professor, Cardiology Department, Siberian State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation. ORCID 0000-0002-6900-6190.

E-mail: posv@mail.tomsknet.ru.

Yuliya S. Poponina, Cand. Sci. (Med.), MD, PhD, Associate Professor, Cardiology Department, Siberian State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation; Cardiologist, Emergency Cardiology Department, Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences, Tomsk, Russia. ORCID 0000-0001-8167-1778.

E-mail: yuliyasp@yandex.ru.

✉ **Tatiana M. Poponina**, e-mail: posv@mail.tomsknet.ru.

✉ **Попонина Татьяна Михайловна**, e-mail: posv@mail.tomsknet.ru.

Поступила 27.02.2023

Received February 27, 2023

Клинический случай синдрома Стивенса – Джонсона

Н.С. Ямкина, В.В. Боярко, Е.Б. Букреева

Сибирский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации, 634050, Российская Федерация, Томск, ул. Московский тракт, 2

Аннотация

Представлен клинический случай синдрома Стивенса – Джонсона (ССД) – редкого, но серьезного патологического процесса, протекающего с эрозивным поражением слизистых оболочек и распространенными кожными повреждениями. ССД обычно развивается как аллергическая реакция в ответ на лекарственные средства, иногда триггерами служат возбудители инфекционных заболеваний, однако часто причину определить не удается. Заболевание, особенно индуцированное лекарственными средствами, может встретиться в практике врача любой специальности, но не всегда распознается вовремя, часто требует индивидуального подхода в лечении. Представленный клинический случай подтверждает необходимость своевременной диагностики, раннего начала индивидуальной терапии.

Ключевые слова:	синдром Стивенса – Джонсона, ССД-ТЭН, токсический эпидермальный некролиз, клинический случай.
Конфликт интересов:	авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
Прозрачность финансовой деятельности:	авторы заявляют об отсутствии финансирования при проведении исследования.
Соответствие принципам этики:	информированное согласие получено от пациента. Исследование одобрено этическим комитетом Сибирского государственного медицинского университета Министерства здравоохранения Российской Федерации (протокол № 9306 от 28.11.2022 г.).
Для цитирования:	Ямкина Н.С., Боярко В.В., Букреева Е.Б. Клинический случай синдрома Стивенса – Джонсона. <i>Сибирский журнал клинической и экспериментальной медицины</i> . 2023;38(2):248–252. https://doi.org/10.29001/2073-8552-2023-38-2-248-252 .

Stevens – Johnson syndrome: a case report

Nataliia S. Iamkina, Valentina V. Boyarko, Ekaterina B. Bukreeva

Siberian State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation
2, Moscovsky trakt str., Tomsk, 634050, Russian Federation

Abstract

The article presents a case report of Stevens-Johnson syndrome (SJS), a rare but serious pathological process with erosive mucosal lesions and widespread skin lesions. SJS is usually caused by an allergic reaction to medications, sometimes triggers of the syndrome are infectious diseases, but often the cause cannot be determined. A disease, especially drug-induced, can occur in practice of any specialty physicians. But it is not always recognized in time. It often requires an individual approach to treatment. The presented clinical case confirms a need for timely diagnosis, early initiation of individual treatment.

Keywords:	Stevens-Johnson syndrome, SJS-TEN, toxic epidermal necrolysis, clinical case.
Conflict of interest:	the authors do not declare a conflict of interest.
Financial disclosure:	no author has a financial or property interest in any material or method mentioned.
Adherence to ethical standards:	informed consent was obtained from the patient. The study was approved by the Ethics Committee of Siberian State Medical University (protocol No. 9306 from 28.11.2022).
For citation:	Iamkina N.S., Boyarko V.V., Bukreeva E.B. Stevens – Johnson syndrome: a case report. <i>The Siberian Journal of Clinical and Experimental Medicine</i> . 2023;38(2):248–252. https://doi.org/10.29001/2073-8552-2023-38-2-248-252 .

Введение

Синдром Стивенса – Джонсона (ССД) достаточно долгое время считался одним из тяжелых проявлений многоформной эритемы. Первые сообщения о многоформной экссудативной эритеме в научной литературе были представлены F. Herba еще в 1866 г., а ССД описан в 1922 г. двумя американскими врачами – Стивенсом и Джонсоном. Они охарактеризовали кожно-слизистый синдром, проявившийся у 2 подростков в виде генерализованной сыпи с продолжающимся жаром, поражением слизистой оболочки рта и тяжелого гнойного конъюнктивита. Позже в 1956 г. А. Лайелл описал 4 пациентов с высыпаниями, похожими на ожог кожи, которые он назвал токсическим эпидермальным некролизом (ТЭН) [1, 2].

В 1993 г. группа медицинских экспертов, обобщив многочисленные литературные данные, предложила критерии диагностики многоформной экссудативной эритемы, ССД и токсического эпидермального некролиза. ССД был выделен из спектра многоформной эритемы и объединен с ТЭН. В настоящее время ССД и ТЭН рассматриваются как разные по тяжести варианты единого патологического процесса и объединяются в ССД – токсический эпидермальный некролиз (ССД-ТЭН) [13].

Основными критериями диагностики ССД-ТЭН являются размер площади отслоения эпидермиса по отношению к общей поверхности тела пациента (в процентах) плюс наличие пятен (за исключением ТЭН без пятен) или плоских атипичных мишеневидных элементов сыпи. Согласно современным представлениям, выделяют следующие варианты синдрома ССД-ТЭН [1, 2, 4]:

1. ССД («малая форма ТЭН»), когда размер площади отслоения эпидермиса занимает не более 10%.
2. Промежуточная, или переходная форма ССД-ТЭН – перекрестный (overlap) синдром, когда размер площади отслоения эпидермиса занимает 10–30%.
3. Токсический эпидермальный некролиз, сопровождается массивным эпидермолизом на площади более 30% поверхности тела.

Показатель заболеваемости ССД-ТЭН колеблется от 0,4–1,2 до 6 случаев на 1 млн человек в год. Этот синдром встречается в любом возрасте, преимущественно у людей 20–40 лет. Сведения о гендерных различиях заболеваемости противоречивы, но все же большинство исследователей отмечают преобладание патологии у женщин [1, 5, 6, 13]. Так, в исследовании, проведенном в Германии с 1981 по 1985 гг. с анализом 574 случаев синдрома ССД-ТЭН, обнаружилась более высокая частота заболеваемости у женщин, 2 : 1 [7].

Летальность при ССД составляет 5–7%, а при ТЭН возрастает до 30–35%, достигая 50%. Основная причина смерти – сепсис: треть больных погибают от инфекционных осложнений, вызванных золотистым стафилококком и синегнойной палочкой [1, 4, 8, 14].

В настоящее время известно несколько причин, вызывающих развитие синдрома ССД-ТЭН [1, 9–12].

Инфекции: вирусы – простого герпеса I и II типов, аденовирус, цитомегаловирус, вирус Коксаки В5, энтеровирусы, вирус Эпштейна – Барра (ВЭБ), вирусы гепатита А и В, кори, ветряной оспы, гриппа, паротита, полиовирус, ВИЧ и др.; бактерии – микоплазма, возбудитель пситтакоза, туберкулезная палочка, протей, сальмонелла, туляремии, гонококк, бруцелла, иерсиния и др.; микрогрибы; простейшие – трихомонады, плазмодии. Более чем в половине случаев ССД развивается на фоне инфекций верхних дыхательных путей.

Лекарственные средства: антибиотики (аминопенициллины, макролиды, пенициллины, фторхинолоны и др.), сульфаниламиды (ко-тримоксазол), нестероидные противовоспалительные средства (ибупрофен, индометацин, пироксикам, ацетилсалициловая кислота и др.), противосудорожные препараты (фенобарбитал, карбамазепин, вальпроевая кислота), аллопуринол, вакцины, парацетамол и др.

В большинстве случаев ССД-ТЭН развивается спустя несколько дней или даже недель после начала приема лекарственного средства. По данным литературы, промежуток времени между приемом внутрь «виновного» препарата и первыми клиническими проявлениями обычно составляет от 4 до 28 дней. Однако после 8 нед. терапии риск развития ССД-ТЭН считается несущественным.

Идиопатические. Выявить истинную причину ССД-ТЭН у многих пациентов не удается. По данным мировой литературы, от 25 до 50% случаев ССД-ТЭН относятся к идиопатическим.

Кроме того, существуют определенные факторы риска развития ССД-ТЭН: аутоиммунные и онкологические заболевания, ВИЧ инфицирование, случаи заболевания ССД-ТЭН в семье, что, вероятно, связано с различными типами HLA [1, 2, 6, 10].

Удельный вклад причинных факторов неодинаков в разных возрастных группах. По некоторым данным, у детей чаще имеет значение инфекция, а у взрослых основную роль играют лекарственные средства и новообразования [1].

Индукированный лекарственными средствами ССД и ТЭН может встретиться в практике врача любой специальности, но не всегда бывает вовремя распознан.

Актуальность проблемы обусловлена не только высоким риском летального исхода и тяжестью осложнений, но и отсутствием единого подхода к лечению, необходимостью строго индивидуального выбора стартовой терапии.

Приводим клиническое наблюдение ССД в инфекционной клинике.

Клинический случай

В инфекционное отделение ОГАУЗ «Городская клиническая больница № 3» им. Б.И. Альперовича 19.04 поступила пациентка Л., 29 лет. При поступлении пациентка предъявляла жалобы на повышение температуры до 39,6 °С, высыпания на теле и слизистых оболочках, боль при глотании, боль в ротовой полости, редкий кашель с трудноотделяемой мокротой, общую слабость, головную боль.

Из анамнеза заболевания известно, что до 15.04. чувствовала себя абсолютно здоровой. Никакие лекарства не принимала, к врачам не обращалась. 15.04. без видимой причины повысилась температура до 37,4 °С, появился озноб, зуд в глазах, першение в горле. Обратилась к терапевту, выписан офтальмоферон, альбуцид, ингавирин. Примерно в то же время появился зуд половых органов, по поводу чего пациентка обратилась к гинекологу. Был сделан мазок из влагалища, в котором, со слов пациентки, было небольшое повышение лейкоцитов. 16.04. состояние ухудшилось – температура повысилась до 39,8 °С, по этому поводу принимала парацетамол, анальгин, нурофен; появился налет во рту и сыпь на лице, грудной клетке, спине, волосистой части головы. Осмотрена терапевтом на дому, учитывая то, что пациентка 3 нед. назад контактировала с племянниками, больными ветряной оспой, был выставлен предварительный диа-

гноз «ветряная оспа» (несмотря на то, что пациентка в детстве переболела этой инфекцией, повторные случаи заболевания возможны), назначен ацикловир (мазь для обработки кожных покровов).

19.04. была госпитализирована в инфекционное отделение с предварительным диагнозом: Ветряная оспа, генерализованная форма с поражением кожных покровов и слизистых оболочек полости рта, конъюнктивы, тяжелой степени тяжести.

Из анамнеза жизни: со слов матери, переболела в детстве ветрянкой, краснухой, корью. Наличие хронических заболеваний отрицает. Аллергологический анамнез не отягощен. Наследственность не отягощена. Вредные привычки отрицает. Работает логистом. Проживает в благоустроенной квартире.

При осмотре: состояние тяжелое, сознание ясное, положение активное, телосложение нормостеническое, температура на момент осмотра 36,6 °С. Кожные покровы физиологической окраски, на коже сыпь в виде папул, везикул (сыпь ярко-розового цвета, смазанная зеленкой). На лице, волосистой части головы, грудной клетке, спине высыпания обильные, на руках и нижних конечностях – в меньшем количестве. На коже губ геморрагические корочки, слизистая полости рта ярко-красного цвета; на слизистой обеих щек и мягком небе эрозии, покрытые гнойными корочками; конъюнктивы и склеры обоих глаз резко гиперемизированы. Отеков нет. Костно-мышечная система без патологии. Периферические лимфоузлы не увеличены. Со стороны органов дыхания, сердечно-сосудистой системы, желудочно-кишечного тракта патологии не выявлено. Селезенка не увеличена. Частота дыхания – 17 в мин, частота сердечных сокращений 120 в мин, артериальное давление – 120/80 мм рт. ст.

Для уточнения диагноза проведено обследование. В клиническом анализе крови (ОАК) от 19.04: лейкоцитоз до $10 \times 10^9/\text{л}$, лимфопения (лимфоциты – 10%), повышение СОЭ до 52 мм/ч, снижение гемоглобина до 113 г/л. Биохимический (б/х) анализ крови от 19.04: повышение щелочной фосфатазы до 192 Е/л, мочевины – до 12 ммоль/л; амилазы – до 231 Е/л, глюкозы – до 6,7 ммоль/л, остальные показатели в пределах нормы (общий белок, альбумин, АСТ, АЛТ, КФК, КФК МВ, общий билирубин, прямой билирубин, холестерин, СРБ отр., ревматоидный фактор отр., коагулограмма без изменений).

В ОАМ от 20.04.: протеинурия – до 0,44 г/л, лейкоцитурия – 8–10 в п/з, гематурия – 15–16 в п/з., слизь ++, бактерии +, цилиндры гиалиновые – до 0–1 в п/з, соли отсутствуют. Моча по Нечипоренко от 23.04: лейкоциты – 25500, эритроциты – 79000.

Учитывая первичную диагностическую версию «ветряная оспа», назначена противовирусная терапия, для профилактики вторичной инфекции – антибиотики: в/в ацикловир 500 мг 3 раза в день, виферон (свечи) 1 млн МЕ 2 раза в сутки; цефотаксим 1,5 г в/м 3 раза в день. С этого же времени пациентке назначили дексаметазон в/м 4 мг 2 раза в день, преднизолон 90 мг в/в 1 раз в день. Кроме того, проводилась обработка кожи бриллиантовым зеленым, полоскание ротовой полости фурациллином, обработка слизистых метрогилом дента, проводилась инфузионная терапия. На фоне лечения улучшения не наблюдалось: сохранялась лихорадка до 38,5 °С, усилились боли в горле и кашель с мокротой желтого цвета, появились рези при мочеиспускании и серозно-гнойное отделяемое из глаз.

Появились новые высыпания на коже туловища (пятнисто-везикулезные) в диаметре до 2 см, местами сливные до 5 см, а также высыпания вокруг половых губ и анального отверстия; прогрессирование поражения слизистых инъекция склер, конъюнктивы, гиперемия век, серозно-гнойное отделяемое; появились явления эпидермолиза кожи на веках, лице, груди, спине; из ушных ходов – слизисто-геморрагическое отделяемое.

При обследовании в динамике: в ОАК от 23.04 отмечается нарастание анемии – снижение гемоглобина до 86 г/л, эритроцитов до $3,34 \times 10^{12}/\text{л}$; в б/х анализе крови появилась гипопротенемия, гипоальбуминемия (общий белок – 59,2 г/л, альбумин – 31,9 г/л), повысилась АСТ до 69 Е/л, АЛТ до 108 Е/л, сохранялось повышение щелочной фосфатазы до 212–153 Е/л, амилазы до 334–153 Е/л.

После консультации окулиста дополнительно выставлен диагноз острого блефароконъюнктивита.

Проведен консилиум специалистов инфекционистов и терапевтов. В связи с поражением кожи и слизистых: глаз (блефароконъюнктивит), урогенитального тракта (рези и боли при мочеиспускании, изменения в моче в виде мочевого синдрома, зуд вульвы), трахеи и бронхов (кашель с мокротой), полости рта (явления стоматита), поражения слухового прохода (слизисто-геморрагическое отделяемое); появлении новых высыпаний, в т. ч. в аногенитальной области и наличия эпидермолиза кожи (что не характерно для ветряной оспы), диагноз «ветряная оспа» был снят, выставлен ССД.

Больная переведена в отделение реанимации и интенсивной терапии; отменена антибактериальная терапия, увеличена доза системных глюкокортикостероидов (ГКС, преднизолон 90 мг в/в 4 раза в сутки, с увеличением до 120 мг 4 раза в сутки, дексаметазон 4 мг в/в 2 раза в сутки), назначен тиосульфат натрия 10,0 мл в/в 2 раза в сутки, супрастин 1,0 в/в 2 раза в сутки, обработка кожи (хлоргексидин, метиленовая синь, белоген мазь), в глаза – капли вигамокс и ацикловир. Антибиотики отменены в связи с тем, что несмотря на проводимое лечение, состояние пациентки ухудшалось, а антибиотики могли поддерживать ССД.

На фоне проводимой терапии отмечалась положительная динамика – уменьшение всех симптомов (нормализация температуры, на коже – уменьшение сыпи, явления эпителизации и пигментации в местах высыпаний, уменьшилось поражение слизистых).

В контрольных анализах: ОАК (сохраняется лейкоцитоз – $11,4 \times 10^9/\text{л}$, СОЭ – 28 мм/ч); б/х анализ крови без особенностей; общий анализ мочи (ОАМ, белок – 0,134 г/л, лейкоциты – 56 в п/з).

В процессе лечения пациентке проводились еще некоторые обследования: маркеры к вирусным гепатитам В и С, обследование на вирус простого герпеса (ВПГ) 1-го и 2-го типов, ВЭБ, цитомегаловирусную инфекцию (ЦМВИ), вирус иммунодефицита человека (ВИЧ). Результаты отрицательны. Был взят мазок из зева, наблюдался рост *Str. viridans* 10^6 КОЕ/тампон, *Acinetobacter* 10^4 КОЕ/тампон.

Таким образом, с учетом клинико-анамнестических данных, результатов дополнительных исследований, а также эффекта от проводимого лечения (системные ГКС) установлен клинический диагноз «синдром Стивенса – Джонсона», вероятно, индуцированный приемом лекарственных средств («малая форма ТЭН»).

Больная переведена из реанимации в инфекционное отделение, а затем 16.05. была выписана домой с улучше-

нием и рекомендациями: продолжить прием преднизолона со снижением дозы по схеме: с 17.05–19.05 по 15 мг/сут, с 20.05–22.05 по 10 мг/сут, с 23.05–25.05 по 5 мг/сут.

Обсуждение

Данный клинический случай представляет интерес в связи с особенностями течения, которые определили тактику лечения и сложности дифференциальной диагностики. С одной стороны, у пациентки характерный для ССД дебют – с симптомов острого респираторного заболевания (ОРЗ) в виде повышения температуры до 37,4 °С, появления озноба, зуда в глазах, першения в горле, с другой стороны, быстрое, на второй день болезни, появление кожных высыпаний, которые были расценены врачом первичного звена как проявления ветряной оспы.

Триггером для развития тяжелой аллергической реакции, вероятно, стал прием лекарственных средств, назначенных сначала по поводу ОРЗ, а затем – ветряной оспы. При этом стоит обратить внимание на то, что пациентка принимала одновременно несколько препаратов из разных групп, что затрудняло определение какого-то одного значимого лекарства и осложняло в дальнейшем рекомендации по его элиминации.

Вместе с тем не нужно забывать, что инфекция, как бактериальная, так и вирусная, может сама стать триггером синдрома ССД-ТЭН. В нашем клиническом случае первыми проявлениями болезни были как раз симптомы ОРЗ. В процессе обследования пациентке исключили другие инфекции: маркеры к вирусным гепатитам В и С, ВПГ 1-го и 2-го типов, ВЭБ, ЦМВИ, ВИЧ. Выполнялся мазок из зева на грибы роста не было. Вместе с тем рост бактерий в мазке из зева – *Str. viridans* 10⁶ КОЕ/тампон, *Acinetobacter* 10⁴ КОЕ/тампон может быть связан с приемом большой дозы ГКС, подавляющих антибактериальную защиту. Учитывая то факт, что и сама инфекция, и препараты, принимаемые для лечения этой инфекции, могут быть триггерами синдрома ССД-ТЭН, выявить истинную причину в данном случае трудно, и, вероятнее всего, речь идет о суммации неблагоприятных воздействий на организм и усиленном ответе иммунной системы.

Анализируя данный клинический случай, мы обратили внимание на то, что поражение и кожи, и слизистых оболочек (глаз и гениталий) появилось очень рано, на второй день болезни (на второй день приема лекарств), а, согласно литературным данным, поражение кожи и слизистых наступает, как правило, на 4–28-й день (не позже 8-й нед.) после воздействия лекарства. Данное обстоятельство не исключает возможность идиопатической формы ССД, что, согласно литературным данным, имеет место быть в 25–50% случаев. В пользу этой гипотезы говорит

и то, что зуд половых органов появился примерно в то же время, что и симптомы ОРЗ, вероятно, еще до назначения лекарств, однако утверждать данное обстоятельство в настоящее время не представляется возможным, так как записи в истории болезни относительно этого нет.

Анализируя литературу по лечению ССД, можно сделать заключение, что тактика введения пациента в большинстве случаев индивидуальна, какого-то универсального алгоритма, стандарта терапии нет. В настоящее время остается спорным вопрос относительно целесообразности и безопасности использования системных ГКС, их доз и длительности приема при синдроме ССД [1–4, 6, 13].

Большинство авторов считают, что ведущее место в лечении пациентов с ССД-ТЭН занимают системные ГКС, которые способны подавить иммунную реакцию организма и предотвратить прогрессирование патологического процесса. Однако дозы ГКС, рекомендуемые для лечения, отличаются от невысоких (обычных) доз пульс-терапии высокими дозами уже в начале заболевания [1, 4, 5, 13, 15–17].

Некоторые авторы утверждают, что лечение системными ГКС связано с высоким риском осложнений и смертельного исхода и поэтому не должны использоваться так широко. По их мнению, приоритет в лечении заболевания сохраняется за внутривенным иммуноглобулином, плазмаферезом, циклоспорином, гемодиализом [18].

В соответствии с тяжестью заболевания в комплексной терапии этого синдрома рекомендуют применять антибиотики (с первых суток лечения) ввиду неизбежного наложения бактериальной инфекции. Наш клинический случай демонстрирует, что антибиотики, назначенные уже в стационаре, вероятно, провоцировали и поддерживали иммунное повреждение ткани, положительная динамика в лечении была достигнута только после отмены антибиотиков и назначения более высоких доз ГКС (преднизолон до 120 мг 4 раза в сутки в/в).

Заключение

Данный клинический случай еще раз подтверждает, что больные, поступающие в инфекционный стационар с ССД, зачастую демонстрируют трудности дифференциальной диагностики на ранней стадии болезни, которая протекает под маской ветряной оспы, герпеса и др.

Универсального алгоритма лечения ССД нет, ведущее место в терапии занимают ГКС, дозы подбираются индивидуально в зависимости от тяжести течения, обширности поражения, преморбидного состояния пациента.

Федеральные рекомендации предполагают назначение антибиотиков. В нашем случае они явились триггерами утяжеления заболевания.

Литература / References

1. Дюбкова Т.П., Жерносек В.Ф. Синдром Стивенса – Джонсона – токсический эпидермальный некролиз у детей. Минск: РИВШ; 2013:205. [Dyubkova T.P., Zhernosek V.F. Stevens-Johnson syndrome – a toxic epidermal necrolysis in children. Minsk: RIBSH; 2013:205].
2. Жерносек В.Ф., Дюбкова Т.П. Клиническая классификация и критерии диагностики синдрома Стивенса – Джонсона – токсического эпидермального некролиза у детей: обзор иностранной литературы. *Педиатрия. Восточная Европа*. 2014;5(1):118–133. [Zhernosek V.F., Dyubkova T.P. Clinical classification and diagnostic criteria of Stevens – Johnson syndrome – a toxic epidermal necrolysis in children: review of foreign literature. *Pediatrics. Eastern Europe*. 2014;5(1):118–133]. URL: https://elib.bsu.by/bitstream/123456789/215567/1/82_%D0%9A%D0%BB%D0%B8%D0%BD%D0%B8%D1%87%D0%B5%D1%81%D0%BA%D0%B0%D1%8F_%D0%BA%D0%BB%D0%B0%D1%81%D1%81%D0%B8%D1%84%D0%B8%D0%BA%D0%B0%D1%86%D0%B8%D1%8F.pdf (14.12.2022).

3. Григорьев Д.В. Многоформная экссудативная эритема, синдром Стивенса – Джонсона и синдром Лайелла – современная трактовка проблемы. *Русский медицинский журнал*. 2013;22:1073–1083. [Grigoriev D.V. Exudative erythema multifforme, Stevens – Johnson syndrome and Lyell syndrome are a modern interpretation of the problem. *Russian Medical Journal*. 2013;22:1073–1083]. URL: https://cyberleninka.ru/article/n/0%D0%B5%D1%81%D0%BA%D0%B0%D1%8F_%D0%BA%D0%BB%D0%B0%D1%81%D1%81%D0%B8%D1%84%D0%B8%D0%BA%D0%B0%D1%86%D0%B8%D1%8F.pdf (14.12.2022).
4. Барденникова С.И., Пеньковская О.С., Исаева Е.К. Синдром Стивенса – Джонсона – иммунная катастрофа. *Русский медицинский журнал. Мать и дитя*. 2019;2(1):66–72. [Bardenikova S.I., Pentkovskaya O.S., Isaeva E.K. Stevens – Johnson syndrome is an immune catastrophe. *Russian Journal of Woman and Child Health*. 2019;2(1):66–72]. URL: https://cyberleninka.ru/article/n/0%D0%B5%D1%81%D0%BA%D0%B0%D1%8F_%D0%BA%D0%BB%D0%B0%D1%81%D1%81%D0%B8%D1%84%D0%B8%D0%BA%D0%B0%D1%86%D0%B8%D1%8F.pdf (14.12.2022).

- sindrom-stivena-dzhonsona-immunnaya-katastrofa (14.12.2022).
5. Верткин А.Л., Дадькина А.В. Синдром Стивенса – Джонсона. *Лечащий врач*. 2006;4:79–82.
- [Vertkin A.L., Dadykina A.V. Stevens-Johnson syndrome. *Lechaschi Vrach*. 2006;4: 79–82]. URL: <https://www.lvrach.ru/2006/04/4533749> (14.12.2022).
6. Повзун А.С., Крылов К.М., Крылов П.К., Фурман И.Б., Белоусова И.Э., Мичунский К.Э. и др. Токсический эпидермальный некролиз: проблемы диагностики и терапия. *Вестник интенсивной терапии*. 2017;2:66–75.
- [Povzun A.S., Krylov K.M., Krylov P.K., Furman I.B., Belousova I.E., Michunskii K.E. et al. Toxic epidermal necrolysis: problems of diagnosis and therapy. *Intensive Care Herald*. 2017;2:66–75]. DOI: 10.21320/1818-474X2017-2-69-75.
7. Schöpf E., Stühmer A., Rzyan B., Victor N., Zentgraf R., Kapp J.F. Toxic Epidermal Necrolysis and Stevens-Johnson Syndrome: An Epidemiologic Study From West Germany. *Arch Dermatol*. 1991;127(6):839–842. DOI: 10.1001/archderm.1991.01680050083008.
8. Marxer C., Frey N., Bircher A. Survival after Stevens-Johnson Syndrome or Toxic Epidermal Necrolysis: A UK-based Cohort Study. *Journal of Investigative Dermatology*. 2020;141(6): 1016–1022. DOI: 10.1016/j.jid.2020.09.034.
9. Kim H.I., Kim S.W., Park G.Y., Kwon E.G., Kim H.H., Jeong J.Y. et al. Causes and treatment outcomes of Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis in 82 adult patients. *Korean J. Intern. Med*. 2012;27(2):203–210. DOI: 10.3904/kjim.2012.27.2.203.
10. Frey N., Jossi J., Bodmer M., Bircher A., Jick S.S., Meier C.R. et al. The epidemiology of Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis in the UK. *J. Invest. Dermatol*. 2017;137(6):1240–1247. DOI: 10.1016/j.jid.2017.01.031.
11. Yang S.C., Hu S., Zhang S.Z., Huang J.W., Zhang J., Ji C. et al. The Epidemiology of Stevens-Johnson Syndrome and Toxic Epidermal Necrolysis in China. *J. Immunol. Res*. 2018;4320195. [published correction appears in *Journal of Immunology Research*. 2018;4154507]. DOI: 10.1155/2018/4320195.
12. Нуртдинова Г.М., Галимова Е.С., Кучер О.И., Муслимова В.К. Синдром Стивенса – Джонсона. *Русский медицинский журнал*. 2020;4(1):52–57.
- [Nurtdinova G.M., Galimova E.S., Kucher O.I., Muslimova V.K. Stevens-Johnson Syndrome. *Russian Medical Journal*. 2020;4(1):52–57. DOI: 10.32364/2587-6821-2020-4-1-52-57.
13. Федеральные клинические рекомендации по ведению больных синдромом Стивенса – Джонсона/ Токсическим эпидермальным некролизом: Федеральные клинические рекомендации. Российское общество дерматовенерологов и косметологов. М.; 2015:11.
- [Federal Clinical Guidelines for the Management of Patients with Stevens – Johnson Syndrome/ toxic epidermal necrolysis: Federal Clinical Guidelines. Russian Society of Dermatovenereologists and Cosmetologists. Moscow; 2015:11]. URL: https://www.cnikvi.ru/docs/clinic_recs/bolezni-kozhi-i-privatkov-kozhi/%D0%A1%D0%B8%D0%B-D % D 0 % B 4 % D 1 % 8 0 % D 0 % B E % D 0 % B C % 2 0 % D 0 % A 1 % D 1 % 8 2 % D 0 % B 8 % D 0 % B 2 % D 0 % B 5 % D 0 % B D - c % D 0 % B 0 - % D 0 % 9 4 % D 0 % B 6 % D 0 % B E % D 0 % B D - % D 1 % 8 1 % D 0 % B E % D 0 % B D % D 0 % B 0.doc (14.12.2022).
14. Некролиз токсический эпидермальный (синдром Стивенса – Джонсона): Клинические рекомендации. Российское общество дерматовенерологов и косметологов. М.; 2016:28.
- [Toxic epidermal necrolysis (Stevens – Johnson Syndrome): Federal Clinical Guidelines. Russian Society of Dermatovenereologists and Cosmetologists. Moscow; 2016:28].
15. Hirahara K., Kano Y., Sato Y., Horie C., Okazaki A., Ishida T. et al. Methylprednisolone pulse therapy for Stevens – Johnson syndrome/ toxic epidermal necrolysis: clinical evaluation and analysis of biomarkers. *J. Am. Acad. Dermatol*. 2013;(69):496–498. DOI: 10.1016/j.jaad.2013.04.007.
16. Yamane Y., Matsukura S., Watanabe Y., Yamaguchi Y., Nakamura K., Kambara T. et al. Retrospective analysis of Stevens – Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis in 87 Japanese patients – Treatment and outcome. *Allergol. Int*. 2016;65(1):74–81. DOI: 10.1016/j.alit.2015.09.001.
17. Lee H.Y., Dunant A., Sekula P., Mockenhaupt M., Wolkenstein P., Valeyrie-Allanore L. et al. The role of prior corticosteroid use on the clinical course of Stevens – Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis: a case-control analysis of patients selected from the multinational EuroSCAR and RegiSCAR studies. *Br. J. Dermatol*. 2012;167(3):555–562. DOI: 10.1111/j.1365-2133.2012.11074.x.
18. Pereira F.A., Mudgil A.V., Rosmarin D.M. Toxic epidermal necrolysis. *J. Am. Acad. Dermatol*. 2007;56(2):181–200. DOI: 10.1016/j.jaad.2006.04.048.

Информация о вкладе авторов

Ямкина Н.С. – участие в консилиуме врачей терапевтов и инфекционистов по поводу данного клинического случая, анализ и интерпретация данных, разработка концепции и дизайна статьи, участие в написании статьи.
Боярко В.В. – анализ истории болезни, участие в написании статьи.
Букреева Е.Б. – анализ и интерпретация данных, участие в написании статьи, окончательное утверждение рукописи для публикации.
Все авторы дали окончательное согласие на подачу рукописи и согласились нести ответственность за все аспекты работы, ругаясь за их точность и безупречность.

Сведения об авторах

Ямкина Наталия Сергеевна, канд. мед. наук, ассистент кафедры пропедевтики внутренних болезней с курсом терапии педиатрического факультета, Сибирский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации. ORCID 0000-0003-4034-4564.
E-mail: yamkina@yandex.ru.

Боярко Валентина Владимировна, канд. мед. наук, доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней с курсом терапии педиатрического факультета, Сибирский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации. ORCID 0000-0002-5700-1640.
E-mail: vyboyarko@mail.ru.

Букреева Екатерина Борисовна, д-р мед. наук, профессор кафедры пропедевтики внутренних болезней с курсом терапии педиатрического факультета, Сибирский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации. ORCID 0000-0002-7699-5492.
E-mail: kbukreeva@mail.ru.

 **Ямкина Наталия Сергеевна**, e-mail: yamkina@yandex.ru.

Information on author contributions

Iamkina N.S. – participation in the consultation of therapist and infectious disease specialists regarding this clinical case, analysis and interpretation of data, concept development and article design, writing the article.
Boyarko V.V. – analysis of the medical history, writing the article.
Bukreeva E.B. – analysis and interpretation of data, writing the article, final approval of manuscript.

All the authors approved the submission of manuscript and agreed to be responsible for all the aspects of the work, guarantee their accuracy and impeccability.

Information about the authors

Natalia S. Iamkina, Cand. Sci. (Med), Assistant Professor, Department of Propaedeutics of Internal Diseases with a Course of Therapy, Siberian State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation. ORCID 0000-0003-4034-4564.
E-mail: yamkina@yandex.ru.

Valentina V. Boyarko, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, Department of Propaedeutics of Internal Diseases with a Course of Therapy, Siberian State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation. ORCID 0000-0002-5700-1640.
E-mail: vyboyarko@mail.ru.

Ekaterina B. Bukreeva, Dr. Sci. (Med.), Professor, Department of Propaedeutics of Internal Diseases with a Course of Therapy, Siberian State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation. ORCID 0000-0002-7699-5492.
E-mail: kbukreeva@mail.ru.

 **Natalia S. Iamkina**, e-mail: yamkina@yandex.ru.

Received November 18, 2022

Поступила 18.11.2022



<https://doi.org/10.29001/2073-8552-2023-38-2-253-257>

УДК 616.127-008:[616.98:578.834.1]-06:616.24-002.17-022.6:616.24-005.98

Клинический случай инфицирования SARS-CoV-2, осложнившийся вирусной интерстициальной пневмонией и отеком легких у пациентки с дилатационной кардиомиопатией

О.В. Воробьева, Н.Е. Гималдинова

Чувашский государственный университет имени И.Н. Ульянова,
428015, Российская Федерация, Чувашская Республика, Чебоксары, Московский пр-т, 15

Аннотация

COVID-19 особенно тяжело протекает у пациентов с преморбидным фоном.

Цель исследования: описание клинического случая инфицирования SARS-CoV-2, осложненного двусторонней вирусной пневмонией, кардиогенным отеком легких и дилатационной кардиомиопатией (ДКМП).

Клинический случай. Больная М.В., 76 лет, с 02.11.2022 г. по 03.11.2022 г. находилась на стационарном лечении в Республиканском кардиологическом диспансере с диагнозом: Двусторонняя вирусная пневмония, 75% поражения. Острый респираторный дистресс-синдром тяжелой степени. Жалобы при поступлении: на нехватку воздуха в горизонтальном положении, повышение температуры тела до 38,0 °С, сухой кашель. Проведена компьютерная томография (КТ) органов грудной клетки, определялась двусторонняя вирусная пневмония (75% поражения). Мазок ПЦР на коронавирусную инфекцию был положительный. Определение тропонина Т от 02.11.2022 г.: 0,022 нг/мл. В анамнезе: гипертоническая болезнь в течение многих лет с максимальными цифрами артериального давления (АД) – 190/100 мм рт. ст., перенесенный острый инфаркт миокарда (ОИМ) передней стенки левого желудочка (ЛЖ) с подъемом сегмента ST (20.11.2021 г.), чрескожное коронарное вмешательство (20.11.2021 г.). Появление вышеперечисленных жалоб отмечала в течение недели. На второй день стационарного лечения наступил летальный исход. Была направлена на патологоанатомическое вскрытие. В легких при гистологическом исследовании отмечалось нарушение микроциркуляции в виде эритроцитарных сладжей, стазов, распространенные ателектазы/дистелектазы. Выявлялся интраальвеолярный отек. При макроскопическом исследовании установлено, что полости сердца расширены. При гистологическом исследовании определялся крупноочаговый кардиосклероз, участки волнообразной деформации мышечных волокон миокарда. При вирусологическом исследовании секционного материала в легких, сердце обнаружена РНК SARS-CoV-2.

Заключение. Вирусная инфекция COVID-19 способствовала развитию декомпенсации хронической сердечной недостаточности (ХСН) в виде нарушения ритма и кардиогенного отека легких у пациентки с ДКМП.

Ключевые слова:	COVID-19, вирусная пневмония, кардиомиопатия.
Конфликт интересов:	авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
Прозрачность финансовой деятельности:	авторы не имеют финансовой заинтересованности в представленных материалах или методах.
Для цитирования:	Воробьева О.В., Гималдинова Н.Е. Клинический случай инфицирования SARS-CoV-2, осложнившийся вирусной интерстициальной пневмонией и отеком легких у пациентки с дилатационной кардиомиопатией. <i>Сибирский журнал клинической и экспериментальной медицины.</i> 2023;38(2):253–257. https://doi.org/10.29001/2073-8552-2023-38-2-253-257 .

A clinical case of SARS-CoV-2 infection complicated by viral interstitial pneumonia and pulmonary edema in a patient with dilated cardiomyopathy

Olga V. Vorobeva, Natalia E. Gimaldinova

Chuvash State University named after I.N. Ulyanova,
15, Moskovskii prospect, Cheboksary, 428015, Chuvash Republic, Russian Federation

Abstract

COVID-19 is especially severe in patients with a premorbid background.

Aim: To describe a clinical case of SARS-CoV-2 infection complicated by bilateral viral pneumonia, cardiogenic pulmonary edema, and dilated cardiomyopathy.

Clinical case. Patient M.V., 76 years old, from 02.11.2022 to 03.11.2022 was hospitalized at the Republican Cardiological Dispensary with a diagnosis of Bilateral viral pneumonia, the percentage of damage was 75%. Acute respiratory distress syndrome, severe. Complaints at admission: lack of air in a horizontal position, fever up to 38,0 °C, dry cough. Computed tomography of the chest was performed; bilateral viral pneumonia was determined (75% of lesions). PCR smear for coronavirus infection was positive. Determination of troponin T from 02.11.2022: 0.022 ng/ml. History: hypertension for many years with maximum blood pressure of 190/100 mm Hg, acute myocardial infarction of the anterior wall of the left ventricle with ST segment elevation (November 20, 2021), percutaneous coronary intervention (November 20, 2021). The above complaints were noted within a week. On the second day of inpatient treatment, a lethal outcome occurred. She was sent for a post-mortem examination. In the lungs, histological examination revealed a violation of microcirculation in the form of erythrocyte sludge, stasis. Widespread atelectasis/dystelectasis. There was intraalveolar edema. On macroscopic examination, the cavities of the heart are enlarged. Histological examination revealed large-focal cardiosclerosis, areas of wave-like deformation of myocardial muscle fibers. Virological examination of sectional material in the lungs and heart revealed SARS-CoV-2 RNA.

Conclusion. Viral infection with COVID-19 contributed to the development of decompensation of chronic heart failure in the form of arrhythmia and cardiogenic pulmonary edema in a patient with dilated cardiomyopathy.

Keywords:	COVID-19, viral pneumonia, cardiomyopathy.
Conflict of interest:	the authors do not declare a conflict of interest.
Financial disclosure:	the author has no financial interest in the presented materials or methods.
For citation:	Vorobeva O.V., Gimaldinova N.E. A clinical case of SARS-CoV-2 infection complicated by viral interstitial pneumonia and pulmonary edema in a patient with dilated cardiomyopathy. <i>The Siberian Journal of Clinical and Experimental Medicine</i> . 2023;38(2):253–257. https://doi.org/10.29001/2073-8552-2023-38-2-253-257 .

Введение

Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) остаются одной из ведущих причин смерти во всем мире и оказывают значимое влияние на качество жизни пациентов и социально-экономические аспекты. Многочисленные отчеты неизменно демонстрируют, что болезни системы кровообращения являются одними из основных факторов риска, способствующих тяжелому течению новой коронавирусной инфекции (COVID-19, CoronaVirus Disease 2019), включая более высокие риски госпитализаций [1]. Наиболее распространенным клиническим проявлением нового варианта коронавирусной инфекции является вирусный COVID-ассоциированный пневмонит, альвеолит, у 3–4% пациентов зарегистрировано развитие острого респираторного дистресс-синдрома. Несмотря на наметившуюся тенденцию к снижению количества новых случаев заражения во многих странах, говорить об окончании эпидемии еще рано. Актуальность данной проблемы поддерживается за счет сохраняющегося риска вспышек заболевания, появления новых штаммов вируса. Нали-

чие только ССЗ не связано с более высоким риском заражения коронавирусом, однако ассоциировано с более высоким риском осложнений при присоединении инфекции. Ухудшение течения хронических ССЗ возникает из-за декомпенсации вследствие несоответствия возросших метаболических потребностей и сниженного сердечного резерва [2–6]. В связи с несомненной актуальностью проблемы представляются результаты клинического и патоморфологического исследования инфицирования SARS-CoV-2, осложненного вирусной интерстициальной пневмонией и отеком легких у пациентки с дилатационной кардиомиопатией (ДКМП).

Клинический случай. Информация о пациенте

Больная М.В., 76 лет, находилась на стационарном лечении в БУ «Республиканский кардиологический диспансер» Министерства здравоохранения Чувашской Республики. Поступила в сопровождении бригады скорой медицинской помощи. Жалобы при поступлении: на боли в правой половине грудной клетки, нехватку воздуха в

горизонтальном положении, сухой кашель, повышение температуры тела до 38,0 °С. Ухудшение состояния в течение недели. В связи с нарастанием одышки была вызвана скорая помощь, проведена компьютерная томография (КТ) органов грудной клетки, где определялась картина вирусной интерстициальной пневмонии. Процент поражения легочной ткани – 75%. КТ – картина кардиомегалии. Мазок ПЦР на коронавирусную инфекцию положительный. Госпитализирована в отделение анестезиологии-реанимации БУ «Республиканский кардиологический диспансер». Из анамнеза заболевания отмечается гипертонический анамнез в течение десяти лет с максимальными цифрами артериального давления (АД) – 190/100 мм рт. ст. (адаптирована к уровню АД 120–130/70 мм рт. ст.). Ишемический анамнез около пяти лет, перенесенный острый инфаркт миокарда (ОИМ) передней стенки левого желудочка (ЛЖ) около года. Приступы стенокардии купируются нитроглицерином (до 3–4 таблеток в сутки), ежедневно принимает мочегонные препараты индапамид – 2,5 мг, бисопролол – 10 мг 1–2 раза в сутки, плавикс – 75 мг 1 раз в сутки.

Объективно при поступлении: общее состояние тяжелое. Кожные покровы с цианотичным оттенком, температура тела – 37,5 °С. При аускультации: дыхание проводится симметрично, жесткое, в нижних отделах ослаблено, выслушиваются хрипы, частота дыхательных движений – 34 в мин, SaO_2 – 45%. Со стороны сердечно-сосудистой системы отмечаются: аритмичные, приглушенные тоны сердца, АД при поступлении – 150/95 мм рт. ст.

Данные из лабораторно-инструментальных методов исследования тропонин Т (количественно): 0,022 нг/мл; прокальцитонин, в плазме крови иммунологическим методом: 0,145 нг/мл.

В общем анализе крови: повышенная скорость оседания эритроцитов (СОЭ) по Вестергрену до 67 мм/ч, лимфоцитопения (10%), лейкоцитопения ($2,9 \times 10^9/\text{л}$), тромбоцитопения ($161 \times 10^9/\text{л}$), повышенное содержание сегментоядерных нейтрофилов (76%). В биохимическом анализе крови: С-реактивный белок – 29,4 мг/л, глюкоза – 11,4 ммоль/л.

В общем анализе мочи определяется большое количество эритроцитов (20 в п/зр.). Скорость клубочковой фильтрации (СКФ) по CKD-EPI – 86 мл/мин/1,73 м².

Определение РНК коронавирусов методом ПЦР (новое): положительно.

Инструментальные методы исследования

По электрокардиограмме (ЭКГ): фибрилляция предсердий, горизонтальное положение электрической оси сердца. Рубцовые изменения передне-перегородочной, передне-верхушечной, передне-боковой стенок ЛЖ.

По эхокардиографии: признаки ДКМП, локальные нарушения сократимости миокарда ЛЖ (гипокинезия всех передних сегментов ЛЖ в базальном среднем и апикальном отделах, гиперкинез задней стенки). Снижение сократительной способности миокарда ЛЖ (фракция выброса – ФВ – 30%, фракция укорочения – 25%). Гипертрофия миокарда ЛЖ. Нарушение диастолической функции ЛЖ 1 типа. Признаки увеличения полости левого предсердия, ЛЖ.

Учитывая тяжесть состояния, была начата неинвазивная вентиляция легких в режиме CPAP с PEEP (Continuous Positive Airway Pressure с Positive End-Expiratory Pressure) 8 см вод. ст. и фракции вдыхаемого кислорода (FiO_2) 50%

с периодическими сеансами пром-позиции.

Несмотря на проводимое лечение (согласно стандартам), внезапно наступил летальный исход. Была констатирована биологическая смерть пациентки. Выставлен заключительный клинический диагноз. Основное заболевание: Новая коронавирусная инфекция, подтвержденная, тяжелое течение. Осложнения основного заболевания: Двусторонняя вирусная пневмония, 75% поражения. Острый респираторный дистресс-синдром тяжелой степени (Общество специалистов по сердечной недостаточности). Внезапная остановка кровообращения по типу асистолии. Реанимационные мероприятия. Отек легких. Сопутствующее заболевание: ишемическая болезнь сердца (ИБС): Стенокардия напряжения, ФК III (по функциональной классификации Нью-Йоркской ассоциации сердца (NYHA). Постинфарктный кардиосклероз (ОИМ передней стенки ЛЖ с подъемом сегмента ST от 20.11.2021 г.). Стенозирующий атеросклероз коронарных артерий. Осложнение: Хроническая сердечная недостаточность: (ХСН) II Б с ФВ 30%, ФК IV. ДКМП. Сердечная астма. Гипертоническая болезнь, III стадия, контролируемая. Целевой уровень АД – менее 130/80 мм рт. ст. СКФ по CKD-EPI – 86 мл/мин/1,73 м². Направлена на патологоанатомическое вскрытие.

При секционном исследовании установлено, что легкие неравномерно расправлены, границы сердца расширены. В плевральных полостях с двух сторон по 200,0 мл прозрачной розово-желтоватой жидкости. Гистологически отмечено нарушение микроциркуляции в виде эритроцитарных сладжей, стазов; ателектазы/дистелектазы, интраальвеолярный отек; фрагменты гиалиновых мембран. В просветах альвеол определяются спущенные альвеолоциты, макрофаги, скопления лейкоцитов, эритроцитов. Часть альвеол заполнена отечной жидкостью, в других выявлены скопления сидерофагов с гемосидерином (рис. 1).

Полость перикарда содержит до 100 мл светлой прозрачной жидкости. Размеры сердца – 13,0 × 9,0 × 6,0 см. Толщина миокарда ЛЖ – 1,9 см, правого желудочка – 0,4 см, масса сердца – 550 г, полости левого предсердия и желудочка увеличены. Коронарные артерии с циркулярно утолщенными стенками, режутся с хрустом, просвет правой сужен на – 60%, левой – на 80%. В просвете левой коронарной артерии выявляется стент, просвет его проходим. Полости сердца расширены, в них темно-красные свертки крови мягко-эластической консистенции. Миокард на разрезах дряблый, с белесоватыми прожилками. Гистологически определяется крупноочаговый кардиосклероз, неравномерное кровенаполнение миокарда, неравномерно выраженный отек межмышечной стромы (рис. 2), гемосидерин. Выявляется неравномерно выраженная гипертрофия кардиомиоцитов, очаги фрагментации, участки волнообразной деформации мышечных волокон миокарда.

Определяется мускатный фиброз печени с центролобулярными некрозами. Гистологически в печени полнокровные вены и синусоиды в центральной зоне долек; очаги диапедезных кровоизлияний, дисконфлексация печеночных балок, некроз гепатоцитов. В перипортальной зоне долек – гепатоциты в состоянии жировой дистрофии.

Результат вирусологического исследования секционного материала: РНК коронавируса SARS-CoV-2 обнаружена в ткани легкого, сердца.

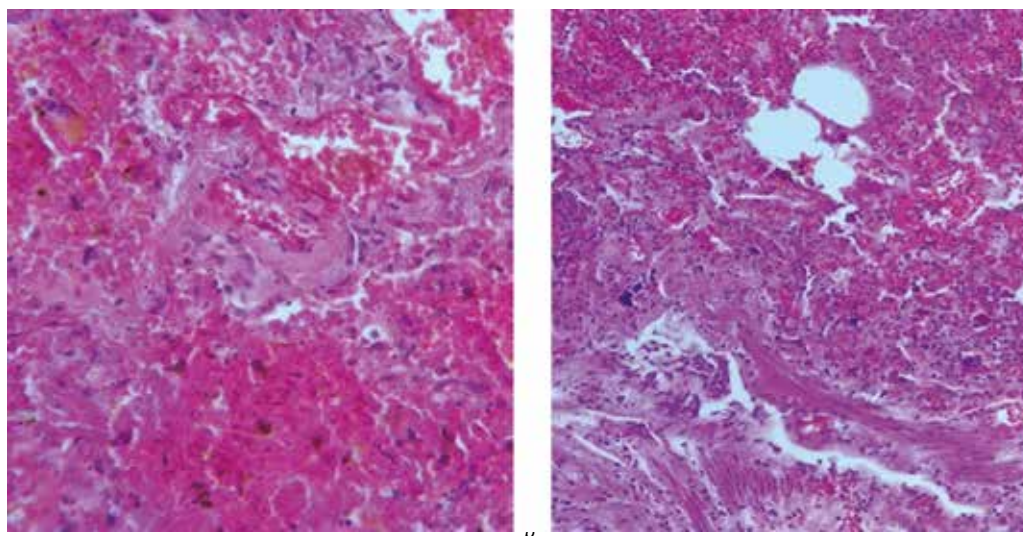


Рис. 1. Микроскопическая картина изменений в легких: а – б. эритроциты в просветах альвеол, гемосидерин, участки склероза. Окраска гематоксилином и эозином, × 400

Fig. 1. Microscopic picture of changes in the lungs: а – б. erythrocytes in the lumen of the alveoli, hemosiderin, areas of sclerosis. Stained with hematoxylin and eosin, × 400

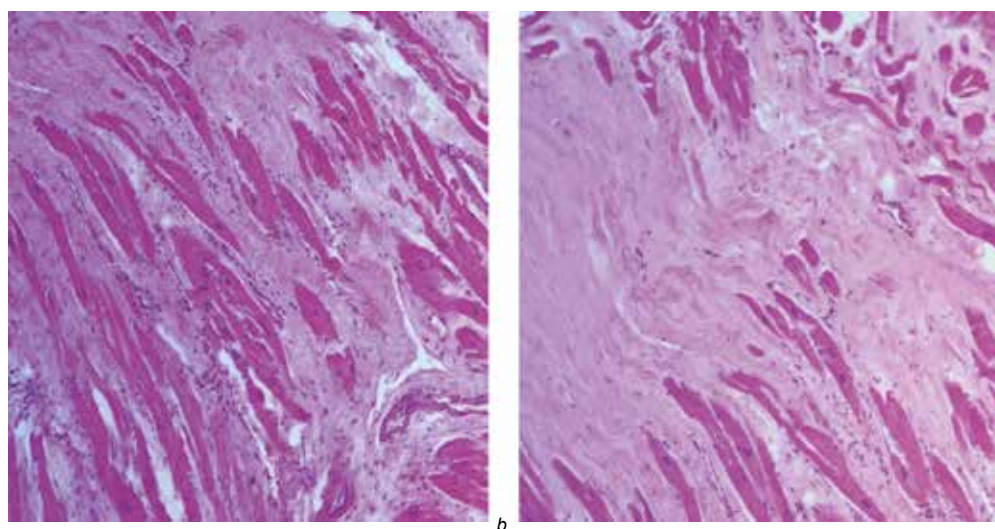


Рис. 2. Микроскопическая картина изменений в сердце: а-б. участки гипертрофированных кардиомиоцитов с гиперхромными ядрами, постинфарктный кардиосклероз. Окраска гематоксилином и эозином, × 400

Fig. 2. Microscopic picture of changes in the heart: а-б. areas of hypertrophied cardiomyocytes with hyperchromic nuclei, postinfarction cardiosclerosis. Stained with hematoxylin and eosin, × 400

Выставлен патологоанатомический диагноз. Основное заболевание: Комбинированное заболевание: 1. Новая коронавирусная инфекция COVID-19 (Результат вирусологического исследования секционного материала: РНК коронавируса SARS-CoV-2 обнаружена в ткани легкого, сердца). 2. Хроническая ИБС: крупноочаговый постинфарктный кардиосклероз, стенозирующий атеросклероз в стадии атероматоза и кальциноза коронарных артерий, дилатация полостей сердца. Осложнения основного заболевания: Двусторонняя вирусная интерстициальная пневмония. Острый респираторный дистресс-синдром взрослых. Кардиогенный отек легких. ХСН, декомпенсация: хронический венозный застой: гемосидероз легких, мускатный фиброз печени с мелкоочаговыми единичными центроlobулярными некрозами, индукция селезенки, гидроперикард (100 мл), двусторонний гидроторакс

(по 200 мл), анасарка. Сопутствующие заболевания: Гипертоническая болезнь с поражением сердца: гипертрофия миокарда ЛЖ (1,9 см).

Обсуждение

В литературе описываются случаи фульминантного течения коронавирусной инфекции с развитием осложнений со стороны сердечно-сосудистой системы [6–8]. ДКМП – этиологически гетерогенное заболевание миокарда, которое является одной из главных причин сердечной недостаточности. Больные с ДКМП составляют от 26 до 60% всех пациентов с кардиомиопатиями. В генезе ДКМП имеет значение взаимодействие нескольких факторов: воздействие экзогенных факторов (вирусная инфекция, алкоголь) и аутоиммунные нарушения [9].

Несмотря на то, что достаточно много информации об осложнениях со стороны сердечно-сосудистой системы, актуальность клинко-морфологических сопоставлений не теряет своей значимости, поскольку позволяет выявить критерии повреждений в органах при новой коронавирусной инфекции. В данном клиническом случае вирусная инфекция COVID-19 усугубила течение ДКМП, осложнившееся нарушением ритма и возникновением кардиогенного отека легких [5]. У пациентки имела место декомпенсация ХСН с хроническим венозным застоем: гемосидероз легких, мускатный фиброз печени с центролобулярными некрозами, гидроперикард, двусторонний гидроторакс, анасарка.

Миокардиальное/кардиальное повреждение при COVID-19 связано с дыхательной дисфункцией и гипок-

сией (окислительный стресс, внутриклеточный ацидоз и повреждение митохондрий), приводящее к повреждению кардиомиоцитов. Возникающий дисбаланс между возросшими метаболическими потребностями и снижением сердечного резерва привели к развитию острой сердечно-сосудистой недостаточности. Преимущественно при заболеваниях сердца или сосудов как осложнение острой сердечной недостаточности может возникнуть кардиогенный отек легких, что связано с повышением гидростатического давления и накоплением жидкости в интерстициальном и/или альвеолярном пространстве легких [8].

Таким образом, предиктором плохого прогноза и причиной смерти пациентки 76 лет явилось наличие тяжелой сердечно-сосудистой патологии, которое усугубилось на фоне двусторонней вирусной интерстициальной пневмонии.

Литература / References

1. Бунова С.С., Охотникова П.И., Скиренко Ю.П., Николаев Н.А., Осипова О.А., Жернакова Н.И. COVID-19 и сердечно-сосудистая коморбидность: поиск новых подходов к снижению смертности. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2021;20(4):2953. [Bunova S.S., Okhotnikova P.I., Skirenko Yu.P., Nikolaev N.A., Osipova O.A., Zhernakova N.I. COVID-19 and cardiovascular comorbidity: novel approaches to reduce mortality. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2021;20(4):2953. (In Russ.)]. DOI: 10.15829/1728-8800-2021-2953.
2. Мамедов М.Н., Родионова Ю.В., Явелов И.С., Смирнова М.И., Дудинская Е.Н., Потиевская В.И. Коронавирусная инфекция с точки зрения междисциплинарного подхода. Круглый стол. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2021;20(3):2849. [Mamedov M.N., Rodionova Yu.V., Yavelov I.S., Smirnova M.I., Dudinskaya E.N., Potievskaya V.I. Coronavirus infection from the point of view of an interdisciplinary approach. Round table. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2021;20(3):2849. (In Russ.)]. DOI: 10.15829/1728-8800-2021-2849.
3. Воробьева О.В., Ласточкин А.В. Клинико-морфологический случай сахарного диабета, осложненного инфарктом миокарда. *Профилактическая медицина*. 2020;23(3):104–107. [Vorobeva O.V., Lastochkin A.V. Clinical and morphological case of diabetes mellitus complicated by myocardial infarction. *The Russian Journal of Preventive Medicine*. 2020;23(3):104–107. (In Russ.)]. DOI: 10.17116/profmed202023031104.
4. Воробьева О.В., Романова Л.П. Клинический случай инфицирования SARS-CoV-2 с развитием острого инфаркта миокарда, миомаляции и гемоперикарда. *Профилактическая медицина*. 2022;25(6):75–79. [Vorobeva O.V., Romanova L.P. Clinical case of SARS-CoV-2 infection with the development of acute myocardial infarction, myomalacia and hemopericardium. *The Russian Journal of the Preventive Medicine*. 2022;25(6):75–79. (In Russ.)]. DOI: 10.17116/profmed20222506175.
5. Milla-Godoy G.C., Park R., Jiang W., Hartkopf M.W., Treadwell T. Fulminant COVID-19-associated myocarditis in an otherwise healthy female. *Cureus*. 2021;13(1):e12736. DOI: 10.7759/cureus.12736.
6. Liu J., Deswal A., Khalid U. COVID-19 myocarditis and long-term heart failure sequelae. *Curr. Opin. Cardiol.* 2021;36(2):234–240. DOI: 10.1097/HCO.0000000000000832.
7. Guerra M.A.R., Lappot R., Urena A.P. COVID-induced fulminant myocarditis cureus. 2022;14(4):e23894. DOI: 10.7759/cureus.23894.
8. Ware L.B., Matthay M.A. Clinical practice. Acute pulmonary edema. *N. Engl. J. Med.* 2005;353(26):2788–2796. DOI: 10.1056/NEJMc052699.
9. Piano M.R. Alcoholic cardiomyopathy: is it time for genetic testing? *J. Am. Coll. Cardiol.* 2018;71(20):2303–2305. DOI: 10.1016/j.jacc.2018.03.463.

Информация о вкладе авторов

Воробьева О.В., Гималдинова Н.Е. – получение, анализ и интерпретация данных, разработка концепции и дизайна исследования, окончательное утверждение содержания рукописи для публикации.

Information on author contributions

Vorobeva O.V., Gimaldinova N.E. – acquisition, analysis and interpretation of data, development of the concept and design of the study, final approval of the content for publication of the manuscript.

Сведения об авторах

Воробьева Ольга Васильевна, канд. мед. наук, доцент, кафедра общей и клинической морфологии и судебной медицины, Чувашский государственный университет имени И.Н. Ульянова. ORCID 0000-0003-3259-3691.

E-mail: olavorobeva@mail.ru.

Гималдинова Наталья Евгеньевна, канд. мед. наук, доцент, кафедра общей и клинической морфологии и судебной медицины, Чувашский государственный университет имени И.Н. Ульянова. ORCID 0000-0003-2475-3392.

E-mail: ngimaldinova@yandex.ru.

Olga V. Vorobeva, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, Department of General and Clinical Morphology and Forensic Medicine, Chuvash State University named after I.N. Ulyanova. ORCID 0000-0003-3259-3691.

E-mail: olavorobeva@mail.ru.

Natalia E. Gimaldinova, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, Department of General and Clinical Morphology and Forensic Medicine, Chuvash State University named after I.N. Ulyanova. ORCID 0000-0003-2475-3392.

E-mail: ngimaldinova@yandex.ru.

 **Natalia E. Gimaldinova**, e-mail: ngimaldinova@yandex.ru.

 **Гималдинова Наталья Евгеньевна**, e-mail: ngimaldinova@yandex.ru.

Received October 21, 2022

Поступила 21.10.2022

<https://doi.org/10.29001/2073-8552-2023-38-2-258-263>
УДК 616.127-005.8: 616.12-006.364-013.14]-073.97-053.35

ЭКГ-паттерн инфаркта миокарда у ребенка первого месяца жизни с множественными рабдомиомами сердца (клинический случай)

О.Ю. Джаффарова, Ю.Е. Перевозникова, А.А. Соколов, И.В. Плотникова,
Л.И. Свинцова

Научно-исследовательский институт кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук
634012, Российская Федерация, Томск, ул. Киевская, 111а

Аннотация

В статье представлен редкий клинический случай ребенка первого месяца жизни с инфарктоподобными изменениями на электрокардиограмме (ЭКГ) и множественными рабдомиомами в сердце, ассоциированные с комплексом туберозного склероза. Ребенок наблюдался в течение 11 мес. Пациент не нуждался в терапии. При динамическом наблюдении регистрировалась нормализация параметров ЭКГ – отсутствие признаков инфаркта миокарда.

Ключевые слова:	рабдомиомы сердца, туберозный склероз, инфарктоподобные изменения, ЭКГ, дети.
Конфликт интересов:	авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
Прозрачность финансовой деятельности:	никто из авторов не имеет финансовой заинтересованности в представленных материалах и методах.
Соответствие принципам этики:	у пациента было получено информированное добровольное согласие.
Для цитирования:	Джаффарова О.Ю., Перевозникова Ю.Е., Соколов А.А., Плотникова И.В., Свинцова Л.И. ЭКГ-паттерн инфаркта миокарда у ребенка первого месяца жизни с множественными рабдомиомами сердца (клинический случай). <i>Сибирский журнал клинической и экспериментальной медицины</i> . 2023;38(2):258–263. https://doi.org/10.29001/2073-8552-2023-38-2-258-263 .

ECG pattern of myocardial infarction in a child of the first month of life with multiple heart rhabdomyomas (clinical case)

Olga Yu. Dzhaffarova, Yulyana E. Perevoznikova, Alexander A. Sokolov,
Irina V. Plotnikova, Liliya I. Svintsova

Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences, Tomsk, Russia,
111a, Kievskaya str., Tomsk, 634012, Russian Federation

Abstract

The article presents a rare clinical case of a child of the first month of life with heart attack-like changes on the ECG and multiple rhabdomyomas in the heart, associated with tuberous sclerosis complex. The child was followed up for 11 months. The patient did not require therapy. Dynamic observation showed normalization of ECG parameters – no signs of myocardial infarction.

Джаффарова Ольга Юрьевна, e-mail: oyd@cardio-tomsk.ru.

Keywords:	heart rhabdomyomas, tuberous sclerosis, infarct-like changes, ECG, children.
Conflict of interest:	the authors do not declare a conflict of interest.
Financial disclosure:	none of the authors has a financial interest in the presented results or methods.
Adherence to ethical standards:	informed consent was obtained from the patient.
For citation:	Dzhaffarova O.Yu., Perevostnikova Y.E., Sokolov A.A., Plotnikova I.V., Svintsova L.I. ECG pattern of myocardial infarction in a child of the first month of life with multiple heart rhabdomyomas (clinical case). <i>The Siberian Journal of Clinical and Experimental Medicine</i> . 2023;38(2):258–263. https://doi.org/10.29001/2073-8552-2023-38-2-258-263 .

Актуальность

В детском возрасте рабдомиомы являются наиболее распространенными образованиями в структуре опухолей сердца. По гистологическому строению и свойствам этот вид опухолей относят к доброкачественным, они часто регрессируют по мере роста ребенка. Механизмы этого процесса изучены не до конца [1].

Существуют важные аспекты, которые определяют клиническую значимость рабдомиом. Во-первых, это механическая обструкция путей притока или оттока из желудочков, что часто требует срочного оперативного вмешательства. Во-вторых, нарушения ритма могут способствовать развитию аритмогенной кардиомиопатии и потребовать хирургического лечения опухоли [2]. Внутрижелудочковые образования, такие как рабдомиома или метастазы опухоли, могут изменять внутрисердечную электрическую проводимость и вызывать электрические явления, такие как нарушения реполяризации, напоминающие инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST. Опубликованы единичные клинические случаи с такими электрическими феноменами [3, 4].

Рабдомиомы часто ассоциированы с комплексом tuberous sclerosis – наследственным заболеванием, вызванным мутациями в генах *TSC-1* или *TSC-2*. При tuberous sclerosis рабдомиомы являются наиболее ранним признаком заболевания, а клинические признаки основного заболевания появляются гораздо позже [5, 6].

Цель: представить клинический случай ребенка в возрасте 15 дней с множественными рабдомиомами сердца

на фоне tuberous sclerosis без нарушений гемодинамики с инфарктоподобными изменениями на ЭКГ.

Клинический случай

Пациентка Э., 15 дней, поступила с диагнозом: Инфаркт боковой стенки левого желудочка (ЛЖ). Множественные рабдомиомы сердца. Функциональный класс I (Ross).

Из анамнеза известно, что ребенок от 1-й беременности, которая протекала на фоне носительства краснухи, хронического пиелонефрита, гипергликемии натощак, с анемией легкой степени во втором триместре, отеками беременных в третьем триместре. Опухоли сердца выявлены внутриутробно на 32-й нед. беременности. Роды на сроке 40 нед. оперативным путем.

При рождении состояние средней тяжести, масса при рождении – 3480 г, рост – 53 см, оценка по Апгар – 6/8 баллов. В первые сутки жизни выполнена эхокардиография (ЭхоКГ), по данным которой визуализировались множественные овальные и округлые эхоплотные образования размером от 6 до 16 мм; исключена обструкция выводящих трактов желудочков; сократительная способность миокарда ЛЖ в рамках физиологической нормы. При проведении мультиспиральной компьютерной томографии (МСКТ) головного мозга были визуализированы очаговые уплотнения паренхимы справа и слева размером 1,8–2,2 мм, расцененные как туберомы.

На электрокардиограмме (ЭКГ) зарегистрирован синусовый ритм, признаки инфаркта нижней стенки и заднебазальных отделов ЛЖ: зубец QS, подъем сегмента ST в отведениях II, III, AVF, реципрокные изменения в отведении I и AVL (рис. 1).

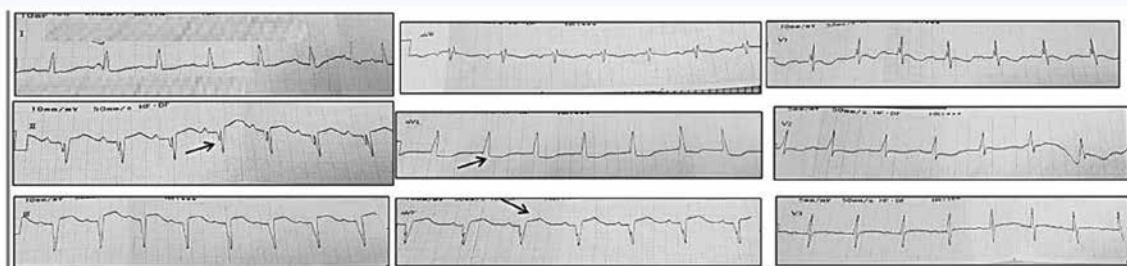


Рис. 1. Электрокардиограмма при постановке диагноза в первые сутки жизни
Fig. 1. Electrocardiogram at diagnosis on the first day of life

Инфаркт миокарда является чрезвычайно редким состоянием у новорожденных и связан с неблагоприятным исходом, поэтому данные изменения на ЭКГ явились основанием для расширенного обследования.

Ребенку выполнено суточное мониторирование ЭКГ (СМЭКГ). В течение суток регистрировался синусовый ритм с адекватной среднесуточной частотой сердечных сокращений (ЧСС), редкая одиночная желудочковая экс-

трасистолия. Анализ крови на тропонин I – 168,1 нг/мл (норма до 90 нг/мл).

С рождения и до момента госпитализации в детское отделение НИИ кардиологии Томского НИМЦ состояние ребенка расценивалось как стабильное, отрицательной динамики не наблюдалось.

При поступлении мама пациентки жалоб не предъявляла. Общее состояние было удовлетворительным. Ребенок находился на естественном вскармливании, весь объем питания усваивал. При объективном осмотре кожные покровы и слизистые оболочки физиологической окраски, чистые. Большой родничок не напряжен, не выбухал – 3,0 × 3,5 см. При аускультации легких дыхание пуэрильное, проводилось во все отделы, частота дыхания в покое – 40 в мин. Тоны сердца были ясные, ритмичные, шум не выслушивался, ЧСС в покое – 150 уд/

мин, артериальное давление (АД) на правой руке – 81/44 мм рт. ст., на левой руке – 72/42 мм рт. ст., АД на правой ноге – 95/52 мм рт. ст., на левой ноге – 87/48 мм рт. ст. Плече-лодыжечный индекс справа – 1,17, слева – 1,21. Пульс на лучевых и бедренных артериях симметричный, удовлетворительного наполнения и напряжения. Печень пальпировалась на 1 см ниже правого края грудины, край эластичный. Рост – 53 см. Вес пациента – 3900 г.

При поступлении на ЭКГ синусовый ритм с ЧСС 150 в мин, отклонение электрической оси сердца влево, признаки инфаркта нижней стенки и заднебазальных отделов ЛЖ зубец QS в отведениях II, III, aVF, подъем сегмента ST в отведениях II, III, aVF, подъем сегмента ST V3–V6, реципрокные изменения в отведении I и AVL. В динамике патологические изменения на ЭКГ сохранялись в прежнем виде (рис. 2).

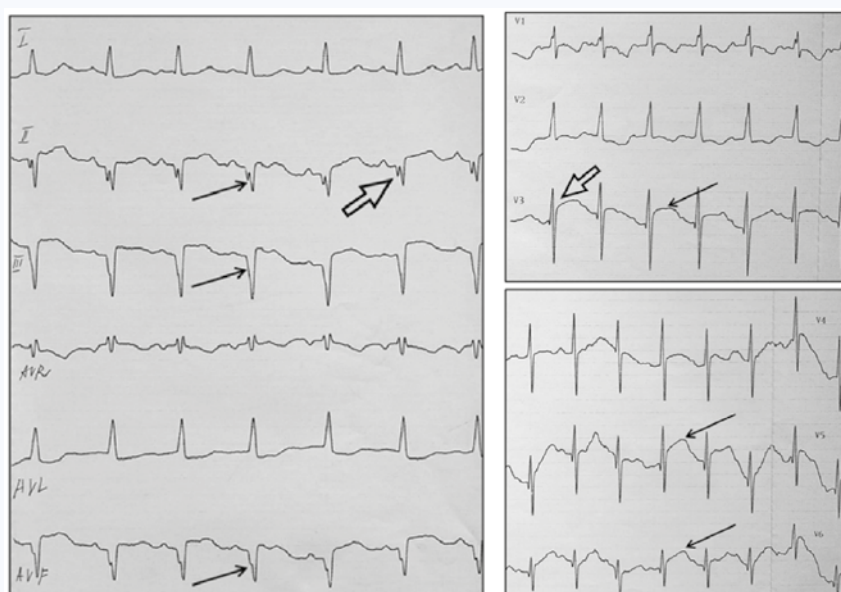


Рис. 2. Электрокардиограмма при поступлении в стационар в возрасте 1 мес.
Fig. 2. Electrocardiogram upon admission at the age of 1 month

При проведении ЭхоКГ размеры камер сердца в рамках физиологической нормы, функционирует овальное отверстие с едва заметным сбросом. Обнаружены множественные рабдомиомы в левом и правом желудочках размером от 2 до 20 мм, самая крупная (20 × 10 мм) в поперечном синусе (рис. 3). Данных за обструкцию путей притока и путей оттока не выявлено. К одной из опухолей прилежит правая нисходящая артерия, кровоток в коронарных артериях нормальный, в антеградном направлении. Сократительная функция ЛЖ не снижена (фракция выброса ЛЖ в В-режиме 78%).

Согласно данным СМЭКГ, синусовый ритм с адекватной среднесуточной ЧСС (132 уд/мин), прирост и снижение ЧСС адекватное, минимальная и максимальная ЧСС в норме – 93 и 186 уд/мин соответственно, редкая одиночная желудочковая экстрасистолия – 32 комплекса за сут.

По лабораторным данным в общем анализе крови значимых изменений не выявлено, в биохимическом ана-

лизе наблюдалось умеренное повышение кардиоспецифических маркеров повреждения: КФК-МВ – 82 ед/л (возрастная норма до 6 мес. – 50 ед/л), КФК-МВ масса – 23,2 нг/мл (норма – до 6 нг/мл); тропонин I – 130,3 нг/л (норма – до 90 нг/л). В динамике после первого анализа, взятого по месту жительства, отмечалось умеренное снижение концентрации тропонина I.

Пациентка осмотрена неврологом. На момент осмотра неврологических нарушений не выявлено. С учетом изменений, выявленных при МСКТ головного мозга, вероятен диагноз туберозного склероза.

По результатам обследования у пациентки была исключена клиническая значимость рабдомиом: отсутствовала обструкция выводных трактов желудочков, нарушений ритма сердца не зарегистрировано. Учитывая нормальные показатели гемодинамики по данным ЭхоКГ, отсутствие клинических признаков сердечной недостаточности, было принято решение воздержаться от проведения коронарографии.

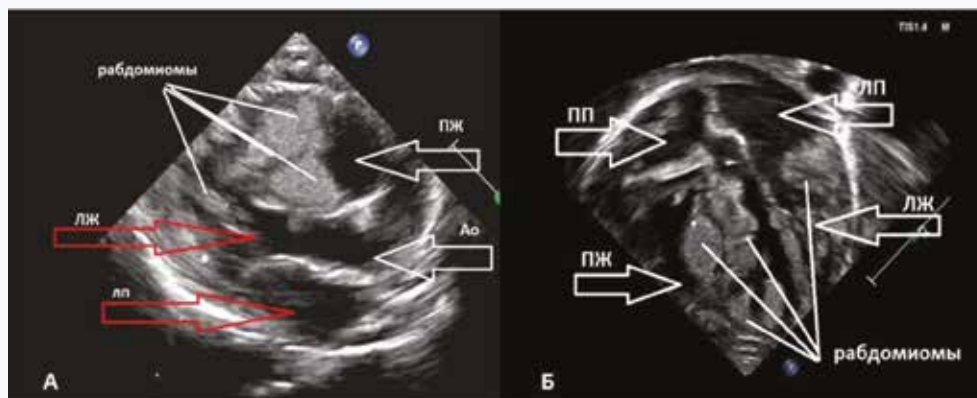


Рис. 3. Множественные рабдомиомы в полости правого и левого желудочков, А – парастеральная позиция, длинная ось левого желудочка, Б – четырехкамерная позиция

Примечание: Ао – аорта, ЛП – левое предсердие, ЛЖ – левый желудочек, ПЖ – правый желудочек, ЛП – правое предсердие.

Fig. 3. Multiple rhabdomyomas in the cavity of the right and left ventricles, А – parasternal position, long axis of the left ventricle, В – four-chamber position
Note: Ao – aorta, left atrium, LV – left ventricle, RV – right ventricle, RA – right atrium.

Ребенок был выписан в удовлетворительном состоянии под наблюдение педиатра, кардиолога, невролога. Рекомендована оценка в динамике ЭКГ, ЭхоКГ, СМЭКГ, генетическое консультирование, обследование и лечение в специализированном центре tuberous sclerosis.

Через 2 мес. после выписки были получены результаты полногеномного секвенирования. Обнаружен ранее не описанный в литературе вариант в гетерозиготном состоянии в интроне 12 и 41 гена *TSC-2*, предположительно приводящий к абберантному сплайсингу. Патогенные

варианты в гене *TSC-2* могут приводить к туберозному склерозу 2-го типа. Для уточнения патогенности варианта рекомендуется проверка его статуса *de novo*.

В возрасте 6 мес. по месту жительства ребенку было проведено ЭхоКГ в динамике: отсутствовали нарушения гемодинамики, регресса рабдомиом не выявлено. На ЭКГ сохранялись выявленные ранее изменения.

При проведении ЭКГ в динамике в возрасте 11 мес. синусовый ритм, признаков ишемии не выявлено (рис. 4). Контрольное ЭхоКГ выполнить не удалось.

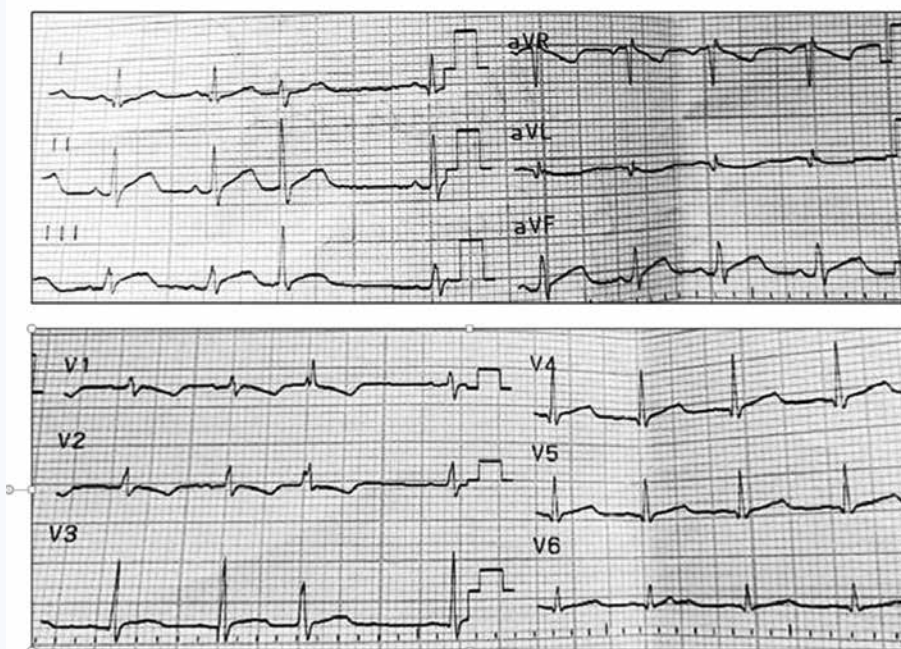


Рис. 4. Электрокардиограмма в возрасте 6 мес.
Fig. 4. Electrocardiogram at 6 months of age

Обсуждение

Рабдомиома является наиболее распространенной опухолью сердца у детей. На ее долю приходится более 60% всех первичных опухолей сердца [7, 8].

Связь множественных рабдомиом сердца с туберозным склерозом давно признана, однако при наличии одиночных рабдомиом корреляция до конца не ясна. В случае диагностики одиночной опухоли целесообразно провести тщательное обследование камер сердца, чтобы не пропустить

более мелкие образования. Частота туберозного склероза у детей с рабдомиомой сердца составляет 60–80% [5].

Множественные рабдомиомы сердца являются маркером, который может предвещать диагноз туберозного склероза задолго до начала возникновения других характерных признаков патологии: эпилептических приступов, кожных симптомов. Туберозный склероз может быть верифицирован только на основании строгих критериев. Таким образом, само по себе наличие множественных рабдомиом не является достаточным доказательством для постановки диагноза туберозного склероза, но должно вызвать серьезные подозрения и направить исследования в нужное русло. У таких пациентов следует собрать подробный семейный анамнез и в любом случае предложить генетическое консультирование [8]. Естественное течение рабдомиом сердца у детей характеризуется спонтанной регрессией. Чем младше возраст постановки диагноза, тем выше вероятность спонтанной регрессии, которая, как правило, встречается в первые четыре года жизни [8].

Особенности расположения и роста рабдомиомы определяют широкий спектр клинических проявлений [9].

Частыми находками являются различные нарушения ритма сердца, определяемые локализацией рабдомиом. При холтеровском мониторинге ЭКГ часто регистрируются различные нарушения ритма и проводимости сердца: синдром Вольфа – Паркинсона – Уайта, наджелудочковая тахикардия, синдром слабости синусового узла, желудочковая тахикардия [9, 10]. По данным литературы, при рабдомиомах сердца часто описываются аномалии ЭКГ. Указанные опухолевидные образования сердца могут изменять внутрисердечную электрическую проводимость, вызывая электрические феномены, которые могут выглядеть как псевдопреэкзитация желудочков, синдром Бругада или нарушения реполяризации, напоминающие инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST [3, 11]. Авторы считают, что описанные ЭКГ-паттерны обусловлены изолированными нарушениями деполяризации предсердий вследствие опухолевой гетерогенной активации эндокарда. Кажущаяся патологической реполяризации желудочков, вероятно, связана с наложением атриовентрикулярной электрической активности предсердий на желудочковую реполяризацию [3].

В одной из статей представлен клинический случай пациента, при котором описан ЭКГ-паттерн нарушения реполяризации куполообразным подъемом сегмента ST в отведениях V4, V5, V6, I, aVL и инверсией зубца T, который регрессировал по мере роста ребенка и проводимой терапии. В исследовании сообщается, что, учитывая частую спонтанную регрессию опухолей, в гемодинамически стабильных случаях достаточно тщательного наблюдения [4].

В нашем случае у ребенка на ЭКГ, наряду с нарушением реполяризации, регистрировались ЭКГ-признаки инфаркта миокарда нижней стенки и заднебазальных отделов ЛЖ с последующей нормализацией параметров ЭКГ (см. рис. 1, 4), что, вероятно, связано с уменьшением размеров рабдомиом. Изменения на ЭКГ при больших рабдомиомах связаны с нарушением внутрисердечной проводимости,

которые вызывают электрический феномен, напоминающий инфаркт миокарда, и имеют обратимый характер, что подтверждено данными литературы [3, 4, 11, 12].

Симптоматика опухолей может сильно варьировать от отсутствия каких-либо симптомов до признаков сердечной и дыхательной недостаточности, свидетельствующих о необходимости хирургического вмешательства. Диагностика опухолей сердца основывается почти исключительно на неинвазивных методах визуализации [8].

Большинство пациентов с опухолями сердца не нуждаются в лечении. J. Kwiatkowska и соавт. провели ретроспективный анализ 30 детей с опухолями сердца. Кардиологическая оценка включала изучение медицинских карт и анамнеза пациентов, объективное обследование, анализы ЭхоКГ, стандартной ЭКГ в 12 отведениях и СМЭКГ на момент установления диагноза и с интервалом 6–12 мес. в период диспансерного наблюдения в поликлинике. Согласно результатам анализа, большинство детей не нуждались в операции на сердце, хирургическое иссечение опухоли потребовалось только в 3 случаях. У 22 детей из 30 диагностирована рабдомиома, у 16 из этих пациентов в отдаленном периоде подтвержден туберозный склероз [13].

Ряд авторов продемонстрировали, что у пациентов с рабдомиомами и туберозным склерозом с патогенными мутациями в гене *TSC-2* заболевание протекает в тяжелой форме, требующей неотложного вмешательства [14]. У нашего пациента выявлена патогенная мутация в данном гене, однако клиническая симптоматика туберозного склероза отсутствует. В настоящее время ребенок ежемесячно осматривается неврологом. Тем не менее, мы считаем, что ребенку необходимо расширенное обследование в профильном центре.

Заключение

Рабдомиомы сердца часто сопряжены с серьезным генетическим заболеванием – туберозным склерозом. Это обуславливает необходимость комплексного мультидисциплинарного подхода к таким пациентам. На этапе обследования в кардиологическом стационаре ключевой является оценка клинической значимости рабдомиом, которая может быть связана с обструкцией путей оттока и притока желудочков, наличием нарушений ритма сердца и ишемии миокарда вследствие сдавления ветвей коронарных артерий опухолями. Инфарктоподобные изменения на ЭКГ у данной категории пациентов необходимо дифференцировать с истинным нарушением коронарного кровотока, учитывая возможности локализации опухоли. При постановке диагноза рабдомиомы сердца пациент должен быть направлен на генетическое консультирование в специализированный стационар для подтверждения диагноза «туберозный склероз», после чего при необходимости ему может быть назначена терапия.

Данные литературы свидетельствуют о регрессе рабдомиом в значительном количестве случаев, что является основанием для выбора тактики тщательного динамического наблюдения неограниченное количество времени при отсутствии нарушений сердечной гемодинамики.

Литература / References

1. Burke A., Virmani R. Pediatric heart tumours. *Cardiovasc. Pathol.* 2008;17:193–198. DOI: 10.1016/j.carpath.2007.08.008.
2. Shi L., Wu L., Fang H., Han B., Yang J., Ma X. et al. Identification

and clinical course of 166 pediatric cardiac tumors. *Eur. J. Pediatr.* 2017;176(2):253–260. DOI: 10.1007/s00431-016-2833-4.

3. Paech C., Gebauer R.A. ECG phenomena: pseudopreexcitation and repolarization disturbances resembling ST-elevation myocardial infarction caused by an intraatrial rhabdomyoma in a newborn. *Congenit. Heart Dis.* 2014;9(2):E66–E69. DOI: 10.1111/chd.12085.

4. Iezzi F., Quarti A., Capestro A., Surace F.C., Pozzi M. Evolution of a rare ECG pattern in an aggressive case of neonatal tuberous sclerosis complex. *Int. J. Surg. Case Rep.* 2018;44:197–201. DOI: 10.1016/j.ijscr.2018.02.030.
5. Al Kindi H.N., Ibrahim A.M., Roshdy M., Abdelghany B.S., Yehia D., Masoud A.N. et al. Clinical, cellular, and molecular characterisation of cardiac rhabdomyoma in tuberous sclerosis. *Cardiol. Young.* 2021;31(8):1297–1305. DOI: 10.1017/S1047951121000172.
6. Sugalska M., Tomik A., Jóźwiak S., Werner B. Treatment of cardiac rhabdomyomas with mTOR inhibitors in children with tuberous sclerosis complex – A systematic review. *Int. J. Environ. Res. Public Health.* 2021;18(9):4907. DOI: 10.3390/ijerph18094907.
7. Uzun O., Wilson D.G., Vujanic G.M., Parsons J.M., De Giovanni J.V. Cardiac tumours in children. *Orphanet J. Rare Dis.* 2007;2:11. DOI: 10.1186/1750-1172-2-11.
8. Hinton R.B., Prakash A., Romp R.L., Krueger D.A., Knilans T.K. International Tuberous Sclerosis Consensus Group. Cardiovascular manifestations of tuberous sclerosis complex and summary of the revised diagnostic criteria and surveillance and management recommendations from the International Tuberous Sclerosis Consensus Group. *J. Am. Heart Assoc.* 2014;3(6):e001493. DOI: 10.1161/JAHA.114.001493.
9. Бокерия Л.А., Бокерия О.Л., Рубцов П.П., Ахобеков А.А., Алехина М.А. Опыт лечения рабдомиом сердца в сочетании с нарушениями ритма у детей. *Анналы аритмологии.* 2014;11(4):204–212. [Bockeria L.A., Bockeria O.L., Rubtsov P.P., Akhobekov A.A., Alekhina M.A. Treatment experience of cardiac rhabdomyomas in combination with rhythm disturbances in children. *Annaly aritmologii.* 2014;11(4):204–212. (In Russ.)]. DOI: 10.15275/annaritmol.2014.4.3.
10. Kathare P.A., Muthuswamy K.S., Sadasivan J., Calumbar N., Koneti N.R. Incessant ventricular tachycardia due to multiple cardiac rhabdomyomas in an infant with Tuberous Sclerosis. *Indian Heart J.* 2013;65(1):111–113. DOI: 10.1016/j.ihj.2012.12.003.
11. Rochelson E., Sharma M., Clark B.C. Massive ST-segment elevations in a newborn with tuberous sclerosis and ventricular rhabdomyomas. *Heart Rhythm Case Rep.* 2020;6(2):60–62. DOI: 10.1016/j.hrcr.2019.10.015.
12. Aslan E., Sap F., Sert A., Odabas D. Tuberous sclerosis and cardiac tumors: new electrocardiographic finding in an infant. *Tex. Heart Inst. J.* 2014;41(5):530–532. DOI: 10.14503/THIJ-13-3571.
13. Kwiatkowska J., Waldoch A., Meyer-Szary J., Potaż P., Grzybiak M. Cardiac tumors in children: A 20-year review of clinical presentation, diagnostics and treatment. *Adv. Clin. Exp. Med.* 2017;26(2):319–326. DOI: 10.17219/acem/62121.
14. Al Kindi H.N., Ibrahim A.M., Roshdy M., Abdelghany B.S., Yehia D., Masoud A.N., et al. Clinical, cellular, and molecular characterisation of cardiac rhabdomyoma in tuberous sclerosis. *Cardiol. Young.* 2021;31(8):1297–1305. DOI: 10.1017/S1047951121000172.

Информация о вкладе авторов

Джаффарова О.Ю., Плотникова И.В. – разработка концепции и дизайна рукописи, вклад в доработку исходного варианта рукописи, окончательное утверждение для публикации.

Соколов А.А. – выполнение эхокардиографического исследования, написание фрагмента рукописи.

Перевозникова Ю.Е. – анализ литературы, написание фрагмента рукописи.

Свинцова Л.И. – написание фрагмента рукописи, корректировка текста статьи.

Information on author contributions

Dzhaffarova O.Yu., Plotnikova I.V. – development of article concept and design, contribution to the final version of the article, and approval of final text for publication.

Sokolov A.A. – echocardiography performance, writing of a manuscript fragment.

Perevznikova Yu.E. – literature analysis and writing of a manuscript fragment.

Svintsova L.I. – writing of a manuscript fragment, editing the text.

Сведения об авторах

Джаффарова Ольга Юрьевна, канд. мед. наук, старший научный сотрудник, отделение детской кардиологии, Научно-исследовательский институт кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук. ORCID 0000-0002-3947-4903.

E-mail: oyd@cardio-tomsk.ru.

Перевозникова Юлия Евгеньевна, младший научный сотрудник, отделение детской кардиологии, Научно-исследовательский институт кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук. ORCID 0000-0002-5352-1323.

E-mail: muser-yuliana@yandex.ru.

Соколов Александр Анатольевич, д-р мед. наук, профессор, заведующий лабораторией ультразвуковых и функциональных методов исследования, Научно-исследовательский институт кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук. ORCID 0000-0003-0513-9012.

E-mail: asa@cardio-tomsk.ru.

Плотникова Ирина Владимировна, д-р мед. наук, заведующий отделением детской кардиологии, Научно-исследовательский институт кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук. ORCID 0000-0003-4823-4378.

E-mail: ivp@cardio-tomsk.ru.

Свинцова Лилия Ивановна, д-р мед. наук, ведущий научный сотрудник, отделение детской кардиологии, Научно-исследовательский институт кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук. ORCID 0000-0002-2056-4060.

E-mail: lis@cardio-tomsk.ru.

 **Джаффарова Ольга Юрьевна**, e-mail: oyd@cardio-tomsk.ru.

Olga Yu. Dzhaffarova, Cand. Sci. (Med.), Senior Research Scientist, Pediatric Cardiology Department, Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences, Tomsk, Russia. ORCID 0000-0002-3947-4903.

E-mail: oyd@cardio-tomsk.ru.

Yuliana E. Perevznikova, Junior Research Scientist, Pediatric Cardiology Department, Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences, Tomsk, Russia. ORCID 0000-0002-5352-1323.

E-mail: muser-yuliana@yandex.ru.

Alexander A. Sokolov, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Pediatric Cardiology Department, Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences, Tomsk, Russia. ORCID 0000-0003-0513-9012.

E-mail: asa@cardio-tomsk.ru.

Irina V. Plotnikova, Dr. Sci. (Med.), Head of the Pediatric Cardiology Department, Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences, Tomsk, Russia. ORCID 0000-0003-4823-4378.

E-mail: ivp@cardio-tomsk.ru.

Liliya I. Svintsova, Dr. Sci. (Med.), Leading Research Scientist, Pediatric Cardiology Department, Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences, Tomsk, Russia. ORCID 0000-0002-2056-4060.

E-mail: lis@cardio-tomsk.ru.

 **Olga Yu. Dzhaffarova**, e-mail: oyd@cardio-tomsk.ru.

Received March 15, 2023

Поступила 15.03.2023

<https://doi.org/10.29001/2073-8552-2023-38-2-264-274>
УДК 616.127-005.8-036.11-06-036.886

Острый инфаркт миокарда, осложненный внезапной внегоспитальной сердечной смертью: клинический случай

В.А. Маланин¹, И.И. Шевченко^{2, 3}, Н.М. Иванов², В.В. Веселова²,
А.В. Цурикова²

¹ Бюджетное учреждение здравоохранения Воронежской области «Новоусманская районная больница», 396310, Российская Федерация, Воронежская обл., Новоусманский р-н, с. Новая Усмань, ул. Ленина, 303 А

² Воронежская городская клиническая больница скорой медицинской помощи № 10, 394021, Российская Федерация, Воронеж, ул. Минская, 43

³ Воронежский государственный медицинский университет имени Н.Н. Бурденко Министерства здравоохранения Российской Федерации, 394036, Российская Федерация, Воронеж, ул. Студенческая, 10

Аннотация

Обоснование. Одним из серьезных осложнений острого инфаркта миокарда (ОИМ) является внегоспитальная сердечная смерть, которая связана с электрической нестабильностью миокарда, желудочковыми нарушениями ритма. Развитие осложнения в присутствии бригады скорой медицинской помощи (СМП) требует немедленного проведения реанимационных мероприятий, включающих базовые реанимационные мероприятия и проведение дефибрилляции.

Цель и масштаб исследования. Представлен клинический случай пациентки с ОИМ с подъемом сегмента ST, осложненным рецидивирующей фибрилляцией желудочков, госпитализированной в больницу СМП с возможностью выполнения инвазивных вмешательств.

Материал и методы исследования. Проведен анализ анамнестических, электрокардиографических (ЭКГ) данных пациентки, результатов коронароангиографии (КАГ) и стентирования коронарной артерии, эхокардиографического (ЭхоКГ) исследования, холтеровского мониторирования, лабораторных исследований.

Результаты. Пациентка П., 81 год, доставлена в больницу СМП через 2 ч 15 мин от начала клиники. На догоспитальном этапе рецидивирующая фибрилляция желудочков, купированная повторными тремя дефибрилляциями. Не контактна, дважды приступы двигательного возбуждения. Консилиумом принято решение о немедленном проведении КАГ с возможным стентированием коронарных артерий. Бедренным доступом справа через 30 мин от госпитализации выполнена КАГ, выявлена полная окклюзия передней межжелудочковой артерии (ПМЖА). Выполнена проводниковая реканализация и стентирование ПМЖА с использованием стента с лекарственным покрытием. В палате интенсивной терапии продолжено капельное введение дофамина, неинвазивная вентиляция легких, введение гепарина, назначена двойная антитромбоцитарная терапия, аторвастатин, амиодарон. С 4-х сут к терапии добавлен бета-блокатор. Проводилась физическая и психологическая реабилитация. Выписана на 15-е сут в удовлетворительном состоянии.

Заключение. Внегоспитальная сердечная смерть требует неотложных реанимационных мероприятий (в ряду которых особое место занимает дефибрилляция), а также немедленной госпитализации в кардиологический центр, имеющий возможность осуществления инвазивных вмешательств. Важное значение в лечении пациентов имеет ранняя реабилитация.

Ключевые слова:	острый инфаркт миокарда, внезапная сердечная смерть, коронароангиография, стентирование, ранняя реабилитация
Конфликт интересов:	авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
Прозрачность финансовой деятельности:	никто из авторов не имеет финансовой заинтересованности в представленных материалах или методах.
Соответствие принципам этики:	пациентка, представленная в описании данного клинического случая, предоставила информированное согласие на проведение диагностических и лечебных мероприятий.

Для цитирования:

Маланин В.А., Шевченко И.И., Иванов Н.М., Веселова В.В., Цурикова А.В. Острый инфаркт миокарда, осложненный внезапной внегоспитальной сердечной смертью: клинический случай. *Сибирский журнал клинической и экспериментальной медицины*. 2023;38(2):264–274. <https://doi.org/10.29001/2073-8552-2023-38-2-264-274>.

Acute myocardial infarction complicated by sudden out-of-hospital cardiac arrest: a clinical case

Vyacheslav A. Malanin¹, Ivan I. Shevchenko^{2, 3}, Nikolay M. Ivanov²,
Valeriya V. Veselova², Alena V. Tsurikova²

¹ Novousmanskaya District Hospital of the Voronezh region, Budgetary healthcare institution of the Voronezh region "Novousmanskaya district hospital"
303 A, Lenina str., Novaya Usman village, 396310, Novousmanskaya District, Voronezh region, Russian Federation

² Voronezh City Clinical Hospital of Emergency Medical Care No. 10,
43, Minskaya str., Voronezh, 394021, Russian Federation

³ Voronezh State Medical University named after N.N. Burdenko of the Ministry of Health of the Russian Federation,
10, Studencheskaya str., Voronezh, 394036, Russian Federation

Abstract

Justification. One of the serious complications of acute myocardial infarction (AMI) is out-of-hospital cardiac arrest, which is associated with electrical instability of the myocardium, ventricular arrhythmias. The development of a complication in the presence of an emergency medical team requires immediate resuscitation measures, including basic resuscitation measures and defibrillation.

Aim: To present a clinical case of a patient with AMI with ST segment elevation complicated by recurrent ventricular fibrillation, hospitalized in an emergency hospital with the possibility of performing invasive interventions.

Methodology and methods of research. The analysis of anamnesis, electrocardiographic data of the patient, the results of coronary angiography and stenting of the coronary artery, echocardiography examination, Holter monitoring, laboratory studies was carried out.

Results. Patient P., female, 81 years old, was taken to the emergency hospital 2 hours and 15 minutes after the start of the clinic. At the prehospital stage, recurrent ventricular fibrillation, stopped by repeated three defibrillations. Non-contact, twice bouts of motor arousal. The council decided to conduct coronary angiography with possible stenting of the coronary arteries immediately. It was performed by femoral access on the right in 30 minutes after hospitalization. Complete occlusion of the anterior interventricular artery was revealed. Conductor recanalization and stenting of permanent residence was performed using a drug-coated stent. In the intensive care unit, drip administration of dopamine, noninvasive ventilation of the lungs, heparin administration were continued; double antiplatelet therapy, atorvastatin, amiodarone were prescribed. Since the fourth day, a beta-blocker has been added to therapy. Physical and psychological rehabilitation was carried out. She was discharged on the 15th day in a satisfactory condition.

Conclusion. Out-of-hospital cardiac death requires urgent resuscitation measures, among which defibrillation occupies a special place, as well as immediate hospitalization to a cardiology center with the possibility of performing invasive interventions. Early rehabilitation plays an important role in the treatment of patients.

Keywords:

acute myocardial infarction, sudden cardiac death, coronary angiography, stenting, early rehabilitation.

Conflict of interest:

the authors do not declare a conflict of interest.

Financial disclosure:

no author has a financial or property interest in any material or method mentioned.

Adherence to ethical standards:

the patient presented in the description of this clinical case gave informed consent for diagnostic and therapeutic measures.

For citation:

Malanin V.A., Shevchenko I.I., Ivanov N.M., Veselova V.V., Tsurikova A.V. Acute myocardial infarction complicated by sudden out-of-hospital cardiac arrest: a clinical case. *The Siberian Journal of Clinical and Experimental Medicine*. 2023;38(2):264–274. <https://doi.org/10.29001/2073-8552-2023-38-2-264-274>.

Актуальность

Острый инфаркт миокарда (ОИМ) остается актуальной проблемой неотложной кардиологии, что связано, с одной стороны, с необходимостью принимать решения в условиях выраженного временного дефицита, с другой, – с возможным развитием осложнений, которые значительно утяжеляют состояние и во многом определяют прогноз конкретного пациента [1, 2].

Одним из серьезных осложнений ОИМ является внегоспитальная сердечная смерть, которая развивается в остром периоде и связана, по мнению исследователей, с электрической нестабильностью миокарда, приводящей чаще всего к желудочковым нарушениям ритма. Именно подобное течение ОИМ отличается очень высокой летальностью на догоспитальном этапе, протекая зачастую без свидетелей [3].

Развитие осложнения в присутствии бригады скорой медицинской помощи (СМП) требует немедленного проведения реанимационных мероприятий, включающих не только базовые реанимационные мероприятия, но и проведение при необходимости дефибрилляции [4]. В случае эффективных реанимационных мероприятий современные рекомендации считают предпочтительным вариантом немедленную доставку пациента в кардиологический центр, имеющий возможность проведения чрескожных коронарных вмешательств (ЧКВ) [5]. Представляется актуальным разбор клинического случая пациентки с ОИМ с подъемом сегмента ST, осложненным фибрилляцией желудочков, клинической смертью, эффективными реанимационными мероприятиями, госпитализированной в больницу СМП с возможностью выполнения инвазивных вмешательств.

Материал и методы

При подготовке статьи был использован анамнестический метод, данные объективного обследования, включавшие измерение артериального давления (АД), аускультацию сердца и легких с оценкой частоты сердечных сокращений и частоты дыхательных движений. Электрокардиографическое (ЭКГ) исследование было записано с использованием 12-канального электрокардиографа с автоматической интерпретацией и функцией телеметрического контроля КФС-01.001 «Кардиометр-МТ». Восстановление сердечного ритма проводилось при помощи дефибриллятора ДКИ-Н-11. Неинвазивная вентиляция легких

осуществлялась аппаратом Philips Respironics Trilogy в режиме CPAP с давлением в дыхательных путях 10 см вод. ст. с помощью лицевой маски. Коронароангиография (КАГ) и стентирование коронарной артерии выполнено в экстренном порядке в отделении рентгеноперационных методов диагностики и лечения, оснащенном ангиографом Phillips Asurion 7M20. Эхокардиографическое (ЭхоКГ) исследование выполнено аппаратами VIVID iq в палате интенсивной терапии и Logic E – в отделении функциональной диагностики. Лабораторные исследования включали общий и биохимический анализ крови, оценку кислотно-щелочного состояния в динамике. Холтеровское мониторирование выполнено на системе «Кардиотехника» в течение 24 ч. При проведении физической реабилитации использовались ступени активности от Ia (строгий постельный режим) до IIIa (палатный режим с самообслуживанием) в зависимости от сроков давности инфаркта и состояния пациентки. При проведении психологической реабилитации применялось несколько методик: тест Mini-Sog для оценки кратковременной памяти и конструктивного праксиса, шкала нарушения сна, тест умственных способностей Ходкинсона для оценки ориентированности во времени, месте и собственной личности, памяти и общего уровня знаний, а также оценки внимания испытуемого. Для оценки вероятности развития тревоги и депрессии использовалась госпитальная шкала тревоги и депрессии (The Hospital Anxiety and Depression Scale, HADS).

Результаты и обсуждение

Пациентка П., 81 год, доставлена в приемное отделение больницы СМП по скорой помощи в 01 ч 55 мин с направительным диагнозом «Ишемическая болезнь сердца, острый инфаркт миокарда с подъемом ST, кардиогенный шок, фибрилляция желудочков, состояние после дефибрилляции». Со слов врача СМП, вызов принят в 00 ч 25 мин, бригада прибыла в 00 ч 35 мин, повод к вызову – «плохо с сердцем, задыхается». Ухудшение состояния накануне с 23 ч 45 мин, когда появились выраженные жгучие, давящие загрудинные боли с иррадиацией в левую руку и межлопаточную область. Скорую помощь вызвала соседка пациентки. При осмотре врачом СМП состояние тяжелое, кожные покровы влажные, бледные. Тоны сердца глухие, аритмичные. АД – 90/60 мм рт. ст., записана ЭКГ (рис. 1).

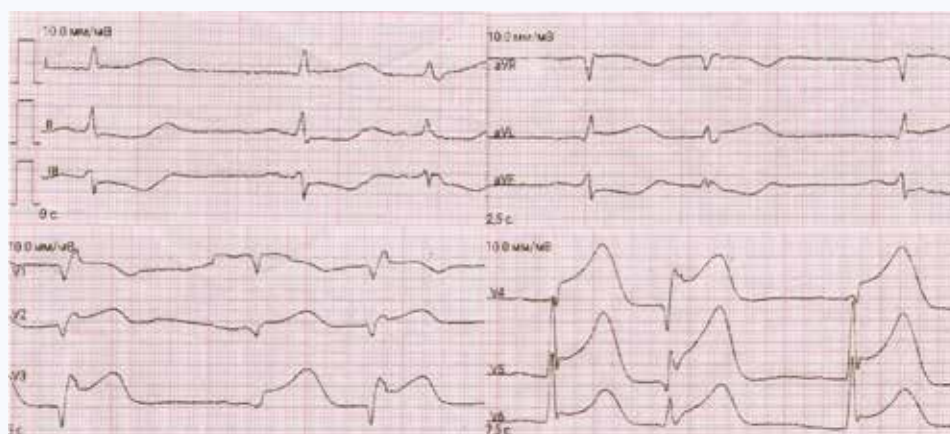


Рис. 1. Электрокардиограмма пациентки П.: синусовый ритм, частота сердечных сокращений – 75 уд/мин, наджелудочковая экстрасистолия, элевация сегмента ST в aVL, V1–V6, депрессия ST во II, III, aVF
Fig. 1. Electrocardiogram of patient P.: sinus rhythm, heart rate 75 beats per minute, supraventricular extrasystole, elevation of ST segment in aVL, V1–V6, depression ST in II, III, aVF

Пациентке установлен периферический катетер, с целью купирования болевого синдрома введен дробно раствор морфина гидрохлорида в дозе 1% – 1 мл в/в, затем нефракционированный гепарин 0,8 мл (4000 ЕД), дана двойная антитромбоцитарная терапия, включающая аспирин 250 мг, клопидогрель 75 мг. Пациентке предложена немедленная госпитализация в больницу СМП, имеющую возможность проведения ЧКВ. При переключении для транспортировки у пациентки внезапно возникло хриплое дыхание с последующим транзиторным патологическим сгибанием мышц верхних и нижних конечностей, затем остановка дыхательной и сердечной деятельности; пульс, АД не определялись, зрачки на свет не реагировали.

Констатирована клиническая смерть, начаты реанимационные мероприятия, закрытый массаж сердца в соотношении с дыханием 30 : 2, с частотой 100 компрессий в минуту, искусственная вентиляция легких мешком Амбу, введен раствор адреналина 0,1% – 1 мл в/в струйно. На экране дефибриллятора после наложения элект-

родов визуализировалась фибрилляция желудочков. После первого разряда дефибриллятора с энергией 200 Дж фибрилляция желудочков продолжалась (рис. 2а), вновь выполнена серия закрытого массажа сердца и искусственного дыхания, затем был произведен второй разряд с энергией 250 Дж, который также оказался неэффективным. Продолжен закрытый массаж сердца, введен амиодарон 300 мг в/в струйно. Только после третьего разряда дефибриллятора с энергией 250 Дж восстановлен устойчивый сердечный ритм (рис. 2б).

После эффективных реанимационных мероприятий пациентке начато в/в капельное введение дофамина 4% – 5 мл, растворенного в 200 мл 0,9% физиологического раствора со скоростью 20 капель в минуту, через 5 мин – со скоростью 15 капель в минуту. Кроме этого, к лечению добавлено в/в капельное введение амиодарона 300 мг на 200 мл 5% раствора глюкозы, ингаляция кислорода. Во время транспортировки пациентка была неконтактна, некротична, неадекватна, дважды возникали приступы двигательного возбуждения.

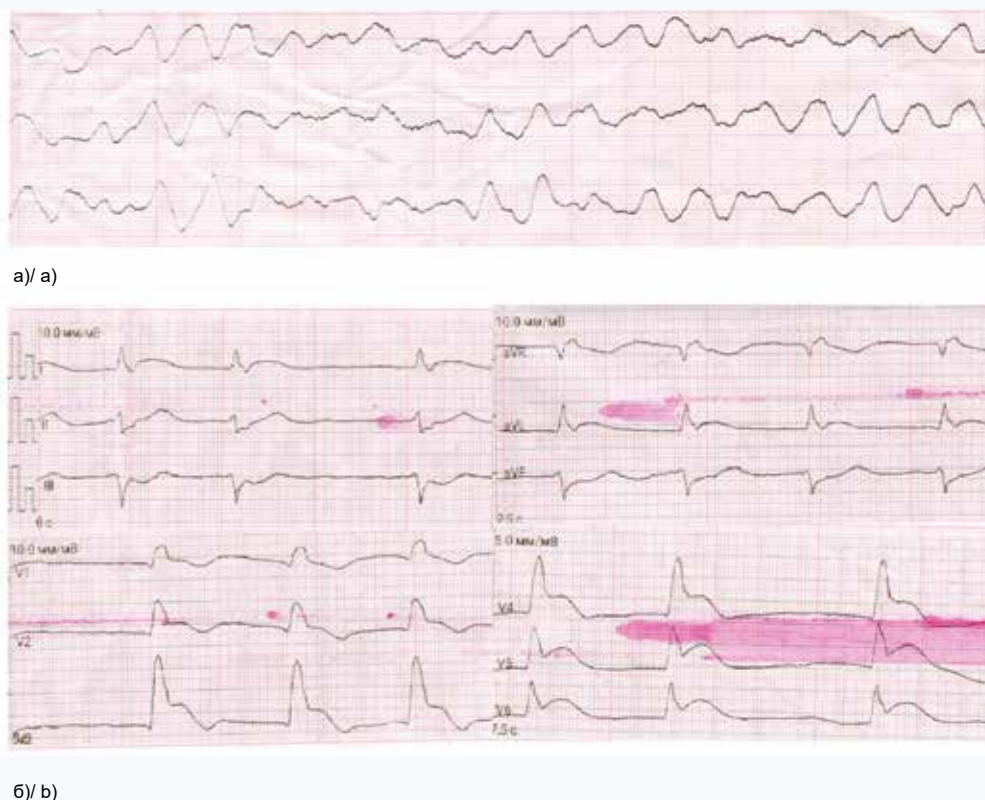


Рис. 2. Электрокардиограмма пациентки П. во время и после реанимационных мероприятий: а) фрагмент крупноволновой фибрилляции желудочков, б) фибрилляция предсердий, частота сердечных сокращений – 108 уд/мин, элевация сегмента ST в aVL, V1-V6, депрессия ST во II, III, aVF, остро возникшая блокада правой ножки пучка Гиса
Fig. 2. Electrocardiogram of patient P. during and after resuscitation: a) fragment of large-wave ventricular fibrillation, b) atrial fibrillation, heart rate 75 beats per minute, elevation of the ST segment in aVL, V1-V6, depression ST in II, III, aVF, acute right bundle branch block

В противошоковой палате в приемном отделении в 02 ч 00 мин осмотрена совместно дежурными врачами: кардиореаниматологом, врачом эндоваскулярных методов диагностики и лечения, анестезиологом-реаниматологом, невропатологом. Больная жалоб активно не предъявляет, некротична, неадекватна, дезориентирована во времени и пространстве. За время осмотра – дважды двигательное возбуждение с гипертонусом и сгибани-

ем конечностей. Дежурным невропатологом состояние расценено как острая постреанимационная энцефалопатия. Кожные покровы чистые, бледные. Тоны сердца глухие, аритмичные, АД – 65/40 мм рт. ст. на фоне инфузии дофамина, сатурация крови (SaO_2) – 88%.

Консилиумом в составе дежурного кардиореаниматолога, дежурного врача эндоваскулярных методов диагностики и лечения, дежурного анестезиолога-реани-

матолога, дежурного невропатолога принято решение о немедленном проведении КАГ с возможным стентированием коронарных артерий, после чего в сопровождении дежурного кардиореаниматолога в 02 ч 30 мин доставлена в рентгеноперационную.

В операционной продолжено капельное в/в введение дофамина со скоростью 15 мкг/кг/мин, неинвазивная вентиляция легких в режиме СРАР (Continuous Positive Airway Pressure) с помощью лицевой маски с давлением в дыхательных путях 12 см вод. ст., а также ЭКГ-мониторинг и контроль АД. Под местной анестезией бедренным доступом справа в 02 ч 52 мин выполнена КАГ, на серии снимков выявлена полная окклюзия передней межжелудочковой артерии (ПМЖА) на фоне гемодинамически незначимого атеросклероза остальных ветвей левой коронарной артерии (ЛКА) и правой коронарной артерии (ПКА). Отмечалось замедление пассажа контраста по коронарным артериям на фоне низкого АД (рис. 3а). Выполнена проводниковая реканализация и стентирование

места окклюзии ПМЖА с использованием стента с лекарственным покрытием. В ПМЖА имплантирован стент «Biomatrix Flex», 2,75 × 18 мм. Конечный результат представлен на коронарограмме (рис. 3б).

В палату интенсивной терапии доставлена в 03 ч 25 мин в сопровождении дежурного кардиореаниматолога. Капельное введение дофамина продолжено со скоростью 15 мкг/кг/мин, продолжена неинвазивная вентиляция легких аппаратом Philips Respironics Trilogy в режиме СРАР с давлением в дыхательных путях 10 см вод. ст. с помощью лицевой маски. Сатурация поддерживалась на уровне 92%. Дополнительно назначено в/в капельное введение гепарина инфузوماتом со скоростью 1000 ЕД/ч, назначена двойная антитромбоцитарная терапия (ацекардол – 100 мг и клопидогрель – 75 мг), аторвастатин в дозе 40 мг. Кроме того, пациентка получала в течение трех первых суток амиодарон 600 мг в/в капельно и 600 мг в таблетированной форме, затем 600 мг в таблетированной форме с последующей отменой в палате реабилитации.



Рис. 3. а) ангиограмма левой коронарной артерии в правой каудальной проекции, окклюзия передней межжелудочковой артерии (стрелка); б) ангиограмма левой коронарной артерии после имплантации стента в передней межжелудочковой артерии, заполнение дистального русла хорошее и соответствует TIMI III (стрелки)
Fig. 3. a) angiogram of the left coronary artery in the right caudal projection, occlusion of the left anterior descending artery (arrow); b) angiogram of the left coronary artery after implantation of the stent into the left anterior descending artery, filling of the distal bed is good and corresponds to TIMI III (arrows)

Выполнена рентгенография легких: очаговых и инфильтративных изменений не выявлено, легочный рисунок деформирован за счет фиброза, корни не структурны, синусы свободны. Начато мониторирование ЭКГ, проведена оценка сатурации крови. Начиная с 4-х сут, после стабилизации состояния, к терапии добавлен бе-

та-блокатор бисопролол в дозе 2,5 мг и ингибитор АПФ лизиноприл в дозе 5 мг в сутки. Анализ крови при госпитализации в 02 ч 37 мин: гемоглобин – 121 г/л, эритроциты – $4,28 \times 10^{12}/л$, гематокрит 31%, лейкоциты – $29,7 \times 10^9/л$, тромбоциты – $187 \times 10^9/л$. Динамика клинических и биохимических анализов представлена в таблице 1.

Таблица 1. Динамика клинических и биохимических анализов

Table 1. Dynamics of clinical and biochemical analyses

Параметры Parameters	Референсные значения Reference values	Через 10 ч After 10 hours	Через 20 ч After 20 hours	48 ч 48 hours	7 дней 7 days	13 дней 13 days
Общий анализ крови General blood test						
Эритроциты, $\times 10^{12}/л$ RBC, $10^{12}/L$	3,5–5,5	4,07	4,15	3,89	3,9	4,1
Гемоглобин, г/л Hemoglobin, g/L	115–165	121	115	112	118	120

Окончание табл. 1
End of table 1

Параметры Parameters	Референсные значения Reference values	Через 10 ч After 10 hours	Через 20 ч After 20 hours	48 ч 48 hours	7 дней 7 days	13 дней 13 days
Гематокрит, % Hematocrit, %	35–55	32,9	30,3	31,7	31,3	32,4
Лейкоциты, × 10 ⁹ /л WBC, 10 ⁹ /L	3,5–10	19,1	15,1	14,4	7,4	7,6
Тромбоциты, × 10 ⁹ /л Platelets, 10 ⁹ /L	100–400	150	140	152	180	182
Биохимический анализ крови Biochemical blood analysis						
Глюкоза, ммоль/л Glucose, Mmol/L	3,3–5,5	16,8	15,2	6,4	7,3	6,4
АСТ, ЕД AST Aspartate Aminotransferase, units	5–40	86	243	75	26	18
АЛТ, ЕД Alanin Aminotransferase, units	5–40	51	86	47	22	20
Мочевина, Ммоль/л Urea, Mmol/L	2,7–7,3	8,4	11,1	7,8	3,8	4,6
Креатинин, мкмоль/л Creatinine, mcmol/L	44–97	94	127	91	68	86
МВ КФК, MB CPK, units	24	74	200	145	18	20
Тропонин I, нг/мл Troponin I, ng/ml	0,5	2,4	7,5	3,2	0,28	–
Калий, Ммоль/л Potassium, Mmol/L	3,5–5,0	4,2	4,0	3,4	4,3	4,1
Натрий, Ммоль/л Sodium, Mmol/L	135–150	136	138	140	138	136
Общий холестерин, Ммоль/л Total cholesterol, Mmol/L	3,3–5,5	–	5,3	4,8	4,9	4,8
Триглицериды, Ммоль/л Triglycerides, Mmol/L	1,0–2,29	–	0,81	0,9	1,0	0,8
ЛПНП, Ммоль/л LDLC, Mmol/L	0,9–2,5	–	2,71	2,58	2,52	2,48
ЛПВП, Ммоль/л HDLc, Mmol/L	0,9–3,0	–	1,64	1,4	1,52	1,44
ПТИ, % PI, %	90–105	62	70	78	88	92
АЧТВ, с APTT, sec	24–34	46	64	62	28	26
МНО, ед. INR, units	0,85–1,15	1,78	1,78	1,3	1,15	1,1
Кислотно-щелочное состояние Acid-base state						
pH, ед. pH, units	7,35–7,45	7,21	–	7,46	7,36	–
pCO ₂ , мм рт. ст. pCO ₂ , mm Hg	36–44	51,1	–	39,8	42	–
pO ₂ , мм рт. ст. pO ₂ , mm Hg	38–42	42	–	40	41	–
HCO ₃ , Ммоль/л HCO ₃ , Mmol/L	22–26	20,8	–	28,3	24	–
BE, ммоль/л BE, Mmol/L	–2...+2	–7,5	–	4,2	2	–
BE ecf., Ммоль/л BE ecf., Mmol/L	–2,3...+2,3	–7,2	–	4,4	2	–

Примечание: АСАТ – аспаратаминотрансфераза, АЛАТ – аланинаминотрансфераза, МВ КФК – МВ фракция креатинфосфокиназы, ЛПНП – липопротеиды низкой плотности, ЛПВП – липопротеиды высокой плотности, ПТИ – протромбиновый индекс, АЧТВ – активированное частичное тромбопластинное время, МНО – международное нормализованное отношение, pH – концентрация ионов водорода, pCO₂ – парциальное давление углекислого газа, pO₂ – парциальное давление кислорода, HCO₃ – бикарбонат, BE – дефицит или избыток буферных оснований, BE ecf. – рассчитанный дефицит или избыток буферных оснований.

Note: RBC – Red blood cells, RBC – Red blood cells, AST – Aspartate Aminotransferase, ALT – Alanin Aminotransferase, MB CPK – MB creatine phosphokinase fraction; LDLC – Low-density lipoproteins cholesterol; HDLC – High-density lipoproteins cholesterol, PI – Prothrombin index; APTT – Activated partial thromboplastin time; INR – International normalized ratio; pH – concentration of hydrogen ions; pCO₂ – partial pressure of carbon dioxide; pO₂ – partial pressure of oxygen, HCO₃ – bicarbonate, BE – base excess, BE ecf. – base excess, extracellular fluid.

В блоке интенсивной терапии выполнена ЭхоКГ: конечный диастолический объем (КДО) составил 68 см³, конечный систолический объем (КСО) – 35 см³, ударный объем (УО) – 33 см³, фракция выброса (ФВ) – 48%. Выявлен гипокинез апикальных, переднеперегородочных отделов левого желудочка как в М-режиме (рис. 4а), так и в В-режиме (рис. 4б).

Пациентка переведена из палаты интенсивной терапии в палату реабилитации на 5-е сут после стабили-

зации состояния, при этом доза дофамина постепенно снижалась до 10, затем до 5 мкг/кг/мин в течение трех суток. Систолическое АД (САД) стабилизировалось на цифрах 110–115 мм рт. ст., а диастолическое (ДАД) – на цифрах 75–80 мм рт. ст. Диурез восстановлен до уровня 50 мл/ч. В палате реабилитации продолжено введение гепарина п/к по 5000 ЕД каждые 6 ч с увеличением интервала введения до 8, затем 12 ч с последующей отменой.

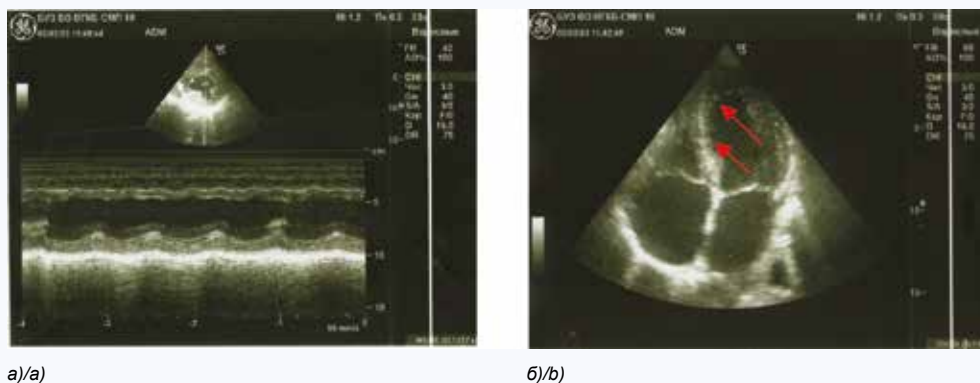


Рис. 4. Эхокардиография пациентки П.: а) М-режим, парастеральная позиция, длинная ось левого желудочка, гипокинез переднеперегородочных отделов левого желудочка (стрелки); б) апикальная четырехкамерная позиция, В-режим, гипокинез переднеперегородочных отделов левого желудочка (стрелки)

Fig. 4. Echocardiography of the patient P.: a) M-mode, parasternal long-axis-view, long axis of the left ventricle, hypokinesis of the anteroapical segments of the left ventricle (arrows); b) apical four-chamber position, B-mode, hypokinesis of the anteroapical segments of the left ventricle (arrows)

Холтеровское мониторирование выполнено в палате реабилитации в течение 22 ч 23 мин, при этом средняя частота сердечных сокращений составила 86 уд/мин днем, 93 уд/мин ночью. В течение мониторирования наблюдался синусовый ритм с частотой 89 уд/мин (от 74 до 112). Атриовентрикулярное проведение в норме. Зарегистрирована желудочковая эктопическая активность в виде одиночной, парной и групповой экстрасистол в среднем количестве 45 в час, эпизоды желудочкового мономорфного ускоренного ритма (3 эпизода), пароксизмы

желудочковой мономорфной тахикардии (3 эпизода) общей длительностью 23 с, пароксизм желудочковой полиморфной тахикардии длительностью 1 с (рис. 5а).

Желудочковые нарушения ритма соответствуют 5-му классу аритмий в градации по Ryan. Средний скорректированный интервал QT за сутки – 461 мс, зарегистрировано значительное удлинение скорректированного интервала QT от 450 до 501 мс в течение 13 ч 59 мин. ЭКГ при выписке с трактовкой изменений представлена на рисунке 5б.

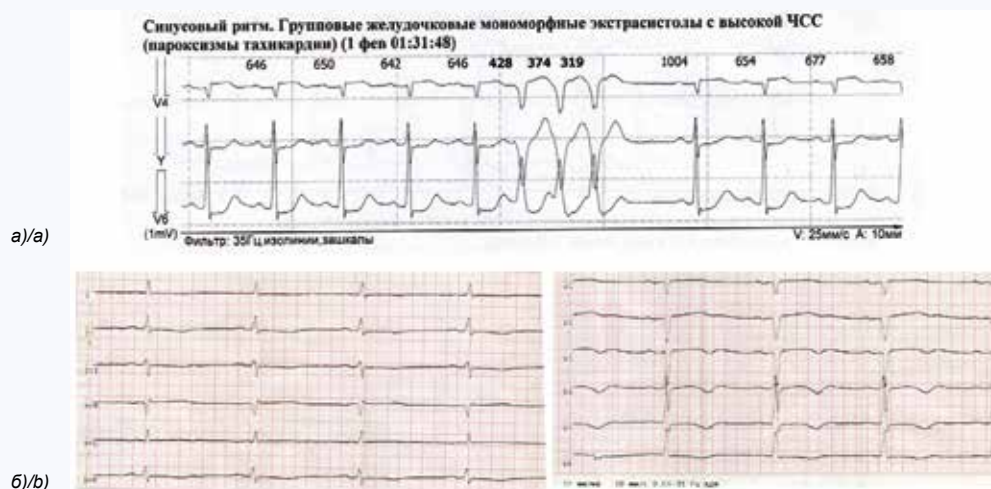


Рис. 5. а) Холтеровское мониторирование, частота сердечных сокращений – 110 уд/мин, желудочковая экстрасистолия; б) электрокардиограмма при выписке: синусовый ритм, зубец Т ± в отведении V3, зубец Т отрицательный в отведении I–III, aVF, V4–V6, в отведении V1–V3 форма комплекса QS, длительность интервала QT – 480 мс

Fig. 5. a) Holter monitoring, heart rate 75 beats per minute, ventricular extrasystole; b) ECG at discharge: sinus rhythm, T-wave ± in lead V3, negative T-wave in I–III, aVF, V4–V6, QS-pattern in V1–V3, the duration of the QT interval – 480 ms

Важное место в ведении пациентки занимала не только адекватная медикаментозная терапия, но и физическая и психологическая реабилитация, которые осуществлялись лечащим врачом кардиореаниматологом совместно с врачом-реабилитологом и клиническим психологом отделения ранней реабилитации. При проведении физической реабилитации использовались ступени

активности от Ia (строгий постельный режим) до IIIa (палатный режим с самообслуживанием) в зависимости от сроков давности инфаркта и состояния пациентки [6, 7]. САД и ДАД, частота дыхания и частота пульса, а также самочувствие пациентки являлись критерием адекватности проведения дыхательной гимнастики и физической реабилитации в целом (табл. 2).

Таблица 2. Динамика параметров пациентки П. во время физической реабилитации

Table 2. Dynamics of parameters of the patient P. during physical rehabilitation

Параметры Parameters		Дни в стационаре Days in the hospital									
		2	3	4	7	8	9	10	11	14	15
Срок ОИМ Term of AMI		3	4	5	8	9	10	11	12	15	16
Степень активности Activity stage		Ia	Ia	Ib	IIa	IIa	IIb	IIb	IIIa	IIIa	IIIa
Пульс Pulse	До before	64	63	77	78	80	80	76	72	74	78
	После after	62	70	81	82	84	86	80	76	78	82
ЧДД FRM	до before	20	19	18	17	16	16	17	16	16	16
	после after	21	20	19	18	17	18	18	17	17	17
САД SBP	До before	90	95	100	105	105	110	105	110	115	115
ДАД DBP		60	70	70	80	75	80	80	80	80	80
САД SBP	после after	90	90	95	100	105	110	105	110	115	115
ДАД DBP		60	70	70	80	80	80	80	80	80	80

Примечание: САД – систолическое артериальное давление, мм рт. ст., ДАД – диастолическое артериальное давление, мм рт. ст., ЧДД – частота дыхательных движений в минуту

Note: SBP – systolic blood pressure, mm Hg; DBP – diastolic blood pressure, mm Hg; FRM – frequency of respiratory movements per minute.

При проведении психологической реабилитации использовалось несколько методик: тест Mini-Cog для оценки кратковременной памяти (из трех слов) и конструктивного праксиса (задание на изображение часов), общее количество баллов от 0 до 5, при этом при наборе от 0 до 3 баллов вероятность тяжелых когнитивных нарушений высокая. Шкала нарушения сна с оценкой от 0 баллов – отсутствие диссомнии до 3 баллов и более, когда необходима консультация сомнолога.

Тест умственных способностей Ходкинсона оценивает ориентированность во времени, месте и собственной личности, память и общий уровень знаний, а также внимание испытуемого. Сумма 10 баллов за 10 вопросов является нормой. Для оценки вероятности развития тре-

воги и депрессии использовалась госпитальная шкала тревоги и депрессии (The Hospital Anxiety and Depression Scale, HADS), при этом оценка от 0 до 7 баллов – норма, 8–10 баллов – субклиническая депрессия / тревога и 11 баллов и более – клинически выраженная тревога / депрессия [7] (табл. 3).

По результатам предварительного тестирования выявлена антероградная амнезия. В течение первых двух дней пациентка постоянно задавала одни и те же вопросы, о чем практически сразу же забывала. Анализ данных таблицы показывает, что в психологическом плане первые несколько дней после восстановления сознания сопровождались выраженной тревогой и депрессией, а также снижением когнитивных функций.

Таблица 3. Психологическая реабилитация

Table 3. Psychological rehabilitation

Дни Days	Шкала сна Sleep scale	Тест Mini Cog Mini Cog Test	Тест Ходкинсона Hodkinson's Test	HADS	
				Тревога Anxiety	Депрессия Depression
1	–	–	–	–	–
2	1	1	2	10	7
4	1	3	3	10	6
8	1	4	7	5	3
11	0	5	10	1	0
14	0	5	10	1	0

Примечание: HADS – The Hospital Anxiety and Depression Scale – госпитальная шкала тревоги и депрессии.

Note: HADS – The Hospital Anxiety and Depression Scale.

Ежедневные беседы с пациенткой лечащего врача, реабилитолога и психолога были направлены на повышение адаптационных возможностей пациентки, формирование и усиление мотивации к лечению, коррекцию психоэмоционального состояния. Последовательная психологическая реабилитация позволила значительно улучшить ее психологическое состояние к моменту выписки из стационара.

Обсуждение

У пациентки П. развившийся ОИМ с подъемом сегмента ST осложнился рецидивирующей фибрилляцией желудочков на догоспитальном этапе. По современным данным, подобное осложнение встречается в 5–10% случаев [1, 2], что значительно осложняет прогноз, и госпитальная летальность достигает 37,7% [1]. Еще одной особенностью нашей пациентки является то, что она проживает в пригороде, в сельской местности, в 20 км от больницы СМП города и обслуживается скорой помощью местной районной больницы. Время приезда скорой помощи составило около 10 мин, что, несомненно, сыграло большую положительную роль. Данные современных источников подчеркивают, что в аналогичных случаях время приезда СМП может быть на 16,7 мин больше, чем в условиях города [6].

Важными аспектами оказания помощи больным ОИМ являются своевременное обращение за медицинской помощью и время до первого медицинского контакта. В нашем случае СМП сработала очень оперативно, чего не скажешь о пациентке, которая обратилась за медицинской помощью только через 40 мин от начала клиники. Позднее обращение пациентов за медицинской помощью является самостоятельной проблемой, повышает риск развития осложнений, ведет к ухудшению прогноза. Возможные пути решения – повышение осведомленности пациентов о клинике, симптомах ОИМ, мерах первой помощи, что будет способствовать своевременному обращению и улучшит качество ведения пациентов с ОИМ, прежде всего на догоспитальном этапе [7]. Нашей пациентке повезло, что пароксизм фибрилляции желудочков случился в присутствии бригады СМП, и ей сразу были проведены реанимационные мероприятия, включавшие не только базовые мероприятия, но и дефибрилляцию. Именно своевременное проведение реанимационных мероприятий и дефибрилляции является важным условием улучшения прогноза у данной категории пациентов [7, 8].

Возникшая острая постреанимационная энцефалопатия была обусловлена гипоксией головного мозга и благополучно разрешилась в течение суток. Уровень сознания при поступлении – кома, по шкале Глазго 6 баллов, через 6 ч – сопор (10 баллов), через 12 ч – оглушение (13 баллов), через 18 ч – ясное сознание [9, 10]. Важное место в ведении пациентки занимала не только адекватная медикаментозная терапия, но и физическая и психологическая реабилитация, которые осуществлялись лечащим врачом кардиореаниматологом совместно с врачом-реабилитологом и клиническим психологом отделения ранней реабилитации [11, 12].

При госпитализации уже в противошоковой палате активно обсуждался и решался вопрос о проведении КАГ. Современные клинические рекомендации однозначно рекомендуют после успешных реанимационных мероприятий в данной ситуации как можно более оперативное выполнение инвазивных коронарных вмешательств

[5, 13]. Время от начала клиники до открытия коронарной артерии у нашей пациентки составило 3 ч 15 мин.

Учитывая низкое АД, в операционной продолжено в/в капельное введение раствора дофамина в инотропной дозе 15 мкг/кг/мин. Послеоперационное лечение и наблюдение продолжено в блоке интенсивной терапии, учитывая нестабильность гемодинамики и необходимость контроля витальных функций. Болевой синдром не рецидивировал, но АД оставалось низким (65–70 мм рт. ст.), что потребовало продолжения введения раствора дофамина. К концу первых суток пребывания в блоке интенсивной терапии АД стабилизировалось на уровне 90/60 мм рт. ст., восстановился диурез на уровне 30 мл/ч.

В последующие двое суток доза дофамина уменьшена до почечной 3 мкг/кг/мин, затем отменена, так как диурез составил 50 мл/ч. Инотропная поддержка является важным компонентом в комплексной терапии кардиогенного шока, возникшего на фоне ОИМ и клинической смерти [14]. В течение 3 дней в блоке интенсивной терапии продолжалась неинвазивная вспомогательная вентиляция в режиме CPAP с давлением в дыхательных путях 10 см вод. ст., что связано с дыхательным ацидозом (pH 7,21) (см. табл. 1), при этом сатурация крови сохранялась на уровне 92–94%.

Метаболический ацидоз (BE – 7,2) не потребовал дополнительных мероприятий и разрешился по мере стабилизации гемодинамики. Транзиторный лейкоцитоз при госпитализации не мог быть объяснен возможной пневмонией, так как на рентгенограмме очаговых и инфильтративных изменений не выявлено. На наш взгляд, повышение уровня лейкоцитов связано с перенесенной клинической смертью и проведенными реанимационными мероприятиями.

На 5-е сут пациентка переведена в палату реабилитации. Выполнено холтеровское мониторирование, которое выявило значимые желудочковые нарушения ритма, которые соответствовали 5-му классу по Ryan [7]. Подобные нарушения ритма явились, на наш взгляд, следствием неблагоприятного течения ОИМ, осложнившегося электрической нестабильностью, рецидивирующей фибрилляцией желудочков и клинической смертью. При выполнении ЭхоКГ перед выпиской не выявлено существенной положительной динамики. Адаптивное ремоделирование миокарда привело к росту КДО до 92 см³ (+24 см³), КСО до 51 см³ (+6 см³), а также УО до 41 см³ (+8 см³), в то же время ФВ снизилась до 44% (–4%). Сохранился гипокинез апикальных, переднеперегородочных отделов и верхушки.

Выписана в удовлетворительном состоянии на 15-е сут, при выписке рекомендовано наблюдение у терапевта и кардиолога по месту жительства. Обязательным является прием двойной антиагрегантной терапии: ацекардола и клопидогреля, а также бета-адреноблокаторов, ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента, антагонистов минералокортикоидных рецепторов. Учитывая данные ЭхоКГ и холтеровского мониторирования, рекомендовано при стабильном состоянии выполнение контрольных исследований, а при ухудшении состояния обязательное ЭКГ-исследование, определение маркеров повреждения, при необходимости – повторная госпитализация.

Заключение

Внегоспитальная сердечная смерть требует проведения неотложных реанимационных мероприятий, в ряду которых особое место занимает дефибрилляция.

Пациентам с осложненным течением ОИМ на догоспитальном этапе необходима немедленная госпитализация в кардиологический центр, имеющий возможность осуществления инвазивных вмешательств. КАГ и возможное стентирование должны сопровождаться обязательным мониторингом гемодинамики. Патологическое ремоделирование, связанное с ОИМ, препятствует

быстрому восстановлению систолической функции миокарда. Важное место в госпитальном лечении пациентов занимает физическая и психологическая реабилитация. Диспансерное наблюдение у кардиолога и терапевта с обязательным регулярным ЭКГ-контролем, ЭхоКГ-исследованием является обязательным условием постгоспитальной реабилитации.

Литература / References

- Karam N., Bataille S., Marjion E., Tafflet M., Benamer H., Caussin C. et al. Incidence, mortality, and outcome-predictors of sudden cardiac arrest complicating myocardial infarction prior to hospital admission. *Circ. Cardiovasc. Interv.* 2019;12(1):e007081. DOI: 10.1161/CIRCINTERVENTIONS.118.007081.
- Kragholm K., Lu D., Chiswell K., Al-Khalidi H.R., Roettig M.L., Roe M. et al. Improvement in care and outcomes for emergency medical service-transported patients with ST-elevation myocardial infarction (STEMI) with and without prehospital cardiac arrest: A mission: Lifeline Stemi Accelerator Study. *J. Am. Heart Assoc.* 2017;6(10):e005717. DOI: 10.1161/JAHA.117.005717.
- Ashburn N.P., Snavely A.C., Angi R.M., Scheidler J.F., Crowe R.P., McGinnis H.D. et al. Prehospital time for patients with acute cardiac complaints: A rural health disparity. *Am. J. Emerg. Med.* 2022;52:64–68. DOI: 10.1016/j.ajem.2021.11.038.
- Sonoda T., Wada H., Ogita M., Takahashi D., Nishio R., Yasuda K. et al. Clinical features and predictors of outcome in patients with acute myocardial infarction complicated by out-of-hospital cardiac arrest. *BMC Cardiovasc. Disord.* 2022;22(1):185. DOI: 10.1186/s12872-022-02628-3.
- Рекомендации ЕОК по ведению пациентов с острым инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST, 2017. Ассоциация специалистов по острой сердечно-сосудистой помощи, Европейская ассоциация по превентивной кардиологии, Европейская ассоциация специалистов по методам визуализации сердечно-сосудистой системы, Европейская Ассоциация по чрескожным коронарным вмешательствам, Европейская Ассоциация по сердечному ритму, Ассоциация специалистов по сердечной недостаточности. Российский кардиологический журнал. 2018;23(5):103–158.
[2017 ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation. Acute Cardiovascular Care Association, ACCA; European Association of Preventive Cardiology, EAPC; European Association of Cardiovascular Imaging, EACVI; European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions, EAPCI; European Heart Rhythm Association, EHRA; Heart Failure Association, HFA. *Russ. J. Cardiol.* 2018;23(5):103–158. (In Russ.). DOI: 10.15829/1560-4071-2018-5-103-158.
- Stopyra J.P., Crowe R.P., Snavely A.C., Supples M.W., Page N., Smith Z. et al. Prehospital time disparities for rural patients with suspected STEMI. *Prehosp. Emerg. Care.* 2022;1–8. DOI: 10.1080/10903127.2022.2061660.
- Желудочковые нарушения ритма. Желудочковая тахикардия и внезапная смерть. Клинические рекомендации, 2020. Российское кардиологическое общество (РКО). При участии: Всероссийского научного общества специалистов по клинической электрофизиологии, аритмологии и кардиостимуляции (ВНОА); Всероссийской общественной организации «Ассоциация детских кардиологов России»; Общества холтеровского мониторирования и неинвазивной электрокардиологии. Российский кардиологический журнал. 2021;26(7):4600.
[Ventricular arrhythmias. Ventricular tachycardia and sudden death. Clinical Guidelines 2020. Russian Society of Cardiology. With the participation of: the All-Russian Scientific Society of Specialists in Clinical Electrophysiology, Arrhythmology and Pacing; the All-Russian Public Organization "Association of Pediatric Cardiologists of Russia"; the Society of Holter Monitoring and Non-invasive Electrocardiology. *Russ. J. Cardiol.* 2021;26(7):4600. (In Russ.). DOI: 10.15829/1560-4071-2021-4600.
- Sawyer K.N., Camp-Rogers T.R., Kotini-Shah P., Del Rios M., Gossip M.R., Moitra V.K. et al.; American Heart Association Emergency Cardiovascular Care Committee; Council on Cardiovascular and Stroke Nursing; Council on Genomic and Precision Medicine; Council on Quality of Care and Outcomes Research; and Stroke Council. Sudden cardiac arrest survivorship: A scientific statement from the American Heart Association. *Circulation.* 2020;141(12):e654–e685. DOI: 10.1161/CIR.0000000000000747.
- Заболотских И.Б., Проценко Д.Н., Лебединский К.М. Интенсивная терапия. Национальное руководство. Том 1. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2022:1152.
[Zabolotskikh I.B., Protsenko D.N., Lebedinsky K.M. Intensive care. National guideline. Vol. 1. M.: GEOTAR-Media; 2022:1152. (In Russ.).]
- Марино П.Л. Интенсивная терапия. Пер. с англ. под ред. А.И. Ярошецкого. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2022:1152.
[Marino P.L. Intensive therapy. Transl. with english in order A.I. Yaroshetsky. Moscow: GEOTAR-Media; 2022:1152. (In Russ.).]
- Аронов Д.М. Кардиореабилитация и вторичная профилактика. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2021:464.
[Aronov D.M. Cardiorehabilitation and secondary prevention. M.: GEOTAR-Media; 2021:464. (In Russ.).]
- Реабилитация в отделениях реанимации и интенсивной терапии (РеабИТ). Методические рекомендации Союза реабилитологов России и Федерации анестезиологии и реаниматологии. *Вестник интенсивной терапии им. А.И. Салтанова.* 2022;2:7–40.
[Rehabilitation in the intensive care unit (RehabICU). Clinical practice recommendations of the national Union of Physical and Rehabilitation Medicine specialists of Russia and of the national Federation of Anesthesiologists and Reanimatologists. *Bulletin of Intensive Care named after A.I. Saltanov.* 2022;2:7–40. (In Russ.). DOI: 10.21320/1818-474X-2022-2-7-40.
- Рекомендации ESC/EACTS по реваскуляризации миокарда, 2018. Рабочая группа по реваскуляризации миокарда Европейского общества кардиологов (ESC) и Европейской ассоциации кардио-торакальных хирургов (EACTS). Разработаны с участием Европейской ассоциации по чрескожным сердечно-сосудистым вмешательствам (EAPCI). *Российский кардиологический журнал.* 2019;24(8):151–226.
[2018 ESC/EACTS guidelines on myocardial revascularization. The Task Force on Myocardial Revascularization of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). Developed with the special contribution of the European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI). *Russ. J. Cardiol.* 2019;24(8):151–226. (In Russ.). DOI: 10.15829/1560-4071-2019-8-151-226.
- Григорьев Е.В., Баутин А.Е., Киров Д.Л., Шушкевич Д.Л., Корнелюк Р.А. Кардиогенный шок при остром коронарном синдроме: современное состояние проблемы диагностики и интенсивной терапии. *Вестник интенсивной терапии им. А.И. Салтанова.* 2020;2:73–85.
[Grigoriev E.V., Bautin A.E., Kirov D.L., Shushkevich D.L., Kornelyuk R.A. Cardiogenic shock in acute coronary syndrome: the current state of the problem of diagnosis and intensive care. *Bulletin of Intensive Care named after A.I. Saltanov.* 2020;2:73–85. (In Russ.). DOI: 10.21320/1818-474X-2020-2-73-85.

Благодарности

Авторы выражают благодарность врачам-кардиореаниматологам А.А. Шамыгину, Е.А. Стецуле, С.С. Матковскому, К.С. Ермаковой, врачу-кардиологу О.А. Андросовой, анестезиологу-реаниматологу Е.В. Коротких за помощь в подготовке материалов рукописи.

Информация о вкладе авторов

Маланин В.А., Шевченко И.И. предложили концепцию исследования и разработали его протокол.

Маланин В.А. предоставил данные догоспитального этапа пациентки.

Иванов Н.М., Веселова В.В. организовали сбор госпитальных данных и первичную оценку полученных результатов.

Шевченко И.И., Цурикова А.В. подготовили и проанализировали суммарные клинические данные пациентки за время пребывания в ПИТ и в палате реабилитации, а также подготовили предварительный вариант рукописи.

Все авторы участвовали в обсуждении рабочего варианта рукописи и вносили свои замечания и предложения. Все авторы дали окончательное согласие на подачу рукописи и согласились нести ответственность за все аспекты работы, ручаясь за их точность и безупречность.

Сведения об авторах

Маланин Вячеслав Александрович, врач скорой медицинской помощи, Новоусманская районная больница, с. Новая Усмань. ORCID 0001-0001-6053-7115.

E-mail: malaninva@gmail.com.

Шевченко Иван Иванович, д-р мед. наук, кардиореаниматолог палаты интенсивной терапии № 2, кардиологическое отделение, Воронежская городская клиническая больница скорой медицинской помощи № 10; доцент кафедры терапевтических дисциплин, Институт дополнительного профессионального образования, Воронежский государственный медицинский университет имени Н.Н. Бурденко Министерства здравоохранения Российской Федерации. [ORCID 0000-0003-1139-9603](https://orcid.org/0000-0003-1139-9603).

E-mail: qvi58@mail.ru.

Иванов Николай Михайлович, врач эндovasкулярных методов диагностики и лечения, Воронежская городская клиническая больница скорой медицинской помощи № 10. ORCID 0009-0004-1163-4970.

E-mail: egilldoc1983@gmail.com.

Веселова Валерия Васильевна, врач функциональной диагностики, Воронежская городская клиническая больница скорой медицинской помощи № 10. ORCID 0000-0002-5983-1189.

E-mail: alexvist6@gmail.com.

Цурикова Алена Владимировна, врач-психолог, отделение ранней реабилитации, Воронежская городская клиническая больница скорой медицинской помощи № 10. ORCID 0009-0004-5498-8189.

E-mail: alena.cyrikova@mail.ru.

 **Шевченко Иван Иванович**, e-mail: qvi58@mail.ru, тел. 8-903-854-97-10.

Поступила 05.04.2023

Information on author contributions

Malanin V.A. and Shevchenko I.I. proposed the concept of the study and developed its protocol.

Malanin V.A. provided the data of the prehospital stage of the patient.

Ivanov N.M. and Veselova V.V. organized the collection of hospital data and the initial evaluation of the results obtained.

Shevchenko I.I. and Tsurikova A.V. prepared and analyzed the total clinical data of the patient during her stay in the intensive care unit and in the rehabilitation ward, and also prepared a preliminary version of the manuscript.

All the authors participated in the discussion of the working version of the manuscript and made their comments and suggestions. All authors have given their final consent to the submission of the manuscript and have agreed to be responsible for all aspects of the work, vouching for their accuracy and faultlessness.

Information about the authors

Vyacheslav A. Malanin, Emergency Doctor, Novousmanskaya District Hospital of the Voronezh region, Budgetary healthcare institution of the Voronezh region "Novousmanskaya district hospital". ORCID 0001-0001-6053-7115.

E-mail: malaninva@gmail.com.

Ivan I. Shevchenko, Dr. Sci. (Med.), Cardiac Surgeon, Intensive Care, Cardiology Department, Voronezh City Clinical Hospital of Emergency Medical Care No. 10; Associate Professor of Therapeutic Disciplines, Voronezh State Medical University named after N.N. Burdenko of the Ministry of Health of Russia. ORCID 0000-0003-1139-9603.

E-mail: qvi58@mail.ru.

Nikolay M. Ivanov, Doctor of Endovascular Methods of Diagnosis and Treatment, Voronezh City Clinical Hospital of Emergency Medical Care No. 10. ORCID 0009-0004-1163-4970.

E-mail: egilldoc1983@gmail.com.

Valeriya V. Veselova, Functional Diagnostics Doctor, Voronezh City Clinical Hospital of Emergency Medical Care No. 10, ORCID 0000-0002-5983-1189.

E-mail: alexvist6@gmail.com.

Alena V. Tsurikova, Psychologist, Department of Early Rehabilitation, Voronezh City Clinical Hospital of Emergency Medical Care No. 10. ORCID 0009-0004-5498-8189.

E-mail: alena.cyrikova@mail.ru.

 **Ivan I. Shevchenko**, e-mail: qvi58@mail.ru.

Received April 5, 2023



<https://doi.org/10.29001/2073-8552-2023-38-2-275-280>
УДК 616.127-005.8-036.11:616.124.2-008.6

Сочетание острого инфаркта миокарда и синдрома Такоцубо

Е.В. Вышлов, В.Ю. Усов, М.А. Керчева, С.В. Демьянов

Научно-исследовательский институт кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук, 634012, Российская Федерация, Томск, ул. Киевская, 111а

Аннотация

Больная С., 79 лет, поступила в отделение неотложной кардиологии НИИ кардиологии Томского НИМЦ после эпизода потери сознания и зафиксированной пробежки полиморфной желудочковой тахикардии. При поступлении – подъем сегмента ST в отведениях I, aVL, V1-V5 до 6 мм, депрессия сегмента ST до 1 мм III, aVF. На экстренной инвазивной коронарной ангиографии – выраженное замедление коронарного кровотока без стенозирующего атеросклероза. Диагноз острого инфаркта миокарда (ОИМ) был поставлен на основании: 1. Закономерной динамики электрокардиографии (ЭКГ) в виде снижения сегмента ST и формирования глубоких отрицательных Т в грудных отведениях. 2. Преходящего повышения креатинфосфокиназы (КФК) до 439 Ед/л, КФК-МВ до 52 Ед/л и тропонина I до 5,8 нг/мл. 3. Включения парамагнетика в миокард субэндокардиально в области передней стенки с переходом на перегородку. Диагноз синдрома Такоцубо (СТ) был поставлен на основании быстрого и полного восстановления сократительной способности и геометрии левого желудочка (ЛЖ): на 2-е сут заболевания фракция выброса (ФВ) ЛЖ по данным ультразвукового исследования (УЗИ) сердца составила 21%, дискинез верхушки, акинез передней и переднебоковой стенок ЛЖ, а уже на 7-е сут заболевания зон гипокинеза не обнаружено. В статье обсуждаются данные литературы по частоте сочетания этих заболеваний и возможные патогенетические механизмы такого сочетания.

Ключевые слова:	инфаркт миокарда, синдром Такоцубо.
Конфликт интересов:	конфликт интересов не заявляется.
Прозрачность финансовой деятельности:	статья подготовлена в рамках выполнения государственного задания по поисковым научным исследованиям «Новые технологии диагностики и медикаментозного, регенеративного и инвазивного лечения болезней системы кровообращения».
Соответствие принципам этики:	работа выполнена согласно этическим стандартам, разработанным в соответствии с Хельсинкской декларацией Всемирной медицинской ассоциации «Этические принципы проведения научных медицинских исследований с участием человека» с поправками 2000 г. и «Правилами клинической практики в Российской Федерации», утвержденными Приказом Минздрава РФ от 19.06.2003 г. № 266.
Для цитирования:	Вышлов Е.В., Усов В.Ю., Керчева М.А., Демьянов С.В. Сочетание острого инфаркта миокарда и синдрома Такоцубо. <i>Сибирский журнал клинической и экспериментальной медицины</i> . 2023;38(2):275–280. https://doi.org/10.29001/2073-8552-2023-38-2-275-280 .

Combination of acute myocardial infarction and Takotsubo syndrome

Evgeny V. Vyshlov, Wladimir Yu. Ussov, Maria A. Kercheva, Sergey V. Demyanov

Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences, Tomsk, Russia, 111a, Kievskaya str., Tomsk, 634012, Russian Federation

Abstract

A 79-year-old woman was admitted to the emergency department of cardiology after transient loss of consciousness episode and a recorded ventricular tachycardia. The ST segment elevation in I, aVL, V1-V5 leads up to 6 mm and ST-segment

✉ Вышлов Евгений Викторович, e-mail: evv@cardio-tomsk.ru.

depression up to 1 mm in III, aVF were registered at admission. The emergency coronary angiography showed of slowed coronary blood flow without stenosing atherosclerosis. The diagnosis of acute myocardial infarction was based on: 1. The typical progression of ECG: ST elevation resolved and the T wave become inverted; 2. The transient increasing CK up to 439 U/l, CK-MB up to 52 U/l and troponin I up to 5.8 ng/ml; 3. The inclusion of paramagnetic in the myocardium in the anterior wall and septum of LV by the type of ischemic damage. The diagnosis of Takotsubo syndrome based on rapid and complete recovery of contractility and geometry of the left ventricle (LV). At the 2nd day LV ejection fraction was 21%; the dyskinesia, akinesia of the anterior and antero-lateral walls of the left ventricle were registered. At the 7th day the hypokinesia zones was not detected. The article discusses the literature data on the frequency of combination of these diseases and possible pathogenetic mechanisms of this combination.

Keywords:	myocardial infarction, Takotsubo syndrome.
Conflict of interest:	no conflict of interest is declared.
Financial disclosure:	the article was prepared within the framework of the state task on exploratory scientific research “New technologies for diagnostics and drug, regenerative and invasive treatment of diseases of the circulatory system”.
Adherence to ethical standards:	the work was carried out according to ethical standards developed in accordance with the Helsinki Declaration of the World Medical Association “Ethical principles of conducting scientific medical research with human participation” as amended in 2000 and “Rules of Clinical Practice in the Russian Federation” approved by Order of the Ministry of Health of the Russian Federation No. 266 dated 06/19/2003.
For citation:	Vyshlov E.V., Ussov W.Yu., Kercheva M.A., Demyanov S.V. Combination of acute myocardial infarction and Takotsubo syndrome. <i>The Siberian Journal of Clinical and Experimental Medicine</i> . 2023;38(2):275–280. https://doi.org/10.29001/2073-8552-2023-38-2-275-280 .

Введение

Как правило, при болевом синдроме в грудной клетке необходимо дифференцировать несколько заболеваний. В частности регулярно возникает необходимость дифференцировать острый инфаркт миокарда (ОИМ) и синдром Такоцубо (СТ). Могут ли эти заболевания сочетаться? В данном клиническом случае, вероятно, произошло такое сочетание.

Больная С., 79 лет, 24 ноября 2019 г. поступила в отделение неотложной кардиологии НИИ кардиологии Томского НИМЦ после эпизода потери сознания. На догоспитальном этапе была зарегистрирована пробежка полиморфной желудочковой тахикардии с частотой 200 уд/мин, синусовый ритм был восстановлен после в/в введения 600 мг кордарона. Эпизод потери сознания развился на фоне относительно благополучного состояния. Ангинозные боли отрицает, в течение последнего года отмечает одышку, которая возникает при ходьбе на расстояние более 100 м; гипертоническая болезнь в течение 20 лет, гипотензивную терапию регулярно не принимает, «рабочие» цифры артериального давления (АД) – 130–140/80–90 мм рт. ст. За несколько дней до приступа отмечает явления острого респираторного вирусного заболевания – преходящие субфебрильная температура и сухой кашель. Из сопутствующих заболеваний у пациентки имеется хроническая железодефицитная анемия легкой степени и сахарный диабет 2-го типа без потребности в инсулинотерапии.

На момент поступления в стационар пациентка – в сознании, активно жалоб не предъявляет. Объективно на момент поступления в стационар: пациентка нормостенического телосложения, кожные покровы нормальной окраски и влажности. Дыхание жесткое, хрипы не выслушиваются, число дыханий 15 в 1 мин. Левая граница относительной тупости сердца на 2 см кнару-

жи от левой среднеключичной линии. Тоны сердца приглушены, соотношение тонов сохранено, на верхушке выслушивается мягкий систолический шум. Ритм правильный, 89 ударов в 1 мин, АД 137/92 мм рт. ст., пульс на лучевых артериях удовлетворительного качества. Живот мягкий, безболезненный, печень не увеличена. На электрокардиограмме (ЭКГ) при поступлении: ритм синусовый, частота сердечных сокращений (ЧСС) 90 уд/мин, электрическая ось сердца отклонена влево, подъем сегмента ST в отведениях I, aVL, V1, V4, V5 с максимумом в V2-3 до 6 мм, депрессия сегмента ST до 1 мм III, aVF (рис. 1).

Предварительный диагноз – ишемическая болезнь сердца (ИБС): острый первичный передний инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST от 24.11.2019 г. Проведена экстренная инвазивная коронароангиография, по результатам которой выявлено выраженное замедление коронарного кровотока без стенозирующего атеросклероза. Наличие ОИМ было подтверждено повышением сыровоточных уровней кардиоспецифических маркеров: креатинфосфокиназа-МВ (КФК-МВ) до 52 Ед/л и тропонина I до 5,8 нг/мл, что является основным критерием диагностики ОИМ согласно 4-му универсальному определению этого диагноза [1].

На 2-е сут от начала госпитализации фракция выброса (ФВ) левого желудочка (ЛЖ) по данным УЗИ сердца составила 21%, обнаружен дискинез верхушки, акинез передней и переднебоковой стенок ЛЖ. По данным магнитно-резонансной томографии (МРТ) сердца с парамагнитным контрастным усилением, выполненной на 4-е сут от начала госпитализации: ФВ ЛЖ 45%; в T2-взвешенном режиме отмечается диффузное усиление изображения в области передней стенки и перегородки – в бассейне передней нисходящей ветви левой коронарной артерии, так что здесь следует предполагать массивный отек.

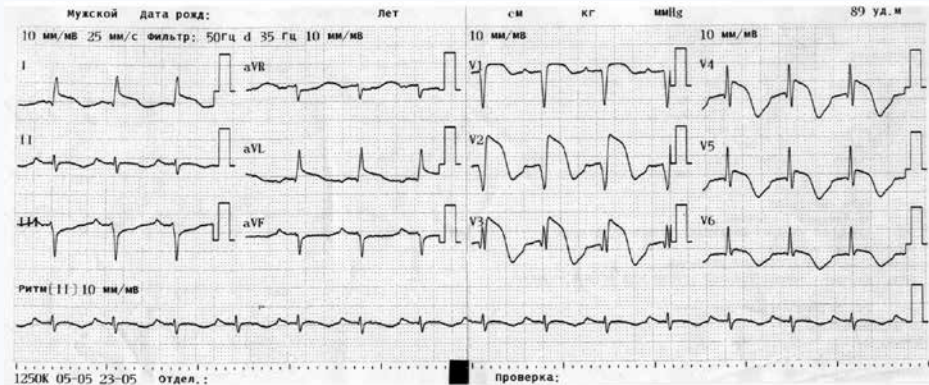


Рис. 1. ЭКГ при поступлении 24.11.2019 г.
Fig. 1. ECG at admission 24.11.2019

Здесь же – диффузное усиление изображения в раннюю фазу контрастирования в T1-взвешенном режиме с подавлением сигнала от жира, что характерно для острой или ранней подострой стадии ишемического повреждения. Кроме этого, в отсроченную фазу контрастирования в области передней стенки с переходом на перегородку, нетрансмурально, субэндокардиально определяется усиление включения парамагнетика в миокард, что также характерно для ишемического повреждения. Также обнаружено относительное истончение передней стенки ЛЖ до 6–7 мм (рис. 2 слева).

Таким образом, в целом определена картина нарушения коронарного кровоснабжения в бассейне передней нисходящей артерии с повреждением, субэндокардиально, с индексом трансмуральности до 50 %, в области передней стенки, в суммарном объеме до 10% массы ЛЖ. При УЗИ сердца на 7-й день заболевания выявлена незначительная дилатация левого предсердия, размеры остальных камер сердца нормальные, умеренная гипер-

трофия стенок ЛЖ (межжелудочковая перегородка – 16 мм, задняя стенка ЛЖ – 12,5 мм), нарушений локальной сократимости не установлено, ФВ ЛЖ – 60%, систолическое давление в правом желудочке – 30 мм рт. ст. Динамика ЭКГ через 2 нед. от начала заболевания заключалась в формировании отрицательного зубца Т в отведениях I, II, aVL и V1–V6, комплекс QRS – без динамики (рис. 3). Больной была проведена стандартная терапия ОИМ в сочетании с насыщающей дозой кордарона.

Пациентка выписана из стационара через 2 нед. от начала заболевания в удовлетворительном состоянии с рекомендацией дальнейшего приема двойной антитромбоцитарной терапии, ингибитора АПФ, β -блокатора, статина, сорбифера и кордарона.

Через 1,5 мес. от начала заболевания – 10.01.2020 г. – больная жалоб не предъявляет, состояние удовлетворительное; выполнили контрольное МРТ сердца, на котором обнаружено полное восстановление геометрии ЛЖ и толщины его стенок (рис. 2 справа).

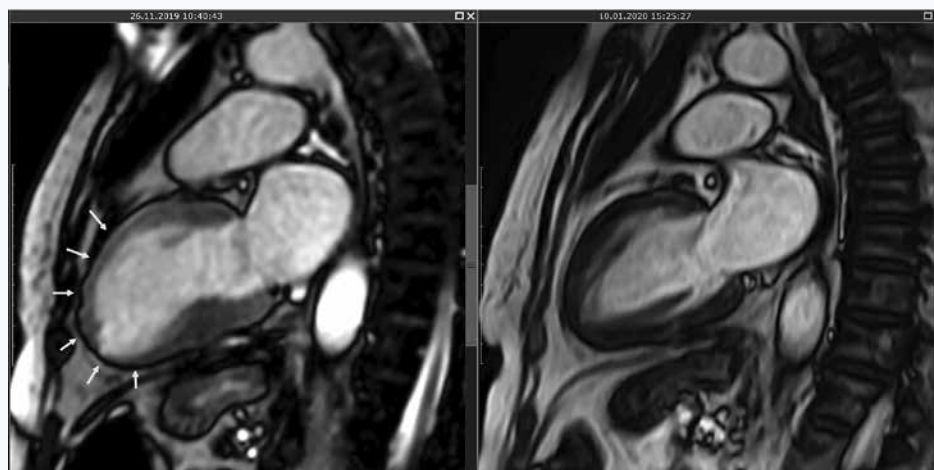


Рис. 2. Магнитно-резонансная томография диастолических кадров в кино-режиме. Слева: на исходном МРТ от 26.11.2019 г. хорошо видно истончение передней стенки левого желудочка (отмечено стрелками) в сочетании с относительным утолщением базальной стенки. Справа: на исследовании от 10.01.2020 г. это истончение полностью регрессировало

Fig. 2. Magnetic resonance imaging (MRI) of diastolic frames by movie mode. Left: the baseline MRI from 26.11.2019; the thinning of the anterior wall of the left ventricle is clearly visible (marked with arrows) in combination with a relative thickening of the basal wall. Right: the study from 10.01.2020, this thinning has completely regressed

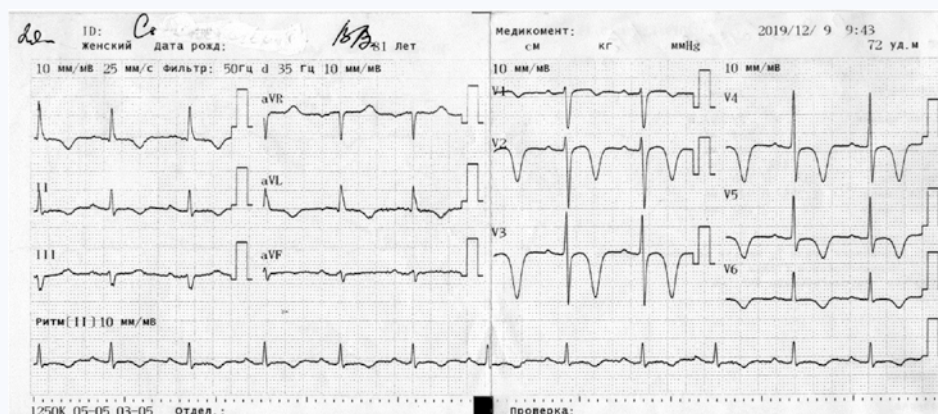


Рис. 3. Электрокардиограмма перед выпиской 09.12.2019 г.
Fig.3 ECG at discharge 09.12.2019

Обсуждение

Учитывая тот факт, что заболевание началось через несколько дней после острой респираторной вирусной инфекции, обсуждался диагноз острого миокардита, но он не нашел своего подтверждения при МРТ сердца. Кроме этого, для острого миокардита не характерно такое быстрое восстановление сократительной функции ЛЖ. На основании преходящего повышения уровня кардиомаркеров, формирования отрицательных зубцов Т по переднебоковой стенке ЛЖ, нарушения сократимости миокарда при поступлении и данных МРТ сердца был поставлен диагноз ОИМ. Но при этом заболевании такое выраженное нарушение сократимости ЛЖ на 2-й день заболевания и изменения на ЭКГ при поступлении, как правило, бывают обусловлены окклюзией передней нисходящей артерии, а в данном случае не было ни стенозирующего атеросклероза, ни тромбоза артерии. Кроме того, для ОИМ также не характерна такая динамика сократительной функции ЛЖ: дискинез верхушки, акинез передней и переднебоковой стенок с ФВ ЛЖ 21% на 2-е сут заболевания и полное отсутствие нарушений локальной сократимости ЛЖ с ФВ ЛЖ 60% на 7-е сут заболевания. Такая быстрая динамика описана только при СТ, являясь основным диагностическим критерием этого заболевания. Согласно регистрам, этот синдром наиболее часто развивается у женщин в период менопаузы, что соответствует нашей больной. Отсутствие явного стресса не исключает этого заболевания: около 30% его развивается при отсутствии в анамнезе стресс-фактора [2].

Но и рассматривать этот случай только в рамках СТ затруднительно: для него не характерно такое значительное повышение кардиомаркеров, а также на МРТ обнаружен участок ишемического повреждения миокарда в виде субэндокардиального включения парамагнетика в области передней стенки миокарда и перегородки. Морфологический субстрат для инфаркта миокарда тоже есть: это замедленный коронарный кровоток, что можно рассматривать как микрососудистую ИБС.

Возможно ли сочетание этих заболеваний? Согласно международному регистру СТ, среди пациентов с этим заболеванием у 21% в качестве сопутствующего заболе-

вания имеется ИБС [2]. То есть сочетание СТ и морфологического субстрата для развития инфаркта миокарда встречается довольно часто.

Кроме этого, в последние годы в англоязычной литературе уже описано несколько десятков случаев сочетания ОИМ и СТ [3–7]. Взаимоотношения между ОИМ и СТ можно классифицировать на 3 группы [8]:

1. ОИМ как соматический стресс является причиной развития СТ [3].
2. СТ является причиной развития ОИМ: описан случай развития ОИМ в результате коронарной эмболии на фоне СТ [9].
3. Когда эти взаимоотношения, что первично, что вторично, остаются неясными как дилемма курицы и яйца [10]. В представленном случае клиническое проявление заболевания началось с желудочковой тахикардии. Что было первопричиной – ишемия миокарда или СТ, остается невыясненным.

Сложность дифференциальной диагностики между ОИМ и СТ частично обусловлена тем, что УЗИ-картина оглушенного миокарда после эпизода ишемии и при СТ принципиально не различается [11]. Поэтому, вероятно, когда имеет место их сочетание, часто остается только диагноз ОИМ [12]. При этом одним из критериев СТ является следующее: «Транзиторные патологические движения миокарда обычно не соответствуют зоне кровоснабжения одной коронарной артерии» [13]. То есть если при ОИМ происходит преходящее нарушение локальной сократимости вне области кровоснабжения известной инфаркт-связанной коронарной артерии, надо подозревать сопутствующий СТ. Но при верифицированном ОИМ на эти «тонкости» уже часто не обращают внимания.

В современных клинических рекомендациях по СТ как Общества кардиологов [14], так и Общества по лучевой диагностике [15] представлен алгоритм дифференциальной диагностики между ОИМ, СТ и острым миокардитом. Согласно этому алгоритму, при подъеме сегмента ST пациенты сразу направляются на инвазивную коронарную ангиографию, что и было выполнено у нашей больной. В дальнейшем можно использовать все методы лучевой диагностики миокарда, но основными являются УЗИ сердца и МРТ. Но эти алгоритмы существуют именно для дифференциальной диагностики заболеваний. Возможность од-

современного/сочетанного развития ОИМ и СТ, тем более в одной области миокарда, в этих рекомендациях не обсуждается. Поэтому можно предполагать, что сочетание ОИМ и СТ в реальной клинической практике встречается значительно чаще, чем формулируется такой диагноз.

С одной стороны, все эти больные ничего «не теряют», так как все равно получают терапию ОИМ, которая «перекрывает» потребности при СТ (ингибиторы АПФ и β-блокаторы). Но с другой стороны, более полный диагноз позволяет лучше понимать клиническую картину в таких случаях. В частности можно предполагать, что наиболее тяжелые случаи ОИМ (с развитием кардиогенного шока) в ряде случаев могут быть обусловлены именно таким сочетанием.

Еще одной находкой в этом клиническом случае является значительное истончение стенки миокарда в области верхушки и передней стенки ЛЖ в острый период заболевания с последующим восстановлением этой толщины. В литературе мы не нашли аналогичных описаний. Что происходит со структурой миокарда при такой быстрой динамике? Этот вопрос остается открытым. Согласно современным критериям, диагноз СТ верифицируется динамикой УЗИ сердца (нарушение локальной сократимости исходно с последующим ее восстановлением) без упоминания толщины стенок. Более широкое внедрение в клиническую практику МРТ позволит получать дополнительную информацию об этом заболевании и, возможно, расширит его диагностические критерии.

Литература / References

1. Thygesen K., Alpert J.S., Jaffe A.S., ESC Scientific Document Group et al. Fourth universal definition of myocardial infarction. *EHJ*. 2018;40(3):237–269. DOI: 10.1093/eurheartj/ehy462.
2. Templin C., Ghadri J.R., Diekmann J., Napp L.C., Bataiosu D.R., Jaguszewski M. et al. Clinical features and outcomes of takotsubo (stress) cardiomyopathy. *N. Engl. J. Med.* 2015;373(10):929–938. DOI: 10.1056/NEJMoa1406761.
3. Redfors B., Råmunddal T., Shao Y., Omerovic E. Takotsubo triggered by acute myocardial infarction: a common but overlooked syndrome? *Journal of geriatric cardiology*. 2014;11(2):171–173. DOI: 10.3969/j.issn.1671-5411.2014.02.001.
4. Hurtado Rendon I.S., Alcivar D., Rodriguez-Escudero J.P., Silver K. Acute myocardial infarction and stress cardiomyopathy are not mutually exclusive. *Am. J. Med.* 2018;131(2):202–205. DOI: 10.1016/j.amjmed.2017.07.039.
5. Y.-Hassan S. Takotsubo syndrome triggered by acute coronary syndrome in a cohort of 20 patients: an often missed diagnosis. *Int. J. Cardiol. Res.* 2015;02(2):28–33. DOI: 10.19070/2470-4563-150007.
6. Gurlek C., van Es J., van der Burgh P.H., Galjee M.A., van Birgelen C. Full pattern of transient apical ballooning of the left ventricle triggered by minor myocardial infarction. *Neth. Heart J.* 2007;15(9):310–311. DOI: 10.1007/BF03086006.
7. Messas N., Blondet C., Jesel L., Hess S., Girardey M., Imperiale A. et al. Diagnostic relevance of optical coherence tomography imaging in aborted acute myocardial infarction with a "Takotsubo component". *Int. J. Cardiol.* 2015;195:123–125. DOI: 10.1016/j.ijcard.2015.05.133.
8. Y.-Hassan S. Myocardial Infarction in Patients with Takotsubo Syndrome: Trigger and Consequence. *The American Journal of Medicine*. 2018;131(5):e217. DOI: 10.1016/j.amjmed.2017.09.030.
9. Angulo-Llanos R., Sanz-Ruiz R., Solis J., Fernández-Avilés F. Acute myocardial infarction: an uncommon complication of takotsubo cardiomyopathy. *Catheter Cardiovasc. Interv.* 2013;82(6):909–913. DOI: 10.1002/ccd.24846.
10. Y.-Hassan S., Themudo R., Maret E. Spontaneous coronary artery dissection and takotsubo syndrome: The chicken or the egg causality dilemma. *Catheter Cardiovasc. Interv.* 2017;89(7):1215–1218. DOI: 10.1002/ccd.26956.
11. Y.-Hassan S., Jernberg T. Bromocriptine-induced coronary spasm caused acute coronary syndrome, which triggered its own clinical twin – Takotsubo syndrome. *Cardiology*. 2011;119(1):1–6. DOI: 10.1159/000329349.
12. Y.-Hassan S. Why do you not call the condition Takotsubo syndrome triggered by acute coronary ischemia? *Echocardiography*. 2017;34:1552–1553. DOI: 10.1111/echo.13703.
13. Lyon A.R., Bossone E., Schneider B., Sechtem U., Citro R., Underwood S.R. et al. Current state of knowledge on Takotsubo syndrome: a Position Statement from the Taskforce on Takotsubo Syndrome of the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. *Eur. J. Heart Fail.* 2016;18(1):8–27. DOI: 10.1002/ehfj.424.
14. Ghadri J.R., Wittstein I.S., Prasad A., Sharkey S., Dote K., Akashi Y.J. et al. International expert consensus document on Takotsubo Syndrome (Part II): Diagnostic workup, outcome, and management. *Eur. Heart J.* 2018;39(22):2047–2062. DOI: 10.1093/eurheartj/ehy077.
15. Citro R., Okura H., Ghadri J.R., Izumi C., Meimoun P., Izumo M. et al. EACVI scientific documents committee, multimodality imaging in Takotsubo Syndrome: a joint consensus document of the European Association of Cardiovascular Imaging (EACVI) and the Japanese Society of Echocardiography (JSE). *Eur. Heart J. Cardiovasc. Imaging*. 2020;21(11):1184–1207. DOI: 10.1093/ehjci/jeaa149.

Информация о вкладе авторов

Вышлов Е.В. – консультация пациентки, написание текста и оформление статьи.

Усов В.Ю. – выполнение МРТ сердца, ее описание и подготовка изображений к публикации.

Керчева М.А. – курирование пациентки и редактирование статьи.

Демьянов С.В. – консультация пациентки и обсуждение диагноза.

Все авторы дали окончательное согласие на подачу рукописи и согласились нести ответственность за все аспекты работы, ручаясь за их точность и безупречность.

Information on author contributions

Vyshlov E.V. – consultation of the patient, text writing and design of the article.

Usov V.Yu. – performance of MRI, its description and preparation of images for publication.

Kercheva M.A. – supervision of the patient and edition of the article.

Demyanov S.V. – consultation of the patient and diagnosis discussion.

All authors gave their final consent to the submission of the manuscript and agreed to be responsible for all aspects of the work, vouching for their accuracy and flawlessness.

Сведения об авторах

Вышлов Евгений Викторович, д-р мед. наук, ведущий научный сотрудник, отделение неотложной кардиологии, Научно-исследовательский институт кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук. ORCID 0000-0002-3699-4807.

E-mail: evv@cardio-tomsk.ru.

Information about the authors

Evgeny V. Vyshlov, Dr. Sci. (Med.), Leading Research Scientist, Department of Emergency Cardiology, Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences, Tomsk, Russia. ORCID 0000-0002-3699-4807.

E-mail: evv@cardio-tomsk.ru.

Усов Владимир Юрьевич, д-р мед. наук, профессор, ведущий научный сотрудник, отделение рентгеновских и томографических методов диагностики, Научно-исследовательский институт кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук. ORCID 0000-0002-7352-6068.

E-mail: ussov1962@yandex.ru.

Керчева Мария Анатольевна, канд. мед. наук, врач-кардиолог, отделение неотложной кардиологии, Научно-исследовательский институт кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук. ORCID 0000-0003-1444-1037.

E-mail: mariakercheva@mail.ru.

Демьянов Сергей Витальевич, канд. мед. наук, заведующий клиническим отделением №1, врач-кардиолог, Научно-исследовательский институт кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук. ORCID 0000-0002-5556-3260.

E-mail: svd@cardio-tomsk.ru.



Вышлов Евгений Викторович, e-mail: evv@cardio-tomsk.ru.

Wladimir Yu. Ussov, Dr. Sci. (Med.), Leading Research Scientist, Department of Radiology and Tomography, Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences, Tomsk, Russia. ORCID 0000-0002-7352-6068.

E-mail: ussov1962@yandex.ru.

Maria A. Kercheva, Cand. Sci. (Med.), Cardiologist, Research Scientist, Department of Emergency Cardiology, Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences, Tomsk, Russia. ORCID 0000-0003-1444-1037.

E-mail: mariakercheva@mail.ru.

Sergey V. Demyanov, Cand. Sci. (Med.), Head of Clinical Department №1, Cardiologist, Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences, Tomsk, Russia. ORCID 0000-0002-5556-3260.

E-mail: svd@cardio-tomsk.ru.



Evgeny V. Vyshlov, e-mail: evv@cardio-tomsk.ru.

Received January 12, 2023

Поступила 12.01.2023



<https://doi.org/10.29001/2073-8552-2023-38-2-281-285>
УДК 616.126.42-002.77:616.125.2-006.325.03]-039.42-089

Хирургическое лечение редкого сочетания ревматического порока митрального клапана и миксомы левого предсердия: клинический случай

В.В. Евтушенко, А.Н. Жилина, Ю.Н. Черных, В.А. Катков

Научно-исследовательский институт кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук, 634012, Российская Федерация, Томск, ул. Киевская, 111а

Аннотация

Наиболее характерным кардиальным доброкачественным новообразованием является миксома сердца с наиболее типичной ее локализацией в левом предсердии (ЛП). Это патология с неспецифической клинической картиной, требующая применения инструментальных методов исследования для верификации диагноза. В данной статье описан клинический случай редкого сочетания миксомы сердца, проявляющейся симптомами динамической обструкции митрального клапана (МК), с ревматической болезнью сердца и хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ). Трудности в первичной постановке диагноза новообразования сердца были обусловлены схожестью клинической симптоматики вышеуказанных заболеваний.

Ключевые слова:	миксома сердца, миксома левого предсердия, новообразования в сердце, ревматическая болезнь сердца, хирургическое лечение миксомы, динамическая обструкция митрального клапана, клинический случай.
Конфликт интересов:	авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
Прозрачность финансовой деятельности:	финансирование работы выполнено в рамках клинической и научной деятельности Научно-исследовательского института кардиологии Томского НИМЦ.
Соответствие принципам этики:	добровольное информированное согласие пациента получено.
Для цитирования:	Евтушенко В.В., Жилина А.Н., Черных Ю.Н., Катков В.А. Хирургическое лечение редкого сочетания ревматического порока митрального клапана и миксомы левого предсердия: клинический случай. <i>Сибирский журнал клинической и экспериментальной медицины</i> . 2023;38(2):281–285. https://doi.org/10.29001/2073-8552-2023-38-2-281-285 .

Surgical treatment in a rare coexistence of rheumatic mitral stenosis and left atrial myxoma: a case report

Vladimir V. Evtushenko, Aleksandra N. Zhilina, Yulia N. Chernykh,
Vadim A. Katkov

Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences, Tomsk, Russia, 111 a, Kievskaya str., Tomsk, 634012, Russian Federation

Abstract

The most frequent benign cardiac tumor is a cardiac myxoma with its favorite location in left atrium. The disease has no specific symptoms and requires paraclinical diagnostic methods. We report a rare case of the left atrial myxoma with dynamic mitral valve obstruction symptoms associated with rheumatic mitral stenosis and chronic obstructive pulmonary disease. There are difficulties with interpretation of the case due to similarity of clinical presentation the diseases.

Keywords:	left atrial myxoma, cardiac tumor, rheumatic heart disease, rheumatic mitral stenosis, surgical treatment of atrial myxoma, dynamic mitral valve obstruction, clinical case.
Conflict of interest:	the authors do not declare a conflict of interest.
Financial disclosure:	the work was conducted at the cost of federal budget of Federal State Budgetary Scientific Institution «Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences».
Adherence to ethical standards:	the authors certify that they have obtained all appropriate patient consent forms.
For citation:	Evtushenko V.V., Zhilina A.N., Chernykh Y.N., Katkov V.A. Surgical treatment in a rare coexistence of rheumatic mitral stenosis and left atrial myxoma: a case report. <i>The Siberian Journal of Clinical and Experimental Medicine</i> . 2023;38(2):281–285. https://doi.org/10.29001/2073-8552-2023-38-2-281-285 .

Введение

Кардиальные новообразования – довольно редко встречающаяся в практике врача патология. Часто отсутствие патогномичных симптомов делает постановку диагноза затруднительным без использования инструментальных методов диагностики. Ранее по причине недоступности параклинических методов исследования опухоли сердца являлись в основном патологоанатомической находкой с частотой обнаружения 0,001–0,3% [1]. С развитием визуализирующих методов диагностики заболеваний сердечно-сосудистой системы кардиальные новообразования перешли из случайной находки на аутопсийном столе в заболевание, с которым каждый врач может столкнуться в своей практике.

Из новообразований, локализующихся в полостях сердца, наиболее часто встречаются миксомы, составляя более половины доброкачественных образований данной локализации [1, 2].

Сложность рутинной диагностики новообразований сердца может усугубляться наличием сопутствующей структурной кардиальной или иной патологии, имеющей схожую симптоматику, особенно если пациент наблюдается у кардиолога нерегулярно.

В данной статье описан клинический случай миксомы сердца, ассоциированной с ревматической болезнью сердца и осложненной тромбозом левого предсердия (ЛП), сочетающейся с хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ).

Клинический случай

Пациент 3., 56 лет, поступил в кардиохирургическое отделение НИИ кардиологии Томского НИМЦ в мае 2022 г. в плановом порядке с жалобами на одышку при быстрой ходьбе, перебои в работе сердца.

Из анамнеза заболевания выяснено, что указанные жалобы появились в апреле 2022 г., в связи с чем пациент обратился к пульмонологу. Установлено, что пациент курит в течение 30 лет по 1 пачке в день, индекс курящего человека составил 30 пачка/лет. Исходя из длительного стажа курения, а также по результатам обследования выставлен диагноз: Хроническая обструктивная болезнь легких, бронхитический тип. Назначена комбинация титропия бромид и олодатерола дозировкой 2,5 мкг + 2,5 мкг на одну дозу в виде ингалятора.

Терапии придерживался, однако после проведенного лечения одышка сохранялась, что послужило причиной для направления пациента к кардиологу. При сборе анамнеза жалоб, характерных для перенесенной острой рев-

матической лихорадки, выявлено не было: симптомы со стороны опорно-двигательного аппарата отсутствовали, у ревматолога в детстве не наблюдался, лабораторные изменения неясной этиологии не зафиксированы, медицинского освобождения от выполнения физических нагрузок не имел, в армии служил.

При аускультации выявлен систолический шум, характеристики которого приведены далее в тексте статьи. Выполнена трансторакальная эхокардиография (ЭхоКГ): в полости ЛП обнаружено новообразование с динамической обструкцией левого атриовентрикулярного отверстия в сочетании с митральной недостаточностью 3-й степени, выявлена дилатация предсердий, недостаточность трикуспидального клапана (ТК) 2-й степени. Также обнаружена пароксизмальная форма фибрилляции предсердий, тахисистолический вариант, в связи с чем назначены бисопролол 5 мг в сутки и ривароксабан 5 мг в сутки. Направлен к сердечно-сосудистому хирургу для определения дальнейшей тактики лечения.

На амбулаторном приеме при физикальном обследовании аускультативно определялся систолический шум на верхушке сердца с проведением его в левую подмышечную область, жесткое дыхание с единичными сухими хрипами по всем легочным полям, также имелась пастозность в области голеней. Пациенту предложена госпитализация в профильное отделение НИИ кардиологии Томского НИМЦ для дообследования и хирургического лечения.

После госпитализации выполнена повторная трансторакальная ЭхоКГ: в полости ЛП выявлено подвижное плотное образование 36 × 22 × 20 мм, крепящееся к межпредсердной перегородке (МПП), с обтурацией митрального клапана (МК) в диастолу желудочков; створки МК уплотнены, хорды укорочены, глубина коаптации 12 мм; умеренные подклапанные сращения; пиковый градиент на МК 11 мм рт. ст., средний градиент на МК 3,6 мм рт. ст., митральная недостаточность 2–3-й степени, объем митральной регургитации 39 мл, эффективная площадь отверстия регургитации (ERO) МК – 36 мм²; дилатация предсердий (ЛП – 50 × 60 мм, правое предсердие (ПП) 46 × 58 мм); фиброзное кольцо ТК – 38 мм, недостаточность ТК 2-й степени, систолическое давление в правом желудочке (СДПЖ) – 78 мм рт. ст.; фракция выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ) – 69%, нарушений локальной сократимости нет.

По данным селективной коронароангиографии, атеросклеротического поражения коронарных артерий не выявлено. По данным спирометрии – бронхиальная об-

струкция средней степени тяжести, снижение жизненной емкости легких (ЖЕЛ) до 53%, функциональной ЖЕЛ до 54%. Из лабораторных находок: тромбоцитопения неясной этиологии ($141 \times 10^9/\text{л}$), дислипидемия.

Пациент был проконсультирован сердечно-сосудистым хирургом, определены абсолютные показания к хирургическому лечению заболевания сердца. В июне 2022 г. в НИИ кардиологии Томского НИМЦ пациенту выполнено удаление новообразования ЛП с ушиванием ушка ЛП и радиочастотной аблацией эндокардиальных миксоматозных наложений и площадки прикрепления опухоли, протезирование МК механическим протезом, радиочастотная аблация легочных вен по типу «Вох», аннулопластика ТК опорным кольцом-протезом в условиях

искусственного кровообращения и антеградной холодной кардиopleгии.

Интраоперационно выявлено подвижное новообразование на тонкой ножке размером 6×2 см с кальцинозом и распадом (рис. 1), крепящееся к нижней трети МПП, определялись миксоматозные наложения в области устьев легочных вен с переходом на ушко ЛП и МК. Створки МК утолщены, малоподвижны, сращены по комиссурам, приращены к папиллярным мышцам, хорды резко утолщены, спаяны в конгломераты (рис. 2), в связи с чем сохранение нативного клапана признано нецелесообразным, принято решение о протезировании МК. При ревизии ТК изменений створок не выявлено, фиброзное кольцо ТК расширено до 42 мм.



Рис. 1. Новообразование левого предсердия
Fig. 1. Neoplasm of the left atrium



Рис. 2. Иссеченные створки митрального клапана с хордами
Fig. 2. Removed mitral valve leaflets with chordae

По результатам гистологического исследования, новообразование является миксомой ЛП, наложения в полости ЛП – свежими тромботическими массами, морфологическая картина изучаемых иссеченных створок МК соответствует фибробластическому варианту хронического ревматического эндокардита.

В послеоперационном периоде развился постперикардотомный синдром в виде двустороннего гидроторакса, купированного медикаментозно. Кроме того,

из средней трети раны на груди на 3-й день послеоперационного периода однократно получено гнойно-геморрагическое отделяемое без роста микрофлоры при бактериологическом исследовании. До получения результатов бактериологического посева пациент получал антибактериальную терапию линезолидом, левофлоксацином. Швы сняты в срок, заживление раны первичным натяжением. Выписался в удовлетворительном состоянии.

Обсуждение

Считается, что миксома образуется из мультипотентных мезенхимальных клеток, персистирующих в субэндокардиальной ткани сердца с момента его септации и способных к дифференцировке [3]. Микроскопически миксома состоит из клеток звездчатой, полигональной и других форм, имеющих оксифильную цитоплазму и располагающихся в богатом мукополисахаридами матриксе. Также могут встречаться и вторичные изменения новообразования: фиброз, тромбоз, кальциноз, оссификация, тельца Гамна – Ганди [4].

Макроскопически выделяют солидные и папиллярные миксомы [4]. В нашем случае миксома солидная, однако множественные мелкие очаги миксоматоза в ЛП не позволяют однозначно говорить только о солидной консистенции опухоли. Выполненное хирургическое лечение является радикальным, все очаги миксоматоза подвергнуты хирургическому удалению и радиочастотной дисфункции. Тем не менее, возможные рецидивы опухоли требуют дальнейшего динамического наблюдения [2, 5].

Миксома может дебютировать в любом возрасте, однако наиболее часто новообразование обнаруживается в 30–60 лет [6]. Симптоматика может варьировать от ее полного отсутствия до широкого спектра симптомов [7, 8], что делает дифференциальную диагностику в некоторых случаях затруднительной [6]. В целом можно выделить 3 группы симптомов, связанных с кардиальными новообразованиями, в том числе и с миксомой: симптомы системной эмболии, симптомы динамической обструкции левого атриовентрикулярного отверстия, общие (конституциональные) симптомы [3, 6, 7, 9] при секреции клетками миксомы провоспалительных цитокинов [9].

При изучении литературы конкретных особенностей сочетания миксомы и другой кардиальной патологии найдено не было. Сопутствующие заболевания сердца могут изменять, потенцировать или маскировать вышеуказанные симптомы новообразования, что может привести к постановке неверного диагноза и ошибочной тактике ведения.

Пациент, оперированный в нашей клинике, попадает в вышеуказанный возрастной диапазон, однако наличие у него ревматического порока МК говорит о том, что тот, скорее всего, сформировался в более молодом возрасте. При этом отсутствие четкого ревматического анамнеза не позволяет точно установить возраст, когда развился порок МК.

Также невозможно точно установить сроки появления миксомы, однако именно сочетание двух структурных патологий привело к нарушениям гемодинамики с выражен-

ными клиническими проявлениями. Схожесть симптоматики не позволила сразу клинически выявить сочетание двух патологий, но ультразвуковое исследование сердца, выполненное для верификации диагноза, позволило их правильно определить. Тот факт, что пациент ранее систематически не наблюдался у врача, а заболевание сердца было выявлено несвоевременно, привел к осложненному течению болезни – развитию фибрилляции предсердий и легочной гипертензии.

Стоит отметить, что подобные случаи сосуществования миксомы и порока МК ревматической этиологии достаточно редки. В литературе встречаются единичные описания, последние зафиксированные случаи датируются 2009 г. [10, 11].

Как уже упоминалось ранее, основную роль в верификации диагноза миксомы играют именно визуализирующие инструментальные методы диагностики. Широко распространенным неинвазивным методом, позволяющим поставить диагноз новообразования сердца, является трансторакальная ЭхоКГ.

В данном случае новообразование манифестировало симптомами порока МК, а именно сложного ревматического порока, включающего истинное сужение левого атриовентрикулярного отверстия и его динамической обструкции опухолью ЛП, а также недостаточности МК. Сопутствующая патология со стороны дыхательной системы, а именно ХОБЛ, обусловила трудности в первичной постановке диагноза. Благодаря схожести клинической симптоматики при вышеуказанных заболеваниях, а также вариабельности симптомов при новообразованиях сердца и его ревматических пороках, установить правильный диагноз получилось только после проведенной терапии по поводу ХОБЛ и при отсутствии регрессии перечисленных симптомов.

Заключение

Данный клинический случай иллюстрирует, что постановка диагноза новообразования в сердце может быть ассоциирована со значительными трудностями в связи с вариабельностью клинической картины. Стоит отметить, что миксома сердца не так часто встречается в практике врача, поэтому в большинстве случаев в дифференциальном диагнозе опухоли сердца нет, а симптомы приписываются другому сопутствующему заболеванию, как это было и у вышеописанного пациента. Кроме того, возможно сочетание новообразования с другой патологией сердечно-сосудистой системы, например, с приобретенным пороком МК ревматической этиологии, что обуславливает выраженность кардиальных симптомов.

Литература / References

1. Butany J., Nair V., Naseemuddin A., Nair G.M., Catton C., Yau T. Cardiac tumours: diagnosis and management. *Lancet Oncol.* 2005;6(4):219–228. DOI: 10.1016/S1470-2045(05)70093-0.
2. Elbardissi A.W., Dearani J.A., Daly R.C., Mullany C.J., Orszulak T.A., Puga F.J. et al. Survival after resection of primary cardiac tumors: a 48-year experience. *Circulation.* 2008;118(14):7–15. DOI:10.1161/CIRCULATIONAHA.107.783126.
3. Wang J.G., Li Y.J., Liu H., Li N.N., Zhao J., Xing X.M. Clinicopathologic analysis of cardiac myxomas: Seven years' experience with 61 patients. *J. Thorac. Dis.* 2012;4(3):272–283. DOI: 10.3978/j.issn.2072-1439.2012.05.07.
4. Garatti A., Nano G., Canziani A., Gagliardotto P., Mossuto E., Frigiola A. et al. Surgical excision of cardiac myxomas: twenty years experience at a single institution. *Ann. Thorac. Surg.* 2012;93(3):825–831. DOI: 10.1016/j.athoracsur.2011.11.009.
5. Shah I.K., Dearani J.A., Daly R.C., Suri R.M., Park S.J., Joyce L.D. et al. Cardiac Myxomas: A 50-year experience with resection and analysis of risk factors for recurrence. *Ann. Thorac. Surg.* 2015;100(2):495–500. DOI: 10.1016/j.athoracsur.2015.03.007.
6. Thyagarajan B., Kumar M.P., Patel S., Agrawal A. Extracardiac manifestations of atrial myxomas. *J. Saudi Heart Assoc.* 2017;29(1):37–43. DOI: 10.1016/j.jsha.2016.07.003.
7. Cho J., Quach S., Reed J., Osian O. Case report: left atrial Myxoma causing elevated C-reactive protein, fatigue and fever, with literature review. *BMC Cardiovasc. Disord.* 2020;20(119). DOI: 10.1186/s12872-020-01397-1.
8. Цой Е.И., Фальковская А.Ю., Евтушенко В.В., Мордовин В.Ф. Случай быстро прогрессирующей миксомы сердца со злокачественным

клиническим течением после инфекции COVID-19. *Кардиология*. 2022;62(9):74–78.

[Tsoi E.I., Falkovskaya A.Yu., Evtushenko V.V., Mordovin V.F. A case of clinically malignant rapid-progressive cardiac myxoma after COVID-19 infection. *Kardiologiya*. 2022;62(9):74–78. (In Russ.)]. DOI: 10.18087/cardio.2022.9.n1624.

9. Mendoza C.E., Rosado M.F., Bernal L. The role of interleukin-6 in cases of cardiac myxoma. Clinical features, immunologic abnormalities, and

a possible role in recurrence. *Tex. Heart Inst. J.* 2001;28(1):3–7. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11330738/> (12.01.2023).

10. Seagle R.L., Nomeir A.M., Watts L.E. Left atrial myxoma associated with rheumatic mitral stenosis. *Clin. Cardiol.* 1984;7(6):370–372. DOI: 10.1002/clc.4960070609.
11. Moustafa S., Bégin L.R., Souliere V. Image. Inadvertent coexistence of atrial myxoma and mitral stenosis. *Arch. Cardiovasc. Dis.* 2009;102(6–7):583–584. DOI: 10.1016/j.acvd.2009.02.010.

Информация о вкладе авторов

Евтушенко В.В. – идея статьи, хирургическое лечение пациента, клиническое ведение пациента, сбор клинического и инструментального материала, координация клинического обследования, редактирование текста статьи.

Жилина А.Н. – написание текста статьи, клиническое ведение пациента, сбор клинического и инструментального материала, обзор литературы.

Черных Ю.Н. – клиническое ведение пациента, редактирование текста статьи.

Катков В.А. – проведение и интерпретация ультразвуковых методов исследования, редактирование текста статьи.

Information on author contribution

Evtushenko V.V. – article concept, surgical treatment of the patient, management of the patient, collection of clinical and instrumental material, coordination of the clinical examination, editing the text of the article.

Zhilina A.N. – writing the text of the article, management of the patient, collecting, organizing and reporting data, search for literature.

Chernykh Y.N. – management of the patient, editing the text of the article.

Katkov V.A. – conducting and interpreting ultrasound research, editing the text of the article.

Сведения об авторах

Евтушенко Владимир Валериевич, д-р мед. наук, врач, сердечно-сосудистый хирург, кардиохирургическое отделение № 1, Научно-исследовательский институт кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук. ORCID 0000-0002-5537-0864.

E-mail: evtushenko.vladimir@gmail.com.

Жилина Александра Николаевна, клинический ординатор, кардиохирургическое отделение № 1, Научно-исследовательский институт кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук. ORCID 0000-0001-5147-8600.

E-mail: alexandra.jilina@yandex.ru.

Черных Юлия Николаевна, врач-кардиолог, кардиохирургическое отделение № 1, Научно-исследовательский институт кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук. ORCID 0000-0001-5033-8307.

E-mail: juliasap@rambler.ru.

Катков Вадим Анатольевич, врач функциональной диагностики отделения функциональной и ультразвуковой диагностики, Научно-исследовательский институт кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук. ORCID 0000-0003-1574-7388.

E-mail: blanket1984@yandex.ru.

 **Жилина Александра Николаевна**, e-mail: alexandra.jilina@yandex.ru.

Information about the authors

Vladimir V. Evtushenko, Dr. Sci. (Med.), Cardiovascular Surgeon, Department of Cardiac Surgery, Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences, Tomsk, Russia. ORCID 0000-0002-5537-0864.

E-mail: evtushenko.vladimir@gmail.com.

Aleksandra N. Zhilina, Medical Resident, Department of Cardiac Surgery, Cardiology Research Institute, Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences, Tomsk, Russia. ORCID 0000-0001-5147-8600.

E-mail: alexandra.jilina@yandex.ru.

Yulia N. Chernykh, Cardiologist, Department of Cardiac Surgery, Cardiology Research Institute, Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences, Tomsk, Russia. ORCID 0000-0001-5033-8307.

E-mail: juliasap@rambler.ru.

Vadim A. Katkov, Sonologist, Department of Functional and Ultrasound Diagnostics, Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences, Tomsk, Russia. ORCID 0000-0003-1574-7388.

E-mail: blanket1984@yandex.ru.

 **Aleksandra N. Zhilina**, e-mail: alexandra.jilina@yandex.ru.

Received December 7, 2022

Поступила 07.12.2022

<https://doi.org/10.29001/2073-8552-2023-38-2-286-292>
УДК 616.132.2-007.271-072.1-089.472.5.032.13-073.756.8

Стентирование пациента с протяженным стенозом коронарной артерии под контролем оптической когерентной томографии (клинический случай)

И.В. Суслов, С.Е. Пекарский, М.Г. Тарасов, А.Е. Баев, С.И. Винтизенко

Научно-исследовательский институт кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук
634012, Российская Федерация, Томск, ул. Киевская, 111а

Аннотация

Одним из актуальных вопросов при выполнении чрескожных коронарных вмешательств (ЧКВ) остается стентирование протяженных поражений. В настоящий момент существует два основных подхода: стентирование одним длинным стентом (ОДС) и стентирование двумя и более стентами с перекрытием (СП). Однако ввиду конической геометрии сосуда стентирование ОДС при большой разнице между проксимальным и дистальным референсными диаметрами артерии может привести к худшим результатам, чем стентирование СП за счет более низкой комплаентности устройств к сосуду. В статье представлен клинический случай, иллюстрирующий предлагаемый нами алгоритм принятия решения в пользу ОДС или СП на основе данных, полученных при помощи оптической когерентной томографии (ОКТ).

Ключевые слова:	ишемическая болезнь сердца, чрескожное коронарное вмешательство, протяженный стеноз, оптическая когерентная томография, клинический случай.
Конфликт интересов:	авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
Прозрачность финансовой деятельности:	никто из авторов не имеет финансовой заинтересованности в представленных материалах или методах.
Соответствие принципам этики:	информированное согласие от пациента получено. Исследование одобрено этическим комитетом Научно-исследовательского института кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук (протокол № 232 от 26.10.2022 г.).
Для цитирования:	Суслов И.В., Пекарский С.Е., Тарасов М.Г., Баев А.Е., Винтизенко С.И. Стентирование пациента с протяженным стенозом коронарной артерии под контролем оптической когерентной томографии (клинический случай). <i>Сибирский журнал клинической и экспериментальной медицины</i> . 2023;38(2):286–292. https://doi.org/10.29001/2073-8552-2023-38-2-286-292 .

Stenting of a patient with long coronary artery lesion under the control of optical coherence tomography (clinical case)

Ivan V. Suslov, Stanislav E. Pekarskiy, Mikhail G. Tarasov, Andrey E. Baev, Stanislav I. Vintizenko

Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences, Tomsk, Russia, 111a, Kievskaya str., Tomsk, 634012, Russian Federation

Abstract

One of the topical issues in percutaneous coronary interventions (PCI) is the stenting of extended lesions. Currently, there are two main approaches: stenting with a single long stent (SLS) and stenting with two or more overlapping stents (OS). However, due to the conical geometry of the vessel, stenting of the SLS with a large difference between the proximal and distal reference

— — — — —
 Суслов Иван Владимирович, e-mail: straiker.acer@gmail.com.

diameters of the artery may lead to worse results than stenting of the OS, due to lower device compliance to the vessel. The article presents a clinical case illustrating our proposed algorithm for making a decision in favor of SLS or OS based on data obtained using optical coherence tomography.

Keywords:	coronary heart disease, percutaneous coronary intervention, long coronary artery lesion, optical coherence tomography, clinical case.
Conflict of interest:	the authors declare no conflict of interest.
Financial disclosure:	no author has a financial or property interest in any material or method mentioned.
Adherence to ethical standards:	informed consent was obtained from the patient. The study was approved by the Ethics Committee of Cardiology Research Institute of Tomsk NRMС (protocol No. 232 from 26.10.2022).
For citation:	Suslov I.V., Pekarskiy S.E., Tarasov M.G., Baev A.E., Vintzenko S.I. Stenting of a patient with long coronary artery lesion under the control of optical coherence tomography (clinical case). <i>The Siberian Journal of Clinical and Experimental Medicine</i> . 2023;38(2):286–292. https://doi.org/10.29001/2073-8552-2023-38-2-286-292 .

Введение

Гемодинамически значимый протяженный стеноз коронарных артерий (КА) остается актуальным вопросом в современной интервенционной кардиологии. При стентировании важно максимально полное покрытие атеросклеротической бляшки, а посадочные зоны стента должны находиться в интактных участках артерии. Однако в ряде исследований продемонстрирован более высокий риск тромбоза длинных стентов [1, 2]. Нерешенной проблемой стентирования длинных поражений является выбор между стентированием одним длинным стентом (ОДС) и стентированием двумя и более стентами с перекрытием (СП).

Недавние исследования с современными стентами с лекарственным покрытием (СЛП) продемонстрировали сопоставимость клинических исходов между группами ОДС и СП [3, 4]. Ключевое значение при стентировании протяженных стенозов имеет значительная разница в диаметре/площади проксимального и дистального референсных сегментов. В случае ОДС диаметр последнего рекомендовано определять по дистальному референсному сегменту артерии. Однако при этом проксимальный диаметр артерии может оказаться значительно больше номинального диаметра стента. В таком случае выполняя проксимальную оптимизацию стента баллоном большего диаметра, что приводит к его перерастяжению выше номинального размера.

При этом возникают следующие проблемы:

1. Плоское ангиографическое изображение с низким разрешением и невидимыми стенками артерии не позволяет точно определить диаметр референсных сегментов и, соответственно, их разницу и возможность компенсировать эту разницу с помощью перерастяжения стента, т. е. сделать обоснованный выбор между ОДС и СП.

2. Современные стенты имеют более тонкие и редкие балки, в результате чего при перерастяжении может появляться достаточно большой просвет между балками, способствующий протрузии тканей в ячейки стента, уменьшаться радиальная устойчивость стента, вслед за чем может последовать частичное спадение (recoil) с пропорциональной потерей просвета стентированного участка, т. е. реальная эффективная степень перерастяжения может оказаться меньше номинальной технически возможной.

3. Восстановление просвета артерии пропорционально увеличивает кровоток и ассоциированное с ним напряжение сдвига (shear stress); последний запускает поток-вызванную дилатацию сосуда, которая со временем может привести к отложенной мальаппозиции.

Оптическая когерентная томография (ОКТ) предоставляет возможность визуализировать морфологию целевого поражения сосуда и с высокой точностью определить локализацию референсных сегментов, а также их диаметр, т. е. определить возможность компенсации разницы дистального и проксимального референсных диаметров за счет перерастяжения стента с учетом снижения его радиальной устойчивости и повышения риска протрузии, что, свою очередь, позволяет максимально точно определить тактику стентирования: ОДС или СП, возможно, изменить изначальную тактику, основанную на ангиографическом изображении, с целью повышения качества технического исполнения чрескожных коронарных вмешательств (ЧКВ).

В частности, такая информация помогла нам сформировать алгоритм выбора между стентированием ОДС и СП. При значимой разнице проксимального и дистального референсных диаметров техника ОДС с выбором диаметра стента по дистальному референсному диаметру с последующей проксимальной оптимизацией не позволит обеспечить плотное прилегание балок стента к стенке артерии в проксимальной части, что увеличивает риск тромбоза и/или рестеноза стента и частоту повторных реваскуляризаций [5, 6]. А перерастяжение стента больше указанного значения несет риск его деформации и повреждения. В таком случае предпочтительным может оказаться стентирование СП.

Клинический случай

Информация о пациенте. Пациентка К., 65 лет, поступила планово в НИИ кардиологии Томского НИМЦ 08.12.2022 г. с жалобами на давящие боли за грудиной с иррадиацией в левую руку, умеренной интенсивности при физических нагрузках, повышении артериального давления (АД), купирующиеся самостоятельно (нитроглицерин не принимает), на одышку смешанного характера при умеренных физических нагрузках, постоянные боли в животе, преимущественно в правом подреберье.

Anamnesis morbi. Вышеуказанный болевой синдром беспокоит на протяжении 1 года, к врачу не обращалась, амбулаторно не обследовалась. С середины июля 2022 г. стала отмечать ухудшение состояния в виде неконтролируемого повышения АД, усиления сердечно-болевого синдрома, появления болей в животе (в правом подреберье). Обратилась к кардиологу, обследовалась амбулаторно. Длительное повышение АД, регулярно принимала гипотензивные препараты, на момент поступления АД не контролируется, целевые уровни АД не достигнуты.

В ноябре 2022 г. в кардиологическом отделении г. Анжеро-Судженск – выполнена мультиспиральная компьютерная томография брюшного отдела аорты с контрастированием, диагностирована аневризма инфраренального отдела аорты без признаков диссекции, консультирована эндоваскулярным хирургом: рекомендована имплантация стент-графта. Направлена в НИИ кардиологии (Томск).

Диагноз при поступлении: Атеросклероз аорты: аневризма инфраренального отдела аорты без признаков диссекции. На момент поступления принимала Моксонидин – 0,8 мг 1 раз в сут, Индапамид – 2,5 мг 1 раз в сут, Аторвастатин – 20 мг 1 раз в сут, Амлодипин – 5 мг 1 раз в сут, Мексидол 125 мг 3 раза в сут.

Anamnesis vitae. Без значимых событий. Из вредных привычек: курение коло 50 лет, 5 сигарет в сутки, индекс курения – 12,5.

Семейный анамнез: мать умерла от острого инфаркта миокарда в возрасте 64 лет.

Хронические заболевания и операции. Сморщенная правая почка. Кисты почек. Хронический гастрит, ремиссия. Хронический геморрой, вне обострения. Гемиколонэктомия справа. Резекция правого яичника, сальпингэктомия по поводу параколонического абсцесса справа от 1983 г. Резекция илеотрансверзоанастомоза по поводу острой кишечной непроходимости, стеноза илеотрансверзоанастомоза, ректального перитонита от 2008 г. Спаечная болезнь.

Объективное обследование

Общий осмотр. Состояние удовлетворительное, рост – 156 см, масса тела – 69 кг, индекс массы тела – 28,4 (избыточная масса тела); подкожно-жировой слой развит избыточно, преимущественно на животе.

Органы дыхания. Частота дыхательных движений – 17/мин. В остальном без особенностей.

Сердечно-сосудистая система. Частота сердечных сокращений – 80/мин. Акцент II тона над аортой. Усилена пульсация брюшного отдела аорты. Пульс – 80/мин удовлетворительного наполнения и напряжения, одинаков на обеих руках. АД – 150/90 мм рт. ст. справа, 140/80 мм рт. ст. слева.

Органы брюшной полости. Без особенностей.

Данные лабораторных и инструментальных методов на момент поступления

Общий анализ крови, коагулограмма – без патологических изменений.

Общий анализ мочи: эритроциты 7–9 в п/з, эпителий 2–3 в п/з, лейкоциты 2–2 в п/з, слизь 1(+).

Анализ мочи по Нечипоренко: эритроциты 10750 кл/мл, лейкоциты 500 кл/мл, цилиндры 0 кл/мл.

Биохимический анализ крови: мочевины – 9,4 ммоль/л, креатинин – 124 мкмоль/л (скорость клубочковой фильтрации (СКФ) – 39 мл/мин/1,73 м² по формуле CKD-EPI).

ЭхоКГ: Диастолическая дисфункция 1 типа. Фракция выброса (В-режим) 73%.

Ультразвуковое исследование (УЗИ) брюшного отдела аорты: аневризма инфраренального отдела брюшной аорты, протяженность – 10 см, максимальный диаметр 5,6 см.

Рентгенография органов грудной клетки, УЗИ сонных и бедренных артерий, эзофагогастродуоденоскопия: без значимых патологических изменений.

В качестве предварительного этапа перед оперативным вмешательством на брюшном отделе аорты назначена коронарная ангиография.

Коронарная ангиография: стенозирующий атеросклероз коронарных артерий: стеноз проксимального сегмента передней нисходящей артерии (ПНА) – 75%, среднего сегмента ПНА – 75%, I диагональной ветви – 50%, I ветви тупого края – 60%, среднего сегмента правой КА – 30%. На рисунке 1 представлено изображение целевого поражения ПНА. По данным количественной ангиографии, стеноз в области максимального сужения составил 40% по диаметру и 69% – по площади. Данный результат представлялся нам сомнительным ввиду протяженности поражения и невозможности выбрать дистальный референсный участок.



Рис. 1. Снимок целевого поражения передней нисходящей артерии. На схеме белым контуром выделен патологический участок артерии с обозначением зон максимального стеноза

Fig. 1. Image of the target lesion of anterior descending artery. The diagram presents the pathological section of the artery with the designation of zones of maximum stenosis highlighted with a white outline

Учитывая однососудистый характер поражения и низкий Syntax Score (15 баллов), в соответствии с действующими Рекомендациями МЗ РФ № 155 «Стабильная ишемическая болезнь сердца, 2022» принято решение о реваскуляризации методом ЧКВ. Ввиду протяженного поражения ПНА данное ЧКВ классифицировано как сложное. На этапе перед вмешательством выполнена ОКТ. Морфологически бляшка была представлена фиброатеромой с включением кальция. На дистальном участке пораженного сегмента сосуда визуализировать наружную эластическую мембрану (НЭМ) по дуге более 180° не удалось, ввиду чего дистальный референсный диаметр измерялся по просвету референсного сегмента. Тем же образом был измерен проксимальный референсный диаметр. Длина участка, выбранная для стентирования, составила 51 мм. Референсные диаметры следующие (рис. 2):

- диаметр дистального референсного сегмента – 2,70 мм;
- диаметр проксимального референсного сегмента – 3,24 мм;
- разница – 0,74.

Морфология атеросклеротической бляшки целевого поражения (по данным ОКТ): фиброатерома с включением кальция; в области максимального сужения сосуда минимальный внутрипросветный диаметр артерии составил 1,1 мм (стеноз – 63%).

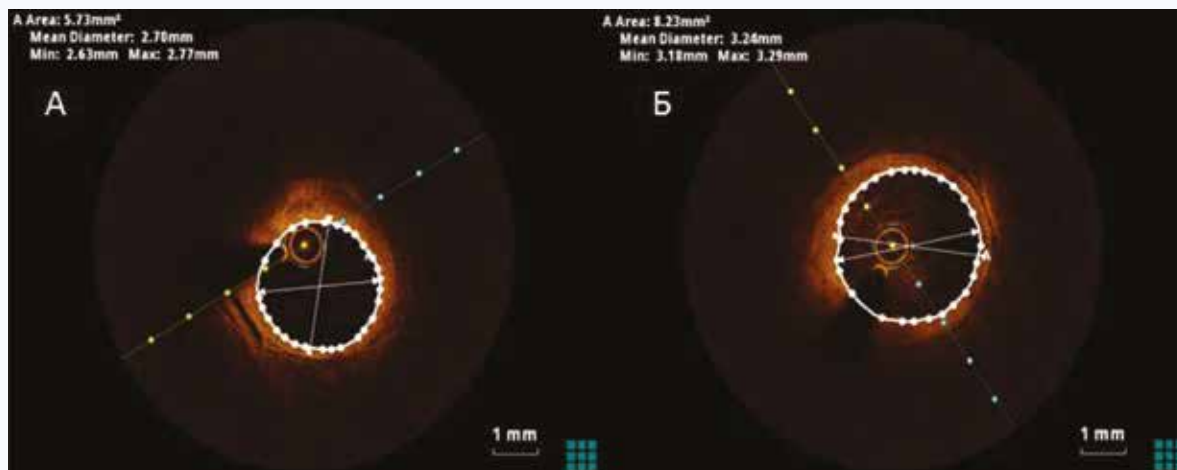


Рис. 2. ОКТ-изображения дистального (А) и проксимального (Б) референсных участков с указанием среднего (mean diameter), минимального (min) и максимального (max) диаметров

Примечание: ОКТ - оптической когерентной томографии.

Fig. 2. OCT images of the distal (A) and proximal (B) reference areas with indicating of the mean, minimum (min) and maximum (max) diameters

Note: OCT – optical coherence tomography.

С целью подбора диаметра стента на основании внутрисосудистого диаметра сосуда к полученным по ОКТ значениям необходимо прибавить 0,25 мм с округлением в большую сторону. Следовательно, диаметр стента должен составлять 3,0 мм. При этом требуемая длина стента как ангиографически, так и по данным ОКТ составила 51 мм.

На основе полученных данных, в особенности в связи с высокой разницей между референсными проксимальным и дистальным диаметрами (0,74 мм), было приня-

то решение об имплантации двух стентов с перекрытием: XIENCE Alpine 3,0 × 28 мм в дистальную позицию и XIENCE Alpine 3,5 × 28 мм в проксимальную позицию.

После имплантации дистального стента проведен промежуточный ОКТ-контроль с целью выявления дефектов стентирования. Выявлены недораскрытие стента, протрузия ткани через страты стента, незначимая острая мальаппозиция. Данные дефекты проиллюстрированы на рисунке 3.

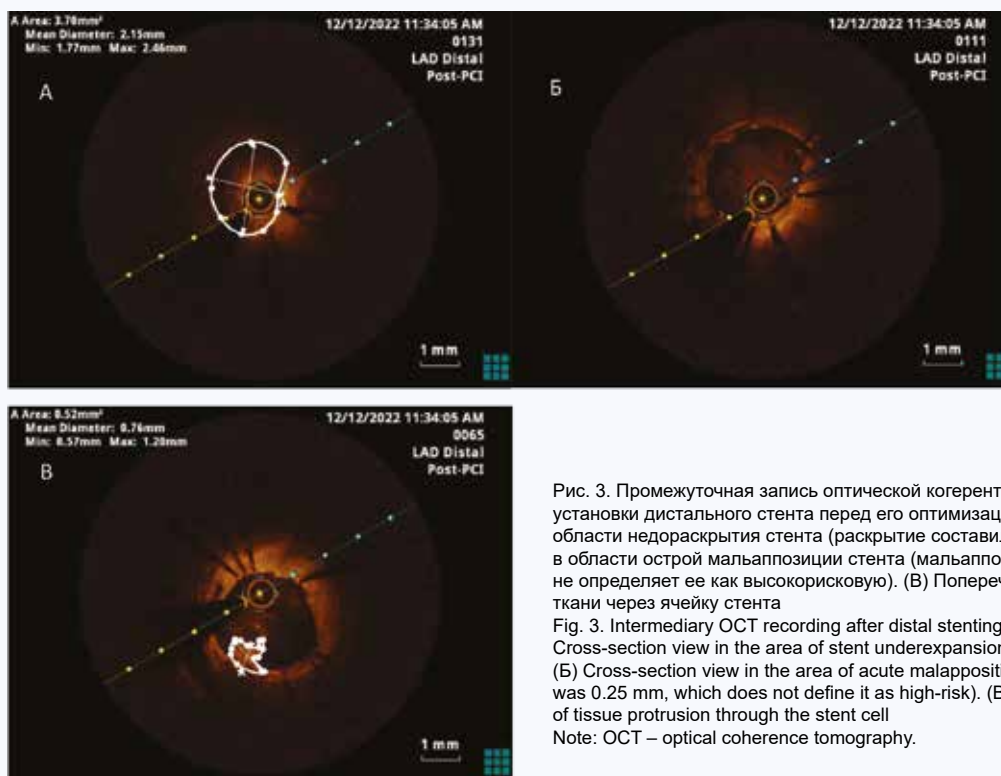


Рис. 3. Промежуточная запись оптической когерентной томографии после установки дистального стента перед его оптимизацией. (А) Поперечный срез в области недораскрытия стента (раскрытие составило 71,7%). (Б) Поперечный срез в области острой мальаппозиции стента (мальаппозиция составила 0,25 мм, что не определяет ее как высокорисковую). (В) Поперечный срез в области протрузии ткани через ячейку стента

Fig. 3. Intermediary OCT recording after distal stenting before its optimization. (A) Cross-section view in the area of stent underexpansion (stent expansion was 71,7%).

(B) Cross-section view in the area of acute malapposition of the stent (malapposition was 0.25 mm, which does not define it as high-risk). (B) Cross-section view in the area of tissue protrusion through the stent cell

Note: OCT – optical coherence tomography.

Выполнена баллонная постдилатация, по результатам которой описанные выше явления редуцировали. После имплантации проксимального стента при ОКТ-контроле выявлено недораскрытие стента.

Выполнена баллонная постдилатация проксимального стента. При контрольном выполнении ОКТ минимальное раскрытие стента составило 94,05%: минимальная площадь стентированного участка – 6,64 мм², при

площади стента диаметром 3 мм – 7,06 мм². Краевые диссекции при контрольной ОКТ не выявлены. Окончательный результат, по данным ОКТ, представлен на рисунке 4.

При наблюдении до момента выписки контраст-индуцированной нефропатии и прочих осложнений ЧКВ не выявлено. Пациентка выписана в удовлетворительном состоянии с рекомендациями.

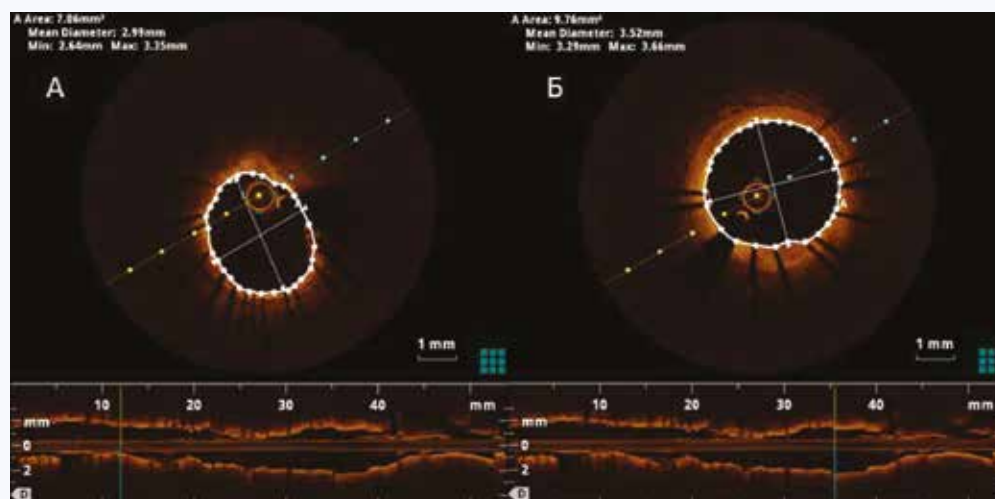


Рис. 4. Контрольная запись оптической когерентной томографии после установки дистального стента и его оптимизации (А) и после установки проксимального стента и его оптимизации (Б). Указаны средний (mean diameter), минимальный (min) и максимальный (max) диаметры раскрытия стентов на выбранных срезах

Fig. 4. Final OCT recording after distal stenting and its optimization (A) and after proximal stenting and its optimization (B). The mean, minimal (min) and maximal (max) diameter of the stent opening on the selected sections are indicated

Note: OCT – optical coherence tomography.

Обсуждение

ОКТ – метод, введенный в интервенционную кардиологию относительно недавно. На основе получаемых данных можно с высокой точностью подобрать размеры используемого оборудования. В настоящее время ОКТ-ассистированные ЧКВ выполняют лишь при сложных поражениях. В частности таковым является и протяженное поражение КА. У данной пациентки протяженность составила 51 мм.

Для стентирования протяженного поражения на сегодня существует два метода. Первый – стентирование ОДС. Его диаметр подбирают в соответствии с дистальным референсным диаметром артерии. Однако при этом проксимальный диаметр стента может оказаться значительно меньше диаметра артерии в этой зоне. В таком случае рекомендуется выполнить проксимальную оптимизацию стента баллоном большего диаметра. Однако при значительной разнице между номинальным размером стента и проксимальным референсным диаметром сосуда возникает риск перерастяжения стента с последующей его деформацией, что в совокупности с отложенным расширением просвета сосуда в результате восстановления кровотока может стать причиной проксимальной мальпозиции. Последняя в свою очередь является фактором риска развития острого тромбоза и/или рестеноза [5].

Из этого следует вывод: техника проксимальной оптимизации при разнице проксимального и дистального

диаметров не всегда позволяет обеспечить плотное прилегание балок стента к стенке артерии, что увеличивает риск тромбоза/рестеноза стента и частоту повторных реваскуляризаций.

Современные технологии, по которым изготавливаются стенты, в ряде случаев позволяют перерастягивать стенты до двух раз без потери структурной прочности и целостности антипролиферативного покрытия. Однако сегодня отсутствуют убедительные данные о том, что исходы стентирования с перерастяжением стентов не отличаются от исходов стентирования в пределах номинальных размеров. В отсутствие результатов прямого head-to-head сравнения по твердым конечным точкам в рандомизированных параллельных группах безопасность перерастяжения стентов выше номинального значения остается не доказанной.

Второй вариант – стентирование протяженного стеноза несколькими СП. При таком подходе удастся решить вопрос разницы проксимального и дистального референсных диаметров, поскольку стент, установленный в проксимальную позицию, имеет больший диаметр, чем стент, установленный в дистальную позицию. Несмотря на наличие перекрытия, мы предполагаем, что у описанной пациентки такой подход имеет намного меньший риск развития осложнений, связанных с ЧКВ, чем стентирование супердлинным стентом > 5 см с перерастяжением.

В проанализированной нами литературе при сравнении стентирования ОДС и СП с использованием совре-

менных стентов значимой разницы в наступлении MACE (major adverse cardiac events) не было выявлено. При этом нам не удалось найти какие-либо алгоритмы выбора между упомянутыми методиками.

Главным ограничением является тот факт, что предлагаемый нами алгоритм не был изучен в каких-либо клинических исследованиях, а пороговое значение раскрытия стента, вероятнее всего, является уникальным для каждой системы. Данный параметр необходимо верифицировать в дальнейших исследованиях с достаточной мощностью. По своей сути, описанный случай является первым клиническим применением предлагаемого алгоритма.

Заключение

Описанный клинический случай демонстрирует эффективное решение актуальной проблемы имплантации

стентов при протяженных стенозах КА. Во-первых, ангиографическое определение диаметров референсных сегментов, их разницы и выбор между стентированием ОДС и СП осуществляются с большой случайной ошибкой вследствие ограничений ангиографической визуализации. Предлагаемый нами простой алгоритм измерений ОКТ позволяет с высокой точностью определять референсные размеры сосудов и эффективно выбирать между ОДС и СП. Предполагаемую эффективность данного алгоритма целесообразно верифицировать в проспективном клиническом исследовании с твердыми конечными точками, а также определить оптимальные пороговые значения относительной/абсолютной разницы между проксимальным и дистальным референсными диаметрами для принятия решения в пользу того или иного метода.

Литература / References

1. Tommaso C.L. Long stents as a risk factor for late stent thrombosis size does matter. *JACC Cardiovasc. Interv.* 2010;3(4):390–391. DOI: 10.1016/j.jcin.2010.01.014.
2. Suh J., Park D.W., Lee J.Y., Jung I.H., Lee S.W., Kim Y.H. et al. The relationship and threshold of stent length with regard to risk of stent thrombosis after drug-eluting stent implantation. *JACC Cardiovasc. Interv.* 2010;3(4):383–389. DOI: 10.1016/j.jcin.2009.10.033.
3. Sim H.W., Thong E.H., Loh P.H., Lee C.H., Chan M.Y., Low A.F. et al. Treating very long coronary artery lesions in the contemporary drug-eluting-stent era: Single long 48 mm stent versus two overlapping stents showed comparable clinical outcomes. *Cardiovasc. Revasc Med.* 2020;21(9):1115–1118. DOI: 10.1016/j.carrev.2020.02.005.
4. Balachandran A., Gopinath K.S., Gupta N.P., Koshy A.G., Viswanathan S. Clinical Profile and outcomes of overlapping v/s single long

stent in long coronary lesions – The Trivandrum Long Stent (TRILO) Study. *Indian Heart Journal.* 2014;66(S2):S102–S103. DOI: 10.1016/j.ihj.2014.10.285.

5. Souteyrand G., Amabile N., Mangin L., Chabin X., Meneveau N., PESTO Investigators et al. Mechanisms of stent thrombosis analysed by optical coherence tomography: insights from the national PESTO French registry. *Eur. Heart J.* 2016;37(15):1208–1216. DOI: 10.1093/eurheartj/ehv711.
6. Adriaenssens T., Joner M., Godschalk T., Malik N., Alfonso F., Xhepa E. et al. Prevention of late stent thrombosis by an interdisciplinary Global European Effort (PRESTIGE) Investigators. Optical coherence tomography findings in patients with coronary stent thrombosis: a report of the PREvention of Late Stent Thrombosis by an Interdisciplinary Global European Effort (PRESTIGE) Consortium. *Circulation.* 2017;136(11):1007–1021. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.117.026788.

Информация о вкладе авторов

Сулов И.В. – разработка алгоритма выбора метода стентирования протяженного поражения коронарных артерий, обзор литературы, выполнение оптической когерентной томографии, обработка результатов, написание первичного варианта статьи, окончательная редакция статьи.

Пекарский С.Е. – разработка концепции и дизайна исследования, разработка алгоритма выбора метода стентирования протяженного поражения коронарных артерий, обзор литературы, рецензирование первичного варианта статьи.

Тарасов М.Г. – обзор литературы, выполнение оптической когерентной томографии, обработка результатов.

Баев А.Е. – разработка концепции и дизайна исследования, алгоритма выбора метода стентирования целевого поражения коронарных артерий и оценка его безопасности.

Винтизенко С.И. – выполнение процедуры стентирования коронарной артерии, выполнение оптической когерентной томографии.

Information on author contributions

Suslov I.V. – development of an algorithm for choosing stenting method of the target lesion of coronary artery, literature review, performance of optical coherence tomography, processing of results, writing of the primary version of the article, final version of the article

Pekarskiy S.E. – development of the concept and design of the study, development of an algorithm for choosing stenting method of the target lesion of the coronary arteries, literature review, review of the primary version of the article

Tarasov M.G. – literature review, performing of optical coherence tomography, results processing.

Baev A.E. – development of the concept and design of the study, an algorithm for choosing stenting method for the target lesion of coronary artery and assessing its safety.

Vintizenko S.I. – performing a coronary artery stenting procedure, performing optical coherence tomography.

Информация об авторах

Сулов Иван Владимирович, аспирант по специальности рентгенэндоваскулярные методы диагностики и лечения, младший научный сотрудник, лаборатория рентгенэндоваскулярной хирургии, Научно-исследовательский институт кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук. ORCID 0000-0002-0288-4191.

E-mail: straiker.acer@gmail.com.

Пекарский Станислав Евгеньевич, д-р мед. наук, ведущий научный сотрудник, лаборатория рентгенэндоваскулярной хирургии, Научно-исследовательский институт кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук. ORCID 0000-0002-4008-4021.

E-mail: pekarski@cardio-tomsk.ru.

Information about the authors

Ivan V. Suslov, Junior Research Scientist, Laboratory of Roentgen-Endovascular Surgery, Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences, Tomsk, Russia. ORCID 0000-0002-0288-4191.

E-mail: straiker.acer@gmail.com.

Stanislav E. Pekarskiy, Dr. Sci. (Med.), Leading Research Scientist, Laboratory of Roentgen-Endovascular Surgery, Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences, Tomsk, Russia. ORCID 0000-0002-4008-4021.

E-mail: pekarski@cardio-tomsk.ru.

Тарасов Михаил Георгиевич, канд. мед. наук, младший научный сотрудник, врач функциональной диагностики, лаборатория рентгенэндоваскулярной хирургии, Научно-исследовательский институт кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук. ORCID 0000-0001-5263-9488.

E-mail: m3107@rambler.ru.

Баев Андрей Геннадьевич, канд. мед. наук, заведующий лабораторией рентгенэндоваскулярной хирургии, врач по эндоваскулярным методам диагностики и лечения, Научно-исследовательский институт кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук. ORCID 0000-0002-8163-1618.

E-mail: stent111@mail.ru.

Винтизенко Станислав Игоревич, канд. мед. наук, врач по рентгенэндоваскулярным диагностике и лечения, отделение рентгенохирургических методов диагностики и лечения, Научно-исследовательский институт кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук. ORCID 0000-0002-9566-4787.

E-mail: stasv@bk.ru.

Mikhail G. Tarasov, Cand. Sci. (Med.), Junior Research Scientist, Laboratory of Roentgen-endovascular surgery, Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences, Tomsk, Russia. ORCID 0000-0001-5263-9488.

E-mail: m3107@rambler.ru.

Andrey E. Baev, Cand. Sci. (Med.), Head of the Laboratory of Roentgen-Endovascular Surgery, Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences, Tomsk, Russia. ORCID 0000-0002-8163-1618.

E-mail: stent111@mail.ru.

Stanislav I. Vintizenko, Cand. Sci. (Med.), Endovascular Surgeon, Department of Invasive Cardiology, Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences, Tomsk, Russia. ORCID 0000-0002-9566-4787.

E-mail: stasv@bk.ru.

 **Ivan V. Suslov**, e-mail: straiker.acer@gmail.com.

Received March 16, 2023

 **Суслов Иван Владимирович**, e-mail: straiker.acer@gmail.com.

Поступила 16.03.2023



<https://doi.org/10.29001/2073-8552-2023-38-2-293-304>

УДК 616.348-002.44-008.815-005.6:616.151.511-036.15-056.7]-02:[616.98:578.834.1]-06

Гиперкоагуляция у пациента с язвенным колитом, ассоциированным с антифосфолипидным синдромом и латентной наследственной тромбофилией после COVID-19: клинический случай

Д.Г. Исхакова¹, Д.О. Субхангулова², Д.Д. Сафина³, Л.М. Ибрагимова¹,
Е.В. Хазова²

¹ Городская клиническая больница № 7,
420103, Российская Федерация, Казань, ул. Маршала Чуйкова, 54

² Казанский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации,
420012, Российская Федерация, Казань, ул. Бутлерова, 49

³ Институт фундаментальной медицины и биологии Казанского федерального университета,
420008, Российская Федерация, Казань, ул. Кремлевская, 18

Аннотация

Течение язвенного колита (ЯК) у пациентов с новой коронавирусной инфекцией (COVID-19), а также в постковидном периоде представляет интерес и создает предпосылки для описания интересных клинических наблюдений. Описываемый клинический случай привлекает внимание врачей к необходимости комплексного, в т. ч. генетического тестирования пациентов с ЯК. В статье описывается клинический случай ассоциации ЯК с антифосфолипидным синдромом (АФС) и диагностированной латентной наследственной тромбофилией, активизация которой, вероятно, была вызвана активностью ЯК и применением местной терапии глюкокортикостероидами (ГКС). Не исключается и триггерная активность перенесенной незадолго до обострения ЯК новой коронавирусной инфекцией. Пациентке 1971 г. рожд. диагностирован ЯК в возрасте 12 лет. В дебюте обострения ЯК у пациентки наблюдалась лихорадка в утренние часы. В процессе обследования были исключены инфекционно-воспалительные процессы, новообразования, заболевания соединительной ткани. Была выявлена генетическая предрасположенность пациентки к повышенному тромбообразованию (гетерозигота ITGA2 C/T, гетерозигота ITGB3 T/C). По данным ультразвукового исследования (УЗИ) и компьютерной томографии (КТ) брюшной полости, выявлены изогипоэхогенные тромботические массы в проекции бифуркации портальной вены с признаками пристеночной реканализации, субтотальный тромбоз правой печеночной ветви воротной вены, тромбоз верхней брыжеечной вены до 30%, нижней брыжеечной вены до 70%. Ведение пациентов с ЯК в стадии обострения, ассоциированным с COVID-19, требует персонализированного мультидисциплинарного подхода с учетом факторов патогенеза тромботических осложнений.

Ключевые слова:	язвенный колит, постковидный синдром, тромбоз, латентная тромбофилия, антифосфолипидный синдром.
Конфликт интересов:	авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.
Прозрачность финансовой деятельности:	авторы заявляют об отсутствии внешнего финансирования при проведении исследования.
Соответствие принципам этики:	пациент добровольно подписал информированное согласие на обследование и дал разрешение на публикацию персональной медицинской информации в обезличенной форме.
Для цитирования:	Исхакова Д.Г., Субхангулова Д.О., Сафина Д.Д., Ибрагимова Л.М., Хазова Е.В. Гиперкоагуляция у пациента с язвенным колитом, ассоциированным с антифосфолипидным синдромом и латентной наследственной тромбофилией после COVID-19: клинический случай. <i>Сибирский журнал клинической и экспериментальной медицины</i> . 2023;38(2):293–304. https://doi.org/10.29001/2073-8552-2023-38-2-293-304

<https://doi.org/10.29001/2073-8552-2023-38-2-293-304>

УДК 616.348-002.44-008.815-005.6:616.151.511-036.15-056.7]-02:[616.98:578.834.1]-06

Hypercoagulation in patient with ulcerative colitis associated with antiphospholipid syndrome and latent inherited thrombophilia after COVID-19: a clinical case

Dilyara G. Iskhakova¹, Dinara O. Subkhangulova², Dilyara D. Safina³,
Liliya M. Ibragimova¹, Elena V. Khazova²

¹ City Clinical Hospital № 7,
54, M. Chuikov str., Kazan, 420103, Russian Federation

² Kazan State Medical University,
49 Butlerova street, Kazan, 420012, Russian Federation

³ Kazan Federal University, Institute of Fundamental Medicine and Biology
18, Kremlevskaya, str., Kazan, 420008, Russian Federation

Abstract

Patients with ulcerative colitis exacerbation associated with COVID-19 infection represent a particular group who require additional attention and follow-up due to an increased risk of thrombosis. The article presents a clinical case of a patient born in 1971 with ulcerative colitis in association with antiphospholipid syndrome. Additionally the patient had a latent inherited thrombophilia, which activation was probably caused by exacerbation of ulcerative colitis. Nevertheless, there may have been additional triggering activity of a COVID-19 infection that the patient suffered before the exacerbation of ulcerative colitis. The patient usually had a fever in the morning during an exacerbation of ulcerative colitis. During current hospitalization, fever was also presented. To clarify the cause of the fever patient's examination was performed. Infectious and inflammatory processes, neoplasms, connective tissue diseases were excluded. However, genetic testing revealed the presence of an increased risk of thrombosis in the patient (ITGA2 C/T, ITGB3 T/C were presented). At the same time, thrombotic masses in the portal vein, subtotal thrombosis of the right hepatic branch of the portal vein, thrombosis of the upper mesenteric vein up to 30%, lower mesenteric vein up to 70% were detected during ultrasound and computer tomography (CT) examination of the abdominal cavity. It should be noted that the management of patients with exacerbation of ulcerative colitis, especially with association with COVID-19 infection, requires an individual approach considering the risk assessment of thrombotic complications. Comprehensive examination is highly recommended, including genetic testing of patients in the clinical management of such patients.

Keywords:	ulcerative colitis, COVID-19, thrombosis, latent thrombophilia, antiphospholipid syndrome.
Conflict of interest:	the authors declare that they have no competing interests.
Financial disclosure:	the authors declare that there is no external funding for the exploration and analysis work.
Adherence to ethical standards:	the patient voluntarily signed an informed consent for examination and gave permission for publication of personal medical information in a non-personal form.
For citation:	Iskhakova D.G., Subkhangulova D.O., Safina D.D., Ibragimova L.M., Khazova E.V. Hypercoagulation in patient with ulcerative colitis associated with antiphospholipid syndrome and latent inherited thrombophilia after COVID-19: clinical case. <i>The Siberian Journal of Clinical and Experimental Medicine</i> . 2023;38(2):293–304. https://doi.org/10.29001/2073-8552-2023-38-2-293-304 .

Введение

Пандемия новой коронавирусной инфекции (COVID-19) характеризуется быстрым распространением по всему миру, тяжелым течением, высокой смертностью [1]. Ежедневно раскрываются новые особенности течения COVID-19 и связь ее с разными соматическими заболеваниями [2]. К группе повышенного риска инфицирования COVID-19 относятся пациенты с воспалительными заболеваниями кишечника (ВЗК) по причине повышенной экспрессии колоноцитами рецепторов ангиотензинпревращающего фермента 2 (АПФ2), обеспечивающей связывание SARS-CoV-2 с клетками-мишенями, т. е. «входными воротами» данного инфекционного агента, а также ослабленного местного иммунитета и повышенной проницаемости кишечного барьера [3]. Потенциально повышенный риск заражения COVID-19 у пациентов с ВЗК обусловлен приемом иммуносупрессивной и иммуномодулирующей терапии, а также необходимостью госпитализации в медицинские учреждения вследствие обострений заболеваний, проведения эндоскопических процедур, что может увеличить частоту контакта с носителями коронавируса SARS-CoV-2.

О высокой триггерной вероятности COVID-19 в развитии язвенного колита (ЯК) сообщают Е.Р. Мескина и соавт. (2021) на примере клинического случая. Авторы заключают, что проведенный кратковременный курс иммуносупрессивной терапии глюкокортикостероидами (ГКС) в сочетании с 5-аминосалицилатами не привел к более тяжелому течению COVID-19 [4]. Другие исследователи описывают клинический случай манифестации ЯК на фоне инфекции COVID-19. Так, З.П. Лемешевская и соавт. (2021) сообщают о манифестации тяжелого тотального неспецифического ЯК у 39-летнего пациента, который развился в ассоциации с малосимптомной формой инфекции COVID-19 и привел к смертельному исходу. Инфекция COVID-19 в представленном случае, вероятно, стала пусковым механизмом развития ЯК у пациента без какой-либо патологии кишечника в анамнезе [5]. Смертельный исход у 80-летней пациентки, страдавшей в течение 3 лет левосторонним ЯК, представлен S. Mazza и соавт. (2020). Для купирования выраженного обострения заболевания пациентка получала кортикостероиды внутривенно. Отмечалась положительная динамика (температура нормализовалась, частота стула значительно уменьшилась), однако на 4-й день обострения вновь возникла лихорадка до 39 °С, появился сухой кашель. На компьютерной томографии (КТ) органов грудной клетки была выявлена двусторонняя пневмония, в мазке из носоглотки была обнаружена РНК SARS-CoV-2. Несмотря на проводимое лечение, назначение противовирусной терапии, переход с внутривенного введения преднизолона на его пероральный прием, дыхательную поддержку, на 14-й день с момента госпитализации была зарегистрирована смерть пациентки [6].

Недостаточность и противоречивость сведений о течении ЯК у пациентов во время COVID-19, а также в постковидном периоде представляют интерес и создают предпосылки для описания интересных клинических наблюдений.

Представляем наш клинический случай пациентки С. 1971 г. рожд., получавшей стационарное лечение в отделении гастроэнтерологии с 24.03.2021 г. по 23.04.2021 г. с диагнозом: язвенный колит, тотальное поражение толстого кишечника, хроническое рецидивирующее течение,

Introduction

The course of ulcerative colitis (UC) is characterized by hypercoagulation, which plays a role in pathogenesis and the occurrence of thrombosis development. Patients of the bridge period also have an increased risk of thrombosis. The course of ulcerative colitis in patients with a new coronavirus infection, as well as in the postcovid period, is of interest and creates prerequisites for describing interesting clinical observations. The described clinical case draws the attention of doctors to the need for comprehensive, including genetic testing of patients with ulcerative colitis.

The pandemic of the new coronavirus infection (COVID-19) is characterized by rapid spread around the world, severe course, and high mortality [1]. New features of the course of COVID-19 and its connection with various internal diseases are revealed daily [2]. The group at increased risk of COVID-19 infection includes patients with inflammatory bowel diseases (IBD) as well as weakened local immunity and increased permeability of the intestinal barrier. Moreover, there is an increased expression of ACE2 receptors by colonocytes, which ensures the binding of SARS-CoV-2 to target cells, i.e. the "entrance gate" of this infectious agent patients with IBD [3].

The potentially increased risk of COVID-19 infection in patients with IBD is due to the use of immunosuppressive and immunomodulatory therapy, as well as the need for hospitalization due to exacerbations of diseases, endoscopic procedures, which may increase the frequency of contact with carriers of the SARS-CoV-2 coronavirus.

Material and Methods

A literature review was performed. The case history of the patient С., 1971 was studied.

The high trigger probability of COVID-19 in the development of UC is reported by E.R. Meskina et al. (2021) on the example of a clinical case in a patient with UC. The authors concluded that the short-term course of immunosuppressive therapy of glucocorticosteroids (GCs) in combination with 5-aminosalicylates did not lead to a more severe course of COVID-19 [4]. Other researchers describe a clinical case of UC manifestation against the background of COVID-19 infection. So, Lemeshevskaya Z. P. et al. (2021) reported the manifestation of severe total nonspecific UC in a 39-year-old patient that developed in association with a low-symptom form of COVID-19 infection and caused a fatal outcome. COVID-19 infection in the presented case probably became the trigger for the development of UC in a patient without any history of intestinal pathology [5]. The fatal outcome in an 80-year-old patient who suffered from left-sided ulcerative colitis for 3 years was presented by S. Mazza et al. (2020). : The patient received intravenous corticosteroids to relieve a severe exacerbation of the disease. An improvement was observed on the background of therapy (the body temperature normalized, the stool frequency significantly decreased), but on the fourth day of the exacerbation, a fever of up to 39°C and, dry cough appeared. A chest computer tomography was performed. Bilateral pneumonia was detected. SARS-CoV-2 RNA was detected in a smear from the nasopharynx. Despite the ongoing treatment, usage of antiviral therapy and respiratory support, the patient's death was registered on the 14th day of hospitalization [6].

атака тяжелой степени в стадии разрешения на фоне ГКС, поддерживающая терапия иммуносупрессором (азатиоприн). Хронический гастрит, вероятно, ассоциированный с *Helicobacter pylori*, дуоденогастральный желчный рефлюкс вне обострения. Первичный антифосфолипидный синдром (АФС), хроническое течение, осложненный тромбозом воротной вены в стадии декомпенсации. Язвенный глоссит, фотосенсибилизация, артралгии. Постковидный синдром. Нормохромная анемия легкой степени тяжести. Железодефицитное состояние. Дефицит витамина Д. Недостаточность витамина В9. Гипокальциемия. Генетические полиморфизмы системы свертывания крови (гетерозигота ITGA2 C/T, гетерозигота ITGB3 T/C)».

Пациентка обратилась в стационар с жалобами на повышение температуры тела до 39,5 °С утром и нормальными значениями вечером, на кашицеобразный стул черного цвета (принимала препараты железа) с примесью слизи до 3 раз в сутки, схваткообразные боли в левой подвздошной области перед и после акта дефекации (по визуально-аналоговой шкале (ВАШ) 4–6 баллов), ноющие боли в нижней трети живота (ВАШ 2 баллов), постоянная отрыжка воздухом, метеоризм. Аппетит сохранен, боли в суставах на момент осмотра не отмечает.

Анамнез заболевания

Из анамнеза известно, что впервые диагноз ЯК был установлен в возрасте 12 лет. Пациентка наблюдалась у гастроэнтеролога, проходила ежегодное стационарное лечение в гастроэнтерологических отделениях с 2017 по 2019 гг., все рекомендации соблюдала. В связи с гормонозависимым течением с 2016 г. принимает азатиоприн 50 мг в сутки, месалазин 3 г в сутки.

В ноябре 2020 г. перенесла COVID-19 и с середины декабря 2020 г. отмечает обострение ЯК в виде появления сгустков, прожилок крови в стуле. Консультирована гастроэнтерологом 28.12.2020 г., рекомендован прием месалазина 4800 мг в сутки, меркаптопурина 50 мг в сутки, витамина В9, препаратов железа. Эффект от принимаемой терапии был незначительным. Наблюдалась в отделении гастроэнтерологии 05.02.2021–12.02.2021 гг. с диагнозом: ЯК, тотальное поражение толстого кишечника, хроническое рецидивирующее течение, с внекишечными проявлениями: артралгии, атака средней тяжести. Хронический гастрит, ассоциированный с *Helicobacter pylori*, желчный рефлюкс гастрит, обострение. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь. На видеоколоноскопии от 10.02.2021 г. картина неспецифического язвенного колита, субтотальное поражение, выраженная активность. По данным биопсии – диффузная воспалительная инфильтрация с участками повреждения поверхностного эпителия. Нарушение архитектоники крипт; крипт абсцессы.

Выписана с поддерживающей терапией азатиоприном 125 мг в сутки с 08.02.2021 г. Рекомендации выполняла. Отмечала улучшение на фоне терапии: уменьшение частоты стула, отсутствие крови в стуле.

Настоящее ухудшение состояния пациентка отмечает с 13.03.2021 г. в связи с ежедневным повышением температуры тела до 38–39 °С утром. В общем анализе крови (ОАК) от 11.03.2021 г.: эритроциты $3,4 \times 10^{12}/л$, гемоглобин 10^9 г/л, СОЭ 60 мм/ч, в биохимическом анализе крови (БАК) от 11.03.2021 г.: СРБ 15,4 мг/л. 15.03.2021 г. консультирована гастроэнтерологом, было рекомендовано добавить к лечению преднизолон 25 мг в сутки, дообследование. Несмотря на выполнение рекомендаций

There is insufficiency and inconsistency of data regarding the course of UC during COVID-19 infection, as well as in the postcovid period, present concerns for future evaluation and create prerequisites for describing interesting clinical observations.

We would like to present a clinical case of a patient born in 1971. He was hospitalized in the gastroenterology department from 24/03/2021 to 23/04/2021 with a severe ulcerative colitis, (pancolitis), chronic recurrent course, on the background of GCs and, immunosuppressive therapy (azathioprine), chronic gastritis, associated with *Helicobacter pylori*, bile reflux, remission, primary antiphospholipid syndrome complicated by portal vein thrombosis. Ulcerative glossitis, photosensitization, arthralgia, postcovid syndrome, normochromic mild anemia (iron deficiency), vitamin D and B9 deficiency, hypocalcemia, latent inherited thrombophilia (genetic polymorphisms: heterozygote ITGA2 C/T, heterozygote ITGB3 T/C).

The patient was hospitalized with complaints of fever up to 39.5 °C in the morning and normal values in the evening, liquid stool up to 3 times per day, cramping pains in the left iliac region before and after defecation (on a visual analog scale 4–6 points), pains in the lower third of the abdomen (2 points), belching.

History of the disease

Ulcerative colitis was diagnosed when patient was 12 year old. The patient was observed by a gastroenterologist, annually admitted to the gastroenterological departments from 2017 to 2019. Since 2016 hormone-dependence found, and azathioprine 50 mg per day was administered in addition to mesalazine 3 g per day.

In November 2020, she suffered COVID-19. Since mid-December 2020, she has been experiencing an exacerbation of UC in the form of clots, blood veins in the stool. She was consulted by a gastroenterologist on 28/12/2020. Mesalazine 4800 mg per day, mercaptopurine 50 mg per day, folic acid, iron preparations were recommended. The effect of the therapy was insignificant. She was observed in the gastroenterology department on 05/02/2021–12/02/2021 with a diagnosis of UC, total colon lesion, chronic recurrent course, with extra-intestinal manifestations: arthralgia, moderate attack, chronic gastritis associated with *Helicobacter pylori*, bile reflux gastritis (GER), exacerbation, gastroesophageal reflux disease. Colonoscopy video from 10/02/2021 showed nonspecific ulcerative colitis, subtotal lesion, pronounced activity. According to the biopsy data, diffuse inflammatory infiltration with areas of damage to the surface epithelium was found. There was violation of the architectonics of crypts, crypt abscesses.

She was discharged with maintenance therapy with azathioprine 125 mg per day from 08/02/2021. The patient followed the recommendations. She noted an improvement on the background of therapy: a decrease in the frequency of stool, the absence of blood in the stool.

The present deterioration of the patient's condition has been noted since 13/03/2021 due to a daily increase in body temperature to 38–39 °C in the morning. The general blood test from 11/03/2021 showed: erythrocytes $3.4 \times 10^{12}/l$, hemoglobin 10^9 g/l, ESR 60 mm/h; the biochemical blood test from 11/03/2021: CRP 15.4 mg/l. 15/03/2021 the patient was consulted by a gastroenterologist. It was recommended to add prednisolone 25 mg per day to the therapy, follow-

(азатиоприн 125 мг в сутки, месалазин 4800 мг в сутки, ребагит 100 мг 3 раза в сутки, преднизолон 25 мг в сутки, сорбифер 100 мг 2 раза в сутки, аквадетрим 10 капель в сутки ферменты, в сутки саллофальк (свечи), омепразол), отмечала повышение температура тела до 40 °С, в связи с чем пациентка С. была госпитализирована в гастроэнтерологическое отделение 24.03.2021 г.

Анамнез жизни

Работает преподавателем в детской музыкальной хоровой школе. Профессиональные вредности отсутствуют.

Перенесенные заболевания: хронический гастродуоденит длительно, полип влагиалища. Наблюдается у ревматолога, фотосенсибилизация с 35 лет, реактивная артралгия с 2019 г. Ранее тромбозов не было.

Аллергия на новокаин, цефтриаксон (синкопе).

Наследственность: бабушка по материнской линии – рак желудка, отец – рак желудка.

Гинекологический анамнез: *mensis* с 16 лет, регулярные, беременностей 2, родов 1, абORTов 1.

Вредных привычек нет.

Объективный осмотр

При поступлении состояние пациентки удовлетворительное, сознание ясное. Рост 164 см, вес 72 кг. Индекс массы тела – 26,8 кг/м² (избыточная масса тела (предожирение)). Объективный осмотр без особенностей, при пальпации живот мягкий, не напряжен, умеренно болезненный в левой подвздошной и околопупочной областях.

Кожные покровы физиологической окраски, влажные, чистые, тургор кожи нормальный. Подкожная жировая клетчатка развита умеренно, распределена равномерно. Отеков нет.

Периферические лимфоузлы не пальпируются, безболезненные.

Мышечная система развита нормально, тонус нормальный, болезненности нет.

Костно-суставная система. Видимых деформаций, болезненности нет. Синовитов нет. Гиперемии, гипертермии над суставами нет. Ограничений движений в суставах нет.

Дыхательная система. Носовое дыхание свободное, зев не гиперемирован, чистый. Грудная клетка нормостенической формы, болезненности нет. Легкие – перкуторно звук легочный, границы легких в норме. При аускультации дыхание нормальное, хрипы не выслушиваются. Частота дыхательных движений 16 в мин.

Сердечно-сосудистая система. Сердце – перкуторно размеры не изменены, аускультативно тоны ясные, ритмичные, шумов нет, частота сердечных сокращений (ЧСС) 70 в минуту, артериальное давление (АД) 110/70 мм рт. ст.

Пищеварительная система. Язык суховат, обложен белым налетом у корня, язвочка на боковой поверхности языка. Живот правильной формы, не вздут, участвует в акте дыхания. При пальпации мягкий, не напряжен, умеренно – в левой подвздошной, левой боковой и околопупочной областях. Симптомов раздражения брюшины нет. Печень не увеличена, размеры по Курлову 9 × 8 × 7 см, пальпируется у края реберной дуги. Край печени ровный, безболезненный, острый, мягкий. Перкуторные размеры: селезенка – 10 × 4 см, не пальпируется, край безболезненный. Стул: 1–2 раза в день. Пальцевое ректальное исследование – без особенностей.

Мочевыделительная система. Диурез нормальный, адекватный.

up. Despite the implementation of the recommendations (azathioprine 125 mg per day, mesalazine 4800 mg per day, rebagit 100 mg 3 times a day, prednisolone 25 mg per day, sorbifer 100 mg 2 times a day, aquadetrim 10 drops per day enzymes, salofalk candles per day, omeprazole), there was an increase in body temperature to 40°C, in connection with which patient C. was hospitalized in the gastroenterology department on 24/03/2021.

History

The patient is a teacher at a children's music school.

Occupational hazards are excluded.

Previous diseases are chronic gastroduodenitis for a long time, vaginal polyp. She was observed by a rheumatologist. Photosensitivity has been since the age of 35, reactive arthralgia since 2019. Previously, there were no thromboses. She is allergic to novocaine, ceftriaxone (syncope).

Heredity: maternal grandmother had a gastric cancer, maternal grandfather also had a gastric cancer.

Gynecological history: regular *mensis* since she was 16 years old, 2 pregnancies, 1 birth, 1 abortion.

The patient has no bad habits.

Objective examination

The skin is of physiological color, moist, clean, normal skin turgor. Subcutaneous adipose tissue is moderately developed, evenly distributed. There is no edema.

Peripheral lymph nodes are not palpable, painless.

The muscular system is developed normally. The tone is normal. There is no pain.

Osteo-articular system is without visible deformities, pain. There is no synovitis. There is no hyperemia, hyperthermia over the joints. There are no restrictions on movement in the joints.

Respiratory system. Nasal breathing is free; the pharynx is not hyperemic, clean. The chest is normosthenic, without pain. Lungs – percussion sound pulmonary; the borders of the lungs are normal. On auscultation, breathing is normal, no wheezing is heard. Respiratory rate is 16 per minute.

The cardiovascular system. Heart: by percussion dimensions are not changed; auscultatory tones are clear, rhythmic; there are no noises; heart rate is 70 per minute; blood pressure is 110/70 mm Hg.

Digestive system. The tongue is dryish, lined with white coating at the root, an ulcer on the lateral surface of the tongue. The abdomen is of the correct form, not swollen, participates in the act of breathing. On palpation, soft, not tense, moderately left iliac, left lateral and paraumbilical areas. There are no symptoms of peritoneal irritation. The liver is not enlarged. The dimensions according to Kurlov are 9x8x7 cm. It is palpable at the edge of the costal arch. The edge of the liver is smooth, painless, sharp, soft. The percussion size of the spleen is 10x4 cm, not palpable; the edge is painless. Stool: 1–2 times a day. Digital rectal examination – without features.

Urinary system: Diuresis is normal, adequate.

Pasternatsky's symptom is negative.

Upon admission the patient's condition is satisfactory; consciousness is clear. Height – 164 cm, weight – 72 kg. BMI = 26.8 kg / m² – overweight (obesity). Objective examination – without features. Palpation of the abdomen is soft, not tense, moderately painful in the left iliac and umbilical regions.

Симптом Пастернацкого отрицательный.

На основании данных анамнеза, объективного исследования был выставлен предварительный диагноз: язвенный колит, тотальное поражение толстого кишечника, хроническое непрерывное течение средней тяжести. Поддерживающая терапия азатиоприном 100 мг в сутки. Хронический гастрит, вероятно, ассоциированный с *Helicobacter pylori*. Желчный рефлюкс гастрит, вне обострения. Лихорадка неясного генеза.

Выявленные отклонения от референсных значений лабораторных исследований в динамике приведены в таблице.

Исследование БАК от 10.03.2021 г. демонстрирует нормальные величины ферритина 23,9 мкг/л (референсные значения 10–150 мкг/л), витамина B₁₂ 473 пг/мл (референсные значения 236,7–1556 пг/мл) и витамина B₉ 6,9 нг/мл (референсные значения 3,1–20,5 нг/мл), выраженный дефицит витамина Д 6,8 нг/мл (референсные значения 30,0–150,0 нг/мл). Прокальцитонин, ревматоидный фактор, антистрептолизин О в пределах референсных величин. Выявленное значительное повышение фекального кальпротектина (> 800 мкг/г) 16.03.2021 г., обусловлено активностью ЯК у настоящей пациентки на момент госпитализации.

According to the data of anamnesis, objective research, a preliminary diagnosis was: “Ulcerative colitis, total damage to the large intestine, chronic continuous course of moderate severity. Maintenance therapy with azathioprine 100 mg per day. Chronic gastritis, probably associated with *Helicobacter pylori*. Bile reflux gastritis, out of exacerbation. Fever of unknown origin”.

The revealed deviations from the reference values of laboratory tests in dynamics are shown in Table.

The study of biochemical blood analysis from 10/03/2021 demonstrates normal values of ferritin 23.9 mcg/l (reference values are 10–150 mcg/ml), vitamin B₁₂ 473 pg/ml (reference values are 236.7–1556 pg/ml), and vitamin B₉ 6.9 ng/ml (reference values are 3.1–20.5 ng/ml), pronounced deficiency of vitamin D 6.8 ng/ml (reference values are 30.0–150.0 ng/ml). Procalcitonin, rheumatoid factor, antistreptolysin O are within the reference values. The revealed significant increase in fecal calprotectin (>800 mcg/g) on 16/03/2021 is due to the activity of ulcerative colitis in this patient at the time of hospitalization. Other parameters of biochemical blood analysis are without pronounced deviations from the norm.

Таблица. Динамика лабораторных параметров крови пациентки С.

Table. Dynamics of laboratory parameters of the blood of patient C

Показатели Indicators	Референсные значения Reference range	25.03. 2021 г.	29.03. 2021 г.	01.04. 2021 г.	08.04. 2021 г.	13.04. 2021 г.	22.04. 2021 г.
Гемоглобин, г/л Hb, g/l	120–165	103	110	114	121	123	118
Эритроциты, × 10 ¹² /л Red blood cells, × 10 ¹² /l	3,5–4,8	3,23	3,50	3,73	4,0	3,94	3,86
Лейкоциты, × 10 ⁹ /л White blood cells, × 10 ⁹ /l	4,0–9,0	5,73	6,57	6,86	9,09	14,08	16,85
Лейкоформула, × 10 ⁹ /л WBC, × 10 ⁹ /l	–	п/St – 4, с/seg – 53, л/l – 36,0, м/m – 5, э/e – 2, б/b – 0	н/n – 53,1, л/l – 35,6, м/m – 7,3, э/e – 3,5, б/b – 0,5	н/n – 51,7, л/l – 32,9, м/m – 10,5, э/e – 4,2, б/b – 0,7	мета/meta – 4, п/st – 5, с/seg – 47, л/l – 31, м/m – 12, э/e – 1, б/b – 0	миел/myel – 3, п/st – 5, с/seg – 44, л/l – 31, м/m – 12, э/e – 4, б/b – 1	л/l – 24, м/m – 10, б/b – 0, э/e – 3, п/st – 2, с/seg – 61
Тромбоциты, × 10 ⁹ /л Platelets, × 10 ⁹ /l	180–350	392	451	466	351	501	376
СОЭ, мм/ч BSR, mm/h	0–20	49	120	40	37	27	18
Общий белок, г/л TP, g/l	66–83	61,0	65,3	–	64,3	65,6	57,5
Альбумин, г/л Albumin, g/l	35–52	30,2	33,8	–	36,2	–	–
Кальций общий, ммоль/л Total calcium, mmol/l	2,20–2,65	2,01	2,11	–	2,2	–	–
Сывороточное железо, мкм/л	12,5–32,2	4,1	4,5	–	11,4	–	32,1
СРБ, мг/л Serum iron, mkml/l	0–5,00	53,7	77,2	18,4	11,6	18,4	5,2
Протромбиновое время, с Prothrombin time, sec	9,4–12,5	12,1	–	–	11,6	–	–
Протромбиновый индекс, % Prothrombin index, %	70,0–140,0	85,0	–	–	91,0	–	–
МНО, с MNO, sec	0,85–1,15	1.11	–	–	1,06	–	–
Фибриноген по Клаусу, г/л Fibrinogen by Klaus, g/l	2,4–5,0	3,19	4,1	4,2	4,9	–	–
Д-димер, нг/мл D-dimer, ng/ml	0–230	–	2095,0	836,0	495,0	225,0	108

Примечание: СОЭ – скорость оседания эритроцитов, СРБ – С-реактивный белок; МНО – протромбиновое время; Лейкоформула: п – палочкоядерные, с – сегментоядерные, л – лимфоциты, м – моноциты, э – эозинофилы, н – нейтрофилы, б – базофилы, мета – метамиелоциты, миел – миелоциты.

Note: BSR – blood sedimentation rate, TP – total protein, CRP – C-reactive protein, differential white blood cell count (WBC): s – stabs, seg – segmented neutrophils, l – lymphocytes, m – monocytes, e – eosinophils, b – basophils, meta – metamyelocytes, myel – myelocytes.

Другие параметры БАК – без выраженных отклонений от нормы.

В общем анализе мочи, копрограмме не выявлено клинически значимых изменений. В анализе кала гельминты и скрытая кровь не обнаружены.

Проведенный скрининг на инфекции не обнаружил: реакцию микропреципитации (24.03.2021 г.), ВИЧ-инфекцию (27.03.2021 г.), SARS-CoV-2 РНК (24.03.2021 г.), ДНК Cytomegalovirus (10.02.2021 г.). Исследование антител S- и N-белкам SARS-CoV-2: IgM 0,29 коэффициент позитивности (КП) (отрицательно), IgG – 15,53 КП (положительно). Малярийные плазмодии в крови от 25.03.2021 г. *Pl. vivax*, *Pl. falciparum*, *Pl. malariae*, *Pl. ovale* не обнаружены.

Пациентке С. был проведен широкий спектр иммунологических исследований. Уровень аутоантител к антинуклеарному фактору (АНФ) на HEp-2 клетках < 160 (отрицательно) позволил исключить с 90% вероятностью СКВ, диффузную склеродермию, синдром Шегрена, CREST-синдром, смешанное заболевание соединительной ткани. В крови пациентки С. LE клетки в крови и волчаночный антикоагулянт не были выявлены. Суммарные антитела к кардиолипину были в пределах нормы и составили 10,8 Ед/мл (норма до 12,0 Ед/мл), обнаружено превышение титра суммарных антител (IgA, IgG, IgM) к бета-2-гликопротеину 1 (31 ОЕд/мл, норма до 20 ОЕд/мл). Исследование IgG к протеиназе 3 определило слабо положительный результат (1,59, при норме 1,0 до 2,0). Следующие антинейтрофильные цитоплазматические антитела обнаружены не были: IgG к лактоферрину (0,28), IgG к миелопероксидазе (0,39), IgG к эластазе (0,95), IgG к катепсину G (0,12), IgG к бактерицидному белку, повышающему проницаемость (BPI) (0,26). Серологическое исследование на антинуклеарные антитела (иммуноблот) не выявило аутоантител к IgG к антигенам: nRNP/Sm, Sm, SS-A (SS-A нативный), ANA-Ro-52, SS-B, Scl-70, PM-Scl, CENP B, Jo-I, ANA-PCNA, AMA-M2, к рибосомальному белку Р, гистонам, нуклеосомам. Уровень аутоантител к фосфолипидам IgM и IgG (к кардиолипину, фосфатидилсерину, фосфатидил-инозитолу и фосфатидиловой кислоте): класса IgM – 3,93 (референсные значения < 10), класса IgG – 1,33 (референсные значения < 10).

Пациентке С. был проведен генетический анализ, выявивший риск нарушений системы свертывания: F2, F5, F7, F13A1, FGB, SERPINE1 – без особенностей. ITGA2 – выявлен вариант C/T, ITGB3 – выявлен вариант T/C.

По данным УЗИ от 25.03.2021 г., у пациентки С. были выявлены эхографические признаки очаговых изменений левой доли щитовидной железы. Категория TIRADS 2. УЗИ органов брюшной полости от 25.03.2021 г. определило эхографические признаки изменений структуры печени (гепатоз), частично реканализованного тромбоза воротной вены. По данным УЗИ от 08.04.2021 г., в проекции бифуркации портальной вены в просвете определяются тромботические массы с признаками пристеночной реканализации. По данным УЗИ от 20.04.2021 г., в просвете бифуркации портальной вены на протяжении от нее до 24 мм сохраняется изогипоэхогенные тромботические массы с признаками частичной пристеночной реканализации.

На КТ органов грудной клетки от 24.03.2021 г. выявлено уплотнение в верхней доле правого легкого – фиброз? разрешающаяся правосторонняя верхнедолевая пневмония? Умеренная внутригрудная лимфаденопатия справа. КТ брюшной полости, забрюшинного пространства, малого таза от 05.04.2021 г. позволила визуализировать

The performed screening for infections did not detect: microprecipitation reaction (24/03/2021), HIV (27/03/2021), SARS coronavirus 2 RNA (24/03/2021), Cytomegalovirus DNA (10/02/2021). Antibodies to S- and N-proteins SARS-CoV-2: IgM 0.29 the positivity coefficient (PC) (negative), IgG – 15.53 PC (positive). Malarial plasmodia in the blood from 25/03/2021 *Pl. vivax*, *Pl. falciparum*, *Pl. malariae*, *Pl. ovale* were not detected.

Patient C. underwent a wide range of immunological studies. The level of autoantibodies to the antinuclear factor (ANF) on HEp-2 cells <160 (negative) made it possible to exclude with 90% probability SLE, diffuse scleroderma, Sjogren's syndrome, CREST syndrome, mixed connective tissue disease. LE cells in the blood and lupus anticoagulant were not detected. Total antibodies to cardiolipin were within the normal range and amounted to 10.8 U/ml (norm up to 12.0 U/ml); an excess of the titre of total antibodies (IgA, IgG, IgM) to beta-2-glycoprotein 1 (31 OEd/ml, norm up to 20 OEd/ml) was detected. A study of IgG to proteinase 3 determined a weakly positive result (1.59, with a norm of 1.0 to 2.0). The following antineutrophil cytoplasmic antibodies were not detected: IgG to lactoferrin (0.28), IgG to myeloperoxidase (0.39), IgG to elastase (0.95), IgG to cathepsin G (0.12), IgG to bactericidal permeability enhancing protein (BPI) (0.26). Serological examination for antinuclear antibodies (immunoblot) did not reveal autoantibodies to IgG antigens: nRNP/Sm, Sm, SS-A (SS-A native), ANA-Ro-52, SS-B, Scl-70, PM-Scl, CENP B, Jo-I, ANA-PCNA, AMA-M2, to ribosomal protein P, to histones, to nucleosomes. Detection of autoantibodies to IgM and IgG phospholipids (cardiolipin, phosphatidylserine, phosphatidyl-inositol and phosphatidylic acid): IgM – 3.93 (reference values are < 10), IgG – 1.33 (reference values < 10); as known the presence of these antibodies is an important diagnostic criterion for the diagnosis of antiphospholipid syndrome in patient C.

Patient C. underwent a genetic analysis that revealed the risk of disorders of the coagulation system: F2, F5, F7, F13A1, FGB, SERPINE1 – without features; ITGA2 – identified variant C/T, ITGB3 – identified variant T/C.

Echographic signs of focal changes in the left lobe of the thyroid gland were revealed in patient C. Category TIRADS 2. Ultrasound of the abdominal cavity organs from 25/03/2021 determined echographic signs of changes in the structure of the liver (hepatosis), partially recanalized portal vein thrombosis. According to ultrasound from 08/04/2021, thrombotic masses with signs of parietal recanalization are determined in the projection of the portal vein bifurcation in the lumen. Ultrasound examination from 20/04/2021 showed the isohypoechogenic thrombotic masses remained with signs of partial parietal recanalization up to 24 mm from bifurcation in the lumen of the portal vein.

Chest computer tomography (CT) from 24/03/2021 revealed a seal in the upper lobe of the right lung – fibrosis? resolving right-sided upper lobe pneumonia? moderate intra-thoracic lymphadenopathy on the right. CT of the abdominal cavity, retroperitoneal space, small pelvis from 05/04/2021 allowed to visualize subtotal thrombosis of the right hepatic branch of the portal vein, thrombosis of the upper mesenteric vein up to 30%, the lower mesenteric vein up to 70%, hypoplasia of the spleen with calcifications (Fig. 1).

субтотальный тромбоз правой печеночной ветви воротной вены, тромбоз верхней брыжеечной вены до 30%, нижней брыжеечной вены до 70%, гипоплазию селезенки с кальцинатами (рис. 1).

Echocardiography from 29/03/2021 determined the normal size of the heart cavities, moderate tricuspid, minor mitral and pulmonary regurgitation, signs of moderate pulmonary hypertension, minor hydropericardium.



Рис. 1. Компьютерная томография брюшной полости
Fig. 1. Abdominal cavity computer tomography

Эхокардиоскопия от 29.03.2021 г. определила нормальные размеры полостей сердца, умеренную трехстворчатую, незначительную митральную и легочную регургитацию, признаки умеренной легочной гипертензии, незначительный гидроперикард.

Пациентка С. была проконсультирована ревматологом 19.04.2021 г. Был выставлен диагноз: первичный АФС, хроническое течение, осложненный тромбозом воротной вены в стадии реканализации. Системная красная волчанка (СКВ), хроническое течение; язвенный глоссит, фотосенсибилизация, артралгия. Постковидный синдром. Пульмонолог 29.03.2021 г. верифицировал внебольничную правостороннюю верхнедолевую пневмонию в стадии разрешения. Внутригрудную лимфаденопатию справа, ДН 0. Кардиологом 31.03.2021 г. был исключен острый коронарный синдром. Диагностирован незначительный гидроперикард, миокардит? Перенесение коронавирусной инфекции 11.2020 г. Анемия нормохромная легкой степени. Стойкий субфебрилитет.

Сосудистый хирург 06.04.2021 г. выставил диагноз: тромбоз воротной вены, печеночных вен.

Во время лечения пациента С. принимала Tab. Prednisoloni 25 mg в сутки (3:2), T. Azatioprini 100 mg в сутки, месалазин 4800 мг в сутки, Sol. Ciprofloxacin 100,0 в/в капельно 2 раза в день.

На фоне проводимой терапии наблюдалась положительная динамика: температура тела нормализовалась с 11.04.2021 г., болевой синдром купирован 21.04.2021 г. Отмечено улучшение лабораторных показателей: уровень гемоглобина и количество эритроцитов нормализовались, купировались признаки воспалительной реакции. Тромбоцитоз уменьшился. Уровень сывороточного железа, Д-димера, СРБ нормализовались.

Patient C. was consulted by a rheumatologist on 19/04/2021. The diagnosis was: primary antiphospholipid syndrome, chronic course, complicated by portal vein thrombosis in the recanalization stage. Systemic lupus erythematosus (SLE), chronic course; ulcerative glossitis, photosensitivity, arthralgia. Bridge syndrome. On 29/03/2021, a pulmonologist verified community-acquired right-sided upper lobe pneumonia in the resolution stage. Intra-thoracic lymphadenopathy on the right, DAY 0. Acute coronary syndrome was excluded by the cardiologist on 31/03/2021. Minor hydropericardium, myocarditis (in question) was diagnosed. Carried coronavirus infection 11/2020. Anemia is normochromic of mild degree. Persistent subfebrility.

On 06/04/2021 a vascular surgeon diagnosed portal vein thrombosis, hepatic veins.

During the treatment of patient C. took Tab. Prednisoloni 25 mg per day (3:2), T. Azatioprini 100 mg per day, mesalazine 4800 mg per day, Sol. Ciprofloxacin 100.0 iv drip 2 times a day.

During the therapy, positive dynamics was observed: body temperature normalized from 11/04/2021, pain syndrome was stopped on 21/04/2021. There was an improvement in laboratory parameters: the level of hemoglobin and the number of red blood cells normalized, signs of an inflammatory reaction were stopped. Thrombocytosis decreased. The levels of serum iron, D-dimer, and CRP have normalized.

Discussion and Conclusion

Due to prolonged hyperthermia (for 1 month – from 13/03 to 11/04) patient C. was initially diagnosed with fever of unknown origin (FUO), which is an urgent problem in clinical

Обсуждение и заключение

В связи с длительной гипертермией (в течение 1 мес. – с 13.03. по 11.04.) пациентке С. изначально в диагноз был включен синдром лихорадки неясного генеза (ЛНГ), представляющий актуальную проблему в клинической практике при наличии у пациента температуры тела более 38,3 °С длительностью 3 нед. и более, возможными периодическими подъемами температуры тела и неочевидным диагнозом. Известно, что в основе ЛНГ может лежать широкий спектр заболеваний (инфекционного, неопластического характера, а также системные заболевания соединительной ткани и др.). Среди причин ЛНГ выделяют генерализованные или локальные инфекционно-воспалительные процессы (30–50%), опухоли (20–30%), системные болезни (коллагенозы, васкулиты) (10–20%), прочие болезни (10–20%). Около 10% случаев ЛНГ не удается расшифровать при жизни, при этом в 3% случаев – после летального исхода и аутопсии. ЛНГ характерна также для ЯК и в ряде случаев внекишечных проявлений: различные поражения суставов, глаз, кожи, полости рта, печени могут предшествовать появлению кишечных симптомов. В процессе обследования у пациентки С. были исключены инфекционно-воспалительные процессы, новообразования, диффузная склеродермия, синдром Шегрена, CREST-синдром, смешанное заболевание соединительной ткани.

У пациентов с COVID-19 нередко развивается диарея, что может стимулировать обострение и/или прогрессирование ВЗК [7], и всем пациентам с ВЗК, имеющим диарею, рекомендовано проводить исследование фекалий на наличие SARS-CoV-2 для предотвращения возможного фекально-орального пути распространения инфекции. При этом выделение коронавируса SARS-CoV-2 с фекалиями может сохраняться даже после элиминации вируса из респираторного тракта [8].

Из анамнеза пациентки С. известно, что она перенесла COVID-19 в ноябре 2020 г. С целью исключения повторного инфицирования COVID-19 проведена ПЦР диагностика SARS-CoV-2 и серологическое исследование, которые исключили острый период заболевания. Однако ревматологами не исключается постковидный синдром. На протяжении длительного времени у нашей пациентки сохранялась активность воспалительного процесса, о чем свидетельствовало повышение уровня ферритина и СРБ, что можно объяснить как наличием выраженного воспаления вследствие инфекционного заболевания, так и системного воспаления ввиду имеющихся у пациентки заболеваний (ЯК), что дополнительно осложняет дифференциальную диагностику синдрома лихорадки у данной категории пациентов.

Развитие венозного и артериального тромбоза при COVID-19 предопределяется так называемой триадой Вирхова – повреждением эндотелия сосудов, замедлением тока крови и повышением свертываемости крови [9, 10]. По мнению G. Di Tano и соавт. [11], стойкая воспалительная фаза инфекции является триггером гиперкоагуляционного синдрома. Следует также обратить внимание на то, что в постковидном периоде у пациентов остается повышенный риск возникновения тромбоза. Признаками гиперкоагуляционного синдрома при COVID-19 являются повышенные плазменные концентрации D-димера и фибриногена, уменьшение количества тромбоцитов, увеличение протромбинового времени, изменение международного нормализованного и протромбинового индексов [12–14]. Возвращаясь к нашему клиническому примеру, хотелось бы отметить, что у пациентки С. наблюдалось

practice if the patient has a body temperature of more than 38.3 °C (101 °F for 3 weeks or more, possible periodic rises in body temperature and an unobvious diagnosis. It is known that a wide range of diseases (infectious, neoplastic, as well as systemic connective tissue diseases, etc.) can be the basis of fever of unclear origin. Among the causes of FUO are generalized or local infectious and inflammatory processes (30–50%); tumors (20–30%); systemic diseases (collagenoses, vasculitis) (10–20%); other diseases (10–20%). About 10% of cases of FUO cannot be deciphered during life, while in 3% of cases – after a fatal outcome and autopsy. FUO is also characteristic of ulcerative colitis (UC) and in some cases extra – intestinal manifestations – various lesions of the joints, eyes, skin, oral cavity, liver may precede the appearance of intestinal symptoms. During the examination, infectious and inflammatory processes, neoplasms, diffuse scleroderma, Sjogren's syndrome, CREST syndrome, mixed connective tissue disease were excluded in patient C.

Patients with COVID-19 often develop diarrhea, which can stimulate exacerbation and/or progression of inflammatory bowel diseases (IBD) [7] and all patients with IBD who have diarrhea are recommended to conduct a fecal examination for the presence of SARS-CoV-2 to prevent a possible fecal-oral pathway of infection. At the same time, the isolation of the SARS-CoV-2 coronavirus with feces can persist even after the virus is eliminated from the respiratory tract [8].

According to the anamnesis the patient C. underwent COVID-19 in November of 2020. In order to exclude the re-infection of COVID-19, a polymerase chain reaction diagnosis of SARS-CoV-2 and a serological study were carried out, which excluded the acute period of the disease. However, rheumatologists do not exclude postcovid syndrome. For a long time, our patient maintained the activity of the inflammatory process, as evidenced by an increase in the level of ferritin and CRP, which can be explained both by the presence of pronounced inflammation due to an infectious disease and systemic inflammation due to the patient's existing diseases (UC), which further complicates the differential diagnosis of fever syndrome in this category of patients.

The development of venous and arterial thrombosis in COVID-19 is predetermined by the so-called Virchow triad – damage to the vascular endothelium, slowing blood flow and increased blood clotting [9, 10]. According to G.Di Tano et al. [11], the persistent inflammatory phase of infection is the trigger of hypercoagulation syndrome. It should also be noted that in the postcovid period, patients remain at an increased risk of thrombosis. Signs of hypercoagulation syndrome in COVID-19 are increased plasma concentrations of D-dimer and fibrinogen, a decrease in the number of platelets, an increase in prothrombin time, a change in the international normalized and prothrombin indices [12–14]. Returning to our clinical example, would like to note that patient C. had an increase in D-dimer, thrombocytosis, which may be a consequence of the cross-interaction of genetic, environmental, microbial factors and the immune response characteristic of a patient with UC. It should also be noted that an increase in D-dimer is a non-specific marker of thrombosis, i.e. it does not allow to unambiguously clarify the etiological factor that caused the thrombosis. [15, 16]. It is known that one of the

повышение D-димера, тромбоцитоз, что может быть следствием перекрестного взаимодействия генетических, экологических, микробных факторов и иммунного ответа, свойственных пациенту с ЯК. Следует также обратить внимание на то, что повышение D-димера является неспецифическим маркером тромбоза, т. е. не позволяет однозначно уточнить этиологический фактор, который послужил причиной тромбоза [15, 16]. Известно, что одной из характерных особенностей пациентов с ВЗК является наличие гиперкоагуляции, играющей роль как в возникновении тромбоэмболических осложнений, так и в патогенезе самой болезни [17]. Повышенный риск развития венозной тромбоэмболии у пациентов с ВЗК возникает вследствие комбинированного воздействия воспалительных процессов, дефицита микроэлементов, хирургических осложнений и наследственных факторов. Риск тромбоэмболических осложнений при ВЗК в 3,5 раза выше, чем в общей популяции. Образование тромбов у пациентов с ВЗК может происходить не только в сосудах воспаленной стенки кишечника, но и в других органах. Венозные тромботические осложнения у пациентов с ВЗК чаще проявляются в глубоких венах нижних конечностей и легочной артерии; однако также были описаны артериальные тромботические осложнения и многочисленные другие, менее частые места локализации тромбозов.

Во время стационарного лечения пациентке был диагностирован первичный АФС, хроническое течение, осложненный тромбозом воротной вены в стадии реканализации. СКВ, хроническое течение; язвенный глоссит, фотосенсибилизация, артралгия. Однако, учитывая гинекологический анамнез пациентки (2 беременности, 1 роды), а также наличие основного аутоиммунного заболевания (ЯК), не исключается вторичный АФС. Пациентка С. имеет клинический критерий АФС (тромбоз воротной вены) и лабораторный критерий (наличие антител бета-2-гликопротеину 1 и фосфолипидам); в то же время повторный анализ титра антител с интервалом 12 нед. выполнен не был. Описание вторичного АФС представлено S. Lapsia и соавт. у пациента с ЯК и двусторонней окклюзией центральной вены сетчатки [18].

Поскольку в основе патогенеза гиперкоагуляции при ВЗК лежат генетические и иммунные отклонения, дисбаланс между прокоагулянтными и антикоагулянтными факторами, а также эндотелиальная дисфункция сосудов, нашей пациентке было проведено генетическое тестирование, которое выявило генетическую предрасположенность пациентки С. к повышенному тромбообразованию. Так, был выявлен полиморфизм 759C>T промоторного региона гена ITGA2 (5q11.2), который кодирует аминокислотную последовательность $\alpha 2$ -субъединицы интегринов – специализированных рецепторов тромбоцитов, обеспечивающих взаимодействие тромбоцитов с тканевыми белками, обнажаемыми при повреждении стенки сосудов. Замена нуклеотида цитозина (C) на тимин (T) приводит к замене аминокислоты в пептидной цепи молекулы $\alpha 2$ -субъединицы интегринов. У носителей аллели T полиморфизма 759C>T (как у нашего пациента) отмечается увеличение скорости адгезии тромбоцитов, что может приводить к повышенному риску тромбофилии, развитию инфаркта миокарда, ишемического инсульта, тромбоэмболии.

Второй генетический полиморфизм – тромбоцитарный рецептор фибриногена (гликопротеин-3а или GPIIb/IIIa), кодируемый геном ITGB3 (17q21.32). Полиморфизм 176T>C гена

characteristic features of patients with IBD is the presence of hypercoagulation, which plays a role both in the occurrence of thromboembolic complications and in the pathogenesis of the disease itself [17]. An increased risk of venous thromboembolism in patients with IBD occurs due to the combined effects of inflammatory processes, micronutrient deficiency, surgical complications and hereditary factors. The risk of thromboembolic complications in IBD is 3.5 times higher than in the general population. The formation of blood clots in patients with IBD can occur not only in the vessels of the inflamed intestinal wall, but also in other organs. Venous thrombotic complications (VTC) in patients with IBD are more often manifested in the deep veins of the lower extremities and the pulmonary artery; however, arterial thrombotic complications (ATC) and numerous other less frequent sites of thrombosis localization have also been described.

During the inpatient treatment, the patient was diagnosed with primary antiphospholipid syndrome chronic course, complicated by portal vein thrombosis in the recanalization stage, systemic lupus erythematosus (SLE), chronic course, ulcerative glossitis, photosensitivity, arthralgia. However, considering the patient's gynecological history (2 pregnancies, 1 birth), as well as the presence of a primary autoimmune disease (UC), secondary antiphospholipid syndrome is not excluded. Patient S. has a clinical criterion for antiphospholipid syndrome (portal vein thrombosis) and a laboratory criterion (the presence of antibodies to beta-2-glycoprotein 1 and phospholipids), at the same time, a re-analysis of an antibody titer with an interval of 12 weeks was not performed. The description of secondary antiphospholipid syndrome is described in Lapsia S. et al. in a patient with UC and bilateral occlusion of the central retinal vein [18].

Since the pathogenesis of hypercoagulation in IBD is based on genetic and immune abnormalities, an imbalance between procoagulant and anticoagulant factors, as well as endothelial vascular dysfunction, our patient underwent genetic testing, which revealed the genetic predisposition of patient C. to increased thrombosis. Thus, polymorphism 759C > T of the promoter region of the ITGA2 gene (5q11.2) was identified, which encodes the amino acid sequence of $\alpha 2$ subunits of integrins – specialized platelet receptors that ensure the interaction of platelets with tissue proteins exposed when the vascular wall is damaged. The replacement of the cytosine (C) nucleotide with thymine (T) leads to the replacement of an amino acid in the peptide chain of the $\alpha 2$ molecule-the integrin subunit. Carriers of the T allele of polymorphism 759C > T (as in our patient) have an increase in the rate of platelet adhesion, which can lead to an increased risk of thrombophilia, myocardial infarction, ischemic stroke, thromboembolism.

The second genetic polymorphism is the platelet fibrinogen receptor (glycoprotein-3a or GPIIb/IIIa) encoded by the ITGB3 gene (17q21.32). Polymorphism 176T > C of the ITGB3 gene encodes the amino acid sequence of the protein molecule of the platelet fibrinogen receptor, which ensures the interaction of platelets with plasma fibrinogen, resulting in platelet aggregation and thrombus formation. The replacement of the thymine (T) nucleotide with cytosine (C) in the DNA region encoding the amino acid sequence of the protein molecule of the platelet receptor fibrinogen leads

ITGB3 кодирует аминокислотную последовательность белковой молекулы тромбоцитарного рецептора фибриногена, который обеспечивает взаимодействие тромбоцитов с фибриногеном плазмы крови, вследствие чего происходит агрегация тромбоцитов и образование тромба. Замена нуклеотида тимина (Т) на цитозин (С) в участке ДНК, кодирующем аминокислотную последовательность белковой молекулы тромбоцитарного рецептора фибриногена, приводит к изменению его свойств. Носительство аллели С (как у нашего пациента) ассоциировано с повышенной склонностью к агрегации тромбоцитов, а, следовательно, с повышенным риском тромбообразования.

Таким образом, приведенный клинический пример демонстрирует особенности течения активного ЯК у пациентки, находящейся на терапии ГКС и иммуносупрессивными препаратами, перенесшей новую коронавирусную инфекцию. В процессе наблюдения была диагностирована латентная наследственная тромбофилия и АФС. Примечательно, что каждое из этих состояний могло служить самостоятельным этиологическим фактором возникновения тромбозов у данной пациентки в силу описанных ранее факторов. Сочетание вышеуказанных факторов у нашей пациентки, вероятно, способствовало увеличению риска возникновения тромбозов в силу генетической тромбофилии, наличия аутоантител к фосфолипидам IgM и IgG (к кардиолипину, фосфатидилсерину, фосфатидил-инозитолу и фосфатидиловой кислоты) и развитию АФС.

Настоящий клинический случай указывает на необходимость персонализированного мультидисциплинарного подхода к пациентам с ЯК, принимая во внимание непосредственную активность ЯК, прием препаратов, наличие сопутствующих заболеваний, результат скрининга наследственных тромбофилий для своевременного выявления возможных факторов риска тромбозов и их профилактики в будущем.

to a change in its properties. The carriage of the C allele (as in our patient) is associated with an increased tendency to platelet aggregation, and, consequently, an increased risk of thrombosis.

Thus, the given clinical example demonstrates the features of the course of active ulcerative colitis in a patient who is on therapy with glucocorticosteroids and immunosuppressive drugs and has suffered a new coronavirus infection. Latent hereditary thrombophilia and antiphospholipid syndrome were diagnosed during the follow-up. It is noteworthy that each of these conditions could serve as an independent etiological factor for the occurrence of thrombosis in this patient, due to the factors described earlier. The combination of the above factors in our patient probably contributed to an increase in the risk of thrombosis due to genetic thrombophilia, the presence of autoantibodies to IgM and IgG phospholipids (cardiolipin, phosphatidylserine, phosphatidyl-inositol and phosphatidyl acid) and the development of antiphospholipid syndrome.

The present clinical case demonstrates the need for a personalized multidisciplinary approach to patients with ulcerative colitis, taking into account the direct UC activity, taking medications, the presence of concomitant diseases, the result of screening for hereditary thrombophilia for timely identification of possible risk factors for thrombosis and prevention of thrombosis in the future.

Литература / References

- Zhou F., Yu T., Du R., Fan G., Liu Y., Liu Z. et al.: Clinical course and risk factors for mortality of adult in patients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet*. 2020; 2020;395(10229):1054–1062. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)30566-3.
- Ивашкин В.Т., Шептулин А.А., Зольникова О.Ю., Охлобыстин А.В., Полуэктова Е.А., Трухманов А.С. и др. Новая коронавирусная инфекция (COVID-19) и система органов пищеварения. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии и проктологии*. 2020;30(3):7–13. [Ivashkin V.T., Sheptulin A.A., Zolnikova O.J., Ohlobystin A.V., Polyektova E.A., Truhmanov A.S. et al. New Coronavirus Infection (COVID-19) and Digestive System. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2020;30(3):7–13. (In Russ.).] DOI: 10.22416/1382-4376-2020-30-3-7.
- Драпкина О.М., Маев И.В., Бакулин И.Г., Никонов Е.Л., Чуланов В.П., Белоусова Е.А. и др. Временные методические рекомендации: «Болезни органов пищеварения в условиях пандемии новой коронавирусной инфекции (COVID-19)». *Профилактическая медицина*. 2020;23(3):2120–2152. [Drapkina O.M., Maev I.V., Bakulin I.G., Nikonov E.L., Chulanov V.P., Belousova E.A. et al. Interim guidelines: "Diseases of the digestive organs in the context of a new coronavirus infection pandemic (COVID-19)". *Profilakticheskaya Meditsina*. 2020;23(3):2120–2152. (In Russ.).] DOI: 10.17116/profmed202023032120.
- Мескина Е.Р., Целипанова Е.Е., Сохатюк Т.А. Клинический случай новой коронавирусной инфекции у подростка с язвенным колитом. *Детские инфекции*. 2021;20(3):67–72. [Meskina E.R., Tselipanova E.E., Sokhatyuk T.A. Clinical case of a new coronavirus infection in a teenager with ulcerative colitis. *Children infections*. 2021;20(3):67–72. (In Russ.).] DOI: 10.22627/2072-8107-2021-20-3-67-72.
- Лемешевская З.П., Павлюкевич М.В., Прокопчик Н.И. Неспецифический язвенный колит и COVID-19, случай из практики. *Гепатология и гастроэнтерология*. 2021;5(1):89–92. [Lemeshevskaya Z.P., Pavlyuevich M.V., Prokopchik N.I. Non-specific ulcerative colitis and COVID-19, a case study. *Hepatology and gastroenterology*. 2021; 5(1):89–92. (In Russ.).] DOI: 10.25298/2616-5546-2021-5-1-89-92.
- Mazza S., Sorce A., Peyvandi F., Vecchi M., Caprioli F. A fatal case of COVID-19 pneumonia occurring in a patient with severe acute ulcerative colitis. *Gut*. 2020;69(6):1148–1149. DOI: 10.1136/gutjnl-2020-321183.
- Xiao F., Tang M., Zheng X., Liu Y., Li X., Shan H. Evidence for Gastrointestinal Infection of SARS-CoV-2. *Gastroenterology*. 2020;158(6):1831–1833.e3. DOI: 10.1053/j.gastro.2020.02.055.
- Wu Y., Guo C., Tang L., Hong Z., Zhou J., Dong X. et al. Prolonged presence of SARS-CoV-2 viral RNA in faecal samples. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2020;5(5):434–435. DOI: 10.1016/S2468-1253(20)30083-2.
- Ahmed S., Zimba O., Gasparyan A.Y. Thrombosis in coronavirus disease 2019 (COVID-19) through the prism of Virchow's triad. *Clin. Rheumatol*. 2020;39(9):2529–2543. DOI: 10.1007/s10067-020-05275-1.
- Hunt B., Retter A., McClintock C. Practical guidance for the prevention of thrombosis and management of coagulopathy and disseminated intravascular coagulation of patients infected with COVID-19. 25th March, 2020. (The British Society for Haematology). URL: <https://b-s-h.org.uk/media/18171/th-and-covid-25-march-2020-final.pdf> (17.10.2022).
- Di Tano G., Moschini L., Loffi M., Testa S., Danzi G.B. Late pulmonary embolism after COVID-19 pneumonia despite adequate rivaroxaban treatment. *Eur. J. Case Rep. Intern. Med*. 2020;7(7):001790. DOI: 10.12890/2020_001790.
- Sakr Y., Giovini M., Leone M., Pizzilli G., Kortgen A., Bauer M. et al. Pulmonary embolism in patients with coronavirus disease-2019 (COVID-19) pneumonia: A narrative review. *Ann. Intensive Care*. 2020;10:124. DOI: 10.1186/s13613-020-00741-0.

13. Galstyan G.M. Coagulopathy in COVID-19. *Pulmonology*. 2020;30(5):645–657. DOI: 10.18093/0869-0189-2020-30-5-645-657.
14. Eljilany I., Elzoki A.N. D-dimer, fibrinogen, and IL-6 in COVID-19 patients with suspected venous thromboembolism: a narrative review. *Vasc. Health Risk Manag.* 2020;16:455–462. DOI: 10.2147/VHRM.S280962.
15. Turner D., Travis S.P., Griffiths A.M., Ruemmele F.M., Levine A., Benchimol E.I. et al. Consensus for managing acute severe ulcerative colitis in children: a systematic review and joint statement from ECCO, ESPGHAN, and the Porto IBD Working Group of ESPGHAN. *Am. J. Gastroenterol.* 2011;106:574–88. DOI: 10.1038/aig.2010.481.
16. Zhang Y.Z., Li Y.Y. Inflammatory bowel disease: pathogenesis. *World J. Gastroenterol.* 2014;20(1):91–99. DOI: 10.3748/wjg.v20.i1.91.
17. Owczarek D., Cibor D., Glowacki M.K., Rodacki T., Mach T. Inflammatory bowel disease: epidemiology, pathology and risk factors for hypercoagulability. *World J. Gastroenterol.* 2014;20(1):53–63. DOI: 10.3748/wjg.v20.i1.53.
18. Lapsia S., Meyer R., Abazari A., Usmani K., Gathungu G. Bilateral central retinal vein occlusion in a patient with ulcerative colitis and antiphospholipid antibody syndrome. *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* 2016;62(3):e25–e26. DOI: 10.1097/MPG.0000000000000404.

Информация о вкладе авторов

Исхакова Д.Г., Ибрагимова Л.М. – наблюдение, клиническое исследование пациента, анализ и интерпретация данных, разработка концепции и дизайна, планирование методов для получения результатов, проверка критически важного интеллектуального содержания, написание текста рукописи, окончательное утверждение для публикации рукописи, согласие быть ответственным за все аспекты работы.

Субхангулова Д.О. – проверка критически важного содержания, сбор литературных данных для статьи, написание текста рукописи, анализ и интерпретация данных, утверждение рукописи для публикации, согласие быть ответственным за все аспекты работы.

Сафина Д.Д., Хазова Е.В. – разработка концепции и дизайна, планирование методов для получения результатов, проверка критически важного интеллектуального содержания, сбор и анализ литературных данных для статьи, написание текста рукописи, анализ и интерпретация данных, окончательное утверждение для публикации рукописи, согласие быть ответственным за все аспекты работы.

Сведения об авторах

Исхакова Дилара Габдрашитовна, заведующий отделением гастроэнтерологии, Городская клиническая больница № 7. ORCID 0000-0003-3829-5302.

E-mail: iskhakova_d@mail.ru.

Субхангулова Динара Олеговна, студент лечебного факультета, Казанский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации. ORCID 0000-0002-0147-8503.

E-mail: dinarasubkhan@yandex.ru.

Сафина Дилара Дамировна, старший преподаватель, Институт фундаментальной медицины и биологии, Казанский федеральный университет. ORCID 0000-0002-5985-3089.

E-mail: dilyarad04@yandex.ru.

Ибрагимова Лилия Мухаматнуровна, врач-гастроэнтеролог, Городская клиническая больница № 7. ORCID 0000-0002-0457-5835.

E-mail: lelik020886@mail.ru.

Хазова Елена Владимировна, канд. мед. наук, доцент, кафедра пропедевтики внутренних болезней имени профессора С.С. Зимницкого, Казанский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации. ORCID 0000-0001-8050-2892.

E-mail: hazova_elena@mail.ru.

 **Субхангулова Динара Олеговна**, e-mail: dinarasubkhan@yandex.ru.

Author contributions

Iskhakova D.G., Ibragimova L.M. observed the patient, conducted the clinical research, analyzed and interpreted data, developed the concept and design, planned methods to obtain results, verified critical intellectual content, wrote the manuscript, approved its final version for publication, accepted to be responsible for all aspects of the work.

Subkhangulova D.O. verified critical intellectual content, collected literature data for the article, wrote the manuscript, analyzed and interpreted data, approved its final version for publication, accepted to be responsible for all aspects of the work.

Safina D.D., Khazova E.V. developed the concept and design, planned methods to obtain results, verified critical intellectual content, collected and analyzed literature data for the article, wrote the manuscript, analyzed and interpreted data, approved its final version for publication, accepted to be responsible for all aspects of the work.

Information about the authors

Dilyara G. Iskhakova, Head of the Department of Gastroenterology, City Clinical Hospital № 7. ORCID 0000-0003-3829-5302.

E-mail: iskhakova_d@mail.ru.

Dinara O. Subkhangulova, Student, General Medicine Faculty, Kazan State Medical University. ORCID 0000-0002-0147-8503.

E-mail: dinarasubkhan@yandex.ru.

Dilyara D. Safina, Associate Professor, Internal Disease Department, Institute of Fundamental Medicine and Biology, Kazan Federal University. ORCID 0000-0002-5985-3089.

E-mail: dilyarad04@yandex.ru.

Liliya M. Ibragimova, Gastroenterologist, City Clinical Hospital № 7. ORCID 0000-0002-0457-5835.

E-mail: lelik020886@mail.ru.

Elena V. Khazova, MD, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, Department of Propaedeutics of Human Diseases named after Professor S.S. Zimnitsky, Kazan State Medical University. ORCID 0000-0001-8050-2892.

E-mail: hazova_elena@mail.ru.

 **Dinara O. Subkhangulova**, e-mail: dinarasubkhan@yandex.ru.

Received October 21, 2022

Поступила 21.10.2022



<https://doi.org/10.29001/2073-8552-2023-38-2-305-310>
УДК 614.2:613.9](470.11)

Кадровое обеспечение, ресурсная база системы здравоохранения и популяционное здоровье населения Архангельской области

К.В. Шельгин

Северный государственный медицинский университет (Архангельск) Министерства здравоохранения Российской Федерации,
163000, Российская Федерация, Архангельск, просп. Троицкий, 51

Аннотация

Обоснование. Основной целью функционирования системы здравоохранения является поддержание и приумножение здоровья населения. Кадровое обеспечение – основной ресурс системы здравоохранения, позволяющий достигать поставленные цели и задачи. В связи с этим представляет интерес выявление связей между кадровым и ресурсным потенциалом здравоохранения и уровнем популяционного здоровья, что может свидетельствовать о рациональности реализации здоровьесохранительных технологий.

Цель и масштаб исследования: установить связь между уровнями показателей ресурсно-кадрового потенциала системы здравоохранения и популяционного здоровья населения Архангельской области за период 2010–2020 гг.

Материал и методы. В качестве материала использованы показатели популяционного здоровья (первичная заболеваемость, ожидаемая продолжительность жизни при рождении, суммарный коэффициент рождаемости, младенческая смертность, материнская смертность) и показатели системы здравоохранения (обеспеченность врачами, койками, мощность амбулаторно-поликлинических учреждений, численность среднего медицинского персонала). Для выявления связей использовались автокорреляционные функции (АКФ), кросскорреляционные функции (ККФ), модели авторегрессии и проинтегрированного скользящего среднего.

Результаты. Показатели ресурсно-кадрового обеспечения не имеют значимой связи с уровнем популяционного здоровья в Архангельской области в период 2010–2020 гг.

Заключение. Наше исследование не выявило значимых связей между показателями уровней ресурсно-кадрового потенциала системы здравоохранения и популяционного здоровья населения Архангельской области за период 2010–2020 гг., что может быть связано с качественными и количественными характеристиками использовавшихся данных.

Ключевые слова:	общественное здоровье, система здравоохранения, кадры, ресурсы.
Конфликт интересов:	автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.
Прозрачность финансовой деятельности:	исследование не имело финансирования.
Для цитирования:	Шельгин К.В. Кадровое обеспечение, ресурсная база системы здравоохранения и популяционное здоровье населения Архангельской области. <i>Сибирский журнал клинической и экспериментальной медицины</i> . 2023;38(2):305–310. https://doi.org/10.29001/2073-8552-2023-38-2-305-310 .

Staffing, resource base of the healthcare system and population health in the Arkhangelsk region

Kirill V. Shelygin

Northern State Medical University
51, prosp. Troitsky, Arkhangelsk, 163000, Russian Federation

Abstract

The main purpose of the health care system is to maintain and improve the health of the population. Staffing is the main resource of the health care system, which allows to achieve the set goals and objectives. In this regard, it is of interest to

Шельгин Кирилл Валерьевич, e-mail: shellugin@yandex.ru.

identify the links between the human and resource capacity of health care and the level of population health, which can indicate the rationality of implementation of health-preserving technologies.

Aim: To establish a link between the levels of resource and staff potential of the health care system and population health in the Arkhangelsk region over the period 2010–2020.

Material and Methods. Population health indicators (incidence, life expectancy at birth, total fertility rate, infant mortality, maternal mortality) and health system indicators (availability of doctors, beds, capacity of outpatient clinics, number of nurses) were used as the material. Autocorrelation functions, cross-correlation functions, autoregressive integrated moving average were used to identify relationships.

Results. Resource and staffing indicators have no significant correlation with population health levels in the Arkhangelsk region over the period 2010–2020.

Conclusion. Our study found no significant links between indicators of the resource and staff capacity of the health care system and population health in the Arkhangelsk Region over the period 2010–2020, which may be due to the qualitative and quantitative characteristics of the data used.

Keywords: public health, health system, human resources.
Conflict of interest: the author does not declare a conflict of interest.
Financial disclosure: the study had no funding.
For citation: Shelygin K.V. Staffing, resource base of the healthcare system and population health in the Arkhangelsk region. *The Siberian Journal of Clinical and Experimental Medicine*. 2023;38(2):305–310. <https://doi.org/10.29001/2073-8552-2023-38-2-305-310>.

Введение

Основной целью функционирования системы здравоохранения является поддержание и приумножение здоровья населения. Кадровое обеспечение – основной ресурс системы здравоохранения, позволяющий достигать поставленные цели и задачи. В связи с этим представляет интерес выявление связей между кадровым и ресурсным потенциалом здравоохранения и уровнем популяционного здоровья, что может свидетельствовать о рациональности реализации здоровьесохранительных технологий.

Цель: установить связь между уровнями показателей ресурсно-кадрового потенциала системы здравоохранения и популяционного здоровья населения Архангельской области за период 2010–2020 гг.

Материал и методы

Территория: Архангельская область без учета Ненецкого автономного округа. Период анализа: 2010–2020 гг. Исследование аналитическое, без использования персональных данных, ретроспективное.

Этапы исследования:

1. Получены или рассчитаны из первичных данных исходные показатели временных рядов (табл. 1).

2. Временные серии нормированы, то есть приведены к единой размерности с ее диапазоном от 0 до 1. В нашем случае, поскольку ряды могут содержать выбросы,

а сами они не линейны, использована нормировка путем преобразования с помощью сигмоидной функции (1):

$$\tilde{x}_i = f\left(\frac{x_i - \bar{x}_i}{\sigma_i}\right), f(a) = \frac{1}{1 + e^{-x}} \quad (1),$$

где x_i – значение ряда, $\bar{x}_i$ – среднее значение, σ_i – стандартное отклонение.

3. Полученные нормированные ряды приведены к единому ряду (интегрированы) путем взятия их средних значений, таким образом, получено два интегрированных ряда – по показателям популяционного здоровья и показателям кадровой и ресурсной обеспеченности здравоохранения. Эта процедура использована для исключения мультиколлинеарности и эффекта множественных сравнений.

4. Входной и выходной ряд оценены на наличие стационарности построением автокорреляционной функции (АКФ). В случае, если АКФ выявляла наличие нестационарности, ряд приводился к стационарному виду «выбеливанием», то есть по ряду построена модель авторегрессии проинтегрированного скользящего среднего (ARIMA, АРПСС) и получены ее остатки. Отсутствие стационарности остатков моделей контролировалось также по значениям АКФ.

5. Построена кросскорреляционная функция (ККФ) остатков входных и выходных рядов.

Таблица 1. Исходные показатели для анализа, 2010–2020 гг.

Table 1. Initial data for analysis, 2010–2020

Показатель Index	Источник Source
Выходные ряды Outcome series	
Первичная заболеваемость на 10000 населения Incidence per 10,000 population	«Заболеваемость всего населения России» [1] «Incidence of the total Russian population» [1]
Коэффициент хронизации Chronicity rate	Рассчитан по данным [1] как отношение общей заболеваемости (боле- зненности) к первичной заболеваемости (инцидентности) Calculated according to [1] as the ratio of total morbidity (morbidity) to primary morbidity (incidence)

Окончание табл. 1
End of table 1

Показатель Index	Источник Source
Ожидаемая продолжительность жизни при рождении, лет Life expectancy at birth, years	Рассчитано по данным «Российская база данных по рождаемости и смертности» [2] Calculated from «Russian database on fertility and mortality» [2]
Суммарный коэффициент рождаемости Total fertilityrate	То же Same
Младенческая смертность на 1000 новорожденных Infant mortality per 1,000 newborns	«Демографический ежегодник» [3] «Demographic Yearbook» [3]
Материнская смертность на 1000 новорожденных Maternal mortality per 1,000 newborns	То же Same
Входные ряды / Income series	
Обеспеченность врачами, всего, на 10000 населения Availability of doctors, total, per 10,000 population	«Ресурсы и деятельность медицинских организаций здравоохранения: статистические материалы» [4], «Resources and activities of medical health organizations: statistical materials» [4] «Здравоохранение в России» [5] «Health care in Russia» [5]
Обеспеченность койками, всего, на 10000 населения Bedcapacity, total, per 10,000 population	То же Same
Мощность АПУ, на 10000 населения Capacity of outpatient clinics, per 10,000 population	То же Same
Численность среднего медицинского персонала на 10000 населения Nursing staff per 10,000 population	То же Same

Расчеты произведены в программе Gretl v. 1.9.12.

Результаты

На первом этапе проверили входной и выходной ряд на наличие стационарности автокорреляционной функцией. Общий вывод по проведению тестов: ряд значений интегрального показателя ресурсного-кадрового обеспечения нестационарен ($r_{t,t-1} = 0,737$; $t_{\text{набл}} = 4,06$; $t_{\text{крит.}} = 2,752$; $p \leq 0,05$), интегральный ряд входных показателей популяционного здоровья стационарен ($r_{t,t-1} = 0,158$; $t_{\text{набл.}} = 0,49$; $t_{\text{крит.}} = 2,752$; $p \geq 0,05$).

Таким образом, установлено, что выходной ряд (интегрированный показатель популяционного здоровья) может быть использован в дальнейшем анализе в неизменном виде. Входной ряд (интегрированный показатель

ресурсно-кадрового обеспечения) может быть использован при приведении его к стационарному виду.

Приведем входной ряд к стационарному виду путем построения модели АРПСС. АКФ остатков модели свидетельствует об их стационарности (табл. 2). Далее для анализа использовали остатки данной модели в качестве входного ряда.

Наконец, рассчитаем ККФ, где зависимыми показателями станут значения интегрального показателя популяционного здоровья, а предикторной – остатки модели АРПСС уровней интегрального показателя ресурсно-кадрового обеспечения. Значимых связей не выявлено (табл. 3).

Таблица 2. Значения автокорреляционной функции остатков ряда интегрального показателя ресурсно-кадрового обеспечения

Table 2. Autocorrelation function values of the residuals of the data of integral indicator of resource endowment

Статистики модели Model statistics						
Модель Model	Число предикторов Number of predictors	Статистики согласия модели Model consent statistics				
		Стационарный R-квадрат Stationary R-square	R-квадрат R-square	Корень квадратный из среднего квадрата ошибки The square root of the mean square of the error	Средний относительный модуль ошибки Average relative error modulus	Средний модуль ошибки Average error modulus
0.1.0	0	0,358	0,685	0,055	9,322	0,044
АКФ остатков ACF of the residuals						
Модель Model		1	2	3	4	5
Интегральный показатель кадрового обеспечения Integral Indicator of resource endowment	АКФ / ACF	0,049	−0,604	−0,077	0,264	0,088
	Стандартная ошибка Standard error	0,316	0,317	0,417	0,418	0,434

Примечание: АКФ – автокорреляционная функция.

Note: ACF – Autocorrelation function.

Таблица 3. Показатели кросс-корреляционной функции

Table 3: Cross-correlation function

Лag Lag	Кросс-корреляция Cross-correlation	Стандартная ошибка Standard error
–7	0,024	0,577
–6	–0,015	0,500
–5	–0,160	0,447
–4	–0,140	0,408
–3	0,172	0,378
–2	0,077	0,354
–1	–0,281	0,333
0	0,104	0,316
1	–0,003	0,333
2	0,131	0,354
3	0,194	0,378
4	0,173	0,408
5	0,346	0,447
6	–0,082	0,500
7	–0,535	0,577

Обсуждение

Основное содержательное заключение по полученным результатам: показатели ресурсно-кадрового обеспечения не имеют значимой связи с уровнем популяционного здоровья в Архангельской области без учета Ненецкого автономного округа в период 2010–2020 гг.

Означенный вывод находится в противоречии с результатами иных исследований. Так, в работе О.В. Медведевой и соавт. [6] показана достаточно сильная корреляционная связь между кадровой обеспеченностью и уровнем заболеваемости и сделан вывод о влиянии кадровой обеспеченности на состояние общественного здоровья.

В других работах посредством корреляционного анализа была установлена сильная связь между обеспеченностью врачами-психиатрами, коечным фондом и уровнями заболеваемости психическими расстройствами, выявлено наличие прямой корреляционной связи между уровнем первичной заболеваемости мочекаменной болезнью и укомплектованностью урологической службы врачебными кадрами [7, 8].

В еще одной работе также использовался корреляционный анализ и были установлены связи ресурсно-кадровой обеспеченности здравоохранения с уровнями медико-демографических показателей в 2007–2016 гг. [9]. Результаты исследования А.В. Чернышева [10] выявили положительную корреляционную связь между ресурсным обеспечением здравоохранения и уровнем заболеваемости по классам заболеваний и отдельным нозологиям в Тамбовской области в 2008–2012 гг.

В то же время достаточно давно существует мнение, подтверждаемое исследованиями, о незначительности влияния ресурсно-кадрового обеспечения на уровни заболеваемости [11, 12]. В недавнем исследовании, как и в более раннем, были установлены главные факторы, влияющие на состояние здоровья населения, к числу которых не было отнесено ресурсно-кадровое обеспечение системы здравоохранения [13, 14]. Однако ряд исследований показал положительное влияние численности врачей и числа коек на ожидаемую продолжительность жизни при рождении [15, 16]. Было также продемонстри-

ровано, что ресурсно-кадровое обеспечение влияет на популяционное здоровье в краткосрочной перспективе в большей степени, чем в долгосрочной [17]. Одно из последних исследований установило прямую связь уровня ожидаемой продолжительности жизни с уровнем численности коек, но данная связь прослеживалась только при показателе не менее 4,84 коек на 1000 жителей [18].

Тем не менее, несмотря на значительный количественный и качественный уровень исследований, посвященных связи ресурсно-кадрового обеспечения и уровней медико-демографических показателей, до настоящего времени наличествуют противоречивые результаты. Например, исследования М.С. Gulliford (2002) и А. Aakviketali соавт. (2006) отвергли значимую связь между смертностью населения и количеством врачей общей практики на душу населения в Англии и Норвегии соответственно [19, 20]. Таким образом, в мировом научном сообществе отсутствует однозначное мнение о влиянии или связи кадрового и ресурсного потенциала здравоохранения с уровнями показателей общественного здоровья.

Еще одной причиной расхождения результатов может быть отличие в методологии исследования. Так, использование корреляционного анализа в целом и использование его при анализе временных серий представляется нам некорректным по следующим соображениям:

- само по себе обнаружение корреляционной связи (положительной или отрицательной) не является доказательством влияния одного процесса (показателя) на другой.
- использование корреляционного анализа для выявления связи между двумя временными сериями без учета их стационарности может приводить к получению ложноположительных результатов.

Проиллюстрируем второй тезис на основании использованных в нашем анализе данных. В качестве примера возьмем показатели ожидаемой продолжительности жизни при рождении (ОПЖ) и обеспеченности врачами. Результаты расчетов приведены в таблице 4.

Согласно результатам одновыборочного критерия Колмогорова – Смирнова уровни обоих параметров нормально распределены (ОПЖ, $p = 0,997$; обеспеченность врачами, $p = 0,670$). Поэтому будем использовать коэффициент корреляции Пирсона. Результат $r = -0,768$; $p = 0,006$. Как видим, корреляция значимая, обратная. Содержательно получен парадоксальный результат: при увеличении обеспеченности врачами ОПЖ снижается и наоборот.

Проверим исходные временные ряды на наличие автокорреляции. Ряд обеспеченности врачами не имеет автокорреляций, а ряд ОПЖ имеет значимые автокорреляции на первом лаге, что говорит о нестационарности данного временного ряда. Нестационарность обеспечивается наличием тренда (автокорреляция на первом лаге), непостоянным математическим ожиданием. В силу этого полученный результат при нахождении корреляционной связи может быть ложным.

Приведем оба ряда к стационарному виду. Для этого для каждого ряда построим модель АРПСС, а затем прокоррелируем остатки полученных моделей. В остатках моделей нет автокорреляций на первых лагах, они стационарны и пригодны для анализа. ККФ не выявила значимых корреляционных связей между ними. Таким образом, мы подтвердили наше предположение о ложности выявленной значимой корреляции между исходными рядами.

Таблица 4. Результаты расчетов взаимосвязи ожидаемой продолжительности жизни при рождении и обеспеченности врачами, Архангельская область без Ненецкого автономного округа, 2010–2020 гг.**Table 4.** Results of calculations of the interrelationship between the life expectancy at birth and the supply of doctors, Arkhangelsk Region without Nenets Autonomous Okrug, 2010–2020

Лag Lag	Автокор- реляция Autocorrelation	Стд. ошибкаStd. error	Автокорреляция Autocorrelation	Стд. ошибка Std. error	Автокор-реляция Autocorrelation	Стд. ошибка Std. error	Автокор- реляция Autocorrelation	Стд. ошибкаStd. error
	ОПЖ исходный ряд LEB initialseries		Обеспеченность врачами, исходный ряд Provisionofdoctors, initialseries		ОПЖ остатки LEB residuals		Обеспеченность врачами, остатки Provisionofdoctors, residuals	
1	0,22	0,26	0,69	0,26	–0,207	0,274	–0,152	0,264
2	0,00	0,25	0,38	0,25	–0,002	0,258	–0,251	0,251
3	0,22	0,24	0,13	0,24	–0,367	0,242	–0,143	0,237
4	0,17	0,22	0,00	0,22	0,076	0,224	0,236	0,221
5	–0,16	0,20	–0,16	0,20	0,169	0,204	–0,064	0,205
6	–0,25	0,19	–0,28	0,19	0,069	0,183	–0,172	0,187
7	–0,15	0,17	–0,43	0,17	–0,166	0,158	–0,251	0,167
8	–0,10	0,14	–0,41	0,14	–0,073	0,129	0,324	0,145
Кросскорреляционная функция остатков моделей исходных рядов Cross-correlation function of the residuals of the initial series								
Лag Lag	–3		–2	–1	0	1	2	3
ККФ CCF	–0,50		0,35	0,10	–0,09	–0,37	0,12	–0,01
Стд. ошибка Std. error	0,38		0,35	0,33	0,32	0,33	0,35	0,38

Примечание: ОПЖ – ожидаемая продолжительность жизни при рождении, ККФ – кросскорреляционная функция.

Note: LEB – life expectancy at birth, CCF – cross-correlation function.

Наконец, мы можем предположить еще одну причину – это несостоятельность данных. В нашем исследовании использованы два набора данных – в основе своей демографические (ОПЖ, суммарный коэффициент рождаемости, младенческая и материнская смертность) и в основе своей относящиеся к общественному здоровью (первичная заболеваемость, коэффициент хронизации, показатели кадров и ресурсов). Если первые показатели более стабильны в части сбора и представления, так как относятся к естественному движению населения, то вторые в большей степени подвержены влиянию особенностей сбора и обработки информации. Так, например, в нашем исследовании, как и в других, использован показатель обеспеченности врачевскими кадрами, однако это все (клинические, не клинические, организаторы здравоохранения) кадры, в то время как в подавляющем большинстве случаев непосредственное отношение к диагностике и лечению имеют врачи клинических специальностей. Это может исказить полученные результаты.

Учет врачей клинических специальности как отдельной группы ведется, согласно форме 30 «Сведения о медицинской организации», с 2017 г., что делает невозможным получить в достаточном количестве показатели для анализа. Помимо этого, статистика о заболеваемости

населения также имеет свои особенности. Общая статистика данных, предоставляемая Росстатом в среднем за период 2010–2020 гг., на 55897,57/100000 больше, чем данные по форме № 12 «Сведения о числе заболеваний, зарегистрированных у пациентов, проживающих в районе обслуживания медицинской организации», что обусловлено тем, что ее заполняют только организации, оказывающие амбулаторную помощь. В связи с этим в нашем исследовании использованы данные Росстата, а не показатели из формы № 12.

Полученные в исследовании результаты имеют как методологическое значение, так и намечают траектории дальнейшего изучения обусловленности уровня популяционного здоровья в части выявления его связи с деятельностью системы здравоохранения.

Заключение

Таким образом, наше исследование не выявило значимых связей между показателями уровней ресурсно-кадрового потенциала системы здравоохранения и популяционного здоровья населения Архангельской области за период 2010–2020 гг., что может быть связано с качественными и количественными характеристиками использовавшихся данных.

Литература / References

1. Заболеваемость всего населения России: статистические материалы. М.: ЦНИИОИЗ Минздрава России 2010–2020. [Morbidity of the entire population of Russia: statistical materials. M.: Central Research Institute of Educational Problems of the Ministry of Health of Russia 2010–2020. (In Russ.)]. URL: <https://mednet.ru/miac/meditsinskaya-statistika> (20.08.2022).
2. Российская база данных по рождаемости и смертности. Центр демографических исследований Российской экономической школы, Москва (Россия).
3. Демографический ежегодник России. Федеральная служба государственной статистики. [Demographic Yearbook of Russia. Federal service of the state statistics (In Russ.)]. URL: <https://rosstat.gov.ru/folder/210/document/13207> (12.12.2022).
4. Ресурсы и деятельность медицинских организаций здравоохранения: статистические материалы. М.: ЦНИИОИЗ Минздрава России 2010–2020.

- [Resources and activities of medical health organizations: statistical materials. Moscow: Central Institute for Research and Development of the Ministry of Health of Russia 2010–2020. (In Russ.)). URL: <https://med-net.ru/miac/meditsinskaya-statistika> (20.08.2021).
5. Здравоохранение в России: статистический сборник за 2010–2021. *Росстат*.
[Health care in Russia: a statistical compendium 2010–2021. Rossstat. (In Russ.)). URL: <https://rosstat.gov.ru/folder/210/document/13218> (20.08.2022).
 6. Медведева О.В., Меньшикова Л.И., Чвырева Н.В., Гажева А.В., Большов И.Н. Региональное общественное здоровье: оценка вклада кадровой обеспеченности здравоохранения. *Экология человека*. 2021;12:4–13.
[Medvedeva O.V., Menshikova L.I., Chvyreva N.V., Gazheva A.V., Bolshov I.N. Regional public health: assessing the contribution of health care staffing. *Human Ecology*. 2021;12:4–13. (In Russ.)). DOI: 10.33396/1728-0869-2021-12-4-13.
 7. Гайдаров Г.М., Алханова Н.С., Душина Е.В., Ворсина О.П., Алевин И.Н. Влияние медико-организационных факторов на заболеваемость психическими расстройствами и расстройствами поведения. *Проблемы социальной гигиены, здравоохранения и истории медицины*. 2021;29(4):928–932.
[Gaidarov G. M., Aphanova N. S., Dushina E. V., Vorsina O.P., Alekhina I.N. The influence of medical-organizational factors on the morbidity of mental disorders and behavioral disorders. *Problems of Social Hygiene, Public Health and History of Medicine*. 2021;29(4):928–932. (In Russ.)). DOI: 10.32687/0869-866X-2021-29-4-928-932.
 8. Зубков И.В., Севрюков Ф.А., Гурвич Н.И., Фетисов В.А. Оценка ресурсов здравоохранения Кировской области в обеспечении населения урологической помощью при мочекаменной болезни. *Вятский медицинский вестник*. 2019;1(61):49–54.
[Zubkov I.V., Sevryukov F.A., Gurchich N.I., Fetisov V.A. Evaluation of health care resources of the Kirov region in providing urological care for population with urolithiasis. *Vyatka Medical Newsletter*. 2019;1(61):49–54. (In Russ.)).
 9. Тимофеев Л.Ф., Петрова П.Г., Борисова Н.В., Туркебаева Л.К., Тимофеев А.Л. Ресурсы здравоохранения в восточной экономической зоне и их корреляционная связь с показателями здоровья. *Вестник северо-восточного федерального университета имени М.К. Аммосова, серия «Медицинские науки»*. 2021;3(24):61–65.
[Timofeev L.F., Petrova P.G., Borisova N.V., Turkebaeva L.K., Timofeev A.L. Health resources in the eastern economic zone and their correlation with health indicators. *Vestnik (Herald) of M.K. Ammosov North-Eastern Federal University, Medical Sciences Series*. 2021;3(24):61–65. (In Russ.)). DOI: 10.25587/SVFU.2021.24.3.008.
 10. Чернышев А.В. Анализ взаимосвязей между ресурсным обеспечением ЛПУ, показателями исполнения ПНП «Здоровье» и состоянием здоровья населения в Тамбовской области. *Вестник ТГУ*. 2013;18(5):2895–2898.
 - [Chernyshev A.V. Analysis of the relationship between the resource provision of health facilities, the performance of the National Program “Health” and the health of the population in the Tambov region. *TSU Bulletin*. 2013;18(5):2895–2898. (In Russ.)).
 11. Доклад о состоянии здравоохранения в мире, 2000 г. Системы здравоохранения: улучшение деятельности. Женева: ВОЗ; 2000:232.
[World Health Report, 2000. Health systems: improving performance. Geneva: WHO; 2000:232]. URL: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/89116> (04.04.2023).
 12. Cochrane A.L., Leger A.S., Moor F. Health service “input” and mortality “output” in developed countries. *Journal of Epidemiology and Community Health*. 1978; 32(3):200–205. URL: <http://www.jstor.org/stable/25566033> (04.04.2023).
 13. Улумбекова Г.Э., Прохоренко Н.Ф., Калашникова А.В., Гинойн А.Б. Системный подход к достижению общенациональной цели по увеличению ожидаемой продолжительности жизни до 78 лет к 2024 году. *Экономика. Налоги. Право*. 2019;12(2):19–30.
[Ulumbekova G.E., Prokhorenko N.F., Kalashnikova A.V., Ginyon A.B. Systemic approach to achieving the nationwide goal of increasing life expectancy to 78 years by 2024. *Economics. Taxes. Law*. 2019;12(2):19–30. (In Russ.)). DOI: 10.26794/1999-849X-2019-12-2-19-30.
 14. Улумбекова Г. Э., Гинойн А. Б., Чабан Е. А. Количественный анализ факторов, влияющих на состояние здоровья населения в Российской Федерации. *Медицинское образование и профессиональное развитие*. 2016;(2):107–120.
[Ulumbekova G.E., Ginyon A.B., Chaban E.A. Quantitative analysis of factors influencing the health status of the population in the Russian Federation. *Medical Education and Professional Development*. 2016;(2):107–120. (In Russ.)).
 15. Nixon J., Ulmann P. The relationship between health care expenditure and health outcomes. *Eur. J. Health Econ*. 2006;7(1):7–18. DOI: 10.1007/s10198-005-0336-8.
 16. Basu S., Berkowitz S.A., Phillips R.L., Bitton A., Landon B.E., Phillips R.S. Association of primary care physician supply with population mortality in the United States, 2005–2015. *JAMA Internal Medicine*. 2019;179(4):506–514. DOI: 10.1001/jamainternmed.2018.7624.
 17. Rhee H.-J. Effects of health care expenditure on the infant mortality rate and life expectancy at birth in Korea. *International Journal of Contents*. 2012;8(3):52–56. DOI: 10.5392/IJoC.2012.8.3.052.
 18. Roffia P., Bucciol A., Hashlamoun S. Determinants of life expectancy at birth: a longitudinal study on OECD countries. *Int. J. Health Econ. Manag.* 2022;1–24. DOI: 10.1007/s10754-022-09338-5.
 19. Gulliford M.C. Availability of primary care doctors and population health in England: Is there an association? *J. Public Health Med.* 2002;24(4):252–254. DOI: 10.1093/pubmed/24.4.252.
 20. Aakvik A., Holmås T.H. Access to primary health care and health outcomes: The relationships between GP characteristics and mortality rates. *J. Health Econ.* 2006;25(6):1139–1153. DOI: 10.1016/j.jhealeco.2006.04.001.

Сведения об авторе

Шелыгин Кирилл Валерьевич, д-р мед. наук, профессор кафедры психиатрии и клинической психологии, Северный государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации. ORCID0000-0002-4827-2369.
E-mail: shellugin@yandex.ru.

☐ Шелыгин Кирилл Валерьевич, e-mail: shellugin@yandex.ru.

Information about the author

Kirill V. Shelygin, Dr. Sci. (Med.), Professor, Department of Psychiatry and Clinical Psychology, Northern State Medical University, Arkhangelsk. ORCID 0000-0002-4827-2369.
E-mail: shellugin@yandex.ru.

☐ Kirill V. Shelygin, e-mail: shellugin@yandex.ru.

Received January 16, 2022

Поступила 16.01.2023



<https://doi.org/10.29001/2073-8552-2023-38-2-311-321>
УДК 616.12-07-08:004.946:004.7

Формирование и оценка врачебных компетенций на виртуальной модели лечебно-диагностического процесса в кардиологии

С.И. Карась^{1,2}, М.Б. Аржаник³, Е.В. Гракова², М.В. Балахонова³

¹ Самарский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации, 443099, Российская Федерация, г. Самара, ул. Чапаевская, 89

² Научно-исследовательский институт кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук, 634012, Российская Федерация, г. Томск, ул. Киевская, 111а

³ Сибирский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации, 634050, Российская Федерация, г. Томск, Московский тракт, 2

Аннотация

Значительную часть профессиональных врачебных компетенций можно рассматривать в рамках одной емкой и важнейшей в клинической практике компетенции принятия диагностических и лечебных решений, при этом средств удаленного формирования навыков принятия клиничко-диагностических решений крайне мало. Технология виртуальных пациентов (ВП) как цифровых моделей лечебно-диагностического процесса (ЛДП) позволяет делать это.

Цель исследования: разработка методического обеспечения удаленного формирования, совершенствования и оценки навыков принятия врачебных решений в кардиологии.

Материал и методы. Материалом для создания виртуальных моделей ЛДП являлась клиничко-диагностическая информация из разных источников. Для разработки технического задания на создание ВП были привлечены квалифицированные кардиологи, использованы индивидуальные и групповые коммуникативные методы инженерии знаний. В результате этой работы создано 50 ВП линейной структуры и 10 – разветвленной. Для реализации технического задания использовано программное обеспечение: Java Script (framework Vue.js), Twitter bootstrap, система управления базами данных PostgreSQL.

Результаты. На первом этапе выполнения проекта был создан Web-ресурс, на котором цифровые неинтерактивные модели ЛДП были представлены в линейной модели. На втором этапе проекта была разработана интерактивная разветвленная модель ЛДП. Она отражает все этапы принятия решений – от поступления в стационар до выписки пациента – и позволяет обучающимся анализировать не существовавшие в реальности варианты ЛДП, демонстрирующие «как могло бы быть, если...». Среди интерактивных блоков модели эксперты выделили те, что могут привести к изменению траектории ЛДП (триггерные блоки). Для оценки эффективности врачебных решений разработана рейтинговая система, позволяющая определить не только общий, но и частные персональные рейтинги обучающегося для определенных категорий врачебных решений.

Заключение. В исследовании предложена методология удаленного формирования и оценки клиничко-диагностических компетенций врача, которая реализована в формате виртуальных моделей ЛДП.

Ключевые слова:	цифровые модели, виртуальные пациенты, принятие решений, врачебные компетенции, Web-технологии, дистанционное образование, рейтинговая система.
Конфликт интересов:	авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
Прозрачность финансовой деятельности:	работа частично поддержана Российским фондом фундаментальных исследований (грант № 19-013-00231).
Для цитирования:	Карась С.И., Аржаник М.Б., Гракова Е.В., Балахонова М.В. Формирование и оценка врачебных компетенций на виртуальной модели лечебно-диагностического процесса в кардиологии. <i>Сибирский журнал клинической и экспериментальной медицины</i> . 2023;38(2):311–321. https://doi.org/10.29001/2073-8552-2023-38-2-311-321 .

Formation and assessment of medical competencies on a virtual model of the treatment and diagnostic process in cardiology

Sergey I. Karas^{1,2}, Marina B. Arzhanik³, Elena V. Grakova²,
Maria V. Balakhonova³

¹ Samara State Medical University,
89, Chapayevskaya str., Samara, Russian Federation, 443099

² Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences, Tomsk, Russia,
111a, Kievskaya str., Tomsk, Russian Federation, 634012

³ Siberian State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation,
2, Moskovsky trakt, Tomsk, Russian Federation, 634050

Abstract

Background. It is the competence of making diagnostic and therapeutic decisions that is the most important in clinical practice. Digital model of treatment and diagnostic process (TDP) allows provide the remote formation of skills for decision-making.

Aim: To provide the methodological support of remote formation of competences, to improve and assess the skills of medical decision-making in cardiology.

Methods. Clinical and diagnostic information from different sources was the material for creating virtual models of TDP. Skilled cardiologists were involved to develop technical specification; knowledge engineering methods were used. Fifty virtual patients with linear structure and ten with branched structure were developed. Technical specification was implemented using Web technologies – JavaScript (framework Vue.js), Twitter bootstrap, PostgreSQL.

Results. In the first phase of this project only a Web-resource was created. All digital models of patients' TDP were placed in a linear order without any interactivity. To assess the effectiveness of medical decisions in the second phase of the project, branched TDP model with interactivity was created. It covers all stages of medical decision-making: from the patient hospital admission to his discharge. Besides the real invariant treatment of the patient, the model includes "subjunctive" process variants – "how could it be if ...". Among the interactive blocks, experts considered those leading to a change in TDP trajectory. We named them as "trigger" blocks, where the decisions influence upon TDP outcome. To assess the effectiveness of decision-making by learners, the rating system has been developed. It makes it possible to calculate not only general, but also particular personal ratings for certain categories of medical and diagnostic decisions.

Conclusion. This study suggests the methodology for remote formation and evaluation of doctor's competencies, which is implemented in the format of virtual TDP models.

Keywords:	digital modeling, virtual patients, decision-making, medical competencies, Web technologies, distance learning, rating system.
Conflict of interest:	the authors do not declare a conflict of interest.
Financial disclosure:	this research is partly supported by Russian Foundation for Basic Research (grant No. 19-013-00231).
For citation:	Karas S.I., Arzhanik M.B., Grakova E.V., Balakhonova M.V. Formation and assessment of medical competencies on a virtual model of the treatment and diagnostic process in cardiology. <i>The Siberian Journal of Clinical and Experimental Medicine</i> . 2023;38(2):311–321. https://doi.org/10.29001/2073-8552-2023-38-2-311-321 .

Введение

Компетентностный подход в медицинском образовании преобладает в большинстве развитых стран, в т. ч. в Российской Федерации [1, 2]. Лечебно-диагностический процесс (ЛДП) в учреждениях здравоохранения можно рассматривать как последовательное принятие решений разного типа в условиях наличия нечеткой, неполной, противоречивой информации и даже в условиях ее отсутствия. Компетенция врача – это способность решать определенный класс профессиональных задач, способ-

Introduction

Competence-based approach in medical education prevails in most developed countries, including Russian Federation [1, 2]. The treatment and diagnostic process (TDP) in healthcare institutions can be considered as a consistent decision-making of various types in fuzzy, incomplete, conflicting information, and even in its absence. Medical competence is an ability to solve certain professional tasks, to

ность применять с этой целью знания, умения, навыки, а также личностные качества [3].

Значительную часть профессиональных врачебных компетенций можно обозначить в рамках одной емкой и важнейшей в клинической практике компетенции принятия диагностических и лечебных решений. Формирование основных клинко-диагностических компетенций происходит именно в ходе решения проблем пациентов; в этих же условиях должна осуществляться проверка уровня их сформированности [4]. В силу этого медицинское образование – процесс формирования компетенции принятия врачебных решений, а повышение квалификации – процесс ее совершенствования.

Эти процессы усложняются в условиях географического разобщения вуза и обучающихся, особенно для клинических областей медицины [5, 6]. Средств удаленного формирования навыков принятия клинко-диагностических решений крайне мало. Технология виртуальных пациентов (ВП) как цифровых моделей ЛДП – одна из немногих в дистанционном медицинском образовании, которая позволяет делать это [7].

В Российской Федерации ВП реализованы на портале непрерывного медицинского и фармацевтического образования Минздрава, где размещены интерактивные клинические ситуации и тренажер оказания неотложной помощи с удаленным доступом [8]. Другой вариант интерактивных ситуационных задач предлагается методическим центром аккредитации специалистов Первого Московского медицинского университета имени И.М. Сеченова [9].

В Томске есть свой опыт создания мультимедийных информационных моделей ЛДП (виртуальных кардиологических пациентов) [10]. Конечно, определенная геймификация в модельных ситуациях принятия решений неизбежна, но мы сторонники минимизации этой грани моделирования. В реализации виртуальных пациентов мы постарались сделать акцент именно на переработке клинко-диагностической информации и ментальном принятии решений, оставив в стороне мануальный и коммуникативный аспекты этой компетенции.

Цель данного исследования: идеологическое и методическое обеспечение удаленного формирования, совершенствования и оценки навыков принятия врачебных решений.

Материал и методы

Исследование проведено в кардиологии – достаточно формализованной и инструментально насыщенной области здравоохранения. Материалом для создания виртуальных моделей ЛДП являлась клинко-диагностическая информация из разных источников. Основой модели стали архивные истории болезни, отражающие сведения о стационарном лечении конкретного пациента. Эта информация была дополнена текстовой и мультимедийной информацией о результатах лабораторных и инструментальных диагностических исследований. Так был сформирован цифровой след всех электронных медицинских записей о пациенте, имеющих отношение к конкретному эпизоду заболевания.

Для разработки технического задания на создание модели ЛДП были привлечены квалифицированные кардиологи, имеющие значительный опыт образовательной деятельности. С ними были проведены многочисленные сеансы работы. Использованы индивидуальные и груп-

apply knowledge, skills, and personal wealth for this purpose [3].

It is the competence of making diagnostic and therapeutic decisions that is the most important in clinical practice. Significant part of professional medical competencies can be identified within it. The formation of basic clinical and diagnostic competencies occurs namely in the course of solving patients' problems. The formation level should be checked under the same conditions [4]. Thus, medical education is the process of medical decision-making competence forming, and advanced training is the process of its improvement.

These processes become more complicated due to geographical distance between the university and learners, especially for the clinical medicine areas [5, 6]. There are very few technologies of remote formation of skills for making clinical diagnostic decisions. The virtual patient (VP), as digital model of TDP is one of the few in distance medical education, which allows doing this [7].

In the Russian Federation, VPs are implemented on the portal of continuous medical and pharmaceutical education of the Ministry of Healthcare, where interactive clinical situations and an emergency care simulator with remote access are hosted [8]. Another variant of interactive situation tasks is offered by the methodological center for accreditation of specialists in I.M. Sechenov First Moscow State Medical University [9]. Tomsk has its own experience in creating multimedia information models of TDP (virtual cardiologic patients) [10]. Some gamification in a model of decision-making situations is, surely, inevitable, but we work for minimization of this simulation facet. Implementing virtual patients, we focused namely on the processing of clinical diagnostic information and mental decision-making, leaving the manual and communicative aspects of this competence.

The aim is to provide the ideological and methodological support of remote formation of competences, to improve and assess the skills of medical decision-making.

Material and Methods

The study was carried out in cardiology. It is formalized enough and instrumentally saturated area of health care. Clinical and diagnostic information from various sources was the material for creating virtual models of TDP. This model was based on archival medical records of the patient hospitalization. It was completed with textual and multimedia information about the results of laboratory and instrumental diagnostic studies. Thus, a digital footprint of all electronic patient's medical records related to specific disease episode was formed.

Skilled cardiologists with significant educational experience were involved to develop technical specifications for the creation of TDP model. Numerous working sessions were carried out with them. There were used the individual and group communicative methods of knowledge engineering: questionnaires, brainstorming,

повые коммуникативные методы инженерии знаний: анкетирование, мозговой штурм, структурированное интервью, критический обзор, метод Дельфи для анонимного заочного согласования оценок. Формализация текстовой информации осуществлялась в специально созданных шаблонах, мультимедийной – в виде файлов соответствующих форматов. Техническое задание реализовано с использованием Web-технологий – Java Script (framework Vue.js) и Twitter bootstrap; для создания базы данных использована система управления базами данных PostgreSQL. Интерфейсы виртуальных моделей ЛДП рассчитаны на русскоговорящего пользователя, размещены на сервере с возможностью удаленного создания новых моделей и удаленного доступа к имеющейся информации.

Результаты

На первом этапе развития проекта создан Web-ресурс, где в линейном порядке размещены все электронные медицинские записи о пациенте. Для удобства доступа к клинко-диагностической информации в непрерывном течении ЛДП выделены дискретные модули, которые визуальны на экранной форме обозначены закладками (рис. 1). Критериями выделения очередного клинко-диагностического модуля являются изменение состояния здоровья пациента, проведение медицинских манипуляций, появление информации об их результатах. В данном варианте ВП представлены все аспекты ЛДП: информация об анамнезе пациента, данные физикально-исследования, результаты лабораторных и инструментальных методов, процесс диагностики, назначение терапевтического или хирургического лечения, рекомендации пациенту после выписки из стационарного отделения.

structured interviews, critical review, Delphi method for anonymous agreement evaluation. Formalization of textual information was carried out in specially created templates, and multimedia – in appropriate files. Technical specifications were implemented using Web technologies – Java Script (framework Vue.js) and Twitter bootstrap. Open software PostgreSQL was used to create the relational database. The interfaces of virtual models of TDP are designed for a Russian-speaking user, placed on a server with the possibility of remote creation of new models and remote access to existing information.

Results

In the first phase of the project development only a Web-resource was created. All digital models of patients' TDP were placed in a linear order without any interactivity. For easy access to clinical and diagnostic information in the continuous course of TDP, there were identified discrete modules visually indicated on the screen form with tabs (fig. 1). The criteria for selecting another clinical diagnostic module are changes in the patient's health status, medical procedures, and their results. In this VP variant, all aspects of the TDP are presented: patient history, physical data, investigations, diagnostics, prescription of medical or surgical treatment, post-discharge recommendations to the patient. Information modules can be considered analogous to the patient's contact with the medical staff, followed by the making diagnostic and therapeutic decisions.

Визит №1 Визит №2 Визит №3 Визит №4 Визит №5 Выписка

Информация о пациенте

Жалобы

Поступил в плановом порядке в стационар с жалобами:

- перебои в работе сердца, сопровождающиеся общей слабостью, потемнением в глазах, чувством нехватки воздуха, сердцебиением;
- один эпизод кратковременной потери сознания 1 мес. назад, без предвестников, пришел в себя самостоятельно, АД и ЧСС после этого не измерял;
- редкий пульс (до 38-39 уд/мин);
- неустойчивость АД (с макс. до 210/110 мм рт ст), сопровождающуюся головной болью;
- дискомфорт за грудной без четкой связи с физическими нагрузками, чаще на фоне эмоциональных нагрузок, с сомнительным эффектом от приема нитроглицерина.

Дифференциальные диагнозы

Вегетативная дисфункция синусового узла

Методы детекции:

- Проба с медикаментозной денервацией сердца (полной вегетативной блокадой) – в ходе чреспищеводного (или внутрисердечного) электрофизиологического исследования;
- проба с атропином на фоне снятия ЭКГ или проведения суточного мониторинга ЭКГ.

Атрибуты:

- Пресинкопальные и синкопальные состояния, слабость
- Перебои в работе сердца, сопровождающиеся общей слабостью, потемнением в глазах, чувством нехватки воздуха, редкий пульс

Результаты объективного исследования

Исследования до поступления

Предварительные диагнозы

Основной

Гипертензивная болезнь III стадии, медикаментозно достигнутые целевые уровни артериального давления. Пароксизмальная форма фибрилляции предсердий. Синдром слабости синусового узла? Ожирение I степени. Риск 4.

Желудочковая экстрасистолия с дефицитом пульса (би-, тригеминия) и/или высокой градации по Low

Методы детекции:

- ЭКГ
- СМ ЭКГ

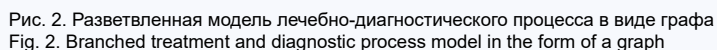
Атрибуты:

- Ощущение сбоя в ритме сердца
- Пресинкопальные и синкопальные состояния, слабость, пульс может быть редкий
- Наличие би-, тригеминия, неустойчивой ЖТ и др.

Рис. 1. Дискретные модули лечебно-диагностического процесса в виде закладок на экранной форме виртуального пациента
Fig. 1. Discrete treatment and diagnostic process modules as tabs on the virtual patient screen form

Контент узлов представлен двумя вариантами. В статичных блоках содержится текст или медиа файлы, необходимые для принятия обучающимися решений на данном этапе ЛДП. К статичным блокам относятся сведения об анамнезе, жалобах и результатах осмотра пациента, его росто-весовых характеристиках, текстовые и мультимедийные результаты исследований ВП и консультации специалистов (рис. 3).

In interactive blocks, learners should make certain decisions (fig. 4). All tasks are presented with lists of possible correct and wholly or partially incorrect



Наименование	Значение
HbA1c	34.6
Глюк. нат.	5.133
Ср. бари	117
Тест 6 м. х.	405
Курит	Нет
Пьет	Нет
Зависит от кардиологических веществ	Нет
Зависит от некардиологических веществ	Нет

Рис. 3. Статические блоки информации, необходимой для принятия решений
Fig. 3. Static blocks of information required for decision making

В интерактивных блоках обучающиеся должны принять определенные решения (рис. 4). Для этого им предъявляются списки возможных вариантов решений, среди которых присутствуют как правильные, так и неправильные – полностью или частично. Интерактивными свойствами обладают блоки информации для принятия обучающимися следующих решений:

- выбор стратегии лечения,
- постановка диагноза,
- назначение инструментальных и лабораторных методов исследования,
- назначение консультаций узких специалистов,
- назначение лекарственных препаратов, режима и диеты,
- назначение рекомендаций при выписке.

decisions. Information blocks have interactive properties for learners to make the following decisions:

- choice of treatment strategy,
- diagnosis,
- choice of instrumental and laboratory research methods,
- prescription of specialist physicians advice,
- prescription of drugs, regimen and diet,
- recommendations at discharge.

Thus, the information is presented in static blocks. The choice of a decision is carried out from the list of possible options in interactive blocks of the module. Lists of decision options can be of two types – global (already existing and relevant for all models in a given

Рис. 4. Интерактивные блоки информации для принятия обучающимися решений
Fig. 4. Interactive blocks of information for learners to make decisions

Таким образом, предъявление информации происходит в статичном блоке, а выбор решения осуществляется из списка возможных вариантов в интерактивном блоке модуля. Списки вариантов решений могут быть двух типов – глобальные (уже существующие и актуальные для всех моделей в данной предметной области) и локальные (формируемые разработчиком для конкретной модели при ее создании). К глобальным, например, относятся списки методов исследования, режимов, вариантов диеты; к локальным – списки диагнозов, препаратов, вариантов проведения операции. Среди интерактивных блоков эксперты определили те, которые могут привести к изменению траектории ЛДП (рис. 5). Мы обозначили их как «триггерные» блоки, от решений в которых зависит исход ЛДП в целом. Такая возможность реализована для выбора стратегии лечения, постановки диагноза, вариантов проведения хирургической операции.

subject area) and local (formed by the developer for a specific model when it is created). For example, global lists include research methods, regimens, diet options; local ones - lists of diagnoses, drugs, surgeries options.

Among the interactive blocks, experts considered those leading to a change in TDP trajectory (fig. 5). We named them as “trigger” blocks, where the decisions influence upon TDP outcome. This possibility is implemented for choice of a treatment strategy, diagnosis, and a surgical option.

To assess the effectiveness of decision-making by learners in this project, **a rating system** has been developed based on the following principles:

1. Rating assessment of decision-making competence should be automated and quantitative.

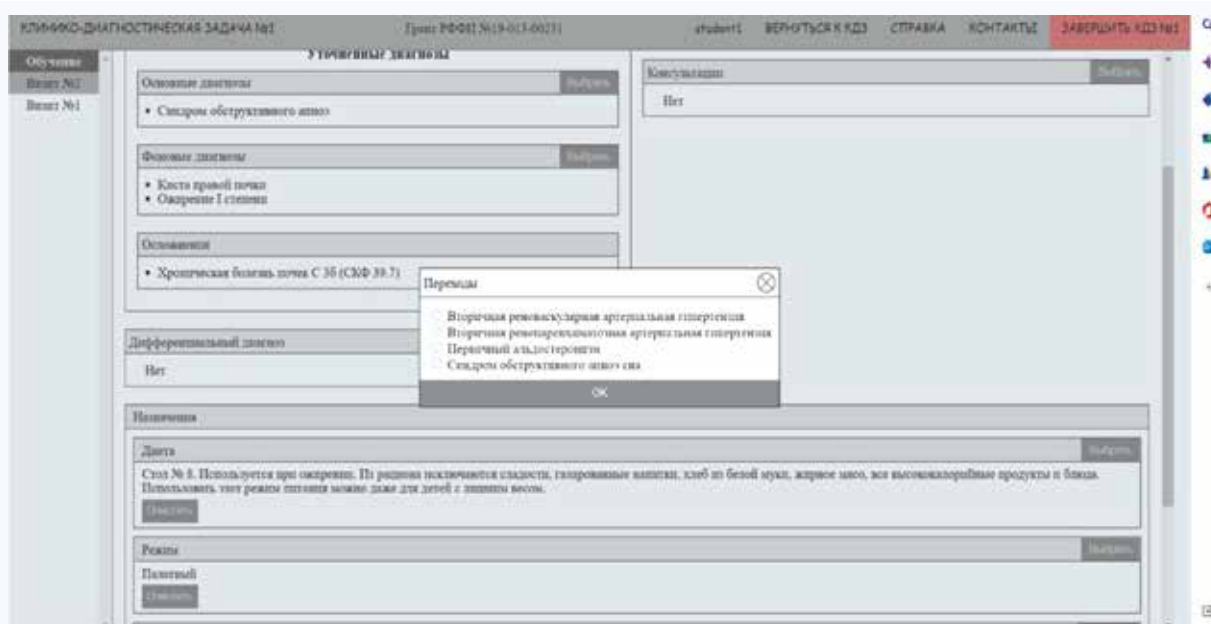


Рис. 5. Триггерный интерактивный блок, меняющий траекторию лечебно-диагностического процесса
Fig. 5. Trigger interactive block changing treatment and diagnostic process trajectory

Для оценки эффективности принятия решений обучающимися в данном проекте разработана рейтинговая система, основанная на следующих принципах и подходах:

1. Рейтинговая оценка компетенции принятия решений должна быть автоматизированной и количественной.

2. Персональный рейтинг (ПР) обучающихся оценивает сформированность компетенции принятия решений. Отсутствие ошибок во врачебной деятельности – это нормальная работа хорошего врача. Поэтому за принятие верных решений обучающиеся не поощряются. Любое неоптимальное решение снижает эффективность ЛДП, за этим следует понижение ПР.

3. К неоптимальным решениям мы относим как выбор эффективного варианта решения, так и выбор неэффективного варианта. Например, ошибкой является как неназначение нужного исследования, так и назначение ненужного.

4. Каждый вариант решения связан с числовым коэффициентом, отражающим эффективность именно этого

2. Personal rating (PR) of learners assesses the formation of decision-making competence. The absence of errors in medical practice is the standard work of a good doctor. Thus, learners are not encouraged for making the right decisions. Any non-optimal decision reduces the TDP effectiveness, followed by PR decrease.

3. We consider both the non-choice of an effective decision variant and the choice of an inefficient variant as non-optimal decisions. Thus, error is both the non-assignment of the necessary study and the assignment of unnecessary one.

4. Each decision variant is associated with a numerical coefficient reflecting the efficiency of this particular variant. Efficiency coefficient values vary from 0 to 1. The certain coefficient value is determined by an expert assessment of decision taken effectiveness, its impact on a patient's state and resources of the healthcare system.

варианта. Значения коэффициентов эффективности варьируют от 0 до 1. Конкретное значение коэффициента определяется экспертной оценкой эффективности принятого решения, его влиянием на состояние пациента и ресурсы системы здравоохранения.

5. Важен анализ совокупности всех решений обучающихся в ходе изучения кейса. Вычисление ПР компетенции принятия решений происходит путем перемножения всех коэффициентов эффективности, связанных с выбранными решениями (мультипликативный подход). Чем выше персональный рейтинг, тем эффективнее совокупность принятых обучающимися решений в конкретном кейсе.

6. Каждое решение относится к определенной категории. Итоговый рейтинг может быть вычислен как интегрально для всего кейса, так и для каждой категории решений отдельно.

Варианты решений выбираются в интерактивных блоках узлов модели, поэтому совокупность коэффициентов эффективности полностью определяется траекторией прохождения кейса. По мере решения кейса ПР автоматически вычисляется как произведение коэффициентов эффективности всех решений, принятых обучающимся. Поскольку каждое последующее решение основано на результатах ряда предыдущих, то хронологически первые ошибочные решения являются наиболее важными и должны оцениваться строже, чем последующие. Именно применение мультипликативного подхода обеспечивает то, что первая ошибка будет сильнее влиять на текущее значение рейтинга, чем последующие ошибки с такими же коэффициентами эффективности. Данная особенность мультипликативного метода больше подходит для оценивания компетенции принятия последовательных врачебных решений, чем аддитивный способ, основанный на суммировании баллов.

До принятия первого решения персональный рейтинг любого обучающегося равен единице (100%). В дальнейшем в случае принятия верных решений он не меняется, а неверные решения снижают ПР. Это означает, что если выбранный вариант решения в данной ситуации максимально эффективен, он имеет коэффициент 1,0. Чем больше от решения обучающегося ущерб здоровью пациента и/или чем больше ресурсов учреждения здравоохранения будет необоснованно истрачено, тем ниже коэффициент эффективности этого варианта решения.

Важен вопрос о количественной оценке эффективности выбранного решения. Субъективность экспертной точки зрения при выборе коэффициентов в каждом случае, конечно, возможна, но ее значение нивелируется значительным количеством последовательных решений в рамках каждого кейса и согласованием мнений между разными экспертами. Для быстрой настройки рейтинговой системы на первом этапе создания модели ЛДП использована ранговая шкала экспертных оценок, которые в дальнейшем замещаются количественными.

Нами использованы четыре оценки степени неполной эффективности решений:

XS – незначительная, коэффициент эффективности от 0,97 до 0,99 (например, выбор ненужных методов исследования, не влияющих на состояние здоровья пациента, но приводящих к затратам ресурсов).

S – малая, коэффициент эффективности от 0,9 до 0,96 (например, выбор ненужных методов исследования, влияющих на состояние здоровья пациента или невыбор нужного метода).

5. Complex of all learners' decisions in the case studying is important to be analyzed. The calculation of PR of a decision-making competence occurs by multiplying all the efficiency coefficients associated with the selected decisions (multiplicative approach). The higher the personal rating, the more effective decisions made by learners in a particular case.

6. Each decision belongs to a certain category. The final rating can be calculated both integrally for the whole case and for each decision category separately.

Variants of decisions are selected in interactive blocks of model nodes. Thus, the set of efficiency coefficients is completely determined by the case trajectory of the case. After case solving, PR is automatically calculated as multiplication of efficiency coefficients of all decisions made by a learner. Since each subsequent decision is based on the results of a number of previous ones, chronologically, the first wrong decisions are the most important and should be assessed more strictly than subsequent ones. It is the multiplicative approach that ensures that the first error will have a stronger influence on the current rating value than subsequent errors with the same efficiency coefficients. This feature of the multiplicative method is more suitable for assessing the competence of making consistent medical decisions than the additive method based on the summation of scores.

Before the first decision is made, the personal rating of a learner is one (100%). Later, it does not change, if only right decisions are made. Wrong decisions reduce the PR. This means that if the chosen decision in this situation is the most effective, it has a coefficient of 1.0. The more damage to health of a patient from a learner's decision and / or the more resources of the healthcare institution will be unreasonably spent, the lower coefficient of effectiveness of this decision.

Quantitative evaluation of the results is a big issue. Choosing the coefficients each time, the subjectivity of the expert point of view is, surely, possible. However, it is leveled by a significant number of sequential decisions within each case and the concurrence of opinions between different experts. A rank scale of expert assessments was used, replaced further by quantitative ones, to set up quickly the rating system at the first stage of TDP model creation.

We used four ranks for the degree of incomplete decision effectiveness:

XS – insignificant, efficiency coefficient from 0.97 to 0.99 (for example, the choice of unnecessary diagnostic methods that do not affect the patient's health, but lead to resource costs).

S – small, efficiency coefficient from 0.9 to 0.96 (for example, the choice of unnecessary examinations that affect the patient's health or non-choice of the necessary method).

M – medium, efficiency ratio from 0.75 to 0.89 (making a decision leading to a serious risk to the patient's health or to deterioration in his condition).

M – средняя, коэффициент эффективности от 0,75 до 0,89 (принятие решения, приводящего к серьезному риску для здоровья пациента или к ухудшению его состояния).

L – значительная, коэффициент эффективности от 0,6 до 0,74 (принятие решения, ведущего к серьезному ухудшению состояния здоровья пациента).

Традиционно в высшей школе положительной итоговой оценкой будет считаться ПР не менее 70% от максимально возможного. Логика предлагаемых диапазонов количественных оценок такова, что при небольшом количестве принимаемых решений одна значительная и одна малая ошибки (либо две ошибки среднего уровня) снижают рейтинг таким образом, что обучающийся не сможет получить положительную оценку, даже если все остальные решения будут эффективными. Поскольку количество принимаемых решений в каждом кейсе и даже в разных траекториях одного кейса велико, нами разработан метод перевода значения ПР в балльную оценку с помощью системы линейных уравнений.

Разработанная рейтинговая система позволяет рассчитать не только общий, но и частные персональные рейтинги по отдельным категориям принятия лечебно-диагностических решений. Расчет частных рейтингов способствует выявлению недостаточно сформированных аспектов компетенции. Среди них можно выделить, как минимум, следующие:

- выбор методов исследования,
- постановка диагноза и выбор стратегии лечения,
- назначение препаратов.

Таким образом, предложенная рейтинговая система дает возможность количественной оценки компетенции принятия решений и ее компонент. Она может быть использована как в процессе обучения для обратной связи с преподавателями, так и с целью аттестации обучающихся.

Обсуждение

Совместное использование информационно-коммуникационных и образовательных технологий в дистанционном формате имеет фундаментальное значение и влияет на дидактические задачи. Перенос теоретического обучения в цифровую среду в большинстве случаев не меняет суть образовательных технологий и не вызывает существенных затруднений при реализации. Принципиально иная ситуация с практическими занятиями, требующими интерактивности для принятия решений. Выбор используемых средств обучения в этом случае гораздо уже, особенно для дистанционного формата образования.

Рассмотрение ЛДП как процесса последовательного принятия решений позволяет создать его модель в виде графа. Виртуальная модель допускает неоднократные попытки врачебных решений в стандартных условиях без вреда для реальных пациентов. При этом от решений обучающихся зависит траектория их перемещения по кейсу. После принятия ими решений разной эффективности для них визуализируются разные варианты виртуальной модели ЛДП.

Цифровое моделирование в медицинском образовании стало применяться гораздо позже, чем в подготовке специалистов другого профиля. В условиях пандемии COVID-19 дистанционное обучение стало основным путем реализации учебного процесса, стимулируя развитие симуляционных технологий. Существенным компонентом симуляционного обучения является самостоятельная подготовка с периодическим оцениванием результатов как

L – significant, efficiency ratio from 0.6 to 0.74 (making a decision leading to a severe deterioration in the patient's health).

Traditionally, PR of at least 70% of the maximum value will be considered as a positive assessment in higher school. The logic of the proposed ranges of quantitative assessments is as follows: having made a significant and small error, or two errors of an average level, the learner will not be able to get a positive assessment, even if all other decisions are effective. Since the number of decisions is different in each case and even in different trajectories of the same case, we have developed a method to convert PR into score using a system of linear equations.

The developed rating system makes it possible to calculate not only general, but also particular personal ratings for certain categories of medical and diagnostic decisions. The calculation of particular ratings (choice of diagnostic methods, diagnostics, treatment) helps to identify insufficiently formed aspects of competence.

Thus, the proposed rating system makes it possible to quantify the decision-making competence and its components. It can be used both in the education process for feedback from teachers, and for the purpose of a learner examination.

Discussion

Joint using of information, communication and education technologies in distance format has a fundamental importance and affect didactic tasks. The transfer of theoretical education to the digital environment in most cases does not change the point of educational technologies and does not cause significant difficulties in implementation. The situation is fundamentally different with practice that requires interactivity for decision making. The choice of education tools used in this case is much narrower, especially for the remote format.

Considering the TDP as a process of sequential decision-making, allows creating its graph model. The virtual model permits repeated attempts at medical decisions in standard conditions without harm to real patients. At the same time, decisions of learners affect the trajectory of the case they consider. Since they make decisions of different efficiency, various versions of the TDP virtual model are visualized for them.

Digital modeling in medical education started being used much later than in other fields, which is quite understandable due to the specifics of healthcare. In the context of the COVID-19 pandemic, distance education has become the main way of educational process, making it possible to implement an individual approach to learners, regardless of their geographical location. An essential component of simulation training is self-training with periodic evaluation of results as a motivational component. In this context, it is necessary to create digital tools for the remote formation and assessment of decision-making competence in the "virtual world". The methodological support for the use of virtual patients was developed earlier and is considered in this article.

мотивационной составляющей. В этих условиях требуется создание цифровых инструментов для дистанционного формирования и оценки компетенции принятия решений в «виртуальном мире». Разработка методического обеспечения использования виртуальных пациентов была начата ранее и рассматривается в данной статье.

Использование виртуальных компьютерных симуляций представляется оптимальным по соотношению стоимости и педагогической эффективности в сравнении с симуляционными центрами роботизированных манекенов и использованием стандартизованных пациентов.

ВП активно используются в зарубежных образовательных учреждениях. Проект eViP направлен на создание базы ВП и клинко-диагностических ситуационных задач [11].

В рамках проекта в Университете медицины и фармации (Румыния) и в Каролинском университете (Швеция) разработаны компьютерные приложения для создания ВП в разных клинических областях. Они позволяют создавать линейные интерактивные сценарии на основе реальных завершённых случаев. Regenstrief Institute ведёт разработку EHR-платформы для клинического обучения; база ВП этого института включает более 10 000 реальных деперсонализированных случаев заболевания и представлена в собственной информационной системе [12]. Эта база используется для развития навыков клинического мышления и принятия решений у студентов более 30 образовательных медицинских учреждений США. С развитием подобных проектов все более очевидными становятся перспективы использования в медицинском образовании репозитория виртуальных компьютерных симуляций.

В доступных источниках информации мы не обнаружили сведений о системе количественного оценивания врачебных компетенций, подобной предложенной нами в данной статье. Автоматический расчёт рейтинговых показателей и его интеграция с активно выбранной обучающимися траекторией ЛДП значительно облегчают и стандартизируют задачу оценки компетенций.

Полученные результаты позволяют перевести понятие «врачебная компетенция» из слабоформализуемой интуитивной области в сферу количественных показателей с возможностью статистической обработки. Предлагаемые подходы могут быть использованы в любых областях медицинского образования и здравоохранения для формирования и проверки компетенции принятия решений у студентов и врачей. Более того, в обсуждаемом подходе нет медицинской специфики. Подобная методология может быть использована для обучения или повышения квалификации специалистов в любых областях, требующих принятия решений, а таких подавляющее большинство.

Заключение

В данном исследовании предложена методология удалённого формирования и оценки клинко-диагностических компетенций врача, которая реализована в формате виртуальных моделей ЛДП. Последовательное принятие врачебных решений определяет траекторию ЛДП ВП и равносильно выбору одного из вариантов модели. Эффективность каждого врачебного решения и их совокупности автоматически получает количественную рейтинговую оценку.

The use of virtual computer simulations seems to be optimal in terms of cost and pedagogical efficiency in comparison with the simulation centers of robotic mannequins and the use of standardized patients. Virtual patients are actively used in foreign educational institutions. The eViP project is aimed at creating a database of virtual patients and clinical diagnostic tasks [11]. As a part of the project, the University of Medicine and Pharmacy (Romania) and the Karolinska University (Sweden) have developed computer applications for creating virtual patients in various clinical fields. They allow creating linear interactive scenarios based on real completed cases. The Regenstrief Institute has developed an EHR platform for clinical education. The VP base of this Institution includes more than 10,000 real depersonalized disease cases and is presented in its own information system [12]. This database is used to develop medical judgment and decision making skills of learners at more than 30 US medical schools. With the development of such projects, the aspects of using repositories of virtual computer simulations in medical education become more and more obvious.

In the available information sources, we did not find information about the system of quantitative assessment of medical competencies, similar to proposed by us. The automatic calculation of rating indicators and its integration with the TDP trajectory actively chosen by learners significantly facilitate and standardize the task of competence assessment. The results obtained allow transferring the concept of “medical competence” from a weakly formalized intuitive area to the sphere of quantitative indicators with the possibility of statistical processing. The proposed approaches can be used in any fields of medical education and health care to form and test the decision-making competence of learners.

Moreover, there are no medical specific features in the discussed approach. Such methodology can be used to train or improve the skills of specialists in any areas that require decision-making, and these are the vast majority.

Conclusion

This study suggests the methodology for the remote formation and evaluation of doctor’s clinical diagnostic competencies, which is implemented in the format of virtual TDP models. Consistent medical decision-making is a mechanism for choosing the variant of TDP model and a way for integrating with quantitative rating assessment of decision effectiveness.

Литература / References

1. Федеральный государственный образовательный стандарт высшего образования – специалитет по специальности 31.05.01 Лечебное дело. [Federal State Educational Standard for Higher Education on Specialty 31.05.01 General Medicine. (In Russ.)]. URL: https://ssmu.ru/upload/filesarchive/minobrfiles/31.05.01_Lechebnoe_delo_2020.pdf. (24.04.2023).
2. Федеральный государственный образовательный стандарт высшего образования – специалитет по специальности 30.05.03 Медицинская кибернетика. [Federal State Educational Standard for Higher Education on Specialty 30.05.03 Medical Cybernetics. (In Russ.)]. URL: https://ssmu.ru/upload/filesarchive/minobrfiles/30.05.03_Medicinskaja_kibernetika_2020.pdf. (24.04.2023).
3. Хуторской А.В. Методологические основания применения компетентностного подхода к проектированию образования. *Высшее образование в России*. 2017;12(218):85–91. [Khutorskoy A.V. Methodological foundations for applying the competence approach to designing education. *Higher Education in Russia*. 2017;12(218):85–91. (In Russ.)].
4. Минакова О.В. Модель формирования аналитико-рефлексивной компетентности будущего врача: экспериментальная проверка. Мир науки. Педагогика и психология. 2020;8(6):119PDMN620. [Minakova O.V. Model of formation of analytic-reflexive competence of a future doctor: experimental verification. *World of Science. Pedagogy and psychology*. 2020;8(6):119PDMN620. (In Russ.)]. URL: <https://mir-nauki.com/119pdmn620.html> (24.04.2023).
5. Лазаренко В.А., Калуцкий П.В., Дрёмова Н.Б., Овод А.И. Адаптация высшего медицинского образования к условиям цифровизации здравоохранения. *Высшее образование в России*. 2020;29(1):105–115. [Lazarenko V.A., Kalutsky P.V., Dryomova N.B., Ovod A.I. Adaptation of higher medical education to the conditions of digitalization of healthcare. *Higher education in Russia*. 2020;29(1):105–115. (In Russ.)]. DOI: 10.31992/0869-3617-2020-29-1-105-115.
6. Красносельских Т.В., Тельнюк И.В., Худик В.А. Перспективы использования дистанционного обучения в образовательном процессе ме-

дицинского вуза. *Преподаватель XXI век*. 2020;(3):100–114.

- [Krasnoselskikh T.V., Telnyuk I.V., Khudik V.A. Prospects of using distance learning in the educational process of a medical university. *Teacher of the 21st century*. 2020;(3):100–114. (In Russ.)]. DOI: 10.31862/2073-9613-2020-3-100-114.
7. Карась С.И. Виртуальные пациенты как формат симуляционного обучения в непрерывном медицинском образовании (обзор литературы). *Бюллетень сибирской медицины*. 2020;19(1):140–149. [Karas S.I. Virtual patients as a format for simulation learning in the continuing medical education (review article). *Bulletin of Siberian Medicine*. 2020;19(1):140–149. (In Russ.)]. DOI: 10.20538/1682-0363-2020-1-140-149.
8. Портал непрерывного медицинского и фармацевтического образования Минздрава России. [The portal for continuing medical and pharmaceutical education of the Ministry of health. (In Russ.)]. URL: <https://edu.rosminzdrav.ru/specialistam/proekty/2/na-nashem-portale-realizovany-novye-interaktivnye-obrazovatelnye-moduli-virtualnyi-pacient-s-ispolzovaniem-sovremennykh-simuljacionnykh-obrazovatelnykh-tehnologii/#c971> (24.04.2023).
9. Портал методического центра аккредитации специалистов Первого Московского медицинского университета. [The portal of methodical center for specialists accreditation of First Moscow Medical University. (In Russ.)]. URL: <https://selftest.mededtech.ru> (24.04.2023).
10. Карась С.И., Колганов С.О., Кочетков С.Б., Гракова Е.В., Балахонова М.В., Дацюк В.В. и др. Разработка компьютерного методического обеспечения повышения квалификации врачей с удаленным доступом. *Сибирский журнал клинической и экспериментальной медицины*. 2020;35(4):150–160. [Karas S.I., Kolganov S.O., Kochetkov S.B., Grakova E.V., Balakhonova M.V., Datsyuk V.V. et al. Development of computer-based methodology for remote advanced training of medical doctors. *The Siberian Journal of Clinical and Experimental Medicine*. 2020;35(4):150–160. (In Russ.)]. DOI: 10.29001/2073-8552-2020-35-4-150-160.
11. Electronic Virtual Patients. URL: <https://virtualpatients.eu> (24.04.2023).
12. The Regenstrief EHR Clinical Learning Platform. URL: <https://www.regenstrief.org/implementation/clinical-learning> (24.04.2023).

Информация о вкладе авторов

Карась С.И. предложил концепцию исследования и разработал его дизайн, написал текст рукописи.

Аржаник М.Б., Гракова Е.В., Балахонова М.В. анализировали и интерпретировали данные, участвовали в редактировании текста.

Все авторы дали окончательное согласие на подачу рукописи и согласились нести ответственность за все аспекты работы, ругаясь за их точность и безупречность.

Сведения об авторах

Карась Сергей Иосифович, д-р мед. наук, ведущий специалист офиса по развитию образования, Самарский государственный медицинский университет; специалист отдела координации научной и образовательной деятельности, Научно-исследовательский институт кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук. ORCID 0000-0001-6716-856X.

E-mail: karkar13@mail.ru.

Аржаник Марина Борисовна, канд. пед. наук, доцент кафедры медицинской и биологической кибернетики, Сибирский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации. ORCID 0000-0003-4844-9803.

E-mail: arzh_m@mail.ru.

Гракова Елена Викторовна, д-р мед. наук, ведущий научный сотрудник, отделение патологии миокарда, Научно-исследовательский институт кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук. ORCID 0000-0003-4019-3735.

E-mail: Vgelen1970@gmail.com.

Балахонова Мария Вячеславовна, канд. мед. наук, доцент кафедры кардиологии, Сибирский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации. ORCID 0000-0025-510-4589.

E-mail: maria_balakhonova@mail.ru.

 **Карась Сергей Иосифович**, e-mail: karkar13@mail.ru.

Поступила 21.04.2023

Information on author contributions

Karas S.I. proposed the study concept, developed its design, and wrote draft of the manuscript.

Arzhanik M.B., Grakova E.V., Balakhonova M.V. analyzed and interpreted the data, edited the manuscript.

All authors have made the critical revision of important intellectual content and have approved the final manuscript.

Information about the authors

Sergey I. Karas, Dr. Sci. (Med.), Leading Specialist of the Office for Education Development, Samara State Medical University; Specialist of the Department for Research and Training Coordination, Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences, Tomsk, Russia. ORCID 0000-0001-6716-856X.

E-mail: kisi@cardio-tomsk.ru.

Marina B. Arzhanik, Cand. Sci. (Ped.), Associate Professor, Department of Medical and Biological Cybernetics, Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences, Tomsk, Russia. ORCID 0000-0003-4844-9803.

E-mail: arzh_m@mail.ru.

Elena V. Grakova, Dr. Sci. (Med.), Leading Research Scientist, Department of Myocardial Pathology, Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences, Tomsk, Russia. ORCID 0000-0003-4019-3735.

E-mail: Vgelen1970@gmail.com.

Maria V. Balakhonova, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, Department of Cardiology, Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences, Tomsk, Russia. ORCID 0000-0025-510-4589.

E-mail: maria_balakhonova@mail.ru.

 **Sergey I. Karas**, e-mail: kisi@cardio-tomsk.ru.

Received April 21, 2023

Уважаемые авторы Сибирского журнала клинической и экспериментальной медицины!

В редакцию журнала еженедельно подается большое количество рукописей, поэтому потребность в быстрых публикациях у авторов остается высокой. Исполнители как плановых научных исследований, так инициативных работ, поддержанных различными фондами, в качестве элемента отчетов нуждаются в сведениях о публикациях результатов в высокорейтинговых журналах. С другой стороны, качество иллюстративного материала и перевода блоков текста на английский язык не всегда достаточно для публикации, а задача его повышения иногда вызывает сложности.

Понимая важность индикаторов успешного выполнения проектов, заботясь об имидже и цитируемости материалов журнала, редакционная коллегия «Сибирского журнала клинической и экспериментальной медицины» приняла решение об оказании дополнительных платных услуг для авторов рукописей. Публикация статей в журнале остается бесплатной, но, при желании авторов рукописей, они могут воспользоваться услугами ускоренной редакционной обработки статьи, помощи в оформлении иллюстраций и переводе текста.

В третьем выпуске журнала за 2023 год мы опубликуем перечень дополнительных услуг авторам, их стоимость и условия оказания.

**С уважением,
Редакция издания
«Сибирский журнал клинической и экспериментальной медицины»**