

СИБИРСКИЙ ЖУРНАЛ КЛИНИЧЕСКОЙ И ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ МЕДИЦИНЫ

ISSN print 2713-2927
ISSN online 2713-265X

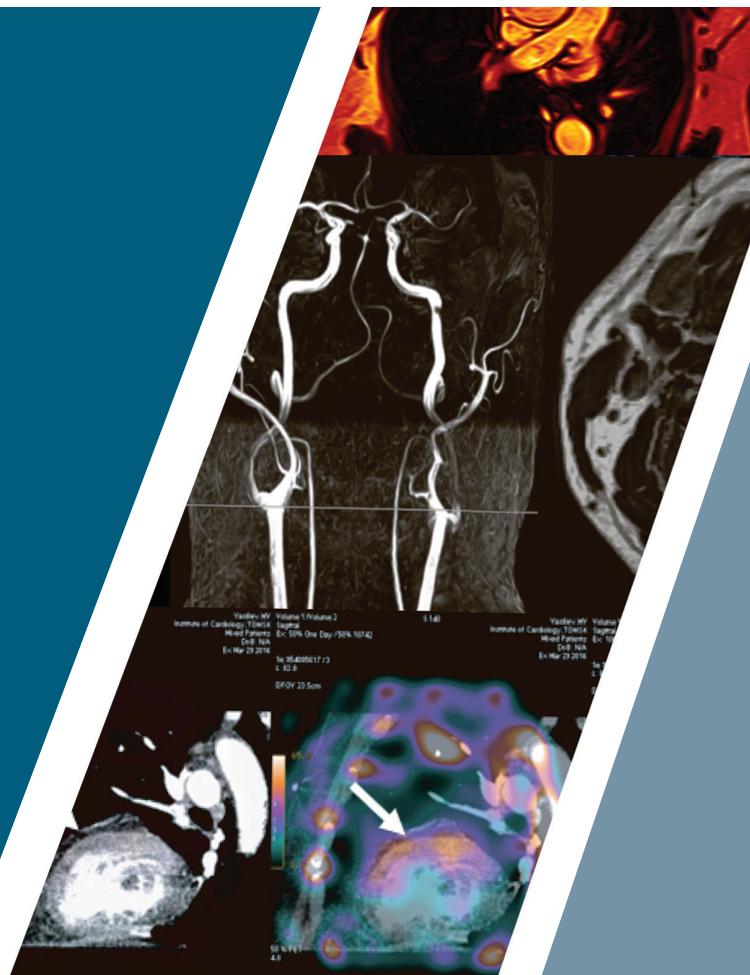


НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКОЕ РЕЦЕНЗИРУЕМОЕ ИЗДАНИЕ

The Siberian Journal of Clinical and Experimental Medicine

SCIENCE AND PRACTICE PEER-REVIEWED JOURNAL

- Обзоры и лекции
- Клинические исследования
- Экспериментальные исследования
- Клинические случаи
- Организация здравоохранения и общественное здоровье



ТОМСКИЙ НИМЦ
НИИ КАРДИОЛОГИИ



К 300-летию Российской академии наук

1'2024
Том 39

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 39, № 1, 2024

К 300-летию Российской академии наук

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 39, No. 1, 2024

To the 300th Anniversary of the Russian Academy of Sciences

СОДЕРЖАНИЕ CONTENTS

От редактора выпуска

ОБЗОРЫ И ЛЕКЦИИ

Мухомедзянов А.В., Попов С.В., Нарыжная Н.В.,
Сиротина М., Маслов Л.Н., Курбатов Б.К., Горбунов А.С.,
Килин М., Кан А., Крылатов А.В., Подоксёнов Ю.К.,
Азев В.Н., Ласукова Т.В., Суфанинова Г.З., Хлесткина М.С.
δ-Опиоидный рецептор – мишень для создания пептидных
препаратов, повышающих резистентность сердца к реинфузии

Слатова Л.Н., Федорина Т.А., Шатунова Е.П.
Экспериментальные модели ишемии миокарда:
классические подходы и инновации (обзор литературы)

Перфильева Д.Ю., Мирошниченко А.Г., Куликов Е.С.,
Бойков В.А., Нестерович С.В., Перфильев В.Ю.
Внутрибольничные инфекции: взгляд на проблему в условиях
глобальной угрозы антибиотикорезистентности (обзор)

Корнева Ю.С., Борисенко М.Б., Деев Р.В.
Микробиота кишечника – новое звено в патогенезе остеоартрита
(обзор литературы)

КЛИНИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Муслимова Э.Ф., Реброва Т.Ю., Корепанов В.А.,
Ахмедов Ш.Д., Афанасьев С.А.

Бета-адренореактивность мембран эритроцитов
и экспрессия бета1-адренорецепторов кардиомиоцитов
у пациентов с сердечной недостаточностью с различной
фракцией выброса левого желудочка

Михайлова Л.В., Рафальский В.В., Абламейко Е.М.,
Филимонкина Ю.А.

Поиск предикторов осложнений острого коронарного синдрома
с подъемом сегмента ST – протокол проспективного открытого
когортного исследования ПРОМЕТЕЙ

Тукиш О.В., Гарганеева А.А., Кужелева Е.А., Солдатенко М.В.,
Кондратьев М.Ю., Витт К.Н.

Обоснование и дизайн проспективного рандомизированного
исследования влияния карбоксимальтозата железа на качество
жизни и клиническую картину сердечной недостаточности
с сохраненной фракцией выброса у пациентов с дефицитом железа

Сумин А.Н., Щеглова А.В., Анчикова М.И., Федорова Д.Н.,
Шабалина К.А.

Клинико-психологические ассоциации и копинг-стратегии
при типе личности Д и наличии депрессии у больных
ишемической болезнью сердца

Витт К.Н., Кужелева Е.А., Тукиш О.В., Солдатенко М.В.,
Кондратьев М.Ю., Кириллова В.В., Антипов С.И., Гарганеева А.А.
Клиническое значение эхокардиографических признаков
дисфункции правых отделов сердца у пациентов
с хронической сердечной недостаточностью с сохраненной фрак-
цией выброса левого желудочка

Ветошкин А.С., Шуркевич Н.П., Симонян А.А., Гапон Л.И.,
Карева М.А., Семерикова А.М.

Артериальная гипертония в Арктике: роль стресса
и вегетативной дисфункции, гендерные различия

Романова Т.А., Богданов А.Р., Федулаев Ю.Н.
Алгоритм персонализации диетотерапии пациентов
с фибрилляцией предсердий и ожирением на основе
комплексной оценки фактического питания
и метаболического статуса

Паромов К.В., Свирский Д.А., Киров М.Ю.
Оценка эффективности и безопасности использования
блокады нервов нейрофасциального пространства мышц, вы-
прямляющих позвоночник, при операциях коронарного шунтиро-
вания: рандомизированное исследование

10 From the editor of the issue

REVIEWS AND LECTURES

11 Mukhomedzyanov A.V., Popov S.V., Naryzhnaya N.V.,
Sirotina M.A., Maslov L.N., Kurbatov B.K., Gorbunov A.S.,
Kilin M., Kan A., Krylatov A.V., Podoksenov Yu.K.,
Azev V.N., Lasukova T.V., Sufianova G.Z., Khlestkina M.S.
δ-Opioid receptor as a target for the creation of peptide drugs that
increase cardiac resistance to reperfusion

18 Slatova L.N., Fedorina T.A., Shatunova E.P.

Experimental models of myocardial ischemia:
classical approaches and innovations (review)

28 Perfileva D.Yu., Miroshnichenko A.G., Kulikov E.S.,
Boykov V.A., Nesterovich S.V., Perfilev V.Yu.

Nosocomial infections: a look at the problem in the context
of the global threat of antibiotic resistance (review)

38 Korneva Yu.S., Borisenco M.V., Deev R.V.

Gut microbiota – a new link in the pathogenesis of osteoarthritis
(literature review)

CLINICAL INVESTIGATIONS

44 Muslimova E.F., Rebrova T.Yu., Korepanov V.A.,
Akhmedov Sh.D., Afanasiev S.A.

Beta-adrenoreactivity of erythrocyte membranes and expression of
beta1-adrenergic receptors of cardiomyocytes in patients with heart
failure with different left ventricular ejection fraction

50 Mikhailova L.V., Rafalsky V.V., Ablameiko E.M.,
Filimonkina Yu. A.

Search for predictors of complications of acute coronary syndrome
with ST segment elevation - protocol of a prospective open cohort
study PROMETHEUS

57 Tukish O.V., Garganeeva A.A., Kuzheleva E.A., Soldatenko M.V.,
Kondratiev M.Yu., Vitt K.N.

Rationale and design of the prospective randomized study of the
efficacy of ferric carboxymaltose therapy on quality of life and clinical
picture of heart failure with preserved ejection fraction in patients
with iron deficiency

65 Sumin A.N., Shcheglova A.V., Anichkova M.I., Fedorova D.N.,
Shabalina K.A.

Clinical and psychological associations and coping strategies for
personality type D and depression in patients with coronary artery
disease

75 Vitt K.N., Kuzheleva E.A., Tukish O.V., Soldatenko M.V., Kondratiev
M.Yu., Kirillova V.V., Antipov S.I., Garganeeva A.A.

Clinical significance of echocardiographic signs of right heart
dysfunction in patients with chronic heart failure with preserved left
ventricular ejection fraction

83 Vetroshkin A.S., Shurkevich N.P., Simonyan A.A., Gapon L.I.,
Kareva M.A., Semerikova A.M.

Arterial hypertension in the Arctic: the role of stress and autonomic
dysfunction, gender differences

94 Romanova T.A., Bogdanov A.R., Fedulaev Yu.N.

Algorithm for personalization of diet therapy in patients with atrial
fibrillation and obesity based on metabolic status assessment

106 Paromov K.V., Svirskii D.A., Kirov M.Yu.

Evaluation of the effectiveness and safety of erector spinae plane
block during coronary artery bypass surgery: a randomized clinical
trial

**Малиновский В.А., Федосенко С.В., Семакин А.В.,
Диркс И.И., Аржаник М.Б., Семенова О.Л., Старовойтова Е.А.,
Винокурова Д.А., Агаева С.А., Болдышевская М.А.,
Селихова Е.М., Корепанов В.А., Халиевин С.А., Нестерович С.В.,
Зима А.П., Федотова М.М., Чернявская Г.М.
«Красные флаги» раннего периода госпитализации
у пациентов с COVID-19**

Горячева О.Г.

Особенности хронической сердечной недостаточности
на фоне тромбоцитопении у лиц, инфицированных вирусом им-
мунодефицита человека

**Саклакова О.А., Максименя М.В., Фефелова Е.В.,
Терешков П.П., Караваева Т.М.**

Изменения уровней некоторых метаболитов триптофана
в крови пациентов с сахарным диабетом 2-го типа,
осложненного диабетической ретинопатией

**Фомина С.В., Завадовская В.Д., Самойлова Ю.Г.,
Кошмелева М.В., Качанов Д.А., Трифонова Е.И.,
Зоркальцев М.А., Юн В.Э.**

Ультразвуковые показатели кровотока глаза и орбиты при раз-
личной длительности сахарного диабета 1-го типа в детском и
подростковом возрасте

**Рашина О.В., Чурносов М.И., Сорокина И.Н.,
Ефремова О.А., Батлутская И.В.**

Пол-специфические особенности ассоциаций полиморфных ло-
кусов генов-кандидатов с формированием язвенной болезни у
жителей Центрального Черноземья России

Пасенов К.Н., Пономаренко И.В., Чурносов М.И.
Полиморфный локус rs8023580 NR2F2 ассоциирован
с риском развития рака молочной железы

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

**Тё М.А., Каменщиков Н.О., Подоксенов Ю.К.,
Мухомедзянов А.В., Маслов Л.Н., Козлов Б.Н.**

Влияние доставки оксида азота на энергетическое обеспечение
почечной ткани при проведении искусственного
кислородного обмена: экспериментальное исследование

**Клышиников К.Ю., Овчаренко Е.А., Глушкова Т.В.,
Онищенко П.С., Резвова М.А., Костюнин А.Е., Акентьева Т.Н.,
Согоян Н.К., Барбарашидзе Л.С.**

Численная модель образования аневризмы сосудистого протеза

Малышев И.И., Альпидовская О.В., Романова Л.П.

Влияние физической нагрузки различной степени интенсивности
на гипертрофию кардиомиоцитов и на полиплоидию миокарда
крыс

**Марченко Е.С., Гордиенко И.И., Козулин А.А., Байгонакова Г.А.,
Борисов С.А., Гарин А.С., Черный С.П., Чойнзонов Е.Л.,
Кульбакин Д.Е.**

Исследование биосовместимости пористых 3D-TiNi имплантатов
в условиях *in vivo*

КЛИНИЧЕСКИЕ СЛУЧАИ

Попонина Т.М., Попонина Ю.С., Рябов В.В.

Рецидивирующее течение тромбоземболии легочной артерии и
острый инфаркт миокарда без подъема сегмента ST: актуальные
проблемы диагностики и лечения (клинический случай)

ОРГАНИЗАЦИЯ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ И ОБЩЕСТВЕННОЕ ЗДОРОВЬЕ

**Кинаш В.И., Кашталап В.В., Федоров Д.А., Воробьев А.С.,
Урванцева И.А., Коваленко Л.В.**

Отдаленные исходы у пациентов с инфарктом миокарда 1-го и
2-го типов (данные одноцентрового регистрового исследования)

ИНФОРМАЦИЯ ОТ РЕДАКЦИИ

**116 Malinovskiy V.A., Fedosenko S.V., Semakin A.V.,
Dirks I.I., Arzhanik M.B., Semenova O.L., Starovoitova E.A.,
Vinokurova D.A., Agaeva S.A., Boldyshevskaya M.A.,
Selikhova E.M., Korepanov V.A., Khalyavin S.A., Nesterovich S.V.,
Zima A.P., Fedotova M.M., Chernyavskaya G.M.
Early Red Flags in hospitalized patients with COVID-19**

126 Goryacheva O.G.
Features of chronic heart failure on the background
of thrombocytopenia in persons infected with the human
immunodeficiency virus

**135 Saklakova O.A., Maksimenya M.V., Fefelova E.V.,
Tereshkov P.P., Karavaeva T.M.**
Changes in the level of some tryptophan metabolites in the blood of
patients with type 2 diabetes mellitus and diabetic retinopathy

**140 Fomina S.V., Zavadovskaya V.D., Samoylova Iu.G.,
Koshmeleva M.V., Trifonova E.I., Kachanov D.A.,
Zorkaltsev M.A., Yun V.E.**
Ultrasound indicators of blood flow in the eyes and orbits at different
durations of type 1 diabetes mellitus in childhood and adolescence

**148 Rashina O.V., Churnosov M.I., Sorokina I.N.,
Efremova O.A., Batlutskaya I.V.**
Gender-specific features of associations of polymorphic loci of
candidate genes with the formation of peptic ulcer in the population
of the Central Chernozem Region of Russia

156 Pasenov K.N., Ponomarenko I.V., Churnosov M.I.
Polymorphic locus rs8023580 NR2F2-AS1 is associated with breast
cancer risk in residents of Central Russia

EXPERIMENTAL INVESTIGATIONS

**163 Tyo M.A., Kamenshchikov N.O., Podoksenov Yu.K.,
Mukhomedzyanov A.V., Maslov L.N., Kozlov B.N.**
Effect of nitric oxide delivery on energy supply of renal tissue in
cardiopulmonary bypass: an experimental study

**171 Klyshnikov K.Yu., Ovcharenko E.A., Glushkova T.V.,
Onishchenko P.S., Rezvova M.A., Kostyunin A.E., Akentieva T.N.,
Sogoyan N.K., Barbarash L.S.**
Numerical model of aneurysm formation in vascular grafts

178 Malyshев И.И., Alpidovskaya O.V., Romanova L.P.
The effect of physical activity of varying intensity on cardiomyocyte
hypertrophy and myocardial polyploidy in rats

**184 Marchenko E.S., Gordienko I.I., Kozulin A.A., Baigonakova G.A.,
Borisov S.A., Garin A.S., Cherny S.P., Choinzonov E.L.,
Kulbakin D.E.**
Study of the biocompatibility of porous 3D-TiNi implants *in vivo*

CLINICAL CASES

194 Poponina T.M., Poponina Yu.S., Ryabov V.V.
Recurrent course of pulmonary embolism and non-ST elevation acute
myocardial infarction: current problems of diagnosis and treatment
(clinical case)

SOCIAL MEDICINE AND PUBLIC HEALTH ORGANIZING

**202 Kinash V.I., Kashtalap V.V., Fedorov D.A., Vorobiev A.S.,
Urvantseva I.A., Kovalenko L.V.**
Long-term outcomes in patients with type 1 and type 2 myocardial
infarction (data from a single-center register study)

ИНФОРМАЦИЯ ОТ РЕДАКЦИИ

Сибирский журнал клинической и экспериментальной медицины / Siberian Journal of Clinical and Experimental Medicine

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.

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.

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ / EDITORIAL BOARD

ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР / EDITOR-IN-CHIEF

Р. С. Карпов,

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

д-р мед. наук, академик РАН, профессор

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

https://elibrary.ru/author_profile.asp?id=56436

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

Rostislav S. Karpov,

M.D., Dr. Sci. (Med.), Full Member of the Russian Academy of Science, Professor, Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Tomsk, Russia

ЗАМЕСТИТЕЛИ ГЛАВНОГО РЕДАКТОРА /

DEPUTY EDITORS-IN-CHIEF

С. В. Попов,

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

д-р мед. наук, академик РАН, профессор

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

https://elibrary.ru/author_items.asp?authorid=149197

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

Sergey V. Popov, M.D., Dr. Sci. (Med.), Full Member of the Russian Academy of Science, Professor, Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Tomsk, Russia

И. А. Трубачева,

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

д-р мед. наук

Научно-исследовательский институт кардиологии, Томский

ЧЛЕНЫ РЕДАКЦИОННОЙ КОЛЛЕГИИ /

EDITORIAL BOARD MEMBERS

Ottvio Alfieri,

<https://www.hsr.it/dottori/ottavio-alfieri>

M.D., Ph.D., Professor of Cardiac Surgery, Senior Consultant at San Raffaele Scientific Institute, University Hospital, Milan, Italy

<https://orcid.org/0000-0001-6335-164X>

Н. Д. Анфиногенова,

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

национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук, Томск, Россия

https://elibrary.ru/author_items.asp?authorid=454487

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

Irina A. Trubacheva, M.D., Dr. Sci. (Med.), Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Tomsk, Russia

НАУЧНЫЙ РЕДАКТОР / SCIENTIFIC EDITOR

С. Е. Пекарский,

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

д-р мед. наук

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

https://elibrary.ru/author_profile.asp?id=405896

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

Stanislav E. Pekarsky, M.D., Dr. Sci. (Med.), Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Tomsk, Russia

ОТВЕТСТВЕННЫЙ СЕКРЕТАРЬ / EXECUTIVE SECRETARY

С. И. Карась, <https://www.cardio-tomsk.ru/employees/283>

д-р мед. наук, доцент

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

https://www.elibrary.ru/author_profile.asp?authorid=79963

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

Sergey I. Karas, M.D., Dr. Sci. (Med.), Ass. Professor, Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Tomsk, Russia

д-р мед. наук

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

https://elibrary.ru/author_items.asp?authorid=97951

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

Nina D. Anfinogenova,

M.D., Dr. Sci. (Med.), Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Tomsk, Russia

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

д-р мед. наук, профессор
Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний, Кемерово, Россия
https://elibrary.ru/author_items.asp?authorid=563993
<http://orcid.org/0000-0003-2279-3307>

Galina V. Artamonova,
M.D., Dr. Sci. (Med.), Professor, Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases, Kemerovo, Russia

Dmitriy N. Atochin,
<http://cvrc.massgeneral.org/faculty/dmitriy-atochin-phd/>
M.D., Ph.D., Ass. Professor, Cardiology Division, Department of Medicine, Cardiovascular Research Center, Massachusetts General Hospital, Harvard Medical School, Charlestown, MA 02129, Boston, USA
<https://orcid.org/0000-0002-2405-2070>

С. А. Афанасьев,
<https://www.cardio-tomsk.ru/employees/216>
д-р мед. наук, профессор
Научно-исследовательский институт кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук, Томск, Россия
https://elibrary.ru/author_items.asp?authorid=79426
<http://orcid.org/0000-0001-6066-3998>

Sergey A. Afanas'ev,
M.D., Dr. Sci. (Med.), Professor, Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Tomsk, Russia

Л. И. Афтанас,
<http://physiol.ru/structure/direktsiya/aftanas>
д-р мед. наук, академик РАН, профессор
Научно-исследовательский институт нейронаук и медицины, Сибирское отделение Российской академии наук, Новосибирск, Россия
https://elibrary.ru/author_profile.asp?id=81023
<https://orcid.org/0000-0003-3605-5452>

Lubomir I. Aftanas,
M.D., Dr. Sci. (Med.), Full Member of the Russian Academy of Science, Professor, Research Institute for Neuroscience and Medicine, Novosibirsk, Russia

О. Л. Барбараш,
<https://kemcardio.ru/o-kkcz/nii-kpssz/apparat-upravleniya/barbarash-olga-leonidovna.html>
д-р мед. наук, академик РАН, профессор
Научно-исследовательский институт комплексных проблем-сердечно-сосудистых заболеваний, Кемерово, Россия
https://elibrary.ru/author_items.asp?authorid=269011
<http://orcid.org/0000-0002-4642-3610>

Olga L. Barbarash,
M.D., Dr. Sci. (Med.), Full Member of the Russian Academy of Science, Professor, Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases, Kemerovo, Russia

А. А. Бощенко,
<https://www.cardio-tomsk.ru/employees/227>
д-р мед. наук
Научно-исследовательский институт кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук, Томск, Россия
https://elibrary.ru/author_profile.asp?authorid=620179
<http://orcid.org/0000-0001-6009-0253>

Alla A. Boshchenko,
M.D., Dr. Sci. (Med.), Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Tomsk, Russia

А. В. Врублевский,
<https://www.cardio-tomsk.ru/employees/241>
д-р мед. наук
Научно-исследовательский институт кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук, Томск, Россия
https://elibrary.ru/author_items.asp?authorid=632383
<http://orcid.org/0000-0002-7981-8547>

Alexander V. Vrublevskiy,
M.D., Dr. Sci. (Med.). Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Tomsk, Russia

А. А. Гарганеева,
<https://www.cardio-tomsk.ru/employees/244>
д-р мед. наук, профессор
Научно-исследовательский институт кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук, Томск, Россия
https://elibrary.ru/author_items.asp?authorid=295200
<http://orcid.org/0000-0002-9488-6900>

Alla A. Garganeva,
M.D., Dr. Sci. (Med.), Professor, Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Tomsk, Russia

В. В. Гафаров,
<http://iimed.ru/struktura-instituta/laboratoriilaboratoriya-psihologicheskikh-i-socialnih-problem.html>
д-р мед. наук, профессор
Научно-исследовательский институт терапии и профилактической медицины – филиал Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики Сибирского отделения Российской академии наук, Новосибирск, Россия
https://elibrary.ru/author_items.asp?authorid=92696
<https://orcid.org/0000-0001-5701-7856>

Valeriy V. Gafarov,
M.D., Dr. Sci. (Med.), Professor, Research Institute for Internal and Preventive Medicine, Novosibirsk, Russia

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
Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого Министерства здравоохранения Российской Федерации, Красноярск, Россия
https://elibrary.ru/author_items.asp?authorid=570927
<https://orcid.org/0000-0002-4621-161>

Yury I. Greenstein,
M.D., Dr. Sci. (Med.), Professor, Krasnoyarsk State Medical University, Krasnoyarsk, Russia

H. Danenberg,
<https://www.radcliffecardiology.com/authors/haim-danenberg>
M.D., Ph.D., Professor, Head of Interventional Cardiology Unit, Dept. of Cardiology at Hebrew University of Jerusalem – Hadassah, Jerusalem, Israel

А. П. Дергилев,
<http://ngmu.ru/users/40578>
д-р мед. наук, профессор
Новосибирский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации, Новосибирск, Россия
https://elibrary.ru/author_items.asp?authorid=791949

<https://orcid.org/0000-0002-8637-408>

Alexandr P. Dergilev,

M.D., Dr. Sci. (Med.), Professor, Novosibirsk State Medical University, Novosibirsk, Russia

James M. Downey,

<https://www.southalabama.edu/colleges/com/departments/phys-cellbio/faculty.html>

Professor Emeritus, Department of Physiology and Cell Biology, College of Medicine, University of South Alabama, Texas, USA
<https://orcid.org/0000-0002-3430-530X>

О. М. Драпкина,

<https://gnicpm.ru/o-czentre/biografiya-direktora-czentra-o-m-drapkinoj.html>

д-р мед. наук, академик РАН, профессор

Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Россия
https://elibrary.ru/author_profile.asp?id=500725
<http://orcid.org/0000-0002-4453-8430>

Oksana M. Drapkina

M.D., Dr. Sci. (Med.), Full Member of the Russian Academy of Science, Professor, National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine, Moscow, Russia

А. В. Евтушенко,

<https://old.kemcardio.ru/nauka/nauchnyie-podrazdeleniya-otdel-xirurgii-serdca-i-sosudov/>

д-р мед. наук

Научно-исследовательский институт комплексных проблем-сердечно-сосудистых заболеваний, Кемерово, Россия
https://elibrary.ru/author_items.asp?authorid=109714
<http://orcid.org/0000-0001-8475-4667>

Alexey V. Evtushenko,

M.D., Dr. Sci. (Med.), Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases, Kemerovo, Russia

Yi Zhang,

https://www.researchgate.net/profile/Yi_Zhang240
Ph. D., Professor, Department of Physiology, Hebei Medical University, Hebei, China
<https://www.scopus.com/authid/detail.uri?authorId=1575493300>

В. Б. Калюжин,

http://www.ssmu.ru/ru/obrazovanie/departments/goster_kalyujin/

д-р мед. наук, профессор

Сибирский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации, Томск, Россия
https://elibrary.ru/author_profile.asp?id=98122
<http://orcid.org/0000-0001-9640-2028>

Vadim V. Kalyuzhin,

M.D., Dr. Sci. (Med.), Professor, Siberian State Medical University, Tomsk, Russia

Jaroslaw D. Kasprzak,

<https://esc365.escardio.org/person/1809>
M.D., Ph.D., Professor, Department of Cardiology, Medical University of Lodz, Lodz, Poland
<https://orcid.org/0000-0002-5850-8187>

Julia Kzhyshkowska,

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

д-р биол. наук, профессор

Гейдельбергский университет, Томский государственный

университет, Гейдельберг, Германия, Томск, Россия

https://elibrary.ru/author_items.asp?authorid=87162

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

Julia Kzhyshkowska,

Ph. D., Professor

О. С. Кобякова,

<https://mednet.ru/sotrudniki/kobyakova-olga-sergeevna>

д-р мед. наук, профессор

Центральный Научно-исследовательский институт организации и информатизации здравоохранения Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Россия

https://elibrary.ru/author_items.asp?authorid=110308

<http://orcid.org/0000-0003-0098-1403>

Olga S. Kobyakova,

M.D., Dr. Sci. (Med.), Professor, Federal Research Institute for Health Organization and Informatics, Moscow, Russia

И. А. Ковалев,

<https://cardio-rus.ru/about/structure/kovalev-igor-aleksandrovich/>

д-р мед. наук, профессор

Научно-исследовательский клинический институт педиатрии, Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Россия
https://elibrary.ru/author_items.asp?authorid=242566

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

Igor A. Kovalev,

M.D., Dr. Sci. (Med.), Professor, Research Clinical Institute for Pediatrics, Moscow, Russia

Б. Н. Козлов,

<https://www.cardio-tomsk.ru/employees/288>

д-р мед. наук

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

https://www.elibrary.ru/author_profile.asp?id=612774

<http://orcid.org/0000-0002-0217-7737>

Boris N. Kozlov,

Dr. Sci. (Med.), Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Tomsk, Russia

Frantisek Kolar,

<https://www.fgu.cas.cz/en/departments/vyvojova-kardiologie>

Ph.D., Professor, Department of Developmental Cardiology, Institute of Physiology of the Czech Academy of Sciences, Prague, Czech Republic
<http://www.researcherid.com/rid/A-7852-2012>

C. M. Комиссарова,

https://www.cesurg.ru/ru/authors/9786.html?SSr=410134b36618fffffff27c_07e70a0e122918-1592

д-р мед. наук, доцент

Республиканский научно-практический центр «Кардиология», Минск, Республика Беларусь
https://elibrary.ru/author_items.asp?authorid=1021150

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

Svetlana M. Komissarova,

M.D., Dr. Sci. (Med.), Ass. Professor, Republic Scientific and Practice Centre “Cardiology”, Minsk, Belarus Republic

Р. Д. Курбанов,
<https://cardiocenter.uz/our-staff>

д-р мед. наук, академик УзАН, профессор
Республиканский научно-практический медицинский центр
кардиологии, Ташкент, Узбекистан
<https://orcid.org/0000-0001-7309-2071>

Ravshanbek Kurbanov,
M.D., Dr. Sci. (Med.), Full Member of the Uzbekistan Academy
of Science, Professor, The Republican Specialized Scientific and
Practical Medical Center for Therapy and Medical Rehabilitation,
Tashkent, Uzbekistan

Н. П. Митьковская,
<https://www.bsmu.by/page/11/350/>

д-р мед. наук, профессор
Белорусский государственный медицинский университет,
Минск, Республика Беларусь
https://elibrary.ru/author_profile.asp?id=575103
<https://orcid.org/0000-0002-9088-721X>

Natalya P. Mitkovskaya,
M.D., Ph.D., Professor, Belarusian State Medical University,
Minsk, Belarus Republic

Navin C. Nanda,
<https://iscu.org/president-dr-navin-nanda>
M.D., Ph.D., Professor
University of Alabama, Birmingham, USA
<https://orcid.org/0000-0002-9657-5620>

C. A. Некрылов,
<http://www.if.tsu.ru/chair2/nekrylov.htm>
д-р ист. наук, профессор
Национальный исследовательский Томский государствен-
ный университет, Томск, Россия
https://elibrary.ru/author_profile.asp?id=394142
<https://www.scopus.com/authid/detail.uri?authorId=6504398728>

Sergey A. Nekrylov,
Dr. Sci. (Hist.), Professor, National Research Tomsk State
University, Tomsk, Russia

Eli Ovsyshcher,
<https://esc365.escardio.org/person/294>
M.D., Ph.D., Professor (Em) of Medicine, Ben Gurion University,
Beer-Sheva, Israel

И. В. Осипова,
<http://www.agmu.ru/about/fakultet/lechebnyy-fakultet/kafedra-fakultetskoy-terapii/>
д-р мед. наук, профессор
Алтайский государственный медицинский университет Ми-
нистерства здравоохранения Российской Федерации, Бар-
наул, Россия
https://elibrary.ru/author_items.asp?authorid=401635&pubro-
[le=100&show_refs=1&show_option=0](https://elibrary.ru/author_items.asp?authorid=401635&pubro-)
[http://orcid.org/0000-0002-6845-6173](https://orcid.org/0000-0002-6845-6173)

Irina V. Osipova,
M.D., Dr. Sci. (Med.), Professor, Altai State Medical University,
Barnaul, Russia

Natesa G. Pandian,
M.D., Professor
Heart & Vascular Institute, Hoag Heart Valve Center, Tufts
University School of Medicine, Boston, USA
<https://www.scopus.com/authid/detail.uri?authorId=7102263209>

Fausto J. Pinto,
<https://www.medicina.ulisboa.pt/todos-os-contactos>

M.D., Ph.D., Professor
Faculdade de Medicina, Universidade de Lisboa, Lisboa,
Portugal
<http://orcid.org/0000-0002-8034-4529>

В. П. Пузырев,
[http://onco.tnimc.ru/kontakty/personalii/tnimc/puzyrev-
valeriy-pavlovich/](http://onco.tnimc.ru/kontakty/personalii/tnimc/puzyrev-valeriy-pavlovich/)

д-р мед. наук, академик РАН, профессор
Научно-исследовательский институт медицинской гене-
тики, Томский национальный исследовательский меди-
цинский центр Российской академии наук; Сибирский го-
сударственный медицинский университет Министерства
здравоохранения Российской Федерации, Томск, Россия
https://elibrary.ru/author_profile.asp?id=108193
[http://orcid.org/0000-0002-2113-4556](https://orcid.org/0000-0002-2113-4556)

Valeriy P. Puzyrev,
M.D., Dr. Sci. (Med.), Full Member of the Russian Academy of
Science, Professor, Medical Genetics Research Institute, Tomsk
National Research Medical Center, Tomsk, Russia

A. H. Репин,
<https://www.cardio-tomsk.ru/employees/364>

д-р мед. наук, профессор
Научно-исследовательский институт кардиологии, Томский
национальный исследовательский медицинский центр Рос-
сийской академии наук, Томск, Россия
https://elibrary.ru/author_items.asp?authorid=420422&pubro-
[le=100&show_refs=1&show_option=0](https://elibrary.ru/author_items.asp?authorid=420422&pubro-)
[http://orcid.org/0000-0001-7123-0645](https://orcid.org/0000-0001-7123-0645)

Alexei N. Repin,
M.D., Dr. Sci. (Med.), Professor, Cardiology Research Institute,
Tomsk National Research Medical Center, Tomsk, Russia

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

д-р мед. наук, доцент
Научно-исследовательский институт кардиологии, Томский
национальный исследовательский медицинский центр Рос-
сийской академии наук, Томск, Россия
https://elibrary.ru/author_items.asp?authorid=150418&pubro-
[le=100&show_refs=1&show_option=0](https://elibrary.ru/author_items.asp?authorid=150418&pubro-)
[http://orcid.org/0000-0002-4358-7329](https://orcid.org/0000-0002-4358-7329)

Vyacheslav V. Ryabov,
M.D., Dr. Sci. (Med.), Ass. Professor, Cardiology Research
Institute, Tomsk National Research Medical Center, Tomsk,
Russia

Ю. Г. Самойлова,
https://ssmu.ru/about/employee/samoilova.yg?sphrase_id=15668

д-р мед. наук, профессор
Сибирский государственный медицинский университет
Министерства здравоохранения Российской Федерации,
Томск, Россия SPIN: 8644-8043
<https://orcid.org/0000-0002-2667-4842>

Iuliia G. Samoilova,
M.D., Dr. Sci. (Med.), Professor, Siberian State Medical
University, Tomsk, Russia

I. Feoktistov,
<https://wag.app.vanderbilt.edu/PublicPage/Faculty/Details/26923>

M.D., Ph.D., Professor Emeritus

Cardiovascular Division, School of Medicine, Vanderbilt University, Neshville, Tennessee, USA
<https://orcid.org/0000-0001-5611-7732>

Leon J. Frazin,
<https://hospital.uillinois.edu/find-a-doctor/leon-j-frazin>
M.D., The Division of Cardiology, University of Illinois, Chicago, USA
<https://www.scopus.com/authid/detail.uri?authorId=6701727743>

Michał Chudzik,
<https://esc365.escardio.org/person/72672>
M.D., Ph.D., Professor, Medical University of Lodz, Poland
<https://orcid.org/0000-0003-2606-4005>

А. М. Чернявский,
<https://meshalkin.ru/direktor-tsentr>
д-р мед. наук, чл.-корр. РАН, профессор
Национальный медицинский исследовательский центр имени академика Е.Н. Мешалкина Министерства здравоохранения Российской Федерации, Новосибирск, Россия
https://elibrary.ru/author_items.asp?authorid=11732184
<http://orcid.org/0000-0001-9818-8678>

Alexander M. Chernyavskiy,
M.D., Dr. Sci. (Med.), Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Professor, E. Meshalkin National Medical Research Center of the Ministry of Health of Russia, Novosibirsk, Russia

Е. Л. Чойнзонов,
<http://onco.tnimc.ru/kontakty/personalii/tnimc/choynzonov-evgeniy-lkhamatsyrenovich/>
д-р мед. наук, академик РАН, профессор

Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук; Сибирский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации, Томск, Россия
https://elibrary.ru/author_profile.asp?id=550195
<http://orcid.org/0000-0002-3651-0665>

Evgeny L. Chojnzonov,
M.D., Dr. Sci. (Med.), Full Member of the Russian Academy of Science, Professor, Oncology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center;
Siberian State Medical University, Tomsk, Russia

Е. В. Шляхто,
http://www.almazovcentre.ru/?page_id=125
д-р мед. наук, академик РАН, профессор
Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия
https://elibrary.ru/author_items.asp?authorid=136786&pubrole=100&show_refs=1&show_option=0
<http://orcid.org/0000-0003-2929-0980>

Evgeny V. Shlyakhto,
M.D., Dr. Sci. (Med.), Full Member of the Russian Academy of Science, Professor, V. Almazov National Medical Research Center of the Ministry of Health of Russia, Saint Petersburg, Russia

Jan Janousek,
<https://esc365.escardio.org/person/6229>
M.D., Ph.D., Professor, Head of Children's Heart Centre, University Hospital Motol, Prague, Czech Republic
<http://orcid.org/0000-0002-4932-1150>

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.
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
Периодичность Frequency	Ежеквартально Quarterly
Префикс DOI DOI Prefix	10.29001
ISSN print	2713-2927
ISSN online	2713-265X
Свидетельство о регистрации средства массовой информации Mass media registration certificate	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 The Journal is registered in the Federal Service for Supervision of IT and Communications No. FS 77-78659, 30.07.2020
Стоимость одного выпуска The cost of one issue	Свободная цена Free price
Условия распространения материалов Content distribution terms	Контент доступен под лицензией Creative Commons Attribution 4.0 License This content is licensed under a Creative Commons Attribution 4.0 License
Учредитель Founder	Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук» (Томский НИМЦ) Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences (Tomsk NRMC) 634012, Российская Федерация, Томск, ул. Киевская, 111а Тел./факс: (3822) 55-84-10, e-mail: smj@cardio-tomsk.ru, http://www.cardio-tomsk.ru
Издатель Publisher	111a, Kievskaya str., Tomsk, 634012, Russian Federation
Редакция Editorial office	Tel./fax 7 (8-3822) 55-84-10, e-mail: smj@cardio-tomsk.ru, http://www.cardio-tomsk.ru
Редакторы Editors	О.М. Рудникович, Т.Н. Вазим, А.П. Игнашина O.M. Rudnikovich, T.N. Vazim, A.P. Ignashina
Переводчик Translater	А.П. Игнашина A.P. Ignashina
Логистик Logistician	Д.А. Дедков D.A. Dedkov
Менеджер Manager	Т.В. Тихонова T.V. Tikhonova
Оригинал-макет Original layout	ООО «Литбюро» 634055, Российская Федерация, Томск, ул. Королева, 4 ООО "Litburo" 4, Koroleva str., Tomsk, 634055, Russian Federation
Тираж Circulation	500 экз. 500 copies
Типография Printing house	Журнал отпечатан на полиграфическом оборудовании Издательского дома Томского государственного университета 634050, Российская Федерация, Томск, пр. Ленина, 36 Tomsk State University Publishing House 36, Lenina str., Tomsk, 634050, Russian Federation
Выход в свет Date of issue	29.03.2024 March, 29, 2024

© Сибирский журнал клинической и экспериментальной медицины, 2024
 © The Siberian Journal of Clinical and Experimental Medicine, 2024

От редактора выпуска

Дорогие коллеги!

В 2024 году мы торжественно празднуем 300-летие Российской академии наук, и с чувством гордости и большой ответственности посвящаем все выпуски журнала этого года замечательному историческому событию. «Сибирский журнал клинической и экспериментальной медицины» является научно-практическим рецензируемым изданием Томского национального исследовательского медицинского центра Российской академии наук (Томский НИМЦ). В связи с этим важно отметить, что Томский НИМЦ сегодня – крупнейший в стране академический медицинский центр в составе шести институтов по основным направлениям современной медицины – кардиологии, онкологии, психическому здоровью, медицинской генетики и фармакологии, что во многом объясняет много-профильный характер журнала. Это принципиально важно не только для комплексного изучения сложных медико-биологических направлений, но и по причине нарастающей частоты коморбидных состояний в современной клинике.

Настоящий выпуск журнала открывают четыре солидных обзора, посвященных созданию новых лекарственных препаратов, разработке экспериментальных моделей ишемии миокарда, важнейшим проблемам антибиотикорезистентности и микробиоте кишечника.

Раздел клинических исследований освещает актуальные вопросы ишемической болезни сердца, фибрилляции предсердий, сердечной недостаточности. Несомненный интерес вызывает статья, посвященная механизму развития артериальной гипертонии в Арктике. Как всегда, актуальны публикации, оценивающие частоту и особенности патологии внутренних органов при ВИЧ и COVID-19 инфекциях.

В разделе экспериментальных исследований внимание читателя, несомненно, привлечет статья, посвященная влиянию оксида азота на почки в условиях искусственного кровообращения. Практический врач, конечно же, проявит интерес к описанию рецидивирующего течения тромбоэмболии легочной артерии и острого инфаркта миокарда.

Большая значимость для организаторов здравоохранения и клиницистов регистровых исследований представлена в заключительной статье журнала.

Дорогие коллеги!

Мне очень приятно иметь возможность от имени замечательного коллектива редакции «Сибирского журнала клинической и экспериментальной медицины» поздравить всю научную медицинскую общественность, всех читателей нашего журнала с 300-летним юбилеем Российской академии наук и пожелать новых огромных творческих успехов на благо российской науки и здоровья населения страны.



δ-Опиоидный рецептор – мишень для создания пептидных препаратов, повышающих резистентность сердца к реперфузии

А.В. Мухомедзянов¹, С.В. Попов¹, Н.В. Нарыжная¹, М.А. Сиротина¹,
Л.Н. Маслов¹, Б.К. Курбатов¹, А.С. Горбунов¹, М. Килин¹, А. Кан¹,
А.В. Крылатов¹, Ю.К. Подоксёнов¹, В.Н. Азев², Т.В. Ласукова³,
Г.З. Суфиянова⁴, М.С. Хлёсткина⁴

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

² Филиал Института биоорганической химии (ИБХ) имени академиков М.М. Шемякина и Ю.А. Овчинникова Российской академии наук (РАН),
142290, Российская Федерация, Московская область, Пущино, просп. Науки, 6

³ Сибирский государственный медицинский университет (СибГМУ) Министерства здравоохранения Российской Федерации,
634050, Российская Федерация, Томск, Московский тракт, 2

⁴ Тюменский государственный медицинский университет (ГМУ) Министерства здравоохранения Российской Федерации,
625023, Российская Федерация, Тюмень, ул. Одесская, 4

Аннотация

Анализ опубликованных данных и результатов собственных исследований показал, что активация периферических δ_2 -опиоидных рецепторов (δ_2 -ОР) повышает толерантность сердца к реперфузии. Установлено, что δ_2 -ОР находятся в кардиомиоцитах. Эндогенные опиоиды не участвуют в регуляции устойчивости сердца к реперфузии у неадаптированных крыс. Инфаркт-лимитирующий эффект агониста δ_2 -ОР дельторфина II зависит от активации протеинкиназ – ПКСδ, ERK1/2, PI3K, PIKG. Гипотетическими конечными эффекторами кардиопротекторного действия дельторфина II являются сарк K_{ATP} -каналы и МРТ-поры.

Ключевые слова:	сердце, реперфузия, инфаркт миокарда, опиоидные рецепторы, киназы, K_{ATP} -каналы, МРТ-поры.
Конфликт интересов:	авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
Финансирование:	статья подготовлена при финансовой поддержке Российского Научного Фонда (грант 23-65-10017). Введение к статье подготовлено при поддержке государственного задания 122020300042-4.
Для цитирования:	Мухомедзянов А.В., Попов С.В., Нарыжная Н.В., Сиротина М., Маслов Л.Н., Курбатов Б.К., Горбунов А.С., Килин М., Кан А., Крылатов А.В., Подоксёнов Ю.К., Азев В.Н., Ласукова Т.В., Суфиянова Г.З., Хлёсткина М.С. δ-Опиоидный рецептор – мишень для создания пептидных препаратов, повышающих резистентность сердца к реперфузии. <i>Сибирский журнал клинической и экспериментальной медицины</i> . 2024;39(1):11–17. https://doi.org/10.29001/2073-8552-2022-585 .

✉ Мухомедзянов Александр Валерьевич, e-mail: sasha_m91@mail.ru.

δ-Opioid receptor as a target for the creation of peptide drugs that increase cardiac resistance to reperfusion

Alexander V. Mukhomedzyanov¹, Sergey V. Popov¹, Natalia V. Naryzhnaya¹,
Maria A. Sirotina¹, Leonid N. Maslov¹, Boris K. Kurbatov¹, Alexander S. Gorbunov¹,
Mikhail Kilin¹, Artur Kan¹, Andrey V. Krylatov¹, Yuri K. Podoksenov¹,
Viacheslav N. Azev², Tatyana V. Lasukova³, Galina Z. Sufianova⁴,
Maria S. Khlestkina⁴

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

² Branch of the Shemyakin – Ovchinnikov Institute of Bioorganic Chemistry, Russian Academy of Sciences, 6, Prospect of Science, Pushchino, 142290, Moscow Region, Russian Federation

³ Siberian State Medical University, 2, Moskovsky trakt, Tomsk, 634050, Russian Federation

⁴ Tyumen State Medical University, 4, Odesskaya str., Tyumen, 625023, Russian Federation

Abstract

An analysis of published data and the results of our own studies showed that activation of peripheral δ_2 -opioid receptor (δ_2 -OR) increases cardiac tolerance to reperfusion. It has been established that this δ_2 -OR is localized in cardiomyocytes. Endogenous opioids are not involved in the regulation of cardiac resistance to reperfusion in non-adapted rats. The infarct-limiting effect of δ_2 -OR agonist deltorphin II depends on the activation of following protein kinases: PKC δ , ERK1/2, PI3K, PCG. SarcK_{ATP} channel and MPT pore are hypothetical end effectors of the cardioprotective effect of deltorphin II.

Keywords: heart, reperfusion, myocardial infarction, opioid receptors, kinases, K_{ATP} channels, MPT pore.

Conflict of interest: the authors do not declare a conflict of interest.

Funding: the article was prepared with the financial support of the Russian Science Foundation, grant MMP (23-65-10017). The introduction to the article was prepared with the support of the state assignment 122020300042-4.

For citation: Mukhomedzyanov A.V., Popov S.V., Naryzhnaya N.V., Sirotina M.A., Maslov L.N., Kurbatov B.K., Gorbunov A.S., Kilin M., Kan A., Krylatov A.V., Podoksenov Yu.K., Azev V.N., Lasukova T.V., Sufianova G.Z., Khlestkina M.S. δ-Opioid receptor as a target for the creation of peptide drugs that increase cardiac resistance to reperfusion. *The Siberian Journal of Clinical and Experimental Medicine*. 2024;39(1):11–17. <https://doi.org/10.29001/2073-8552-2022-585>.

Введение

Несмотря на успехи современной кардиологии и внедрение новых технологий диагностики и лечения, смертность от острого инфаркта миокарда (ОИМ) в кардиологических клиниках составляет около 5–7% и не снижается в последние годы [1–3]. По мере внедрения в клиническую практику чрескожного коронарного вмешательства (ЧКВ), которое используется для восстановления кровотока в инфаркт-связанной коронарной артерии, на первый план выступает реперфузионное повреждение сердца [4]. Высокоэффективных препаратов, разрешенных к клиническому применению и способных существенно повысить толерантность сердца к реперфузии, пока не существует.

Основной причиной смерти пациентов с инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST (ST-segment elevation myocardial infarction - STEM) является кардиогенный шок, при котором смертность равна 50–70% [5, 6]. Следовательно, идеальным препаратом для профилакти-

ки реперфузионного повреждения сердца должен быть фармакологический агент, ограничивающий размер инфаркта и ускоряющий восстановление сократимости миокарда при реперфузии.

В 2004 г. E.R. Gross и соавт. обнаружили, что неселективный агонист опиоидных рецепторов (ОР) морфин (0,3 мг/кг) и селективный непептидный агонист δ-ОР BW373U86 предупреждают реперфузионное повреждение сердца крысы *in vivo* [7]. Было продемонстрировано, что инфаркт-лимитирующий эффект синтетического опиоида метадона при реперфузии сердца крысы *in vivo* связан с активацией δ-ОР [8]. Следует отметить, что максимальная доза морфина, разрешенная к клиническому использованию, составляет 0,1 мг/кг внутривенно [9]. Его нельзя использовать в дозе 0,3 мг/кг из-за угрозы побочных эффектов.

Опиоидные пептиды, в отличие от морфина, в терапевтических дозах не проникают через гематоэнцефалический барьер (ГЭБ) и, соответственно, не оказывают

побочных центральных эффектов [10]. Эти факты позволили нам предположить, что пептидные агонисты δ-ОР окажутся более эффективными препаратами для лечения пациентов с ОИМ и ЧКВ, чем морфин.

Цель работы: провести анализ опубликованных данных о роли δ-ОР в регуляции толерантности сердца к реперфузии и проанализировать сигнальные механизмы кардиопротекторного действия агонистов δ-ОР при реперфузии.

G.J. Gross и соавт. обнаружили, что селективный агонист δ-ОР BW373U86 повышает толерантность сердца к реперфузии, а инфаркт-лимитирующий эффект метадона связан с активацией δ-ОР [7, 8]. Однако метадон и BW373U86, будучи малыми непептидными молекулами, могут проникать через ГЭБ, поэтому было неясно, связан ли их инфаркт-лимитирующий эффект с активацией центральных или же периферических δ-ОР. Между тем подобную возможность исключить было нельзя, поскольку морфин оказывает инфаркт-лимитирующий эффект при интракаальном введении [11, 12]. Агонисты δ₁- и δ₂-ОР проявляют антиаритмические свойства при интрацеребровентрикулярном введении [13]. Неясна рецепторная природа инфаркт-лимитирующего эффекта BW373U86 при реперфузии, поскольку сообщают, что кардиопротекторный эффект этого опиоида не зависит от стимуляции ОР [14]. Кроме того, известно, что существует два субтипа δ-ОР: δ₁ и δ₂ [15]. Показано, что стимуляция как δ₁-ОР, так и δ₂-ОР перед коронароокклюзией увеличивает толерантность сердца к ишемии/реперфузии (И/Р) [16–18]. Следует отметить, что для стимуляции δ₁-ОР группа G.J. Gross использовала непептидный агонист δ₁-ОР TAN-67 в дозе 10 мг/кг внутривенно [17, 18], что, по всей видимости, достаточно для стимуляции центральных δ₁-ОР. Эта группа не применяла налоксона метиодид, блокатор ОР, не проникающий через ГЭБ, поэтому осталось неясным, участвуют ли в инфаркт-лимитирующем эффекте TAN-67 периферические или центральные рецепторы. Мы в своем исследовании перед коронароокклюзией вводили крысам селективный пептидный агонист δ₂-ОР дельторфин II и продемонстрировали, что его инфаркт-лимитирующий эффект связан с активацией периферических δ₂-ОР [16].

Крыс подвергали коронароокклюзии (45 мин) и реперфузии (120 мин) [19]. Селективный пептидный агонист δ₂-ОР дельторфин II (0,12 мг/кг) вводили внутривенно за 5 мин до реперфузии. Дельторфин II уменьшал соотношение «зона инфаркта/область риска» в 2 раза. Область риска принято называть зону И/Р. Неселективный антагонист ОР, налтрексон, устранил инфаркт-лимитирующий эффект дельторфина II. Налоксона метиодид, не-селективный антагонист ОР, не проникающий через ГЭБ, устранил кардиопротекторный эффект дельторфина II [19]. Следовательно, инфаркт-лимитирующий эффект опиоидного пептида при реперфузии был связан с активацией периферических ОР. Селективный антагонист δ-ОР TIPPψ и селективный антагонист δ₂-ОР налтрибен полностью устранили инфаркт-лимитирующий эффект дельторфина II. Селективный антагонист δ₁-ОР BNTX, селективный антагонист μ-ОР CTAP, селективный антагонист κ-ОР нор-биналторфимин не влияли на кардио-

протекторный эффект дельторфина II [19]. Ограничение размера инфаркта при реперфузии достигалось за счет активации периферических δ₂-ОР. Антагонисты ОР не влияли на размер инфаркта. Следовательно, эндогенные опиоидные пептиды не участвуют в регуляции устойчивости сердца к реперфузии у неадаптированных крыс.

Селективный агонист δ₁-опиоидных рецепторов DPDPE (0,1 и 1 мг/кг) не влиял на размер инфаркта при реперфузии [19]. Поскольку опиоидные пептиды в терапевтических дозах не проникают через ГЭБ [10], можно предположить, что активация периферических δ₁-ОР не способствует повышению толерантности сердца к реперфузии. Неселективный пептидный агонист δ-ОР DADLE (0,088 мг/кг) не уменьшал размер инфаркта при реперфузии [19]. Агонист δ-ОР BW373U86 в дозе 0,1 мг/кг не повышал устойчивость сердца к реперфузионным повреждениям, а в дозе 1 мг/кг вызывал уменьшение размера инфаркта при возобновлении перфузии сердца крысы [19]. Осталось неясным, связан ли инфаркт-лимитирующий эффект BW373U86 с активацией ОР и где в организме локализованы эти рецепторы. Пептидный агонист δ-опиоидных рецепторов p-Cl-DPDPE оказывал инфаркт-лимитирующий эффект, но только в большой дозе – 1 мг/кг [19]. Следовательно, из всех использованных опиоидов набольшую эффективность при реперфузии проявлял дельторфин II. Он ограничивал размер инфаркта в дозе 0,12 мг/кг, в то время как другие опиоиды уменьшали размер инфаркта в дозе 1 мг/кг.

В исследовании, выполненном на изолированных кардиомиоцитах крыс, подвергнутых аноксии/реоксигенации, было обнаружено, что дельторфин II в конечной концентрации 64 нМ/л ограничивал выброс из кардиомиоцитов маркера некроза – лактатдегидрогеназы [19]. Налоксон устранил этот цитопротекторный эффект.

Таким образом, представленные данные убедительно свидетельствуют о том, что активация периферических δ₂-ОР, локализованных в кардиомиоцитах, увеличивает устойчивость сердца к патогенному действию реперфузии.

Сигнальный механизм кардиопротекторного эффекта активации δ-опиоидных рецепторов

Известно, что в инфаркт-лимитирующем эффекте ишемического пре- и посткондиционирования важную роль играет активация следующих протеинкиназ: протеинкиназа С (ПКС), phosphatidylinositol-3-киназа (PI3K), Mitogen-activated protein kinase киназа-1/2 (MEK1/2), extracellular signal-regulated -1/2 киназа (ERK1/2), протеинкиназа А (ПКА), Janus 2 киназа (Jak-2), AMP-activated protein kinase (AMPK) [20, 21]. Помимо киназ в кардиопротекторном эффекте пре- и посткондиционирования принимают участие NO-синтаза (NOS) и растворимая гуанилатциклаза (ГЦ) [20, 21]. Гипотетическими конечными эффекторами пре- и посткондиционирования являются АТФ-чувствительные K⁺-каналы (K_{ATP}-каналы), mitochondrial permeability transition пора (МРТ-пора), big conductance Ca²⁺-activated K⁺-канал (BK_{Ca}-канал) [20, 21].

Роль протеинкиназ и NO-синтазы в инфаркт-лимитирующем эффекте опиоидов

Было обнаружено, что AG-490, ингибитор Jak-2, устранил инфаркт-лимитирующий эффект морфина и агониста δ-ОР fentanyl isothiocynate, которые вводили крысам перед коронароокклюзией [22]. Сообщают, что

ингибитор протеинкиназы А Н-89 устраняет инфаркт-лимитирующий эффект морфина, который применяли перед коронароокклюзией [23].

В 2011 г. было установлено, что морфин, использованный перед ишемией изолированного сердца, повышает устойчивость этого органа к И/Р [24]. Ингибитор AMPK compound C устранил кардиопротекторный эффект морфина [24]. J.H. Kim и соавт. получили данные о том, что инфаркт-лимитирующий эффект агониста κ -ОР U50488H при реперфузии зависит от активации ERK1/2 [25]. Инъекция U50488H перед И/Р сердца способствовала уменьшению размера инфаркта, ингибитор PI3K вортманин устранил этот эффект опиоида [26]. Инфаркт-лимитирующий эффект опиоидного пептида Eribis peptide 94 зависит от активации индуцибелльной NOS [27]. Ремифентанил и дельторфин II вводили перед коронароокклюзией, было продемонстрировано, что инфаркт-лимитирующий эффект этих опиоидов зависит от активации ПКС [16, 28].

В большинстве перечисленных работ опиоиды были использованы перед ишемией сердца, ингибиторы киназ и NOS вводили перед опиоидами. Были основания полагать, что какие-то из этих киназ, энзимов и молекулярных структур участвуют в инфаркт-лимитирующем эффекте дельторфина II при реперфузии.

Действительно, было обнаружено, что хелеритрин, ингибитор большинства изоформ ПКС, устранил инфаркт-лимитирующий эффект дельторфина II при реперфузии [29]. Роттерлерин, селективный ингибитор ПКС δ , также нивелировал кардиопротекторный эффект дельторфина II. Следовательно, ПКС δ участвует в инфаркт-лимитирующем эффекте названного пептида. Compound C, ингибитор AMPK, AG490, ингибитор Jak-2, Н-89, ингибитор ПКА, L-NAME, ингибитор всех изоформ NOS, не влияли на инфаркт-лимитирующий эффект дельторфина II при реперфузии. Эти данные указывают на то, что AMPK, Jak-2, ПКА и NOS не участвуют в возникновении дельторфин-индуцированной толерантности сердца к реперфузионному повреждению. Ингибитор ПКА Н-89 не устранил дельторфин II-индуцированное повышение толерантности сердца к реперфузии [29]. Следовательно, сигнальный механизм кардиопротекторного эффекта дельторфина II отличается от механизма действия морфина. Вортманин, ингибитор PI3K, PD98059, ингибитор сигнальной цепочки, состоящей из MEK1/2 и ERK1/2, устранил инфаркт-лимитирующий эффект пептидного агониста δ -ОР [29].

Следует отметить, все перечисленные ингибиторы не влияли на размер инфаркта при реперфузии сердца. Следовательно, AMPK, Jak-2, ПКА, NOS MEK1/2, ERK1/2, ПКС δ , PI3K не участвуют в регуляции толерантности сердца к реперфузии у неадаптированных крыс.

Роль гуанилатцилазы в кардиопротекторном эффекте стимуляции ОР

Ранее было обнаружено, что неселективный агонист μ - и δ -ОР D-Ala², Leu⁵, Arg⁶-энкефалин (даларгин, 0,1 мг/кг) при введении крысам перед коронароокклюзией увеличивает в зоне риска уровень цГМФ [30]. Такой же эффект оказывал дельторфин II при реперфузии сердца, под действием этого пептида уровень цГМФ в зоне риска увеличивался в 2 раза [29]. Источниками цГМФ в клетке являются растворимая гуанилатцилаза (ГЦ) [31] или рецептор предсердного натрийуретического пептида (ПНП) [32]. Сообщают, что селективный μ -ОР агонист фентанил

увеличивает секрецию ПНП [31]. Относительно агонистов δ -ОР такие данные отсутствуют, поэтому можно было предположить, что дельторфин II повышает активность растворимой ГЦ, которая активируется оксидом азота [31]. Однако блокада NOS не повлияла на инфаркт-лимитирующий эффект дельторфина II [29].

Ингибитор растворимой ГЦ ODQ устранил кардиопротекторный эффект дельторфина II [29]. Следовательно, растворимая ГЦ участвует в δ ₂-ОР-опосредованном повышении толерантности сердца к реперфузии. Каков в этом случае механизм активации растворимой ГЦ? Возможно, что активация δ ₂-ОР приводит к стимуляции гемоксигеназы-1, которая синтезирует оксид углерода, СО активирует растворимую ГЦ [33, 34].

Данная группа ученых также установила, что агонист δ ₁-опиоидных рецепторов DPDPE при подкожном введении мышам в дозе 5 мг/кг оказывает антиоцидативный эффект, который устранил protoporphyrin IX tin, ингибитор гемоксигеназы-1 [35]. Исследователи использовали большую дозировку DPDPE – 5 мг/кг. Не исключено, что в этой дозе пептид активирует не только δ ₁-ОР, но и активирует δ ₂-ОР или проходит через ГЭБ и стимулирует центральные ОР. Сообщают, что морфин-индуцированное снижение внутриглазного давления связано с активацией гемоксигеназы-1 [36]. Следовательно, гипотеза об участии гемоксигеназы-1 и растворимой ГЦ в инфаркт-лимитирующем эффекте дельторфина II является обоснованной. Следует отметить, что пока неизвестно, как сигнал от ОР передается к гемоксигеназе-1.

Роль активных форм кислорода в кардиопротекторном эффекте опиоидов

Активные формы кислорода (АФК) могут не только повреждать кардиомиоциты, но и защищать их от И/Р за счет активации ПКС и других киназ [37]. Y.M. Tsutsumi и соавт. обнаружили, что ловушка свободных радикалов 2-меркаптопропионил глицин (2-МПГ) устранил инфаркт-лимитирующий эффект агониста δ -ОР SNC-121 [38]. Мы обнаружили, что кардиопротекторный эффект дельторфина II сохраняется после инъекции 2-МПГ [29]. Следовательно, свободные радикалы не участвуют в инфаркт-лимитирующем эффекте дельторфина II. Можно предположить, что сигнальный механизм протекторного эффекта дельторфина II и SNC-121 различаются.

Гипотетический конечный эффектор кардиопротекторного эффекта опиоидов

Выше мы уже сообщали, что гипотетическими конечными эффекторами могут быть K_{ATP} -каналы, МРТ-пора, BK_{Ca} -канал [20, 21]. Какова роль указанных молекулярных структур в инфаркт-лимитирующем эффекте опиоидов? Сообщают, что митохондриальные K_{ATP} -каналы (мито K_{ATP} -каналы) участвуют в инфаркт-лимитирующем эффекте опиоида U50488H, который вводили перед ишемией [39]. Мито K_{ATP} -каналы принимают участие в инфаркт-лимитирующем эффекте дельторфина II, который вводили перед коронароокклюзией [16]. Сарколеммальные K_{ATP} -каналы (сарк K_{ATP} -каналы) и мито K_{ATP} -каналы вовлечены в кардиопротекторный эффект опиоида EP 94 [27]. Есть данные о том, что активация κ -ОР повышает толерантность сердца к реперфузии благодаря открытию мито K_{ATP} -каналов [40]. В целом преобладает точка зрения о том, что инфаркт-лимитирующий эффект опиоидов при И/Р связан с открытием мито K_{ATP} -каналов.

MPT-пора является важным регулятором толерантности сердца к И/Р [20, 21]. Открытие поры усиливает повреждение миокарда при И/Р, блокада MPT-поры повышает толерантность сердца к И/Р [4]. Полагают, что открытие MPT-поры происходит при реперфузии, что ведет к реперфузионному повреждению сердца [4]. В исследовании, выполненном на изолированном сердце крысы, было продемонстрировано, что инфаркт-лимитирующий эффект морфина при реперфузии является следствием блокады MPT-поры [41]. Сходные данные получили другие исследователи [42]. Роль BK_{Ca}-каналов в инфаркт-лимитирующем эффекте опиоидов не была изучена.

Было обнаружено, что блокатор митоK_{ATP}-каналов 5-гидроксидеcanoat не влиял на инфаркт-лимитирующий эффект дельторфина II при реперфузии [29]. Ингибитор саркK_{ATP}-каналов HMR1098 полностью нивелировал кардиопротекторный эффект дельторфина II. Блокатор MPT-поры атрактилозид также устранил инфаркт-лимитирующий эффект дельторфина II при реперфузии. Блокатор BK_{Ca}-каналов паксиллин не устранил дельторфин-индуцированную толерантность сердца к реперфузии [29]. Следовательно, дельторфин-индуцированная устойчивость сердца к реперфузии связана с открытием саркK_{ATP}-каналов и блокадой MPT-поры.

Литература / References

1. Megaly M., Pershad A., Glogoza M., Elbadawi A., Omer M., Saad M. et al. Use of intravascular imaging in patients with ST-segment elevation acute myocardial infarction. *Cardiovasc. Revasc. Med.* 2021;30:59–64. DOI: 10.1016/j.carrev.2020.09.032.
2. Ya'qoub L., Gad M., Saad A.M., Elgendi I.Y., Mahmoud A.N. National trends of utilization and readmission rates with intravascular ultrasound use for ST-elevation myocardial infarction. *Catheter. Cardiovasc. Interv.* 2021;98(1):1–9. DOI: 10.1002/ccd.29524.
3. Garcia S., Schmidt C.W., Garberich R., Henry T.D., Bradley S.M., Brilakis E.S. et al. Temporal changes in patient characteristics and outcomes in ST-segment elevation myocardial infarction 2003–2018. *Catheter. Cardiovasc. Interv.* 2021;97(6):1109–1117. DOI: 10.1002/ccd.28901.
4. Maslov L.N., Popov S.V., Mukhomedzyanov A.V., Naryzhnaya N.V., Voronkov N.S., Ryabov V.V. et al. Reperfusion cardiac injury: Receptors and the signaling mechanisms. *Curr. Cardiol. Rev.* 2022;18(5):63–79. DOI: 10.2174/1573403X18666220413121730.
5. Acharya D. Predictors of outcomes in myocardial infarction and cardiogenic shock. *Cardiol. Rev.* 2018;26(5):255–266. DOI: 10.1097/CRD.0000000000000190.
6. Sambola A., Elola F.J., Buera I., Fernández C., Bernal J.L., Ariza A. et al. Sex bias in admission to tertiary-care centres for acute myocardial infarction and cardiogenic shock. *Eur. J. Clin. Invest.* 2021;51(7):e13526. DOI: 10.1111/eci.13526.
7. Gross E.R., Hsu A.K., Gross G.J. Opioid-induced cardioprotection occurs via glycogen synthase kinase beta inhibition during reperfusion in intact rat hearts. *Circ. Res.* 2004;94(7):960–966. DOI: 10.1161/01.RES.0000122392.33172.09.
8. Gross E.R., Hsu A.K., Gross G.J. Acute methadone treatment reduces myocardial infarct size via the delta-opioid receptor in rats during reperfusion. *Anesth. Analg.* 2009;109(5):1395–1402. DOI: 10.1213/ANE.0b013e3181b92201.
9. Метелица В.И. Справочник по клинической фармакологии сердечно-сосудистых лекарственных средств. М.: Медпрактика; 1996:784. Metelitsa V.I. Handbook of Clinical Pharmacology of cardiovascular drugs. M.: Medical practice; 1996:784. (In Russ.).
10. Маслов Л.Н., Лишманов Ю.Б. Проницаемость гематоэнцефалического барьера для опиоидных пептидов. *Экспериментальная и клиническая фармакология.* 2017;80(6):39–44. Maslov L.N., Lishmanov Yu.B. Permeability of the blood-brain barrier for opioid peptides. *Experimental and clinical pharmacology.* 2017;80(6):39–44. (In Russ.). DOI: 10.30906/0869-2092-2017-80-6-39-44.
11. Jiang L., Hu J., He S., Zhang L., Zhang Y. Spinal neuronal NOS signaling contributes to morphine cardioprotection in ischemia reperfusion injury in rats. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 2016;358(3):450–456. DOI: 10.1124/jpet.116.234021.
12. Lu Y., Hu J., Zhang Y., Dong C.S., Wong G.T. Remote intrathecal morphine preconditioning confers cardioprotection via spinal cord nitric oxide/cyclic guanosine monophosphate/protein kinase G pathway. *J. Surg. Res.* 2015;193(1):43–51. DOI: 10.1016/j.jss.2014.08.014.
13. Lishmanov Yu.B., Ugdyzhekova D.S., Maslov L.N. Prevention of experimental epinephrine-induced arrhythmias with agonists of δ_1 - and δ_2 -opiate receptors. *Bull. Exp. Biol. Med.* 1997;124(3):873–875. DOI: 10.1007/BF02446988.
14. Patel H.H., Hsu A., Moore J., Gross G.J. BW373U86, a delta opioid agonist, partially mediates delayed cardioprotection via a free radical mechanism that is independent of opioid receptor stimulation. *J. Mol. Cell. Cardiol.* 2001;33(8):1455–1465. DOI: 10.1006/jmcc.2001.1408.
15. Maslov L.N., Khalilin I., Oeltgen P.R., Naryzhnaya N.V., Pei J.-M., Brown S.A. et al. Prospects of creation of cardioprotective and antiarrhythmic drugs based on opioid receptor agonists. *Med. Res. Rev.* 2016;36(5):871–923. DOI: 10.1002/med.21395.
16. Maslov L.N., Lishmanov Yu.B., Oeltgen P.R., Barzakh E.I., Krylatov A.V., Govindaswami M. Activation of peripheral δ_2 opioid receptors increases cardiac tolerance to ischemia/reperfusion injury: Involvement of protein kinase C, NO-synthase, K_{ATP} channels and the autonomic nervous system. *Life Sci.* 2009;84(19–20):657–663. DOI: 10.1016/j.lfs.2009.02.016.
17. Peart J.N., Patel H.H., Gross G.J. Delta-opioid receptor activation mimics ischemic preconditioning in the canine heart. *J. Cardiovasc. Pharmacol.* 2003;42(1):78–81. DOI: 10.1097/00005344-200307000-00012.
18. Fryer R.M., Wang Y., Hsu A.K., Nagase H., Gross G.J. Dependence of δ_1 -opioid receptor-induced cardioprotection on a tyrosine kinase-dependent but not a Src-dependent pathway. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 2001;299(2):477–482.
19. Maslov L.N., Mukhomedzyanov A.V., Tsibulnikov S.Y., Suleiman M.S., Khalilin I., Oeltgen P.R. Activation of peripheral δ_2 -opioid receptor prevents reperfusion heart injury. *Eur. J. Pharmacol.* 2021;907:174302. DOI: 10.1016/j.ejphar.2021.174302.
20. 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.
21. de Miranda D.C., de Oliveira Faria G., Hermidoff M.M., Dos Santos Silva F.C., de Assis LVM, Isoldi M.C. Pre- and Post-Conditioning of the Heart: An Overview of Cardioprotective Signaling Pathways. *Curr. Vasc. Pharmacol.* 2021;19(5):499–524. DOI: 10.2174/1570161119666201120160619.
22. Gross E.R., Hsu A.K., Gross G.J. The JAK/STAT pathway is essential for opioid-induced cardioprotection: JAK2 as a mediator of STAT3, Akt, and GSK-3 β . *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* 2006;291(2):H827–H834. DOI: 10.1152/ajpheart.00003.2006.
23. Dorsch M., Behmenburg F., Raible M., Blase D., Grievink H., Hollmann M.W. et al. Morphine-induced preconditioning: involvement of protein kinase A and mitochondrial permeability transition pore. *PLoS One.* 2016;11(3):e0151025. DOI: 10.1371/journal.pone.0151025.

Заключение

Представленные данные указывают на то, что стимуляция периферических δ_2 -ОР, локализованных в кардиомиоцитах, обеспечивает повышение толерантности сердца к реперфузии. По всей видимости, кардиопротекторный сигнал передается от δ_2 -ОР к внутриклеточным структурам (саркK_{ATP}-каналов и MPT-поры) при посредничестве киназ: ПКСδ, ERK1/2, PI3K, цГМФ-чувствительная протеинкиназа G (PKG). Возможно, что указанные киназы фосфорилируют саркK_{ATP}-канал и MPT-пору, что ведет к изменению их свойств.

Следует обратить внимание на то, что эта наша гипотеза нуждается в экспериментальном доказательстве. Многие вопросы остаются пока без ответа. Неясно, действительно ли дельторфин II активирует гемоксиеназу-1. Если да, то каков в этом случае сигнальный механизм? Как передается сигнал от δ_2 -ОР к ПКСδ, ERK1/2, PI3K,PKG? Оценка размера очага некроза при И/Р основана на определении массы миокарда, содержащей клетки с разорванной мембраной. Однако разрыв клеточной мембранны происходит не только при некрозе, но и при некроптозе, пироптозе и ферроптозе. Может ли дельторфин II ингибирать эти процессы, неизвестно.

24. Li L., Zhang H., Li T., Zhang B. Involvement of adenosine monophosphate-activated protein kinase in morphine-induced cardioprotection. *J. Surg. Res.* 2011;169(2):179–187. DOI: 10.1016/j.jss.2009.11.007.
25. Kim J.H., Jang Y.H., Chun K.J., Kim J., Park Y.H., Kim J.S. et al. Kappa-opioid receptor activation during reperfusion limits myocardial infarction via ERK1/2 activation in isolated rat hearts. *Korean J. Anesthesiol.* 2011;60(5):351–356. DOI: 10.4097/kjae.2011.60.5.351.
26. Wu X., Zhang B., Fan R., Zhao L., Wang Y., Zhang S. et al. U50,488H inhibits neutrophil accumulation and TNF- α induction induced by ischemia-reperfusion in rat heart. *Cytokine.* 2011;56(2):503–507. DOI: 10.1016/j.cyto.2011.07.015.
27. Gross G.J., Hsu A., Nithipatikom K., Pfeiffer A.W., Bobrova I., Bissessar E. Acute and chronic cardioprotection by the enkephalin analogue, Eribis peptide 94, is mediated via activation of nitric oxide synthase and adenosine triphosphate-regulated potassium channels. *Pharmacology.* 2012;90(1–2):110–116. DOI: 10.1111/j.1745-7254.2005.00100.x.
28. Zhang Y., Chen Z.W., Girwin M., Wong T.M. Remifentanil mimics cardioprotective effect of ischemic preconditioning via protein kinase C activation in open chest of rats. *Acta Pharmacol. Sin.* 2005;26(5):546–550. DOI: 10.1111/j.1745-7254.2005.00100.x.
29. Popov S.V., Mukhomedzyanov A.V., Maslov L.N., Naryzhnaya N.V., Kurbatov B.K., Prasad N.R. et al. The infarct-reducing effect of the δ_2 opioid receptor agonist deltorphin II: The molecular mechanism. *Membranes (Basel).* 2023;13(1):63. DOI: 10.3390/membranes13010063.
30. Maslov L.N., Lishmanov Y.B. The anti-arrhythmic effect of D-Ala2, Leu5, Arg6-enkephalin and its possible mechanism. *Int. J. Cardiol.* 1993;40(2):89–94. DOI: 10.1016/0167-5273(93)90269-m.
31. Li D.Y., Gao S.J., Sun J., Zhang L.Q., Wu J.Y., Song F.H. et al. Targeting the nitric oxide/cGMP signaling pathway to treat chronic pain. *Neural. Regen. Res.* 2023;18(5):996–1003. DOI: 10.4103/1673-5374.355748.
32. Krylatov A.V., Tsibulnikov S.Y., Mukhomedzyanov A.V., Boshchenko A.A., Goldberg V.E., Jaggi A.S. et al. The role of natriuretic peptides in the regulation of cardiac tolerance to ischemia/reperfusion and postinfarction heart remodeling. *J. Cardiovasc. Pharmacol. Ther.* 2021;26(2):131–148. DOI: 10.1177/1074248420952243.
33. Wu G., Sharina I., Martin E. Soluble guanylyl cyclase: Molecular basis for ligand selectivity and action in vitro and *in vivo*. *Front. Mol. Biosci.* 2022;9:1007768. DOI: 10.3389/fmbo.2022.1007768.
34. Xu J., Zhu K., Wang Y., Chen J. The dual role and mutual dependence of heme/HO-1/Bach1 axis in the carcinogenic and anti-carcinogenic intersection. *J. Cancer Res. Clin. Oncol.* 2023;149(1):483–501. DOI: 10.1007/s00432-022-04447-7.
35. Castany S., Carcolé M., Leánez S., Pol O. The antinociceptive effects of a δ -opioid receptor agonist in mice with painful diabetic neuropathy: Involvement of heme oxygenase 1. *Neurosci. Lett.* 2016;614:49–54. DOI: 10.1016/j.neulet.2015.12.059.
36. Stagni E., Bucolo C., Motterlini R., Drago F. Morphine-induced ocular hypotension is modulated by nitric oxide and carbon monoxide: role of mu3 receptors. *J. Ocul. Pharmacol. Ther.* 2010;26(1):31–35. DOI: 10.1089/jop.2009.0081.
37. Krylatov A.V., Maslov L.N., Voronkov N.S., Boshchenko A.A., Popov S.V., Gomez L. et al. Reactive oxygen species as intracellular signaling molecules in the cardiovascular system. *Curr. Cardiol. Rev.* 2018;14(4):290–300. DOI: 10.2174/1573403X14666180702152436.
38. Tsutsumi Y.M., Yokoyama T., Horikawa Y., Roth D.M., Patel H.H. Reactive oxygen species trigger ischemic and pharmacological postconditioning: *in vivo* and *in vitro* characterization. *Life Sci.* 2007;81(15):1223–1227. DOI: 10.1016/j.lfs.2007.08.031.
39. Rong F., Peng Z., Ye M.X., Zhang Q.Y., Zhao Y., Zhang S.M. et al. Myocardial apoptosis and infarction after ischemia/reperfusion are attenuated by κ -opioid receptor agonist. *Arch. Med. Res.* 2009;40(4):227–234. DOI: 10.1016/j.arcmed.2009.04.009.
40. Peart J.N., Gross E.R., Reichelt M.E., Hsu A., Headrick J.P., Gross G.J. Activation of kappa-opioid receptors at reperfusion affords cardioprotection in both rat and mouse hearts. *Basic Res. Cardiol.* 2008;103(5):454–463. DOI: 10.1007/s00395-008-0726-z.
41. Jang Y., Xi J., Wang H., Mueller R.A., Norfleet E.A., Xu Z. Postconditioning prevents reperfusion injury by activating δ -opioid receptors. *Anesthesiology.* 2008;108(2):243–250. DOI: 10.1097/01.anes.0000299437.93898.4a.
42. Kim J.H., Chun K.J., Park Y.H., Kim J., Kim J.S., Jang Y.H. et al. Morphine-induced postconditioning modulates mitochondrial permeability transition pore opening via delta-1 opioid receptors activation in isolated rat hearts. *Korean J. Anesthesiol.* 2011;61(1):69–74. DOI: 10.4097/kjae.2011.61.1.69.

Информация о вкладе авторов

Мухомедзянов А.В., Нарыжная Н.В. – написание первой версии рукописи. Мухомедзянов А.В., Нарыжная Н.В., Горбунов А.С. – доработка исходного варианта статьи.

Маслов Л. Н. – составление плана статьи, редакция окончательного варианта статьи.

Попов С.В. – утверждение окончательного варианта статьи.

Курбатов Б.К. – сбор и анализ литературных источников.

Крылатов А.В., Килин М., Кан А. – помощь в поиске литературных источников, их структуризации по разделам.

Суфянова Г.З. – значительное участие в разработке концепции и написании раздела «Заключение».

Ласукова Т.В., Сиротина М. – подготовка статьи к публикации.

Подоксенов Ю.К. – значительное участие в редактировании разделов статьи.

Азев В.Н. – терминологические уточнения, редакция статьи.

Хлесткина М.С. – редакционная и научная правка статьи.

Сведения об авторах

Мухомедзянов Александр Валерьевич, канд. мед. наук, научный сотрудник, лаборатория экспериментальной кардиологии, НИИ кардиологии, Томский НИМЦ, Томск, <https://orcid.org/0000-0003-1808-556X>.
E-mail: sasha_m91@mail.ru.

Попов Сергей Валентинович, д-р мед. наук, профессор, академик РАН, директор НИИ кардиологии, Томский НИМЦ, Томск, <https://orcid.org/0000-0002-1607-1482>.
E-mail: press@cardio-tomsk.ru.

Нарыжная Наталья Владимировна, д-р мед. наук, ведущий научный сотрудник, лаборатория экспериментальной кардиологии, НИИ кардиологии, Томский НИМЦ, Томск, <https://orcid.org/0000-0003-2264-1928>.
E-mail: natalynar@yandex.ru.

Information on author contributions

Mukhomedzyanov A.V. and Naryzhnaya N.V. proposed the first version of the manuscript, together with Gorbunov A.S. contributed to the revision of the original version of the article.

Maslov L.N. – drawing up an article plan, editing the final version of the article.

Popov S.V. – approval of the final version of the article.

Kurbatov B.K. – collection and analysis of the scientific literature.

Krylatov A.V., Kilin M. and Kan A. – assistance in finding literature sources, their structuring by sections.

Sufianova G.Z. – significant participation in the development of the concept and writing the “Conclusion” section.

Lasukova T.V. and Sirotnina M. – preparing an article for publication.

Podoksenov Yu.K. – significant participation in editing sections of the article.

Azev V.N. – terminological clarifications, editing of the article.

Khlestkina M.S. – editorial and scientific editing of the article.

Information about the authors

Alexander V. Mukhomedzyanov, Cand. Sci. (Med.), Research Scientist, Laboratory of Experimental Cardiology, Cardiology Research Institute, Tomsk NRMC, Tomsk, <https://orcid.org/0000-0003-1808-556X>.
E-mail: sasha_m91@mail.ru.

Sergey V. Popov, Dr. Sci. (Med.), Professor, Director, Academician of the RAS, Cardiology Research Institute, Tomsk NRMC, Tomsk, <https://orcid.org/0000-0002-1607-1482>.
E-mail: press@cardio-tomsk.ru.

Natalia V. Naryzhnaya, Dr. Sci. (Med.), Leading Research Scientist, Laboratory of Experimental Cardiology, Cardiology Research Institute, Tomsk NRMC, Tomsk, <https://orcid.org/0000-0003-2264-1928>.
E-mail: natalynar@yandex.ru.

Сиротина Мария Александровна, младший научный сотрудник, лаборатория экспериментальной кардиологии, НИИ кардиологии, Томский НИМЦ, Томск, <https://orcid.org/0000-0002-4502-0836>.

E-mail: sirotina_maria@mail.ru.

Маслов Леонид Николаевич, д-р мед. наук, профессор, заведующий лабораторией экспериментальной кардиологии, НИИ кардиологии, Томский НИМЦ, Томск, <https://orcid.org/0000-0002-6020-1598>.

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

Курбатов Борис Константинович, младший научный сотрудник, лаборатория экспериментальной кардиологии, НИИ кардиологии, Томский НИМЦ, Томск, <https://orcid.org/0000-0001-9603-822X>.

E-mail: bobersanker@gmail.com.

Горбунов Александр Сергеевич, канд. мед. наук, старший научный сотрудник, лаборатория экспериментальной кардиологии, НИИ кардиологии, Томский НИМЦ, Томск, <https://orcid.org/0000-0002-5890-071X>.

E-mail: shura.gorbunov.1982@mail.ru.

Килин Михаил, лаборант, лаборатория экспериментальной кардиологии, НИИ кардиологии, Томский НИМЦ, Томск, <https://orcid.org/0000-0002-4300-5763>.

E-mail: Kilin112233@gmail.com.

Кан Артур, студент, СибГМУ, Томск, <https://orcid.org/0000-0002-6418-1643>.

E-mail: kan989817@gmail.com.

Крылатов Андрей Владимирович, канд. мед. наук, лаборант-исследователь, лаборатория экспериментальной кардиологии, НИИ кардиологии, Томский НИМЦ, Томск, <https://orcid.org/0000-0003-4341-3844>.

E-mail: krylatovav@mail.ru.

Подоксёнов Юрий Кириллович, д-р мед. наук, ведущий научный сотрудник, отделение анестезиологии-реанимации, НИИ кардиологии, Томский НИМЦ, Томск, <https://orcid.org/0000-0002-8939-2340>.

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

Азев Вячеслав Николаевич, канд. хим. наук, старший научный сотрудник, руководитель группы химии пептидов, отдел биотехнологии, филиал ИБХ РАН, Пущино, <https://orcid.org/0000-0003-3275-4811>.

E-mail: viatcheslav.azev@bibch.ru.

Ласукова Татьяна Викторовна, д-р биол. наук, профессор, кафедра нормальной физиологии, СибГМУ, Томск, <https://orcid.org/0000-0003-3274-6010>.

E-mail: tlasukova@mail.ru.

Суфиянова Галина Зиновьевна, д-р мед. наук, профессор, заведующий кафедрой фармакологии, Тюменский ГМУ, Тюмень, <https://orcid.org/0000-0003-1291-0661>.

E-mail: sufarm@mail.ru.

Хлесткина Мария Сергеевна, ассистент кафедры фармакологии, Тюменский ГМУ, Тюмень, <https://orcid.org/0000-0002-5966-8916>.

E-mail: kh_m_s@mail.ru.

Мухомедзянов Александр Валерьевич, e-mail: sasha_m91@mail.ru.

Maria A. Sirotina, Junior Research Scientist, Laboratory of Experimental Cardiology, Cardiology Research Institute, Tomsk NRMC, Tomsk, <https://orcid.org/0000-0002-4502-0836>.

E-mail: sirotina_maria@mail.ru.

Leonid N. Maslov, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Laboratory of Experimental Cardiology, Cardiology Research Institute, Tomsk NRMC, Tomsk, <https://orcid.org/0000-0002-6020-1598>.

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

Boris K. Kurbatov, Junior Research Scientist, Laboratory of Experimental Cardiology, Cardiology Research Institute, Tomsk NRMC, Tomsk, <https://orcid.org/0000-0001-9603-822X>.

E-mail: bobersanker@gmail.com.

Alexander S. Gorbunov, Cand. Sci. (Med.), Senior Research Scientist, Laboratory of Experimental Cardiology, Cardiology Research Institute, Tomsk NRMC, Tomsk, <https://orcid.org/0000-0002-5890-071X>.

E-mail: shura.gorbunov.1982@mail.ru.

Mikhail Kilin, Laboratory Assistant, Laboratory of Experimental Cardiology, Cardiology Research Institute, Tomsk NRMC, Tomsk, <https://orcid.org/0000-0002-4300-5763>.

E-mail: Kilin112233@gmail.com.

Artur Kan, Medical Student, Siberian State Medical University, Tomsk, <https://orcid.org/0000-0002-6418-1643>.

E-mail: kan989817@gmail.com.

Andrey V. Krylatov, Cand. Sci. (Med.), Research Assistant, Laboratory of Experimental Cardiology, Cardiology Research Institute, Tomsk NRMC, Tomsk, <https://orcid.org/0000-0003-4341-3844>.

E-mail: krylatovav@mail.ru.

Yuri K. Podoksenov, Dr. Sci. (Med.), Leading Research Scientist, Department of Anesthesiology and Resuscitation, Siberian State Medical University, Tomsk, <https://orcid.org/0000-0002-8939-2340>.

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

Viacheslav N. Azev, Cand. Sci. (Chem.), Senior Research Scientist, Biotechnology Department, Branch of the Shemyakin-Ovchinnikov Institute of Bioorganic Chemistry, Pushchino, <https://orcid.org/0000-0003-3275-4811>.

E-mail: viatcheslav.azev@bibch.ru.

Tatyana V. Lasukova, Dr. Sci (Biol.), Professor, Department of Normal Physiology, Siberian State Medical University, Tomsk, <https://orcid.org/0000-0003-3274-6010>.

E-mail: tlasukova@mail.ru.

Galina Z. Sufianova, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Pharmacology, Tyumen State Medical University, Tyumen, <https://orcid.org/0000-0003-1291-0661>.

E-mail: sufarm@mail.ru.

Maria S. Khlestkina, Assistant Professor, Department of Pharmacology, Tyumen State Medical University, Tyumen, <https://orcid.org/0000-0002-5966-8916>.

E-mail: kh_m_s@mail.ru.

Alexander V. Mukhomedzyanov, e-mail: sasha_m91@mail.ru.

Поступила 02.05.2023

Received May 2, 2023

Экспериментальные модели ишемии миокарда: классические подходы и инновации (обзор литературы)

Л.Н. Слатова¹, Т.А. Федорина¹, Е.П. Шатунова^{1, 2}

¹ Самарский государственный медицинский университет (СамГМУ) Министерства здравоохранения Российской Федерации, 443099, Российская Федерация, Самара, ул. Чапаевская, 89

² Медицинский университет «Реавиз», 443001, Российская Федерация, Самара, ул. Чапаевская, 227

Аннотация

Ишемия миокарда является основой для формирования множества острых и хронических состояний, имеющих большую социальную значимость. В связи с этим экспериментальные модели, которые описывают развитие ишемии у человека, необходимы для лучшего понимания патофизиологии этих состояний и разработки медикаментозных и хирургических методов лечения.

Цель настоящего обзора: сравнительная характеристика актуальных подходов к экспериментальному моделированию ишемии миокарда с учетом патогенетических особенностей моделируемых процессов. В работе описаны основные экспериментальные модели ишемии миокарда: клеточные модели *in vitro*, модели на изолированном сердце *ex vivo*, животные модели *in vivo*, принципиальные компоненты модели «сердце-на-чипе» (*“heart-on-chip”*) и возможности моделирования *in silico*. Рассмотрены критерии выбора определенной модели ишемии с точки зрения патофизиологического подхода, преимущества и ограничения моделей.

Ключевые слова:	ишемия, миокард, «сердце-на-чипе», экспериментальная модель, животные, клеточные модели, изолированное перфузируемое сердце.
Конфликт интересов:	авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
Финансирование:	финансовая заинтересованность авторов в представленных данных и методах отсутствует; работа не имела спонсорской поддержки.
Для цитирования:	Слатова Л.Н., Федорина Т.А., Шатунова Е.П. Экспериментальные модели ишемии миокарда: классические подходы и инновации (обзор литературы). Сибирский журнал клинической и экспериментальной медицины. 2024;39(1):18–27. https://doi.org/10.29001/2073-8552-2024-39-1-18-27 .

Experimental models of myocardial ischemia: classical approaches and innovations (review)

Liudmila N. Slatova¹, Tatyana A. Fedorina¹, Elena P. Shatunova^{1, 2}

¹ Samara State Medical University of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation (SamSMU), 89, Chapaevskaya str., Samara, 443099, Russian Federation

² Medical University “Reaviz”, 227, Chapaevskaya str., Samara, 443001, Russian Federation

Abstract

Myocardial ischemia is the basis for many acute and chronic conditions with great social significance. Therefore, experimental models that describe ischemia development in humans are necessary for a better understanding of the pathophysiology of these conditions and the development of medical and surgical methods of treatment.

Aim: To compare current approaches to experimental modeling of myocardial ischemia considering the pathogenetic features of the simulated processes. The manuscript describes the main experimental models of myocardial ischemia: *in vitro* cellular models, *ex vivo* isolated heart models, *in vivo* animal models, the principal components of the ‘*heart-on-chip*’ model and the possibilities of *in silico* modeling. The criteria for choosing a specific model of ischemia by pathophysiological approach, advantages and limitations of the models are considered.

✉ Слатова Людмила Николаевна, e-mail: l.n.slatova@samsmu.ru.

Keywords:	ischemia, myocardium, «heart-on-chip», experimental model, animals, cellular models, isolated perfused heart.
Conflict of interest:	the authors do not declare a conflict of interest.
Funding:	there was no financial interest of the authors in the data and methods presented; the study was not sponsored.
For citation:	Slatova L.N., Fedorina T.A., Shatunova E.P. Experimental models of myocardial ischemia: classical approaches and innovations (review). <i>The Siberian Journal of Clinical and Experimental Medicine</i> . 2024;39(1):18–27. https://doi.org/10.29001/2073-8552-2024-39-1-18-27 .

Введение

Сердечно-сосудистые заболевания остаются ведущей причиной заболеваемости и смертности в Российской Федерации [1, 2]. В основе многих сердечно-сосудистых событий лежит ишемия миокарда вследствие недостаточной коронарной перфузии, неудовлетворяющей текущим потребностям миокарда в кислороде и метаболических субстратах. Большую клиническую значимость имеет развитие ишемии миокарда вследствие абсолютного снижения коронарного кровотока. Возникающее в ответ на это ишемическое повреждение миокарда проявляется в виде прогрессирующего изменения функции, метаболизма и структуры пораженного миокарда, что лежит в основе острых и хронических форм ишемической болезни сердца (ИБС) [3, 4].

Степень нарушения кровотока в миокарде может варьировать от полной окклюзии коронарных артерий до снижения кровотока без значимых стенозов вследствие коронарной микрососудистой дисфункции (КМД) [5, 6]. Продолжительность ишемии определяет дальнейший исход – при длительной острой ишемии развивается необратимое повреждение, что приводит к развитию некроза кардиомиоцитов и инфаркта миокарда (ИМ) с пост-

дующей постинфарктной сердечной недостаточностью. Реперфузия останавливает прогрессирование ишемического повреждения миокарда путем восстановления кровотока и одновременно приводит к реперфузионному повреждению миокарда [3]. Длительное воздействие хронической ишемии ведет к формированию множественных очагов фиброза в миокарде и развитию ишемической кардиомиопатии (ИКМП). В то же время не все данные об этих процессах могут быть получены из клинических исследований. Поэтому разработка и применение адекватных экспериментальных моделей для изучения фундаментальных основ ишемии и реакции миокарда на нее является актуальной задачей.

Многообразие экспериментальных моделей ишемии миокарда включает в себя кардиомиоциты *in vitro*, модели *ex vivo* на основе перфузии изолированного сердца, модели *in vivo* на лабораторных животных, а также создание моделей *in silico* с помощью компьютерного моделирования. Применяемые методики позволяют создавать различную по продолжительности и времени наблюдения острую или хроническую ишемию миокарда и реализовывать клинические сценарии ИМ, реперфузии при ИМ, стенокардии, гибернации миокарда, ИКМП, а также изучать возможности кардиопротекции (рис. 1) [5].

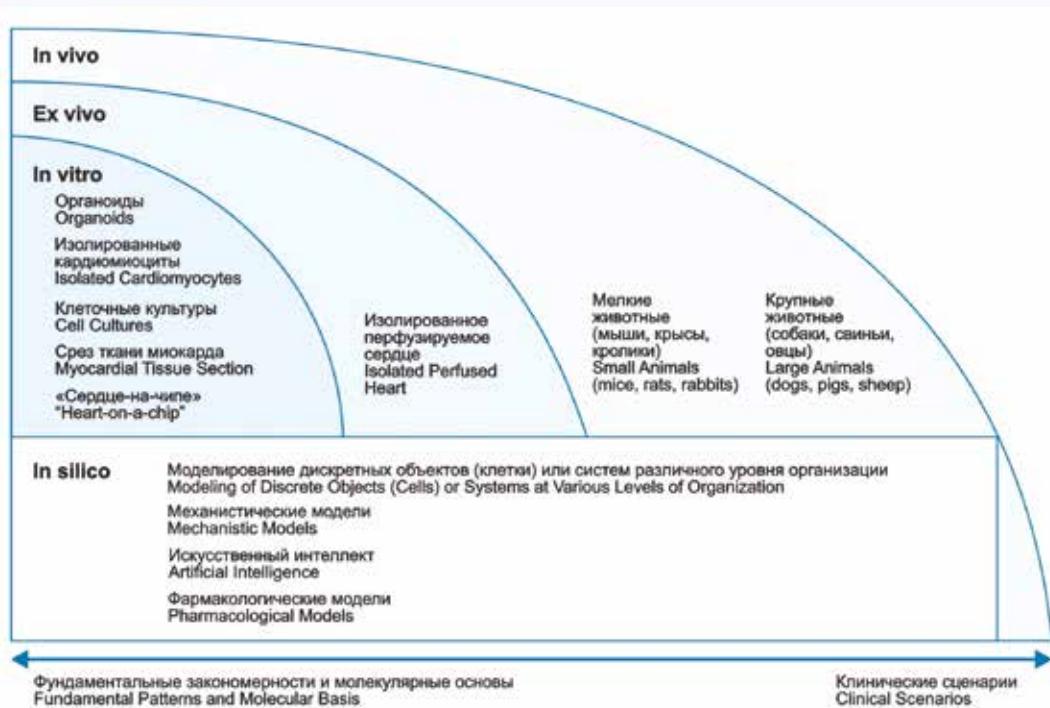


Рис. 1. Модели ишемии миокарда
Fig. 1. Models of myocardial ischemia

Клеточные модели ишемии

Модели кардиомиоцитов *in vitro* позволяют изучать изолированный эффект ишемии или ишемии-реперфузии на кардиомиоциты, лишенные влияния факторов микроокружения и нейрогуморальных связей.

Основой для модели *in vitro* могут служить кардиомиоциты взрослых особей, чаще всего мышей, крыс, кроликов, морских свинок, собак, свиньи и человека, а также ряд других клеток, например, кардиомиоциты из стволовых клеток и их 3D производные (трехмерные ткани, содержащие кардиомиоциты), эндотелиальные клетки и фибробласты, неонатальные кардиомиоциты, клеточные линии кардиомиобластов крысы и миобластов мыши [7]. Интересной моделью, требующей дальнейшего изучения, являются срезы миокарда – ультратонкие живые срезы сердечной ткани, которые сохраняют электромеханическую физиологию, биохимию нативной ткани и внеклеточный матрикс [8]. Такие образцы могут быть получены как из сердец лабораторных животных, так и при биопсии человеческих сердец, что делает эту модель пригодной как для фундаментальных, так и для трансляционных исследований.

В клеточных моделях имитация ишемических состояний достигается путем действия гипоксии или метаболических ингибиторов. Гипоксическая среда создается с помощью бескислородной газовой смеси или слоя минерального масла на поверхности клеток. Имитация реперфузии проводится путем реоксигенации. В клеточных моделях также учитывается влияние метаболических нарушений – гиперкалиемии, ацидоза, дефицита питательных веществ и накопления продуктов метаболизма [9]. Для снижения потребления кислорода может производиться ингибирование метаболизма клеток различными веществами, например, цианидами [10]. Время для достижения ишемии сильно варьирует в зависимости от

используемых типов клеток и их источника и колеблется от 90 мин до 9 ч [11].

Использование клеточных моделей лишено этических проблем, временных и финансовых затрат, связанных с моделями на животных. Минусом таких моделей служит техническая сложность культивирования кардиомиоцитов и низкая сопоставимость с клиническими ситуациями. Это связано с тем, что при культивировании изолированных клеток отсутствуют значимые факторы микро- и макроокружения, что приводит к дедифференцировке кардиомиоцитов и изменению их сократительного и электрического фенотипа [8].

В этой связи интересны модели «орган-на-чипе» («Organ-On-Chip»), которые позволяют изучить органо-подобные функции или взаимодействия между органами человека. В основе подобных моделей лежит микрофлюидика, технологии 3D-биопечати и биосенсоров, микротехнологии и микроэлектроника [12]. Модели «орган-на-чипе» основаны на создании микроархитектоники органа на основе матрицы из полидиметилсилоксана, полистирола или других материалов с установленными на ней датчиками. В камеры матрицы в последующем заселяются несколько свойственных органу типов клеток, которые остаются связанными на чипе с помощью питательной среды.

Принципиальная схема «сердца-на-чипе» («Heart-On-Chip») включает микроридкостные чипы, клетки или микроткани, элементы для построения среды (микроактуаторы для физических или химических стимулов) и микросенсоры для считывания информации (рис. 2) [13]. Определенными сложностями в создании «сердца-на-чипе» являются необходимость воспроизведения сократительной способности и электрофизиологических реакций и их фиксация с помощью датчиков [14]. В моделях «сердце-на-чипе» используются кардиомиоциты, фибробласты, эндотелиальные клетки.

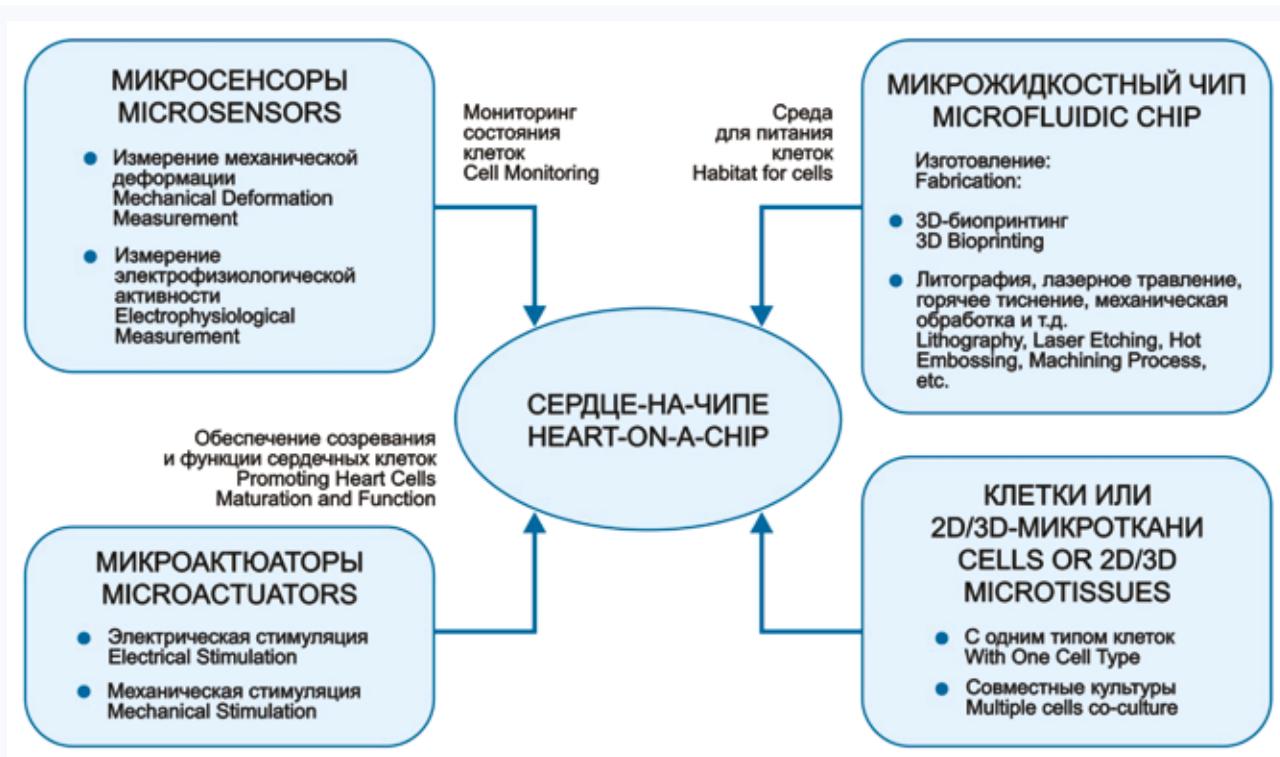


Рис. 2. Принципиальная схема «сердца-на-чипе» [13]
Fig. 2. Principle scheme of "Heart-On-Chip" [13]

Для изучения ишемии / реперфузии миокарда разработаны модели «сердца-на-чипе», в которых осуществляется регуляция подачи кислорода [15]. Создание модели, имитирующей постинфарктные изменения, возможно путем воздействия повреждающих факторов (например, лазера) или регуляцией количества фибробластов и коллагена [16]. В зависимости от целей исследования изучение тканей «сердца-на-чипе» может включать гистологическое исследование, в том числе иммунофлуоресцентное окрашивание, конфокальную микроскопию, анализ саркомера, изучение биомеханики ткани – видеофиксацию сокращений, расчет их силы и кинетики, а также изучение экспрессии генов.

Методы тканевой инженерии позволяют создавать модели ткани сердца, воспроизводящие стареющее сердце, и впоследствии моделировать изменения при ИМ в сконструированных волокнах путем обработки гипоксической газовой смесью [17]. Перспективным направлением является дальнейшее совершенствование моделей «сердца-на-чипе» и добавление в модель иммунных и со-судистых клеток для изучения взаимодействия воспалительных процессов и ангиогенеза при ишемии миокарда.

Идеальной модели сердца *in vitro* не существует – для всех моделей имеются определенные ограничения. В то же время использование клеточных моделей необходимо для понимания клеточных взаимодействий во время ишемического повреждения сердца.

***Ex vivo* модели**

Применение в качестве модели изолированного перфузированного сердца позволяет изучить различные патологические процессы без влияния гормональных и нейрогенных стимулов.

Модель строится на основе методик О. Лангедорфа или Д. Нилли, согласно которым происходит установка изолированного сердца на канюлю перфузационного аппарата с последующей перфузией сердца, используя кровь или насыщенный кислородом буферный раствор (обычно буфер Кребса Хенслейта). При методике Лангедорфа подача перфузирующего раствора осуществляется через аорту ретроградно при постоянном потоке или постоянном давлении, а при методике Д. Нилли – через левое предсердие антеградно, выбрасывая кровь через левый желудочек [18]. Последняя методика позволяет модулировать и преднагрузку, и постнагрузку на сердце. Эта модель подходит для изучения ишемических-реперфузионных повреждений, клеточной терапии, прекондиционирования, влияния на миокард различных фармакологических субстанций, например, лекарственных средств и растворов для кардиопротекции [19].

Ишемия достигается путем прекращения подачи перфузирующего раствора (глобальная ишемия), либо путем постоянной или временной перевязки ветвей коронарных артерий (регионарная ишемия), а также при снижении скорости перфузионного раствора (неполная ишемия) [20, 21]. Возможно изучение изолированных сердец животных, на которых уже была смоделирована ишемия *in vivo* [21]. В основном, методика перфузии изолированного сердца по Лангедорфу применяется на мелких животных (крысы и кролики), но после определенной модификации установка может быть адаптирована к сердцам крупных животных, например, свиней [22, 23].

Важной особенностью данной модели является способность изолированного сердца к спонтанным сокраще-

ниям. С помощью данной модели возможно визуально оценить размеры ИМ (трифенилтетразолиевый тест), провести гистологическое изучение изменений в миокарде, а также соотнести морфологические изменения с функциональными или биохимическими изменениями левого желудочка [24, 25].

Преимуществами этой модели является сохранение функции и структуры сердца, удобство в применении биохимических, физиологических и морфологических методов исследования, хорошо контролируемые воздействия внешних факторов или лекарственных препаратов, относительная простота воспроизведения. К недостаткам модели можно отнести ограниченную жизнеспособность изолированного сердца и редукционистский характер модели, неполное воспроизведение ответа целостного организма на ишемию, высокие требования к техническому оснащению лаборатории.

Модели *in vivo*

Исследования на животных являются одним из инструментов для глубокого понимания биологических процессов и реакций, приближенных к патофизиологическим процессам у больного человека. Однако модели *in vivo* технически сложны и требуют больших затрат времени и финансов. Несмотря на множество предложенных методик изучения ишемии миокарда на мышах, крысах, кроликах, собаках и свиньях, поиск идеальной модели продолжается.

Для изучения ишемии миокарда разработано несколько основных типов моделей на животных, суть которых сводится к воспроизведению острой или хронической ишемии миокарда. Выбор животных для моделей ишемии определяется физиологическими и анатомическими особенностями строения коронарного русла конкретных видов: размера коронарной артерии, степени разветвления, наличия анастомозов, выраженности коллатерального кровообращения и доминирования определенных бассейнов [26]. Также учитываются существующие этические нормы, стоимость и доступность данного вида, поведенческий фенотип, адаптивность к экспериментальным манипуляциям [27]. Сроки наблюдения зависят от исследовательских целей.

Острая ишемия и инфаркт миокарда

Для создания острой тяжелой ишемии используются модели с острой окклюзией коронарной артерии, что создает регионарную ишемию аналогично острому коронарному синдрому с подъемом сегмента ST.

Классическим примером этого являются модели с хирургическим перевязыванием коронарной артерии. Для создания обширного ИМ левого желудочка наиболее надежной является окклюзия доминирующего сосуда, что приводит к высокой смертности животных из-за развития массивного некроза [28, 29]. Поэтому актуальной проблемой является модификация моделей острого ИМ с возможностью воспроизводить различные размеры зон повреждения в заданной локализации. R. Contessotto и соавт. сообщают, что путем множественных перевязок мелких ветвей коронарных артерий латерально и параллельно левой нисходящей артерии сердца овцы были вызваны множественные нетрансмуральные инфаркты левого желудочка, что позволило получить модель, близкую к клинической ситуации ИМ без подъема сегмента ST [30].

Учитывая вариабельность анатомии коронарных артерий у животных, при воспроизведении подобных моделей могут возникнуть трудности в определении места перевязки артерии [31]. У кроликов, как и у людей, коронарные артерии проходят в основном эпикардиально и только в нижней трети интрамурально, что позволяет визуально определять место перевязки. Однако у мелких грызунов (крыс и мышей) коронарные артерии практически сразу после отхождения от аорты уходят в толщу миокарда [32]. Это затрудняет визуализацию места лигирования при необходимости создания ИМ заданного размера и локализации.

Определенным ограничением в использовании модели с перевязкой коронарных артерий является влияние оперативного доступа и анестезии. Применение торакотомии, разреза перикарда и перевязки коронарных артерий вызывает ответные воспалительно-регенеративные реакции, которые отличаются от таковых у людей при ИМ [33].

Этот недостаток устраняется при использовании моделей с закрытой грудной клеткой. В моделях на мышах может использоваться наружный шов для перевязки левой коронарной артерии, что позволяет индуцировать ИМ без вентиляции легких и торакотомии [34]. У более крупных животных применяются эндоваскулярные методики: нейлоновые редукторы коронарного кровотока, полученные с помощью 3D-печати коронарные импланты, баллонная окклюзия коронарной артерии, доставка тромбогенной губки, модифицированные покрытые стенты [28, 35].

В ряде клинических ситуаций, например, при остром коронарном синдроме без подъема сегмента ST, происходит разрыв или эрозия нестабильных бляшек и попадание тромбогенных структур в коронарный кровоток. Твердые частицы создают препятствие дистальному кровотоку, а атеросклеротический детрит, растворимые вазоконстрикторы, тромбогенные и воспалительные вещества усиливают эндотелиальную дисфункцию и вызывают микрососудистую обструкцию с последующим развитием точечных микроинфарктов и воспалительной реакции [36]. Для моделирования этого процесса может использоваться внутрикоронарная инфузия инертных частиц, например, микросфер из полистирола или аутологичных микротромбов [37, 38]. В этом случае одним из существенных ограничений метода являются требования к оборудованию и достаточно крупному размеру животных.

Ишемия / реперфузия

Описанные принципы создания острой постоянной ишемии не позволяют полноценно переносить их результаты на клинические ситуации, поскольку в настоящее время пациенты с полной окклюзией коронарной артерии в большинстве случаев подвергаются реваскуляризации. В связи с этим большое практическое значение имеет модель ишемии / реперфузии. В этих моделях индуцируется острая преходящая ишемия миокарда с последующим восстановлением кровотока. Двоякое действие реперфузии в подобных моделях связано, с одной стороны, с положительным действием на выживание кардиомиоцитов, репарацию и ремоделирование миокарда, с другой – со вторичным повреждением миокарда, вызванным самой реперфузией [39].

Технически в большинстве моделей ишемии / реперфузии воспроизводится регионарная ишемия путем временной окклюзии левой коронарной артерии на 30–90 мин и последующим восстановлением коронарного кровотока для индукции реперфузии [26]. Время до реперфузии зависит от вида животного и должно быть подобрано так, чтобы развилась острая ишемия, но не произошли необратимые изменения большого количества кардиомиоцитов.

Обе модели острой ишемии миокарда с реперфузией или без реперфузии могут применяться для изучения последующего ремоделирования миокарда и формирования постинфарктной сердечной недостаточности [40]. Особенностью таких моделей является необходимость длительного наблюдения за животными и техническая возможность проведения планируемых вмешательств. В связи с этим ишемия не должна быть фатальной для животного, а размеры самого животного должны быть достаточно крупными для использования лечебно-диагностического инструментария.

В серии экспериментов на кроликах Y. Feng и соавт. была создана хроническая модель систолической дисфункции левого желудочка вследствие ишемии / реперфузии, вызванной окклюзией левой огибающей артерии в течение 1 ч с последующим восстановлением кровотока и наблюдением в течение 7 нед. [41]. Стоит отметить, что выбор авторами левой огибающей артерии для создания ИМ был обусловлен необходимостью создания модели с низкой смертностью на остром и хроническом этапах эксперимента. Обратной стороной этого явилась значительная вариабельность размеров ИМ и степени дисфункции левого желудочка у животных по сравнению с размерами ИМ, возникающими при окклюзии передней нисходящей артерии.

Хронические прогрессирующие стенозы

Хронический прогрессирующий стеноз может быть смоделирован при помощи различных имплантированных устройств, которые обеспечивают постепенное сужение просвета коронарной артерии – стентов, гидравлических или амандиных окклюдеров, а также фиксированных стенозирующих окклюдеров [42]. Так, применение гигроскопичных амандиных окклюдеров на свиной модели показало формирование полной окклюзии коронарной артерии вследствие их набухания примерно через 3 нед., а развитие коллатерального кровотока происходило примерно за 7–8 нед. после наложения окклюдера [43].

При прогрессировании хронических коронарных стенозов до полной окклюзии дальнейший кровоток зависит от формирования коллатералей. К моделям с исходно низким коллатеральным кровотоком относятся кролики и свиньи, у которых при стенозах коронарных артерий происходит рост коллатеральной сети в миокарде и эндокарде, что хорошо имитирует развитие коллатералей у пациентов с ИБС [44].

Обратимая дисфункция миокарда

В эксперименте возможно изучение обратимой дисфункции миокарда на моделях оглушенного миокарда (*“stunned” myocardium*) и гибернации (*“hibernating myocardium”*). Оглушение миокарда представляет собой преходящую постишемическую сократительную и биохимическую дисфункцию миокарда [45]. Гибернация миокарда представляет собой стойкое угнетение сократимости жизнеспособного миокарда левого желудочка в ответ на его гипоперфузию [46].

При изучении особенностей оглушенного миокарда для создания ишемии используется временная полная коронарная окклюзия, например, при помощи внутрикоронарного баллона или гидравлического окклюдера на моделях с закрытой грудной клеткой [5, 47]. С этой целью оправдано использование моделей на крупных животных, так как на них возможно создание регионарной ишемии и последовательных измерений функции миокарда в исходном состоянии, во время ишемии и после реперфузии. Кроме того, размер сердца в таких моделях позволяет применять визуализационные методики для оценки как области ишемии, так и интактных областей (задняя стенка левого желудочка) в роли контроля.

Так, в работе X. Wang и соавт. после 10-минутной окклюзии передней межжелудочковой нисходящей артерии у свиней была зафиксирована регионарная сократительная дисфункция, которая сохранялась в течение часа после реперфузии, а восстановление функции происходило в пределах 3 ч [47]. Авторы показали, что в основе выявленной дисфункции миокарда во время ишемического оглушения лежат изменения фосфорилирования и протеомные нарушения, что приводит к изменению сократительных белков и сократительной дисфункции, к ремоделированию экстрацеллюлярного матрикса с деградацией коллагена и к апоптотической гибели клеток.

Модели гибернации основаны на создании длительного эпизода умеренно тяжелой ишемии в течение нескольких часов без развития признаков ИМ или на воспроизведении хронической гипоперфузии. Снижение перфузии не более чем на 75% приводит к сокращению метаболических потребностей кардиомиоцитов и снижению сократительной способности миокарда, что необходимо для предотвращения необратимого повреждения кардиомиоцитов [46]. Животные модели хронической гибернации миокарда основаны на создании хронических коронарных стенозов, которые могут прогрессировать до полной окклюзии и формирования миокарда, зависимого от коллатералей.

Создание фиксированного стеноза у молодых особей также позволяет смоделировать гибернацию миокарда. Так, описана методика создания фиксированного по диаметру (1,5 мм) стеноза проксимального отдела левой передней нисходящей артерии у молодых свиней, по мере роста которых в течение последующих 3 мес. наблюдается медленно прогрессирующее снижение резерва коронарного кровотока, развивается утолщение стенки левой передней нисходящей артерии, у 75% животных выявляются ангиографически видимые коллатерали, при этом не формируется массивных инфарктов [48]. Модель основана на том, что сформированный стеноз ограничивает перфузию миокарда, в то время как масса миокарда, снабжаемая этой артерией, увеличивается пропорционально росту сердца. Преимуществом такой методики является постепенное формирование стенозов, что дает время для развития коллатералей. Благодаря этому окклюзия такой крупной артерии, как левая передняя нисходящая артерия, не вызывает массивного ИМ.

Как создание острой окклюзии у животных, так и модели хронических коронарных стенозов могут применяться для изучения ИКМП. Особенностью моделей ИКМП является необходимость большого объема миокарда, подверженного ишемии. При этом для создания зоны некроза может применяться как модель ишемии / реперфузии, так и модели хронических стенозов [5, 49]. При

наличии множественных распространенных стенозов коронарных артерий у крупных животных развиваются небольшие зоны фиброза миокарда и локальные участки небольших инфарктов. Гибель миоцитов обусловлена как их растяжением при нарастании конечно-диастолического давления левого желудочка, так и ишемией миокарда.

Модели на крысах и мышах удобны для изучения молекулярных механизмов формирования ИКМП в силу возможности использования трансгенных животных. Так, G.D. Duerr и соавт. при проведении повторяющихся коротких эпизодов ишемии-реперфузии вследствие прходящей окклюзии левой передней нисходящей артерии у мышей получили картину воспаления, ведущего к интерстициальному фиброзу и дисфункции левого желудочка без формирования инфаркта. Использование трансгенных животных с гомозиготными мутациями в генах металлотионеина позволило авторам установить участие металлотионеинов в кардиопротекции путем модуляции антиоксидантных ферментов, регуляции воспалительной реакции и ремоделирования миокарда [49]. Однако необходимость создания большой зоны некроза миокарда обуславливает высокую хирургическую и постоперационную смертность в таких моделях.

Коронарная микрососудистая дисфункция

Кроме стенозирующего атеросклероза коронарных артерий к развитию ишемии миокарда приводит также КМД. При КМД могут наблюдаться структурные и функциональные изменения в микрососудистом русле на уровне артериол и капилляров, что сопровождается оксидативным стрессом, эндогенным воспалением, дисфункцией эндотелия – ослаблением эндотелийзависимой вазодилатации и повышением чувствительности артериол к вазоконстрикторам [6]. Это приводит к неадекватной перфузии миокарда при физической нагрузке или в покое в случае вазоспазма, что может вызывать острую или хроническую ишемию миокарда [50].

Первичная КМД, возникает при наличии факторов риска – сахарного диабета, гипертонии, дислипидемии и ожирения [6]. Поэтому для воспроизведения КМД в эксперименте применяются модели основных факторов риска. Моделями могут выступать крупные животные (собаки, свиньи), кролики, мелкие грызуны (крысы, мыши). Особенностью моделей является длительный срок наблюдения.

В работе J. van de Wouw и соавт. на свиньях были смоделированы такие сопутствующие заболевания, как сахарный диабет (индуцирован стрептозотоцином), гиперхолестеринемия (путем диеты с высоким содержанием жиров) и хроническая болезнь почек (вследствие эмболизации микросферами) [51]. Время наблюдения составило 5 мес., по истечению которых признаков обструктивного атеросклероза получено не было. Во время физической нагрузки у опытной группы животных были выявлены признаки КМД – снижение резерва коронарного кровотока при пробе с аденоzinом и снижение эндотелийзависимой вазодилатации в ответ на брадикинин, которые сопровождались нарушением кислородного баланса миокарда.

КМД может носить вторичный характер и быть связана с наличием заболеваний миокарда или коронарных артерий [4, 52]. В этом случае экспериментальные модели основаны на воспроизведении состояния или вмешательства, которое привело к развитию КМД – артериальной

гипертензии, чрескожного коронарного вмешательства, введения в коронарные артерии микроэмболов и т. д.

Модели *in vivo* позволяют применять методы неинвазивной визуализации, такие как эхокардиография, магнитно-резонансная томография и компьютерная томография, позитронно-эмиссионная томография [40]. С помощью этих методик можно измерить региональную и глобальную сократительную функцию, региональную перфузию и региональный метаболизм миокарда. Применение инвазивных методов при катетеризации сердца позволяет оценить внутрисердечную гемодинамику. Морфологическое исследование включает применение общегистологических методик и иммуногистохимии.

Интересной особенностью моделей *in vivo* является возможность телеметрии. У крупных особей с помощью телеметрии можно получить образцы крови, показатели гемодинамики, электрофизиологические характеристики, а также данные о температуре тела и физической активности животного [53]. На мышевой модели ИМ с помощью имплантированного телеметрического устройства были получены данные о частоте возникновения желудочковых аритмий после индукции ИМ [54].

Некоторые особенности моделирования ишемии миокарда

При переносе результатов экспериментов в клинику следует помнить, что на характер ишемического повреждения влияют сопутствующие состояния: возраст, сахарный диабет, метаболические нарушения. Кроме этого, модели острой коронарной окклюзии, несмотря на их изученность и хорошую воспроизводимость, не отражают патогенез атеросклероза, который приводит к развитию ИБС у людей [55].

В связи с этим разработаны модели, приближающие лабораторных животных к реальным клиническим состояниям. Например, из-за сходства метаболизма липидов с таковым у человека кролики подходят для создания моделей дислипидемии и атеросклероза. Модели могут быть созданы на основе породы кроликов с наследственной гиперлипидемией Watanabe (Watanabe Heritable Hyperlipidaemic – WHHL), на трансгенных кроликах с модификацией генов-участников метаболизма липидов или на кроликах с индуцированным нарушением обмена веществ, например, сахарным диабетом в ответ на инъекцию аллоксана [44].

Недостатком таких моделей является плохая управляемость степенью ишемии и большие затраты времени. В этом случае может использоваться комбинация данных моделей с вмешательством на коронарных артериях. Так, в работе A. Samidurai и соавт. на кроличьей модели с индуцированным аллоксаном сахарным диабетом 1-го типа создано ишемическое и реперфузионное повреждение с помощью заранее имплантированного поверх коронарной артерии окклюдера [56]. Поэтапность вмешательств и отсутствие травмы грудной клетки в момент создания ишемии позволили имитировать клинический сценарий

повреждения миокарда, но вместе с тем избежать воздействия факторов анестезии и торакотомии в момент создания ишемии и реперфузии.

В большом количестве моделей, начиная от кардиомиоцитов в культуре, изолированных перфузируемых сердец и до животных моделей на грызунах и крупных животных возможно изучение кардиопротекции – вмешательства, которое в условиях ишемии / реперфузии увеличивает размер выжившего миокарда и уменьшает размер ИМ сверх того, что достигается только реперфузией [57]. Определенную сложность данным моделям придают требования к тяжести ишемии. Она должна быть достаточно сильной, чтобы вызвать ИМ необходимого размера, но в то же время не должна вызывать массивную гибель кардиомиоцитов для возможности изучения кардиопротекции. С необходимостью изучения выживших клеток в моделях кардиопротекции связана обязательная реперфузия, так как кардиопротективные вмешательства только задерживают, а не предотвращают гибель кардиомиоцитов [56].

С развитием компьютерных технологий появилась возможность создания наиболее приближенных к реальным условиям математических моделей *in silico*, в которых физиологические или фармакологические системы разрабатываются и тестируются на компьютере. Эти модели отражают работу сердечно-сосудистой системы в различных масштабах, от генетических мутаций до насосной функции сердца и системной динамики кровотока [58, 59]. Построение математической модели в рамках метода *in silico* тесно взаимодействует с методиками *in vitro*, *ex vivo* и *in vivo*. К удобствам модели *in silico* относят возможность хорошего контроля условий эксперимента и отсутствие необходимости в лабораторных животных. Например, О.Ф. Воропаевой и соавт. проведено численное моделирование динамики гибели кардиомиоцитов во время острой фазы ИМ, которое показало соответствие с известными лабораторными данными [60].

Заключение

Разработка экспериментальных моделей для изучения ИБС необходима для понимания биологических механизмов совершенствования терапевтических подходов к восстановлению функции кардиомиоцитов после повреждения. Развитие биотехнологий и широкое внедрение инноваций привело к появлению новых моделей *in silico* и *in vitro*, таких как «сердце-на-чипе», расширило спектр применяемых методик на классических моделях *in vivo* и *ex vivo*. Однако идеальной экспериментальной модели не существует, а ее разработка с учетом максимальной имитации процессов, сопровождающих ишемию миокарда в целостном организме, является актуальной научной задачей. Разнообразие подходов к моделированию ишемических событий придает экспериментальным методикам большой потенциал для дальнейшего изучения патофизиологических процессов в ишемизированном миокарде и путей его регенерации.

Литература / References

1. Федеральная служба государственной статистики. Число умерших по основным классам причин смерти. URL: <https://rosstat.gov.ru/folder/12781> (15.04.2023).
Federal State Statistics Service. The number of deaths by the main classes of causes of death. (In Russ.). URL: <https://rosstat.gov.ru/folder/12781> (15.04.2023).
2. Федеральная служба государственной статистики. Заболеваемость населения по основным классам болезней. URL: <https://rosstat.gov.ru/folder/13721> (15.04.2023).
Federal State Statistics Service. Morbidity of the population by the main classes of diseases. (In Russ.). URL: <https://rosstat.gov.ru/folder/13721> (15.04.2023).
3. Buja L.M. Pathobiology of myocardial ischemia and reperfusion injury: models, modes, molecular mechanisms, modulation, and clinical applications. *Journal of Molecular Medicine*. 2019;97(1):1–14.

- ical applications. *Cardiol. Rev.* 2023;31(5):252–264. DOI: 10.1097/CRD.0000000000000440.
4. Ford T.J., Corcoran D., Berry C. Stable coronary syndromes: pathophysiology, diagnostic advances and therapeutic need. *Heart.* 2018;104(4):284–292. DOI: 10.1136/heartjnl-2017-311446.
 5. Lindsey M.L., Bolli R., Canty J.M. Jr., Du X.J., Frangogiannis N.G., Frantz S. et al. Guidelines for experimental models of myocardial ischemia and infarction. *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* 2018;314(4):H812–H838. DOI: 10.1152/ajpheart.00335.2017.
 6. 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.
 7. Van der Velden J., Asselbergs F.W., Bakkers J., Batkai S., Bertrand L., Bezzina C.R. et al. Animal models and animal-free innovations for cardiovascular research: current status and routes to be explored. Consensus document of the ESC Working Group on Myocardial Function and the ESC Working Group on Cellular Biology of the Heart. *Cardiovasc. Res.* 2022;118(15):3016–3051. DOI: 10.1093/cvr/cvab370.
 8. Pitoulis F.G., Watson S.A., Perbellini F., Terracciano C.M. Myocardial slices come to age: an intermediate complexity in vitro cardiac model for translational research. *Cardiovasc. Res.* 2020;116(7):1275–1287. DOI: 10.1093/cvr/cvz341.
 9. Shan X., Lv Z.Y., Yin M.J., Chen J., Wang J., Wu Q.N. The protective effect of cyanidin-3-glucoside on myocardial ischemia-reperfusion injury through ferroptosis. *Oxid. Med. Cell. Longev.* 2021;2021:8880141. DOI: 10.1155/2021/8880141.
 10. Chen T., Vunjak-Novakovic G. In vitro models of ischemia-reperfusion injury. *Regen. Eng. Transl. Med.* 2018;4(3):142–153. DOI: 10.1007/s40883-018-0056-0.
 11. Madonna R., Van Laake L.W., Botker H.E., Davidson S.M., De Caterina R., Engel F.B. et al. ESC Working Group on Cellular Biology of the Heart: position paper for Cardiovascular Research: tissue engineering strategies combined with cell therapies for cardiac repair in ischaemic heart disease and heart failure. *Cardiovasc. Res.* 2019;115(3):488–500. DOI: 10.1093/cvr/cvz010.
 12. Афоничева П.К., Буляница А.Л., Евстратов А.А. «Орган-на-чипе» – материалы и методы изготовления (обзор). *Научное приборостроение.* 2019;29(4):3–18.
 13. Afonicheva P.K., Bulyanitsa A.L., Evstrapov A.A. “Organ-on-a-chip” – materials and methods of creation (review). *Nauchnoe priborostroenie.* 2019;29(4):3–18. (In Russ.). DOI: 10.18358/np-29-4-i318.
 14. Халимова А.А., Коваленко А.В., Парамонов Г.В. «Органы-на-чипе»: оценка перспектив использования в фармацевтической отрасли. *Медико-фармацевтический журнал «Пульс».* 2022;24(5):81–87.
 15. Khalimova A.A., Kovalenko A.V., Paramonov G.V. “Organs-on-a-chip”: evaluation of application perspectives in the pharmaceutical industry. *Medical & pharmaceutical journal «Pulse».* 2022;24(5):81–87. (In Russ.). DOI: 10.26787/hydh-2686-6838-2022-24-5-81-87.
 16. Das S.L., Sutherland B.P., Lejeune E., Eyckmans J., Chen C.S. Mechanical response of cardiac microtissues to acute localized injury. *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* 2022;323(4):H738–H748. DOI: 10.1152/ajpheart.00305.2022.
 17. Budhathoki S., Graham C., Sethu P., Kannappan R. Engineered aging cardiac tissue chip model for studying cardiovascular disease. *Cells Tissues Organs.* 2022;211(3):348–359. DOI: 10.1159/000516954.
 18. Торопова Я.Г., Осаяев Н.Ю., Мухамадиев Р.А. Перfusion изолированного сердца методами Лангендорфа и Нилли: особенности техники и применение в современных исследованиях. *Трансляционная медицина.* 2014;4:34–39.
 19. Торопова Я.Г., Осаяев Н.Ю., Мухамадиев Р.А. Perfusion of the isolated heart by Langendorff and Neely methods: particular techniques and applications in recent scientific research. *Translational Medicine.* 2014;(4):34–39. (In Russ.). DOI: 10.18705/2311-4495-2014-0-4-34-39.
 20. Мадонов П.Г. Изучение влияния иммобилизованных субтилизинов на коронарный кровоток в эксперименте на изолированном сердце крысы. *Journal of Siberian Medical Sciences.* 2021;3:56–65.
 21. Minasian S.M., Galagudza M.M., Sonin D.L., Bobrova E.A., Zverev D.A., Korolev D.V. et al. The technique of isolated rat heart perfusion. *Regional hemodynamics and microcirculation.* 2009;8(4):54–59. (In Russ.). DOI: 10.31549/2542-1174-2021-3-56-65.
 22. Минасян С.М., Галагудза М.М., Сонин Д.Л., Боброва Е.А., Зверев Д.А., Королев Д.В. и др. Методика перфузии изолированного сердца крысы. *Регионарное кровообращение и микроциркуляция.* 2009;8(4):54–59.
 23. Minasian S.M., Galagudza M.M., Sonin D.L., Bobrova E.A., Zverev D.A., Korolev D.V. et al. The technique of isolated rat heart perfusion. *Regional hemodynamics and microcirculation.* 2009;8(4):54–59. (In Russ.). DOI: 10.31549/2542-1174-2021-3-56-65.
 24. Купцова А.М., Бугров Р.К., Зиятдинова Н.И., Зефиров Т.Л. Изолированное по Лангендорфу сердце крыс после острого экспериментального инфаркта миокарда. *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины.* 2022;173(6):703–706.
 25. Купцова А.М., Бугров Р.К., Зиятдинова Н.И., Зефиров Т.Л. Langendorff-isolated rat heart after acute experimental myocardial infarction. *Bulletin of Experimental Biology and Medicine.* 2022;173(6):703–706. (In Russ.). DOI: 10.47056/0365-9615-2022-173-6-703-706.
 26. Сенокосова Е.А., Крутицкий С.С., Груздева О.В., Антонова Л.В., Скулачев М.В., Григорьев Е.В. Исследование антиоксидантного эффекта митохондриально-направленного антиоксиданта SkQ1 на модели изолированного сердца крысы. *Общая реаниматология.* 2022;18(4):36–44.
 27. Senokosova E.A., Krutitsky S.S., Gruzdev O.V., Antonova L.V., Skulachev M.V., Grigoriev E.V. The antioxidant effect of mitochondrially targeted antioxidant SkQ1 on the isolated rat heart model. *General Reanimatology.* 2022;18(4):36–44. (In Russ.). DOI: 10.15360/1813-9779-2022-4-36-44.
 28. Schechter M.A., Southerland K.W., Feger B.J., Linder D.Jr., Ali A.A., Njoroge L. et al. An isolated working heart system for large animal models. *J. Vis. Exp.* 2014;(88):51671. DOI: 10.3791/51671.
 29. Ronzhina M., Stracina T., Lacinova L., Ondacova K., Pavlovicova M., Marsanova L. et al. Di-4-ANEPPS Modulates Electrical Activity and Progress of Myocardial Ischemia in Rabbit Isolated Heart. *Front. Physiol.* 2021;12:667065. DOI: 10.3389/fphys.2021.667065.
 30. Wang Z., Yao M., Jiang L., Wang L., Yang Y., Wang Q. et al. Dexmedetomidine attenuates myocardial ischemia/reperfusion-induced ferroptosis via AMPK/GSK-3β/Nrf2 axis. *Biomed. Pharmacother.* 2022;113572. DOI: 10.1016/j.biopha.2022.113572.
 31. Rahman A., Li Y., Chan T.K., Zhao H., Xiang Y., Chang X. et al. Large animal models of cardiac ischemia-reperfusion injury: Where are we now? *Zool. Res.* 2023;44(3):591–603. DOI: 10.24272/j.issn.2095-8137.2022.487.
 32. Banstola A., Reynolds J.N.J. The sheep as a large animal model for the investigation and treatment of human disorders. *Biology (Basel).* 2022;11(9):1251. DOI: 10.3390/biology11091251.
 33. Isorni M.A., Casanova A., Piquet J., Bellamy V., Pignon C., Puymirat E. et al. Comparative analysis of methods to induce myocardial infarction in a closed-chest rabbit model. *Biomed. Res. Int.* 2015;2015:893051. DOI: 10.1155/2015/893051.
 34. Özkaraynak B., Şahin I., Özenc E., Subaşı C., Oran D.S., Totoz T. et al. Mesenchymal stem cells derived from epicardial adipose tissue reverse cardiac remodeling in a rabbit model of myocardial infarction. *Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci.* 2021;25(12):4372–4384. DOI: 10.26355/eurrev_202106_26147.
 35. Contessotto P., Spelat R., Ferro F., Vysockas V., Krivickiené A., Jin C. et al. Reproducing extracellular matrix adverse remodelling of non-ST myocardial infarction in a large animal model. *Nat. Commun.* 2023;14(1):995. DOI: 10.1038/s41467-023-36350-1.
 36. Morrissey P.J., Murphy K.R., Daley J.M., Schofield L., Turan N.N., Arunachalam K. et al. A novel method of standardized myocardial infarction in aged rabbits. *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* 2017;312(5):H959–H967. DOI: 10.1152/ajpheart.00582.2016.
 37. Гущин Я.А. Сравнительная анатомия сердца человека и экспериментальных животных. *Лабораторные животные для научных исследований.* 2021;1:56–67.
 38. Gushchin Y.A. Comparative anatomy of the experimental animals and human heart. *Laboratory Animals for Science.* 2021;(1):56–67. (In Russ.). DOI: 10.29296/2618723X-2021-01-06.
 39. Lindsey M.L., Brunt K.R., Kirk J.A., Kleinbongard P., Calvert J.W., de Castro Brás L.E. et al. Guidelines for in vivo mouse models of myocardial infarction. *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* 2021;321(6):H1056–H1073. DOI: 10.1152/ajpheart.00459.2021.
 40. Sun Q., Wang K.K., Pan M., Zhou J.P., Qiu X.T., Wang Z.Y. et al. A minimally invasive approach to induce myocardial infarction in mice without thoracotomy. *J. Cell. Mol. Med.* 2018;22(11):5208–5219. DOI: 10.1111/jcmm.13708.

35. Colbert C.M., Shao J., Hollowed J.J., Currier J.W., Ajijola O.A., Fishbein G.A. et al. 3D-printed coronary implants are effective for percutaneous creation of swine models with focal coronary stenosis. *J. Cardiovasc. Transl. Res.* 2020;13(6):1033–1043. DOI: 10.1007/s12265-020-10018-3.
36. Kleinbongard P., Heusch G. A fresh look at coronary microembolization. *Nat. Rev. Cardiol.* 2022;19(4):265–280. DOI: 10.1038/s41569-021-00632-2.
37. Bikou O., Tharakan S., Yamada K.P., Kariya T., Gordon A., Miyashita S. et al. A novel large animal model of thrombogenic coronary microembolization. *Front. Cardiovasc. Med.* 2019;6:157. DOI: 10.3389/fcvm.2019.00157.
38. Wang W., Ye S., Zhang L., Jiang Q., Chen J., Chen X. et al. Granulocyte colony-stimulating factor attenuates myocardial remodeling and ventricular arrhythmia susceptibility via the JAK2-STAT3 pathway in a rabbit model of coronary microembolization. *BMC Cardiovasc. Disord.* 2020;20(1):85. DOI: 10.1186/s12872-020-01385-5.
39. Абзалилов Т.А., Нурланова С.Н., Баширов И.И., Крылова И.Д., Корунас В.И., Мочалов К.С. и др. Экспериментальное обоснование основных методов реперфузии миокарда с позиций современных представлений о развитии и течении острого коронарного синдрома. *Медицинский вестник Башкортостана.* 2021;16(6):65–70.
- Abzalilov T.A., Nurlanova S.N., Bashirov I.I., Krylova I.D., Korunas V.I., Mochalov K.S. et al. Experimental substantiation of the basic methods of myocardial reperfusion from the position of modern concepts of the development and course of acute coronary syndrome. *Bashkortostan Medical Journal.* 2021;16(6):65–70. (In Russ.).
40. Yin X., Yin X., Pan X., Zhang J., Fan X., Li J. et al. Post-myocardial infarction fibrosis: Pathophysiology, examination, and intervention. *Front. Pharmacol.* 2023;14:1070973. DOI: 10.3389/fphar.2023.
41. Feng Y., Hemmeryckx B., Frederix L., Lox M., Wu J., Heggermont W. et al. Monitoring reperfused myocardial infarction with delayed left ventricular systolic dysfunction in rabbits by longitudinal imaging. *Quant. Imaging Med. Surg.* 2018;8(8):754–769. DOI: 10.21037/qims.2018.09.05.
42. Spannbauer A., Mester-Tonczar J., Traxler D., Kastner N., Zlabinger K., Hašimbegović E. et al. Large animal models of cell-free cardiac regeneration. *Biomolecules.* 2020;10(10):1392. DOI: 10.3390/biom10101392.
43. Robles J.C., Heaps C.L. Adaptations of the endothelin system after exercise training in a porcine model of ischemic heart disease. *Microcirculation.* 2015;22(1):68–78. DOI: 10.1111/micc.12174.
44. Sorop O., van de Wouw J., Chandler S., Ohanyan V., Tune J.D., Chilian W.M. et al. Experimental animal models of coronary microvascular dysfunction. *Cardiovasc. Res.* 2020;116(4):756–770. DOI: 10.1093/cvr/cvaa002.
45. Kloner R.A. Stunned and hibernating myocardium: Where are we nearly 4 decades later? *J. Am. Heart Assoc.* 2020;9(3):e015502. DOI: 10.1161/JAHA.119.015502.
46. Галагудза М.М., Соин Д.Л., Александров И.В. Гибернация миокарда: молекулярные механизмы, клиническая значимость и методы диагностики. *Регионарное кровообращение и микроциркуляция.* 2019;18(3):9–15.
- Galagudza M.M., Sonin D.L., Aleksandrov I.V. Myocardial hibernation: molecular mechanisms, clinical significance and diagnostic methods. *Regional blood circulation and microcirculation.* 2019;18(3):9–15. (In Russ.). DOI: 10.24884/1682-6655-2019-18-3-9-15.
47. Wang X., Shen X., Weil B.R., Young R.F., Carty J.M., Qu J. Quantitative proteomic and phosphoproteomic profiling of ischemic myocardial stunning in swine. *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* 2020;318(5):H1256–H1271. DOI: 10.1152/ajpheart.00713.2019.
48. Weil B.R., Suzuki G., Carty J.M.Jr. Transmural variation in microvascular remodeling following percutaneous revascularization of a chronic coronary stenosis in swine. *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* 2020;318(3):H696–H705. DOI: 10.1152/ajpheart.00502.2019.
49. Duerr G.D., Dewald D., Schmitz E.J., Verfuerth L., Keppel K., Peigney C. et al. Metallothioneins 1 and 2 modulate inflammation and support remodeling in ischemic cardiomyopathy in mice. *Mediators Inflamm.* 2016;2016:7174127. DOI: 10.1155/2016/7174127.
50. Ashokprabhu N.D., Quesada O., Alvarez Y.R., Henry T.D. INOCA/ANOCA: Mechanisms and novel treatments. *Am. Heart. J. Plus.* 2023;30:100302. DOI: 10.1016/j.ahjo.2023.100302.
51. Van de Wouw J., Sorop O., van Drie R.W.A., van Duin R.W.B., Nguyen I.T.N., Joles J.A. et al. Perturbations in myocardial perfusion and oxygen balance in swine with multiple risk factors: a novel model of ischemia and no obstructive coronary artery disease. *Basic Res. Cardiol.* 2020;115(2):21. DOI: 10.1007/s00395-020-0778-2.
52. Триветова Е.Л. Коронарная микрососудистая дисфункция: эпидемиология, клиника, диагностика и лечение. *Рациональная фармакотерапия в кардиологии.* 2023;19(2):186–196.
- Trivetova E.L. Coronary microvascular dysfunction: epidemiology, clinical presentation, diagnosis and treatment. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology.* 2023;19(2):186–196. (In Russ.). DOI: 10.20996/1819-6446-2023-04-02.
53. Schmidt A., Balitzki J., Grmaca L., Vogel J., Boehme P., Boden K. et al. "Digital biomarkers" in preclinical heart failure models – a further step towards improved translational research. *Heart Fail. Rev.* 2023;28(1):249–260. DOI: 10.1007/s10741-022-10264-4.
54. Sadreddin H., Gaebel R., Skorska A., Lux C.A., Sasse S., Ahmad B. et al. CD271+ human mesenchymal stem cells show antiarrhythmic effects in a novel murine infarction model. *Cells.* 2019;8(12):1474. DOI: 10.3390/cells8121474.
55. Lee Y.T., Lin H.Y., Chan Y.W.F., Li K.H.C., To O.T.L., Yan B.P. et al. Mouse models of atherosclerosis: a historical perspective and recent advances. *Lipids Health Dis.* 2017;16(1):12. DOI: 10.1186/s12944-016-0402-5.
56. Samidurai A., Ockalil R., Cain C., Roh S.K., Filippone S.M., Kraskauskas D. et al. Preclinical model of type 1 diabetes and myocardial ischemia/reperfusion injury in conscious rabbits—demonstration of cardioprotection with rapamycin. *STAR Protoc.* 2021;2(3):100772. DOI: 10.1016/j.xpro.2021.100772.
57. Bøtker H.E., Hausenloy D., Andreadou I., Antonucci S., Boengler K., Davidson S.M. et al. Practical guidelines for rigor and reproducibility in preclinical and clinical studies on cardioprotection. *Basic Res. Cardiol.* 2018;113(5):39. DOI: 10.1007/s00395-018-0696-8.
58. Ferrero J.M., Gonzalez-Ascaso A., Matas J.F.R. The mechanisms of potassium loss in acute myocardial ischemia: New insights from computational simulations. *Front. Physiol.* 2023;14:1074160. DOI: 10.3389/fphys.2023.1074160.
59. Musuamba F.T., Skottheim Rusten I., Lesage R., Russo G., Bursi R., Emil L. et al. Scientific and regulatory evaluation of mechanistic in silico drug and disease models in drug development: Building model credibility. *CPT Pharmacometrics Syst. Pharmacol.* 2021;10(8):804–825. DOI: 10.1002/psp.4.12669.
60. Воропаева О.Ф., Цгоеv Ч.А., Шокин Ю.И. Численное моделирование воспалительной фазы инфаркта миокарда. *Прикладная механика и техническая физика.* 2021;62(3):105–117. DOI: 10.15372/PMTF20210310.
- Voropaeva O.F., Tsgoev C.A., Shokin Y.I. Numerical simulation of the inflammatory phase of myocardial infarction. *Journal of Applied Mechanics and Technical Physics.* 2021;62(3):441–450. (In Russ.). DOI: 10.1134/S002189442103010X.

Информация о вкладе авторов

Слатова Л.Н. – сбор и анализ данных, написание статьи, утверждение окончательного варианта статьи.

Федорина Т.А. – концепция статьи, анализ и интерпретация данных, утверждение окончательного варианта статьи.

Шатунова Е.П. – сбор и анализ данных, исправление статьи, утверждение окончательного варианта статьи.

Сведения об авторах

Слатова Людмила Николаевна, канд. мед. наук, доцент кафедры общей и клинической патологии: патологической анатомии, патологической физиологии, СамГМУ, Самара, <https://orcid.org/0000-0001-8334-2134>.
E-mail: l.n.slatova@samsmu.ru.

Information on author contributions

Slatova L.N. – data collection and analysis, writing the text of the manuscript, approval of the final version of the article.

Fedorina T.A. – conceptualization, data analysis and interpretation, approval of the final version of the manuscript.

Shatunova E.P. – data collection and analysis, manuscript editing, approval of the final version of the manuscript.

Information about the authors

Liudmila N. Slatova, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, Department of General and Clinical Pathology: Pathological Anatomy, Pathological Physiology, SamSMU, Samara, <https://orcid.org/0000-0001-8334-2134>.
E-mail: l.n.slatova@samsmu.ru.

Федорина Татьяна Александровна, д-р мед. наук, профессор, профессор кафедры общей и клинической патологии: патологической анатомии, патологической физиологии, СамГМУ, Самара, <https://orcid.org/0000-0003-2313-2893>.

E-mail: t.a.fedorina@samsmu.ru.

Шатунова Елена Петровна, д-р мед. наук, профессор, заведующий кафедрой акушерства и гинекологии с курсом эндоскопической хирургии и симуляционно-тренингового обучения, Медицинский университет «Реавиз»; профессор, кафедра общей и клинической патологии: патологической анатомии, патологической физиологии, СамГМУ, Самара, <https://orcid.org/0000-0001-7381-2243>.

E-mail: e.p.shatunova@samsmu.ru.

 **Слатова Людмила Николаевна**, e-mail: l.n.slatova@samsmu.ru.

Tatyana A. Fedorina, Dr. Sci. (Med.), Professor, Department of General and Clinical Pathology: Pathological Anatomy, Pathological Physiology, SamSMU, Samara, <https://orcid.org/0000-0003-2313-2893>.

E-mail: t.a.fedorina@samsmu.ru.

Elena P. Shatunova, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Obstetrics and Gynecology with a Course of Endoscopic Surgery and Simulation Training, Medical University "Reaviz"; Professor of the Department of General and Clinical Pathology: Pathological Anatomy, Pathological Physiology, SamSMU, Samara, <https://orcid.org/0000-0001-7381-2243>.

E-mail: e.p.shatunova@samsmu.ru.

 **Liudmila N. Slatova**, e-mail: l.n.slatova@samsmu.ru.

Received August 29, 2023

Поступила 29.08.2023

<https://doi.org/10.29001/2073-8552-2024-39-1-28-37>

УДК 616.9-022.376-02:615.33.015.8

Внутрибольничные инфекции: взгляд на проблему в условиях глобальной угрозы антибиотикорезистентности (обзор)

Д.Ю. Перфильева¹, А.Г. Мирошниченко², Е.С. Куликов¹, В.А. Бойков¹,
С.В. Нестерович¹, В.Ю. Перфильев¹

¹ Сибирский государственный медицинский университет (СибГМУ) Министерства здравоохранения Российской Федерации, 634050, Российской Федерации, Томск, Московский тракт, 2

² Южно-Уральский государственный медицинский университет (ЮУГМУ) Министерства здравоохранения Российской Федерации, 454092, Российской Федерации, Челябинск, ул. Воровского, 64

Аннотация

Антибиотикорезистентность представляет серьезную угрозу для общественного здравоохранения. С антибиотикорезистентностью неразрывно связана проблема внутрибольничных инфекций (ВБИ). ВБИ в большинстве случаев обусловлены формированием и распространением госпитальных штаммов, обладающих резистентностью к антибактериальным препаратам (АБП). ВБИ, вызванные полирезистентными микроорганизмами, увеличивают расходы на здравоохранение, повышают длительность госпитализации и определяют крайне неблагоприятный исход для пациента. В статье систематизированы данные о распространенности ВБИ, рассмотрена проблема антибиотикорезистентности ведущих внутрибольничных патогенов. Проанализированы подходы к мониторингу и управлению антибиотикорезистентностью, эпидемиологическому наблюдению за ВБИ. Рассмотрена перспективная область исследования в общественном здравоохранении – ВБИ, связанные с предшествующей госпитализацией.

Ключевые слова:	антибиотикорезистентность, внутрибольничные инфекции, микробиологический мониторинг, управление антибиотикорезистентностью.
Конфликт интересов:	авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
Финансирование:	работа выполнена без задействования грантов и финансовой поддержки от общественных, некоммерческих и коммерческих организаций.
Для цитирования:	Перфильева Д.Ю., Мирошниченко А.Г., Куликов Е.С., Бойков В.А., Нестерович С.В., Перфильев В.Ю. Внутрибольничные инфекции: взгляд на проблему в условиях глобальной угрозы антибиотикорезистентности (обзор). Сибирский журнал клинической и экспериментальной медицины. 2024;39(1):28–37. https://doi.org/10.29001/2073-8552-2024-39-1-28-37 .

Nosocomial infections: a look at the problem in the context of the global threat of antibiotic resistance (review)

Daria Yu. Perfileva¹, Alexander G. Miroshnichenko², Evgeny S. Kulikov¹,
Vadim A. Boykov¹, Sofia V. Nesterovich¹, Vyacheslav Yu. Perfilev¹

¹ Siberian State Medical University,
2, Moskovskiy tract str., Tomsk, 634050, Russian Federation

² South Ural State Medical University,
64, Vorovskogo str., Chelyabinsk, 454092, Russian Federation

Abstract

Antibiotic resistance poses a serious threat to public health. The problem of nosocomial infections is inextricably linked with antibiotic resistance. Nosocomial infections in most cases are caused by the formation and spread of hospital strains that

✉ Перфильева Дарья Юрьевна, e-mail: perfileva.dy@ssmu.ru.

are resistant to antibacterial drugs. Nosocomial infections caused by multidrug-resistant microorganisms increase healthcare costs, lengthen hospital stays, and lead to extremely poor patient outcomes. The article systematizes data on the prevalence of nosocomial infections and examines the problem of antibiotic resistance of leading nosocomial pathogens. Approaches to monitoring and management of antibiotic resistance and epidemiological surveillance of nosocomial infections are analyzed. A promising area of research in public health is considered – nosocomial infections associated with previous hospitalization.

Keywords:	antibiotic resistance, nosocomial infections, microbiological monitoring, antibiotic resistance management.
Conflict of interest:	the authors do not declare a conflict of interest.
Funding:	the work was performed without grant or financial support from public, non-profit and commercial organizations.
For citation:	Perfileva D.Yu., Miroshnichenko A.G., Kulikov E.S., Boykov V.A., Nesterovich S.V., Perfilev V.Yu. Nosocomial infections: a look at the problem in the context of the global threat of antibiotic resistance (review). <i>The Siberian Journal of Clinical and Experimental Medicine</i> . 2024;39(1):28–37 (In Russ.). https://doi.org/10.29001/2073-8552-2024-39-1-28-37 .

Введение

В конце 70-х гг. прошлого века академик Покровский убеждал организаторов здравоохранения в необходимости рассмотрения и изучения проблемы внутрибольничных инфекций (ВБИ), предполагая, что колоссальный прогресс в области здравоохранения, бурное развитие медицинской техники, широкое внедрение новейших технологий диагностики и лечения не только не решат, но и в какой-то степени обострят проблему инфицирования пациентов в медицинских организациях (МО) [1].

В современном понимании ВБИ представляют собой любые инфекционные заболевания, возникшие в МО (и не имевшиеся до обращения за медицинской помощью, в том числе в инкубационном периоде) и проявившиеся в условиях МО или вне МО в течение периода инкубации [2].

Непрерывный эпидемический процесс ВБИ обусловлен тем, что бактериальные патогены в МО могут быть приобретены через прямой или косвенный контакт между пациентами, медицинскими работниками, посетителями, через предметы окружающей среды МО. Интенсивное развитие и широкое применение высокотехнологичных методов оказания медицинской помощи расширяют пути и факторы передачи инфекции, обуславливая появление новых рисков, связанных с ВБИ. По оценкам Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), из 100 госпитализированных пациентов у 7 пациентов в развитых и у 10 пациентов в развивающихся странах будет идентифицирована хотя бы одна форма ВБИ [3]. Распространенность ВБИ в странах с высоким уровнем доходов варьирует от 3,5 до 12%, в странах с низким и средним уровнем доходов – от 5,7 до 19,1%. В европейских больницах неотложной медицинской помощи ежегодно регистрируется 3,8 млн случаев ВБИ, при этом распространенность достигает 6,5% [4]. В США ВБИ выявляются ежегодно у 1,7 млн пациентов, а число летальных случаев достигает 98 тыс. [5].

Распространенность ВБИ в Российской Федерации (РФ) изучена недостаточно, что зачастую обусловлено отсутствием регистрации реальных случаев инфекции в МО и, как следствие, предоставлением недостоверных статистических сведений [6]. По официальным данным, в РФ ВБИ ежегодно регистрируются у 26 тыс. пациентов ($\approx 0,8$ на 1 000 пациентов), прогнозируемая же частота составляет около 2,3 млн случаев в год [7]. По данным ис-

следования экспертовской рабочей группы по изучению нозокомиальных инфекций (ЭРГИНИ), распространенность ВБИ в многопрофильных стационарах страны составляет 7,61%, при этом летальность среди взрослых пациентов с ВБИ достигает 16,5%, что в 5,5 раза выше по сравнению с пациентами без инфекции (3,0%) [8].

ВБИ имеют ощутимые социально-экономические последствия не только для пациента, но и для страховых компаний, МО и государства в целом. Основные причины высокой стоимости лечения пациентов с ВБИ – назначение антибактериальных препаратов (АБП) и увеличение продолжительности пребывания в МО, особенно за счет реанимационных коек. Так, российское исследование ЭРГИНИ продемонстрировало увеличение длительности стационарного лечения пациентов с ВБИ в среднем на 8 дней (в 1,5 раза) у взрослых и на 10 дней (в 1,7 раза) у детей [8]. По данным экспертовых оценок, только в нашей стране социально-экономический ущерб, связанный с ВБИ, может достигать 300 млрд рублей [9]. Ученые из Китая в 2018 г. опубликовали данные многоцентрового исследования, которое показало увеличение продолжительности пребывания пациентов в связи с развитием ВБИ в среднем на 5 дней. Средние затраты на лечение пациентов с ВБИ были оценены в 1 733 евро, что существенно больше, чем у пациентов без инфекции (1 095 евро) [10].

В последние годы наблюдается тенденция к увеличению случаев ВБИ, вызванных микроорганизмами с множественной лекарственной устойчивостью (МЛУ). Лечение таких инфекций требует применения дорогостоящих схем антибактериальной терапии (АБТ). В ряде исследований продемонстрировано, что самые высокие расходы связаны с лечением пациентов с инфекцией, вызванной ванкомицинрезистентным *Enterococcus* (VRE), карбапенемрезистентными *Acinetobacter baumannii* (*A. baumannii*), *Klebsiella pneumoniae* (*K. pneumoniae*) и *Pseudomonas aeruginosa* (*P. aeruginosa*) [11].

Кроме того, ВБИ, вызванные микроорганизмами с МЛУ, характеризуются высокими показателями летальности. Так, согласно исследованию H. Zhang и соавт., внутрибольничная летальность пациентов с инфекциями, ассоциированными с карбапенем-резистентной *Klebsiella pneumoniae* (CR-KP), составила 28,9%, в то время как в группе карбапенем-чувствительной *Klebsiella pneumoniae* (CS-KP) – 14,1%. При этом многофакторный анализ

показал, что прием антибиотиков в течение последних 3 мес., в частности карбапенемов, и наличие назогастрального зонда были ведущими факторами риска инфекций, связанных с CR-KP [12].

X.J. Lee и соавт. провели многоцентровое исследование, установив трехкратное увеличение шансов внутрибольничной летальности у пациентов с ВБИ кровотока, ассоциированной с *Enterococcus faecium* (*E. faecium*), *K. pneumoniae* и *Escherichia coli* (*E. coli*) по сравнению с пациентами контрольной группы. Также отмечено, что риск смерти у пациентов с инфекцией мочевыводящих путей (ИМВП), вызванной *E. faecium*, возрастал в 1,4 раза, а у пациентов с инфекцией нижних дыхательных путей (ИНДП), ассоциированной с *P. aeruginosa*, – в 2,4 раза. В этом исследовании инфекции кровотока (ИК), ИМВП, вызванные *Staphylococcus aureus* (*S. aureus*), а также ИНДП, ассоциированные с *P. aeruginosa*, показали самую высокую стоимость госпитализации [13].

Несмотря на то, что прилагаются большие усилия в борьбе с ВБИ, эта область требует непрерывного изучения ввиду меняющихся условий пребывания пациентов в МО, появления новых медицинских технологий, увеличения числа пациентов с ослабленным иммунитетом, изменчивости самих внутрибольничных патогенов и разнообразия клинических проявлений ВБИ.

Характеристика основных клинических форм внутрибольничных инфекций

Внутрибольничная пневмония является одной из наиболее распространенных форм ВБИ, а также одной из ведущих причин смертности пациентов в отделении анестезиологии и реанимации (ОАР). Хотя внутрибольничная пневмония, не связанная с искусственной вентиляцией легких (ИВЛ), обычно считается менее тяжелой, пациенты, у которых развиваются осложнения после такой пневмонии, имеют показатели летальности, аналогичные таковым при вентилятор-ассоциированной пневмонии (ВАП) [14]. Более того, в недавнем эпидемиологическом исследовании, проведенном в США, летальность пациентов от внутрибольничной пневмонии, не связанной с ИВЛ, была выше по сравнению с пациентами с ВАП, что обусловлено широким использованием в клинической практике неинвазивных устройств для респираторной поддержки [15].

Инфекции области хирургического вмешательства (ИОХВ) являются второй по частоте встречаемости ВБИ. Распространенность ИОХВ в стационарах достигает 24,5%, при этом сообщается, что 2–3% пациентов погибают от ИОХВ [16]. Лапароскопическая хирургия значительно снижает частоту ИОХВ по сравнению с открытыми операциями. По данным А. Alkaaki и соавт., риск развития ИОХВ у пациентов, перенесших открытую операцию, в 6,5 раза выше, чем у пациентов, перенесших лапароскопическое вмешательство [17].

Необходимо отметить, что все хирургические пациенты подвержены риску развития ИОХВ, причем установлено, что частота ИОХВ значительно выше у пациентов мужского пола. Выделяют предоперационные, интраоперационные и послеоперационные факторы риска ИОХВ. К предоперационным факторам относят длительное пребывания больных в МО перед операцией, неадекватную антибиотикопрофилактику, неадекватную подготовку кожи к операционному вмешательству. Интраоперационные факторы включают вид операции, классификацию

раны, продолжительность и сложность хирургической процедуры, технику операции, а также технику обработки рук операционной бригады. Отмечается, что продолжительность операции повышает вероятность ИОХВ примерно на 6% за каждые 30 мин [18]. К основным послеоперационным факторам ИОХВ можно отнести количество и характер послеоперационных манипуляций, технику перевязок, соблюдение правил асептики и дезинфекцию медицинского оборудования.

Катетер-ассоциированные инфекции кровотока (КАИК) – группа инфекционных заболеваний, развивающихся у человека в результате использования сосудистого катетера для введения лекарственных средств, взятие проб крови или иных процедур при оказании медицинской помощи [19]. Однако в 10,8% случаев у пациентов отсутствуют показания к сохранению ранее установленного центрального венозного катетера (ЦВК), что указывает на необходимость тщательной оценки использования ЦВК и своевременного его удаления.

КАИК не являются самой распространенной формой инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи в МО, однако именно КАИК связаны с высокими показателями летальности и увеличением расходов на здравоохранение. Средняя дополнительная продолжительность пребывания пациентов с инфекцией кровотока, связанной с ЦВК, составляет 18–23 дня [20]. Среди пациентов, не находящихся в ОАР, 41,6% случаев КАИК связаны с периферическими венозными катетерами, 58,4% – с ЦВК [21]. Контаминация ЦВК возможна несколькими путями: экстракоронарным, интракоронарным, инфузионным и гематогенным. Причем нетуннельные ЦВК могут ассоциироваться с большим количеством КАИК, учитывая, что туннели создают эффективный барьер для миграции бактерий. Р. Mollee и соавт. продемонстрировали, что введение ЦВК на правой стороне ассоциировано с повышенным риском КАИК, предположив связь с преобладанием праворукости в популяции пациентов, что приводит к большей подвижности области стояния катетера и, как следствие, повышению риска его контаминации [22].

Инфекции мочевыводящих путей являются распространенной формой ВБИ, при этом 70–80% случаев составляют катетер-ассоциированные инфекции мочевыводящих путей (КАИМП). КАИМП – инфекция, возникающая у только что катетеризированного пациента или у пациента, у которого катетер установлен в течение последних 48 ч. Сообщается, что от 15 до 25% госпитализированных пациентов имеют постоянный мочевой катетер, установленный во время их пребывания в МО [23]. Средняя частота КАИМП достигает 13,8 на 1 000 катетер-дней, при этом в 31% случаев у пациентов отсутствуют медицинские показания для катетеризации мочевого пузыря [24].

Существенными факторами риска КАИМП являются продолжительность катетеризации мочевого пузыря, женский пол и несоблюдение техники ухода за катетером. Пациенты, страдающие сахарным диабетом, подвержены КАИМП в 8,9 раза больше ввиду глюкозурии, что обуславливает хорошую среду для роста патогенных микроорганизмов [25]. Сообщается о повышенном риске КАИМП у пациентов с язвенной болезнью желудка. На фоне приема блокаторов Н2-гистаминовых рецепторов у данных пациентов может возникать острая задержка мочи, что требует последующей катетеризации [26].

Выделяют экстラлюминарный и интраплюминарный пути инфицирования мочевого пузыря. Особые сложности возникают при колонизации катетера микроорганизмами, продуцирующими уреазу, например, *Proteus mirabilis* (*P. mirabilis*). *P. mirabilis* образует кристаллическую биопленку на поверхности катетера, вызывая его окклюзию и, как следствие, блокируя отток мочи, что повышает шансы КАИМП [27].

Распределение нозологических форм ВБИ в значительной степени отличается в различных МО и зависит, прежде всего, от типа стационара. Известно, что нулевой уровень ВБИ в стационаре недостижим, в связи с этим наиболее важным является вопрос, какой микроорганизм будет лежать в основе этиологии инфекции, и каков уровень его антибиотикорезистентности [28]. Понимание локальных характеристик резистентности внутрибольничных патогенов может предоставить важную информацию как для выбора терапии, так и для определения направлений профилактики ВБИ.

Современное представление о ведущих внутрибольничных патогенах

ВБИ, как правило, обусловлена формированием госпитального штамма, проявляющего резистентность к лекарственным, дезинфекционным и антисептическим средствам. В настоящий момент к микроорганизмам, вызывающим наибольшую клиническую настороженность, относятся возбудители группы «*ESCAPE*». Термин «*ESCAPE*» включает шесть патогенов, проявляющих лекарственную устойчивость: *E. faecium*, *S. aureus*, *K. pneumoniae*, *A. baumannii*, *P. aeruginosa* и *Enterobacter spp.* Интерес к данным микроорганизмам обусловлен их широким распространением в МО, а также наличием различных механизмов антибиотикорезистентности, что значительно затрудняет выбор АБТ [29].

Семейству *Enterobacterales* в РФ принадлежит основная роль в этиологической структуре ВБИ. По данным исследования «Марафон» доля изолятов *Enterobacterales* среди всех бактериальных возбудителей нозокомиальных инфекций достигает 48,2% [30]. Долгое время наиболее значимой проблемой у *Enterobacterales* была резистентность к бета-лактамным антибиотикам за счет продукции бета-лактамаз расширенного спектра (БЛРС), что привело к существенному снижению клинического значения и применения цефалоспоринов III–IV поколений. Следует отметить, что представители семейства *Enterobacterales*, продуцирующие БЛРС, часто проявляют ассоциированную резистентность к АБП других классов, например, фторхинолонам и аминогликозидам. В сложившейся ситуации препаратами выбора долгое время оставались карбапенемы, однако ситуация принципиально изменилась ввиду активной реализации механизма резистентности, связанного с продукцией карбапенемаз. Сообщается, что распространность резистентности к карбапенемам среди госпитальных штаммов семейства *Enterobacterales* достигает 83% [31]. Наличие сопутствующих заболеваний, предшествующее применение АБП и обращение за медицинской помощью являются основными факторами риска колонизации CRE. При этом любой предыдущий прием карбапенемов является значительным фактором риска развития инфекции, вызванной CRE, что, вероятно, связано с селективным влиянием на кишечную микробиоту.

Pseudomonas aeruginosa – грамотрицательная палочка, которая является одной из наиболее частых причин развития ВБИ у пациентов. Настороженность в отношении *P. aeruginosa* определяется ее способностью вызывать прямые повреждения тканей, а также проявлять выраженную генетическую пластичность. *P. aeruginosa* относится к числу патогенов с высоким эпидемическим потенциалом и способна в короткие сроки формировать госпитальные штаммы. В настоящий момент большое опасение вызывает резистентность *P. aeruginosa* к карбапенемам за счет приобретения новых карбапенемаз. Известна способность *P. aeruginosa* образовывать биопленку в легких инфицированных пациентов, которая служит диффузионным барьером, ограничивающим доступ антибиотиков к бактериальным клеткам. Предшествующее использование антибиотиков (карбапенемов и фторхинолонов) и пребывание в стационаре, в частности в ОАР, использование инвазивных устройств являются наиболее значимыми факторами риска инфицирования резистентной *P. aeruginosa* [32].

Acinetobacter baumannii стал одним из доминирующих внутрибольничных патогенов, связанных с высокой заболеваемостью и смертностью во всем мире. В РФ доля изолятов *A. baumannii* среди всех бактериальных возбудителей нозокомиальных инфекций составляет 16,7%. *A. baumannii* чаще всего вызывает внутрибольничную пневмонию, ИК и ИМВП [33]. Заболеваемость ВБИ, ассоциированными с *A. baumannii*, особенно высока в ОАР и составляет 4,4 случая на 1 000 человеко-дней [34]. *A. baumannii* может прикрепляться к поверхностям в больничной среде и легко выживать в течение длительного времени в крайне неблагоприятных условиях преимущественно за счет образования биопленки. Сообщается о выраженной способности госпитальной популяции *A. baumannii* формировать биологические пленки на ожоговых поверхностях у пациентов с травмой [35]. Известен эффект полимикробного существования, который создает синергию между различными бактериальными видами микроорганизмов во время формирования биопленки, что необходимо учитывать при выборе АБТ. Так, внутрибольничная микст-инфекция, ассоциированная с *Acinetobacter spp.* и *P. aeruginosa*, составляет 13% от всех бактериальных изолятов [36]. Основными факторами передачи *A. baumannii* являются медицинское оборудование и предметы ухода за пациентами. *A. baumannii* с МЛУ поражает пациентов, перенесших множество инвазивных процедур, таких как ИВЛ, оперативное вмешательство, использование назогастрального зонда, центральных венозных и мочевых катетеров. Горизонтальный перенос генов резистентности является основным фактором возникновения МЛУ у *A. baumannii*. В РФ устойчивость *A. baumannii* к имипенему достигает 88,4%, к меропенему – 85,5%. Подавляющее большинство изолятов *A. baumannii* устойчиво к ципрофлоксацину (98,1%), амикацину (91,8%) и гентамицину (82,7%). Наиболее высокой активностью *in vitro* по-прежнему обладают полимиксины (1,1% резистентных изолятов) [37].

Staphylococcus aureus – внутрибольничный патоген, чаще вызывающий инфекции кожи и мягких тканей, а также КАИК. Общая распространность пневмоний, вызванных *S. aureus*, не превышает 10% и в основном регистрируется у пациентов с онкологическими заболеваниями, выраженной иммунной супрессией, а также у пациентов, находящихся на непрерывной заместительной почечной

терапии [38]. *S. aureus* является комменсалом, который часто бессимптомно колонизирует кожу, кожные железы и слизистые оболочки. В исследовании F.P. Paling и соавт. у пациентов, колонизированных *S. aureus* во время поступления в ОАР, риск развития пневмонии, ассоциированной с *S. aureus*, был в 3,6 раза выше по сравнению с неколонизированными пациентами [39]. Также сообщается, что назальное носительство *S. aureus* является ключевым фактором риска развития ИОХВ у пациентов в послеоперационном периоде [40]. В последнее время наблюдается значительное снижение доли *S. aureus* в этиологии ВБИ в РФ. По результатам проведенного в 2018–2019 гг. многоцентрового исследования, в РФ доля *S. aureus* в структуре бактериальных возбудителей ВБИ составляет 7,7% – данный возбудитель занимает 5-е место после *K. pneumoniae*, *P. aeruginosa*, *A. baumannii* и *E. coli* [37].

В условиях растущей антибиотикорезистентности следует помнить о феномене «параллельного ущерба». Он заключается в селекции резистентности не только среди штаммов возбудителей, на которых была направлена АБТ, но и среди микроорганизмов, не являвшихся этиологически значимыми [41]. Прежде всего речь идет о микрофлоре кишечника. Антибиотики вызывают глубокие изменения микробиоты кишечника, включая помимо повышения устойчивости к антибиотикам уменьшение бактериального разнообразия и изменение численности ключевых полезных комменсалов. Применение цефалоспоринов сопровождается выраженным параллельным ущербом, связанным с риском колонизации или инфекции, вызванной бактериями семейства Enterobacteriales, продукирующими БЛРС. При использовании карбапенемов может возрастать риск колонизации или инфекции, вызванной *Stenotrophomonas maltophilia*. В исследовании W. Wangchinda и соавт. сообщается, что интенсивное использование колистина у госпитализированных пациентов приводит к побочному ущербу, связанному с повышенным риском колонизации резистентных к колистину *E. coli* и *K. pneumoniae* [42].

В сложившейся ситуации недооценка значимости проблемы антибиотикорезистентности организаторами здравоохранения и, как следствие, отсутствие плана мероприятий по ее сдерживанию приводят к серьезным последствиям и делают ситуацию с инфекциями в МО неуправляемой.

Мониторинг и управление антибиотикорезистентностью

В последние несколько лет прослеживается тенденция к увеличению назначения антибиотиков для лечения инфекций, вызванных микроорганизмами с МЛУ. Так, по данным Национального доклада применения антибиотиков в Испании, назначение АБП для лечения инфекций, вызванных полирезистентными штаммами, увеличилось с 14,6 DDD/100 больничных дней в 2018 г. до 16,8 DDD/100 больничных дней в 2019 г. и составило 21,8% от общего количества госпитализаций. Следует подчеркнуть, что показанием для проведения АБТ является инфекция, подтвержденная клиническими, лабораторными и инструментальными данными. Однако сообщается, что нерациональное и бесконтрольное применение АБП в МО достигает 25% [43]. В управлении антибиотикорезистентностью важным является повышение рациональности применения АБП, которое основано на сохранении

эффективности антибиотиков за счет ограничения их ненужного использования, оптимизации дозировок и продолжительности лечения.

Важная роль в рационализации назначения АБТ принадлежит быстрой и качественной бактериологической диагностике, позволяющей за короткий срок идентифицировать микроорганизм до вида и назначить таргетную терапию. Но такой метод идентификации патогенов доступен далеко не всем МО. Поэтому оценка факторов риска инфекции и данных локальной антибиотикорезистентности МО является важным инструментом для определения эмпирической АБТ. В РФ разработана стратификация пациентов по риску антибиотикорезистентности [41], позволяющая изначально сделать выбор в пользу препаратов, способных преодолеть возможные механизмы резистентности возбудителей. В исследовании G.T. Talbot и соавт. установлено, что стратификация пациентов позволяет не только рационально использовать АБП, но и существенно снизить частоту ВБИ [44]. Так, стратификация риска и протокол для профилактики ИОХВ у женщин, перенесших кесарево сечение, был внедрен в больнице на Среднем Западе. Пациенты были разделены на категории высокого и низкого риска ИОХВ. Группа низкого риска получала однократную профилактическую дозу АБП и стандартную давящую повязку. В группе высокого риска введение АБП начиналось до операции и продолжалось в течение первых 24 ч после операции. Кроме того, пациентам из группы высокого риска в течение одной недели накладывали абсорбирующую повязку. Согласно итогам исследования, частоту ИОХВ удалось снизить с 6,1 до 1,4%. В другом исследовании ограничение бесконтрольного применения карбапенемов для лечения ВБИ, ассоциированных с *A. baumannii*, позволило снизить распространенность ВБИ на 16,2%, а летальность среди пациентов – на 9% [45].

В РФ программа, направленная на оптимизацию применения АБП в МО, получила название «Стратегия контроля антимикробной терапии» (СКАТ). В нашей стране СКАТ реализуется с 2011 г. [41]. Важным условием СКАТ является комплекс организационных мероприятий, который включает в себя не только инфекционный контроль, но и наличие полноценно функционирующих в МО отдела клинической фармакологии, микробиологической лаборатории, отдела госпитальных эпидемиологов, а также разработку документов по рационализации использования антимикробных препаратов (АМП).

Существует несколько видов программ по контролю за использованием антибиотиков. Первый – проспективный аудит с интервенционной составляющей и «обратной связью». Эта программа помогает значительно уменьшить частоту ненадлежащего применения АМП. Второй «рестриктивный» вид программ связан с необходимостью одобрения назначения определенных АМП. Такой подход способствует быстрому и существенному снижению уровня потребления антибиотиков [46].

Ряд исследований демонстрируют, что деятельность команды СКАТ способна сократить потребление АБП, снизить летальность больных от инфекций и оптимизировать затраты на лечение. Так, в голландском исследовании команда СКАТ сэкономила более 60 000 евро за год в одном отделении [47]. В США средняя экономия средств после внедрения аналогичной программы по контролю за АБТ составила 732 доллара США на пациента, схожие тенденции наблюдались и в европейских странах,

при этом отмечается, что ключевым фактором экономии средств было сокращение продолжительности пребывания пациентов в МО [48].

Одним из главных компонентов СКАТ является протокол эмпирической антимикробной терапии (протокол). В протоколе, как правило, отражаются этапы принятия решения о назначении АБТ: стратификация риска наличия резистентных возбудителей и дифференцированные схемы эмпирической АБТ при различных инфекциях. Протокол в МО должен создаваться на основании данных о локальной антибиотикорезистентности в каждом отделении МО в ходе проведения микробиологического мониторинга [41].

Микробиологический мониторинг включает сбор, анализ и интерпретацию информации о циркулирующих патогенах. Микробиологический мониторинг в МО может проводиться в плановом порядке в рамках текущего наблюдения при отсутствии предпосылок неблагоприятной эпидемической ситуации. В таком случае обязательному микробиологическому исследованию подлежат пациенты с признаками инфекции, пациенты с высоким риском развития инфекции, а также пациенты, находящиеся в отделениях повышенного риска возникновения ВБИ. Микробиологический мониторинг по эпидемиологическим показаниям проводится в случае осложнения эпидемической ситуации по данным ретроспективного эпидемиологического анализа и результатам текущего микробиологического наблюдения. В данном случае исследованию подлежат пациенты и объекты внешней среды тех структурных подразделений, где были выявлены признаки эпидемического неблагополучия. Также целесообразно проведение микробиологического мониторинга медицинских технологий, позволяющего идентифицировать риски присоединения ВБИ в ходе различных медицинских вмешательств [49].

В настоящее время в клиническую практику активно внедряются системы мониторинга, позволяющие в режиме реального времени анализировать информацию о чувствительности микроорганизмов [50]. В РФ в рамках мониторинга антибиотикорезистентности реализованы проекты «РЕЗОРТ», «РЕВАНШ», «МАРАФОН», «Пегас», «START», «НОТА», «MARS», «STENT», «SPARS», «Дармис», «NPRS». В 2016 г. в РФ была разработана онлайн-платформа AMRmap, содержащая информацию о чувствительности микроорганизмов в различных субъектах РФ. К ключевым преимуществам AMRmap можно отнести развернутую систему анализа и представления данных, наличие каскадной связи в работе фильтров, настройки по сохранению и обмену результатами, широкий перечень видов микроорганизмов и АМП [51]. В 2019 г. в РФ появилась научная рабочая онлайн-среда AMRcloud, позволяющая загружать, анализировать данные локального микробиологического мониторинга МО и визуализировать результаты анализа [52]. В 2022 г. представлена онлайн-платформа AMRnote, направленная на создание, редактирование, обмен протоколами и алгоритмами АМТ.

Таким образом, проведение микробиологического мониторинга и изучение фенотипа резистентности штаммов микроорганизмов являются важнейшими элементами как для определения тактики эмпирической АБТ, так и для проведения эпидемиологического надзора, который позволяет своевременно и адекватно формировать комплекс мероприятий в целях создания безопасной эпидемиологической среды для пациентов.

Перспективная область исследования в общественном здравоохранении – инфекции, связанные с предшествующей госпитализацией

Повторная госпитализация привлекает внимание всех стран как потенциальный показатель качества медицинской помощи и оказывает значительное финансовое влияние на систему здравоохранения. Установлено, что перенос штаммов между МО потенциально способствует формированию у микроорганизмов резистентности, а также увеличивает шансы развития ВБИ на 9% [53].

ВБИ в настоящее время рассматриваются, как правило, с позиции одной МО. В данном случае инфекции идентифицируются у пациента в момент текущей госпитализации и не всегда учитываются на последующих этапах оказания медицинской помощи. Крайне важно осознавать, что ВБИ могут проявляться у пациентов после выписки из МО [54]. В таком случае пациент обращается в другую МО, которая также испытывает значительные трудности в выборе эмпирической АБТ и несет значительные экономические расходы [55]. Так, в исследовании, проведенном в крупной больнице Пакистана, наиболее частыми причинами повторной госпитализации пациентов в течение 30 дней после выписки были персистенция симптомов (43%) и ВБИ (29%) [56]. Сообщается, что в 76% случаях ИОХВ, связанные с ортопедической операцией, манифестируют после выписки из стационара [57].

Следует отметить, что колонизация внутрибольничными микроорганизмами в момент текущей госпитализации влияет на риск развития инфекции в будущем. Ученые из Китая изучили риски развития инфекции, ассоциированной с грамотрицательными бактериями с множественной лекарственной устойчивостью, среди пациентов, колонизированных грамотрицательными бактериями с множественной лекарственной устойчивостью в момент предшествующей госпитализации [58]. В исследование были включены 817 пациентов с наличием подтвержденной колонизацией грамотрицательными бактериями с множественной лекарственной устойчивостью (как минимум к трем разным классам АБП) и документальными данными о наблюдении после выписки. Во время текущей госпитализации у пациентов наиболее распространеными колонизирующими микроорганизмами были *E. coli* (37,6%), *A. baumannii* (25,6%), *P. aeruginosa* (17,6%) и *K. pneumoniae* (16,8%). После выписки 129 пациентов имели по крайней мере один эпизод последующей инфекции в течение 12-месячного периода наблюдения. Средняя продолжительность времени от выписки из МО до первого последующего эпизода инфекции составляла 74 дня. ИНДП были наиболее частой формой последующей инфекции (66,7%), далее следовали ИМВП (24,8%) и ИОХВ – 7,8%. После выписки в течение 12-месячного периода наблюдения было зарегистрировано 148 летальных случаев, 53 (35,8%) из них были связаны с инфекциями, ассоциированными с грамотрицательными бактериями с множественной лекарственной устойчивостью. Исследователи обращают внимание, что эти результаты важны для определения тактики эмпирической АБТ при лечении ранее госпитализированных пациентов.

M. Samarkos и соавт. установили, что основной причиной эмпирического назначения АБП резерва (карбапенемы, колистин, тигециклин и цефтазидим/авибактам) является недавняя предшествующая госпитализация [59]. Исследование проводилось в клинической больнице на

550 коек. В наблюдение были включены 189 пациентов, находящихся на лечении в соматических отделениях стационара. Согласно результатам исследования, в 72,7% случаев причиной назначения антибиотиков резерва была именно недавняя предшествующая госпитализация (125 пациентов из 172), также было установлено, что чаще пациентам назначался меропенем (74,4%). M.R. Elman и соавт. оценили частоту возникновения КАИМП у пациентов после выписки из МО. Больных, у которых не было ИМВП во время текущей госпитализации, наблюдали в течение 30 дней после выписки. Согласно результатам исследования, частота КАИМП составила 29,8 на 1 000 больных. Исследователи обращают внимание на то, что КАИМП могут проявляться у пациентов после выписки из МО, что требует расширения мероприятий по эпидемиологическому надзору и организации преемственности оказания медицинской помощи [60].

Заключение

Проблема ВБИ остается глобальным вызовом для системы здравоохранения во всем мире, прежде всего, в результате быстрого формирования и распространения госпитальных штаммов, обладающих МЛУ. Лечение

ВБИ, ассоциированных со штаммами с МЛУ, требует применения дорогостоящих схем АБТ. Сегодня все больше внимания уделяется миграции нозокомиальных штаммов между разными МО из-за повторных госпитализаций пациентов с манифестиацией симптомов ВБИ после выписки из МО. При этом срок развития некоторых форм таких инфекций, позволяющий заподозрить нозокомиальный характер возбудителя, требует дополнительного уточнения. Существующие национальные программы сдерживания антибиотикорезистентности, а также локальные мероприятия по инфекционному контролю, направленные на замедление темпа формирования и распространения мультирезистентных штаммов, требуют непрерывного совершенствования, в том числе в части контроля за инфекциями, связанными с предшествующей госпитализацией. Необходимы дополнительные, хорошо спланированные исследования для изучения частоты инфекций, связанных с предшествующей госпитализацией, вклада возбудителей таких инфекций в формирование глобальной антибиотикорезистентности и разработки системных решений с целью оптимизации затрат и организации преемственности между отдельными МО, регионами и государствами.

Литература / References

1. Тутельян А.В., Акимкин В.Г., Марын Г.Г. От внутрибольничных инфекций до инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи: научное развитие проблемы. *Эпидемиология и инфекционные болезни. Актуальные вопросы*. 2019;9(1):14–22.
Tutelyan A.V., Akimkin V.G., Marin G.G. From hospital-acquired infections to healthcare-associated infections: scientific development of the problem. *Epidemiology and infectious diseases. Current items*. 2019;1:14–22. (In Russ.). DOI: 10.18565/epidem.2019.9.1.14-22.
2. Санитарные правила и нормы 3.3686-21 «Санитарно-эпидемиологические требования по профилактике инфекционных болезней». «Sanitarno-epidemiologicheskie trebovaniya po profilaktike infektsionnykh boleznei». (In Russ.). URL: http://vnipchi.rospotrebnadzor.ru/s/203/files/ND/safety/95493_64.pdf. (28.12.2023).
3. Haque M., Sartelli M., McKim M., Bakar M.A. Health care-associated infections—an overview. *Infect. Drug Resist.* 2018;11:2321–2333. DOI: 10.2147/IDR.S177247.
4. Kärki T., Plachouras D., Cassini A., Suetens C. Burden of healthcare-associated infections in European acute care hospitals. *Wien. Med. Wochenschr.* 2019;169(Suppl. 1):3–5. DOI: 10.1007/s10354-018-0679-2.
5. Liu J.Y., Dicker J.K. Nosocomial infections: a history of hospital-acquired infections. *Gastrointest. Endosc. Clin. N. Am.* 2020;30(4):637–652. DOI: 10.1016/j.giec.2020.06.001.
6. Акимкин В.Г., Тутельян А.В., Орлова О.А., Голубкова А.А., Квасова О.А., Сычева Н.В. Инфекции, связанные с оказанием медицинской помощи (ИСМП): Информационный бюллетень. М.: ФБУН ЦНИИ Эпидемиологии Роспотребнадзора; 2019:52.
Akimkin V.G., Tutelyan A.V., Orlova O.A., Golubkova A.A., Kvasova O.A., Sycheva N.V. Infektsii, svyazannye s okazaniem meditsinskoi pomoshchi (ISMPI): Informatsionnyi byulleten. Moscow: FBUN TSNII Epidemiologii Rospotrebnadzora; 2019:52. (In Russ.). URL: <https://expodata.info/wp-content/uploads/2019/11/Byulleten-ISMPI-22.11.2019.pdf> (28.12.2023).
7. Миронова А.В. Медико-социальные аспекты внутрибольничных инфекций. *Бюллетень Национального научно-исследовательского института общественного здоровья имени Н.А. Семашко*. 2018;5:30–37.
Mironova A.V. Health and social aspects of nosocomial infections. *Bulletin of Semashko National Research Institute of Public Health*. 2018;5:30–37. (In Russ.). DOI: 10.25742/NRIPH.2018.05.005.
8. Яковлев С.В., Суворова М.П., Белобородов В.Б., Басин Е.Е., Елисеева Е.В., Ковеленов С.В. и др. Распространенность и клиническое значение нозокомиальных инфекций в лечебных учреждениях России: исследование ЭРГИНИ. *Антибиотики и химиотерапия*. 2016;61:32–42.
Yakovlev S.V., Suvorova M.P., Beloborodov V.B., Basin E.E., Eliseev E.V., Kovelenov S.V. et al. Multicentre Study of the Prevalence and Clinical Value of Hospital-Acquired Infections in Emergency Hospitals of Russia: ERGINI Study Team. *Antibiotics and Chemotherapy*. 2016;61:32–42. (In Russ.).
9. Найговзина Н.Б., Попова А.Ю., Бирюкова Е.Е., Ежлова Е.Б., Игонина Е.П., Покровский В.И. и др. Оптимизация системы мер борьбы и профилактики инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи в Российской Федерации. ОРГЗДРАВ: Новости. Мнения. Обучение. Вестник ВШОУЗ. 2018;1:17–26.
Naygovzina N.B., Popova A.Yu., Biryukova E.E., Yezhlova E.B., Igonina E.P., Pokrovsky V.I. et al. Optimization of the system of measures to control and prevent infections associated with the provision of medical care in the Russian Federation. *HEALTHCARE MANAGEMENT: News. Views. Education. Bulletin of VSHOUZ*. 2018;1:17–26. (In Russ.).
10. Lü Y., Cai M.H., Cheng J., Zou K., Xiang Q., Wu J.Y. et al. A multi-center nested case-control study on hospitalization costs and length of stay due to healthcare-associated infection. *Antimicrob. Resist. Infect. Control*. 2018;7:99. DOI: 10.1186/s13756-018-0386-1.
11. Huang W., Qiao F., Zhang Y., Huang J., Deng Y., Li J. et al. In-hospital medical costs of infections caused by carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae*. *Clin. Infect. Dis.* 2018;67(2):225–230. DOI: 10.1093/cid/ciy642.
12. Zhang H., Guo Z., Chai Y., Fang Y.P., Mu X., Xiao N. et al. Risk factors for and clinical outcomes of carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* nosocomial infections: a retrospective study in a tertiary hospital in Beijing, China. *Infect. Drug Resist.* 2021;14:1393–1401. DOI: 10.2147/IDR.S298530.
13. Lee X.J., Stewardson A.J., Worth L.J., Graves N., Wozniak T.M. Attributable length of stay, mortality risk, and costs of bacterial health care-associated infections in Australia: A retrospective case-cohort study. *Clin. Infect. Dis.* 2021;72(10):e506–e514. DOI: 10.1093/cid/ciaa1228.
14. Divatia J.V., Pulinilkunnathil J.G., Myatra S.N. Nosocomial infections and ventilator-associated pneumonia in cancer patients. *Oncologic. Critical. Care*. 2020;1419–1439. DOI: 10.1007/978-3-319-74588-6_125.
15. Giuliano K.K., Baker D., Quinn B. The epidemiology of nonventilator hospital-acquired pneumonia in the United States. *Am. J. Infect. Control*. 2018;46(3):322–327. DOI: 10.1016/j.ajic.2017.09.005.
16. Mezemir R., Seid A., Gishu T., Demas T., Gize A. Prevalence and root causes of surgical site infections at an academic trauma and burn center in Ethiopia: a cross-sectional study. *Patient Saf. Surg.* 2020;14:3. DOI: 10.1186/s13037-019-0229-x.
17. Alkaaki A., Al-Radi O.O., Khoja A., Alnawawi A., Maghrabi A., Aljiffry M. Surgical site infection following abdominal surgery: a prospective cohort study. *Can. J. Surg.* 2019;62(2):111–117. DOI: 10.1503/cjs.004818.
18. Van Niekerk J.M., Vos M.C., Stein A., Braakman-Jansen L.M.A., Voor In't Holt A.F., van Gemert-Pijnen J.E.W.C. Risk factors for surgical site infec-

- tions using a data-driven approach. *PLoS One*. 2020;15(10):e0240995. DOI: 10.1371/journal.pone.0240995.
19. Межрегиональная общественная организация «Общество врачей и медицинских сестер «Сепсис Форум»; Национальная ассоциация специалистов по контролю инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи. Профилактика катетер-ассоциированных инфекций кровотока и уход за центральным венозным катетером. Клинические рекомендации. Н. Новгород: Ремедиум Приволжье; 2017. Profilaktika kateter-assotsirovannyykh infektsii krovotoka i ukhod za tsentral'nym venoznym kateterom. Klinicheskie rekomendatsii. N. Novgorod: Remedium Privolzhe; 2017. (In Russ.). URL: <https://nasci.ru/?id=2899> (10.01.2024).
20. Alkhawaja S., Saeed N.K., Rosenthal V.D., Abdul-Aziz S., Alsayegh A., Humood Z.M. et al. Impact of International Nosocomial Infection Control Consortium's multidimensional approach on central line-associated bloodstream infection rates in Bahrain. *J. Vasc. Access*. 2020;21(4):481–489. DOI: 10.1177/1129729819888426.
21. Saliba P., Hornero A., Cuervo G., Grau I., Jimenez E., Garcia D. et al. Mortality risk factors among non-ICU patients with nosocomial vascular catheter-related bloodstream infections: a prospective cohort study. *J. Hosp. Infect*. 2018;99(1):48–54. DOI: 10.1016/j.jhin.2017.11.002.
22. Mollee P., Okano S., Abro E., Looke D., Kennedy G., Harper J. et al. Catheter-associated bloodstream infections in adults with cancer: a prospective randomized controlled trial. *J. Hosp. Infect*. 2020;106(2):335–342. DOI: 10.1016/j.jhin.2020.07.021.
23. Ellahi A., Stewart F., Kidd E.A., Griffiths R., Fernandez R., Omar M.I. Strategies for the removal of short-term indwelling urethral catheters in adults. *Cochrane Database Syst. Rev*. 2021;6(6):CD004011. DOI: 10.1002/14651858.CD004011.pub4.
24. Kranz J., Schmidt S., Wagenlehner F., Schneidewind L. Catheter-associated urinary tract infections in adult patients. *Dtsch. Ärztebl. Int*. 2020;117(6):83. DOI: 10.3238/arztebl.2020.0083.
25. Hariati H., Suza D.E., Tarigan R. Risk factors analysis for catheter-associated urinary tract infection in Medan, Indonesia. *Open Access Maced. J. Med. Sci*. 2019;7(19):3189–3194. DOI: 10.3889/oamjms.2019.798.
26. Strassle P.D., Sickbert-Bennett E.E., Klomps M., Lund J.L., Stewart P.W., Marx A.H. et al. Incidence and risk factors of non-device-associated urinary tract infections in an acute-care hospital. *Infect. Control Hosp. Epidemiol*. 2019;40(11):1242–1247. DOI: 10.1017/ice.2019.241.
27. Pelling H., Nzakizwanayo J., Milo S., Denham E.L., MacFarlane W.M., Bock L.J. et al. Bacterial biofilm formation on indwelling urethral catheters. *Lett. Appl. Microbiol*. 2019;68(4):277–293. DOI: 10.1111/lam.13144.
28. Карпов О.Э., Гусаров В.Г., Замятин М.Н., Орлова О.А., Петрова Л.В., Камышова Д.А. и др. Управление антибиотикорезистентностью в стационаре: современные реалии и перспективы. *Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия*. 2020;22(4):277–286. Karpov O.E., Gusalov V.G., Zamyatin M.N., Orlova O.A., Petrova L.V., Kamyshova D.A. et al. Management of antimicrobial resistance in a hospital: current state and future prospects. *Clinical Microbiology and Antimicrobial Chemotherapy*. 2020;22(4):277–286. (In Russ.). DOI: 10.36488/cmac.2020.4.277-286.
29. Лямин А.В., Петровская Е.В., Кецко Ю.Л., Неняйкин С.С., Исматуллин Д.Д., Никифорова Ф.И. и др. *Pseudomonas aeruginosa* в структуре микрофлоры, выделенной от пациентов, находящихся на стационарном лечении. *Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия*. 2018;20(4):387–392. Lyamin A.V., Petrovskaya E.V., Ketsko Yu.L., Nenyaykin S.S., Ismatullin D.D., Nikiforova F.I. et al. *Pseudomonas aeruginosa* in the etiology of infections in hospitalized patients. *Clinical Microbiology and Antimicrobial Chemotherapy*. 2018;20(4):387–392. (In Russ.). DOI: 10.36488/cmac.2018.4.387-392.
30. Сухорукова М.В., Эйдельштейн М.В., Иванчик Н.В., Скленнова Е.Ю., Шайдуллина Э.Р., Азизов И.С. и др. Антибиотикорезистентность nosocomialных штаммов *Enterobacteriales* в стационарах России: результаты многоцентрового эпидемиологического исследования МАРАФОН 2015–2016. *Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия*. 2019;21(2):147–159. Sukhorukova M.V., Edelstein M.V., Ivanchik N.V., Skleenova E.Yu., Shajdullina E.R., Azyzov I.S. et al. Antimicrobial resistance of nosocomial *Enterobacteriales* isolates in Russia: results of multicenter epidemiological study "MARATHON 2015–2016". *Clinical Microbiology and Antimicrobial Chemotherapy*. 2019;21(2):147–159. (In Russ.). DOI: 10.36488/cmac.2019.2.147-159.
31. Elbadawi H.S., Elhag K.M., Mahgoub E., Altayb H.N., Ntoumi F., Elton L. et al. Detection and characterization of carbapenem resistant Gram-negative bacilli isolates recovered from hospitalized patients at Soba University Hospital, Sudan. *BMC microbiology*. 2021;21(1):1–9. DOI: 10.1186/s12866-021-02133-1.
32. Raman G., Avendano E.E., Chan J., Merchant S., Puzniak L. Risk factors for hospitalized patients with resistant or multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa* infections: a systematic review and meta-analysis. *Antimicrob. Resist. Infect. Control*. 2018;7:79. DOI: 10.1186/s13756-018-0370-9.
33. Bian X., Liu X., Zhang X., Li X., Zhang J., Zheng H. et al. Epidemiological and genomic characteristics of *Acinetobacter baumannii* from different infection sites using comparative genomics. *BMC genomics*. 2021;22(1):530. DOI: 10.1186/s12864-021-07842-5.
34. Ayobami O., Willrich N., Harder T., Okeke I.N., Eckmanns T., Markwart R. The incidence and prevalence of hospital-acquired (carbapenem-resistant) *Acinetobacter baumannii* in Europe, Eastern Mediterranean and Africa: a systematic review and meta-analysis. *Emerg. Microbes Infect*. 2019;8(1):1747–1759. DOI: 10.1080/22221751.2019.1698273.
35. Фомичева Т.Д., Скурихина Ю.Е., Сотников С.А., Грибан П.А., Федорец В.В., Тимошенко и др. Роль штаммов *Acinetobacter baumannii* в развитии гноно-септических осложнений при ожоговой травме. *Тихоокеанский медицинский журнал*. 2019;3(77):18–23. Fomicheva T.D., Skurikhina Yu.E., Sotnikov S.A., Griban P.A., Fedorets V.V., Tymoshenko M.V. et al. The role of *Acinetobacter baumannii* strains in the development of septic complications in case of burn injury. *Pacific Medical Journal*. 2019;3(77):18–23. (In Russ.). DOI: 10.17238/Pmj1609-1175.2019.3.18-23.
36. Mekonnen H., Seid A., Molla Fenta G., Gebrecherkoss T. Antimicrobial resistance profiles and associated factors of *Acinetobacter* and *Pseudomonas aeruginosa* nosocomial infection among patients admitted at Dessie comprehensive specialized Hospital, North-East Ethiopia. A cross-sectional study. *PLoS One*. 2021;16(11):e0257272. DOI: 10.1371/journal.pone.0257272.
37. Белобородов В.Б., Глощапов О.В., Гусаров В.Г., Дехнич А.В., Замятин М.Н., Зубарева Н.А. и др. Методические рекомендации Российской некоммерческой общественной организации «Ассоциация анестезиологов-реаниматологов», Межрегиональной общественной организации «Альянс клинических химиотерапевтов и микробиологов», Межрегиональной ассоциации по клинической микробиологии и антимикробной химиотерапии (МАКМАХ), общественной организации «Российский Сепсис Форум» «Диагностика и антимикробная терапия инфекций, вызванных полирезистентными штаммами микроорганизмов» (обновление 2022 г.). *Вестник анестезиологии и реаниматологии*. 2022;19(2):84–114. Beloborodov V.B., Goloschapov O.V., Gusalov V.G., Dekhnich A.V., Zamyatin M.N., Zubareva N.A. et al. Guidelines of the Association of Anesthesiologists-Intensivists, the Interregional Non-Governmental Organization Alliance of Clinical Chemotherapists and Microbiologists, the Interregional Association for Clinical Microbiology and Antimicrobial Chemotherapy (IACMAC), and NGO Russian Sepsis Forum «Diagnistics and antimicrobial therapy of the infections caused by multiresistant microorganisms» (update 2022). *Messenger of Anesthesiology and Resuscitation*. 2022;19(2):84–114. (In Russ.). DOI: 10.21292/2078-5658-2022-19-2-84-114.
38. Parente D.M., Cunha C.B., Mylonakis E., Timbrook T.T. The clinical utility of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) nasal screening to rule out MRSA pneumonia: a diagnostic meta-analysis with antimicrobial stewardship implications. *Clin. Infect. Dis*. 2018;67(1):1–7. DOI: 10.1093/cid/ciy024.
39. Paling F.P., Hazard D., Bonten M.J., Goossens H., Jafri H.S., Malhotra-Kumar S. et al. Association of *Staphylococcus aureus* colonization and pneumonia in the intensive care unit. *JAMA Netw. Open*. 2020;3(9):e2012741. DOI: 10.1001/jamanetworkopen.2020.12741.
40. Flouchi R., Elmniai A., Hibatallah A., Fahsi K., Touzani I., Fikri-Benrahim K. The relationship between nasal carriage of *Staphylococcus aureus* and surgical site infections in a Hospital Center in Morocco. *Int. J. Microbiol*. 2021;2021:5585588. DOI: 10.1155/2021/5585588.
41. Яковлев С.В., Брико Н.И., Сидоренко С.В., Проценко Д.Н. (ред.) Программа СКАТ (Стратегия Контроля Антимикробной Терапии) при оказании стационарной медицинской помощи: Российские клинические рекомендации. М.: Pero, 2018:156. Yakovlev S.V., Brikko N.I., Sidorenko S.V., Protsenko D.N. (eds.) Antimicrobial Stewardship Strategy (AMS strategy) for inpatient medical care. Russian clinical recommendations. Moscow: Pero; 2018:156. (In Russ.).
42. Wangchinda W., Pati N., Maknakhon N., Seenama C., Tiengrim S., Thamlikitkul V. Collateral damage of using colistin in hospitalized patients on emergence of colistin-resistant *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae* colonization and infection. *Antimicrob. Resist. Infect. Control*. 2018;7:84. DOI: 10.1186/s13756-018-0375-4.

43. Fortinguerra F., Ambrosino F., Pierantozzi A., Da Cas R., Trotta F., Cangini A. The use of antibiotics in Italy. The national OsMed report 2019. *Recenti Prog. Med.* 2021;112(3):186–190. (In Italian). DOI: 10.1701/3565.35456.
44. Talbot G.T., Maxwell R.A., Griffiths K.M., Polenakovic H.M., Galloway M.L., Yaklic J.L. A risk-stratified peri-operative protocol for reducing surgical site infection after cesarean delivery. *Surg. Infect. (Larchmt)*. 2021;22(4):409–414. DOI: 10.1089/sur.2019.354.
45. Alotaibi M.S., Alzayed M.S., Alhabeeb Y.M., Tawfic N.A., Rakha E.B. Effects of carbapenem restriction on the prevalence of carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii* infection in adult general wards. *Infectious Diseases in Clinical Practice*. 2022;30(1):xxx. DOI: 10.1097/IPC.0000000000001070.
46. Козлов Р.С., Голуб А.В. Остановить темпы роста антибиотикорезистентности микроорганизмов сегодня – дать шанс на выживание человечества завтра. Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. 2019;21(4):310–315.
- Kozlov R.S., Golub A.V. To stop the progress of antimicrobial resistance today means to give a chance of mankind surviving tomorrow. *Clinical Microbiology and Antimicrobial Chemotherapy*. 2019;21(4):310–315. (In Russ.). DOI: 10.36488/cmac.2019.4.310-315.
47. Dik J.W.H., Hendrich R., Friedrich A.W., Lutjeboer J., Nannan Panday P., Wilting K.R. et al. Cost-minimization model of a multidisciplinary antibiotic stewardship team based on a successful implementation on a urology ward of an academic hospital. *PLoS One*. 2015;10(5):e0126106. DOI: 10.1371/journal.pone.0126106.
48. Nathwani D., Varghese D., Stephens J., Ansari W., Martin S., Charbonneau C. Value of hospital antimicrobial stewardship programs [ASPs]: a systematic review. *Antimicrob. Resist. Infect. Control.* 2019;8:35. DOI: 10.1186/s13756-019-0471-0.
49. Брико Н.И., Фельдблюм И.В., Зуева Л.П., Брусина Е.Б., Захарова Ю.А., Любимова А.В. и др. Организация и проведение эпидемиологического наблюдения и микробиологического мониторинга в учреждениях родовспоможения. Федеральные клинические рекомендации. М.: 2015:83.
- Briko N.I., Feldblum I.V., Zueva L.P., Brusina E.B., Zakharova Yu.A., Lyubimova A.V. et al. Organizatsiya i provedenie epidemiologicheskogo nablyudenija i mikrobiologicheskogo monitoringa v uchrezhdeniyakh rodovspomozheniya. Federal'nye klinicheskie rekomendatsii. Moscow, 2015:83. (In Russ.). URL: <https://nasci.ru/?id=2265&download=1> (11.01.2024).
50. Кузьменков А.Ю., Виноградова А.Г. Мониторинг антибиотикорезистентности: обзор информационных ресурсов. Бюллетень сибирской медицины. 2020;19(2):163–170.
- Kuzmenkov A.Yu., Vinogradova A.G. Antimicrobial resistance monitoring: a review of information resources. *Bulletin of Siberian Medicine*. 2020;19(2):163–170. (In Russ.). DOI: 10.20538/1682-0363-2020-2-163-170.
51. Кузьменков А.Ю., Виноградова А.Г., Трушин И.В., Эйдельштейн М.В., Авраменко А.А., Дехнич А.В. и др. AMRmap-система мониторинга антибиотикорезистентности в России. Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. 2021;23(2):198–204.
- Kuzmenkov A.Yu., Vinogradova A.G., Trushin I.V., Edelstein M.V., Avramenko A.A., Dekhnich A.V. et al. AMRmap – antibiotic resistance surveillance system in Russia. *Clinical Microbiology and Antimicrobial Chemotherapy*. 2021;23(2):198–204. (In Russ.). DOI: 10.36488/cmac.2021.2.198-204.
52. Кузьменков А.Ю., Виноградова А.Г., Трушин И.В., Авраменко А.А., Эйдельштейн М.В., Дехнич А.В. и др. AMRcloud: новая парадигма мониторинга антибиотикорезистентности. Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. 2019;21(2):119–124.
- Kuzmenkov A.Yu., Vinogradova A.G., Trushin I.V., Avramenko A.A., Edelstein M.V., Dekhnich A.V. et al. AMRcloud: a new paradigm in monitoring of antibiotic resistance. *Clinical Microbiology and Antimicrobial Chemotherapy*. 2019;21(2):119–124. (In Russ.). DOI: 10.36488/cmac.2019.2.119-124.
53. Boncea E.E., Expert P., Honeyford K., Kinderlerer A., Mitchell C., Cooke G. S. et al. Association between intrahospital transfer and hospital-acquired infection in the elderly: a retrospective case-control study in a UK hospital network. *BMJ Qual. Saf.* 2021;30(6):457–466. DOI: 10.1136/bmjqqs-2020-012124.
54. Mohd Asri N.A., Ahmad S., Mohamud R., Mohd Hanafi N., Mohd Zaidi N.F., Irekeola A.A. et al. Global prevalence of nosocomial multidrug-resistant *Klebsiella pneumoniae*: A systematic review and meta-analysis. *Antibiotics. (Basel)*. 2021;10(12):1508. DOI: 10.3390/antibiotics10121508.
55. Badia J.M., Casey A.L., Petrosillo N., Hudson P.M., Mitchell S.A., Crosby C. Impact of surgical site infection on healthcare costs and patient outcomes: a systematic review in six European countries. *J. Hosp. Infect.* 2017;96(1):1–15. DOI: 10.1016/j.jhin.2017.03.004.
56. Fatima S., Shamim S., Raffat S., Tariq M. Hospital readmissions in Internal Medicine Specialty: Frequency, associated factors and outcomes. *Pak. J. Med. Sci.* 2021;37(7):2008–2013. DOI: 10.12669/pjms.37.7.3575.
57. Taherpour N., Mehrabi Y., Seifi A., Eshratib A., Hashemi Nazari S.S. Epidemiologic characteristics of orthopedic surgical site infections and under-reporting estimation of registries using capture-recapture analysis. *BMC Infect. Dis.* 2021;21(1):3. DOI: 10.1186/s12879-020-05687-z.
58. Tseng W.P., Chen Y.C., Chen S.Y., Chen S.Y., Chang S.C. Risk for subsequent infection and mortality after hospitalization among patients with multidrug-resistant gram-negative bacteria colonization or infection. *Antimicrob. Resist. Infect. Control.* 2018;7:93. DOI: 10.1186/s13756-018-0388-z.
59. Samarkos M., Skouloudi M., Anastasopoulou A., Markogiannakis A. Restricted antimicrobial prescribing in an area of highly prevalent antimicrobial resistance. *Infect. Dis. Now*. 2021;51(6):526–531. DOI: 10.1016/j.idnow.2021.05.002.
60. Elman M.R., Williams C.D., Bearden D.T., Townes J.M., Heintzman J.D., Lapidus J.A. et al. Healthcare-associated urinary tract infections with onset post hospital discharge. *Infect. Control Hosp. Epidemiol.* 2019;40(8):863–871. DOI: 10.1017/ice.2019.148.

Информация о вкладе авторов

Перфильева Д.Ю. – сбор информации, систематизация и написание текста обзора, редакционная и научная правка.

Мирошниченко А.Г. – разработка концепции и дизайна рукописи, вклад в доработку исходного варианта рукописи, окончательное утверждение для публикации.

Куликов Е.С. – разработка концепции и дизайна рукописи, вклад в доработку исходного варианта рукописи, окончательное утверждение для публикации.

Бойков В.А. – вклад в доработку исходного варианта рукописи.

Несторович С.В. – вклад в доработку исходного варианта рукописи.

Перфильев В.Ю. – вклад в доработку исходного варианта рукописи.

Сведения об авторах

Перфильева Дарья Юрьевна, ассистент, кафедра организации здравоохранения и общественного здоровья, СибГМУ, Томск, <https://orcid.org/0000-0002-1168-7405>.

E-mail: profileva.dy@ssmu.ru.

Мирошниченко Александр Геннадьевич, д-р мед. наук, доцент, профессор, кафедра фармакологии, ЮУГМУ, Челябинск, <https://orcid.org/0000-0003-4035-8341>.

E-mail: ag.miro@yandex.ru.

антибиотикорезистентности в России. *Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия*. 2021;23(2):198–204.

Kuzmenkov A.Yu., Vinogradova A.G., Trushin I.V., Edelstein M.V., Avramenko A.A., Dekhnich A.V. et al. AMRmap – antibiotic resistance surveillance system in Russia. *Clinical Microbiology and Antimicrobial Chemotherapy*. 2021;23(2):198–204. (In Russ.). DOI: 10.36488/cmac.2021.2.198-204.

52. Кузьменков А.Ю., Виноградова А.Г., Трушин И.В., Авраменко А.А., Эйдельштейн М.В., Дехнич А.В. и др. AMRcloud: новая парадигма мониторинга антибиотикорезистентности. Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. 2019;21(2):119–124.

Kuzmenkov A.Yu., Vinogradova A.G., Trushin I.V., Avramenko A.A., Edelstein M.V., Dekhnich A.V. et al. AMRcloud: a new paradigm in monitoring of antibiotic resistance. *Clinical Microbiology and Antimicrobial Chemotherapy*. 2019;21(2):119–124. (In Russ.). DOI: 10.36488/cmac.2019.2.119-124.

53. Boncea E.E., Expert P., Honeyford K., Kinderlerer A., Mitchell C., Cooke G. S. et al. Association between intrahospital transfer and hospital-acquired infection in the elderly: a retrospective case-control study in a UK hospital network. *BMJ Qual. Saf.* 2021;30(6):457–466. DOI: 10.1136/bmjqqs-2020-012124.

54. Mohd Asri N.A., Ahmad S., Mohamud R., Mohd Hanafi N., Mohd Zaidi N.F., Irekeola A.A. et al. Global prevalence of nosocomial multidrug-resistant *Klebsiella pneumoniae*: A systematic review and meta-analysis. *Antibiotics. (Basel)*. 2021;10(12):1508. DOI: 10.3390/antibiotics10121508.

55. Badia J.M., Casey A.L., Petrosillo N., Hudson P.M., Mitchell S.A., Crosby C. Impact of surgical site infection on healthcare costs and patient outcomes: a systematic review in six European countries. *J. Hosp. Infect.* 2017;96(1):1–15. DOI: 10.1016/j.jhin.2017.03.004.

56. Fatima S., Shamim S., Raffat S., Tariq M. Hospital readmissions in Internal Medicine Specialty: Frequency, associated factors and outcomes. *Pak. J. Med. Sci.* 2021;37(7):2008–2013. DOI: 10.12669/pjms.37.7.3575.

57. Taherpour N., Mehrabi Y., Seifi A., Eshratib A., Hashemi Nazari S.S. Epidemiologic characteristics of orthopedic surgical site infections and under-reporting estimation of registries using capture-recapture analysis. *BMC Infect. Dis.* 2021;21(1):3. DOI: 10.1186/s12879-020-05687-z.

58. Tseng W.P., Chen Y.C., Chen S.Y., Chen S.Y., Chang S.C. Risk for subsequent infection and mortality after hospitalization among patients with multidrug-resistant gram-negative bacteria colonization or infection. *Antimicrob. Resist. Infect. Control.* 2018;7:93. DOI: 10.1186/s13756-018-0388-z.

59. Samarkos M., Skouloudi M., Anastasopoulou A., Markogiannakis A. Restricted antimicrobial prescribing in an area of highly prevalent antimicrobial resistance. *Infect. Dis. Now*. 2021;51(6):526–531. DOI: 10.1016/j.idnow.2021.05.002.

60. Elman M.R., Williams C.D., Bearden D.T., Townes J.M., Heintzman J.D., Lapidus J.A. et al. Healthcare-associated urinary tract infections with onset post hospital discharge. *Infect. Control Hosp. Epidemiol.* 2019;40(8):863–871. DOI: 10.1017/ice.2019.148.

Information on author contributions

Perfileva D.Yu. – data collection and systematization, writing the manuscript, editorial and scientific editing.

Miroshnichenko A.G. – development of article concept, contribution to the final version of the article, and approval of final text for publication.

Kulikov E.S. – development of article concept, contribution to the final version of the article, and approval of final text for publication.

Bojkov V.A. – contribution to the revision of the original version of the manuscript.

Nesterovich S.V. – contribution to the revision of the original version of the manuscript.

Perfilev V.Yu. – contribution to the revision of the original version of the manuscript.

Information about the author

Daria Yu. Perfileva, Assistant, Department Healthcare and Public Health Management, Siberian State Medical University, Tomsk, <https://orcid.org/0000-0002-1168-7405>.

E-mail: profileva.dy@ssmu.ru.

Alexander G. Miroshnichenko, Dr. Sci. (Med.), Associate Professor, Professor, Department of Pharmacology, South Ural State Medical University, Chelyabinsk, <https://orcid.org/0000-0003-4035-8341>.

E-mail: ag.miro@yandex.ru.

Куликов Евгений Сергеевич, д-р мед. наук, доцент, профессор, кафедра общей врачебной практики и поликлинической терапии, СибГМУ, Томск, <https://orcid.org/0000-0002-0088-9204>.

E-mail: kulikov.es@ssmu.ru.

Бойков Вадим Андреевич, д-р мед. наук, доцент, заведующий кафедрой организации здравоохранения и общественного здоровья, СибГМУ, Томск, <https://orcid.org/0000-0001-7532-7102>.

E-mail: boykov85@mail.ru.

Нестерович Софья Владимировна, канд. мед. наук, главный врач клиник, СибГМУ, Томск, <https://orcid.org/0000-0003-2098-2964>.

E-mail: snesterovich@mail.ru.

Перфильев Вячеслав Юрьевич, канд. мед. наук, доцент кафедры фармакологии, СибГМУ, Томск, <https://orcid.org/0000-0001-6958-6423>.

E-mail: p.yu@mail.ru.

Перфильева Дарья Юрьевна, e-mail: perfileva.dy@ssmu.ru.

Evgeny S. Kulikov, Dr. Sci. (Med.), Associate Professor, Professor, Department of General Medical Practice and Polyclinic Therapy, Siberian State Medical University, Tomsk, <https://orcid.org/0000-0002-0088-9204>.

E-mail: kulikov.es@ssmu.ru.

Vadim A. Boykov, Dr. Sci. (Med.), Associate Professor, Head of the Department Healthcare and Public Health Management, Siberian State Medical University, Tomsk, <https://orcid.org/0000-0001-7532-7102>.

E-mail: boykov85@mail.ru.

Sofia V. Nesterovich, Cand. Sci. (Med.), Chief Physician, Clinic of Siberian State Medical University, Tomsk, <https://orcid.org/0000-0003-2098-2964>.

E-mail: snesterovich@mail.ru.

Vyacheslav Yu. Perfilev, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, Department of Pharmacology, Siberian State Medical University, Tomsk, <https://orcid.org/0000-0001-6958-6423>.

E-mail: p.yu@mail.ru.

Daria Yu. Perfileva, e-mail: perfileva.dy@ssmu.ru.

Поступила 03.10.2023

Received October 3, 2023



<https://doi.org/10.29001/2073-8552-2024-39-1-38-43>

УДК 616.72-002-092:616.34-008.87

Микробиота кишечника – новое звено в патогенезе остеоартрита (обзор литературы)

Ю.С. Корнёва^{1, 2, 3}, М.Б. Борисенко², Р.В. Деев⁴

¹ Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр травматологии и ортопедии имени Р.Р. Вредена» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБУ «НМИЦ ТО им. Р.Р. Вредена» Минздрава России)
195427, г. Санкт-Петербург, ул. академика Байкова, 8

² Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова Министерства здравоохранения Российской Федерации (СЗГМУ им. И.И. Мечникова)
191015, Российская Федерация, Санкт-Петербург, ул. Кирочная, 41

³ Смоленский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации (СГМУ Минздрава России)
214018, Российская Федерация, Смоленск, ул. Крупской, 28

⁴ «Научно-исследовательский институт морфологии человека имени академика А.П. Авцына» Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Российский научный центр хирургии имени академика Б.В. Петровского» (НИИМЧ им. акад. А.П. Авцына) ФГБНУ «РНЦХ им. акад. Б.В. Петровского»
117418, г. Москва, ул. Цюрупы, 3

Аннотация

Кишечная микробиота (КМБ) может опосредованно на системном уровне влиять на протекание остеоартрита (ОА) за счет стимуляции хронической неспецифической воспалительной реакции в синовиальной оболочке и субхондральной кости. Ее причиной является повышение количества циркулирующих липополисахаридов (ЛПС) бактериальной стенки. КМБ может также провоцировать развитие метаболического синдрома, что связывает две необходимые составляющие патогенеза ОА. Результатом прямого воздействия КМБ является формирование синдрома повышенной кишечной проницаемости (leaky gut syndrome) с активацией ЛПС бактериальной стенки и слабовыраженного воспаления, провоцирующего выработку провоспалительных цитокинов. Их воздействие активирует синовиоциты и хондроциты с последующей продукцией IL-6 и IL-8, что способствует персистенции воспаления. Корреляционный анализ показал связь трех таксонов с поражением суставов ОА. Порядок *Desulfovibrionales* и род *Ruminiclostridium* 5 связан с ОА коленного сустава, семейство *Methanobacteriaceae* – как с ОА коленного сустава, так и ОА любой локализации. Появление и степень обсемененности родом *Streptococcus* коррелировали с выраженностю болевого синдрома. Метаболический синдром может как провоцировать развитие дисбактериоза, так и являться его следствием. Изменение состава микробиоты в виде преобладания рода *Clostridium* и вида *Staphylococcus aureus* при снижении разнообразия микроорганизмов ассоциировано с увеличением количества жировой ткани в организме, дислипидемией, инсулинорезистентностью с нарушениями углеводного обмена. Низкие уровни ЛПС в крови обнаруживаются у пациентов с ожирением даже при отсутствии явного очага инфекции из-за нарушений в КМБ, они подают сигналы на TLR-4, запуская системное воспаление. В исследованиях было показано положительное влияние назначения про- и пребиотиков на течение ОА, что делает КМБ перспективной мишенью лечения и профилактики ОА.

Ключевые слова: остеоартрит, дисбактериоз, метаболический синдром, кишечная микробиота.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование: исследование не имело финансовой поддержки.

Для цитирования: Корнёва Ю.С., Борисенко М.Б., Деев Р.В. Микробиота кишечника – новое звено в патогенезе остеоартрита (обзор литературы). *Сибирский журнал клинической и экспериментальной медицины*. 2024;39(1):38–43. <https://doi.org/10.29001/2073-8552-2024-39-1-38-43>.

✉ Корнёва Юлия Сергеевна, e-mail: ksu1546@yandex.ru.

Gut microbiota – a new link in the pathogenesis of osteoarthritis (literature review)

Yulia S. Korneva^{1, 2, 3}, Marina V. Borisenko², Roman V. Deev⁴

¹ Russian Scientific Research Institute of Traumatology and Orthopedics named after R.R. Vreden, 8, Academician Baykova str. 195427, St. Petersburg, Russian Federation

² North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov 41, Kirochnaya str., St. Petersburg, 191015, Russian Federation

³ Smolensk State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation 28, Krupskaya str., Smolensk, 214018, Russian Federation

⁴ Avtsyn Research Institute of Human Morphology of Federal state budgetary scientific institution "Petrovsky National Research Centre of Surgery"

3 Tsyurupy str., Moscow, 117418, Russian Federation

Abstract

The intestinal microbiota (IMB) can indirectly affect the course of osteoarthritis (OA) at the systemic level by stimulating a chronic nonspecific inflammatory reaction in the synovial membrane and subchondral bone, the cause of which is an increase in the amount of circulating lipopolysaccharides (LPS) of the bacterial wall, as well as provoke the development of metabolic syndrome, which links the two necessary components of the pathogenesis of OA. The result of direct exposure is the formation of leaky gut syndrome with the activation of LPS of the bacterial wall of mild inflammation, provoking the production of pro-inflammatory cytokines, the effect of which on synoviocytes and chondrocytes leads to their activation with subsequent production of IL-6 and IL-8, which contributes to the persistence of inflammation. By correlation analysis, the relationship of three taxa with OA joint damage was proved, namely, the order *Desulfovibrionales* and the genus *Ruminiclostridium* 5 – with knee joint OA, *Methanobacteriaceae* – with knee joint OA, and OA of any localization, and the appearance and degree of contamination with the genus *Streptococcus* correlated with the severity of pain syndrome. The metabolic syndrome itself can provoke the development of dysbiosis, so it can also be its consequence. A change in the composition of the microbiota in the form of the predominance of the genus *Clostridium* and the species *Staphylococcus aureus* with a decrease in the diversity of microorganisms is associated with an increase in the amount of adipose tissue in the body, dyslipidemia, insulin resistance with impaired carbohydrate metabolism. Low levels of LPS in the blood are found in obese patients even in the absence of an obvious focus of infection due to violations in the CMB, they signal TLR-4, triggering systemic inflammation. Studies have shown a positive effect of prescribing pro- and prebiotics on the course of OA, which makes IMB a promising target for the treatment and prevention of OA.

Keywords: osteoarthritis, dysbiosis, metabolic syndrome, intestinal microbiota.

Conflict of interest: the authors do not declare a conflict of interest.

Funding: the study did not have financial support.

For citation: Korneva Yu.S., Borisenko M.V., Deev R.V. Gut microbiota – a new link in the pathogenesis of osteoarthritis (literature review). *The Siberian Journal of Clinical and Experimental Medicine*. 2024;39(1):38–43. <https://doi.org/10.29001/2073-8552-2024-39-1-38-43>.

Введение

Остеоартрит (OA) является одним из наиболее распространенных заболеваний опорно-двигательного аппарата, которое характеризуется прогрессирующим течением с постепенным нарушением статодинамической функции у пациента и значительным снижением качества жизни. Около 240 млн человек в мире страдают от этого заболевания [1, 2]. Экономическая составляющая значимости OA обусловлена дорогоизнанной лечения из-за невысокой эффективности консервативной терапии и прогрессирующего разрушения суставных поверхностей, требующего протезирования пораженных суставов [3].

В патогенезе OA описаны несколько последовательных этапов. В ответ на патологическое воздействие изначально происходит реактивная гипертрофия хондроцитов, которая сопровождается повышением секреции

катаболических факторов с уменьшением синтеза хрящевых протеогликанов. В процессе дегенерации хряща наблюдается активация остеокластов с разрушением субхондральной кости. Патологические регенеративные изменения включают образование остеофитов, дегенерацию связок и менисков и утолщение суставной капсулы [4, 5]. Основными клиническими проявлениями у пациента являются боль и снижение подвижности сустава.

Клеточный состав синовиальной жидкости при OA классифицируется как «невоспалительный», но количественное содержание лейкоцитов в ней может варьировать в широком диапазоне (т. е. от 100 до 2000 на мл, но не выше этих значений) [6], в основном они представлены макрофагами и Т-лимфоцитами, которые также определяются в инфильтрате синовиальной оболочки. Однако воспалительные изменения в тканях суставов больных OA доказаны с помощью современных методов визуализа-

ции, но проявления их намного менее выражены по сравнению с другими артритами. Связь выраженности воспалительных изменений с прогрессированием заболевания также доказана, а многие цитокины уже используются в качестве биомаркеров степени тяжести ОА. Несмотря на имеющуюся доказательную базу, остается открытым вопрос, какие механизмы преобладают при развитии и прогрессировании воспаления в суставе при ОА и как наиболее эффективно их корректировать терапевтически [6].

Доказано, что кишечная микробиота (КМБ) участвует в регулировании и поддержании гомеостаза, процессов основного обмена, функций иммунной системы, а также выработке цитокинов и нейромедиаторов [7]. На системном уровне она может опосредованно влиять на протекание ОА за счет стимуляции хронической неспецифической воспалительной реакции на иммунной основе как в жировой ткани, так и в синовиальной оболочке и субхондральной кости, причиной которой является повышение количества циркулирующих липополисахаридов (ЛПС) бактериальной стенки [8–10], а также провоцировать развитие метаболического синдрома, что связывает две необходимые составляющие патогенеза ОА [11]. Учитывая необходимость определения профилактических и терапевтических вмешательств, нацеленных на модификацию патогенеза ОА, Европейское общество по клиническим и экономическим аспектам остеопороза, остеоартрита и заболеваний опорно-двигательного аппарата (ESCEO) созвало рабочую группу экспертов для рассмотрения потенциального вклада КМБ в развитие ОА, поскольку роль КМБ подтверждается исследованиями как на животных моделях ОА, так и у людей [11].

Цель данного обзора: систематизация данных о роли микробиоты кишечника в патоморфогенезе ОА, связанной с активацией воспалительного процесса в суставе при влиянии других установленных факторов риска, в первую очередь ожирения.

Факторы риска и их патогенетическое значение для ОА

Выделяют следующие факторы риска развития ОА: возраст старше 65 лет, нарушение соотношения суставных поверхностей, травмы в анамнезе, хирургические вмешательства на суставах, избыточная масса тела, сопровождающаяся увеличением объема адипоцитов, стимулирующих выработку провоспалительных цитокинов [12], и накоплением в жировой ткани макрофагов провоспалительного фенотипа (M1), а также развитие эндотелиальной дисфункции.

Провоспалительные макрофаги жировой ткани способны запускать развитие хронического системного и местного воспаления с повышением содержания провоспалительных цитокинов, в том числе в синовиальной жидкости [12, 13]. Среди цитокинов, выделяемых жировой тканью у пациентов с избыточной массой тела, способных активировать выработку провоспалительных факторов и матриксных металлопротеиназ, выделяют адипоцитокины (лептин, адипонектин, резистин, чемерин, IL-6, TNF- α), рецепторы к которым экспрессируют хондроциты, макрофаги и лимфоциты. Таким образом, адипоцитокины способствуют воспалению синовиальной оболочки, дегенерации хряща и разрушению субхондральной кости, обусловливая патогенез ОА [13].

Дополнительным фактором выработки адипокинов является увеличение количества жировой ткани с воз-

растом, в том числе в интрапателлярных жировых отложениях, которые являются основным источником адипоцитокинов в коленном суставе. С возрастом клетки суставов подвергаются старению, вызванному репливативным истощением, укорочением теломер, окислительным стрессом и повреждением хроматина во время ОА. Одной из характерных особенностей стареющих клеток является то, что они экспрессируют факторы секреторного фенотипа, связанные со старением (SASPs) [14]. Количество IL-6 и TNF- α – адипоцитокинов, определяемых как истинные SASPs, повышается в синовиальной жидкости при ОА [4], они легко проникают в хрящ и активируют дегенеративный каскад [13]. С возрастом наблюдается снижение бактериального разнообразия КМБ, а также изменение доминирующих видов и снижением количества полезных с преобладанием бактероидов и обилия *Clostridium* [15], что обосновывает возраст как фактор риска развития ОА с точки зрения изменения КМБ.

Патогенетическое обоснование участия микробиоты кишечника в становлении и прогрессии ОА

КМБ – это совокупность популяций кишечных микробов, обладающих множеством местных и отдаленных эффектов на организм. В норме ее основными представителями являются *Firmicutes* и *Bacteroidetes*, за которыми следуют *Verrucomicrobia*, *Actinobacteria*, *Fusobacteria*, *Proteobacteria* и *Cyanobacteria* [16]. КМБ обладает прямыми и опосредованными эффектами, оказывающими системное влияние при ОА. Результатом прямого воздействия является формирование синдрома повышенной кишечной проницаемости – *leaky gut syndrome* [17] с активацией ЛПС бактериальной стенки слабо выраженного воспаления, провоцирующего выработку провоспалительных цитокинов [7], воздействие которых на синовиоциты и хондроциты приводит к их активации с последующей продукцией IL-6 и IL-8, что способствует персистенции воспаления при снижении активности регуляторных Т-лимфоцитов [18].

Z. Huang и V.B. Kraus (2016) сформулировали модель «двойного удара» патогенеза ОА, в которой первым фактором является активация макрофагов ткани сустава посредством ЛПС через Toll-like receptor 4 (TLR-4), а второй – это активация макрофагов молекулярными паттернами, связанными со структурным повреждением суставов [19]. Было показано, что уровень ЛПС от КМБ в крови и синовиальной жидкости коррелировал с тяжестью течения ОА и выраженностю воспаления [20].

Среди цитокинов, поддерживающих хроническое воспаление, выделяют IL-1 β , IL-6, IL-8, TNF- α , IL-2, IL-7, IL-15, IL-21 и MIP-1 α , которые активируют матриксную металлопротеиназу-13, вызывающую дегенерацию хрящевой ткани, что замыкает цепь патогенеза [7, 17, 21]. В исследованиях было показано, что истощение КМБ, вызванное приемом антибиотиков, может облегчить прогрессирование ОА [21]. По мнению других исследователей, наоборот, истощение КМБ может замедлить развитие ОА за счет уменьшения степени воспаления и снижения экспрессии белков, модулирующих сигнальный путь Wnt [22].

X.-H. Yu и соавт. (2021) в исследовании использовали сводные статистические данные крупномасштабных общегеномных ассоциативных исследований (GWAS) для оценки причинно-следственной связи между составом микробиоты кишечника и риском развития ОА. Путем корреляционного анализа была доказана связь трех

таксонов с поражением суставов ОА, а именно порядок *Desulfovibrionales* и род *Ruminiclostridium* 5 – с ОА коленного сустава, семейство *Methanobacteriaceae* – как с ОА коленного сустава, так и с ОА любой локализации [23]. Появление и степень обсемененности родом *Streptococcus* коррелировали с выраженностью болевого синдрома [24]. Y. Zhao и соавт. (2018) подтвердили наличие бактериальных нуклеиновых кислот в синовиальной жидкости и синовиальной оболочке пациентов с ОА. Вполне вероятно, что эти бактерии, выявляющиеся в суставах, переносятся из кишечника через поврежденный кишечный барьер [25].

Связь ОА с нарушением микробиоты кишечника и метаболическим синдромом

Опосредованным механизмом, благодаря которому нарушение состава КМБ может способствовать развитию ОА, является развитие метаболического синдрома, для которого характерны абдоминальное ожирение, инсулинорезистентность и гиперлипидемия. Метаболический синдром может как провоцировать развитие дисбактериоза, так и являться его следствием. Низкие уровни ЛПС в крови обнаруживаются у пациентов с ожирением даже при отсутствии явного очага инфекции из-за нарушений в КМБ, они подают сигналы на TLR-4, запуская системное воспаление [6].

Изменение состава микробиоты в виде преобладания рода *Clostridium* и вида *Staphylococcus aureus* при снижении разнообразия микроорганизмов ассоциировано с увеличением количества жировой ткани в организме, дислипидемией, инсулинорезистентностью с нарушениями углеводного обмена. Изменения микробиоты приводят к повышению количества циркулирующих ЛПС бактериальной стенки и, как следствие, к развитию хронической

неспецифической воспалительной реакции на иммунной основе в жировой ткани, синовиальной оболочке, субхондральной кости [8–10].

При метаболическом синдроме измененный состав микробиоты кишечника способствует повышению проницаемости кишечного эпителия, а снижение количества бифидобактерий подавляет продукцию глюкагоноподобного пептида-2, вследствие чего уменьшается количество плотных контактов в эпителии, что способствует развитию эндотоксемии с выходом ЛПС в кровоток [17]. Помимо этого жировая ткань содержит резидентные макрофаги, которые способны поддерживать системное воспаление низкой степени активности за счет выделения провоспалительных цитокинов IL-1 β , TNF- α , IL-23 [17].

Исследование K. H. Collins и соавт. (2015) в моделях на крысах показало связь между началом метаболических изменений, составом микробиоты и развитием ОА. При увеличении количества жировой ткани в организме происходило уменьшение числа бактерий вида *Lactobacillus casei* при увеличении количества представителей рода *Methanobrevibacter*, вследствие чего увеличивалось количество циркулирующих ЛПС, наблюдалось системное воспаление жировой ткани с последующим повышением содержания провоспалительных цитокинов (IL-1 α , CXCL-10, MIP-1), что запускало воспалительный процесс в суставе [26]. Z. Huang и соавт. (2020) трансплантировали в кишечник стерильных мышей с моделированным посттравматическим ОА образцы кала от пациентов с ОА без метаболического синдрома и пациентов с ОА и метаболическим синдромом, что усугубляло гистопатологические изменения в поврежденных суставах [27].

Схематично роль КМБ в патогенезе ОА представлена на рисунке 1.

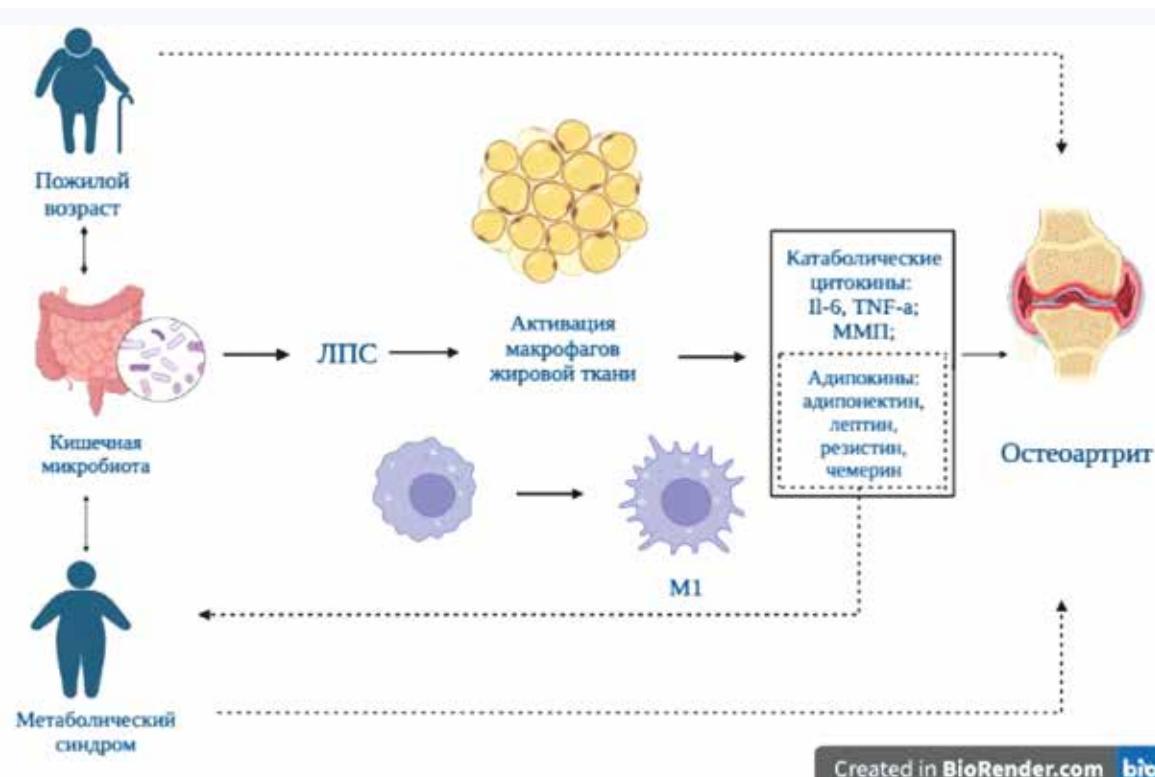


Рис. 1. Схематическое представление участия кишечной микробиоты в потенцировании факторов риска и патогенезе остеоартрита
Fig. 1. Schematic representation of intestinal microbiota participation in potentiation of risk factors and pathogenesis of osteoarthritis

Новые методы профилактики и лечения ОА, основанные на модулировании состава микробиоты

Вышеописанная и подтвержденная в эксперименте роль КМБ в патогенезе ОА дает обоснование для разработки новых способов профилактики, либо потенциальных методов влияния на течение воспалительных и дегенеративных изменений синовиальной оболочки, хряща и субхондральной кости [13]. Введение в рацион пациентов пробиотиков и пребиотиков оказывает влияние на различные звенья патогенеза и клиническое течение ОА.

Так, снижению проницаемости эпителиального барьера кишечника и развитию эндотоксемии способствует применение в качестве пребиотиков смеси ксилоолигосахаридов (XOS), инулина и пребиотической клетчатки, которые стимулируют рост колоний бифидобактерий. Эффектом применения данной комбинации является снижение эндотоксемии и воспаления жировой ткани, а также циркуляции в крови таких воспалительных цитокинов, как IL-1, IL-6, что предотвращает прогрессирование метаболических нарушений и уменьшает проявления изменений в пораженном суставе [10, 28]. Полиненасыщенные жирные кислоты в составе пребиотиков стимулируют колонизацию кишечника синбиотическими бактериями и уменьшают местное и системное воспаление, связанное с ОА, замедляя разрушение хряща и изменение субхондральной кости [29].

Положительным эффектом в отношении уменьшения системного воспаления обладают культуры *Bifidobacterium longum*, *Lactobacillus reuteri* и *Lactobacillus rhamnosus*, которые снижают содержание провоспалительных цитокинов (IL-1 β , IL-2, IL-6, IL-12, IL-17, интерферона-гамма (IFN- δ), циклооксигеназы 2 (COX-2) и TNF- α) в

сыворотке крови, что препятствует прогрессированию деструкции хряща и снижает выраженность инфильтрации синовиальной оболочки клетками воспаления [30–33]. Способность синбиотических бактерий *Bifidobacterium breve* ферментировать олигосахариды с образованием короткоцепочечных жирных кислот, которые обладают провоспалительным эффектом, также облегчает клиническое течение ОА за счет вышеперечисленных механизмов [24, 34–36].

Использование пробиотиков с *Lactobacillus acidophilus* уменьшает выраженность болевого синдрома при ОА за счет участия в подавлении синтеза матриксных металлопротеиназ, провоспалительных цитокинов (IL-1 β , TNF- α , NF κ -B и NLRP3), ноцицептивных медиаторов (VEGF, NGF, артемин и GFR α -3), кatabолических ферментов (RUNX2 и MMP13) в моделях на мышах [37]. Было отмечено клинически значимое снижение болевых ощущений у пациентов с ОА при применении *Lactobacillus rhamnosus*, *Saccharomyces cerevisiae* и *Bifidobacterium animalis* ssp. *lactis* [38].

Заключение

КМБ, вероятно, является одним из факторов, влияющих на патогенез и клиническое течение ОА. Изучение изменений качественного и количественного состава микробиоты может впоследствии выделить их в качестве прогностических маркеров и использовать как возможную мишень для профилактики развития и прогрессирования ОА, а также ослабления влияния факторов риска развития ОА. Необходимы дальнейшие исследования, нацеленные на изучение КМБ или ее метаболитов, чтобы перейти от симптоматического лечения ОА к индивидуальным вмешательствам, направленным на его патогенез.

Литература / References

1. Katz J.N., Arant K.R., Loeser R.F. Diagnosis and Treatment of Hip and Knee Osteoarthritis: A Review. *JAMA*. 2021;325(6):568–578. DOI: 10.1001/jama.2020.22171.
2. Vina E.R., Kwoh C.K. Epidemiology of osteoarthritis: literature update. *Curr. Opin. Rheumatol.* 2018;30(2):160–167. DOI: 10.1097/BOR.0000000000000479.
3. Glyn-Jones S., Palmer A.J., Agricola R., Price A.J., Vincent T.L., Weinans H. et al. Osteoarthritis. *Lancet*. 2015;386(9991):376–387. DOI: 10.1016/S0140-6736(14)60802-3.
4. Xia B., Di C., Zhang J., Hu S., Jin H., Tong P. Osteoarthritis pathogenesis: a review of molecular mechanisms. *Calcif. Tissue Int.* 2014;95(6):495–505. DOI: 10.1007/s00223-014-9917-9.
5. Robinson W.H., Lepus C.M., Wang Q., Raghu H., Mao R., Lindstrom T.M. et al. Low-grade inflammation as a key mediator of the pathogenesis of osteoarthritis. *Nat. Rev. Rheumatol.* 2016;12(10):580–592. DOI: 10.1038/nrrheum.2016.136.
6. Scanzello C.R. Role of low-grade inflammation in osteoarthritis. *Curr. Opin. Rheumatol.* 2017;29(1):79–85. DOI: 10.1097/BOR.0000000000000353.
7. Huang Z., Chen J., Li B., Zeng B., Chou C.H., Zheng X. et al. Faecal microbiota transplantation from metabolically compromised human donors accelerates osteoarthritis in mice. *Ann. Rheum. Dis.* 2020;79(5):646–656. DOI: 10.1136/annrheumdis-2019-216471.
8. Le Chatelier E., Nielsen T., Qin J., Prifti E., Hildebrand F., Falony G. et al. Richness of human gut microbiome correlates with metabolic markers. *Nature*. 2013;500(7464):541–546. DOI: 10.1038/nature12506.
9. Ghoshal S., Witta J., Zhong J., de Villiers W., Eckhardt E. Chylomicrons promote intestinal absorption of lipopolysaccharides. *J. Lipid Res.* 2009;50(1):90–97. DOI: 10.1194/jlr.M800156-JLR200.
10. Cani P.D., Neyrinck A.M., Fava F., Knauf C., Burcelin R.G., Tuohy K.M., et al. Selective increases of bifidobacteria in gut microflora improve high-fat-diet-induced diabetes in mice through a mechanism associated with endotoxaemia. *Diabetologia*. 2007;50(11):2374–2383. DOI: 10.1007/s00125-007-0791-0.
11. Biver E., Berenbaum F., Valdes A.M., Araujo de Carvalho I., Bindels L.B., Brandi M.L. et al. Gut microbiota and osteoarthritis management: An expert consensus of the European society for clinical and economic aspects of osteoporosis, osteoarthritis and musculoskeletal diseases (ESCEO). *Ageing Res. Rev.* 2019;55:100946. DOI: 10.1016/j.arr.2019.100946.
12. Azamar-Llamas D., Hernández-Molina G., Ramos-Ávalos B., Furuzawa-Carballeda J. Adipokine contribution to the pathogenesis of osteoarthritis. *Mediators Inflamm.* 2017;2017:5468023. DOI: 10.1155/2017/5468023.
13. Xie C., Chen Q. Adipokines: new therapeutic target for osteoarthritis? *Curr. Rheumatol. Rep.* 2019;21(12):71. DOI: 10.1007/s11926-019-0868-z.
14. Mobasher A., Matta C., Zákány R., Musumeci G. Chondrosenescence: definition, hallmarks and potential role in the pathogenesis of osteoarthritis. *Maturitas*. 2015;80(3):237–244. DOI: 10.1016/j.maturitas.2014.12.003.
15. O'Toole P.W., Jeffery I.B. Gut microbiota and aging. *Science*. 2015;350(6265):1214–1215. DOI: 10.1126/science.aac8469.
16. Hao X., Shang X., Liu J., Chi R., Zhang J., Xu T. The gut microbiota in osteoarthritis: where do we stand and what can we do? *Arthritis Res. Ther.* 2021;23(1):42. DOI: 10.1186/s13075-021-02427-9.
17. Ramires L.C., Santos G.S., Ramires R.P., da Fonseca L.F., Jeyaraman M., Muthu S. et al. The Association between gut microbiota and osteoarthritis: Does the disease begin in the gut? *Int. J. Mol. Sci.* 2022;23(3):1494. DOI: 10.3390/ijms23031494.
18. Chow Y.Y., Chin K.Y. The role of inflammation in the pathogenesis of osteoarthritis. *Mediators Inflamm.* 2020;2020:8293921. DOI: 10.1155/2020/8293921.
19. Huang Z., Kraus V.B. Does lipopolysaccharide-mediated inflammation have a role in OA? *Nat. Rev. Rheumatol.* 2016;12(2):123–129. DOI: 10.1038/nrrheum.2015.158.
20. Huang Z.Y., Stabler T., Pei F.X., Kraus V.B. Both systemic and local lipopolysaccharide (LPS) burden are associated with knee OA sever-

- ity and inflammation. *Osteoarthr. Cartil.* 2016;24(10):1769–1775. DOI: 10.1016/j.joca.2016.05.008.
21. Guan Z., Jia J., Zhang C., Sun T., Zhang W., Yuan W. et al. Gut microbiome dysbiosis alleviates the progression of osteoarthritis in mice. *Clin. Sci. (Lond.)* 2020;134(23):3159–3174. DOI: 10.1042/CS20201224.
22. Mendez M.E., Murugesh D.K., Sebastian A., Hum N.R., McCloy S.A., Kuhn E.A. et al. Antibiotic treatment prior to injury improves post-traumatic osteoarthritis outcomes in mice. *Int. J. Mol. Sci.* 2020;21(17):6424. DOI: 10.3390/ijms21176424.
23. Yu X.H., Yang Y.Q., Cao R.R., Bo L., Lei S.F. The causal role of gut microbiota in development of osteoarthritis. *Osteoarthr. Cartil.* 2021;29(12):1741–1750. DOI: 10.1016/j.joca.2021.08.003.
24. Li M., Van Esch B.C.A.M., Wagenaar G.T.M., Garsen J., Folkerts G., Henricks P.A.J. Pro- and anti-inflammatory effects of short chain fatty acids on immune and endothelial cells. *Eur. J. Pharmacol.* 2018;831:52–59. DOI: 10.1016/j.ejphar.2018.05.003.
25. Zhao Y., Chen B., Li S., Yang L., Zhu D., Wang Y. et al. Detection and characterization of bacterial nucleic acids in culture-negative synovial tissue and fluid samples from rheumatoid arthritis or osteoarthritis patients. *Sci. Rep.* 2018;8(1):14305. DOI: 10.1038/s41598-018-32675-w.
26. Collins K.H., Paul H.A., Reimer R.A., Seerattan R.A., Hart D.A., Herzog W. Relationship between inflammation, the gut microbiota, and metabolic osteoarthritis development: studies in a rat model. *Osteoarthr. Cartil.* 2015;23(11):1989–1998. DOI: 10.1016/j.joca.2015.03.014.
27. Huang Z., Chen J., Li B., Zeng B., Chou C.H., Zheng X. et al. Faecal microbiota transplantation from metabolically compromised human donors accelerates osteoarthritis in mice. *Ann. Rheum. Dis.* 2020;79(5):646–656. DOI: 10.1136/annrheumdis-2019-216471.
28. Green M., Arora K., Prakash S. Microbial medicine: prebiotic and probiotic functional foods to target obesity and metabolic syndrome. *Int. J. Mol. Sci.* 2020;21(8):2890. DOI: 10.3390/ijms21082890.
29. Saltzman E.T., Thomsen M., Hall S., Vitetta L., Perna canaliculus and the Intestinal Microbiome. *Mar. Drugs.* 2017;15(7):207. DOI: 10.3390/ md15070207.
30. Jhun J., Cho K.H., Lee D.H., Kwon J.Y., Woo J.S., Kim J. et al. Oral administration of *Lactobacillus rhamnosus* ameliorates the progression of osteoarthritis by inhibiting joint pain and inflammation. *Cells.* 2021;10(5):1057. DOI: 10.3390/cells10051057.
31. So J.-S., Kwon H.-K., Lee C.-G., Yi H.J., Park J.A., Lim S.Y. et al. *Lactobacillus casei* suppresses experimental arthritis by down-regulating T helper 1 effector functions. *Mol. Immunol.* 2008;45(9):2690–2699. DOI: 10.1016/j.molimm.2007.12.010.
32. Amdekar S., Singh V., Singh R., Sharma P., Keshav P., Kumar A. *Lactobacillus casei* reduces the inflammatory joint damage associated with collagen-induced arthritis (CIA) by reducing the pro-inflammatory cytokines. *J. Clin. Immunol.* 2011;31(2):147–154. DOI: 10.1007/s10875-010-9457-7.
33. Henrotin Y., Patrier S., Pralus A., Roche M., Nivoliez A. Protective actions of oral administration of *Bifidobacterium longum* Cb10703 in spontaneous osteoarthritis in dunkin hartley guinea pig model. *Cartilage.* 2021;13(2_suppl.):1204S–1213S. DOI: 10.1177/1947603519841674.
34. Holscher H.D. Dietary fiber and prebiotics and the gastrointestinal microbiota. *Gut Microbes.* 2017;8(2):172–184. DOI: 10.1080/19490976.2017.1290756.
35. Primec M., Klemenak M., Di Gioia D., Aloisio I., Bozzi Cionci N., Quagliariello A. et al. Clinical intervention using *Bifidobacterium strains* in celiac disease children reveals novel microbial modulators of TNF- α and short-chain fatty acids. *Clin. Nutr.* 2019;38(3):1373–1381. DOI: 10.1016/j.clnu.2018.06.931.
36. Li M., Van Esch B.C.A.M., Henricks P.A.J., et al. The anti-inflammatory effects of short chain fatty acids on lipopolysaccharide- or tumor necrosis factor α -stimulated endothelial cells via activation of GPR41/43 and inhibition of HDACs. *Front. Pharmacol.* 2018;9:533. DOI: 10.3389/fphar.2018.00533.
37. O-Sullivan I., Natarajan Anbazhagan A., Singh G., Ma K., Green S.J., Singhal M. et al. *Lactobacillus acidophilus* mitigates osteoarthritis-associated pain, cartilage disintegration and gut microbiota dysbiosis in an experimental murine OA model. *Biomedicines.* 2022;10(6):1298. DOI: 10.3390/biomedicines10061298.
38. Taye I., Bradbury J., Grace S., Avila C. Probiotics for pain of osteoarthritis; An N-of-1 trial of individual effects. *Complement. Ther. Med.* 2020;54:102548. DOI: 10.1016/j.ctim.2020.102548.

Информация о вкладе авторов

Корнева Ю.С. – формулирование концепции статьи.

Корнева Ю.С., Борисенко М.В. – анализ литературы и написание текста.

Деев Р.В. – редактирование текста.

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

Корнева Юлия Сергеевна, канд. мед. наук, доцент кафедры патологической анатомии, СЗГМУ им. И.И. Мечникова; доцент кафедры патологической анатомии, СГМУ Минздрава России; научный сотрудник научного отделения профилактики и лечения раневой инфекции ФГБУ «НМИЦТО им. Р.Р. Вреденя» Минздрава России, Санкт-Петербург <https://orcid.org/0000-0002-8080-904X>.

E-mail: ksu1546@yandex.ru.

Борисенко Марина Владимировна, студент лечебного факультета, СЗГМУ им. И.И. Мечникова, Санкт-Петербург.

E-mail: marina-borisenko-2000@mail.ru.

Деев Роман Вадимович, канд. мед. наук, доцент, первый заместитель директора НИИМЧ им. акад. А.П. Авцына» ФГБНУ «РНЦХ им. акад. Б.В. Петровского», Москва, <https://orcid.org/0000-0001-8389-3841>.

E-mail: Roman.Deev@szgmu.ru.

✉ Корнева Юлия Сергеевна, e-mail: ksu1546@yandex.ru.

Поступила 10.05.2023

Information on author contributions

Korneva Yu.S. – article concept.

Korneva Yu.S., Borisenko M.V. – literature analysis and text writing.

Deev R.V. – text editing.

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

Yulia S. Korneva, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, Department of Pathological Anatomy, North-Western Medical University named after I.I. Mechnikov; Associate Professor, Department of Pathological Anatomy, Smolensk State Medical University; Resercher of the Scientific Department of Treatment and Prophylaxis of Wound infection in Russian Scientific Research Institute of Traumatology and Orthopedics named after R.R. Vreden, St. Petersburg. <https://orcid.org/0000-0002-8080-904X>.

E-mail: ksu1546@yandex.ru.

Marina V. Borisenko, Student, North-Western Medical University named after I.I. Mechnikov.

E-mail: marina-borisenko-2000@mail.ru.

Roman V. Deev, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, First Deputy Director in Avtsyn Research Institute of Human Morphology of Federal state budgetary scientific institution "Petrovsky National Research Centre of Surgery". <https://orcid.org/0000-0001-8389-3841>.

E-mail: Roman.Deev@szgmu.ru.

✉ Yulia S. Korneva, e-mail: ksu1546@yandex.ru.

Received May 10, 2023

Бета-адренореактивность мембран эритроцитов и экспрессия бета1-адренорецепторов кардиомиоцитов у пациентов с сердечной недостаточностью с различной фракцией выброса левого желудочка

**Э.Ф. Муслимова, Т.Ю. Реброва, В.А. Корепанов, Ш.Д. Ахмедов,
С.А. Афанасьев**

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

Аннотация

Введение. Все больше исследований демонстрируют значимость определения бета-адренореактивности мембран эритроцитов (бета-АРМ) для прогнозирования тяжести сердечно-сосудистых заболеваний, в том числе хронической сердечной недостаточности (ХСН). Но под вопросом остается наличие общих закономерностей между изменением бета-АРМ и экспрессией бета1-адренорецепторов на мембранах кардиомиоцитов в зависимости от фракции выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ).

Цель: оценить бета-АРМ и экспрессию бета1-адренорецепторов кардиомиоцитов в группах пациентов с сердечной недостаточностью с сохраненной ($\geq 50\%$) и сниженной ($< 50\%$) ФВ ЛЖ.

Материалы и методы. В исследование включены 100 пациентов с ХСН ишемического генеза. Сформированы группы из 79 пациентов с ФВ ЛЖ $\geq 50\%$ и 21 пациента с ФВ ЛЖ $< 50\%$. С помощью иммуноферментного анализа у них оценили уровни адреналина и норадреналина в плазме крови и экспрессию бета1-адренорецепторов в образцах миокарда. Бета-АРМ определена в цельной крови методом оценки торможения гемолиза эритроцитов, помещенных в гипоосмотическую среду, в присутствии селективного бета-адреноблокатора.

Результаты. В группе с ФВ ЛЖ $< 50\%$ бета-АРМ оказалась повышенной ($p = 0,037$), составив 31,9% (23,2; 40,1), по сравнению с группой с ФВ ЛЖ $\geq 50\%$, где бета-АРМ была 21,4% (15,0; 31,7). Вместе с тем у пациентов с ФВ ЛЖ $< 50\%$ экспрессия бета1-АР на мембранах кардиомиоцитов оказалась значимо ниже, чем в другой группе ($p = 0,037$): 2,7 (2,1; 3,0) нг/мг и 3,1 (2,4; 3,9) нг/мг общ. белка соответственно. Однако уровни адреналина и норадреналина в плазме крови оказались сопоставимыми в исследуемых группах.

Вывод. Пациенты с сердечной недостаточностью с ФВ ЛЖ $< 50\%$ отличались повышенной бета-АРМ и сниженной экспрессией бета1-АР на мембранах кардиомиоцитов по сравнению с группой с ФВ ЛЖ $\geq 50\%$ при сопоставимых уровнях циркулирующих катехоламинов.

Ключевые слова:	адренореактивность, бета-адренорецепторы, сердечная недостаточность, фракция выброса левого желудочка.
Конфликт интересов:	авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
Финансирование:	исследование выполнено за счет гранта Российской научного фонда (проект № 23-25-00060).
Соответствие принципам этики:	проведенное исследование одобрено локальным комитетом по биомедицинской этике НИИ кардиологии Томского НИМЦ (протокол № 208 от 20 января 2021 г.). От каждого из включенных в исследование участников было получено информированное добровольное согласие.
Для цитирования:	Муслимова Э.Ф., Реброва Т.Ю., Корепанов В.А., Ахмедов Ш.Д., Афанасьев С.А. Бета-адренореактивность мембран эритроцитов и экспрессия бета1-адренорецепторов кардиомиоцитов у пациентов с сердечной недостаточностью с различной фракцией выброса левого желудочка. <i>Сибирский журнал клинической и экспериментальной медицины</i> . 2024;39(1):44–49. https://doi.org/10.29001/2073-8552-2023-561 .

✉ Муслимова Эльвира Фаритовна, e-mail: muslimovef@yandex.ru.

Beta-adrenoreactivity of erythrocyte membranes and expression of beta1-adrenergic receptors of cardiomyocytes in patients with heart failure with different left ventricular ejection fraction

Elvira F. Muslimova, Tatiana Yu. Rebrova, Vyacheslav A. Korepanov, Shamil D. Akhmedov, Sergey A. Afanasiev

Cardiology Research Institute, Tomsk (NRMC) of the Russian Academy of Sciences,
111a, Kievskaya str., Tomsk, 634012, Russian Federation

Abstract

Introduction. More and more studies demonstrate the importance of determining the beta-adrenergic reactivity of erythrocyte membranes (beta-ARM) for predicting the severity of cardiovascular diseases, including chronic heart failure. But the presence of general patterns between the change in beta-ARM and the expression of beta1-adrenergic receptors on the membranes of cardiomyocytes, depending on the left ventricular ejection fraction (LVEF) remains questionable.

Aim: To evaluate beta-ARM and expression of beta1-adrenergic receptors of cardiomyocytes in groups of patients with heart failure with preserved ($\geq 50\%$) and reduced ($< 50\%$) LV EF.

Materials and methods. The study included 100 patients with chronic heart failure of ischemic origin. Groups of 79 patients with LVEF $\geq 50\%$ and 21 patients with LVEF $< 50\%$ were formed. The levels of epinephrine and norepinephrine in blood plasma and the expression of beta1-adrenergic receptors in myocardial samples were assessed using enzyme immunoassay. Beta-ARM was determined in whole blood by assessing the inhibition of hemolysis of erythrocytes placed in a hypoosmotic medium in the presence of a selective beta-blocker.

Results. In the group with LV EF $< 50\%$, beta-ARM was increased ($p = 0.037$), amounting to 31.9% (23.2; 40.1), compared with the group with LVEF $\geq 50\%$, where beta-ARM was 21.4% (15.0; 31.7). At the same time, in patients with LV EF $< 50\%$, the expression of beta1-AR on cardiomyocyte membranes was significantly lower than in the other group ($p = 0.037$): 2.7 (2.1; 3.0) ng/mg and 3.1 (2.4; 3.9) ng/mg total protein, respectively. However, plasma levels of epinephrine and noradrenaline were comparable in the study groups.

Conclusion. Patients with heart failure with LVEF $< 50\%$ were characterized by increased beta-ARM and reduced expression of beta1-AR on cardiomyocyte membranes compared with the group with LVEF $\geq 50\%$ with comparable levels of circulating catecholamines.

Keywords:	adrenoreactivity, beta-adrenergic receptors, heart failure, left ventricular ejection fraction.
Conflict of interest:	the authors do not declare a conflict of interest.
Funding:	the study was supported by a grant from the Russian Science Foundation (project № 23-25-00060).
Adherence to ethical standards:	the study was approved by the local committee on biomedical ethics of the Cardiology Research Institute of the Tomsk Institute of Cardiology (protocol No 208 of January 20, 2021). Informed consent was obtained from each participant in the study.
For citation:	Muslimova E.F., Rebrova T.Yu., Korepanov V.A., Akhmedov Sh.D., Afanasiev S.A. Beta-adrenoreactivity of erythrocyte membranes and expression of beta1-adrenergic receptors of cardiomyocytes in patients with heart failure with different left ventricular ejection fraction. <i>The Siberian Journal of Clinical and Experimental Medicine</i> . 2024;39(1):44–49. https://doi.org/10.29001/2073-8552-2023-561 .

Введение

Хроническая сердечная недостаточность (ХСН) – это синдром, развивающийся в результате большинства заболеваний сердечно-сосудистой системы. Одними из наиболее частых причин ХСН являются ишемическая болезнь сердца (ИБС) и артериальная гипертензия. Высокая частота ХСН требует углубленного изучения ее патогенетических механизмов с целью замедления разви-

тия, снижения клинических проявлений этого синдрома, а также поиска мишней для дальнейшей разработки эффективных способов предупреждения и коррекции [1, 2].

Известно, что для ХСН характерна повышенная активность симпатоадреналовой системы [3]. Как ранний защитный механизм от чрезмерной стимуляции циркулирующими катехоламинами развивается десенситизация бета-адренорецепторов (бета-АР), членов суперсемейства рецепторов, связанных с G-белком. Сначала

идет разобщение бета-АР и комплекса G-белок-аденилатциклазы без уменьшения количества рецепторов на поверхности мембранны. При продолжении действия избыточного количества катехоламинов возможно удаление бета-АР с поверхности мембранны и прекращение синтеза рецепторов [4]. Так как на кардиомиоцитах человека преобладают бета1-АР, которые напрямую влияют на внутрисердечную гемодинамику и способность сердца переносить физическую нагрузку, результатом десенситизации становится уменьшение насосной функции сердца [5].

В качестве одного из показателей выраженности гиперсимпатикотонии и десенситизации бета-АР можно рассматривать бета-адренореактивность мембран эритроцитов (бета-АРМ) [6]. Все больше исследований демонстрируют значимость определения бета-АРМ для прогнозирования тяжести сердечно-сосудистых заболеваний [7], в том числе ХСН. Но под вопросом остается наличие общих закономерностей между изменением бета-АРМ и экспрессией бета1-АР на мембранах кардиомиоцитов в зависимости от фракции выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ), лежащей в основе классификации ХСН [8].

Цель: оценить бета-АРМ и экспрессию бета1-адренорецепторов кардиомиоцитов в группах пациентов с сердечной недостаточностью с сохраненной ($\geq 50\%$) и сниженной ($< 50\%$) ФВ ЛЖ.

Материал и методы

Проведенное исследование одобрено локальным комитетом по биомедицинской этике НИИ кардиологии Томского НИМЦ (протокол № 208 от 20 января 2021 г.). От каждого из включенных в исследование участников было получено информированное добровольное согласие.

В исследование включены 100 пациентов с ХСН I–III функционального класса (ФК), из них 82 мужчины и 18 женщин, возраст пациентов – 64 (59; 69) года. Все пациенты имели ИБС в виде стенокардии напряжения I–III класса или инфаркта миокарда давностью не менее 6 мес., а также гипертоническую болезнь. Инфаркт миокарда в анамнезе имели 57 человек. Критериями исключения были отсутствие ИБС, наличие острого инфаркта миокарда, прогрессирующей стенокардии, острой сердечной недостаточности и ХСН ФК IV, миокардитов, кла-панной недостаточности III и IV степени, сахарного диабета, инфекционных заболеваний в период обострения, онкологических заболеваний.

Постановка диагноза ХСН осуществлялась в соответствии с клиническими рекомендациями МЗ РФ от 2020 г. [9]. ФК ХСН в соответствии с классификацией Нью-Йоркской кардиологической ассоциации (NYHA) был определен с помощью теста 6-минутной ходьбы: пройденное расстояние в 426–550 м и 301–425 м соответствует I и II ФК, а расстояние в 151–300 м – III ФК. ХСН I ФК диагностирована у 6%, II ФК – у 56%, III ФК – у 38% пациентов.

Эхокардиография выполнена на ультразвуковой диагностической системе Philips HD15 (Нидерланды) из стандартных позиций с оценкой размеров отделов сердца и ФВ ЛЖ по методу Симпсона. Сформированы две группы пациентов – ХСН с сохраненной ФВ ЛЖ $\geq 50\%$ ($n = 79$, 63% (59; 66)) и ХСН со сниженной ФВ ЛЖ $< 50\%$ ($n = 21$, 43% (37; 46)). Пациенты с ХСН, имеющие ФВ ЛЖ 40–49%, были включены в группу со сниженной ФВ.

При постановке диагноза ХСН с сохраненной ФВ учитывались анамнестические данные, результаты физикальных обследований и инструментальных методов исследования, в том числе оценки диастолической функции ЛЖ [9].

На момент поступления ингибиторы АПФ и бетаадреноблокаторы принимали 80% пациентов, статины – 91%, антиагрегантной терапии придерживались 82% пациентов. Все пациенты были направлены на плановую операцию коронарного шунтирования. При выписке обследованным лицам была назначена оптимальная лекарственная терапия в соответствии с рекомендациями.

Во время предоперационного обследования у пациентов были взяты образцы венозной крови в вакуэтайнер с ЭДТА для определения бета-АРМ, циркулирующих катехоламинов адреналина и норадреналина, а также маркера ХСН – мозгового натрийуретического пептида BNP. Уровень BNP оценили в плазме крови 50 человек с ФВ ЛЖ $\geq 50\%$ и у 11 человек с ФВ $< 50\%$ с помощью набора Biomedica BNP Fragment (BI-20852, Австрия). Уровни адреналина и норадреналина определены в плазме крови у 45 пациентов с ФВ ЛЖ $\geq 50\%$ и у 12 пациентов с ФВ $< 50\%$ с помощью наборов Adrenalin ELISA (RE59251) и Noradrenalin ELISA (RE59261) (IBL International, Германия).

У всех пациентов оценка бета-АРМ выполнена в цельной крови с использованием набора реактивов БЕТА-АРМ АГАТ (ООО «АгатМед», Россия) в соответствии с протоколом производителя (https://www.agat.ru/documents/instructions/Beta_arm_Agat/beta_arm_160209_print.pdf) на сканирующем спектрофотометре «Biowave II» (Biochrom Ltd., Великобритания). Метод основан на факте торможения гемолиза эритроцитов, помещенных в гипоосмотическую среду, в присутствии селективного бета-адреноблокатора 1-(1-изопропиламино)-3-(1-нафталинил-окси)-2-пропанола гидрохлорида.

Во время плановой операции коронарного шунтирования получены образцы ушка правого предсердия. Биоптаты были помещены в ледяной раствор Кребса – Хензеляйта (120 mM NaCl, 4,8 mM KCl, 2,0 mM CaCl₂, 1,2 mM MgSO₄, 1,2 mM KH₂PO₄, 20,0 mM NaHCO₃, 10,0 mM глюкозы [10]). Далее образцы освобождались от соединительной ткани. В миокарде (10–16 мг) определено количество бета1-АР с помощью набора Numan Beta-1 adrenergic receptor ELISA Kit (MBS2801671, MyBioSource, США). Количество бета1-АР рассчитано относительно общего белка. Содержание общего белка в гомогенатах миокарда определяли методом микро-Лоури в модификации S.T. Ohnishi [11].

Статистический анализ проводили с помощью Statistical Package for the Social Sciences ver. 13.0 (IBM Corporation, США). Количественные показатели описывались медианами (Me) и интерквартильными интервалами (Q₁; Q₃). Категориальные показатели представлены абсолютными (n) и относительными (%) частотами встречаемости. Для сравнения количественных показателей в двух независимых группах применяли критерий Манна – Уитни, для сравнения категориальных показателей в двух независимых группах использовали χ^2 -критерий Пирсона или двусторонний точный тест Фишера. Оценена линейная связь между количественными параметрами с помощью коэффициента ранговой корреляции Спирмена. Пороговый уровень значимости при проверке статистических гипотез составлял $p = 0,05$.

Результаты

Во всей исследуемой выборке уровень BNP составил 255,5 (55,9; 577,7) пмоль/л. Уровень адреналина был 2,4 (0,9; 3,3) нг/мл, норадреналина – 31,6 (26,7; 42,6) нг/мл. Среди всех пациентов бета-АРМ составила 24,1% (16,0; 35,2), медиана бета1-АР – 3,0 (2,3; 3,8) нг/мг общего белка. Выявлена обратная корреляция между ФВ ЛЖ и бета-АРМ ($r = -0,355$; $p = 0,002$), уровнем норадреналина ($r = -0,299$; $p = 0,024$), уровнем BNP ($r = -0,236$; $p = 0,050$). Адреналин и норадреналин показали прямую взаимосвязь ($r = 0,510$; $p < 0,001$), отсутствовала линейная корреляция экспрессии бета1-АР кардиомиоцитов с другими исследуемыми параметрами.

Результаты сравнения групп с разной ФВ ЛЖ по клиническим параметрам представлены в таблице. Пациенты с разной ФВ ЛЖ оказались сопоставимы по лекарственной терапии на момент поступления в стационар с целью проведения хирургического вмешательства.

Как и ожидалось, большинство пациентов с ФВ ЛЖ $< 50\%$, в отличие от группы с сохраненной ФВ, имели в анамнезе инфаркт миокарда и дилатацию левого предсердия или желудочка ($p < 0,001$). Также в группе с ФВ ЛЖ $< 50\%$ было больше пациентов с III ФК ХСН, чем в группе с сохраненной ФВ ЛЖ, все пациенты с I ФК ХСН имели сохраненную ФВ ЛЖ ($p = 0,029$). Кроме того, на момент предоперационного обследования пациенты с ФВ ЛЖ $< 50\%$ отличались более высоким уровнем BNP по сравнению с группой с сохраненной ФВ ($p = 0,043$): 370,6 (277,3; 886,3) пмоль/л против 161,8 (27,6; 554,3) пмоль/л.

Также в группе с ФВ ЛЖ $< 50\%$ оказалась повышенной и бета-АРМ ($p = 0,037$; рис. 1), которая составила 31,9% (23,2; 40,1). При сохраненной ФВ ЛЖ бета-АРМ была 21,4% (15,0; 31,7). Однако в отличие от группы пациентов с сохраненной ФВ ЛЖ в выборке лиц с ФВ ЛЖ $< 50\%$ нарушалась линейная корреляция между бета-АРМ и ФВ ЛЖ: $r = -0,146$ ($p = 0,550$) при ФВ ЛЖ $< 50\%$ и $r = -0,286$ ($p = 0,046$) при ФВ ЛЖ $\geq 50\%$.

Вместе с тем экспрессия бета1-АР на мембранах кардиомиоцитов у пациентов с ФВ ЛЖ $< 50\%$ оказалось зна-

чимо ниже, чем у пациентов с сохраненной ФВ ($p = 0,037$; рис. 2). Так, при сохраненной ФВ медиана составила 3,1 (2,4; 3,9) нг/мг общ. белка, при сниженной ФВ – 2,7 (2,1; 3,0) нг/мг общ. белка.

Однако уровни адреналина и норадреналина в плазме крови оказались сопоставимыми в исследуемых группах ($p = 0,710$ и $p = 0,984$ соответственно). При сохраненной ФВ уровни адреналина и норадреналина в плазме крови составили соответственно 2,5 (0,9; 3,3) и 32,7 (24,7; 42,2) нг/мл; при сниженной ФВ – 1,9 (0,6; 3,6) и 28,9 (27,1; 57,2) нг/мл.

Таблица. Клинико-анамнестические параметры групп с разной фракцией выброса левого желудочка

Table. Clinical and anamnestic parameters of groups with different left ventricular ejection fraction

Параметры Parameters	ФВ ЛЖ $\geq 50\%$ LV EF $\geq 50\%$	ФВ ЛЖ $< 50\%$ LV EF $< 50\%$	<i>p</i>
Мужчины/женщины, % Men/Women, %	79,7 / 20,3	90,5 / 9,5	0,255
Инфаркт миокарда, % Myocardial infarction, %	48,1	90,5	< 0,001
ХСН, ФК I/II/III, % Heart failure, class I/II/III, %	7,6 / 60,8 / 31,6	0 / 38,1 / 61,9	0,029
Гипертрофия ЛЖ, % LV hypertrophy, %	30,4	47,6	0,138
Дилатация ЛП, % LA dilatation, %	24,1	66,7	< 0,001
Дилатация ЛЖ, % LV dilatation, %	5,1	57,1	< 0,001
Ожирение, % Obesity, %	45,6	47,6	0,867

Примечание: ЛЖ – левый желудочек, ЛП – левое предсердие, ФВ – фракция выброса, ХСН – хроническая сердечная недостаточность.

Note: EF – ejection fraction, LA – left atrium, LV – left ventricular.

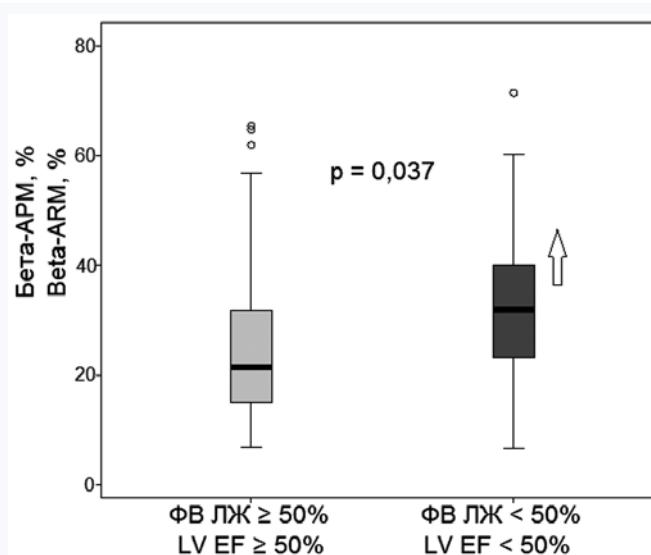


Рис. 1. Бета-адренореактивность мембран эритроцитов в группах пациентов с сохраненной и сниженной фракцией выброса левого желудочка.

Примечание: ФВ ЛЖ – фракция выброса левого желудочка, бета-АРМ – бета-адренореактивности мембран эритроцитов.

Fig. 1. Beta-adrenergic reactivity of erythrocyte membranes in groups of patients with preserved and reduced left ventricular ejection fraction

Note: LV EF – left ventricular ejection fraction, beta-ARM – beta-adrenergic reactivity of erythrocyte membranes.

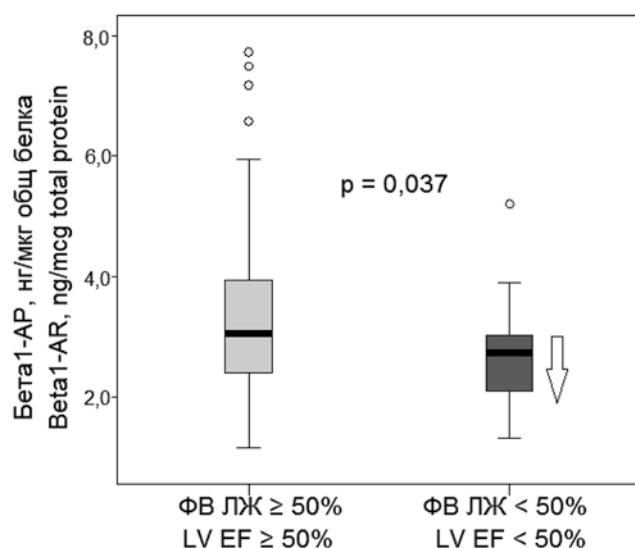


Рис. 2. Экспрессия бета1-адренорецепторов на мембранах кардиомиоцитов в группах пациентов с сохраненной и сниженной фракцией выброса левого желудочка

Примечание: ФВ ЛЖ – фракция выброса левого желудочка, бета 1-АР – бета1-адренорецептор.

Fig. 2. Expression of beta1-adrenergic receptors on cardiomyocyte membranes in groups of patients with preserved and reduced left ventricular ejection fraction

Note: LV EF – left ventricular ejection fraction, beta 1-AR – beta1-adrenergic receptors.

Обсуждение

В данном исследовании мы оценили уровень бета-АРМ и экспрессию бета1-АР кардиомиоцитов у больных ХСН с сохраненной и сниженной систолической функцией миокарда.

Р.И. Стрюк и И.Г. Длусская (2003) предложили рассматривать бета-АРМ в качестве показателя состоятельности бета-адренорецепторного аппарата, так как, согласно методике определения, величина бета-АРМ более 20% отражает меньшую степень связывания адреноблокатора за счет меньшего количества рецепторов на мембранах клеток [6]. В настоящее время этот метод применяют для диагностики гиперадренергического состояния у пациентов с резистентной артериальной гипертензией [12], а при ХСН без инфаркта миокарда в анамнезе выявлена обратная корреляция между бета-АРМ и ФВ ЛЖ [10].

В данном исследовании мы также выявили связь бета-АРМ с ФВ в выборке пациентов с ХСН. В группе с ФВ ЛЖ < 50% медиана бета-АРМ оказалась в 1,5 раза выше, чем при сохраненной ФВ ЛЖ. Кроме того, даже получавшие ранее лекарственную терапию пациенты со сниженной ФВ ЛЖ отличались более высоким уровнем BNP по сравнению с группой с сохраненной ФВ. В то же время в

группе с ФВ ЛЖ < 50% количество бета1-АР на мембранах кардиомиоцитов, наоборот, было ниже, чем у пациентов с ФВ ЛЖ ≥ 50%. Это демонстрирует наличие общих закономерностей в изменении бета-АРМ и бета1-АР клеток при прогрессировании систолической дисфункции миокарда. При этом в выборке лиц с ФВ ЛЖ < 50%, характеризующихся преобладанием пациентов с инфарктом миокарда в анамнезе, нарушалась линейная корреляция между бета-АРМ и ФВ ЛЖ.

Полученные результаты указывают на развитие десенсибилизации рецепторного звена на мембранах эритроцитов и кардиомиоцитов при снижении ФВ ЛЖ ниже 50%. Анализ концентрации адреналина и норадреналина в плазме не показал значимых различий между исследуемыми группами, что свидетельствует о сохранении высокого напряжения медиаторного звена симпатической системы в процессе утяжеления ХСН. При этом в общей выборке пациентов выявлена обратная зависимость между уровнем норадреналина и ФВ ЛЖ, что также подчеркивает негативный вклад гиперсимпатикотонии в развитие сократительной дисфункции миокарда.

Распределение пациентов с ХСН в зависимости от ФВ имеет ключевое значение в разработке эффективных диагностических алгоритмов и методов терапии. Разделение пациентов на фенотипические группы в зависимости от величины ФВ ЛЖ обосновано различием в сопутствующих заболеваниях, клинических проявлениях, основной патологии, прогнозом и исходом заболевания, а также терапией. Если ранее рассматривали только ХСН с низкой ФВ и сохраненной ФВ, то в настоящее время выделяют группу с промежуточной ФВ ЛЖ [13]. Однако и ряд эхокардиографических параметров, и профиль биомаркеров пациентов с ХСН с промежуточной ФВ схож с параметрами у пациентов с низкой ФВ [8]. Это подчеркивает значимость изучения патогенетических и патофизиологических аспектов систолической дисфункции миокарда.

В проведенном исследовании в выборках пациентов с ХСН с сохраненной и сниженной ФВ ЛЖ получены результаты, позволяющие более уверенно говорить о том, что бета-АРМ не только отражает адренореактивность организма, но и может использоваться для оценки функции миокарда при патологических состояниях. Очевидным развитием данной работы рассматривается изучение бета-адренореактивности организма в отдельных выборках пациентов с ФВ ЛЖ 40–49% и ФВ ЛЖ < 40%.

Выводы

Пациенты с ХСН с ФВ ЛЖ < 50% отличались повышенной бета-АРМ. Кроме того, в этой группе оказалась сниженной экспрессия бета1-АР на мембранах кардиомиоцитов по сравнению с группой с сохраненной ФВ ЛЖ. В исследуемых группах уровни циркулирующих катехоламинов были сопоставимыми.

Литература / References

1. Файзуллоев А.И., Шукрова С.М., Рашидов И.М., Раджабова Г.М. Хроническая сердечная недостаточность: современные проблемы и пути их решения. *Вестник последипломного образования в сфере здравоохранения*. 2021;(2):93–100.
Fayzullov A.I., Shukurova S.M., Rashidov I.M., Radjabova G.M. Chronic heart failure: current problems and the way to solve it. *Herald of institute of postgraduate education in health sphere*. 2021;(2):93–100. (In Russ.). URL: <https://elibrary.ru/item.asp?id=47456873> (20.04.2023).
2. Кольцов А.В., Тыренко В.В., Сарана А.М., Язенок А.В., Коган Е.В., Ченцов Д.В. Распространенность сердечной недостаточности в условиях мегаполиса. *Кардиология*. 2022;62(12):50–56.
Koltsov A.V., Tyrenko V.V., Sarana A.M., Yazenok A.V., Kogan E.I., Chentsov D.V. Prevalence of heart failure in a megalopolis. *Kardiologija*. 2022;62(12):50–56. (In Russ.). DOI: 10.18087/cardio.2022.12.n2294.
3. Hartupee J., Mann D.L. Neurohormonal activation in heart failure with reduced ejection fraction. *Nat. Rev. Cardiol.* 2017;14(1):30–38. DOI: 10.1038/nrccardio.2016.163.
4. Agüero J., Almenar L., Montó F., Oliver E., Sánchez-Lázaro I., Vicente D. et al. Myocardial G protein receptor-coupled kinase expression

- correlates with functional parameters and clinical severity in advanced heart failure. *J. Card. Fail.* 2012;18(1):53–61. DOI: 10.1016/j.cardfail.2011.10.008.
- Wei W., Smrcka A.V. Subcellular β -adrenergic receptor signaling in cardiac physiology and disease. *J. Cardiovasc. Pharmacol.* 2022;80(3):334–341. DOI: 10.1097/FJC.0000000000001324.
 - Стрюк Р.И., Длусская И.Г. Адренореактивность и сердечно-сосудистая система. М: Медицина; 2003:160. Stryuk R.I., Dlusskaya I.G. Adrenoreactivity and the cardiovascular system. M: Medicine; 2003:160.
 - Хазова Е.В., Булашова О.В. Значение определения адренореактивности организма у пациентов с хронической сердечной недостаточностью. *Практическая медицина.* 2021;19(6):20–25. Khazova E.V., Bulashova O.V. Significance of determining the body's adrenergic reactivity in patients with chronic heart failure. *Practical medicine.* 2021;19(6):20–25. (In Russ.). DOI: 10.32000/2072-1757-2021-6-20-25.
 - Ватутин Н.Т., Шевелёк А.Н., Венжега В.В. Место пациентов с промежуточной фракцией выброса левого желудочка в общей популяции больных хронической сердечной недостаточностью. *Архивъ внутренней медицины.* 2021;11(2):111–121. Vatutin N.T., Shevelok A.N., Venzheha V.V. Position of patients with mid-range ejection fraction in the general chronic heart failure population. *The Russian Archives of Internal Medicine.* 2021;11(2):111–121. (In Russ.). DOI: 10.20514/2226-6704-2021-11-2-111-121.
 - Хроническая сердечная недостаточность. Клинические рекомендации. Российское кардиологическое общество. Министерство здравоохранения РФ; 2020:183. Chronic heart failure. Clinical guidelines. Russian Society of Cardiology. Ministry of Health of the Russian Federation; 2020:183. (In Russ.).

Информация о вкладе авторов

Муслимова Э.Ф., Реброва Т.Ю. разработали концепцию, дизайн исследования, обеспечили получение данных, анализ и интерпретацию данных, подготовили черновик рукописи.

Корепанов В.А., Ахмедов Ш.Д. внесли существенный вклад в получение данных.

Афанасьев С.А. принял участие в разработке концепции исследования, переработке черновика статьи, а также одобрил версию рукописи, подаваемую в журнал.

Все авторы дали окончательное согласие на подачу рукописи и согласились нести ответственность за все аспекты работы.

Сведения об авторах

Муслимова Эльвира Фаритовна, канд. мед. наук, научный сотрудник, лаборатория молекулярно-клеточной патологии и генодиагностики, НИИ кардиологии, Томский НИМЦ, Томск, <https://orcid.org/0000-0001-7361-2161>.

E-mail: muslimovef@yandex.ru.

Реброва Татьяна Юрьевна, канд. мед. наук, научный сотрудник, лаборатория молекулярно-клеточной патологии и генодиагностики, НИИ кардиологии, Томский НИМЦ, Томск, <https://orcid.org/0000-0003-3667-9599>.

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

Корепанов Вячеслав Андреевич, аспирант, младший научный сотрудник, лаборатория молекулярно-клеточной патологии и генодиагностики, НИИ кардиологии, Томский НИМЦ, Томск, <https://orcid.org/0000-0002-2818-1419>.

E-mail: vakorep41811@gmail.com.

Ахмедов Шамиль Джаманович, д-р мед. наук, профессор, ведущий научный сотрудник, отделение сердечно-сосудистой хирургии, НИИ кардиологии, Томский НИМЦ, Томск, <https://orcid.org/0000-0002-0791-7466>.

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

Афанасьев Сергей Александрович, д-р мед. наук, профессор, заведующий лабораторией молекулярно-клеточной патологии и генодиагностики, НИИ кардиологии, Томский НИМЦ, Томск, <https://orcid.org/0000-0001-6066-3998>.

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

Муслимова Эльвира Фаритовна, e-mail: muslimovef@yandex.ru.

URL: https://scardio.ru/content/Guidelines/2020/Clinic_rekom_HSN-unlocked.pdf (27.02.2023).

10. Muslimova E., Rebrova T., Kondratieva D., Korepanov V., Sonduve E., Kozlov B. et al. Expression of the β 1-adrenergic receptor (ADRB1) gene in the myocardium and β -adrenergic reactivity of the body in patients with a history of myocardium infarction. *Gene.* 2022;844:146820. DOI: 10.1016/j.gene.2022.146820.
11. Ohnishi S.T., Barr J.K. A simplified method of quantitating protein using the biuret and phenol reagents. *Anal. Biochem.* 1978;86(1):193–200. DOI: 10.1016/0003-2697(78)90334-2.
12. Зюбанова И.В., Фальковская А.Ю., Мордовин В.Ф., Пекарский С.Е., Манукян М.А., Цой Е.И. и др. Способ прогнозирования отдаленной антигипертензивной эффективности ренальной денервации у пациентов с резистентной артериальной гипертензией. Патент на изобретение 2767134 С1, 16.03.2022. Заявка № 2021119016 от 30.06.2021. Ziubanova I.V., Falkovskaya A.I., Mordovin V.F., Pekarskii S.E., Manukian M.A., Tsoi E.I. et al. Method for predicting the long-term antihypertensive efficacy of renal denervation in patients with resistant arterial hypertension. Patent for invention 2767134 С1, 03.16.2022. Application № 2021119016, 30.06.2021.
13. Шляхтина Н.В., Антоненок Е.А., Галанцев А.О. Клинико-патогенетические особенности хронической сердечной недостаточности с промежуточной фракцией выброса. *Сибирский журнал клинической и экспериментальной медицины.* 2021;36(3):45–50. Shlyakhtina N.V., Antonenok E.A., Galantsev A.O. Clinical and pathogenetic features of chronic heart failure with mid-range ejection fraction. *The Siberian Journal of Clinical and Experimental Medicine.* 2021;36(3):45–50. (In Russ.). DOI: 10.29001/2073-8552-2021-36-3-45-50.

Information on author contributions

Muslimova E.F., Rebrova T.Yu. developed the concept, design of the study, provided data acquisition, analysis and interpretation of the data, prepared a draft of the manuscript.

Korepanov V.A. and Ahmedov Sh.D. made a significant contribution to obtaining data.

Afanasiev S.A. took part in the development of the concept of the study, the revision of the draft of the article, and also approved the version of the manuscript submitted to the journal.

All authors gave their final consent to submit the manuscript and agreed to be responsible for all aspects of the work.

Information about the authors

Elvira F. Muslimova, Cand. Sci. (Med.), PhD, Research Scientist, Laboratory of Molecular and Cellular Pathology and Gene Diagnostics, Cardiology Research Institute, Tomsk NRMC, Tomsk, <https://orcid.org/0000-0001-7361-2161>.

E-mail: muslimovef@yandex.ru.

Tatiana Yu. Rebrova, Cand. Sci. (Med.), PhD, Research Scientist, Laboratory of Molecular and Cellular Pathology and Gene Diagnostics, Cardiology Research Institute, Tomsk NRMC, Tomsk, <https://orcid.org/0000-0003-3667-9599>.

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

Vyacheslav A. Korepanov, Graduate Student, Junior Research Scientist, Laboratory of Molecular and Cellular Pathology and Gene Diagnostics, Cardiology Research Institute, Tomsk NRMC, Tomsk, <https://orcid.org/0000-0002-2818-1419>.

E-mail: vakorep41811@gmail.com.

Shamil D. Akhmedov, Dr. Sci. (Med.), PhD, Professor, Leading Research Scientist, Department of Cardiovascular Surgery, Cardiology Research Institute, Tomsk NRMC, Tomsk, <https://orcid.org/0000-0002-0791-7466>.

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

Sergey A. Afanasyev, Dr. Sci. (Med.), PhD, Professor, Head of the Laboratory of Molecular and Cellular Pathology and Gene Diagnostics, Cardiology Research Institute, Tomsk NRMC, Tomsk, <https://orcid.org/0000-0001-6066-3998>.

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

Elvira F. Muslimova, e-mail: muslimovef@yandex.ru.

Поступила 7.03.2023

Received March 7, 2023

Поиск предикторов осложнений острого коронарного синдрома с подъемом сегмента ST – протокол проспективного открытого когортного исследования ПРОМЕТЕЙ

Л.В. Михайлова, В.В. Рафальский, Е.М. Абламейко, Ю.А. Филимонкина

Балтийский федеральный университет имени Иммануила Канта (БФУ им. И. Канта),
236041, Российская Федерация, Калининград, ул. А. Невского, 14

Аннотация

У части больных в течение первого года после инфаркта миокарда (ИМ) могут развиваться рестенозы коронарных артерий, фатальные аритмии, госпитализация по поводу сердечной недостаточности (СН) или смерть от сердечно-сосудистых осложнений. Для прогнозирования и снижения риска необходим поиск биомаркеров осложнений ИМ. В качестве таких предикторов представляется перспективным внедрение эхокардиографического протокола ABCDE-СЭ, а также исследование метаболизма витамина D и белков системы фибринолиза. В качестве патогенетических факторов развития осложнений могут быть использованы кардиоспецифические микроРНК-21, -29, -143, в качестве управляемых факторов предлагается исследовать проводимую фармакотерапию и комплаентность к ней пациентов.

Цель исследования: поиск предикторов осложнений ИМ на основе оценки эхокардиографических параметров, метаболизма витамина D, компонентов системы фибринолиза и кардиоспецифичных микроРНК.

Материал и методы. Исследование ПРОМЕТЕЙ запланировано как проспективное открытое нерандомизированное когортное исследование. Планируется включить 300 пациентов, впервые госпитализированных в сосудистый центр с предварительным диагнозом «ОКС с подъемом сегмента ST». Всем пациентам будет выполнено определение концентрации витамина D; генетических вариантов полиморфизмов гена рецептора витамина D и белка, связывающего витамин D; концентрации урокиназы и растворимого рецептора урокиназы; микроРНК-21, -29, -143, а также эхокардиография (ЭхоКГ) по протоколу ABCDE-СЭ через 1, 3, 6 и 12 мес. от момента включения. На всех этапах будет проведена оценка фармакотерапии.

Ожидаемые результаты. По результатам исследования будет разработан и внедрен в практическое здравоохранение комплексный алгоритм оптимизации прогнозирования и предупреждения осложнений ИМ.

Ключевые слова:

острый коронарный синдром с подъемом сегмента ST, инфаркт миокарда, стресс-эхокардиография ABCDE-СЭ, микроРНК-21, -29, -143, витамин D, рецептор витамина D, белок, связывающий витамин D, персонализированная медицина.

Конфликт интересов:

авторы декларируют отсутствие конфликта интересов.

Финансирование:

исследование поддержано БФУ им. И. Канта в рамках программы «Приоритет-2030».

Соответствие принципам этики:

перед началом исследования получено одобрение Независимого этического комитета при Областной клинической больнице Калининградской области (протокол № 2-23 от 09.03.2023 г.). Каждый пациент перед началом исследования собственноручно подписывает информированное согласие на участие в исследовании и согласие на обработку персональных данных.

Для цитирования:

Михайлова Л.В., Рафальский В.В., Абламейко Е.М., Филимонкина Ю.А. Поиск предикторов осложнений острого коронарного синдрома с подъемом сегмента ST – протокол проспективного открытого когортного исследования ПРОМЕТЕЙ. *Сибирский журнал клинической и экспериментальной медицины*. 2024;39(1):50–56. <https://doi.org/10.29001/2073-8552-2024-39-1-50-56>.

✉ Михайлова Лариса Викторовна, e-mail: mihalysa@mail.ru.

Search for predictors of complications of acute coronary syndrome with ST segment elevation – protocol of a prospective open cohort study PROMETHEUS

Larisa V. Mikhailova, Vladimir V. Rafalsky, Ekaterina M. Ablameiko,
Yulya A. Filimonkina

Immanuel Kant Baltic Federal University,
14, A. Nevskogo str., Kaliningrad, 236016, Russian Federation

Abstract

During the first year after myocardial infarction, coronary artery restenosis, fatal arrhythmias, hospitalization for heart failure or cardiac death may occur. It is necessary to search for biomarkers to predict complications of myocardial infarction. As such predictors, it seems promising to introduce the ABCDE-SE echocardiographic protocol, as well as study the metabolism of vitamin D and proteins of the fibrinolysis system. Cardiospecific microRNAs-21, -29, -143 can be used as pathogenetic factors in the development of complications; it is proposed to study the ongoing pharmacotherapy and patients' compliance with it as controllable factors.

Aim: To search for predictors of complications of myocardial infarction based on the assessment of echocardiographic parameters, vitamin D metabolism, components of the fibrinolysis system and cardiac-specific microRNAs.

Material and Methods. The PROMETHEUS study is designed as a prospective, open-label, non-randomized cohort study. It is planned to include 300 patients newly admitted to the vascular center with a preliminary diagnosis of ST-segment elevation ACS. All patients will have their vitamin D concentrations determined; genetic variants of polymorphisms of the vitamin D receptor gene and vitamin D binding protein; concentrations of urokinase and soluble urokinase receptor; microRNA-21, -29, -143, as well as echocardiography using the ABCDE-SE protocol at 1, 3, 6 and 12 months from inclusion. Pharmacotherapy will be assessed at all stages.

Expected results: Based on the results of the study, a comprehensive algorithm for optimizing the prediction and prevention of complications of myocardial infarction will be developed and introduced into practical healthcare.

Keywords:	acute coronary syndrome with ST segment elevation, myocardial infarction, stress echocardiography ABCDE-SE, microRNA-21, -29, -143, vitamin D, vitamin D receptor, vitamin D binding protein, personalized medicine.
Conflict of interest:	the authors do not declare a conflict of interest.
Funding:	the study was supported by IKBFU. I. Kant within the framework of the program «Priority 2030».
Adherence to ethical standards:	the study was approved by the Independent Ethics Committee at the Regional Clinical Hospital of the Kaliningrad Region (Protocol No. 2-23 of 03.09.2023). Each patient personally signs an informed consent to participate in the study and consent to the processing of personal data.
For citation:	Mikhailova L.V., Rafalsky V.V., Ablameiko E.M., Filimonkina Yu. A. Search for predictors of complications of acute coronary syndrome with ST segment elevation – protocol of a prospective open cohort study PROMETHEUS. <i>The Siberian Journal of Clinical and Experimental Medicine</i> . 2024;39(1):50–56. https://doi.org/10.29001/2073-8552-2024-39-1-50-56 .

Введение

Смертность от заболеваний, обусловленных ишемической болезнью сердца (ИБС), превалирует над другими причинами смертности как в России, так и в других странах. Клинически и прогностически наиболее тяжелой формой ИБС, сопровождающейся высокой летальностью и инвалидацией, в том числе лиц трудоспособного возраста, является инфаркт миокарда (ИМ) [1].

Несмотря на выполнение всех рекомендованных мероприятий, у значительной доли больных уже в течение первого года после перенесенного острого коронарного синдрома (ОКС) развиваются повторный ИМ, нестабильная стенокардия, опасная для жизни аритмия или возникает потребность в госпитализации по поводу сердечной

недостаточности (СН). При этом у части больных осложнения не развиваются совсем либо развиваются в более отдаленные сроки [1]. Данный факт требует проведения дополнительных исследований для разработки новых доступных и информативных технологий, позволяющих не только выявить группы риска развития рестенозов коронарных артерий, фатальных аритмий, сердечной смерти или госпитализации по поводу СН после ИМ, но и разработать способы их профилактики [2].

В последние годы с целью оценки прогноза пациентов с хроническими формами ИБС разработан протокол Стress-эхокардиография (СЭ) ABCDE (ABCDE-СЭ), включающий шаги: шаг А – нарушения локальной сократимости стенок левого желудочка (ЛЖ); шаг В – В-линии; шаг С – оценка сократительного резерва ЛЖ; шаг

Д – оценка резерва скорости коронарного кровотока в левой передней нисходящей коронарной артерии с помощью допплерографии; шаг Е – оценка резерва сердечно-гого ритма на электрокардиограмме (ЭКГ) [3]. Применение алгоритма ABCDE-СЭ позволяет эффективно прогнозировать выживаемость пациентов с хроническими формами ИБС. Представляется перспективным его внедрение у пациентов, перенесших ИМ, для прогнозирования развития у них осложнений [4].

Одним из факторов более высокого риска тяжелого течения и развития осложнений у пациентов, перенесших ИМ, может являться дефицит витамина D. Факторы, связанные с высоким риском сердечно-сосудистых осложнений (пожилой возраст, мужской пол, ожирение, сахарный диабет, артериальная гипертензия), совпадают с риском дефицита витамина D [5]. Действие витамина D в значительной степени опосредуется рецепторами витамина D (VDR), а также зависит от белка, связывающего витамин D (DBP). Различные полиморфизмы гена VDR и DBP могут определять предрасположенность к заболеваниям, сопровождающимся дефицитом витамина D [6]. Полиморфизмы Apal [rs7975232], Bsml [rs1544410], FokI [rs10735810] и Taql [rs731236] гена VDR связывают с резистентностью к витамину D [7]. Среди аллелей DBP наиболее распространены rs7041 и rs4588, при этом чаще встречаются полиморфизмы Gc1*1F, Gc*1S, Gc*2 [8]. Было показано, что у лиц с ОКС наблюдается дефицит витамина D, который более выражен у пациентов с вариантом аллеля DBP Gc2. Gc2 вариант является прогностически более неблагоприятным для течения ИБС: среди пациентов данной группы чаще встречались тотальная окклюзия коронарных артерий и предшествующие ИМ в анамнезе [9]. Необходим дальнейший генетический анализ фактической роли генетических вариаций DBP и VDR в уровнях биодоступного витамина D и их связи с развитием сердечно-сосудистых осложнений, в том числе у лиц, перенесших ИМ [10].

За последнее десятилетие накопилось много данных о том, что так называемые микроРНК – некодирующие РНК, экспрессируемые в цитоплазме клеток, являются ключевыми элементами в регуляции активности генов в норме и при патологии [11]. Попадая в кровоток при нарушении целостности цитоплазмы, они остаются стабильными в течение длительного времени, что позволяет использовать их в качестве диагностических и прогностических биомаркеров заболеваний [12]. МикроРНК-21 является одной из наиболее распространенных микроРНК в сердце. Многие исследования показали, что микроРНК может служить прогностическим фактором ремоделирования сердца после ИМ [13]. ИМ сопровождается повышенным отложением коллагена в миокарде, гибелью клеток и новой васкуляризацией сердечной ткани, что приводит к снижению податливости желудочков. Есть данные, что семейство микроРНК-29 (29a, 29b и 29c) кодирует коллаген и другие белки, участвующие в фиброзе [14]. Также было продемонстрировано, что у пациентов с окклюзирующими атеросклерозом артерий нижних конечностей экспрессия микроРНК-143 в сыворотке крови была ниже в группе больных с рестенозом, чем в группе без рестеноза [15]. Выявление связи уровня экспрессии микроРНК с процессами фиброза кардиомиоцитов, апоптоза гладкомышечных клеток сосудов, лежащих в основе развития СН и артериальных рестенозов, представляется перспективным как с точки зрения поиска новых участников патогенеза,

так и для обнаружения таргетных молекул, которые могут быть в дальнейшем использованы для прогнозики, диагностики и терапии осложнений ИМ [16, 17].

В последнее время накоплен большой пул данных о связи белков системы фибринолиза с риском развития фиброзных осложнений у пациентов, перенесших ИМ. Урокиназа и рецептор урокиназы помимо их роли в активации плазминогена в сосудах являются провоцирующими фиброз факторами в сердечной ткани. Недавние исследования показали, что высокие сывороточные уровни урокиназы иРА и растворимого рецептора урокиназы suPAR являются прямыми показателями ремоделирования ткани сердца и риска развития фиброза. Уровни suPAR в сыворотке крови являются предикторами кальцификации коронарных артерий и сердечно-сосудистых событий [18]. Оценка их содержания в крови может быть важным предиктором неблагоприятного исхода у пациентов с ИМ [19].

Название исследования: «Поиск предиктивных биомаркеров для повышения эффективности терапии и профилактики осложнений острого инфаркта миокарда на амбулаторном этапе: место ABCDE-СЭ эхокардиографического протокола и транскриптомных подходов – ПРОМЕТЕЙ».

Регистрационный номер в системе ЕГИСУ НИОКР: 123100400155-8.

Сведения о заказчике: ФГАОУ ВО «БФУ им. И. Канта».

Финансирование: данное исследование поддержано из средств программы стратегического лидерства «Приоритет 2030» БФУ им. И. Канта.

Цель исследования: поиск предикторов осложнений острого ИМ на основе оценки эхокардиографических параметров, метаболизма витамина D, компонентов системы фибринолиза и кардиоспецифичных микроРНК, с последующей разработкой и внедрением в практическое здравоохранение комплексного алгоритма для прогнозирования и предупреждения осложнений острого ИМ.

Задачи исследования:

1. Оценить особенности клинического течения ОКС с подъемом сегмента ST при поступлении, а также сроки и тяжесть возможных осложнений ИМ в течение года после момента госпитализации.

2. Провести исследование показателей метаболизма витамина D, сывороточных уровней урокиназы иРА и растворимого рецептора урокиназы suPAR, уровня микроРНК в момент госпитализации у пациентов, перенесших ОКС с подъемом сегмента ST, а также параметров эхокардиографического протокола ABCDE-СЭ у данной группы пациентов через 1, 3, 6, 12 мес. от момента госпитализации.

3. Выделить клинические, биохимические, генетические и эхокардиографические предикторы, позволяющие прогнозировать развитие ранних и отдаленных осложнений ИМ.

4. Разработать алгоритм персонализированного подхода к диспансерному наблюдению больных, перенесших ИМ.

Материал и методы

Исследование ПРОМЕТЕЙ запланировано как проспективное открытое нерандомизированное когортное исследование с участием пациентов, поступивших в сосудистый центр с диагнозом «ОКС с подъемом сегмента ST».

Исследуемую популяцию составят пациенты с диагнозом «ОКС с подъемом сегмента ST», поступившие в сосудистые центры Калининградской области: ГБУЗ

«ОКБ КО» и ФГБУ «ФЦ ВМТ». Указанные центры являются лечебными учреждениями, где осуществляется высокотехнологичная медицинская помощь всем жителям Калининградской области при развитии ОКС.

Критерии включения: лица обоего пола в возрасте старше 18 лет с впервые выставленным диагнозом «ОКС с подъемом сегмента ST», без одышки и анамнеза СН, Killip 1, не принимающие диуретики и вазопрессоры на момент включения; подписанное письменное информированное согласие на участие в наблюдении; возможность сохранения контакта с пациентом в течение необходимого для исследования времени.

Критерии невключения: наличие в анамнезе до настоящего поступления в стационар эпизодов ОКС либо проведение коронарных инвазивных вмешательств, в том числе в плановом порядке; заболевания легких (пневмония, хроническая обструктивная болезнь легких в стадии обострения, онкологические заболевания и т. д.); невозможность точно придерживаться требований протокола.

Критерии исключения: желание пациента досрочно завершить исследование по любой причине, а также ошибочное включение в исследование.

План наблюдения подразумевает 5 очных визитов пациентов (рис. 1). Во время визита 1 (момент госпитализации пациента в стационар сосудистого центра с диагнозом «ОКС с подъемом сегмента ST») пациенту будет проведены стандартные процедуры: расспрос, физикальный осмотр, определение витальных функций, выполнены общий и биохимический анализы крови, определены маркеры повреждения миокарда, проведены коронароангиография и госпитальная ЭхоКГ по стандартному протоколу. В ходе наблюдения через 1, 3, 6 и 12 мес., при проведении визитов 2–5, будет осуществлен осмотр пациентов, а также выполнена стресс-ЭхоКГ (СЭ) по протоколу ABCDE-СЭ. Во время каждого визита будут оценены проводимая терапия, комплайнтность к ней, осложнения ОКС и иные неблагоприятные события в случае их развития (СН, желудочно-кишечное кровотечение, повышенная кровоточивость тканей, повторный ИМ, острое нарушение мозгового кровообращения / транзиторная ишемическая атака, острое нарушение ритма сердца, внезапная сердечная смерть, смерть от других причин). Общая продолжительность наблюдения составит 360 ± 7 дней.

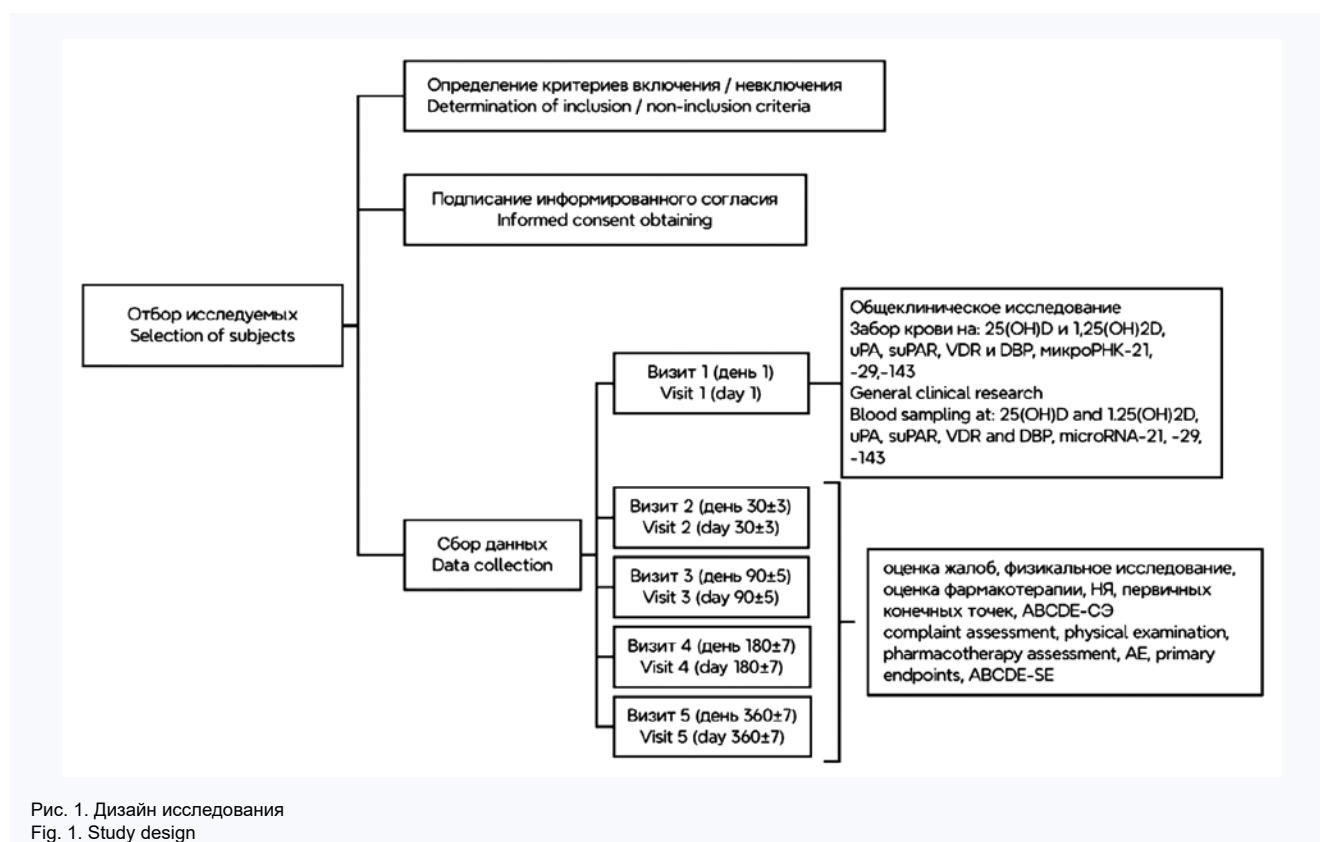


Рис. 1. Дизайн исследования
Fig. 1. Study design

Выполняемые процедуры во время наблюдения

Во время поступления пациента в стационар после подписания информированного согласия и проведения всех стандартных медицинских манипуляций согласно диагнозу «ОКС с подъемом сегмента ST» у каждого пациента, включенного в исследование, будет произведен забор крови из локтевой вены объемом около 10 мл для последующего лабораторного исследования.

Определение показателей метаболизма витамина D – 1,25-Dihydroxyvitamin D3 (DHVD3), 25-Hydroxyvitamin D3 (HVD3), сывороточных уровней урокиназы uPA и растворимого рецептора урокиназы suPAR будет проводиться методом иммуноферментного анализа (ИФА), согласно инструкции фирмы-производителя реактивов на базе лаборатории экспериментальных исследований препаратов крови Центра иммунологии и клеточных биотехнологий БФУ им. И. Канта. Определение генетических

вариантов полиморфизмов гена рецептора витамина D (VDR) и полиморфизмов белка, связывающего витамин D (DBP), будет проводиться методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) на базе Центра иммунологии и клеточных биотехнологий БФУ им. И. Канта. Уровни микроРНК-21, -29, -143 будут определены методом ПЦР в режиме реального времени на базе Центра иммунологии и клеточных биотехнологий БФУ им. И. Канта.

Каждому пациенту, включенному в исследование, будет выполнена СЭ по протоколу ABCDE (ABCDE-СЭ), включающая шаги: шаг А – нарушения локальной сократимости стенок ЛЖ; шаг В – В-линии; шаг С – оценка сократительного резерва ЛЖ; шаг D – оценка резерва скорости коронарного кровотока в левой передней нисходящей коронарной артерии с помощью допплерографии; шаг Е – оценка резерва сердечного ритма на ЭКГ.

Для изучения комплаентности пациентов к назначенному фармакотерапии на амбулаторном этапе на каждом визите будут собираться данные о всех получаемых пациентом препаратах, а также пациент будет заполнять опросник о режиме приема препаратов.

Первичными конечными точками будут являться: СН, желудочно-кишечное кровотечение, повышенная кроточивость тканей, повторный ИМ, острое нарушение мозгового кровообращения / транзиторная ишемическая атака, острое нарушение ритма сердца, внезапная сердечная смерть, смерть от других причин.

Визит 1 (день 1)

Скрининг пациентов в наблюдение будет осуществляться во время одного визита (визит 1). Процедура рандомизации не предусмотрена. После подписания информированного согласия будет проведена оценка жалоб, собран анамнез, проведено физикальное исследование, оценены жизненно важные функции, выполнены необходимые лабораторные исследования, ЭхоКГ и коронарная ангиография. У пациентов будет произведен забор крови на определение концентрации основных метаболитов витамина D – (25(OH)D и 1,25(OH)2D), урокиназы (uPA) и растворимого рецептора урокиназы (suPAR); генетических вариантов полиморфизмов гена рецептора витамина D (VDR), белка, связывающего витамин D (DBP) и микроРНК-21, -29, -143. После проверки на соответствие критериям включения / невключения в наблюдение, пациенты будут включены в программу наблюдения.

Визит 2 (день 30 ± 3)

В ходе визита будут проведены расспрос, физикальное исследование, оценка жизненно важных функций, проведено эхокардиографическое исследование по протоколу ABCDE-СЭ. В течение визита будет проведен сбор информации, касающейся фармакотерапии, получаемой пациентами, вероятных нежелательных лекарственных реакций и лекарственных взаимодействий, проведена оценка комплаентности к проводимой фармакотерапии.

Визит 3 (день 90 ± 5)

В ходе визита будут проведены расспрос, физикальное исследование, оценка жизненно важных функций, выполнены необходимые лабораторные исследования. У пациентов будет проведено эхокардиографическое исследование по протоколу ABCDE-СЭ. В течение визита будет осуществлен сбор информации, касающейся фармакотерапии, получаемой пациентами, вероятных нежелательных лекарственных реакций и лекарственных

взаимодействий, проведена оценка комплаентности к проводимой фармакотерапии.

Визит 4 (день 180 ± 7)

В ходе визита будут проведены расспрос, физикальное исследование, оценка жизненно важных функций, проведено эхокардиографическое исследование по протоколу ABCDE-СЭ. В течение визита будет осуществлен сбор информации, касающейся фармакотерапии, получаемой пациентами, вероятных нежелательных лекарственных реакций и лекарственных взаимодействий, проведена оценка комплаентности к проводимой фармакотерапии.

Визит 5 (день 360 ± 7)

В ходе визита будут проведены расспрос, физикальное исследование, оценка жизненно важных функций, проведено эхокардиографическое исследование по протоколу ABCDE-СЭ. В течение визита будет осуществлен сбор информации, касающейся фармакотерапии, получаемой пациентами, вероятных нежелательных лекарственных реакций и лекарственных взаимодействий, проведена оценка комплаентности к проводимой фармакотерапии.

Незапланированный визит

Если пациент досрочно заканчивает наблюдение, то все данные, полученные при его обследовании, расценивают как данные незапланированного визита.

Статистика и обработка данных

Сбор клинических данных будет проводиться из нескольких источников: непосредственный осмотр пациента членами исследовательской команды, экспорт обезличенных данных из медицинской информационной системы регионального сегмента Единой государственной информационной системы в сфере здравоохранения Калининградской области. Для ввода и хранения данных будет использована электронная система сбора данных, в которую операторами будут переноситься все полученные данные по мере их поступления. После внесения собранных данных будет проведена финальная валидация базы данных с целью уточнения параметров чистоты, корректности и непротиворечивости собранной информации. После валидации будет разработана карта запросов к базе данных, позволяющих генерировать набор связанных данных для последующей статистической обработки.

Для проведения исследовательского анализа данных будут применены следующие инструменты: программы STATISTICA 10.0 (StatSoft Inc., США) и StatTech v. 3.0.5 (разработчик – ООО «Статтех», Россия).

Для описательной статистики нормального распределения количественных показателей будут использованы средние арифметические (M) и стандартные отклонения (SD), для отличного от нормального – медиана (M_e) и нижние и верхние квартилы [Q_1 – Q_3], качественные показатели будут представлены в абсолютных числах (n) и процентах (%).

Количественные показатели будут оценены на предмет соответствия нормальному распределению с помощью критерия Колмогорова – Смирнова (при числе исследуемых более 50). Оценка равенства дисперсий в исследуемых группах будет выполнена с помощью теста

Левена. Сравнение трех групп по количественному показателю, имеющему нормальное распределение, будет проведено с помощью однофакторного дисперсионного анализа (ANOVA), для последующего апостериорного сравнения будут использованы тесты Тьюки или Уэлча (в зависимости от степени равенства дисперсий). Для сравнения количественных показателей трех групп, распределение которого будет отличным от нормального, предполагается использование критерия Краскела – Уоллиса. При выявлении статистически значимых различий дальнейшее апостериорное попарное сравнение групп будет проведено с помощью критерия Данна с поправкой Холма. Для сравнения категориальных переменных трех независимых групп будет использован критерий χ^2 Пирсона. Сравнение двух групп по количественному показателю, имеющему нормальное распределение, при условии равенства дисперсий будет выполняться с помощью t -критерия Стьюдента, при неравных – с помощью t -критерия Уэлча. Построение прогностических моделей, характеризующих влияние изучаемых показателей на исходы, будет выполнено на основе наиболее подходящих для полученных данных алгоритмов машинного обучения.

На основании обобщенных данных будет создан заключительный отчет, в котором будут представлены все результаты исследования и выводы.

Этические нормы

Данное исследование проводится в строгом соответствии с протоколом, принципами Хельсинской декларации Всемирной медицинской ассоциации (Сеул, 2008), трехсторонним Соглашением по надлежащей клинической практике (ICH GCP), Конституцией РФ, Федеральным законом Российской Федерации от 21 ноября 2011 г. № 323-ФЗ «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации», Федеральным законом от 12 апреля 2010 г. N 61-ФЗ «Об обращении лекарственных средств», Национальным стандартом Российской Федерации ГОСТР 52379-2005 «Надлежащая клиническая практика», постановлением Правительства РФ от 13 сентября 2010 г. № 714. Перед началом исследования протокол исследования, ИРК, форма письменного согласия по даны на рассмотрение локального этического комитета,

получено одобрение Независимого этического комитета при ГБУЗ «ОКБ КО» (протокол № 2-23 от 09.03.2023 г.)

Перед включением в наблюдение исследователь должен предоставить каждому пациенту (или его законному представителю) полную и адекватную информацию (как в письменной, так и в устной форме) о цели, процедурах исследования, возможной пользе и о возможном риске. Пациент должен быть информирован о своем праве на выход из исследования в любое время. Обязанностью исследователя является получение письменного информированного согласия от всех пациентов до их включения в наблюдение.

Заключение

Исследования последних лет свидетельствуют, что современные методики инвазивного и медикаментозного лечения у больных во время и после ИМ полностью реализовали свой потенциал по ограничению размера некроза, снижению смертности и сохранению функции миокарда. Несмотря на это, ИМ остается потенциально опасным для жизни пациента проявлением ИБС, причем не только в острый период, но и после выписки из стационара. Запланированное исследование направлено на поиск предикторов осложнений ИМ, в качестве которых предлагается использовать параметры эхокардиографического протокола ABCDE-СЭ, уровень витамина D, полиморфизмы рецептора витамина D и белка, связывающего витамин D, уровень урокиназы и растворимого рецептора урокиназы, кардиоспецифические микроРНК-21, -29, -143, проводимую фармакотерапию и комплаентность к ней пациентов. Наблюдение каждого включенного пациента будет проводиться в течение года от момента госпитализации. Разработка инструментов оценки риска развития осложнений перенесенного ИМ необходима для обеспечения клинического мониторинга во время госпитализации в острый период, а также во время диспансерного наблюдения. Разработанный комплексный алгоритм планируется внедрить в практическое здравоохранение Калининградской области с целью оптимизации прогнозирования и предупреждения осложнений ИМ. Мы надеемся представить результаты этого исследования врачебному сообществу на научных конференциях и в рецензируемых журналах.

Литература / References

1. Бойцов С.А., Шахнович Р.М., Эрлих А.Д., Терещенко С.Н., Кукава Н.Г., Рытова Ю.К. и др. Регистр острого инфаркта миокарда. РЕГИОН-ИМ – Российский регистр острого инфаркта миокарда. *Кардиология*. 2021;61(6):41–51.
Boytsov S.A., Shakhnovich R.M., Erlich A.D., Tereshchenko S.N., Kukava N.G., Rytova Y.K. et al. Register of acute myocardial infarction. REGION-IM – Russian Register of Acute Myocardial Infarction. *Cardiology*. 2021;61(6):41–51. (In Russ.). DOI: 10.18087/cardio.2021.6.n1595.
2. Шишикина Е.А., Хлынова О.В., Туев А.В., Новикова И.А., Некрутенко Л.А. Возможности прогнозирования повторного инфаркта миокарда у больного трудоспособного возраста. *Российский кардиологический журнал*. 2020;25(8):3909.
Shishikina E.A., Khlyanova O.V., Tuev A.V., Novikova I.A., Nekрутенко L.A. Prediction of recurrent myocardial infarction in working-age patients. *Russian Journal of Cardiology*. 2020;25(8):3909. (In Russ.). DOI: 10.15829/1560-4071-2020-3909.
3. Picano E., Ciampi Q., Arbucci R., Cortigiani L., Zagatina A., Celutkiene J. et al. Stress Echo 2030: the new ABCDE protocol defining the future of cardiac imaging. *Eur. Heart J. Suppl.* 2023;25(Suppl. C):C63–C67. DOI: 10.1093/euroheartj/suad008.
4. Picano E., Pierard L., Peteiro J., Djordjevic-Dikic A., Sade L.E., Cortigiani L. et al. The clinical use of stress echocardiography in chronic
- coronary syndromes and beyond coronary artery disease: a clinical consensus statement from the European Association of Cardiovascular Imaging of the ESC. *Eur. Heart J. Cardiovasc. Imaging*. 2023;jead250. DOI: 10.1093/euroheartj/jead250.
5. Yaman A.E., Ceylan U.S. Effects of vitamin D levels on long-term coronary events in patients with proven coronary artery disease: Six-year follow-up. *J. Clin. Med.* 2023;12(21):6835. DOI: 10.3390/jcm12216835.
6. Ponasenko A., Sinitskaya A., Sinitsky M., Khutornaya M., Barbarash O. The role of polymorphism in the endothelial homeostasis and vitamin D metabolism genes in the severity of coronary artery disease. *Biomedicines*. 2023;11(9):2382. DOI: 10.3390/biomedicines11092382.
7. Obukhova O.A., Harbuzova V.Y., Zavadskia M.M., Levchenko Z.M., Biesiedina A.A., Harbuzova Y.A. et al. Analysis of the blood hypercoagulation risk in patients with ischemic atherothrombotic stroke depending of the VDR gene polymorphisms. *Pol. Merkur. Lekarski*. 2023;51(4):334–338. DOI: 10.36740/Merkur202304106.
8. Daffara V., Verdoia M., Rolla R., Nardin M., Marino P., Bellomo G. et al. Impact of polymorphism rs7041 and rs4588 of Vitamin D Binding Protein on the extent of coronary artery disease. *Nutr. Metab. Cardiovasc. Dis.* 2017;27(9):775–783. DOI: 10.1016/j.numecd.2017.06.002.
9. Богачев Р.С., Козел А.Ю., Литвинова Л.С., Михайлова Л.В., Шитова Е.С., Анкудovich В.Б. и др. Полиморфизм гена витамин D-связывающего белка у пациентов – жителей калининградской обла

- сти с острым коронарным синдромом. *Ожирение и метаболизм*. 2019;16(3):81–87.
10. Bogachev R.S., Kozel A.Yu., Litvinova L.S., Mikhailova L.V., Shytova E.S., Ankudovich V.B. et al. Polymorphism of the vitamin D-binding protein gene in patients – residents of the Kaliningrad region with acute coronary syndrome. *Obesity and metabolism*. 2019;16(3):81–87. DOI: 10.14341/omet9758.
 11. Verdoia M., Daffara V., Pergolini P., Rolla R., Marino P., Bellomo G. et al. Vitamin D Binding Protein rs7041 polymorphism and high-residual platelet reactivity in patients receiving dual antiplatelet therapy with clopidogrel or ticagrelor. *Vascul. Pharmacol.* 2017;93–95:42–47. DOI: 10.1016/j.vph.2017.04.001.
 12. Almaghrbi H., Giordo R., Pintus G., Zayed H. Non-coding RNAs as biomarkers of myocardial infarction. *Clin. Chim. Acta*. 2023;540:117222. DOI: 10.1016/j.cca.2023.117222.
 13. Marinescu M.-C., Lazar A.-L., Marta M.M., Cozma A., Catana C.-S. Non-coding RNAs: prevention, diagnosis, and treatment in myocardial ischemia–reperfusion injury. *Int. J. Mol. Sci.* 2022;23(5):2728. DOI: 10.3390/ijms23052728.
 14. Liu X., Dong Y., Chen S., Zhang G., Zhang M., Gong Y. et al. Circulating MicroRNA-146a and MicroRNA-21 predict left ventricular remodeling after ST-elevation myocardial infarction. *Cardiology*. 2015;132(4):233–241. DOI: 10.1159/000437090.
 15. Melo S.F., Fernandes T., Baraúna V.G., Matos K.C., Santos A.A., Tucci P.J. et al. Expression of MicroRNA-29 and collagen in cardiac muscle after swimming training in myocardial-infarcted rats. *Cell. Physiol. Biochem.* 2014;33(3):657–669. DOI: 10.1159/000358642.
 16. Yu Z.-H., Wang H.-T., Tu C. Diagnostic value of microRNA-143 in predicting in-stent restenosis for patients with lower extremity arterial occlusive disease. *Eur. J. Med. Res.* 2017;22(1):2. DOI: 10.1186/s40001-016-0240-y.
 17. Asjad E., Dobrzynski H. MicroRNAs: Midfielders of cardiac health, disease and treatment. *Int. J. Mol. Sci.* 2023;24(22):16207. DOI: 10.3390/ijms242216207.
 18. Impronta-Caria A.C., Rodrigues L.F., Joaquim V.H.A., De Sousa R.A.L., Fernandes T., Oliveira E.M. MicroRNAs regulating signaling pathways in cardiac fibrosis: potential role of the exercise training. *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* 2023: Online ahead of print. DOI: 10.1152/ajpheart.00410.2023.
 19. Hindy G., Tyrrell D.J., Vasbinder A., Wei C., Presswalla F., Wang H. et al. Increased soluble urokinase plasminogen activator levels modulate monocyte function to promote atherosclerosis. *J. Clin. Investigation*. 2022;132(24):e158788. DOI: 10.1172/jci158788.
 20. Hodges G.W., Bang C.N., Wachtell K., Eugen-Olsen J., Jeppesen J.L. suPAR: a new biomarker for cardiovascular disease? *Can. J. Cardiol.* 2015;31(10):1293–1302. DOI: 10.1016/j.cjca.2015.03.023.

Информация о вкладе авторов

Михайлова Л.В. – разработка концепции исследования и написание протокола, написание первой версии рукописи, утверждение окончательной версии для публикации.

Рафальский В.В. – вклад в разработку концепции исследования, написание протокола, корректировка статьи.

Абламейко Е.М. – подготовка и редактирование текста рукописи.

Филимонкина Ю.А. – корректировка статьи.

Все авторы дали окончательное согласие на подачу рукописи, согласились нести ответственность за все аспекты работы, ручаясь за их точность и безупречность.

Сведения об авторах

Михайлова Лариса Викторовна, канд. мед. наук, доцент, заведующий кафедрой терапии, образовательно-научный кластер «Институт медицины и наук о жизни (МЕДБИО)», БФУ им. И. Канта, Калининград, <https://orcid.org/0000-0001-5070-5955>.

E-mail: mihalysa@mail.ru.

Рафальский Владимир Витальевич, д-р мед. наук, профессор, кафедра терапии, образовательно-научный кластер «Институт медицины и наук о жизни (МЕДБИО)», БФУ им. И. Канта, Калининград, <https://orcid.org/0000-0002-2503-9580>.

E-mail: v.rafalskiy@mail.ru.

Абламейко Екатерина Максимовна, студент, Высшая школа медицины, БФУ им. И. Канта, Калининград, <https://orcid.org/0000-0003-2946-387X>.

E-mail: katerina.olifirenko@gmail.com.

Филимонкина Юлия Александровна, ассистент, кафедра терапии, образовательно-научный кластер «Институт медицины и наук о жизни (МЕДБИО)», БФУ им. И. Канта, Калининград, <https://orcid.org/0009-0000-1864-2448>.

E-mail: j.filimonkina@mail.ru.

 **Михайлова Лариса Викторовна**, [e-mail: mihalysa@mail.ru](mailto:mihalysa@mail.ru).

Information on author contributions

Mikhailova L.V. – development of the study concept and writing of the protocol, writing the first version of the manuscript, approval of the final version for publication.

Rafalsky V.V. – contribution to the development of the study concept and writing of the protocol, article editing.

Ablameyko E.M. – text preparation and editing.

Filimonkina Yu.A. – article editing.

All authors gave final consent to submit the manuscript and agreed to be responsible for all aspects of the work, vouching for its accuracy and integrity.

Information about the authors

Larisa V. Mikhailova, Cand. Sci. (Med.), Assistant Professor, Head of the Department of Therapy of Institute of Medicine and Life Sciences, Immanuel Kant Baltic Federal University, Kaliningrad, <https://orcid.org/0000-0001-5070-5955>.

E-mail: mihalysa@mail.ru

Vladimir V. Rafalsky, Dr. Sci. (Med.), Professor, Department of Therapy of Institute of Medicine and Life Sciences, Immanuel Kant Baltic Federal University, Kaliningrad, <https://orcid.org/0000-0002-2503-9580>.

E-mail: v.rafalskiy@mail.ru

Ekaterina M. Ablameyko, Student, Higher School of Medicine Institute of Medicine and Life Sciences, Immanuel Kant Baltic Federal University, Kaliningrad, <https://orcid.org/0000-0003-2946-387X>.

E-mail: katerina.olifirenko@gmail.com

Yulya A. Filimonkina, Assistant, Department of Therapy of Institute of Medicine and Life Sciences, Immanuel Kant Baltic Federal University, Kaliningrad, <https://orcid.org/0009-0000-1864-2448>.

E-mail: j.filimonkina@mail.ru

 **Larisa V. Mikhailova**, [e-mail: mihalysa@mail.ru](mailto:mihalysa@mail.ru).

Received November 22, 2023

Поступила 22.11.2023

Обоснование и дизайн проспективного рандомизированного исследования влияния карбоксимальтозата железа на качество жизни и клиническую картину сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброса у пациентов с дефицитом железа

**О.В. Тукиш, А.А. Гарганеева, Е.А. Кужелева, М.В. Солдатенко,
М.Ю. Кондратьев, К.Н. Витт**

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

Аннотация

Введение. Распространенность дефицита железа (ДЖ) среди пациентов с хронической сердечной недостаточностью (ХСН) составляет от 50 до 80%. Установлено, что ДЖ является значимым предиктором неблагоприятных исходов и смертности при ХСН, а также связан со снижением переносимости физической нагрузки. Использование пероральных препаратов железа с целью его коррекции ограничивается высокой частотой нежелательных явлений и в ряде случаев их неэффективностью при ХСН. Высоким потенциалом в коррекции ДЖ обладает карбоксимальтозат железа, хорошо зарекомендовавший себя в когорте больных ХСН с низкой фракцией выброса (ХСНнФВ), однако при ХСН с сохраненной фракцией выброса (ХСНсФВ) его эффективность точно не установлена.

Цель: оценить влияние терапии карбоксимальтозатом железа на показатели качества жизни, функциональный статус, клиническую картину ХСНсФВ у пациентов с диагностированным ДЖ.

Материал и методы. Планируется проведение проспективного рандомизированного когортного исследования, включающего 70 взрослых пациентов с ХСНсФВ, II–III функциональный класс (ФК) по NYHA и диагностированным ДЖ: группа 1 ($n = 35$) – с медикаментозной терапией карбоксимальтозатом железа, группа 2 ($n = 35$) – без данной медикаментозной терапии. Также будет набрана контрольная группа пациентов без ДЖ ($n = 30$). Проспективная часть предполагает наблюдение пациентов с повторными визитами через 6, 12 мес., на которых будут оцениваться показатели качества жизни, функциональный статус, клиническая картина ХСН, структурно-функциональные эхокардиографические показатели левых и правых отделов сердца, наличие повторных госпитализаций по поводу ХСН и смерть от всех причин.

Текущий статус исследования: в настоящее время ведется набор пациентов.

Ключевые слова:	сердечная недостаточность, хроническая сердечная недостаточность с сохраненной фракцией выброса, дефицит железа, карбоксимальтозат железа, качество жизни.
Конфликт интересов:	авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
Финансирование:	работа будет проводиться в рамках выполнения государственного задания по поисковым научным исследованиям № 123051590130-9.
Для цитирования:	Тукиш О.В., Гарганеева А.А., Кужелева Е.А., Солдатенко М.В., Кондратьев М.Ю., Витт К.Н. Обоснование и дизайн проспективного рандомизированного исследования влияния карбоксимальтозата железа на качество жизни и клиническую картину сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброса у пациентов с дефицитом железа. <i>Сибирский журнал клинической и экспериментальной медицины</i> . 2024;39(1):57–64. https://doi.org/10.29001/2073-8552-2024-39-1-57-64 .

✉ Тукиш Ольга Викторовна, e-mail: olgatukish@yandex.ru.

Rationale and design of a prospective randomized study of the effect of ferric carboxymaltose therapy on quality of life and clinical picture of heart failure with preserved ejection fraction in patients with iron deficiency

Olga V. Tukish, Alla A. Garganeeva, Elena A. Kuzheleva, Mikhail V. Soldatenko, Mikhail Yu. Kondratiev, Karina N. Vitt

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

Abstract

Introduction. The prevalence of iron deficiency (ID) among patients with chronic heart failure (CHF) ranges from 50% to 80%. It has been established that ID is a significant predictor of adverse outcomes and mortality in CHF, and is also associated with a decrease in exercise tolerance. The use of oral iron preparations for the purpose of its correction is limited by the high frequency of adverse events and, in some cases, their ineffectiveness in CHF. Ferric carboxymaltose has a high potential in the correction of ID, which has proven itself well in the cohort of patients with CHF, but its effectiveness has not been precisely established in CHF.

Aim: To evaluate the effect of ferric carboxymaltose therapy on the quality of life, functional status, and clinical picture of CHF in patients with diagnosed iron deficiency.

Material and Methods. It is a prospective randomized cohort study. It is planned to include 70 adult patients with CHF (NYHA II-III) and diagnosed ID: group 1 ($n = 35$) – group of drug therapy with ferric carboxymaltose, group 2 ($n = 35$) – without drug therapy. A control group of patients without ID ($n = 30$) will also be recruited. The prospective part involves the observation of patients with repeated visits after 6, 12 months, during which the indicators of quality of life, functional status, clinical picture of CHF, structural and functional echocardiographic indicators of LV and right heart, as well as the presence of repeated hospitalizations for CHF and death from all causes will be evaluated.

The current status of the study: currently, patients are being recruited.

Keywords: heart failure, CHF, iron deficiency, ferric carboxymaltose, quality of life.

Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

Funding: the work will be carried out within the framework of the state task on exploratory scientific research № 123051590130-9.

For citation: Tukish O.V., Garganeeva A.A., Kuzheleva E.A., Soldatenko M.V., Kondratiev M.Yu., Vitt K.N. Rationale and design of the prospective randomized study of the efficacy of ferric carboxymaltose therapy on quality of life and clinical picture of heart failure with preserved ejection fraction in patients with iron deficiency. *The Siberian Journal of Clinical and Experimental Medicine*. 2024;39(1):57–64. <https://doi.org/10.29001/2073-8552-2024-39-1-57-64>.

Введение

Дефицит железа (ДЖ) является весьма распространенным состоянием среди пациентов с хронической сердечной недостаточностью (ХСН), его встречаемость в зависимости от клинической характеристики исследуемой популяции составляет от 50 до 80%. При этом более чем в половине случаев сидеропения является латентной, то есть не сопровождается анемией [1, 2]. По результатам ряда исследований было отмечено, что распространенность ДЖ увеличивается с возрастанием функционального класса (ФК) ХСН по NYHA [3]. Согласно данным метаанализа [4], распространенность ДЖ при ХСН с сохраненной фракцией выброса (ХСНсФВ) левого желудочка (ЛЖ) может превышать таковую при ХСН с низкой фракцией выброса (ХСНнФВ). В ряде исследований с включением когорт пациентов с ХСН как с сохраненной,

Introduction

Iron deficiency (ID) is a very common condition among patients with chronic heart failure (CHF), its occurrence, depending on the clinical characteristics of the studied population, ranges from 50% to 80%. At the same time, ID is not accompanied by anemia in more than half of cases, proceeding latently [1, 2]. According to the results of a number of studies, it was noted that the prevalence of ID increases with increasing functional class of CHF according to the New York Heart Association (NYHA) [3]. According to meta-analysis data [4], the prevalence of ID in chronic heart failure with preserved ejection fraction (HFpEF) of the left ventricle (LV) may exceed that in chronic heart failure with reduced ejection fraction (HFrEF).

так и со сниженной ФВ была показана связь между ДЖ и снижением переносимости физической нагрузки у больных [5]. Более того, ДЖ явился значимым предиктором неблагоприятных исходов и смертности при ХСН [6].

Широкая распространенность и выраженное влияние ДЖ на прогноз больных ХСН требуют его коррекции. Вместе с тем использование пероральных препаратов железа в ряде исследований не показало своей эффективности у больных ХСН. Кроме того, оно часто ограничивается нежелательными явлениями, которые, по литературным данным, могут развиваться у 40% пациентов [7]. Низкая эффективность препаратов в данной лекарственной форме при ХСН может быть обусловлена хроническим провоспалительным состоянием, подтверждающимся высокими уровнями интерлейкина-6, фактора некроза опухоли и гамма-интерферона у пациентов с ХСН, в том числе с сохраненной ФВ ЛЖ [8–10].

В связи с этим высоким потенциалом в коррекции ДЖ при ХСН обладают парентеральные препараты, из которых наиболее зарекомендовавшим себя является карбоксимальтозат железа [11, 12]. Согласно результатам исследований, применение карбоксимальтозата железа было ассоциировано с уменьшением риска повторных госпитализаций по поводу ХСН и смертности от сердечно-сосудистых осложнений. Кроме того, его положительные эффекты продемонстрированы в отношении показателей качества жизни пациентов и их функционального статуса при сниженной ФВ ЛЖ [13]. Немаловажно отметить, что терапия карбоксимальтозатом железа не сопровождалась повышенным риском развития нежелательных явлений по сравнению с плацебо. Однако все рандомизированные клинические исследования (РКИ), посвященные оценке эффективности данного препарата, включали пациентов с ФВ ЛЖ $\leq 45\text{--}50\%$. Что касается пациентов с ХСНсФВ, то на текущий момент времени завершенных РКИ по изучению влияния карбоксимальтозата железа на клиническую картину и показатели качества жизни у данной категории пациентов нет.

Цель исследования: оценить влияние терапии карбоксимальтозатом железа на показатели качества жизни, функциональный статус, клиническую картину ХСНсФВ у пациентов с диагностированным ДЖ.

Гипотеза: внутривенное введение карбоксимальтозата железа у больных с ХСНсФВ и ДЖ улучшает качество жизни пациентов, увеличивает толерантность к физическим нагрузкам, оказывает положительное влияние на клиническое течение ХСН.

Материал и методы

Участники. В соответствии с протоколом в исследование планируется включить 70 взрослых пациентов в возрасте 18 лет и старше с диагнозом ХСНсФВ, II–III ФК по NYHA и диагностированным ДЖ. Диагноз будет выставляться на основании действующих клинических рекомендаций по ХСН Министерства здравоохранения Российской Федерации (МЗ РФ) (2020), действующих клинических рекомендаций по железодефицитной анемии МЗ РФ (2021), а также в соответствии с рекомендациями ВОЗ (2020) [14–16]. Также будет набрана контрольная группа пациентов без ДЖ ($n = 30$). Все пациенты будут подписывать информированное согласие до начала процедур исследования.

В исследование не будут включаться пациенты с не-контролируемой артериальной гипертензией, перенесен-

A number of studies have shown that ID is associated with decreased exercise tolerance in patients with CHF with both preserved and reduced ejection fraction [5]. In addition, ID was a significant predictor of adverse outcomes and mortality in CHF [6].

The wide prevalence and pronounced influence of ID on the prognosis of patients with CHF require its correction. In a number of studies, the use of oral iron preparations has not proven to be effective in patients with CHF. Moreover, it is frequently limited to adverse events, which, according to literature data, can arise in 40% of patients [7]. The low efficacy of the drugs in this form in HSH may be due to the chronic inflammatory condition, which is confirmed by high levels of interleukin-6, tumor necrosis factor and gamma interferon in patients with HSH, including with LVEF [8–10].

In this regard, parenteral drugs have a high potential in the correction of ID in CHF, of which ferric carboxymaltose is the most proven [11, 12]. According to the results of studies, the use of ferric carboxymaltose was associated with a decrease in the risk of repeated hospitalizations for CHF and mortality from cardiovascular complications. In addition, its positive effects have been demonstrated in relation to the quality of life of patients and their functional status with reduced LVEF [13]. It is important to note that ferric carboxymaltose therapy was not accompanied by an increased risk of adverse events compared with placebo. However, all randomized clinical trials (RCTs) devoted to evaluating the effectiveness of this drug included patients with LVEF $< 45\text{--}50\%$. As for patients with CHF, there are currently no completed RCTs to study the effect of ferric carboxymaltose on the clinical picture and quality of life indicators in this category of patients.

Aim: To evaluate the effect of ferric carboxymaltose therapy on the quality of life, functional status, and clinical picture of CHF in patients with iron deficiency.

Hypothesis. Intravenous administration of ferric carboxymaltose in patients with CHF and iron deficiency improves the quality of life of patients, increases exercise tolerance, have a positive effect on the clinical course of CHF.

Participants

According to the protocol, the study is planned to include 70 adult patients, 18 years of age and older, diagnosed with HFpEF, NYHA II–III and diagnosed ID. The diagnosis will be made on the basis of the current 2020 Clinical practice guidelines for Chronic heart failure endorsed by the Research and Practical Council of the Ministry of Health of the Russian Federation, current 2021 Clinical guidelines for Iron-deficiency anaemia endorsed by the Research and Practical Council of the Ministry of Health of the Russian Federation, as well as in accordance with the WHO 2020 Guidelines [14–16]. A control group of patients without ID ($n = 30$) will also

ным менее года назад сердечно-сосудистым событием (инфаркт миокарда, острое нарушение мозгового кровообращения) или любым оперативным вмешательством. Лица с уровнем гемоглобина < 90 г/л; пациенты, получавшие переливание крови или эритропоэз-стимулирующие препараты в течение предыдущих 3 мес., а также страдающие тяжелыми острыми и хроническими заболеваниями (печеночная и почечная недостаточность, инфекционные, аллергические, аутоиммунные и онкологические заболевания, анемия, не связанная с дефицитом железа), не будут включаться в исследование.

Определение ХСНсФВ. Наличие симптомов и признаков ХСН, ФВ ЛЖ $\geq 50\%$, повышение NTproBNP > 125 пг/мл, наличие структурных изменений сердца (гипертрофия ЛЖ и / или увеличение левого предсердия) и / или диастолической дисфункции [14].

Определение латентного ДЖ. Наличие критерии ДЖ (ферритин < 100 мкг/л или ферритин 100–300 мкг/л при коэффициенте насыщения трансферрина железом (КНТЖ) $< 20\%$); уровень гемоглобина на момент включения (у женщин ≥ 120 г/л, у мужчин ≥ 130 г/л) [15].

Определение качества жизни и оценка функционального статуса. Оценка качества жизни больных будет проводиться с помощью Миннесотского опросника качества жизни при сердечной недостаточности (MHFLQ) и Канзасского опросника (KCCQ). Функциональный статус пациентов будет оцениваться с помощью теста с 6-минутной ходьбой (ТШХ) и велоэргометрии с определением толерантности к физической нагрузке (ВЭМ ТФН) на этапе включения пациентов в исследование и в динамике через 6 и 12 мес.

Определение функции ЛЖ и правых отделов сердца. Будет осуществляться эхокардиографическая оценка структурно-функциональных параметров сердца с анализом диастолической функции ЛЖ, оценкой функции правых отделов сердца. При отсутствии эхокардиографических данных, свидетельствующих о повышении давления наполнения ЛЖ в покое, пациенту будет проведен диастолический стресс-тест.

Дизайн исследования. Проспективное рандомизированное когортное исследование в двух параллельных группах пациентов с ХСНсФВ и ДЖ: группа 1 ($n = 35$) – с медикаментозной терапией препаратом карбоксимальтозата железа, группа 2 ($n = 35$) – без данной медикаментозной терапии. Также будет набрана контрольная группа пациентов без ДЖ ($n = 30$) (рис. 1). Исполнители – врачи-кардиологи. Исследование будет проводиться в соответствии с действующей версией Хельсинкской декларации и стандартами надлежащей клинической практики (Good Clinical Practice). Протокол исследования одобрен комитетом по биомедицинской этике при НИИ кардиологии Томского НИМЦ (протокол № 243 от 12 апреля 2023 г.). Регистрационный номер исследования ClinicalTrials.gov NCT05793996.

В исследование будут включаться пациенты, удовлетворяющие критериям отбора. На этапе отбора в исследование пациенту будут описываться цели и задачи исследования, подробно разъясняться все риски и польза от участия. В случае согласия пациент подпишет информированное согласие и получит форму, содержащую информацию для участника исследования. После этого будут проводиться процедуры и обследования (согласно протоколу), с помощью компьютерной программы генерации случайных чисел будет осуществляться

be recruited. All patients will sign an informed consent prior to initiating the research procedures.

The study will not include patients with uncontrolled arterial hypertension, suffered less than a year ago by a cardiovascular event (myocardial infarction, acute brain circulation disorder) or any surgery. Persons with hemoglobin levels less than 90 g/l, patients receiving blood transfusions or erythropoiesis-stimulating drugs during the previous three months, as well as suffering from severe acute and chronic diseases (liver and kidney failure, infectious, allergic, autoimmune and oncological diseases, non-iron deficiency anaemia) will also not be included in the study.

Definition of HFpEF. Presence of symptoms and signs of CHF, LVEF $\geq 50\%$, NTproBNP increase > 125 pg/ml, presence of structural changes of the heart (LV hypertrophy and/or enlargement of the left atrium) and/or diastolic dysfunction [14].

Definition of latent ID. Existence of ID criteria (ferritin < 100 ug/l or ferritin 100–300 ug/l at transfer saturation (TSAT) $< 20\%$); haemoglobin levels at the time of inclusion (females ≥ 120 g/l, males ≥ 130 g/l) [15].

Definition of quality of life and evaluation of functional status. The Minnesota Heart Failure Questionnaire (MHFLQ) and the Kansas Questionnaire (KCCQ) will assess the quality of life of patients. The functional status of the patients will be assessed with the help of 6-minute walk test (6-MWT) and exercise-bicycle ergometry with determination of physical activity tolerance at the stage of inclusion of patients in the study and in dynamics in 6 and 12 months.

Definition of function of LV and right heart. An echocardiographic evaluation of the structurally-functional parameters of the heart will be carried out with the analysis of the diastolic function of the LV, evaluation of the function of the right heart. In the absence of echocardiographic evidence indicating an increase in the pressure of filling the left ventricle at rest, the patient will be given a diastolic stress test.

Design. Prospective randomized cohort study in two parallel groups of patients with HFpEF and ID: Group 1 ($n = 35$) – ferric carboxymaltose drug therapy group and Group 2 ($n = 35$) – without drug therapy. A control group of non-ID patients will also be recruited ($n = 30$) (figure 1). The performers are cardiologists. The research protocol adhered to the principles of the Declaration of Helsinki and was approved by the Local Ethics Committee (Protocol No. 243 of 12.04.2023). Research registration number is Clinical Trials. Gov. NCT05793996.

The study will include patients who meet the selection criteria. During the selection phase of the study, the patient will be described the purpose and objectives of the study, explained in detail all the risks and benefits of participation. In case of consent, the patient will sign an informed consent and receive a form containing information for the researcher. After that, procedures and examinations will be carried out (according to the protocol), and patients will be randomized in a ratio of

рандомизация больных в соотношении 1 : 1 в группах той или иной стратегии ведения. Независимо от рандомизации пациентов, в каждом случае окончательное решение о назначении лечения будет приниматься консиллиумом врачей после оценки индивидуальных рисков и преимуществ использования той или иной стратегии, что позволит исключить риски, связанные с рандомизацией пациентов.

1:1 per management strategy group. Randomization will be done using a computer program to generate random numbers. Regardless of the randomization of patients, in each case the final decision on treatment will be made by a panel of physicians after assessing the individual risks and benefits of using a strategy that will eliminate the risks, related to patient randomization.

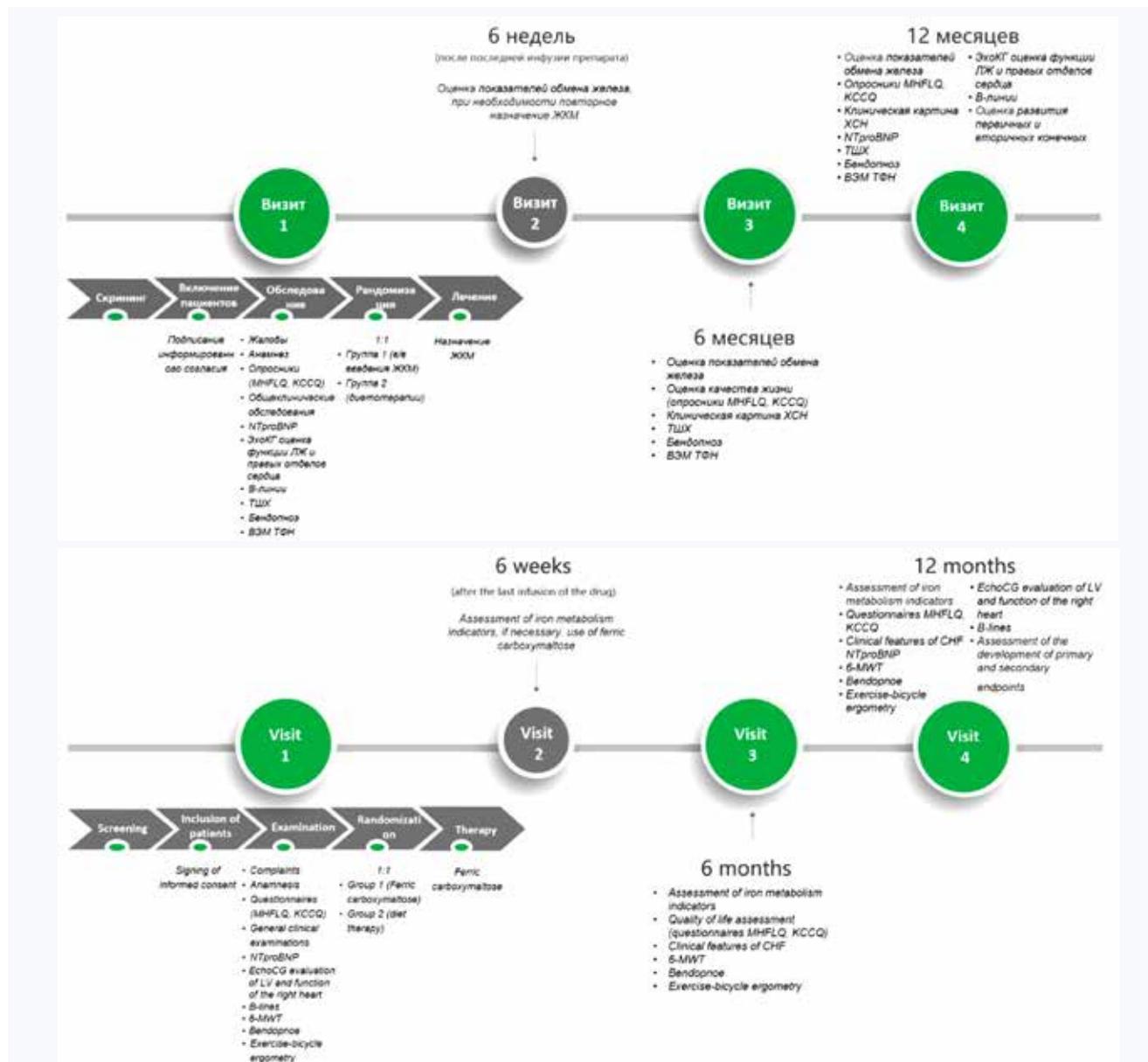


Рис. 1. Основные этапы исследования

Примечание: ДЖ – дефицит железа, MNHFLQ – Миннесотский опросник качества жизни при сердечной недостаточности, KCCQ – Канзасский опросник, NTггоБНР – натрийуретический гормон (В-типа) N-концевого пропептида, ЛЖ – левый желудочек, ТШХ – тест с 6-минутной ходьбой, ВЭМ ТФН – велоэргометрия с определением толерантности к физической нагрузке, ЖКМ – железа карбоксимальтозат, ЭхоКГ – трансторакальная эхокардиография.

Fig. 1. The main stages of the study

Note: MHFLQ – Minnesota Questionnaire of quality of Life in heart failure, KCCQ – Kansas questionnaire, NTproBNP – natriuretic hormone (B-type) of N-terminal propeptide, LV – left ventricle, 6-MWT – 6-minute walk test, EchoCG – transthoracic echocardiography

Расчет дозы карбоксимальтозата железа (препарата Феринжект®) с целью коррекции ДЖ будет осуществляться в соответствии с инструкцией к препарату на основе пошагового подхода: определение индивидуальной по-

The following step-by-step approach will be used to calculate the ferric carboxymaltose correction dose (Ferinject ®): determination of individual iron requirements, calculation and administration of iron

требности в железе, расчет и назначение дозы карбоксимальтозата железа, оценка насыщенности организма пациента железом через 6 нед. после введения препарата (таблица).

Таблица. Определение потребности в железе

Table. Determining iron requirements

Показатели гемоглобина, г/л	Масса тела пациента, кг	
	35–70	≥ 70
		Требуемая доза препарата, мг
< 100	1500	2000
от 100 до < 140	1000	1500
≥ 140	500	500

Проспективная часть предполагает наблюдение пациентов с повторными визитами через 6, 12 мес., при которых будут оцениваться показатели качества жизни, функциональный статус, клиническая картина заболевания, структурно-функциональные эхокардиографические показатели ЛЖ и правых отделов сердца, наличие повторных госпитализаций по поводу сердечной недостаточности и смерть от всех причин.

Анализ конечных точек. Первичная комбинированная конечная точка будет включать улучшение качества жизни (улучшение на 5 баллов по шкале MHFLQ и / или KCCQ через 12 мес., увеличение пройденной дистанции по ТШХ на 35 м через 12 мес.).

Вторичные конечные точки будут представлены изменением на 5 или более баллов по шкале KCCQ через 6 и 12 мес.; изменением на 5 или более баллов по шкале MHFLQ через 6 и 12 мес.; изменением пройденной дистанции по ТШХ на 35 м через 6 и 12 мес.; изменением ФК ХСН по NYHA на один и более через 6 и 12 мес.; госпитализацией по поводу сердечной недостаточности и смертью от всех причин через 12 мес. (см. рис. 1).

Оценка безопасности

Исследуемый препарат карбоксимальтозат железа одобрен Министерством здравоохранения Российской Федерации, Управлением по контролю за пищевыми продуктами и лекарственными средствами США (FDA), регуляторными инстанциями в Европейской экономической зоне (ЕЕА) для лечения пациентов с ДЖ (включая железодефицитную анемию). В Российской Федерации препарат продаётся под торговым наименованием Феринжект®. В рамках данного исследования не будет проводиться процедур, не одобренных для клинического применения на территории РФ. Если в ходе исследования появится новая информация об исследуемом препарате и лечении, она будет предоставлена пациенту в кратчайшие сроки. В случае развития любых реакций на исследуемый препарат или возникновения неблагоприятных симптомов пациенту будет рекомендовано связаться с врачом-исследователем и сообщить о них.

Статистический анализ

Статистический анализ полученных данных будет выполняться с использованием статистического пакета программ STATISTICA 10.0, а также IBM SPSS STATISTICS. Количественные показатели планируется описывать медианой (Me) и межквартильным интервалом (Q_{25} ; Q_{75}). Для сравнительного анализа количественных показателей в независимых группах пациентов будет использо-

dose, assessment of the patient's iron saturation 6 weeks after infusion (table).

Таблица. Определение потребности в железе

Table. Determining iron requirements

Hemoglobin level, g/l	Patient's body weight, kg	
	35–70	≥ 70
< 100	1500	2000
от 100 до < 140	1000	1500
≥ 140	500	500

The prospective part involves the observation of patients with repeated visits in 6, 12 months. Indicators of quality of life, functional status, clinical picture of the disease will be evaluated, echocardiographic assessment of structural and functional indicators of LV and right heart departments will be conducted, as well as repeated hospitalizations for heart failure and death from all causes.

Analysis of endpoints. Primary combined endpoint will include improvement of quality of life (an increase in the number of points by 5 on the MHFLQ and/or KCCQ in 12 months, increasing the distance on the 6-minute walk test by 35 meters means a better result).

Secondary endpoints: change by 5 or more points on the KCCQ scale after 6 and 12 months; change by 5 or more points on the MHFLQ scale after 6 and 12 months. Change in the distance covered by 6-MWT by 35 meters after 6 and 12 months; change of NYHA classes of CHF by one or more after 6 and 12 months; hospitalization for heart failure and death from all causes after 12 months (Fig. 1).

Security evaluation

Ferric carboxymaltose is approved by the Ministry of Health of the Russian Federation, the United States of America (USA) Food and Drug Administration (FDA), the European Economic Area (EEA) regulatory authorities for the treatment of iron deficiency patients (including iron deficiency anaemia). In the Russian Federation, the drug is marketed under the trade name Ferinject ®. As part of this study, procedures not approved for clinical use in the Russian Federation will not be carried out. If new information about the drug under examination and treatment becomes available during the research, it will be provided to the patient as soon as possible. In the event of any reaction to the test drug or adverse symptoms, the patient will be advised to contact and report to the research doctor.

Statistical analysis

Data were analyzed with the use of the program "IBM SPSS 21" and STATISTICA 10.0. Continuous variables were presented as median and interquartile range (Me (Q_{25} ; Q_{75}), considering the non-normal distribution parameters. Categorical data were presented in absolute and relative values: n (%). The Mann-Whitney

ваться критерий Манна – Уитни. При сравнении показателей до и после лечения будет применяться критерий Вилкоксона. Для оценки взаимосвязей показателей будет использоваться непараметрический корреляционный анализ. Качественные данные будут представлены в виде абсолютных и относительных величин n (%). Сравнительный анализ номинальных данных будет выполняться с использованием критерия χ^2 Пирсона и двустороннего точного теста Фишера в случае, если ожидаемое значение признака хотя бы в одной ячейке таблицы сопряженности будет меньше 5. Критический уровень значимости p для всех процедур анализа будет приниматься равным 0,05.

Текущий статус исследования: в настоящее время ведется набор пациентов.

Литература / References

1. Мареев В.Ю., Беграмбекова Ю.Л., Мареев Ю.В., Кобалава Ж.Д., Карапетян Л.В., Галочкин С.А. и др. Распространенность дефицита железа у пациентов с хронической сердечной недостаточностью в Российской Федерации. Данные наблюдательного одномоментного исследования. *Кардиология*. 2022;62(5):4–8.
Mareev V.Yu., Begrambekova Yu.L., Mareev Yu.V., Kobalava Z.D., Karapetyan L.V., Galochkin S.A. et al. Iron deficiency in Russia heart failure patients. Observational cross-sectional multicenter study. *Kardiologiya*. 2022;62(5):4–8. (In Russ.). DOI: 10.18087/cardio.2022.5.n2083.
2. World Health Organization. Nutritional anaemias: tools for effective prevention and control. Geneva: World Health Organization. 2017:83. URL: <https://www.who.int/publications/item/9789241513067> (13.10.2023).
3. Ambrosy A.P., Fonarow G.C., Butler J., Chioncel O., Greene S.J., Vaduganathan M. et al. The global health and economic burden of hospitalizations for heart failure: lessons learned from hospitalized heart failure registries. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2014;63(12):1123–1133. DOI: 10.1016/j.jacc.2013.11.053.
4. Fukuta H., Hagiwara H., Kamiya T. Iron therapy in iron-deficiency patients with heart failure with preserved ejection fraction: A protocol for meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2021;100(32):e26919. DOI: 10.1097/MD.00000000000026919.
5. Жиров И.В., Сафронова Н.В., Терещенко С.Н. Коррекция дефицита железа у пациентов после острой декомпенсации: новая цель в лечении сердечной недостаточности. *Российский кардиологический журнал*. 2022;27(2S):4949.
Zhirov I.V., Safronova N.V., Tereshchenko S.N. Treatment of iron deficiency in patients after acute decompensation: a new target in the treatment of heart failure. *Russian Journal of Cardiology*. 2022;27(2S):4949. (In Russ.). DOI: 10.15829/1560-4071-2022-4949.
6. Klip I.T., Comin-Colet J., Voors A.A., Ponikowski P., Enjuanes C., Banasiak W. Iron deficiency in chronic heart failure: an international pooled analysis. *Am. Heart J.* 2013;165(4):575–82.e3. DOI: 10.1016/j.ahj.2013.01.017.
7. Lewis G.D., Malhotra R., Hernandez A.F., McNulty S.E., Smith A., Felker G.M. et al. Effect of oral iron repletion on exercise capacity in patients with heart failure with reduced ejection fraction and iron deficiency: the IRONOUT HF randomized clinical trial. *JAMA*. 2017;317(19):1958–1966. DOI: 10.1001/jama.2017.5427.
8. Anand I.S., Gupta P. Anemia and iron deficiency in heart failure: Current concepts and emerging therapies. *Circulation*. 2018;138(1):80–98. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.118.030099.
9. McDonagh T., Macdougall I.C. Iron therapy for the treatment of iron deficiency in chronic heart failure: intravenous or oral? *Eur. J. Heart Fail.* 2015;17(3):248–262. DOI: 10.1002/ejhf.236.
10. Jankowska E.A., Malyszko J., Ardehali H., Koc-Zorawska E., Banasiak W., Von Haeling S. et al. Iron status in patients with chronic heart failure. *Eur. Heart J.* 2013;34(11):827–834. DOI: 10.1093/eurheartj/ehs377.
11. Anker S.D., Comin Colet J., Filippatos G., Willenheimer R., Dickstein K., Drexler H. et al. Ferric carboxymaltose in patients with heart failure and iron deficiency. *N. Engl. J. Med.* 2009;361(25):2436–2448. DOI: 10.1056/NEJMoa0908355.
12. Ponikowski P., van Veldhuisen D.J., Comin-Colet J., Ertl G., Komajda M., Mareev V. et al. Beneficial effects of long-term intravenous iron therapy with ferric carboxymaltose in patients with symptomatic heart failure and iron deficiency. *Eur. Heart J.* 2015;36(11):657–668. DOI: 10.1093/eurheartj/ehu385.
13. Anker S.D., Kirwan B.-A., van Veldhuisen D.J., Filippatos G., Comin-Colet J., Ruschitzka F. et al. Effects of ferric carboxymaltose on hospitalisations and mortality rates in iron-deficient heart failure patients: an individual patient data meta-analysis: Outcomes in iron-deficient heart failure patients. *Eur. J. Heart Fail.* 2018;20(1):125–133. DOI: 10.1002/ejhf.823.
14. Хроническая сердечная недостаточность. Клинические рекомендации 2020. *Российский кардиологический журнал*. 2020;25(11):4083. Clinical practice guidelines for Chronic heart failure. *Russian Journal of Cardiology*. 2020;25(11):4083. (In Russ.). DOI: 10.15829/1560-4071-2020-4083.
15. Национальное гематологическое общество, Национальное общество детских гематологов и онкологов. Клинические рекомендации «Железодефицитная анемия» 2021–2022–2023 (09.09.2021). Утверждены Минздравом РФ. National Hematology Society, National Society of Pediatric Hematologists and Oncologists. Clinical recommendations “Iron deficiency anemia” 2021–2022–2023 (09.09.2021). Approved by the Ministry of Health of the Russian Federation. (In Russ.). URL: <https://gbpokachi.ru/upload/medialibrary/81b/hmc9ew0cod31zwgy2y2skydhvgcn4gk.pdf> (13.10.2023).
16. World Health Organization. (2020): WHO guideline on use of ferritin concentrations to assess iron status in individuals and populations. World Health Organization. URL: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/331505> (13.10.2023).

Информация о вкладе авторов

Тукиш О.В. – разработка концепции и дизайна исследования, анализ и интерпретация ранее полученных данных, обоснование рукописи и проверка критически важного интеллектуального содержания, окончательное утверждение для публикации рукописи, оформление и отправка рукописи.

Гарганеева А.А. – разработка концепции исследования и дизайна исследования, обоснование рукописи и проверка критически важного интеллектуального содержания, окончательное утверждение для публикации рукописи.

criterion was used to analyze continuous variables in the independent samples. The Spearman's rank coefficient of correlation was used to estimate the correlation relationships. The statistical significance of differences for categorical variables was determined using the χ^2 Pearson criterion and two-sided Fisher's exact test. The influence of the studied factors on the development of MACE was analyzed using logistic regression analysis and receiver operating characteristic (ROC) analysis (calculated area under the curve (AUC)). A value of $p < 0.05$ was considered statistically significant.

The current status of the study. Currently, patients are being recruited.

- ## Information on author contributions
- Tukish O.V. – development of research concept and design, analysis and interpretation of data previously conducted in this field, justification of the manuscript and verification of critical intellectual content, final approval for publication of the manuscript; registration and submission of the manuscript.
- Garganeeva A.A. – development of research concept and design, justification of the manuscript and verification of critical intellectual content, final approval for the publication of the manuscript.
- Kuzheleva E.A. – publication design development, justification of the manuscript and verification of critical intellectual content, final approval for the publication of the manuscript.

Кужелева Е.А. – разработка дизайна публикации, обоснование рукописи и проверка критически важного интеллектуального содержания, окончательное утверждение для публикации рукописи.

Солдатенко М.В. – разработка концепции исследования, окончательное утверждение для публикации рукописи.

Кондратьев М.Ю. – анализ ранее проведенных в этой области исследований, окончательное утверждение для публикации рукописи.

Витт К.Н. – анализ ранее проведенных в этой области исследований, окончательное утверждение для публикации рукописи.

Soldatenko M.V. – development of the research concept development, final approval for the publication of the manuscript.

Kondratiev M.Yu. – analysis of previously conducted research in this field, final approval for publication of the manuscript.

Vitt K.N. – analysis of previously conducted research in this field, final approval for the publication of the manuscript.

Сведения об авторах

Тукиш Ольга Викторовна, канд. мед. наук, научный сотрудник, отделение патологии миокарда, НИИ кардиологии, Томский НИМЦ, Томск, <https://orcid.org/0000-0002-7661-5808>.

E-mail: olgatukish@yandex.ru.

Гарганеева Алла Анатольевна, д-р мед. наук, профессор, заведующий отделением патологии миокарда, НИИ кардиологии, Томский НИМЦ, Томск, <https://orcid.org/0000-0002-9488-6900>.

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

Кужелева Елена Андреевна, канд. мед. наук, старший научный сотрудник, отделение патологии миокарда, НИИ кардиологии, Томский НИМЦ, Томск, <https://orcid.org/0000-0002-8070-2234>.

E-mail: snigireva1209@rambler.ru.

Солдатенко Михаил Владимирович, канд. мед. наук, научный сотрудник, отделение ультразвуковой и функциональной диагностики, НИИ кардиологии, Томский НИМЦ, Томск, <https://orcid.org/0000-0002-9886-0695>.

E-mail: able99@mail.ru.

Кондратьев Михаил Юрьевич, младший научный сотрудник, отделение патологии миокарда, НИИ кардиологии, Томский НИМЦ, Томск, <https://orcid.org/0000-0002-1747-9041>.

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

Витт Карина Николаевна, младший научный сотрудник, отделение патологии миокарда, НИИ кардиологии, Томский НИМЦ, Томск, <https://orcid.org/0000-0002-2629-6466>.

E-mail: karinavitt@list.ru.

 **Тукиш Ольга Викторовна**, e-mail: olgatukish@yandex.ru.

Поступила 30.07.2023

Received July 30, 2023

Information about the authors

Olga V. Tukish, Cand. Sci. (Med.), Research Scientist, Department of Myocardial Pathology, Cardiology Research Institute, Tomsk NRMC, Tomsk, <https://orcid.org/0000-0002-7661-5808>.

E-mail: olgatukish@yandex.ru.

Alla A. Garganeeva, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Myocardial Pathology, Cardiology Research Institute, Tomsk NRMC, Tomsk, <https://orcid.org/0000-0002-9488-6900>.

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

Elena A. Kuzheleva, Cand. Sci. (Med.), Research Scientist, Department of Myocardial Pathology, Cardiology Research Institute, Tomsk NRMC, Tomsk, <https://orcid.org/0000-0002-8070-2234>.

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

Mikhail V. Soldatenko, Cand. Sci. (Med.), Research Scientist, Department of Myocardial Pathology, Cardiology Research Institute, Tomsk NRMC, Tomsk, <https://orcid.org/0000-0002-9886-0695>.

E-mail: able99@mail.ru.

Mikhail Yu. Kondratiev, Research Scientist, Department of Myocardial Pathology, Cardiology Research Institute, Tomsk NRMC, Tomsk, <https://orcid.org/0000-0002-1747-9041>.

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

Karina N. Vitt, Research Scientist, Department of Myocardial Pathology, Cardiology Research Institute, Tomsk NRMC, Tomsk, <https://orcid.org/0000-0002-2629-6466>.

E-mail: karinavitt@list.ru.

 **Olga V. Tukish**, e-mail: olgatukish@yandex.ru.

Клинико-психологические ассоциации и копинг-стратегии при типе личности Д и наличии депрессии у больных ишемической болезнью сердца

А.Н. Сумин¹, А.В. Щеглова¹, М.И. Аньчкова², Д.Н. Федорова²,
К.А. Шабалина²

¹ Научно-исследовательский институт (НИИ) комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний, 650002, Российская Федерация, Кемерово, бульвар имени академика Л.С. Барбара, стр. 6

² Кемеровский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации (КемГМУ Минздрава России), 650056, Российская Федерация, Кемерово, ул. Ворошилова, 22А

Аннотация

Коморбидность проявлений психологического дистресса и сердечно-сосудистых заболеваний носит комплексный характер. Степень воздействия психологического стресса на больного зависит от возможностей адаптивного потенциала личности в окружающей среде.

Цель: изучить когнитивную оценку стресса, копинг-стратегии и клинико-психологические ассоциации при типе личности Д и депрессии у больных ишемической болезнью сердца (ИБС).

Материал и методы. В исследование включены 112 пациентов с ИБС. Для определения типа личности Д использовали опросник DS-14. Для определения уровня депрессии – госпитальную шкалу HADS (Hospital Anxiety and Depression Scale). Для оценки копинг-стратегий применяли опросники «Способы совладающего поведения» и «Индикатор стратегий преодоления стресса». Оценку трудной жизненной ситуации (ТЖС) определяли с помощью методики «Когнитивное оценивание ТЖС». Опросник «Типы ориентаций в трудных ситуациях» использовали для изучения ориентаций в ТЖС.

Результаты. Рассматривались два варианта деления включенных в исследование пациентов на две группы: 1) с наличием ($n = 40$) или отсутствием ($n = 72$) типа личности Д и 2) с наличием субклинической или клинической депрессии ($n = 28$) и ее отсутствием ($n = 82$). При типе Д отмечена более частая оценка ситуации как неподконтрольной ($12,0 \pm 4,6$ против $11,0 \pm 4,6$ баллов; $p = 0,049$) и ориентация на потери в трудных ситуациях ($17,0 \pm 4,1$ против $15,5 \pm 5,1$ баллов; $p = 0,016$). При депрессии менее выраженные стремление к трудностям ($19,0 \pm 5,0$ против $23,0 \pm 5,9$ баллов; $p = 0,006$), ориентация на возможности ($15,5 \pm 3,2$ против $18,0 \pm 3,5$ баллов; $p < 0,001$). При типе Д чаще использовали стратегии «Бегство – избегание» ($p = 0,05$) и «Самоконтроль» ($p = 0,04$). При депрессии чаще применяли стратегии «Разрешение проблем» ($p = 0,02$), «Поиск социальной поддержки» ($p < 0,001$) и «Избегание» ($p = 0,02$), реже – «Конfrontационный копинг» ($p = 0,001$).

Заключение. У больных ИБС выявлены различия в когнитивной оценке и стратегиях преодоления стресса при типе личности Д и развитии симптомов депрессии. Исследования подчеркивают необходимость индивидуализированных поведенческих воздействий для больных ИБС с наличием проявлений психологического дистресса.

Ключевые слова:	тип личности Д, копинг-стратегии, депрессия, стресс, когнитивная оценка, ишемическая болезнь сердца.
Конфликт интересов:	авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
Финансирование:	работа выполнена при поддержке Комплексной программы фундаментальных исследований СО РАН в рамках темы фундаментальных исследований НИИ комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний № 0419-2022-0002 «Разработка инновационных моделей управления риска развития заболеваний системы кровообращения с учетом коморбидности на основе изучения фундаментальных, клинических, эпидемиологических механизмов и организационных технологий оказания медицинской помощи в промышленном регионе Сибири».
Соответствие принципам этики:	включение больных в настоящее исследование было проведено с их письменного согласия, одобренного локальным этическим комитетом учреждения (сессия № 18 06.10.2020 г.).

✉ Сумин Алексей Николаевич, e-mail: an_sumin@mail.ru.

Для цитирования:

Сумин А.Н., Щеглова А.В., Аньчкова М.И., Федорова Д.Н., Шабалина К.А. Клинико-психологические ассоциации и копинг-стратегии при типе личности Д и наличии депрессии у больных ишемической болезнью сердца. *Сибирский журнал клинической и экспериментальной медицины*. 2024;39(1):65–74. <https://doi.org/10.29001/2073-8552-2024-39-1-65-74>.

Clinical and psychological associations and coping strategies for personality type D and depression in patients with coronary artery disease

Alexey N. Sumin¹, Anna V. Shcheglova¹, Maria I. Anichkova²,
Darina N. Fedorova², Ksenia A. Shabalina²

¹ Scientific Institution Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases,
Academician Barbarash boulevard, 6, Kemerovo, 650002, Russian Federation

² Kemerovo State Medical University,
22a Voroshilova str., Kemerovo 650029, Russian Federation

Abstract

The comorbidity of manifestations of psychological distress and cardiovascular diseases is complex. The degree of impact of psychological stress on the patient depends on the possibilities of the adaptive potential of the individual in the environment.

Aim: To study the cognitive assessment of stress, coping strategies and clinical and psychological associations in personality type D and depression in patients with coronary artery disease (CAD).

Material and Methods. The study included 112 CAD patients. The DS-14 questionnaire was used to determine personality type D. To determine the level of depression - the hospital scale HADS (Hospital Anxiety and Depression Scale). To assess coping strategies, the questionnaires "Methods of Coping Behavior" and "Indicator of Stress Coping Strategies" were used. Difficult life situation (DLS) assessment was determined using the "Cognitive Assessment of DLS" methodology. The questionnaire "Types of Orientations in Difficult Situations" was used to study orientations in DLS.

Results. Patients were divided into groups based on manifestations of psychological distress: with type D ($n = 40$), without type D ($n = 72$); with depression ($n = 48$) without depression ($n = 82$). In type D, there was a more frequent assessment of the situation as out of control (12.0 ± 4.6 points versus 11.0 ± 4.6 points, $p = 0.049$) and orientation towards losses in difficult situations (17.0 ± 4.1 points 15.5 ± 5.1 points, $p = 0.016$). In depression, less pronounced desire for difficulties (19.0 ± 5.0 points versus 23.0 ± 5.9 points, $p = 0.006$), orientation towards opportunities (15.5 ± 3.2 points versus 18.0 ± 3.5 points, $p < 0.001$). In type D, the strategies "Escape-avoidance" ($p = 0.05$) and "Self-control" ($p = 0.04$) were used more often. In depression, the strategies "Problem resolution" ($p = 0.02$), "Search for social support" ($p < 0.001$) and "Avoidance" ($p = 0.02$) were more often used, less often – "Confrontational coping" ($p = 0.001$).

Conclusion. Differences in cognitive assessment and coping strategies were revealed in patients with coronary artery disease in personality type D and the development of depression symptoms. This study emphasizes the need for individualized behavioral interventions for patients with coronary artery disease with manifestations of psychological distress.

Keywords:	personality type D, coping strategies, depression, stress, cognitive assessment, coronary artery disease.
Conflict of interest:	the authors do not declare a conflict of interest.
Funding:	the work was performed within the framework of the topic of fundamental research of the Research Institute of Complex Problems of Cardiovascular Diseases No. 0419-2022-0002 "Development of innovative models of risk management of diseases of the circulatory system taking into account comorbidity based on the study of fundamental, clinical, epidemiological mechanisms and organizational technologies of medical care in the industrial region of Siberia".
Adherence to ethical standards:	an informed consent was obtained from all patients the study was approved by the local ethics committee of the institution (session No. 18 06.10.20).
For citation:	Sumin A.N., Shcheglova A.V., Anichkova M.I., Fedorova D.N., Shabalina K.A. Clinical and psychological associations and coping strategies for personality type D and depression in patients with coronary artery disease. <i>The Siberian Journal of Clinical and Experimental Medicine</i> . 2024;39(1):65–74. https://doi.org/10.29001/2073-8552-2024-39-1-65-74 .

Введение

Коморбидность проявлений психологического дистресса и сердечно-сосудистых заболеваний носит комплексный характер. С одной стороны, психосоциальные факторы предрасполагают к развитию и прогрессированию патологии кардиоваскулярной патологии [1]. С другой стороны, развитие серьезного заболевания (например, инфаркта миокарда) может способствовать возникновению психологических проблем, вплоть до развития психозов и депрессии [2]. Кроме того, коморбидность ишемической болезни сердца (ИБС) и депрессии объясняется повышенной уязвимостью при воздействии психологического стресса, обусловленной полиморфизмами генов, общих для этих заболеваний [2].

Степень воздействия психологического стресса на больного зависит от возможностей адаптивного потенциала личности в окружающей среде. Предрасположены к развитию психологического дистресса лица с наличием типа личности Д, который характеризуется повышенной негативной возбудимостью и склонностью подавлять ее проявления при социальных взаимодействиях [3]. Следствием этого является более частое развитие депрессивных реакций у больных с типом личности Д [4]. Поскольку наличие депрессии негативно сказывается не только на качестве жизни, но и на прогнозе больных, то рассмотрению вопросов патофизиологии, диагностики и лечения этого состояния уделяется самое пристальное внимание [2]. В лечении депрессивных симптомов предлагается использовать как немедикаментозные методы, так и соответствующую лекарственную терапию. По-видимому, еще одним методом воздействия может быть профилактика депрессивных симптомов в группе риска их развития, то есть среди пациентов с типом личности Д. Такие попытки предпринимались, но их успешность пока далека от желаемой [5]. Дело в том, что тип личности является достаточно устойчивой характеристикой пациента, трудно поддающейся изменению. Поэтому основным направлением поведенческих воздействий при типе личности Д предлагается уменьшение их реакций на стрессовые воздействия. Как следствие, появились исследования по изучению когнитивной оценки и стратегий преодоления стресса как у здоровых лиц [6], так и у больных ИБС [7]. Тем не менее, исследования в данной области остаются единичными и требуют дальнейшего изучения вопроса. Это послужило основанием для настоящего исследования, целью которого было изучение когнитивной оценки стресса, копинг-стратегии и клинико-психологических ассоциаций при типе личности Д и депрессии у больных ИБС.

Материал и методы

В исследовании приняли участие 112 пациентов с ИБС, проходивших обследование перед плановым чрескожным коронарным вмешательством (ЧКВ) на базе НИИ комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний (Кемерово). Критерии включения: стабильная ИБС, требующая рентгенэндоваскулярного вмешательства, способность выполнить анкетирование. Критерии исключения из исследования: острый коронарный синдром, тяжелый коморбидный фон, а также отказ пациента от участия в исследовании. Включение больных в настоящее исследование было проведено с их письменного согласия, одобренного локальным этическим комитетом учреждения (заседание № 18 от 06.10.2020 г.). Все дан-

ные были обезличены для соблюдения требований об охране персональных данных.

Данное исследование проводилось с октября 2020 по октябрь 2021 гг. На до- и госпитальном этапе всем больным проводилось стандартное предоперационное обследование. Для анализа анамнеза, клинических и инструментальных сведений пациентов изучалась медицинская карта стационарного больного. Среди клинических показателей учитывали возраст, пол пациентов, наличие факторов риска, коморбидных заболеваний, наличие в анамнезе инсультов, инфарктов миокарда, оперативных вмешательств в коронарном и каротидном бассейнах, данные инструментальных методов исследования (табл. 1).

Таблица 1. Общая характеристика больных ишемической болезнью сердца

Table 1. General characteristics of patients with coronary heart disease

Показатели Indicators	n = 112
Анамнестические данные Anthropometric indicators	
Мужчины, n (%) Men, n (%)	45 (41,2)
Возраст, лет Age, years	62,9 ± 1,0
Индекс массы тела, кг/м ² Body mass index, kg/m ²	25,2 ± 0,4
Инвалидность, n (%) Disability, n (%)	34 (30,4)
Работающие, n (%) Working, n (%)	44 (49,3)
Курение, n (%) Smoking, n (%)	51 (45,5)
Артериальная гипертензия, n (%) Arterial hypertension, n (%)	93 (83,1)
Сахарный диабет, n (%) Diabetes mellitus, n (%)	25 (22,3)
Инсульт, n (%) Stroke, n (%)	10 (8,9)
Инфаркт миокарда, n (%) Myocardial infarction, n (%)	62 (55,3)
Коронарное шунтирование, n (%) Coronary bypass surgery, n (%)	10 (8,9)
Каротидная эндартерэктомия, n (%) Carotid endarterectomy, n (%)	3 (2,7)
Инструментальные данные Instrumental data	
CAVI (справа) CAVI (right)	9,25 ± 3,2
CAVI (слева) CAVI (left)	9,15 ± 3,2
ЛПИ (справа) ABI (right)	1,08 ± 0,22
ЛПИ (слева) ABI (left)	1,01 ± 0,21
Опросник DS-14 Questionnaire DS-14	
Негативная возбудимость, баллы Negative affectivity, points	10,0 ± 6,0
Социальное подавление, баллы Social inhibition, points	9,0 ± 4,0
Опросник HADS Questionnaire HADS	
Личностная тревожность, баллы Personal anxiety, points	5,5 ± 5,0
Уровень депрессии, баллы Depression level, points	4 ± 5,5

Примечание: CAVI – сердечно-лодыжечный сосудистый индекс, ЛПИ – лодыжечно-плечевой индекс.

Note: CAVI – cardio-ankle vascular index, ABI – ankle-brachial index.

В ходе обследования проводилось дополнительное анкетирование пациентов. Методики определения типа личности Д (DS-14) [8], уровня депрессии (HADS) и оценки копинг-стратегий (WCQ, CSI) [9, 10] были подробно описаны ранее [11].

Субъективную оценку трудной жизненной ситуации (ТЖС) определяли с помощью авторской методики «Когнитивное оценивание ТЖС» Е.В. Битюцкой. Методика состоит из двух частей. В первой части респонденту предлагается перечислить и коротко описать ситуации собственной жизни, которые он воспринимает как трудные. Вторая часть представлена 20 оценочными утверждениями. Испытуемому предлагается соотнести описанные в первой части ситуации с каждым утверждением и проставить соответствующие оценки, используя 7-балльную шкалу [12]. Для изучения у пациентов ориентаций в ТЖС использовали опросник «Типы ориентаций в трудных ситуациях» [13]. Пациенты оценивали 76 утверждений, объединенных в 38 пар, по шкале от 0 – «реже всего» до 3 – «чаще всего». Подсчет показателя каждой ориентации в трудных ситуациях производился путем нахождения среднего значения по шкале.

Одних и тех же больных делили на две подгруппы по наличию типа личности Д ($n = 40$) и его отсутствия ($n = 72$), либо по наличию субклинической/клинической депрессии (значения по шкале депрессии HADS 8 баллов и выше, $n = 28$) и ее отсутствия ($n = 82$). В дальнейшем у больных ИБС анализировали ориентацию в трудных ситуациях и преобладающие копинг-стратегии с проявлениями психологического дистресса и без него.

Статистическая обработка проводилась с помощью пакета программ SPSS 17.0. Проверка распределения количественных переменных на нормальность осуществлялась с помощью критерия Колмогорова – Смирнова. Нормально распределенные количественные показатели представлены средними значениями (M) и стандартными ошибками (m), при отсутствии нормальности распределения показателя – медианами (M_e) и межквартильными

интервалами (Q_1 ; Q_3). Межгрупповые сравнения количественных показателей с нормальным распределением проводились с помощью критерия Стьюдента, при отсутствии нормальности распределения применялся непараметрический критерий Манна – Уитни. Сравнение категориальных показателей в группах осуществлялось с использованием критерия χ^2 .

Для оценки факторов, ассоциированных с наличием типа личности Д и субклинической или клинической депрессии, был проведен множественный логистический регрессионный анализ. В качестве независимых переменных в модели были включены клинические факторы, значения по шкалам копинг-стратегий преодоления стресса (по данным опросника WSQ), значения в шкалах когнитивной оценки ТЖС, а также наличие депрессии, уровень депрессии и тревоги по данным опросника HADS (для модели с типом личности Д) или наличие типа Д, баллы по шкалам «Негативная возбудимость» (NA) и «Социальная подавленность» (SI) (для модели с депрессией). Пороговый уровень значимости составлял $p = 0,05$.

Результаты

При оценке портрета пациента с ИБС перед ЧКВ обращает на себя внимание тот факт, что сопутствующая артериальная гипертензия встречалась у 83,1%, при этом 55,3% больных перенесли ранее инфаркт миокарда. Среди всей когорты обследованных средние баллы по опроснику DS-14 имели высокий уровень по шкале «Негативная возбудимость» ($10,0 \pm 6,0$ баллов). Средние баллы по опроснику HADS не превышали пороговых значений. Более подробная информация представлена в таблице 1.

Распределение частоты использования той или иной стратегии преодоления стресса, по данным опросника WSQ, у больных ИБС в зависимости от наличия / отсутствия типа личности Д и депрессии представлено на рисунках 1, 2.

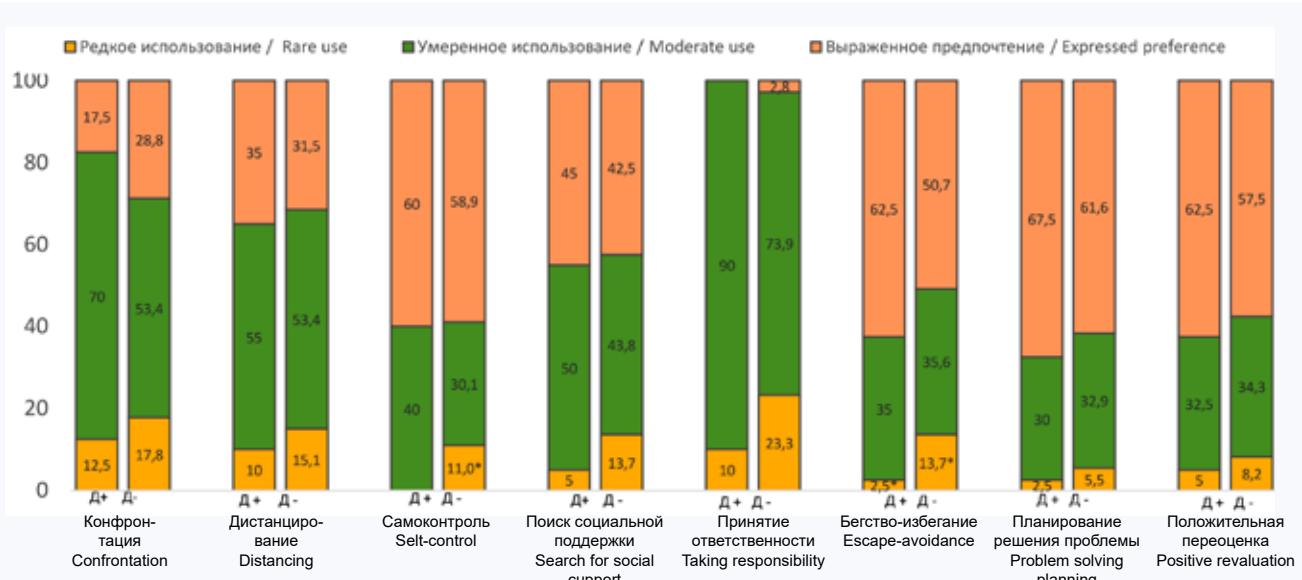


Рис. 1. Распределение копинг-стратегий у больных ишемической болезнью сердца с типом личности Д и без типа личности Д (по данным опросника WSQ), $*p \leq 0,05$

Fig. 1. Distribution of coping strategies in coronary heart disease patients with personality type D and without personality type D (according to the WCQ questionnaire); $*p \leq 0,05$

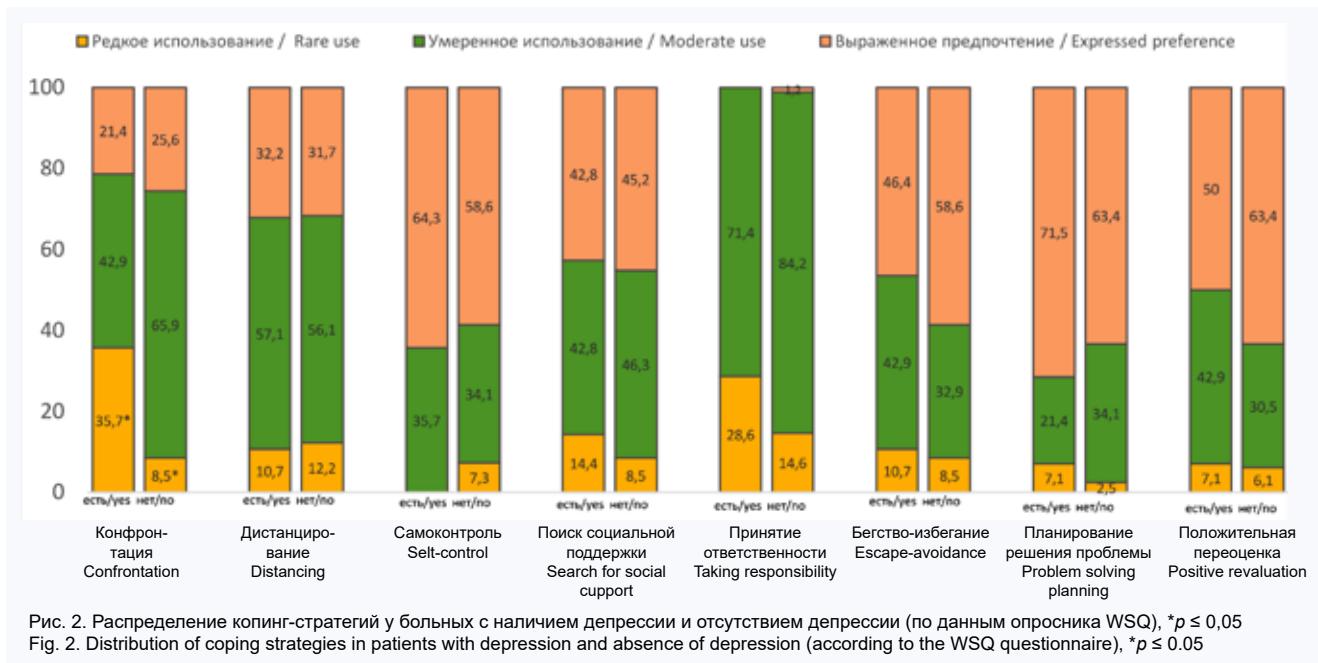


Рис. 2. Распределение копинг-стратегий у больных с наличием депрессии и отсутствием депрессии (по данным опросника WSQ), * $p \leq 0,05$
Fig. 2. Distribution of coping strategies in patients with depression and absence of depression (according to the WSQ questionnaire), * $p \leq 0,05$

Пациенты в группе с типом не-Д чаще применяли редкое использование стратегии «Бегство – избегание» ($p = 0,05$) и «Самоконтроль» ($p = 0,04$) по сравнению с типом Д. Для пациентов с депрессией более характерным оказалось редкое использование стратегии «Конфронтационный копинг» (35,7 против 8,5%, $p = 0,001$), для пациентов без депрессии – умеренное использо-

вание данной стратегии (65,9 против 42,9%, $p = 0,033$). На рисунках 3, 4 представлен сравнительный анализ доминирующих копинг-стратегий, по данным опросника Амирхана, в зависимости от наличия или отсутствия типа личности Д и депрессии. Ни по одной шкале эти показатели не различались в группах с типом Д и его отсутствием.

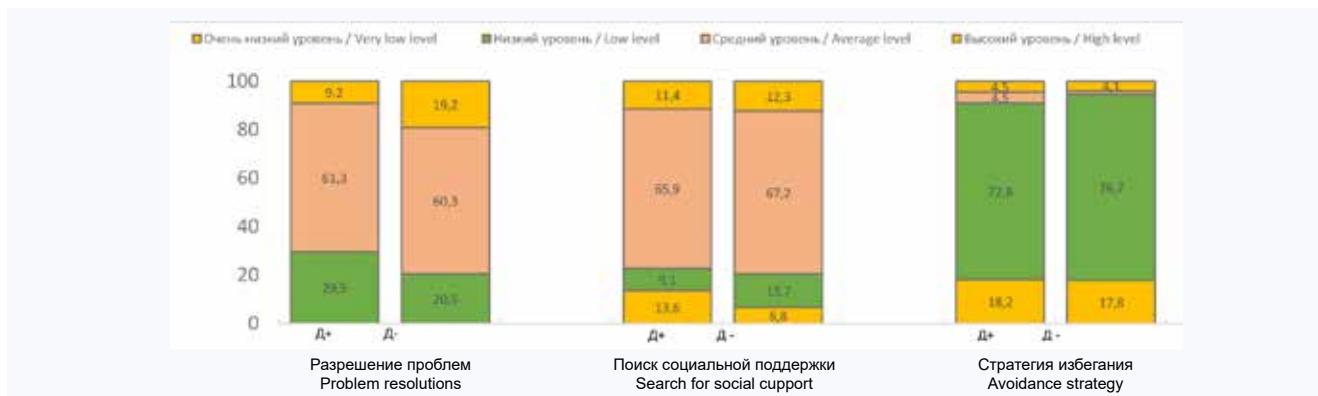


Рис. 3. Сравнительный анализ доминирующих копинг-стратегий с типом личности Д и без типа личности Д (по данным опросника CSI)
Fig. 3. Comparative analysis of dominant coping strategies with personality type D and without personality type D (according to the CSI questionnaire)



Рис. 4. Сравнительный анализ доминирующих копинг-стратегий с наличием депрессии и отсутствием депрессии (по данным опросника CSI)
Fig. 4. Comparative analysis of dominant coping strategies with the presence of depression and the absence of depression (according to the CSI questionnaire)

Тем временем пациенты с депрессией предпочитали высокие уровни использования стратегий «Разрешение проблем» (42,8 и 11,0%, $p = 0,02$), «Поиск социальной поддержки» (42,9 и 4,9%, $p < 0,001$) и «Избегание» (21,5 и 2,5%, $p = 0,02$) по сравнению с пациентами без депрессии.

Анализ субъективной оценки ТЖС продемонстрировал высокие баллы по шкале «общие признаки ТЖС» у всех респондентов без статистической значимой разницы между пациентами с наличием или отсутствием типа личности Д и депрессии (табл. 2). Ведущей когнитивной оценкой трудности ситуации у лиц с проявлениями психологического дистресса явилась ее непонятность ($17,0 \pm 5,1$ баллов у больных с типом Д; $18,0 \pm 6,2$ баллов – у пациентов с депрессией). Неподконтрольность

ситуации у больных с типом личности Д была более высокой, чем у больных без типа личности Д ($12,0 \pm 4,6$ против $11,0 \pm 4,6$ баллов соответственно, $p = 0,049$). По остальным критериям статистически значимой разницы в сравниваемых группах не было отмечено.

Распределение ориентаций в ТЖС в изучаемых группах представлено в таблице 3. У больных с типом личности Д отмечена более высокая ориентация на потери ($17,0 \pm 4,1$ баллов) по сравнению с больными без типа Д ($15,5 \pm 5,1$ баллов) ($p = 0,016$). У больных с депрессией достоверно реже выявляли ориентацию на стремление к трудностям ($19,0 \pm 5,0$ против $23,0 \pm 5,9$ баллов, $p = 0,006$), ориентацию на возможности ($15,5 \pm 3,2$ против $18,0 \pm 3,5$ баллов, $p < 0,001$) по сравнению с больными без депрессии.

Таблица 2. Сравнительный анализ данных опросника «Когнитивное оценивание трудной жизненной ситуации» в группах больных с наличием / отсутствием типа Д или депрессии

Table 2. Comparative analysis of data from the questionnaire “Cognitive assessment of a difficult life situation” in groups of patients with the presence/absence of type D or depression

Показатели Indicators	Тип Д (n = 40) Type D (n = 40)	Тип не Д (n = 72) Type not D (n = 72)	p	Наличие депрессии (n = 28) Depression (n = 28)	Отсутствие депрессии (n = 82) No depression (n = 82)	p
Общие признаки трудных жизненных ситуаций, баллы Common signs of difficult life situations, points	$17,0 \pm 4,3$	$16,0 \pm 5,3$	0,85	$17,0 \pm 4,1$	$16,0 \pm 5,3$	0,43
Неподконтрольность ситуации, баллы Lack of control of the situation, points	$12,0 \pm 4,6$	$11,0 \pm 4,6$	0,049	$11,0 \pm 4,6$	$11,5 \pm 4,6$	0,79
Непонятность ситуации, баллы Incomprehensibility of the situation, points	$17,0 \pm 5,1$	$14,0 \pm 7,4$	0,15	$18,0 \pm 6,2$	$15,0 \pm 7,4$	0,17
Необходимость быстрого, активного реагирования, баллы The need for a quick, active response, points	$16,0 \pm 4,3$	$17,0 \pm 4,5$	0,53	$17,0 \pm 4,9$	$17,0 \pm 4,5$	0,5
Затруднения в принятии решения, баллы Difficulties in making a decision, points	$15,0 \pm 4,8$	$14,0 \pm 4,6$	0,31	$16,0 \pm 3,5$	$14,0 \pm 4,6$	0,06
Трудности прогнозирования ситуации, баллы Difficulties in predicting the situation, points	$10,0 \pm 3,8$	$10,0 \pm 4,4$	0,88	$10,0 \pm 3,9$	$10,0 \pm 4,4$	0,86
Сильные эмоции, баллы Strong emotions, points	$14,0 \pm 4,4$	$14,0 \pm 5,4$	0,36	$14,0 \pm 4,2$	$14,0 \pm 5,4$	0,29
Перспектива будущего, баллы Future perspective, points	$13,0 \pm 3,1$	$13,0 \pm 3,9$	0,48	$13,0 \pm 3,1$	$13,0 \pm 3,9$	0,49

Таблица 3. Сравнительный анализ данных опросника «Типы ориентаций в трудных ситуациях» в группах больных с наличием / отсутствием типа Д или депрессии

Table 3. Comparative analysis of the questionnaire data “Types of orientations in difficult situations” in groups of patients with the presence/absence of type D or depression

Показатели Indicators	Тип Д (n = 40) Type D (n = 40)	Тип не Д (n = 72) Type not D (n = 72)	p	Наличие депрессии (n = 28) Depression (n = 28)	Отсутствие депрессии (n = 82) No depression (n = 82)	p
Стремление к трудностям, баллы Striving for difficulties, points	$21,0 \pm 4,3$	$23,0 \pm 5,9$	0,054	$19,0 \pm 5,0$	$23,0 \pm 5,9$	0,006
Ориентация на высокую трудоемкость, баллы Orientation to high labor intensity, points	$11,0 \pm 2,4$	$12,0 \pm 2,8$	0,29	$11,0 \pm 2,3$	$12,0 \pm 2,8$	0,35
Ориентация на сигналы угрозы, баллы Targeting threat signals, points	$12,0 \pm 2,4$	$12,0 \pm 2,9$	0,33	$11,0 \pm 2,7$	$12,0 \pm 2,9$	0,09
Ориентация на возможности, баллы Focus on opportunities, points	$18,0 \pm 2,3$	$18,0 \pm 3,0$	0,21	$15,5 \pm 3,2$	$18,0 \pm 3,5$	< 0,001
Ориентация на препятствия, баллы Orientation to obstacles, points	$13,0 \pm 2,6$	$12,0 \pm 3,2$	0,21	$11,5 \pm 2,8$	$13,0 \pm 3,2$	0,11
Ориентация на потери, баллы Loss orientation, points	$17,0 \pm 4,1$	$15,5 \pm 5,1$	0,016	$18 \pm 4,3$	$16,0 \pm 5,1$	0,054
Ориентация на сохранение ресурсов, баллы Resource conservation orientation, points	$15,0 \pm 3,2$	$15,0 \pm 3,9$	0,24	$16,0 \pm 3,5$	$15,0 \pm 3,9$	0,065
Ориентация на игнорирование трудности, баллы Focus on ignoring difficulties, points	$12,0 \pm 3,8$	$12,0 \pm 3,5$	0,53	$12,5 \pm 3,7$	$12,0 \pm 3,5$	0,23

По данным бинарной логистической регрессии, при включении в модель результатов психологических опросников (WSQ, HADS, когнитивной оценки ТЖС) и клинических факторов (табл. 4) независимыми факторами, ассоциированными с наличием типа личности Д, оказались: уровень депрессии ($p = 0,005$), умеренное предпочтение копинг-стратегии «Принятие ответственности» ($p = 0,011$), более высокие баллы по шкале «Ориентация на высокую трудоемкость» опросника «Типы ориентаций в трудных ситуациях» ($p = 0,011$), наличие сахарного диабета ($p = 0,005$) и повышенная жесткость артериальной стенки (повышение значений индекса CAVI слева, $p = 0,02$). Модель бинарной логистической регрессии была статистически значимой ($\chi^2(7) = 43,14$; $p < 0,001$, она объясняла 56,8% (Nagelkerke R^2) вариабельности наличия типа личности Д и корректно классифицировала 82,5% случаев.

В модель для депрессии были включены помимо вышеупомянутых клинических показателей и результатов психологических опросников (WSQ и когнитивная оценка ТЖС), данные опросника DS-14 (наличие типа Д, значения по подшкалам «Негативная возбудимость» и «Социальное подавление»). С наличием депрессии были независимо ассоциированы (табл. 5) уровень негативной возбудимости ($p = 0,002$), редкое использование стратегии «Конfrontационный копинг» ($p = 0,037$), низкие баллы по шкале «Ориентация на возможности» опросника «Типы ориентаций в трудных ситуациях» ($p = 0,042$) и отсутствие сахарного диабета ($p = 0,032$). Модель бинарной логистической регрессии была статистически значимой и в этом случае ($\chi^2(4) = 27,04$; $p < 0,001$, при этом она объясняла 42,5% (Nagelkerke R^2) вариабельности наличия депрессии и корректно классифицировала 81,3% случаев.

Таблица 4. Клинико-психологические факторы, ассоциированные с наличием типа личности Д, по данным бинарного логистического регрессионного анализа (метод Forward Stepwise LR)

Table 4. Clinical and psychological factors associated with the presence of personality type D according to binary logistic regression analysis (Forward Stepwise LR method)

Показатели Indicators	B	S.E.	Wald	df	Sig.	Exp (B)
Умеренное использование стратегии «Принятие ответственности» в опроснике WSQ Moderate use of the "Taking Responsibility" strategy in the WSQ questionnaire	3,087	1,215	6,455	1	0,011	21,908
Баллы по шкале «Ориентация на высокую трудоемкость» опросника «Типы ориентаций в трудных ситуациях» Scores on the scale of "Orientation to high labor intensity" of the questionnaire "Types of orientations in difficult situations"	0,223	0,088	6,431	1	0,011	1,250
Баллы по шкале «Ориентация на игнорирование трудности» опросника «Типы ориентаций в трудных ситуациях» Scores on the scale of "Orientation to ignoring difficulties" of the questionnaire "Types of orientations in difficult situations"	-0,191	0,099	3,713	1	0,054	0,826
Уровень тревожности Anxiety level	0,188	0,111	2,871	1	0,090	1,207
Уровень депрессии The level of depression	0,414	0,146	7,996	1	0,005	1,512
Наличие сахарного диабета Diabetes mellitus	2,581	0,925	7,777	1	0,005	13,208
Значения CAVI слева CAVI left	0,540	0,232	5,432	1	0,020	1,716
Постоянная Constant	-11,475	3,592	10,206	1	0,001	0,000

Примечание: CAVI – сердечно-лодыжечный сосудистый индекс, WSQ – Ways of Coping Questionnaire.

Note: CAVI – cardio-ankle vascular index, WSQ – Ways of Coping Questionnaire.

Таблица 5. Клинико-психологические факторы, ассоциированные с наличием субклинической или клинической депрессии, по данным бинарного логистического регрессионного анализа (метод Forward Stepwise LR)

Table 5. Clinical and psychological factors associated with the presence of subclinical or clinical depression according to binary logistic regression analysis (Forward Stepwise LR method)

Показатели Indicators	B	S.E.	Wald	df	Sig.	Exp (B)
Баллы по шкале «Негативная возбудимость» Scores on the "Negative affectivity" scale	0,272	0,087	9,750	1	0,002	1,313
Редкое использование стратегии «Конfrontационный копинг» в опроснике WSQ Rare use of the "Confrontational Coping" strategy in the WSQ	1,687	0,810	4,343	1	0,037	5,404
Баллы по шкале «Ориентация на возможности» опросника «Типы ориентаций в трудных ситуациях» Scores on the scale of "Orientation to opportunities" of the questionnaire "Types of orientations in difficult situations"	-0,213	0,100	4,577	1	0,032	0,808
Наличие сахарного диабета Diabetes mellitus	-1,830	0,900	4,136	1	0,042	0,160
Постоянная Constant	-0,351	1,856	0,036	1	0,850	0,704

Примечание: WSQ – Ways of Coping Questionnaire.

Note: WSQ – Ways of Coping Questionnaire.

Обсуждение

В настоящем исследовании показано, что, несмотря на некоторую ассоциацию между типом личности Д и наличием депрессии, вызванную тем, что лица с типом Д склонны к развитию явлений психологического дистресса, для этих двух состояний отмечены различия в когнитивной оценке и стратегиях преодоления стресса. При типе Д отмечена более частая оценка ситуации как неподконтрольной и ориентация на потери в трудных ситуациях. При депрессии более типичны затруднения в принятии решения, менее выражены стремление к трудностям и ориентация на возможности. Предпочтительные копинг-стратегии также различались: при типе Д чаще использовали такие стратегии, как «Бегство – избегание» и «Самоконтроль», при депрессии чаще применяли стратегии «Разрешение проблем», «Поиск социальной поддержки» и «Избегание», реже – «Конфронтационный копинг».

В предыдущих исследованиях при типе личности Д изучали преимущественно копинг-стратегии [6, 7, 11]. У здоровых лиц было отмечено, что при типе Д преобладание неадекватных стратегий преодоления стресса среди способов совладающего поведения – это стратегия «Бегство – избегание», а среди стратегий преодоления стресса – «Стратегия избегания». При логистическом регрессионном анализе независимой стратегией, ассоциированной с типом личности Д, являлась стратегия «Бегство – избегание» [11]. У больных ИБС дезадаптивные копинг-стратегии были выражены несколько по-другому. Так, пациенты с типом Д менее часто использовали конфронтацию, более часто – стратегию с принятием – отказом, а преобладание стратегии «Бегство – избегание» выявлено не во всех случаях [7]. Возможно, эти отличия обусловлены не только влиянием заболевания, но и ментальными особенностями обследованных – эти исследования были выполнены в Китае.

В настоящем исследовании не удалось выявить такой четкой закономерности на когорте больных ИБС, хотя все же у больных с типом Д более часто отмечена стратегия «Бегство – избегание». В отличие от типа личности Д оценка копинг-стратегий при депрессии имеет давние традиции и хорошо изучена, можно, например, привести данные недавнего метаанализа J.C. Muñoz-Cruz и соавт. [14]. Представлены доказательства того, что дисфункциональные копинг-стратегии выживания тесно связаны с клинически значимыми депрессивными симптомами. В то же время стратегии преодоления, сфокусированные на эмоциях, были связаны с меньшим количеством депрессивных симптомов. Такие стратегии, как принятие и позитивная переоценка были последовательно связаны с меньшим количеством симптомов депрессии. Также некоторые из индивидуальных стратегий (активное совладание и решение проблем) были связаны с меньшим количеством симптомов депрессии [14].

Более широкое использование пациентами адаптивных копинг-стратегий было связано с более низкими показателями депрессии, а более широкое применение неадекватных стратегий – с более высокими баллами по шкалам, измеряющим симптомы тревоги и депрессии [15]. В нашем исследовании показано, что при общей тенденции использования дезадаптивных стратегий и при типе Д, и при депрессии в изучаемой когорте больных ИБС конкретные копинг-стратегии при этих состояниях различались.

Когнитивная оценка ТЖС хотя и признается неотъемлемой частью выработки индивидом стратегии преодоления стресса [16], но она существенно реже изучается. При типе личности Д такие исследования вообще единичные [7, 17, 18], в них получены противоречивые результаты. Так, в работе H. Lv и соавт. [7] показано, что когнитивные оценки угрозы и вызова опосредовали негативное влияние на частоту развития серьезных неблагоприятных сердечных событий в течение года после ЧКВ у больных ИБС с типом Д. В другом исследовании продемонстрировано, что для пожилых больных с типом личности Д его негативное влияние на способность осуществлять самопомощь опосредовано когнитивной оценкой своего заболевания [18]. С другой стороны, отмечено, что опосредующий эффект когнитивных оценок на связь между типом личности Д и сглаженной кардиоваскулярной стресс-реактивностью не был значительным [17].

В настоящем исследовании также установлена ассоциация типа личности Д с негативными оценками жизненной ситуации (ощущение неподконтрольности ситуации, ориентация на потери). Насколько такое негативное оценивание будет опосредовать развитие серьезных неблагоприятных сердечных событий при проспективном наблюдении за данной когортой больных, еще предстоит изучить.

Клиническое значение исследования видится в том, что конкретные индивидуальные копинг-стратегии могут быть по-разному связаны с типом личности Д и депрессивными симптомами у больных ИБС. Этот факт следует учитывать при разработке будущих вмешательств, направленных на профилактику депрессии и психического расстройства у данной категории больных.

Учитывая значительную и постоянную взаимосвязь дезадаптивных копинг-стратегий у больных ИБС с типом личности Д не только с ментальным компонентом качества жизни и развитием депрессивных симптомов, но и с некоторыми поведенческими привычками (склонность к нездоровой диете), с неуспешными исходами программ кардиологической реабилитации [19] и прогнозом [7], должны быть разработаны поведенческие вмешательства, специально ориентированные на дисфункциональное преодоление трудностей. В этом направлении лечения также видится возможное воздействие на больных ИБС с типом личности Д для нивелирования его известного неблагоприятного влияния на прогноз (что подтверждено в недавно опубликованном метаанализе [20]).

При анализе результатов настоящего исследования следует принимать в расчет следующие ограничения. Во-первых, больные оценивали свое психологическое состояние с помощью опросников, что могло повлиять на адекватность их самооценки (например, наличие депрессивной симптоматики). Во-вторых, исследование проведено только в одном центре, поэтому возможность тиражирования его результатов на другие центры не доказана. В-третьих, дизайн исследования был поперечным, поэтому он не позволяет оценить причинно-следственные связи между изученными клиническими и психологическими показателями.

Заключение

У больных ИБС выявлены различия в когнитивной оценке и стратегиях преодоления стресса при типе личности Д и развитии симптомов депрессии. Для типа Д характерны более частая оценка ситуации как неподконтроль-

ной и ориентация на потери в трудных ситуациях. При депрессии более типичны затруднения в принятии решения, менее выражены стремление к трудностям и ориентация на возможности. Предпочтительные копинг-стратегии также различались: при типе Д чаще использовали стратегию «Бегство – избегание», при депрессии чаще применяли стратегии «Разрешение проблем», «Поиск со-

циальной поддержки» и «Избегание», реже – «Конфронтационный копинг». Различия были выявлены и в ассоциации данных психологических факторов с клиническими показателями. Результаты данного исследования подчеркивают необходимость индивидуализированных поведенческих воздействий для больных ИБС с наличием проявлений психологического дистресса.

Литература / References

1. Henein M.Y., Vancheri S., Longo G., Vancheri F. The impact of mental stress on cardiovascular health-part II. *J. Clin. Med.* 2022;11(15):4405. DOI: 10.3390/jcm11154405.
2. Лебедева Е.В., Нонка Т.Г., Репин А.Н., Шишнева Е.Д., Левчук Л.А., Боян Н.А. и др. Современная психокардиология. Томск: Интегральный перелет; 2019:160. Lebedeva E.V., Nonka T.G., Repin A.N., Shershneva E.D., Levchuk L.A., Bohan N.A. et al. Modern psychocardiology. Tomsk: Integral Binding; 2019:160. (In Russ.).
3. Denollet J., Sys S.U., Stroobant N., Rombouts H., Gillebert T.C., Brutsaert D.L. Personality as independent predictor of long-term mortality in patients with coronary heart disease. *Lancet.* 1996;347(8999):417–421. DOI: 10.1016/s0140-6736(96)90007-0.
4. Grassi L., Caruso R., Murri M.B., Fielding R., Lam W., Sabato S. et al. Association between type-D personality and affective (anxiety, depression, post-traumatic stress) symptoms and maladaptive coping in breast cancer patients: A longitudinal study. *Clin. Pract. Epidemiol. Ment. Health.* 2021;17(1):271–279. DOI: 10.2174/1745017902117010271.
5. Nyklicek I., van Beugen S., Denollet J. Effects of mindfulness-based stress reduction on distressed (type D) personality traits: a randomized controlled trial. *J. Behav. Med.* 2013;36(4):361–370. DOI: 10.1007/s10865-012-9431-3.
6. Sumin A.N., Prokashko I.Y., Shcheglova A.V. evaluation of coping strategies among students with type D personality. *Int. J. Environ Res. Public Health.* 2022;19(8):4918. DOI: 10.3390/ijerph19084918.
7. Lv H., Tao H., Wang Y., Zhao Z., Liu G., Li L. et al. Impact of type D personality on major adverse cardiac events in patients undergoing percutaneous coronary intervention: The mediating role of cognitive appraisal and coping style. *J. Psychosom. Res.* 2020;136:110192. DOI: 10.1016/j.jpsychores.2020.110192.
8. Пушкирев Г.С., Кузнецова В.А., Ярославская Е.И., Бессонов И.С. Надежность и валидность русскоязычной версии шкалы DS14 у больных ишемической болезнью сердца. *Российский кардиологический журнал.* 2016;21(6):50–54. Pushkarev G.S., Kuznetsov V.A., Yaroslavskaya E.I., Bessonov I.S. Reliability and validity of the Russian version of the DS14 scale in patients with coronary heart disease. *Russian Journal of Cardiology.* 2016;21(6):50–54. (In Russ.). DOI: 10.15829/1560-4071-2016-6-50-54.
9. Вассерман Л.И., Иовлев Б.В., Исаева Е.Р., Трифонова Е.А., Щелкова О.Ю., Новожилова М.Ю. и др. Методика для психол. диагностики способов совладания со стрессовыми и проблемными для личности ситуациями: Пособие для врачей и медицинских психологов. СПб: НИПНИ им. В.М. Бехтерева; 2009:38. Wasserman L.I., Iovlev B.V., Isaeva E.R., Trifonova E.A., Shchelkova O.Yu., Novozhilova M.Yu. et al. Technique for psychol. diagnostics of ways to cope with stressful and problematic situations for a person:
10. Духновский С.В. Диагностика межличностных отношений. СПб.: Речь; 2009:141. Dukhnovsky S.V. Diagnostics of interpersonal relationships. Saint Petersburg: Speech; 2009:141. (In Russ.).
11. Sumin A.N., Prokashko I.Y., Shcheglova A.V. Coping strategies in young healthy individuals with type D personality. *Russian Open Medical Journal.* 2022;11:e0408. DOI: 10.15275/rusomj.2022.0408.
12. Битюцкая Е.В. Трудная жизненная ситуация: критерии когнитивного оценивания. Психологическая наука и образование. 2007;4:87–93. Bityutskaya E.V. Difficult life situation: criteria of cognitive assessment. *Psychological science and education.* 2007;4:87–93.
13. Битюцкая Е.В., Корнеев А.А. Диагностика факторов копинга: апробация опросника «Типы ориентаций в трудных ситуациях». Психологический журнал. 2020;41(1):97–111. Bityutskaya E.V., Korneev A.A. Diagnostics of coping factors: approbation of the questionnaire "Types of orientations in difficult situations". *Psychological journal.* 2020;41(1):97–111. (In Russ.). DOI: 10.31857/S020595920007902-8.
14. Muñoz-Cruz J.C., López-Martínez C., Ortega V., Del-Pino-Casado R. Coping and depressive symptoms in family carers of dependent adults aged 18 and over: A systematic review and meta-analysis. *Stress Health.* 2023;1–21. DOI: 10.1002/smi.3225.
15. Sanchez K., Hall L.R., da Graca B., Bennett M.M., Powers M.B., Warren A.M. The experience of COVID-19 among people with depression: Impact on daily life and coping strategies. *J. Affect Disord.* 2023;321:59–65. DOI: 10.1016/j.jad.2022.10.037.
16. Obbarius N., Fischer F., Liegl G., Obbarius A., Rose M.A. Modified version of the transactional stress concept according to Lazarus and Folkman was confirmed in a psychosomatic inpatient sample. *Front Psychol.* 2021;12:584333. DOI: 10.3389/fpsyg.2021.584333.
17. Lü W., Yao Z. Type D personality and blunted cardiovascular stress reactivity: Role of task engagement. *Br. J. Health Psychol.* 2021;26(2):385–400. DOI: 10.1111/bjhp.12488.
18. Kim S., Choi M., Lee J., Kim H., Song K., Park H.J. Type D personality, cognitive illness perception, depression, approach coping, and self-management among older adults in long-term care hospitals: Structural equation modeling. *Geriatr. Nurs.* 2022;48:150–157. DOI: 10.1016/j.gernurse.2022.09.011.
19. Shanmugasaram S., Flett G.L., Madan M., Oh P., Marzolini S., Reitav J. et al. Perfectionism, type D personality, and illness-related coping styles in cardiac rehabilitation patients. *J. Health Psychol.* 2014;19(3):417–426. DOI: 10.1177/1359105312471571.
20. Lodder P., Wicherts J.M., Antens M., Albus C., Bessonov I.S., Condén E. et al. Type D personality as a risk factor for adverse outcome in patients with cardiovascular disease: An individual patient-data meta-analysis. *Psychosom. Med.* 2023;85(2):188–202. DOI: 10.1097/PSY.0000000000001164.

Информация о вкладе авторов

Сумин А.Н. – существенный вклад в концепцию работы, написание текста статьи, статистический анализ, интерпретация результатов работы.

Щеглова А.В. – сбор материала, написание текста статьи, работа с базой данных, статистический анализ.

Аньчкова М.И., Федорова Д.Н., Шабалина К.А. – сбор материала, работа с базой данных, статистический анализ.

Сведения об авторах

Сумин Алексей Николаевич, д-р мед. наук, заведующий лабораторией коморбидности при сердечно-сосудистых заболеваниях, отдел кли-

Information on author contributions

Sumin N.A – a significant contribution to the concept of the work, writing the text of the article, statistical analysis, interpretation of the results of the work.

Shcheglova A.V. – collecting material, writing the text of the article, work with the database, statistical analysis.

Anchkova M.I., Fedorova D.N., Shabalina K.A. – collecting material, work with the database, statistical analysis.

Information about the authors

Aleksey N. Sumin, Dr. Sci. (Med.), Head of the Laboratory of Comorbidity in Cardiovascular Diseases, Department of Clinical Cardiology, Research

нической кардиологии, НИИ комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний, Кемерово, <https://orcid.org/0000-0002-0963-4793>.
E-mail: an_sumin@mail.ru.

Щеглова Анна Викторовна, канд. мед. наук, научный сотрудник, лаборатория коморбидности при сердечно-сосудистых заболеваниях, отдел клинической кардиологии, НИИ комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний, Кемерово, <https://orcid.org/0000-0002-4108-164X>.
E-mail: nura.karpovitch@yandex.ru.

Анчикова Мария Ивановна, студент лечебного факультета, КемГМУ Минздрава России, Кемерово, <https://orcid.org/0000-0001-7975-2173>.
E-mail: masha.anchkova@icloud.com.

Федорова Дарина Николаевна, студент лечебного факультета, КемГМУ Минздрава России, <https://orcid.org/0000-0002-0308-8760>.
E-mail: fedorova.darina.2001@mail.ru.

Шабалина Ксения Алексеевна, студент лечебного факультета, КемГМУ Минздрава России, Кемерово, <https://orcid.org/0000-0001-6401-7803>.
E-mail: ksyu.shabalina.01@bk.ru.

 **Сумин Алексей Николаевич**, [e-mail: an_sumin@mail.ru](mailto:an_sumin@mail.ru).

Institute of Complex Problems of Cardiovascular Diseases, Kemerovo, <https://orcid.org/0000-0002-0963-4793>.
E-mail: an_sumin@mail.ru.

Anna V. Shcheglova, Cand. Sci. (Med.), Research Scientist, Laboratory of Comorbidity in Cardiovascular Diseases, Department of Clinical Cardiology, Research Institute of Complex Problems of Cardiovascular Diseases, Kemerovo, <https://orcid.org/0000-0002-4108-164X>.
E-mail: nura.karpovitch@yandex.ru.

Maria I. Anchkova, Student, Kemerovo State Medical University, Kemerovo, <https://orcid.org/0000-0001-7975-2173>.
E-mail: masha.anchkova@icloud.com.

Darina N. Fedorova, Student, Kemerovo State Medical University, Kemerovo, <https://orcid.org/0000-0002-0308-8760>.
E-mail: fedorova.darina.2001@mail.ru.

Ksenia A. Shabalina, Student, Kemerovo State Medical University, Kemerovo, <https://orcid.org/0000-0001-6401-7803>.
E-mail: ksyu.shabalina.01@bk.ru.

 **Aleksey N. Sumin**, [e-mail: an_sumin@mail.ru](mailto:an_sumin@mail.ru).

Received February 28, 2023

Поступила 28.02.2023

Клиническое значение эхокардиографических признаков дисфункции правых отделов сердца у пациентов с хронической сердечной недостаточностью с сохраненной фракцией выброса левого желудочка

К.Н. Витт¹, Е.А. Кужелева¹, О.В. Тукиш¹, М.В. Солдатенко¹,
М.Ю. Кондратьев¹, В.В. Кириллова^{2,3}, С.И. Антипов⁴, А.А. Гарганеева¹

¹ Научно-исследовательский институт (НИИ) кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр (НИМЦ) Российской академии наук,

634012, Российская Федерация, Томск, ул. Киевская, 111а

² Уральский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации (УГМУ Минздрава России),

620028, Российская Федерация, Екатеринбург, ул. Репина, 3

³ Клиника «Уральская»,

620137, Российская Федерация, Екатеринбург, ул. Чекистов, 16

⁴ Томская областная клиническая больница (ТОКБ),

634063, Российская Федерация, Томск, ул. И. Черных, 96

Аннотация

Цель: анализ особенностей клинической картины, качества жизни и психоэмоционального состояния у пациентов с сердечной недостаточностью с сохраненной фракцией выброса левого желудочка (СНсФВ) и необструктивным атеросклерозом коронарных артерий в зависимости от наличия эхокардиографических критериев нарушения функции правых отделов сердца.

Материал и методы. Пациентам проведен расширенный протокол эхокардиографии (ЭхоКГ) с оценкой структуры и функции правых отделов сердца; ультразвуковое исследование (УЗИ) легких с определением количества В-линий; тест с шестиминутной ходьбой (ТШХ), тест на наличие симптома бендопное с определением сатурации крови кислородом (SpO_2) до и во время проведения пробы. Кроме этого, производилась оценка качества жизни с помощью Миннесотского опросника и опросника SF-36; психоэмоциональное состояние пациентов анализировалось по данным шкалы тревоги и депрессии HADS, уровень приверженности к лечению – по данным опросника Мориски – Грина. Пациенты были разделены на две группы в зависимости от наличия эхокардиографических признаков дисфункции правых отделов сердца: индекса Tei более 0,54, sistолической экскурсии кольца трикуспидального клапана (TAPSE) менее 17 мм, sistолической скорости фиброзного кольца трикуспидального клапана (RV S') менее 9,5 см/с.

Результаты. Наличие эхокардиографических признаков дисфункции правых отделов сердца у пациентов с СНсФВ ассоциировалось с более низкими показателями качества жизни, по данным опросника SF-36, в частности, общего состояния здоровья ($p = 0,008$) и ролевого функционирования, обусловленного эмоциональным состоянием ($p = 0,03$). При проведении пробы на бендопное ($p = 0,04$) у большинства больных с наличием признаков дисфункции правых отделов сердца (66,7%) регистрировалось снижение SpO_2 , тогда как в группе сравнения доля таких больных составила 36,7% ($p = 0,04$). Психоэмоциональное состояние по шкале HADS и приверженность к лечению не различались в обеих группах ($p > 0,05$). Частота выявления В-линий, по данным УЗИ легких, также была сопоставима.

Заключение. В когорте пациентов с СНсФВ на фоне ишемической болезни сердца (ИБС) с необструктивным поражением коронарных артерий наличие эхокардиографических признаков дисфункции правых отделов сердца ассоциировано с более низкими значениями качества жизни пациентов по данным опросника SF-36, а также со снижением SpO_2 при проведении пробы на бендопное.

✉ Витт Карина Николаевна, e-mail karinavitt@list.ru.

Ключевые слова:	хроническая сердечная недостаточность с сохраненной фракцией выброса, дисфункция правых отделов сердца, необструктивное поражение коронарных артерий, индекс Tei, В-линии, бендопне.
Конфликт интересов:	авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
Соответствие принципам этики:	исследование было выполнено в соответствии со стандартами надлежащей клинической практики и принципами Хельсинкской декларации и одобрено локальным этическим комитетом НИИ кардиологии Томского НИМЦ (протокол № 220 от 03.11.2021 г.).
Для цитирования:	Витт К.Н., Кужелева Е.А., Тукиш О.В., Солдатенко М.В., Кондратьев М.Ю., Кириллова В.В., Антипов С.И., Гарганеева А.А. Клиническое значение эхокардиографических признаков дисфункции правых отделов сердца у пациентов с хронической сердечной недостаточностью с сохраненной фракцией выброса левого желудочка. <i>Сибирский журнал клинической и экспериментальной медицины</i> . 2024;39(1):75–82. https://doi.org/10.29001/2073-8552-2024-39-1-75-82 .

Clinical significance of echocardiographic signs of right heart dysfunction in patients with chronic heart failure with preserved left ventricular ejection fraction

**Karina N. Vitt¹, Elena A. Kuzheleva¹, Olga V. Tukish¹, Mikhail V. Soldatenko¹,
Mikhail Yu. Kondratiev¹, Venera V. Kirillova^{2,3}, Sergey I. Antipov⁴,
Alla A. Garganeeva¹**

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

² Ural State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation,
3, Repina str., Ekaterinburg, 620028, Russian Federation

³ Clinic "Uralskaya",
16, Chekistov str., Ekaterinburg, 620137, Russian Federation

⁴ Regional State Autonomous Healthcare Institution Tomsk Regional Clinical Hospital,
96, Ivana Chernykh str., Tomsk, 634063, Russian Federation

Abstract

Aim: To analyze the features of clinical signs, quality of life and psycho-emotional state in patients with heart failure with preserved left ventricular ejection fraction (HFpEF) and non-obstructive atherosclerosis of the coronary arteries, depending on the presence of echocardiographic criteria for dysfunction of the right heart.

Material and Methods. Patients underwent an extended protocol of echocardiography with an assessment of the structure and function of the right heart; ultrasound examination of the lungs with the determination of the number of B-lines; a six-minute walk test, a test for the presence of a symptom of bendarnea with the determination of blood oxygen saturation (SpO_2) before and during the test. In addition, quality of life was assessed using the Minnesota questionnaire and the SF-36 questionnaire (The Short Form-36); the psycho-emotional state of patients was analyzed according to the HADS (Hospital Anxiety and Depression Scale), the level of adherence to treatment was analyzed according to the Morisky – Green questionnaire. Patients were divided into two groups depending on signs of right heart dysfunction: Tei index more than 0.54, tricuspid annulus systolic excursion (TAPSE) less than 17 mm, tricuspid annulus systolic velocity (RV S') less than 9,5 cm/sec.

Results. Echocardiographic signs of right heart dysfunction in patients with HFpEF was associated with lower quality of life indicators according to the SF-36 questionnaire, in particular, general health status ($p = 0.008$) and role limitations due to emotional problems ($p = 0.03$). During the bendarnea test ($p = 0.04$), the majority of patients with signs of dysfunction of the right heart (66.7%) had a decrease in SpO_2 , while in the comparison group the proportion of such patients was 36.7% ($p = 0.04$). The psycho-emotional state according to the HADS scale and adherence to treatment did not differ in both groups ($p > 0.05$). The frequency of detection of B-lines according to lung ultrasound was also comparable.

Keywords: chronic heart failure with preserved ejection fraction, dysfunction of the right heart, non-obstructive coronary artery disease, Tei index, B-lines, bendarnea.

Conflict of interest: the authors do not declare a conflict of interest.

Funding: the study was supported by governmental requests fundamental research № 122020300045-5.

Adherence to ethical standards:	The study was performed in accordance with the standards of clinical practice and the principles of the Declaration of Helsinki and was approved by the Ethics Committee of the Cardiology Research Institute, Tomsk NRMC (No. 220, 03.11.2021).
For citation:	Vitt K.N., Kuzheleva E.A., Tukish O.V., Soldatenko M.V., Kondratiev M.Yu., Kirillova V.V., Antipov S.I., Garganeeva A.A. Clinical significance of echocardiographic signs of right heart dysfunction in patients with chronic heart failure with preserved left ventricular ejection fraction. <i>The Siberian Journal of Clinical and Experimental Medicine</i> . 2024;39(1):75–82. https://doi.org/10.29001/2073-8552-2024-39-1-75-82 .

Введение

Проблема сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброса (СНсФВ) левого желудочка (ЛЖ) в настоящее время крайне актуальна ввиду высокой заболеваемости и смертности при данной патологии, несмотря на применение современных методов лечения [1, 2]. Прогноз при СНсФВ сопоставим с прогнозом при сердечной недостаточности с низкой фракцией выброса (СНнФВ) [3] и зависит от наличия и клинического течения различных коморбидных состояний: артериальной гипертензии, хронической болезни почек, ожирения, сахарного диабета и других факторов [2, 4]. В литературе описаны изменения правых отделов сердца, не связанные с патологией легких, оказывающие негативное влияние на клиническое течение и прогноз СНсФВ [5], в том числе на повышение риска госпитализации по поводу декомпенсации хронической сердечной недостаточности (ХСН), смертность от всех причин и от сердечно-сосудистых заболеваний. По данным F.R. Heinzel и соавт. [4], наличие правожелудочковой дисфункции увеличивает смертность пациентов с СНсФВ в 10 раз по сравнению с ее отсутствием.

Для оценки функции правого желудочка (ПЖ) используются преимущественно неинвазивные методы исследования, основным из которых является эхокардиография (ЭхоКГ). Согласно данным литературы, манифестиация и прогрессирование СНсФВ часто ассоциированы с диастолической дисфункцией ПЖ, проявляющейся замедлением его активного расслабления, которое обусловлено в основном межжелудочковым взаимодействием в условиях перегрузки ЛЖ давлением. Кроме этого, СНсФВ тесно связана с систолической дисфункцией ПЖ, наличие которой существенно ухудшает клиническое течение, а также увеличивает риск госпитализаций по поводу СН и смертность [6]. В настоящее время клиническое значение параметров дисфункции ПЖ у пациентов с СНсФВ изучено недостаточно.

В литературе описан ряд эхокардиографических критериев правожелудочковой дисфункции. Наиболее часто используемые и воспроизводимые показатели для оценки функции ПЖ – это фракционное изменение площади ПЖ (FAC), систолическая экскурсия кольца трикуспидального клапана (TAPSE), систолическое давление в правом желудочке (СДПЖ), систолическая скорость фиброзного кольца трикуспидального клапана (RV S'). По данным исследования S. Puwanant и соавт., снижение таких эхокардиографических показателей, как FAC, TAPSE и RV S' регистрировалось при СНсФВ [6] в 33, 40 и 50% случаев соответственно. Для оценки глобальной функции ПЖ используется индекс Tei. Данный показатель коррелирует с FAC, ФВ ПЖ [7], а также с клиническим исходом при легочной артериальной гипертензии и рассматривается в качестве критерия ранней дисфункции ПЖ [8]. Однако, несмотря на значительное количество эхо-

кардиографических критериев, в настоящее время «золотого стандарта» для оценки функции ПЖ нет. Учитывая важное прогностическое значение дисфункции правых отделов сердца у больных с СНсФВ, отдельный интерес представляет ассоциация эхокардиографических показателей, характеризующих функцию ПЖ, с клиническим течением ХСН и качеством жизни пациентов.

Цель исследования: выявить особенности клинической картины ХСН, качества жизни и психоэмоционального состояния у пациентов с СНсФВ и необструктивным атеросклерозом коронарных артерий в зависимости от наличия эхокардиографических критериев нарушения функции правых отделов сердца.

Материал и методы

В исследование включены 54 пациента с СНсФВ и необструктивным поражением коронарных артерий, из них 37 (68,5%) женщин и 17 (31,5%) мужчин. Исследование было одобрено локальным этическим комитетом (протокол № 220 от 03.11.2021 г.).

Критерии включения: наличие симптомов и признаков ХСН, ФВ ЛЖ $\geq 50\%$, структурно-функциональные изменения миокарда, по данным ЭхоКГ, в соответствии с диагностическими критериями СНсФВ [2], наличие ИБС с необструктивным атеросклеротическим поражением коронарных артерий (менее 50%), подписанное информированное согласие пациента на участие в исследовании. Критерии исключения из исследования: инфаркт миокарда в анамнезе, хроническая обструктивная болезнь легких, бронхиальная астма, патология легких, способная вызвать изменения правых отделов сердца.

Структурно-функциональные параметры миокарда оценивались по данным ЭхоКГ на приборе экспертного класса «PHILIPS HD15» с оценкой правых отделов сердца: систолической экскурсии фиброзного кольца трикуспидального клапана (TAPSE); систолической скорости фиброзного кольца трикуспидального клапана (RV S'); миокардиального индекса правого желудочка (индекса Tei), измеренного тканевой допплерографией. Всем пациентам проведено ультразвуковое исследование (УЗИ) легких с подсчетом количества В-линий, согласно протоколу фокусного УЗИ, в четырех сегментах грудной клетки [9], а также тест на наличие бендопное с измерением сатурации крови кислородом (SpO_2) и тест с шестиминутной ходьбой (ТШХ).

Пациенты были разделены на две группы с наличием (1-я группа, $n = 24$) и отсутствием (2-я группа, $n = 30$) правожелудочковой дисфункции, которая диагностировалась при выявлении хотя бы одного из эхокардиографических признаков дисфункции правых отделов сердца: повышение индекса Tei более 0,54; снижение RV S' менее 9,5 см/с; TAPSE менее 17 мм [10]. Качество жизни анализировалось по данным опросника SF-36 (The

Short Form-36) и Миннесотского опросника качества жизни больных XCH (MLHFQ – Minnesota living with heart failure questionnaire); уровень тревоги и депрессии – по госпитальной шкале тревоги и депрессии HADS (Hospital Anxiety and Depression Scale). Приверженность лечению оценивалась с помощью опросника Мориски – Грина.

Статистический анализ проведен с использованием программы STATISTICA 10. Количественные показатели представлены в виде медианы (M_e) и межквартильного интервала (Q25; Q75), учитывая небольшую численность исследуемых групп. Категориальные показатели представлены абсолютными и относительными частотами. Для сравнительного анализа количественных

показателей в независимых группах пациентов использован критерий Манна – Уитни, сравнение качественных показателей осуществлялось с использованием критерия χ^2 или двустороннего точного теста Фишера. Критический уровень значимости (p -value) принят равным 0,05.

Результаты

Пациенты с наличием эхокардиографических признаков дисфункции правых отделов сердца были старше, чем больные в группе сравнения (медиана возраста составила 70 [66; 72] и 65,5 [57; 68] лет соответственно, $p = 0,002$). В целом, в обеих группах женщины были старше мужчин (68,5 [65,5; 71,5] и 63,5 [57; 66] лет; $p = 0,005$) (таблица).

Таблица. Характеристика клинических и структурно-функциональных эхокардиографических показателей у пациентов с сердечной недостаточностью с сохраненной фракцией выброса левого желудочка в зависимости от наличия признаков дисфункции правых отделов сердца

Table. Clinical and echocardiographic characteristics in patients with heart failure with preserved ejection fraction depending on the presence of signs of the right heart dysfunction

Параметры Parameters	1-я группа, $n = 24$ Group 1, $n = 24$	2-я группа, $n = 30$ Group 2, $n = 30$	p -value
Возраст, лет Age, years	70 [66; 72]	65,5 [57; 68]	0,002
Мужской пол, n (%) Male sex, n (%)	7 (29)	10 (33,3)	0,74
Женский пол, n (%) Female, n (%)	17 (71)	20 (66,6)	
ФК XCH (NYHA), % NYHA Functional Class, %	I ФК – 25%, II ФК – 70,8%, III – 4,2%	I ФК – 30%, II ФК – 60%, III – 10%	$p > 0,05$
ФК ИБС, % Functional class CHD, %	I ФК – 4,2%, II ФК – 87,4%, III – 8,4%	I ФК – 30%, II ФК – 63,3%, III – 6,7%	$p > 0,05$
ИМТ, кг/м ² BMI, kg/m ²	31,5 [28,7; 34,4]	28,31 [25,9; 34,1]	0,38
Ожирение, % Obesity, %	50%	53,33%	0,26
Наличие артериальной гипертензии, n (%) Presence of arterial hypertension, n (%)	22 (91,7)	29 (96,7)	0,58
Стаж ГБ, лет Experience of AH, years	10 [7; 20]	10 [5; 17,5]	0,17
ФВ ЛЖ, % LVEF, %	65 [64; 65]	65 [64; 66]	0,3
ВИР, мс IRT, ms	112,5 [95;120]	105 [90;115]	0,03
E, см/с E, cm/s	66,0 [56,0; 78,0]	78 [64; 91]	0,07
A, см/с A, cm/s	81,0 [65,0; 98,0]	80 [73; 92]	0,83
E/e'	13,4 [12,8; 14,4]	13,5 [12,4; 14,9]	0,93
МЖП, мм IVS, mm	11,0 [10,0; 12,0]	10,5 [10; 11]	0,05
Переднезадний размер ПЖ, мм RV anteroposterior diameter, mm	25,0 [24,0; 26,0]	25 [24; 27]	0,47
ИММ ЛЖ, г/м ² LVMI, g/m ²	97 [89; 103]	89,5 [87; 92]	0,001
ГЛЖ, n (%) LVH, n (%)	10 (41,6)	2 (6,7)	0,003
ОТС RWT	0,42 [0,4; 0,46]	0,41 [0,39; 0,43]	0,25
УО, мл SV, ml	70,5 [66; 76]	72 [65; 76]	1,0
СДПЖ, мм рт. ст. RVSP, mm Hg	30 [28; 34]	28 [27; 30]	0,04
TAPSE, мм TAPSE, mm	19,0 [18,0; 21,0]	21 [19; 22]	0,007
TAPSE менее 17 мм, n (%) TAPSE less than 17 mm, n (%)	1 (4,2)	0 (0)	0,44

Продолжение табл.
End of table

Параметры Parameters	1-я группа, n = 24 Group 1, n = 24	2-я группа, n = 30 Group 2, n = 30	p-value
RV S', см/с RV S', cm/s	12,5 [11,0; 14,0]	12 [11; 13]	0,62
RV S' менее 9,5 см/с, n (%) RV S' less than 9.5 cm/s, n (%)	4 (16,7)	0 (0)	0,03
Индекс Tei Tei index	0,63 [0,59; 0,74]	0,39 [0,34; 0,46]	< 0,001
Индекс Tei более 0,54, n (%) Tei index over 0.54, n (%)	21 (70)	0 (0)	< 0,001
иОПП, мл/м ² iRAV, ml/m ²	33,5 [28,1; 41,5]	30,35 [28,1; 34,9]	0,22
иОЛП, мл/м ² iLAV, ml/m ²	44,0 [36,8; 51,4]	36,3 [33; 41]	0,01
Наличие 3 и более В-линий хотя бы в одном сегменте легкого, n (%) Presence of 3 or more B-lines in at least one segment of the lung, n (%)	6 (25)	5 (16,7)	0,08
ИС в систолу Systolic LVS1	0,47 [0,45; 0,52]	0,47 [0,42; 0,52]	0,69
ИС в диастолу Diastolic LVS1	0,55 [0,53; 0,56]	0,55 [0,54; 0,56]	0,77
Диаметр НПВ исходно, мм IVC diameter, mm	19,0 [19,0; 21,0]	20 [18; 21]	0,83
Диаметр НПВ на вдохе, мм IVC diameter during inspiration, mm	10,0 [9,0; 13,0]	11 [9,5; 12]	0,98
СД, n (%) DM, n (%)	3 (12,5)	6 (20)	0,83
ТШХ, м 6MWT, metres	509,4 [360; 490]	516 [467,5; 537]	0,79
Наличие одышки при проведении теста на бендопное, n (%) Presence of dyspnea during the bendopnea test, n (%)	3 (12,5)	7 (23,3)	0,48
Снижение сатурации крови кислородом при проведении теста на бендопное, n (%) Decrease of blood oxygen saturation during the bendopnoea, n (%)	16 (66,7)	11 (36,7)	0,04
Мориски-Грина, баллы Morisky-Green, points	2,0 [1,0; 3,0]	1,0 [1,0; 2,0]	0,54
Миннесотский опросник, баллы MLHFQ, points	29,0 [14,0; 41,0]	18,0 [11,0; 34,0]	0,17
Физическое функционирование SF36, баллы Physical functioning SF 36, points	70,0 [50,0; 85,0]	77,5 [45,0; 90,0]	0,56
Ролевое функционирование, обусловленное физическим состоянием SF36, баллы Role limitations due to physical health problems SF 36, points	0,0 [0,0; 75,0]	62,5 [0,00; 100,0]	0,11
Интенсивность боли SF36, баллы Bodily pain SF 36, points	51,0 [41,0; 71,0]	51,5 [41,0; 82,0]	0,45
Общее состояние здоровья SF36, баллы General health SF 36, points	40,0 [30,0; 67,0]	62,00 [50,0; 77,0]	0,008
Жизненная активность SF36, баллы Vitality SF 36, points	55,0 [35,0; 70,0]	57,5 [45,0; 70,0]	0,64
Социальное функционирование SF36, баллы Social functioning SF 36, points	75,0 [62,5; 100,0]	75,0 [62,5; 100,0]	1,00
Ролевое функционирование, обусловленное эмоциональным состоянием SF36, баллы Role limitations due to personal or emotional problems SF 36, points	33,33 [0,0; 66,67]	66,67 [33,33; 100,0]	0,03
Психическое здоровье SF36, баллы Emotional well-being SF 36, points	64,0 [44,0; 72,0]	64,0 [52,0; 76,0]	0,42
Средний суммарный показатель физическое функционирование SF36, баллы Average total index physical functioning SF 36, points	37,69 [31,63; 48,73]	46,28 [35,61; 49,89]	0,35
Средний суммарный показатель психическое функционирование SF36, баллы Average total index of mental functioning SF 36, points	42,1 [35,66; 49,16]	46,015 [40,94; 53,66]	0,21
Сумма средних суммарных показателей SF36, баллы The sum of the average totals of SF 36, points	83,79 [70,97; 91,26]	89,94 [80,97; 101,18]	0,09
Количество баллов, характеризующих наличие тревоги по шкале HADS, баллы HADS-A, points	5,5 [5; 11]	5,5 [3; 8]	0,54
Количество баллов, характеризующих наличие депрессии по шкале HADS, баллы HADS-D, points	5 [4; 8]	3 [2; 7]	0,1

Примечание: ФК ХСН – функциональный класс хронической недостаточности, ФК ИБС – функциональный класс ишемической болезни сердца, ИМТ – индекс массы тела, ГБ – гипертоническая болезнь, ФВ ЛЖ – фракция выброса левого желудочка, ВИР – время изоволюмического

расслабления, Е – пиковая скорость раннего трансмитрального кровотока, А – пиковая скорость трансмитрального кровотока в систолу предсердий, Е/e' – отношение пиковых скоростей раннего трансмитрального кровотока и средней ранней диастолической скорости движения септальной и латеральной части митрального кольца, МЖП – межжелудочковая перегородка, ПЖ – правый желудочек, ИММ ЛЖ – индекс массы миокарда левого желудочка, ГЛЖ – гипертрофия левого желудочка, ОТС – относительная толщина стенок, УО – ударный объем, СДПЖ – систолическое давление в правом желудочке, ТАПСЕ – амплитуда движения трикуспидального клапана, RV S' – систолическая экскурсия трикуспидального клапана, индекс Тei – миокардиальный индекс правого желудочка, иОПП – индексированный объем правого предсердия, иОПП – индексированный объем левого предсердия, ИС – индекс сферичности, НПВ – нижняя полая вена, СД – сахарный диабет, ТШХ – тест с шестиминутной ходьбой.

Note: NYHA Functional Class – New York Heart Association functional class – the functional class of chronic heart failure, functional class CHD – the functional class of coronary heart disease, BMI – the body mass index, Arterial hypertension – hypertension, LVEF – the ejection fraction of the left ventricle, IRT – the time of isovolumic relaxation, E – the early diastolic peak flow velocity, A – late diastolic peak flow velocity, E/e' – the ratio of the early diastolic peak flow velocity and the average value of lateral and septal early diastolic mitral annular velocities, IVS – interventricular septum, RV – right ventricle, LVMI – left ventricular myocardial mass index, LVH – left ventricular hypertrophy, RWT – relative wall thickness, SV – stroke volume, RVSP – right ventricle systolic pressure, TAPSE – tricuspid annular plane systolic excursion, RV S' – right ventricle systolic excursion velocity, Tei index – right ventricle myocardial performance index, iRAV – indexed right atrium volume, iLAV – indexed left atrium volume, LVSI – left ventricular sphericity Index, IVC – inferior vena cava, DM – diabetes mellitus, 6MWT – a test with a six-minute walk, MLHFQ – Minnesota living with heart failure questionnaire, SF-36 – The Short Form-36, HADS-A – Hospital Anxiety and Depression Scale, points of anxiety, HADS-D – Hospital Anxiety and Depression Scale, points of depression.

Исследуемые группы пациентов были сопоставимы по функциональному классу (ФК) СН, при этом выраженность клинических проявлений ИБС также не различалась между группами.

Основные структурно-функциональные параметры сердца по ЭхоКГ несколько различались в исследуемых группах. Изменение глобальной функции ПЖ диагностировалось по повышению индекса Tei более 0,54. При этом она была ассоциирована с увеличением индексированного объема левого предсердия (иОПП) ($p = 0,01$), удлинением времени изоволюмического расслабления (ВИР) ($p = 0,03$), СДПЖ ($p = 0,04$), индексом массы миокарда ЛЖ (ИММ ЛЖ) ($p = 0,001$), что отражает связь изменений правых отделов сердца с выраженностю структурно-функциональных изменений миокарда ЛЖ. Симптом бендопное (возникновение одышки при наклоне вперед в положении сидя в течение 30 с) диагностирован в 12,5 и 23,3% случаев соответственно при наличии и отсутствии ПЖ дисфункции соответственно ($p > 0,05$). Однако в группе с правожелудочковой дисфункцией у большинства пациентов отмечалось снижение сатурации крови кислородом при проведении пробы на бендопное даже при отсутствии одышки (66,7 и 36,7% соответственно; $p = 0,04$). Частота диагностики В-линий при УЗИ легких не различалась в исследуемых группах ($p = 0,48$). При анализе качества жизни установлено, что показатель общего здоровья был существенно ниже у пациентов с дисфункцией ПЖ по сравнению с пациентами без дисфункции ПЖ (40 [30; 67] и 62 [50; 77] баллов соответственно, $p = 0,008$). При этом обращает на себя внимание выраженное снижение баллов по шкале ролевого функционирования, обусловленного эмоциональным состоянием, при наличии дисфункции ПЖ (33,33 [0; 66,67] и 66,67 [33,33; 100] баллов соответственно; $p = 0,03$). Вместе с тем количество баллов тревоги и депрессии по шкале HADS не различалось в исследуемых группах ($p > 0,05$). Приверженность лечению по шкале Мориски – Грина также была сопоставима в обеих группах ($p > 0,05$).

Обсуждение

СНсФВ характеризуется высокой распространенностью и неблагоприятным течением [1, 2]. С учетом увеличения прогнозируемой продолжительности жизни населения в ближайшее время ожидается увеличение доли пациентов с данным фенотипом ХСН [2]. Известно, что клиническое течение СНсФВ сопровождается снижением качества жизни пациентов, иногда более

выраженным, по сравнению с другими хроническими заболеваниями [11]. Качество жизни – интегральный показатель, охватывающий медицинские, социальные и эмоциональные аспекты жизни [12]. Следовательно, одной из целей лечения ХСН наряду с уменьшением симптомов и признаков ХСН, улучшением толерантности к физической нагрузке, немаловажным является и улучшение качества жизни пациентов, при этом оценка данного параметра позволяет контролировать в динамике состояние пациента на фоне проводимой терапии [7]. В нашем исследовании наличие дисфункции ПЖ ассоциировалось со снижением физического и эмоционального компонентов качества жизни: общего состояния здоровья, ролевого функционирования, обусловленного эмоциональным состоянием, что согласуется с данными литературы [11, 13]. Ультразвуковая оценка В-линий легких – неинвазивный метод выявления застоя по малому кругу кровообращения. Застой в легких при СН является следствием повышения давления наполнения ЛЖ и клинически проявляется одышкой. При этом выявление легочного застоя даже в субклинической фазе имеет важнейшее значение для своевременного предотвращения декомпенсации сердечной деятельности и коррекции терапии [14, 15]. Кроме того, согласно данным литературы, наличие В-линий в количестве 3 и более хотя бы в одном сегменте грудной клетки ассоциировано с дисфункцией правых отделов сердца и риском декомпенсации ХСН вне зависимости от ФВ ЛЖ [15, 16]. По данным R. Bhoil и соавт. [16, 17], появление множественных В-линий характерно для интерстициального отека легких. В нашем исследовании частота регистрации данного ультразвукового феномена не имела статистически значимых различий между исследуемыми группами, вместе с тем прослеживается тенденция ($p = 0,08$) к более частому наличию В-линий у больных с дисфункцией ПЖ.

Бендопное является относительно новым симптомом ХСН и отражает повышение давления в правых отделах сердца. Согласно Европейским клиническим рекомендациям по хронической сердечной недостаточности (2021) [18], бендопное считается менее типичным симптомом ХСН, возможно, вследствие недостаточной изученности. Считается, что наличие бендопное более характерно для СНиФВ [19]. Однако по данным одного из исследований, наличие данного симптома у пациентов с СНиФВ и СН с промежуточной ФВ ассоциировано с неблагоприятным прогнозом [20]. Согласно данным литературы, бендопное встречается у 28% пациентов с ХСН в амбулаторной практике, а при декомпенсации ХСН частота встречается

ности данного симптома достигает 48,8% [19]. В нашем исследовании частота развития данного симптома была сопоставима в обеих группах ($p = 0,27$), однако у большинства пациентов с дисфункцией ПЖ наблюдалось снижение сатурации крови кислородом во время проведения пробы (66,7%), тогда как в группе сравнения доля таких больных составила 36,7% ($p = 0,04$).

Ограничения исследования

Основным ограничением исследования является небольшой объем выборки ввиду высокой селективности исследуемой популяции (наличие СНсФВ на фоне ИБС с необструктивным поражением коронарных артерий),

Литература / References

- Dunlay S.M., Roger V.L., Redfield M.M. Epidemiology of heart failure with preserved ejection fraction. *Nat. Rev. Cardiol.* 2017;14:591–602. DOI: 10.1038/nrcardio.2017.65.
- Ageev F.T., Arutyunov G.P., Begrambekova Yu.L., Belenkov Yu.N., Boytsov S.A., Vasют Yu.A. и др. Хроническая сердечная недостаточность. Клинические рекомендации 2020. *Российский кардиологический журнал*. 2020;25(11):4083.
- Ageev F.T., Arutyunov G.P., Begrambekova Yu.L., Belenkov Yu.N., Boytsov S.A., Vasют Yu.A. et al. 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.
- Bhatia R.S., Tu J.V., Lee D.S., Austin P.C., Fang J., Haouzi A. et al. Outcome of heart failure with preserved ejection fraction in a population-based study. *N. Engl. J. Med.* 2006;355:260–9. DOI: 10.1056/NEJMoa051530.
- Heinzel F.R., Hegemann N., Hohendanner F., Primessnig U., Grune J., Blaschke F. et al. Left ventricular dysfunction in heart failure with preserved ejection fraction–molecular mechanisms and impact on right ventricular function. *Cardiovasc. Diagn. Ther.* 2020;10(5):1541–1560. DOI: 10.21037/cdt-20-477.
- Das P., Thandavarayan R.A., Watanabe K., Velayutham R., Arumugam S. Right ventricular failure: a comorbidity or a clinical emergency? *Heart Fail. Rev.* 2022;27(5):1779–1793. DOI: 10.1007/s10741-021-10192-9.
- Puwanant S., Priester T.C., Mookadam F., Bruce C.J., Redfield M.M., Chandrasekaran K. Right ventricular function in patients with preserved and reduced ejection fraction heart failure. *Eur. J. Echocardiogr.* 2009;10(6):733–737. DOI: 10.1093/ejechocard/jep052.
- Alpert C.M., Smith M.A., Hummel S.L., Hummel E.K. Symptom burden in heart failure: assessment, impact on outcomes, and management. *Heart Fail. Rev.* 2017;22(1):25–39. DOI: 10.1007/s10741-016-9581-4.
- Zimbarra Cabrita I., Ruisánchez C., Dawson D., Grapsa J., North B., Howard L.S. et al. Right ventricular function in patients with pulmonary hypertension; the value of myocardial performance index measured by tissue Doppler imaging. *Eur. J. Echocardiogr.* 2010;11(8):719–724. DOI: 10.1093/ejechocard/jeq051.
- Мареев Ю.В., Джиоева О.Н., Зоря О.Т., Писарюк А.С., Вербило С.Л., Скалецкий К. и др. Фокусное ультразвуковое исследование в практике врача-кардиолога. Российский согласительный документ. *Кардиология*. 2021;61(11):1–20.
- Mareev Yu.V., Dzhioeva O.N., Zorya O.T., Pisaryuk A.S., Verbilo S.L., Skaletsky K. et al. Focus ultrasound for cardiology practice. Russian consensus document. *Kardiologija*. 2021;61(11):1–20. (In Russ.). DOI: 10.18087/cardio.2021.11.n1812.
- Gorter T.M., van Veldhuisen D.J., Bauersachs J., Borlaug B.A., Celutkiene J., Coats A.J.S. et al. Right heart dysfunction and failure in heart failure with preserved ejection fraction: mechanisms and management. Position statement on behalf of the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. *Eur. J. Heart Fail.* 2018;20(1):16–37. DOI: 10.1002/ejhf.1029.
- Либис Р.А., Коц Я.И., Агеев Ф.Т., Мареев В.Ю. Качество жизни как критерий успешной терапии больных с хронической сердечной недостаточностью. *РМЖ*. 1999;2:8.
- что ограничивает его мощность. Вместе с тем полученные результаты могут служить основой для обоснования дальнейших более крупных исследований в данной короте больных.

Выводы

В когорте пациентов с СНсФВ на фоне ИБС с необструктивным поражением коронарных артерий наличие эхокардиографических признаков дисфункции правых отделов сердца ассоциировано с более низкими значениями качества жизни пациентов, по данным опросника SF-36, а также со снижением SpO₂ при проведении пробы на бендопное.

Libis R.A., Kots Ya.I., Ageev F.T., Mareev V.Yu. Quality of life as a criterion for successful therapy of patients with chronic heart failure. *RMJ*. 1999;2:8. (In Russ.).

- Орынбасарова Б.А., Шалгумбаева Г.М., Даутов Д.Х., Петрова Ю.В., Юрковская О.А., Жызыкбаева Л.К. Оценка качества жизни пациентов с хронической сердечной недостаточностью с сохраненным сердечным выбросом. *Наука и здравоохранение*. 2020;22(2):93–99.
- Orynbasarova B.A., Shalgumbayeva G.M., Dautov D.H., Petrova J.V., Yurkovskaya O.A., Zhazykbaeva L.K. Assessment of the quality life of patients with chronic heart failure with normal ejection fraction. *Science and healthcare*. 2020;22(2):93–99. (In Russ.). DOI: 10.34689/SH.2020.22.2.011.
- Nauli S.E., Prima Putri V.K., Arifianto H., Prameswari H.S., Lubis A.C., Zulkarnain E. et al. Heart failure with preserved ejection fraction: current status of daily clinical practice in Indonesia. *Cureus*. 2023;15(4):e38086. DOI: 10.7759/cureus.38086.
- Platz E., Merz A.A., Jhund P.S., Vazir A., Campbell R., McMurray J.J. Dynamic changes and prognostic value of pulmonary congestion by lung ultrasound in acute and chronic heart failure: a systematic review. *Eur. J. Heart Fail.* 2017;19(9):1154–1163. DOI: 10.1002/ejhf.839.
- Garganeeva A.A., Kirillova V.V., Kuzheleva E.A., Batalov R.E., Smorgon A.V., Mayanskaya S.D. Assessment of fluid retention in patients with paroxysmal and long-standing persistent types of atrial fibrillation. *Russian Open Medical Journal*. 2023;12:e0105. DOI: 10.15275/rusomj.2023.0105.
- Kobayashi M., Gargani L., Palazzuoli A., Ambrosio G., Bayés-Genis A., Lupon J. et al. Association between right-sided cardiac function and ultrasound-based pulmonary congestion on acutely decompensated heart failure: findings from a pooled analysis of four cohort studies. *Clin. Res. Cardiol.* 2021;110:1181–1192. DOI: 10.1007/s00392-020-01724-8.
- Bholi R., Ahluwalia A., Chopra R., Surya M., Bholi S. Signs and lines in lung ultrasound. *J. Ultrasound*. 2021;21(86):e225–e233. DOI: 10.15557/jou.2021.0036.
- McDonagh T.A., Metra M., Adamo M., Gardner R.S., Baumbach A., Böhm M. et al. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: Developed by the Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) With the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur. Heart J.* 2021;42(36):3599–3726. DOI: 10.1093/eurheartj/ehab368.
- Baeza-Trinidad R., Isaula-Jimenez O., Peinado-Adiego C., Mosquera-Lozano J.D. Prevalence of bendopnea in general population without heart failure. *Eur. J. Intern. Med.* 2018;50:e21–e22. DOI: 10.1016/j.ejim.2017.11.007.
- Гасанова А.Д., Драгунов Д.О., Соколова А.В., Арутюнов Г.П. Оценка риска развития тяжелых сердечно-сосудистых осложнений у пациентов с хронической сердечной недостаточностью с сохраненной и промежуточной фракцией выброса при наличии симптома бендопноэ. *Кардиология*. 2020;60(4):48–53.
- Гасанова А.Д., Драгунов Д.О., Соколова А.В., Арutyunov G.P. Risk assessment of development of the major adverse cardiac events in patients with chronic heart failure with a preserved and intermediate ejection fraction in the presence of a bendopnea symptom. *Kardiologija*. 2020;60(4):48–53. (In Russ.). DOI: 10.18087/cardio.2020.4.n1043.

Информация о вкладе авторов

Витт К.Н. – формирование выборки пациентов, участие в разработке концепции статьи, статистической обработке данных, анализе и интерпретации полученных данных, подготовке первичного текста статьи.

Кужелева Е.А. – участие в разработке концепции исследования, статистической обработке данных, анализе и интерпретации полученных данных.

Тукиш О.В. – участие в разработке концепции исследования, статистической обработке данных, анализе и интерпретации полученных данных.

Солдатенко М.В. – проведение эхокардиографического исследования, участие в анализе и интерпретации полученных данных, доработке исходного варианта рукописи.

Кондратьев М.Ю. – участие в анализе и интерпретации полученных данных, формировании базы данных, доработке исходного варианта рукописи.

Антипов С.И. – участие в формировании базы данных, разработке концепции статьи, доработке исходного варианта рукописи.

Кириллова В.В. – участие в формировании концепции статьи, анализа и интерпретации полученных данных, доработке исходного варианта рукописи.

Гарганеева А.А. – разработка концепции и дизайна исследования, участие в разработке протокола исследования, разработке концепции статьи, критическая оценка полученных данных, утверждение окончательного варианта статьи.

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

Витт Карина Николаевна, аспирант, отделение патологии миокарда, НИИ кардиологии, Томский НИМЦ, Томск, <https://orcid.org/0000-0002-2629-6466>.

E-mail: Karinavitt@list.ru.

Кужелева Елена Андреевна, канд. мед. наук, старший научный сотрудник, отделение патологии миокарда, НИИ кардиологии, Томский НИМЦ, Томск, <https://orcid.org/0000-0002-8070-2234>.

E-mail: snigireva1209@rambler.ru.

Тукиш Ольга Викторовна, канд. мед. наук, научный сотрудник, отделение патологии миокарда, НИИ кардиологии, Томский НИМЦ, Томск, <https://orcid.org/0000-0002-7661-5808>.

E-mail: Olgatukish@yandex.ru.

Солдатенко Михаил Владимирович, канд. мед. наук, научный сотрудник, отделение функциональной диагностики, НИИ кардиологии, Томский НИМЦ, Томск, <https://orcid.org/0000-0002-9886-0695>.

E-mail: able99@mail.ru.

Кондратьев Михаил Юрьевич, младший научный сотрудник, отделение патологии миокарда, НИИ кардиологии, Томский НИМЦ, Томск, <https://orcid.org/0000-0002-1747-9041>.

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

Кириллова Венера Вячеславовна, канд. мед. наук, доцент, кафедра биохимии, УГМУ Минздрава России; врач-кардиолог, врач функциональной диагностики, Клиника «Уральская», Екатеринбург, <https://orcid.org/0000-0001-6254-0756>.

E-mail: venova@list.ru.

Антипов Сергей Иванович, канд. мед. наук, врач-кардиолог высшей категории, заведующий кардиологическим отделением, ТОКБ, Томск.

E-mail: cardiology@okb.tomsk.ru.

Гарганеева Алла Анатольевна, д-р мед. наук, профессор, заведующий отделением патологии миокарда, НИИ кардиологии, Томский НИМЦ, Томск, <https://orcid.org/0000-0002-9488-6900>.

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

 **Витт Карина Николаевна**, e-mail: Karinavitt@list.ru.

Поступила 08.08.2023

Information on author contributions

Vitt K.N. – patient cohort formation, article concept, statistical data processing, data analysis and interpretation, primary text of the article preparation.

Kuzheleva E.A. – study concept, statistical data analysis, data analysis and interpretation.

Turkish O.V. – study concept, statistical data analysis, data analysis and interpretation.

Soldatenko M.V. – ultrasound protocol performance, revision of the original manuscript.

Kondratiev M.Y. – data analysis and interpretation, database formation, the revision of the original manuscript.

Antipov S.I. – database formation, article concept, revision of the original manuscript.

Kirillova V.V. – article concept, data analysis and interpretation, revision of the original manuscript.

Garganeeva A.A. – study concept and design, research protocol development, article concept, critical assessment of the data obtained, approval of the final version of the article.

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

Karina N. Vitt, Graduate Student, Department of Myocardial Pathology, Cardiology Research Institute, Tomsk NRMC, Tomsk, <https://orcid.org/0000-0002-2629-6466>.

E-mail: Karinavitt@list.ru.

Elena A. Kuzheleva, Cand. Sci. (Med.), Senior Research Scientist, Department of Myocardial Pathology, Cardiology Research Institute, Tomsk NRMC, Tomsk, <https://orcid.org/0000-0002-8070-2234>.

E-mail: snigireva1209@rambler.ru.

Olga V. Tukish, Cand. Sci. (Med.), Research Scientist, Department of Myocardial Pathology, Cardiology Research Institute, Tomsk NRMC, Tomsk, <https://orcid.org/0000-0002-7661-5808>.

E-mail: Olgatukish@yandex.ru.

Mikhail V. Soldatenko, Cand. Sci. (Med.), Research Scientist, Department of Functional Diagnostics, Cardiology Research Institute, Tomsk NRMC, Tomsk, <https://orcid.org/0000-0002-9886-0695>.

E-mail: able99@mail.ru.

Mikhail Yu. Kondratiev, Research Scientist, Department of Myocardial Pathology, Cardiology Research Institute, Tomsk NRMC, Tomsk, <https://orcid.org/0000-0002-1747-9041>.

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

Venera V. Kirillova, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, Department of Biochemistry of the Ural State Medical University; Cardiologist, Doctor of Functional Diagnostics of Clinic «Uralskaya», Ekaterinburg, <https://orcid.org/0000-0001-6254-0756>.

E-mail: venova@list.ru.

Sergey I. Antipov, Cand. Sci. (Med.), Cardiologist, Head of the Cardiology Department, Tomsk Regional Clinical Hospital, Tomsk.

E-mail: cardiology@okb.tomsk.ru.

Alla A. Garganeeva, Dr. Sci (Med.), Professor, Head of the Department of Myocardial Pathology, Cardiology Research Institute, Tomsk NRMC, Tomsk, <https://orcid.org/0000-0002-9488-6900>.

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

 **Karina N. Vitt**, e-mail: Karinavitt@list.ru.

Received August 8, 2023

Артериальная гипертония в Арктике: роль стресса и вегетативной дисфункции, гендерные различия

А.С. Ветошкин, Н.П. Шуркевич, А.А. Симонян, Л.И. Гапон,
М.А. Карева, А.М. Семерикова

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

Аннотация

Актуальность. Психологический стресс и вегетативная дисфункция признаны факторами риска сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), однако они по-разному влияют на сердечно-сосудистый риск у мужчин (М) и женщин (Ж).

Цель: изучить гендерные различия в факторах, влияющих на вероятность выявления артериальной гипертензии (АГ) с позиций роли стресса, вегетативной дисфункции и неспецифического воспаления у лиц в условиях вахты в Арктическом регионе.

Материал и методы. В заполярном поселке Ямбург ($68^{\circ} 21' 40''$ с. ш.) на базе Медико-санитарной части ООО «Газпром Добыча Ямбург» (МСЧ ООО ЯГД) одновременно обследованы 99 М и 81 Ж с АГ 1, 2-й степени и нормотензивных лиц, сопоставимых по возрасту ($p = 0,450$), северному стажу ($p = 0,956$), числу лет работы вахтой ($p = 0,824$), уровню официального систолического (САД) ($p = 0,251$), диастолического (ДАД) ($p = 0,579$) артериального давления (АД). Применены опросники для определения уровня общего стресса (Шкала PSM25), профессионального стресса (опросник Вайсмана); оценена функция вегетативной нервной системы (ВНС) (опросник А.М. Вейна); проведено суточное мониторирование АД (СМАД); биохимическое исследование крови с определением биомаркеров воспаления, кортизола, предшественника мозгового натрийуретического пептида (NT-proBNP), гомоцистеина, фолликулостимулирующего гормона (ФСГ).

Результаты. У Ж значимо чаще наблюдались вегетативные проявления (астенизация, повышенная утомляемость, метеозависимость, головная боль); у М с АГ преобладали лица с высоким уровнем нервно-психической напряженности, у каждого пятого М определялся высокий уровень профессионального стресса. Медианы сумм баллов по данным опросника А.М. Вейна, были значимо выше у Ж независимо от уровня АД, значимо чаще преобладали умеренные расстройства ВНС. Согласно построенной модели логистической регрессии, статистически значимое влияние на возникновение АГ у М оказывало число баллов по опроснику на стресс (ОШ = 1,050; 1,029–1,171; $p = 0,001$), показатели ночной вариабельности ДАД (ОШ = 1,295; 1,109–1,511; $p = 0,001$) и неспецифического воспаления: повышение высокочувствительного С-реактивного белка (вч-СРБ) увеличивало риск возникновения АГ в 1,5 раза (ОШ = 1,532; 1,212–1,937; $p = 0,001$), IL1 β – в 7 раз (ОШ = 7,275; 3,235–16,361; $p = 0,001$). Шансы выявления АГ у Ж повышали значения дневной вариабельности САД (ОШ = 1,154; 1,019–1,306; $p = 0,024$), вч-СРБ в 1,5 раза (ОШ = 1,479; 1,226–1,783; $p = 0,001$), ФНО- α (ОШ = 1,111; 1,001–1,244; $p = 0,044$), уровень IL-6 увеличивал шансы АГ в 1,7 раза (ОШ = 1,676; 1,149–2,958; $p = 0,035$), статистически значимое влияние оказывало число баллов по опроснику ВНС (ОШ = 1,055; 1,006–1,107; $p = 0,026$).

Выводы. В условиях Арктической вахты выявлены гендерные различия в восприятии стресса и выраженности дисфункции ВНС у полов с четкой взаимосвязью стресса, воспаления и АГ у М. Дисфункция ВНС у Ж являлась триггером неспецифического воспаления и АГ. Выявленные гендерные различия помогут выявлению уязвимых групп среди М и Ж и разработке целевых вмешательств у лиц в Арктическом регионе.

Ключевые слова:	стресс, вегетативная дисфункция, воспаление, артериальная гипертония, Арктика.
Конфликт интересов:	конфликт интересов не заявляется.
Финансирование:	никто из авторов не имеет финансовой заинтересованности в представленных материалах или методах.
Соответствие принципам этики:	информированное согласие получено от каждого пациента. Протокол исследования одобрен этическим комитетом Тюменского кардиологического научного центра № 149 от 03.06.2019 г.
Для цитирования:	Ветошкин А.С., Шуркевич Н.П., Симонян А.А., Гапон Л.И., Карева М.А., Семерикова А.М. Артериальная гипертония в Арктике: роль стресса и вегетативной дисфункции, гендерные различия. Сибирский журнал клинической и экспериментальной медицины. 2024;39(1):83–93. https://doi.org/10.29001/2073-8552-2024-39-1-83-93 .

✉ Шуркевич Нина Петровна, e-mail: Shurkevich@infarkta.net.

Arterial hypertension in the Arctic: the role of stress and autonomic dysfunction, gender differences

Alexander S. Vetroshkin, Nina P. Shurkevich, Ani A. Simonyan,
Lyudmila I. Gapon, Maria A. Kareva, Alyona M. Semerikova

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

Abstract

Introduction. Psychological stress and autonomic dysfunction are recognized as risk factors for cardiovascular diseases, but they affect cardiovascular risk differently in men and women.

Aim: To study gender differences in factors influencing the probability of detecting arterial hypertension (AH) from the perspective of the role of stress, autonomic dysfunction and nonspecific inflammation in rotational shift workers in the Arctic region.

Material and Methods. In the medical unit of the gas production company "Gazprom dobycha Yamburg" (polar settlement of Yamburg, 68°21'40"N) we simultaneously examined 99 men and 81 women with AH 1,2 degree of AH and normotensive persons comparable in age ($p = 0.450$), work experience in the Arctic ($p = 0.956$), number of years of rotational shift work ($p = 0.824$), level of office systolic (SBP) ($p = 0.251$) and diastolic blood pressure (DBP) ($p = 0.579$). Questionnaires were used to determine the level of general stress (PSM25 scale), occupational stress (Vaisman questionnaire); assessment of autonomic nervous system (ANS) function (Wayne A.M. questionnaire); 24-hour blood pressure monitoring was performed; biochemical blood test for biomarkers of inflammation, cortisol, brain natriuretic peptide precursor, homocysteine, follicle-stimulating hormone was carried out.

Results. Vegetative manifestations (asthenization, increased fatigue, meteorological dependence, headaches) were significantly more often observed in women. Among men with AH, individuals with high levels of neuropsychological tension predominated, every fifth M had a high level of occupational stress. The median scores on the Wayne A.M. questionnaire were significantly higher in women, regardless of BP, and moderate ANS disorders were significantly more prevalent. According to logistic regression data, a significant effect on the probability of AH in men was the number of stress scores (OR = 1.050; 1.029–1.171, $p = 0.001$), indicators of nocturnal DBP variability (OR = 1.295; 1.109–1.511, $p = 0.001$) and nonspecific inflammation: rise in high-sensitivity C-reactive protein (hs-CRP) increased the probability of AH by 1.5 times (OR = 1.532; 1.212–1.937, $p = 0.001$), IL-1 β – by 7 times (OR = 7.275; 3.235–16.361, $p = 0.001$). The probability of AH in women increased by the values of the daily variability of SBP (OR = 1.154; 1.019–1.306, $p = 0.024$), hs-CRP by 1.5 times (OR = 1.479; 1.226–1.783, $p = 0.001$), tumor necrosis factor-alpha (TNF- α) (OR = 1.111; 1.001–1.244, $p = 0.044$), level of IL-6 increased the probability of AH by 1.7 times (OR = 1.676; 1.149–2.958, $p = 0.035$), the number of scores on ANS questionnaire had a significant effect (OR = 1.055; 1.006–1.107, $p = 0.026$).

Conclusion. In the conditions of the rotational shift work in the Arctic, gender differences were revealed in the stress perception and the severity of ANS dysfunction with a clear relationship between stress, inflammation and AH in men. ANS dysfunction in women was a trigger of nonspecific inflammation and AH. The identified gender differences will help to reveal vulnerable groups among men and women and develop targeted interventions for individuals in the Arctic region.

Keywords:	stress, autonomic dysfunction, inflammation, arterial hypertension, Arctic.
Conflict of interest:	the authors do not declare a conflict of interest.
Funding:	no author has a financial or property interest in any material or methods mentioned.
Adherence to ethical standards:	an informed consent was obtained from all patients. The protocol of the study was approved by the Ethics Committee of the Tyumen Cardiology Research Center (No. 149 dated 03.06.2019).
For citation:	Vetroshkin A.S., Shurkevich N.P., Simonyan A.A., Gapon L.I., Kareva M.A., Semerikova A.M. Arterial hypertension in the Arctic: the role of stress and autonomic dysfunction, gender differences. <i>The Siberian Journal of Clinical and Experimental Medicine</i> . 2024;39(1):83–93. https://doi.org/10.29001/2073-8552-2024-39-1-83-93 .

Введение

Исследования сердечно-сосудистой системы, связанные с артериальной гипертензией (АГ), были сосредоточены на роли оксида азота, окислительного стресса, воспаления и иммунитета, а также на связи между различ-

ными органами, включая сердце и сосудистую сеть. Механизмы центральной нервной системы (ЦНС) аналогичным образом связаны с этими факторами. Прогресс в сердечно-сосудистых исследованиях продвинул область нейронного контроля АГ, в которой ЦНС играет жизненно важную роль [1]. Исследования показывают, что психосоциальные

факторы предсказывают развитие и течение сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) через симпатические и парасимпатические механизмы [2]. Следует учитывать, что симпатический отток и различные сигналы с периферии организует ЦНС [1]. Многие исследования демонстрируют, что инфильтрация иммунными клетками стенки сосудов, почек и ЦНС, факторы окислительного стресса и симпатический тонус совместно играют решающую роль в развитии АГ [3]. Работа вахтовым методом в условиях Арктического региона сопряжена с экстремально-климатическими факторами, регулярными трансширотными перемещениями, особым режимом трудовой деятельности, постоянным психофизическим напряжением, что способствует ССЗ, в том числе АГ [4]. Роль стресса, дисфункции вегетативной нервной системы (ВНС), неспецифического иммунного воспаления в формировании АГ у лиц в условиях вахты в Арктике комплексно ранее не изучалась.

Цель исследования: изучить гендерные различия в факторах, влияющих на вероятность наличия АГ с позиций роли стресса, вегетативной дисфункции и неспецифического воспаления у лиц в условиях вахты в Арктическом регионе.

Материал и методы

В заполярном поселке Ямбург ($68^{\circ} 21' 40''$ с.ш.) на базе МСЧ ООО ЯГД во время экспедиционного выезда одномоментно обследованы 99 мужчин (М) и 81 женщина (Ж) с АГ 1, 2-й степени и нормотензивных лиц, сопоставимых по возрасту ($p = 0,450$), северному стажу ($p = 0,956$), числу лет работы вахтой ($p = 0,824$), уровню офисного систолического (САД, $p = 0,251$) и диастолического (ДАД, $p = 0,579$) артериального давления (АД). По уровню офисного АД и данным анализа амбулаторных карт все обследованные были распределены на группы М и Ж с АГ и с нормальным АД. Степени АГ устанавливались в соответствии с рекомендациями РМОАГ и ВНОК, действующими на момент исследования. Исследование проводили в соответствии с этическими стандартами Хельсинкской декларации и правилами клинической практики в РФ (2005) [Надлежащая клиническая практика, ГОСТ Р 52379-2005]. Протокол исследования одобрен этическим комитетом Тюменского кардиологического научного центра № 149 от 03.06.2019 г. У всех обследованных лиц взято информированное согласие на участие в исследовании.

Условия включения в исследование: возраст 30–59 лет; режим вахты 1 : 1 (1 мес. работы – 1 мес. отдыха); вахтовые перемещения в пределах одного часового пояса (города Тюмень или Уфа).

Факторы невключения: ожирение более I степени; ишемическая болезнь сердца, клапанная болезнь сердца, нарушение мозгового кровообращения в анамнезе, сахарный диабет всех типов.

Проведено суточное мониторирование артериального давления (СМАД) по стандартной методике. Применены опросники: шкала PSM25 Лемура – Тесье – Филиона [5], предназначенная для измерения стрессовых ощущений в соматических, поведенческих и эмоциональных показателях. Оценены уровни профессионального стресса по данным специализированного опросника Вайсмана [6]. Оценка ВНС осуществлена по опроснику А.М. Вейна [7]. Проведено СМАД по стандартной методике. Выполнено биохимическое исследование крови с определением концентрации предшественника мозгового натрийуретического пептида (NT-проБНР), высокочувствительного

С-реактивного белка (вч-СРБ), гомоцистеина, фолликулостимулирующего гормона (ФСГ), кортизола, интерлейкинов (IL-1 β , IL-6, IL-8, IL-10), фактора некроза опухоли (ФНО- α).

Для расчета индекса массы тела (ИМТ) использована формула: масса тела, кг \div (рост, м) 2 .

Значения оценены по критерию International Obesity Task Force (IOTF). Нормой считали ИМТ < 25 кг/м 2 ; избыточной массой тела – 25–29 кг/м 2 ; ожирением > 30 кг/м 2 .

Полученные данные проанализированы в программах STATISTICA 8.0 (StatSoft, USA) и IBM SPSS STATISTICS 23. (IBM, USA). Нормальность распределения количественных показателей проверялась по критерию Колмогорова – Смирнова. Нормально распределенные количественные показатели представлены средним значением и его 95% доверительным диапазоном, М; 95% ДИ М, при отсутствии нормальности распределения (только на рис. 1) – медианой и межквартильным интервалом, М_е (Q_1 ; Q_3). Категориальные показатели представлены абсолютными (n) и относительными (%) частотами встречаемости. При нормальном распределении для сравнения количественных показателей в двух независимых группах применялся *t*-критерий Стьюдента, при отсутствии нормальности распределения – *U*-критерий Манна – Уитни. Для анализа попарных различий частот (категориальных показателей) применялся критерий χ^2 Пирсона. При анализе корреляционных связей количественных показателей использовался коэффициент корреляции Спирмена. Для оценки влияния исследуемых показателей на риск возникновения АГ построены две модели бинарной логистической регрессии, проведен их ROC-анализ. Пороговый уровень значимости при проверке гипотез составлял $p = 0,05$.

Результаты

Как следует из таблицы 1, пациенты с АГ М и Ж не различались по уровню офисного АД, возрасту, стажу вахты, ИМТ. В группе нормотензивных Ж в сравнении с М были значимо выше ИМТ ($p = 0,0102$), но ниже уровни САД ($p = 0,0023$) и ДАД ($p = 0,0159$). Женщины с АГ значительно чаще – 68% (30 из 44), $p_{\chi^2} = 0,3632$ контролировали свое АД самостоятельно или на приеме у врача. По распределению антигипертензивной терапии препаратами разных групп обследованные М и Ж с АГ значимо не различались. Вместе с тем только 23% М и 32% Ж лечились регулярно ($p = 0,4428$). Наиболее часто пациенты с АГ принимали ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента и сартаны. М значительно чаще, чем Ж принимали более двух лекарственных препаратов ($p = 0,0336$).

Из данных таблицы 2 следует, что половина пациентов с АГ (М и Ж) не предъявляли жалоб. В группе Ж, в отличие от М, значительно чаще наблюдалась астенизация независимо от уровня АД, одышка при выполнении физических нагрузок, повышенная утомляемость. Женщины чаще предъявляли жалобы на метеозависимость, головную боль. Мужчины в большей степени характеризовались малосимптомным течением АГ в отличие от Ж, у которых в 43% случаев отмечалась связь симптомов с повышением АД. В группе М с АГ в сравнении с нормотензивными обследованными и в сравнении с Ж с АГ значимо по частоте преобладали лица с высоким уровнем стресса (соответственно, 12 из 61 (20%) против 1 из 61 (3%), $p_{\chi^2}^* = 0,0290$ и 12 из 61 (20%) против 2 из 37, $p_{\chi^2} = 0,0462$) и психологической дезадаптации к рабочим нагрузкам.

Таблица 1. Клиническая характеристика обследованных групп
Table 1. Clinical characteristics of the examined groups

Нормотензивные группы, $n = 38/37$ Normotensive groups, $n = 38/37$			
Показатели Indicators	Мужчины Men	Женщины Women	p
Возраст, лет Age, years	45,5; 42,7–48,2	47,2; 44,7–49,6	0,3141
Стаж вахты, лет Watch experience, years	14,9; 12–17,8	13,7; 10,9–16,5	0,4329
ИМТ, кг/м ² BMI, kg/m ²	27,7; 26,7–28,7	29,9; 28,4–31,4	0,0102
САД, мм рт. ст. SBP, mmHg	124,6; 121,6–127,6	118,4; 114,9–122	0,0023
ДАД, мм рт. ст. DBP, mmHg	82,1; 80,2–84	77,7; 75–80,5	0,0159

Пациенты с АГ(АН), $n = 61/44$ Patients with hypertension, $n = 61/44$			
Возраст, лет Age, years	50,9; 48,9–52,9	51,9; 50,0–53,8	0,6800
p'	0,0026	0,0058	–
Стаж вахты, лет Watch experience, years	17,7; 15,6–19,7	18,4; 15,7–21,2	0,7701
p'	0,1223	0,0243	–
ИМТ, кг/м ² BMI, kg/m ²	27,9; 26,9–28,9	28,7; 27,3–30,1	0,4650
p'	0,9055	0,2538	–
САД, мм рт. ст. SBP, mmHg	136,4; 132,6–140,2	138; 132,8–143,2	0,4730
p^*	< 0,00001	< 0,00001	–
ДАД, мм рт. ст. DBP, mmHg	88,8; 86,4–91,2	89,5; 86,6–92,5	0,6992
p'	0,0001	< 0,00001	–

Примечание: в оглавлении таблицы в скобках указано число обследованных в формате М/Ж. Данные представлены в виде «М; 95% ДИ М», p – уровень значимости различий между группами М и Ж, p' – уровень значимости различий между группами лиц с АГ и нормотензией (для получения p и p^* использован параметрический t – test Стьюдента). ИМТ – индекс массы тела; САД – систолическое артериальное давление; ДАД – диастолическое артериальное давление; АГ – артериальная гипертензия.

Note: in the table of contents the number of examined persons in the M/W format is indicated in parentheses; The data is presented in the form of “M- average; 95% CI”, p – is the level of significance of differences between groups of M and F, p^* is the level of significance of differences between groups of individuals with hypertension and normotension (a parametric Student's t – test was used for p and p^*). BMI – Body Mass Index; SBP – Systolic Blood Pressure; DBP – Diastolic Blood Pressure; AH – Arterial Hypertension.

Таблица 2. Сравнительный анализ основных жалоб, предъявляемых пациентами с артериальной гипертензией и в группе нормотензивных обследованных**Table 2.** Comparative analysis of the main complaints presented by patients with hypertension and in the group of normotensive examined

Жалобы Complaints	Группы Groups	M(M) (61/38)	Ж(Ж) (44/37)	p	Всего
Жалоб нет There are no complaints	АГ(АН)	29 (48%)	20 (45%)	0,9984	49
	Н(С)	20 (53%)	16 (43%)	0,6293	36
	p^*	0,0167	0,9015	–	–
Астенизация Asthenization	АГ(АН)	6 (10%)	18 (41%)	0,0034	24
	Н(С)	3 (8%)	14 (38%)	0,0132	17
	p^*	0,7650	0,8527	–	–
Метеозависимость Weather dependence	АГ(АН)	15 (25%)	12 (27%)	0,8118	27
	Н(С)	9 (24%)	13 (35%)	0,4207	22
	p^*	0,9363	0,5800	–	–
Сердцебиение Heartbeat	АГ(АН)	9 (15%)	9 (20%)	0,5217	18
	Н(С)	6 (16%)	11 (30%)	0,2520	17
	p^*	0,9640	0,4548	–	–
Одышка при физической нагрузке Shortness of breath during exercise	АГ(АН)	6 (10%)	16 (36%)	0,0085	22
	Н(С)	1 (3%)	9 (16%)	0,0153	10
	p^*	0,2014	0,3933	–	–

Окончание табл. 2
End of table 2

Жалобы Complaints	Группы Groups	M(M) (61/38)	Ж(WI) (44/37)	p	Всего
Повышенная утомляемость Increased fatigue	АГ(АН)	8 (13%)	27 (61%)	0,0003	35
	Н(С)	3 (8%)	19 (43%)	0,0020	22
	p*	0,4697	0,6332	—	—
Головная боль Headache	АГ(АН)	12 (20%)	17 (39%)	0,1096	29
	Н(С)	7 (18%)	9 (24%)	0,6154	16
	p*	0,8992	0,3215	—	—
Связь с повышением АД Connection with an increase in blood pressure	АГ(АН)	8 (13%)	19 (43%)	0,0083	27

Примечание: p – уровень значимости различий между группами М (мужчины) и Ж (женщины), p* – уровень значимости различий между группой лиц с артериальной гипертензией и нормотензивными обследованными – Н (норма). АГ – артериальная гипертония.

Note: p – the level of significance of differences between groups M (Male) and F (Female), p* – the level of significance of differences between a group of people with hypertension and normotensive examined – S (Standart). AH – Arterial Hypertension.

Это подтверждается данными рисунка 1, на котором видно, что у М с АГ в сравнении с нормотензивными М и в сравнении с Ж с АГ средний балл уровня стресса был значимо выше (соответственно, 66 (47–119) баллов против 53 (45–75), p = 0,0495 и против 60 (49–111) баллов, p* = 0,0290). Это свидетельствует о достаточно высоком уровне состояния дезадаптации и психического дискомфорта с

необходимостью снижения нервно–психической напряженности, психологической разгрузки. В то же время в группе Ж с АГ по сравнению с нормотензивными Ж по частоте значимо чаще преобладал средний (промежуточный) уровень стресса (15 из 44 (34%) против 3 из 37 (8%), p* = 0,0233), характеризующий незначительную по выраженности психологическую дезадаптированность к рабочим нагрузкам.

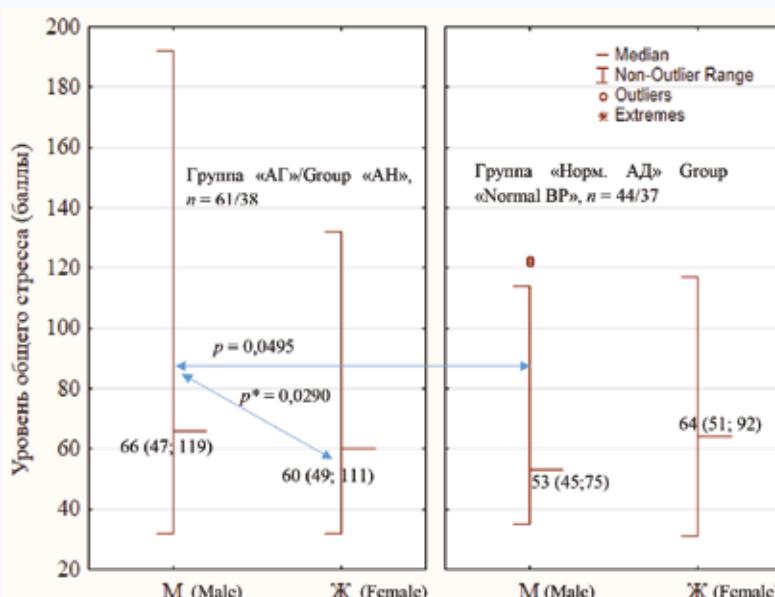


Рис. 1. Уровни стресса в баллах у мужчин и женщин с артериальной гипертензией и без нее по данным шкалы опросника PSM25
Примечание: данные представлены в виде Me (медиана). В скобках – LQ нижний quartиль – UQ – верхний quartиль. p – уровень значимости различий в группе мужчин с артериальной гипертензией и с нормальным артериальным давлением, p* – уровень значимости различий в группе АГ между мужчинами и женщинами.

Fig. 1. Stress levels in scores for men and women with and without hypertension according to the PSM25 questionnaire scale

Note: The data is presented in the form of Me (median). In parentheses – LQ lower quartile – UQ – upper quartile. p – is the level of significance of differences in the group of men with hypertension and with normal blood pressure, p* – is the level of significance of differences in the group of hypertension between men and women.

Высокий уровень профессионального стресса определялся у 12 из 61 обследованных М с АГ и ни у одного с нормальным АД (p* = 0,0081). По уровням «низкий» и «средний» обследованные М и Ж практически не различались независимо от уровня АД. При этом у Ж с АГ была выявлена слабая корреляционная связь уровней общего

стресса и профессионального стресса со стажем работы вахтой (r = 0,311 и r = 0,296 соответственно). У М с АГ – уровней общего и профессионального стресса с ИМТ (r = 0,368 и r = 0,344). У обследованных с нормальным АД каких либо взаимосвязей общего и профессионального стресса с возрастом, стажем и ИМТ не было выявлено.

У М с АГ выраженные вегетативные расстройства выявлялись значимо чаще, чем у М с нормальным АД (рис. 2), (11 против 3%, $p^* = 0,021$). У женщин эти различия были на уровне тенденции (не значимые), но у Ж с АГ значимо чаще, чем у М этой же группы (48 против 28%, $p = 0,044$) и у Ж с нормальным АД (65 против 34%, $p = 0,044$) значимо чаще преобладали умеренные расстройства ВНС. Наличие синдрома вегетативной дистонии

предполагалось, если общее количество баллов было ≥ 15 . В результате оценки суммы баллов у М как с АГ, так и с нормальным АД медианы сумм баллов по данным опросника были значимо ниже, чем у Ж (соответственно, 13 (7–22) против 19 (17–24), $p^* = 0,0206$ и 9 (6–15) против 13 (12–18), $p^* = 0,0206$). Следовательно, Ж были значимо более подвержены вегетативным нарушениям независимо от уровня АД.

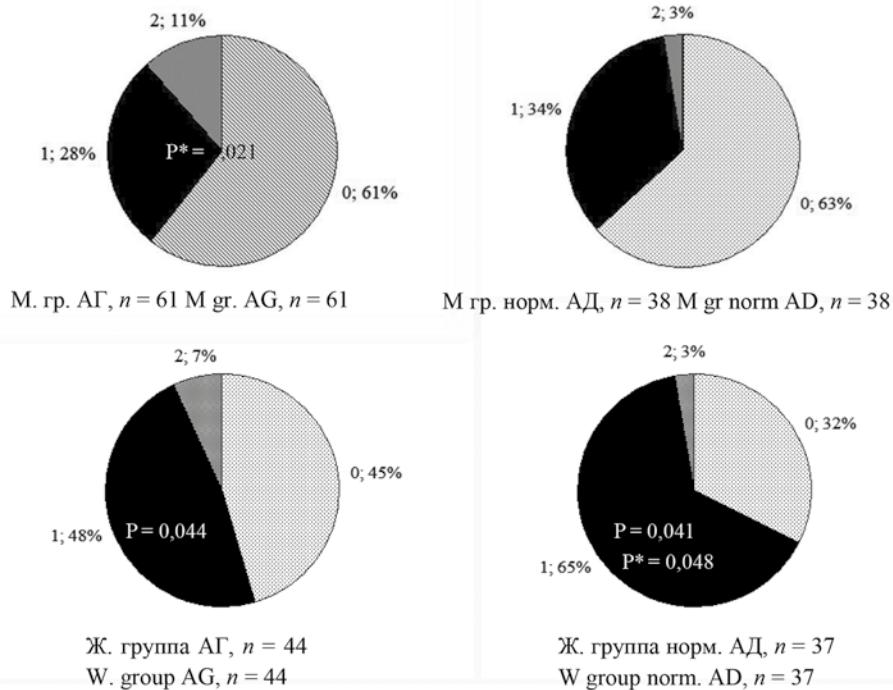


Рис. 2. Оценка состояния вегетативной нервной системы у мужчин и женщин с артериальной гипертензией и без нее по данным опросника А.М. Вейна

Примечание: нарушения вегетативной нервной системы: 0 – отсутствуют, 1 – умеренные, 2 – выраженные, p – уровень значимости различий между группами М и Ж, p^* – уровень значимости различий между обследованными с АГ и без.

Fig. 2. Assessment of the autonomic nervous system in men and women with and without hypertension according to the A.M. Vane questionnaire

Note: disorders of the autonomic nervous system: 0 – absent, 1 – moderate, 2 – pronounced, p – the level of significance of differences between groups M and W, p^* – the level of significance of differences between the examined with and without hypertension.

При этом у женщин с АГ данный показатель был значимо больше, чем у женщин с нормальным АД ($p = 0,0344$). У мужчин данное различие было на уровне тенденции.

У мужчин с АГ выявлены корреляционные связи уровней общего и профессионального стресса с оценочным баллом состояния ВНС ($r = 0,323$; $p = 0,0111$ и $r = 0,356$; $p = 0,0021$ соответственно), у Ж с уровнем общего стресса ($r = 0,391$; $p = 0,0145$), в группах обследованных с нормальным АД данные взаимосвязи не регистрировались.

По данным СМАД у М независимо от уровня АД были значимо выше, чем у Ж значения ДАД в течение суток: (87,6 (8,9) против 83,7 (9,0) мм рт. ст., $p = 0,0194$) за счет более высоких значений днем: (90,5 (9,4) против 86,4 (9,4) мм рт. ст.), $p = 0,0172$. Соответственно, у М были больше индексы времени гипертензивной нагрузки в течение суток: 51,9 (26,8) против 38,5 (26,7)%, $p = 0,0121$; за счет дневных часов: 53,8 (29,5) против 38,7 (28,4)%, $p = 0,0111$. В то же время у М с АГ, как и у Ж с АГ, в отличие от нормотензивных обследованных определялись

более низкие значения суточных индексов как по САД, так и по ДАД, достигая уровня значимости у Ж: 8,7(6,3) против 13,4 (5,6), $p = 0,0358$. Необходимо отметить, что у обследованных лиц с АГ в сравнении с нормотензивными М и Ж наблюдалось увеличение среднесуточной вариабельности как по САД, так и по ДАД за счет ночных САД: 12,5 (2,9) против 10,2 (3,0) мм рт. ст., $p = 0,0252$ и дневных значений у М: 13,6 (3,4) против 10,3 (3,2) мм рт. ст., $p = 0,0027$ и преимущественно за счет дневных у Ж: 12,9 (3,1) против 11,4 (4,3) мм рт. ст., $p = 0,0212$.

Как видно из данных таблицы 3, основные различия между М и Ж с АГ проявились в увеличении концентрации в крови у Ж NTpro-BNP ($p = 0,005$), IL-6 ($p = 0,047$), ФНО- α ($p = 0,026$) и вч-СРБ ($p = 0,042$). У мужчин значимо выше определялись уровни интерлейкина IL1 β ($p = 0,051$), гомоцистеина ($p = 0,001$). У мужчин с АГ в отличие от нормотензивных М были выше уровни IL1 β ($p = 0,025$), кортизола ($p = 0,031$) и вч-СРБ ($p = 0,051$); у Ж с АГ в отличие от Ж с нормальным АД определялись повышенные уровни IL6 ($p = 0,021$), ФНО- α ($p = 0,047$) и снижение противовоспалительного интерлейкина IL10 ($p = 0,041$).

Таблица 3. Различия основных биохимических показателей в группах мужчин и женщин с артериальной гипертензией и с нормальным артериальным давлением**Table 3.** Differences in main biochemical parameters in the groups of men and women with hypertension and with normal blood pressure

Показатели Indicators	Группа	M/M (61/38)	Ж/Ж (44/37)	p
Гомоцистеин, мкмоль/л Homocysteine, μ mol/l	АГ/AH	16,1 (14,54–17,65)	13,7 (11,98–14,07)	0,001
	H/S	14,2 (12,28–19,25)	11,8 (10,87–12,87)	0,004
	p'	0,164	0,146	–
IL-1 β , пг/мл IL-1 β , pg/ml	АГ/AH	2,87 (2,57–3,55)	2,11 (2,01–2,43)	0,051
	H/S	2,12 (2,19–2,31)	2,3 (2,24–2,78)	0,812
	p'	0,025	0,2173	–
IL-6, пг/мл IL-6, pg/ml	АГ/AH	2,1 (2,14–2,64)	2,7 (2,57–2,96)	0,047
	H/S	2,0 (1,91–2,39)	2,11 (2,12–2,27)	0,145
	p'	0,135	0,021	–
ФНО- α , пг/мл TNF- α , pg/ml	АГ/AH	4,51 (2,35–6,67)	7,85 (6,22–9,68)	0,026
	H/S	6,25 (3,03–9,47)	5,35 (5,01–6,11)	0,348
	p'	0,737	0,047	–
IL-10, пг/мл IL-10, pg/ml	АГ/AH	4,12 (3,85–4,43)	4,10 (3,87–4,44)	0,656
	H/S	4,19 (3,89–4,48)	5,39 (4,02–4,62)	0,488
	p'	0,659	0,041	–
Кортизол, нмоль/л Cortisol, nmol/l	АГ/AH	268,7 (244,4–291,6)	229,1 (216,4–279,5)	0,242
	H/S	226,5 (212,3–244,8)	222,3 (207,1–278,3)	0,488
	p'	0,031	0,803	–
NTpro-BNP (фмоль/л) NT proBNP (pg/ml)	АГ/AH	83,4 (67,1–99,6)	121,5 (96,6–146,3)	0,003
	H/S	69,9 (52,6–87,2)	125,3 (98,1–152,5)	0,001
	p'	0,310	0,733	–
вЧ-СРБ, мг/л hs-CRP, mg/l	АГ/AH	4,88 (3,03–6,73)	5,28 (4,04–6,53)	0,042
	H/S	3,75 (2,59–4,91)	4,40 (3,47–7,34)	0,173
	p'	0,051	0,059	–
ФСГ, мМУ/л FSG, mMUI/l	АГ/AH	–	41,0 (31,3–50,8)	–
	H/S	–	36,2 (21,7–50,6)	–
	p'	–	0,2060	–

Примечание: данные представлены в виде: M; 95% ДИ M. В оглавлении в скобках – число обследованных M / число Ж, p – уровень значимости различий в группах мужчин и женщин, p' – уровень значимости различий в группах мужчин и женщин с АГ и без нее. (использован t-test). АГ – группа обследованных с АГ.

Сокращения: АГ – группа обследованных с артериальной гипертонией; Н – группа нормотензивных обследованных; ФНО- α – фактор некроза опухоли альфа; IL – интерлейкины; вЧСРБ – высокочувствительный С-реактивный белок; ФСГ-фолликулостимулирующий гормон; NT-proBNP – предшественник мозгового натриуретического пептида.

Note: the data is presented as: M (mean); (95%CI) – 95% confidence interval. In the table of contents in parentheses – the number of examined M / number of F; p – the level of significance of differences in groups of men and women; p' – the level of significance of differences in groups of men and women with and without hypertension. (t-test). AH – group of examined with AH; N – group of normotensive examined.

Abbreviations: AH – a group of patients with arterial hypertension; H – a group of normotensive patients; TNF- α – tumor necrosis factor alpha; IL – interleukins; hs-CRP – highly sensitive C-reactive protein; FSH-follicle stimulating hormone; NT-proBNP – a precursor of the brain natriuretic peptide.

Построены две модели многофакторной логистической регрессии для прогнозирования риска возникновения АГ (с пошаговым включением факторов «enter») у мужчин (таблица 4А) и у женщин (таблица 4Б). В качестве предикторов в модели у мужчин и женщин были включены разные ковариаты (примечание: не включены средние среднесуточные, дневные иочные значения САД, ДАД, ИВСАД и ИВДАД из-за их высокой коллинеарности).

У мужчин чувствительность прогностической модели составила 95,1%, специфичность – 84,2%. Общая предсказывающая точность модели составила 90,9%. Значение критерия Хосмера – Лемешова для этой модели – 4,587 ($p = 0,801$), указывает на хорошее согласие моделируемых значений с выборочными данными.

Как видно из итоговой таблицы 4А, увеличение возраста у М на 1 год увеличивает риск выявления АГ на 8,8% (ОШ = 1,088; 1,022–1,158; $p = 0,030$). При этом стаж работы вахтой и ИМТ не имели существенного значения.

Значимое влияние на риск АГ оказывало число баллов по опроснику на стресс (ОШ = 1,050; 1,029–1,171; $p = 0,001$). Согласно данным СМАД, риск АГ значимо зависел от ночной вариабельности ДАД (ОШ = 1,295; 1,109–1,511; $p = 0,001$) и обратно от суточного индекса ДАД (ОШ = 0,898; 0,837–0,964, $p = 0,001$). Из биохимических показателей значимо влияли на риск АГ показатели воспаления: повышение вЧ-СРБ увеличивало риск АГ в 1,5 раза (ОШ = 1,532; 1,212–1,937; $p = 0,001$), IL-1 β – в 7 раз (ОШ = 7,275; 3,235–16,361; $p = 0,001$).

У женщин (см. табл. 4Б) на риск АГ влияли: дневная вариабельность САД (ОШ = 1,154; 1,019–1,306; $p = 0,024$) по данным СМАД и биохимические показатели крови. Так, повышали риск АГ в 1,5 раза – повышение значений вЧ-СРБ (ОШ = 1,479; 1,226–1,783; $p = 0,001$), ФНО- α (ОШ = 1,111; 1,001–1,244; $p = 0,044$), достаточно выраженно, медиатора воспаления IL 6, повышение которого увеличивало риск АГ в 1,7 раза (ОШ = 1,676; 1,149–2,958; $p = 0,035$).

Таблица 4. Зависимость риска артериальной гипертензии у мужчин и женщин от значимо различающихся данных инструментальных исследований (суточное мониторирование артериального давления, эхокардиография, ультразвуковое исследование общей сонной артерии) и уровней биохимических показателей

Table 4. Dependence of the risk of hypertension in men and women on significantly different data from instrumental studies (SMAD, echocardiography, ultrasound OSA) and levels of biochemical parameters

Ковариаты Covariates	OШ (Odds Ratio); 95% ДИ ОШ (Confidence Interval of OD)	<i>p</i>
А. Условия отбора, мужчины A. Selection conditions, men		
Возраст Age	1,088; 1,022–1,158	0,008
Стаж Experience	1,001; 0,945–1,061	0,967
ИМТ BMI	1,022; 0,910–1,148	0,713
Стресс, баллы Stress, points	1,050; 1,029–1,071	0,001
ВДАДн VDADn	1,295; 1,109–1,511	0,001
СИДАД DIDAD	0,898; 0,837–0,964	0,003
Вч-СРБ hs-SRB	1,532; 1,212–1,937	0,001
IL-1 β	7,275; 3,235–16,361	0,001
Б. Условия отбора, женщины B. Selection conditions, women		
Возраст Age	1,084; 0,998–1,177	0,055
ВСАДд VSADn	1,154; 1,019–1,306	0,024
ВНС, баллы VNS, points	1,055; 1,006–1,107	0,026
IL-6	1,676; 1,149–2,958	0,035
IL-10	0,819; 0,501–0,999	0,007
ФНО- α TNF- α	1,111; 1,001–1,244	0,044
вч СРБ hs-CRB	1,479; 1,226–1,783	0,001

Примечание: ОШ – отношение шансов. ДИ – доверительный интервал.

Сокращения: ИМТ – индекс массы тела, ВДАДн – ночная вариабельность диастолического АД, ВСАДд – дневная вариабельность систолического АД, СИДАД – суточный индекс диастолического АД, вч-СРБ – высокочувствительный С-реактивный белок, IL-1 β (-6) (-10) – соответственно интерлейкины 1 β -6–10, ФНО- α – фактор некроза опухоли, ВНС – вегетативная нервная система.

Note: OR – the odds ratio. CI is the confidence interval.

Abbreviations: BMI – body mass index, VDADn – nocturnal variability of diastolic blood pressure, VSADd – daily variability of systolic blood pressure, DIDAD – diastolic daily blood pressure index, hs-CRP – highly sensitive C-reactive protein; IL-1 β (-6) (-10) – respectively interleukins 1 β -6–10; TNF- α – tumor necrosis factor, ANS – autonomic nervous system.

Значимо снижало шансы выявления АГ повышение значений IL 10 (ОШ = 0,819; 0,501–0,999; *p* = 0,007). Так же значимое влияние оказывало число баллов по опроснику ВНС (ОШ = 1,055; 1,006–1,107; *p* = 0,026).

У женщин чувствительность прогностической модели составила 83,7%, специфичность – 81,1%. Общая предсказывающая точность модели составила 82,5%, AUC = 0,737; 0,664–0,809; *p* < 0,001. Значение критерия Хосмера – Лемешова для этой модели – 9,654 (*p* = 0,290), что указывает на хорошее согласие моделируемых значений с выборочными данными (рис. 3).

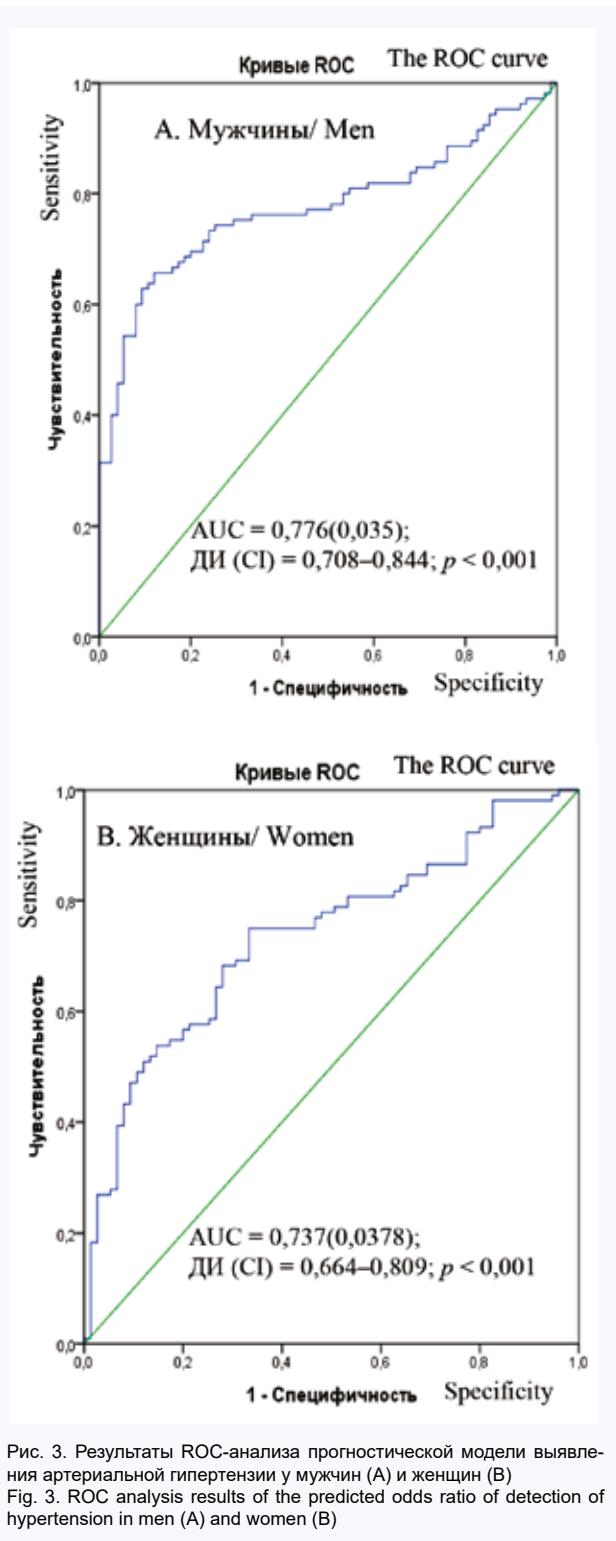


Рис. 3. Результаты ROC-анализа прогностической модели выявления артериальной гипертензии у мужчин (А) и женщин (Б)
Fig. 3. ROC analysis results of the predicted odds ratio of detection of hypertension in men (A) and women (B)

Обсуждение

АГ является наиболее распространенным фактором риска ССЗ. Этиология АГ изучена не полностью. Наряду с генетическими факторами было выявлено несколько поведенческих «гипертензионных» факторов, таких как высокое потребление соли, низкий уровень физической активности и стресс [8]. Психологический стресс является отличительной чертой современного общества. Суще-

ствуют гендерные различия в восприятии стресса, следовательно, связи между стрессом и риском ССЗ могут варьировать в зависимости от пола [9].

В нашем исследовании, согласно данным опросника измерения стрессовых ощущений, в группе М с АГ в сравнении с нормотензивными обследованными и в сравнении с Ж с АГ значимо по частоте преобладали лица с высоким уровнем психологической дезадаптации. В группе Ж с АГ чаще преобладал средний (промежуточный) уровень стресса, характеризующий незначительную по выраженности психологическую дезадаптированность. Высокий уровень профессионального стресса определялся у каждого пятого М с АГ и ни у одного с нормальным АД.

Таким образом, по уровню общего и профессионального стресса М оказались более стрессорными, чем Ж. Полученные данные совпадают с результатами [10], которые показали, что Ж воспринимали более высокий уровень стресса, чем М во всех изученных аспектах (семейное положение, самооценка здоровья, социальная поддержка), кроме работы. Гендерные различия в социальной поддержке связаны с тем, что Ж способны регулировать эмоциональные расстройства других людей, одновременно справляясь со стрессами самостоятельно [10].

ВНС была описана как «первая линия защиты» в реакции на стресс. Дисфункция ВНС считается важным патофизиологическим механизмом, лежащим в основе АГ с точки зрения вегетативного дисбаланса, при котором центральная и периферическая активность симпатической ветви ВНС повышена, а активность парасимпатической ветви снижена [11]. Причем парасимпатическая дисфункция остается стабильной в состоянии АГ, симпатическая активация подвергается прогрессирующему дальнейшему потенцированию [8].

Согласно данным нашего исследования, у Ж с АГ выраженные вегетативные расстройства выявлялись значимо чаще, чем у М с АГ и у Ж с нормальным АД. В результате оценки суммы баллов у М как с АГ, так и с нормальным АД медианы сумм баллов, по данным опросника, были значимо ниже, чем у Ж, следовательно, Ж были значимо более подвержены вегетативным нарушениям независимо от уровня АД.

Проведенная логистическая регрессия показала, что признаками, наиболее значимыми по своему влиянию на шанс выявления АГ у М, были возраст и уровень стресса в баллах, у Ж – оценочный балл состояния ВНС.

Известно, что вегетативный дисбаланс связан с чрезмерными энергетическими потребностями организма и может привести к преждевременному старению и ССЗ [12]. Исследования подтверждают также концепцию значительных гендерных различий в активности ВНС. Мужчины обладают большей симпатической активностью при базальном функционировании, в то время как женщины обладают большей парасимпатической вегетативной активностью [13]. Напротив, у женщин в постменопаузе наблюдается четкая взаимосвязь между маркерами симпатического трафика и сосудистого сопротивления, а симпатическая активность постепенно возрастает у обоих полов с возрастом [14], что совпадает с результатами нашего исследования, в котором средний возраст женщин, данные анамнеза и повышение уровня ФСГ характеризуют состояние мено- и постменопаузы.

Исследования показывают, что АГ связана с воспалением, однако вопрос о том, является ли воспаление причиной или следствием АГ, до конца не изучен. Активация

симпатической нервной системы является важным потенциальным провоспалительным состоянием, который способствует АГ. Гомеостатическая адаптация к стрессу в основном регулируется ЦНС, нейроэндокринной системой и иммунной системой. Типичная нейроэндокринная реакция на стресс включает активацию гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси, стимулирует иммунную систему и увеличивает выработку специфических медиаторов – цитокинов [15].

Анализ основных биохимических параметров в группах М и Ж с АГ и нормальным АД показал, что у Ж с АГ в отличие от М с АГ были выше уровни маркера сердечной недостаточности и системного воспаления (NTpro-BNP, IL-6, ФНО- α), у М – выше уровни маркеров сосудистого воспаления (IL1 β , гомоцистеина). По данным логистической регрессии, признаками, влияющими на выявление АГ у Ж, были: медиана суммы баллов, характеризующих дисфункцию ВНС, вариабельность дневного САД и маркеры неспецифического воспаления (вч-СРБ, ФНО- α , IL-6). Уровень стресса в баллах, повышение вариабельности ночных ДАД и иммуновоспалительный статус (вч-СРБ, IL1 β) увеличивали вероятность АГ у М, причем IL1 β увеличивал шанс АГ в 7 раз.

Таким образом, гендерные различия в предикторах выявления АГ касались интерлейкинов: у Ж за счет «сердечного» IL6, у М – «сосудистого» IL1 β . Так, в работе A. Rai и соавт. (2020) показано, что IL-6 способствует сокращению сосудов и деградации эластических пластинок, а также фиброзу и/или гипертрофии сердца, что приводит к структурным изменениям и дисфункции сердечно-сосудистой системы [16], IL-1 β участвует в провоспалительной реакции в сосудах, влияет на фенотип и функцию гладкомышечных клеток сосудов, ремоделирование сосудов при различных типах АГ [17]. В нашем исследовании значимым фактором выявления АГ у мужчин и женщин был уровень вч-СРБ. В исследованиях показано, что вч-СРБ считается маркером воспаления с наиболее сильной ассоциацией с риском развития гипертензии [18].

Таким образом, предиктором АГ независимо от половой принадлежности значился иммуновоспалительный процесс, ассоциированный у М со стрессом, у Ж – с дисфункцией ВНС.

Известно, что наряду с повышенным вазомоторным тонусом хроническая активация симпатической нервной системы имеет широкий спектр патофизиологических последствий, даже не зависящих от какого-либо повышения АД [19]. Так, по данным нашего исследования, у Ж с АГ были выше, чем у М с АГ показатели системного воспаления (вч-СРБ, ФНО- α , IL-6) и маркер нейрогуморальной активации (NTpro-BNP), что может повышать в последующем риск формирования сердечной недостаточности.

Заключение

Психологический стресс, дисфункция ВНС признаны факторами риска ССЗ, однако они по-разному влияют на сердечно-сосудистый риск у мужчин и женщин. В условиях Арктической вахты выявлены гендерные различия в восприятии стресса и выраженности дисфункции ВНС у полов с четкой взаимосвязью стресса, воспаления и АГ у мужчин. У женщин дисфункция ВНС являлась триггером неспецифического воспаления и АГ. Выявленные гендерные различия помогут определению уязвимых групп мужчин и женщин и разработке целевых вмешательств у лиц в Арктическом регионе.

Литература / References

1. Hirooka Y. Sympathetic Activation in Hypertension: Importance of the Central Nervous System. *Am. J. Hypertens.* 2020;33(10):914–926. DOI: 10.1093/ajh/hpaa074.
2. Cribbet M.R., Smith T.W., Uchino B.N., Baucom B.R.W., Nealey-Moore J.B. Autonomic influences on heart rate during marital conflict: Associations with high frequency heart rate variability and cardiac pre-ejection period. *Biol. Psychol.* 2020;8(151):107847. DOI: 10.1016/j.biopsych.2020.107847.
3. Rong M., Zhang R.M., McNerney K.P., Riek A.E., Bernal-Mizrachi C. Immunity and hypertension. *Acta Physiol. (Oxf).* 2021;231(1):e13487. DOI: 10.1111/apha.13487.
4. Ветошкин А.С., Шуркевич Н.П., Симонян А.А., Гапон Л.И., Карава М.А. Факторы, ассоциированные с промежуточной вероятностью наличия сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброса по тестовой шкале H2FPEF у бессимптомных пациентов в условиях Арктической вахты. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика.* 2022;21(7):3167. (In Russ.). DOI: 10.15829/1728-8800-2022-3167.
5. Lemyre L., Tessier R. Measuring psychological stress. Concept, model, and measurement instrument in primary care research. *Can. Fam. Physician.* 2003;49:1159–1160, 1166–1168.
6. Гринберг Дж. Управление стрессом. СПб.: Питер; 2002:496. Grinberg Dzh. Stress management. St. Petersburg: Peter; 2002:496. (In Russ.).
7. Вейн А.М. Вегетативные расстройства. М.: Медицинское информационное агентство; 2003:752. Vejn A.M. Vegetative disorders. Moscow: Medical Information Agency; 2003:752 (In Russ.).
8. Grassi G., Ram V.S. Evidence for a critical role of the sympathetic nervous system in hypertension. *J. Am. Soc. Hypertens.* 2016;10(5):457–466. DOI: 10.1016/j.jash.2016.02.015.
9. Taylor J.L., Makarem N., Shimbo D., Aggarwal B. Gender differences in associations between stress and cardiovascular risk factors and outcomes. *Gend. Genome.* 2018;2(4):111–122. DOI: 10.1177/2470289718820845.
10. Méndez-Chacón E. Gender differences in perceived stress and its relationship to telomere length in Costa Rican adults. *Front. Psychol.* 2022;13:712660. DOI: 10.3389/fpsyg.2022.712660.
11. Hill L.B.K., Thayer J.F. The autonomic nervous system and hypertension: Ethnic differences and psychosocial factors. *Curr. Cardiol. Rep.* 2019;21(3):15. DOI: 10.1007/s11886-019-1100-5.
12. Thayer J.F., Yamamoto S.S., Brosschot J.F. The relationship of autonomic imbalance, heart rate variability and cardiovascular disease risk factors. *Int. J. Cardiol.* 2010;141(2):122–131. DOI: 10.1016/j.ijcard.2009.09.543.
13. Pothineni N.V., Shirazi L.F., Mehta J.M. Gender differences in autonomic control of the cardiovascular system. *Curr. Pharm. Des.* 2016;22(25):3829–3834. DOI: 10.2174/1381612822666160518125810.
14. Joyner M.J., Barnes J.N., Hart E.C., Wallin B.G., Charkoudian N. Neural control of the circulation: how sex and age differences interact in humans. *Review Compr. Physiol.* 2015;5(1):193–215. DOI: 10.1002/cphy.c140005.
15. Ketchisin K.D., Stinnett G.S., Seasholtz A.F. Corticotropin-releasing hormone-binding protein and stress: From invertebrates to humans. *Stress.* 2017;20(20):449–464. DOI: 10.1080/10253890.2017.1322575.
16. Rai A., Narisawa M., Li P. Adaptive immune disorders in hypertension and heart failure: focusing on T-cell subset activation and clinical implications. *J. Hypertens.* 2020;38(10):1878–1889. DOI: 10.1097/JHH.0000000000002456.
17. Melton E., Qiu H. Interleukin-1 β in multifactorial hypertension: Inflammation, vascular smooth muscle cell and extracellular matrix remodeling, and non-coding RNA regulation. *Int. J. Mol. Sci.* 2021;22(16):8639. DOI: 10.3390/ijms22168639.
18. Angelis F., Rebaldi G., Verdecchia P. The link between inflammation and hypertension: Unmasking mediators. *Am. J. Hypertens.* 2021;34(7):683–685. DOI: 10.1093/ajh/hpab034.
19. Fisher J.P., Paton J.F.R. The sympathetic nervous system and blood pressure in humans: implications for hypertension. *J. Hum. Hypertens.* 2012;26(8):463–475. DOI: 10.1038/jhh.2011.66.

Информация о вкладе авторов

Ветошкин А.С. – разработка концепции и дизайна исследования, набор материала, статистическая обработка данных, анализ и интерпретация данных, составление проекта и первичного варианта рукописи, проверка интеллектуального содержания, согласие быть ответственным за все аспекты работы.

Шуркевич Н.П. – разработка концепции, дизайна исследования, анализ и интерпретация данных, составление проекта и первичного варианта рукописи, доработка исходного материала рукописи, проверка интеллектуального содержания, согласие быть ответственным за все аспекты работы.

Симонян А.А. – набор материала, анализ и интерпретация данных, составление проекта и первичного варианта рукописи, согласие быть ответственным за все аспекты работы.

Гапон Л.И. – анализ и интерпретация данных, окончательное утверждение для публикации рукописи, согласие быть ответственным за все аспекты работы.

Карава М.А. – набор материала, внесение результатов обследования в базу данных, анализ и интерпретация данных, составление проекта и первичного варианта рукописи, согласие быть ответственным за все аспекты работы.

Семерикова А.М. – внесение результатов обследования в базу данных, анализ и интерпретация данных, составление проекта и первичного варианта рукописи, согласие быть ответственным за все аспекты работы.

Сведения об авторах

Ветошкин Александр Семенович, д-р мед. наук, старший научный сотрудник, отделение артериальной гипертонии и коронарной недостаточности научного отдела клинической кардиологии, Тюменский кардиологический научный центр, Томский НИМЦ, Тюмень, <https://orcid.org/0000-0002-9802-2632>.

E-mail: Vetalex@mail.ru.

Information on author contributions

Vetoshkin A.S. – development of the study concept and design, collection of materials, statistical data processing, data interpretation and analysis, drafting and writing a primary version of the manuscript, verification of intellectual content, agreement to be responsible for all aspects of the work.

Shurkovich N.P. – development of the study concept and design, analysis of data interpretation, drafting and writing a primary version of the manuscript, revision of the source material of the manuscript, verification of intellectual content, agreement to be responsible for all aspects of the work.

Simonyan A.A. – collection of material, data analysis and interpretation, drafting and writing a primary version of the manuscript, agreement to be responsible for all aspects of the work.

Gapon L.I. – data analysis and interpretation, final approval of the text for publication, agreement to be responsible for all aspects of the work.

Kareva M.A. – collection of material, entering survey results into a database, data analysis and interpretation, drafting and writing a primary version of the manuscript, agreement to be responsible for all aspects of the work.

Semerikova A.M. – entering survey results into a database, data analysis and interpretation, drafting and writing a primary version of the manuscript, agreement to be responsible for all aspects of the work.

Information about the authors

Alexander S. Vetoshkin, Dr. Sci. (Med.), Senior Research Scientist, Arterial Hypertension and Coronary Insufficiency Department, Scientific Division of Clinical Cardiology, Tyumen Cardiology Research Center, Tomsk NRMC, Tyumen, <https://orcid.org/0000-0002-9802-2632>.

E-mail: Vetalex@mail.ru.

Шуркевич Нина Петровна, д-р мед. наук, ведущий научный сотрудник, отделение артериальной гипертонии и коронарной недостаточности научного отдела клинической кардиологии, Тюменский кардиологический научный центр, Томский НИМЦ, Тюмень, <https://orcid.org/0000-0003-3038-6445>.

E-mail: Shurkevich@infarkta.net.

Симонян Ани Арсеновна, врач-кардиолог, отделение артериальной гипертонии и коронарной недостаточности научного отдела клинической кардиологии, Тюменский кардиологический научный центр, Томский НИМЦ, Тюмень, <https://orcid.org/0000-0003-4371-7522>.

E-mail: Anchoi@yandex.ru.

Гапон Людмила Ивановна, д-р мед. наук, профессор, заслуженный деятель науки Российской Федерации, руководитель научного отдела клинической кардиологии, Тюменский кардиологический научный центр, Томский НИМЦ, Тюмень, <https://orcid.org/0000-0002-3620-0659>.

E-mail: Gapon@infarkta.net.

Карева Мария Андреевна, врач-кардиолог, отделение артериальной гипертонии и коронарной недостаточности научного отдела клинической кардиологии, Тюменский кардиологический научный центр, Томский НИМЦ, Тюмень, <https://orcid.org/0000-0002-7200-8111>.

E-mail: KarevaMA@infarkta.net.

Семерикова Алена Михайловна, врач-ординатор, отделение артериальной гипертонии и коронарной недостаточности научного отдела клинической кардиологии, Тюменский кардиологический научный центр, Томский НИМЦ, Тюмень, <https://orcid.org/0000-0001-9377-4774>.

E-mail: SemerikovaAM@infarkta.net.

Шуркевич Нина Петровна, e-mail: Shurkevich@infarkta.net.

Nina P. Shurkevich, Dr. Sci. (Med.), Leading Research Scientist, Arterial Hypertension and Coronary Insufficiency Department, Scientific Division of Clinical Cardiology, Tyumen Cardiology Research Center, Tomsk NRMC, Tyumen, <https://orcid.org/0000-0003-3038-6445>.

E-mail: Shurkevich@infarkta.net.

Ani A. Simonyan, Cardiologist, Scientific Division of Clinical Cardiology, Tyumen Cardiology Research Center, Tomsk NRMC, Tyumen, <https://orcid.org/0000-0003-4371-7522>.

E-mail: Anchoi@yandex.ru.

Lyudmila I. Gapon, Dr. Sci. (Med.), PhD, Professor, Honored Scientist of the Russian Federation, Head of the Scientific Division of Clinical Cardiology, Tyumen Cardiology Research Center, Tomsk NRMC, Tyumen, <https://orcid.org/0000-0002-3620-0659>.

E-mail: Gapon@infarkta.net.

Maria A. Kareva, Cardiologist, Scientific Division of Clinical Cardiology, Tyumen Cardiology Research Center, Tomsk NRMC, Tyumen, <https://orcid.org/0000-0002-7200-8111>.

E-mail: KarevaMA@infarkta.net.

Alena M. Semerikova, Medical Resident, Arterial Hypertension and Coronary Insufficiency Department of the Scientific Division of Clinical Cardiology of the Tyumen Cardiology Research Center, Tomsk NRMC, Tyumen, <https://orcid.org/0000-0001-9377-4774>.

E-mail: SemerikovaAM@infarkta.net.

Nina P. Shurkevich, e-mail: Shurkevich@infarkta.net.

Received February 2, 2023

Поступила 02.02.2023

Алгоритм персонализации диетотерапии пациентов с фибрилляцией предсердий и ожирением на основе комплексной оценки фактического питания и метаболического статуса

Т.А. Романова¹, А.Р. Богданов^{1,2}, Ю.Н. Федулаев²

¹ Городская клиническая больница № 13 Департамента здравоохранения города Москвы (ГКБ № 13 ДЗМ), 115280, Российская Федерация, Москва, ул. Велозаводская, 1/1

² Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова Министерства здравоохранения Российской Федерации (РНИМУ имени Н.И. Пирогова Минздрава России), 117997, Российская Федерация, Москва, ул. Островитянова, 1

Аннотация

Цель: разработать алгоритм индивидуальной коррекции химического состава и энергетической ценности диетотерапии пациентов с ожирением и фибрилляцией предсердий (ФП) на основе оценки метаболического статуса.

Материал и методы. В исследование включены 100 пациентов с ожирением III степени и пароксизмальной формой ФП. У всех обследуемых была неклапанная ФП. Проведены оценка антропометрических параметров, фактического питания, биоимпедансный анализ состава тела, основного обмена (ОО).

Результаты. Выявлены изменения ОО по половой принадлежности: у женщин – снижение скорости окисления углеводов (СОУ) (на $27,69 \pm 12,2\%$, $p < 0,05$), повышение скорости окисления жиров (СОЖ) (на $48,58 \pm 14,6\%$, $p < 0,01$); у мужчин – снижение ОО (на $26,23 \pm 13,6\%$, $p < 0,05$), СОУ (на $57,18 \pm 18,1\%$, $p < 0,01$) и скорости окисления белка (СОБ) (на $28,06 \pm 12,9\%$, $p < 0,05$), повышение СОЖ (на $31,42 \pm 10,0\%$, $p < 0,05$). Установлен гиперфагический паттерн фактического питания: избыток суточной энергоемкости (на 16–44%), превышение суточной нормы потребления белков (на 34–54%), жиров (на 17% у женщин) и углеводов (на 57–72%, $p < 0,05$). Выявлена избыточная квота в рационе насыщенных жиров, холестерина, добавленного сахара. Обнаружен дефицит потребления витамина Д (на 8–16%, $p < 0,05$). Максимальная суточная потребность в энергии у 95% женщин находится в пределах 2250 ккал/сут, у мужчин – 2950 ккал/сут.

Заключение. Нарушения метаболического статуса служат факторами гемодинамической перегрузки, гуморальной и электрической дисфункции сердца. Диетотерапия является мощным компонентом лечения и профилактики ФП. Алгоритм индивидуальной коррекции химического состава и энергетической ценности диетотерапии целесообразно внедрять с учетом оптимального метаболического коридора потребностей, обогащения рациона – витамином Д, элиминации добавленного сахара, холестерина, натрия, фосфора, источников витамина К.

Ключевые слова:	диетотерапия, ожирение, метаболический статус, биоимпедансометрия, основной обмен, фибрилляция предсердий.
Конфликт интересов:	авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
Ресурсное обеспечение:	биоимпедансный анализ состава тела с использованием анализатора InBody 770 (InBody, Корея). Для установления фактической потребности пациента в пищевых веществах и энергии проводилось исследование основного обмена методом непрямой респираторной калориметрии с определением суточной экскреции азота с мочой с применением стационарного метаболографа «Quark RMR Cart» (COSMED, Италия).
Финансирование:	работа выполнена без воздействования грантов и финансовой поддержки от общественных, некоммерческих и коммерческих организаций.
Соответствие принципам этики:	исследование одобрено комитетом по этике ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России (протокол № 222 от 17.10.2022 г.). От всех пациентов было получено письменное информированное согласие на участие в исследовании.
Для цитирования:	Романова Т.А., Богданов А.Р., Федулаев Ю.Н. Алгоритм персонализации диетотерапии пациентов с фибрилляцией предсердий и ожирением на основе комплексной оценки фактического питания и метаболического статуса. <i>Сибирский журнал клинической и экспериментальной медицины</i> . 2024;39(1):94–105. https://doi.org/10.29001/2073-8552-2024-39-1-94-105 .

Романова Татьяна Александровна, e-mail: fedorchik88@gmail.com.

Algorithm for personalization of diet therapy in patients with atrial fibrillation and obesity based on metabolic status assessment

Tatyana A. Romanova¹, Alfred R. Bogdanov^{1,2}, Yuriy N. Fedulaev²

¹ City Clinical Hospital No. 13,
1/1, Velozavodskaya str., Moscow, 115280, Russian Federation

² Russian National Research Medical University named after N.I. Pirogov of the Ministry of Health of the Russian Federation (Pirogov Russian National Research Medical University),
1, Ostrovityanova str., Moscow, 117997, Russian Federation

Abstract

Aim: To develop an algorithm for personalizing the diet therapy of patients with obesity and atrial fibrillation (AF) based on the assessment of the metabolic status.

Material and Methods. The study included 100 patients with grade III obesity and paroxysmal AF. All subjects had non-valvular AF. Anthropometric parameters, actual nutrition, bioimpedance analysis of body composition, basal metabolic rate (BMR) were assessed.

Results. Changes in basal metabolism by gender were identified. In women – a decrease in the rate of carbohydrate oxidation (CHO) (by $27 \pm 12.2\%$, $p < 0.05$), an increase in fat oxidation (by $48.58 \pm 14.6\%$, $p < 0.01$). In men – a decrease in BMR (by $26.23 \pm 13.6\%$, $p < 0.05$), CHO (by $57.18 \pm 18.1\%$, $p < 0.01$) and protein (by $28.06 \pm 12.9\%$, $p < 0.05$), increased rate of fat oxidation (by $31.42 \pm 10.0\%$, $p < 0.05$). A hyperphagic pattern of actual nutrition has been established: excess daily energy intensity (by 16–44%), excess of daily intake of proteins (by 34–54%), fats (by 17% in women) and carbohydrates (by 57–72%, $p < 0.05$). An excessive amount of saturated fat, cholesterol, and added sugar was revealed in the diet. A deficiency in vitamin D intake was found (by 8–16%, $p < 0.05$). The maximum daily energy requirement for 95% of women is within 2250 kcal/day, for men – 2950 kcal/day.

Conclusion. Metabolic status disorders serve as factors of hemodynamic overload, humoral and electrical dysfunction of the heart. Diet therapy is a powerful component in the treatment and prevention of AF. It is advisable to carry out an algorithm for individual correction of the chemical composition and energy value of diet therapy taking into account the optimal metabolic corridor of needs, enriching the diet with vitamin D, eliminating added sugar, cholesterol, sodium, phosphorus, and sources of vitamin K.

Keywords:	diet therapy, obesity, metabolic status, bioimpedance, basal metabolic rate, atrial fibrillation.
Conflict of interest:	the authors do not declare a conflict of interest.
Resource support:	bioimpedance analysis of body composition using the InBody 770 analyzer (In Body, Korea). To establish the patient's actual need for nutrients and energy, a study of basal metabolism was carried out using the method of indirect respiratory calorimetry with determination of daily nitrogen excretion in urine using a stationary metabolograph "Quark RMR Cart" (COSMED, Italy).
Funding:	the work was carried out without the use of grants or financial support from public, non-profit and commercial organizations.
Adherence to ethical standards:	the study was approved by the ethics committee of the Russian National Research Medical University named after N.I. Pirogov of the Ministry of Health of Russia (protocol No. 222 of October 17, 2022). Written informed consent was received from all patients to participate in the study.
For citation:	Romanova T.A., Bogdanov A.R., Fedulaev Yu.N. Algorithm for personalization of diet therapy in patients with atrial fibrillation and obesity based on metabolic status assessment. <i>The Siberian Journal of Clinical and Experimental Medicine.</i> 2024;39(1):94–105. https://doi.org/10.29001/2073-8552-2024-39-1-94-105 .

Введение

Фибрилляция предсердий (ФП) – один из наиболее распространенных типов нарушений ритма сердца [1]. Ведущими факторами риска ФП считаются пожилой возраст, артериальная гипертензия (АГ) [2], сахарный диабет (СД) [3], сердечная недостаточность (СН), ишемическая

болезнь сердца (ИБС) [4], хроническая болезнь почек (ХБП) [5], ожирение [6] и синдром обструктивного апноэ сна (СОАС) [7]. Перечисленные факторы ремоделирования миокарда сердца и триггеров ФП имеют алиментарно-зависимую основу, характеризующую нерегулярное, неполноценное питание человека.

В последние годы существенное значение в этиопатогенезе ФП придается ожирению [8]. Установлена четкая зависимость типа «доза-реакция» между индексом массы тела (ИМТ) и ФП – при увеличении ИМТ на 1 кг/м² риск ФП возрастает на 3,0–4,7% [9]. По другим данным, значения окружности талии и общей жировой массы были ассоциированы с увеличением риска ФП на 13–16% в течение 10 лет наблюдения [10].

Согласно современным представлениям, профилактика развития избыточной массы тела и ожирения является мощным превентивным инструментом возникновения суправентрикулярных нарушений ритма, включая ФП. Редукция массы тела у лиц с ожирением и ФП может иметь потенциал самостоятельного терапевтического подхода для уменьшения частоты рецидивов пароксизмальной ФП, снижения медикаментозной нагрузки и оптимизации условий для проведения электрофизиологических процедур [11].

При этом в обсуждаемой научной области имеется ряд нерешенных вопросов. Так, диеты, широко используемые для редукции массы тела при ожирении, такие как низкоуглеводная, высокобелковая и кетогенная, не могут быть рекомендованы для лечения больных с ФП, ввиду их высокого триггерного потенциала для нарушений ритма сердца. Средиземноморская диета, являющаяся «золотым стандартом» диетотерапии больных с сердечно-сосудистыми заболеваниями, снижает риск развития суправентрикулярных нарушений ритма, включая ФП, однако ее эффективность в отношении редукции массы тела существенно ниже иных диетологических подходов.

Наибольший потенциал алиментарного фактора и диетотерапии ФП имеет подход, основанный на индивидуальных физиологических потребностях пациента в пищевых веществах и энергии, учитывающий принципы Средиземноморской системы питания, редукцию суточной калорийности преимущественно за счет квоты жиров с ограничением продуктов с триггерным потенциалом и обогащением кардиопротективными компонентами. Работа диетотерапии на основе алгоритмов индивидуальной коррекции химического состава и энергетической ценности больных с ФП требует изучения показателей метаболического статуса, что и явилось целью настоящего исследования.

Материал и методы

В исследовании приняли участие 100 пациентов с пароксизмальной формой ФП и ожирением III степени. Работа выполнена на базе кардиологического отделения для больных инфарктом миокарда ГБУЗ «Городская клиническая больница № 13 Департамента здравоохранения города Москвы», которая является клинической базой кафедры факультетской терапии педиатрического факультета ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России. От всех пациентов было получено письменное информированное согласие на участие в исследовании. Клиническое исследование в рамках выполнения диссертационной работы было одобрено комитетом по этике ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России (протокол № 222 от 17.10.2022 г.).

Критериями включения в исследование служили возраст старше 18 лет, наличие пароксизмальной формы ФП, ИМТ более 40 кг/м², отсутствие патологии щитовидной железы (подтвержденное анамнестическими данными, результатами гормонального профиля (ТТГ, Т3 св., Т4 св., АТ ТПО) и ультразвуковым исследованием щитовид-

ной железы, наличие подписанного информированного согласия на участие в исследовании.

Критериями исключения из исследования были анемия, лихорадка, обострение хронического заболевания, хроническая почечная недостаточность, острая и/или декомпенсированная хроническая сердечно-сосудистая патология.

Все пациенты с ФП получали оптимальную медикаментозную терапию, включающую бета-блокаторы, антиаритмики (по показаниям), ингибиторы АПФ или блокаторы рецепторов ангиотензина II, антикоагулянты.

Состав выборки по полу характеризовался наличием 53% ($n = 53$) мужчин и 47% ($n = 47$) женщин. Средний возраст обследованных больных составил $68,1 \pm 10,3$ лет. 69 обследованных больных (69%) были госпитализированы с первым выявленным пароксизмом ФП в жизни, у 31 пациента (31%) госпитализация на момент обследования была повторной.

В обеих группах при выполнении антропометрии определяли показатели массы тела, роста, обхват талии (ОТ) и обхват бедер (ОБ), расчет ИМТ и соотношения ОТ/ОБ. Всем пациентам проводилась оценка фактического питания за сутки методом частотно-количественного анализа, а также физической активности с использованием программы «Цифровая диетология» с последующим анализом химического состава и суточной энергетической ценности рациона. Также проводился биомпедансный анализ состава тела и общей жидкости с использованием анализатора InBody 770 (In Body, Корея). Для установления фактических потребностей пациентов в пищевых веществах и энергии выполнялось исследование основного обмена методом непрямой респираторной калориметрии с определением суточной экскреции азота с мочой с применением стационарного метаболографа «Quark RMR Cart» (COSMED, Италия). Обследуемым проводилась клинико-лабораторная диагностика, оценивались показатели кардиологического статуса.

Данные, полученные при исследовании основного обмена, позволяют рассчитать так называемый «оптимальный метаболический диапазон» потребностей в пищевых веществах и энергии, в котором нижней границей выступают показатели основного обмена, а верхняя граница определяется по формуле: ОО × КФА × КСА (с последующим пересчетом на белки, жиры и углеводы), где ОО – основной обмен, КФА – коэффициент физической активности, КСА – коэффициент спортивной активности.

Расчет верхней границы окисления макронутриентов выполнялся по формулам: СОУ = (ОО × 0,55)/4; СОЖ = (ОО × 0,30)/9; СОБ = (ОО × 0,15)/4; где ОО – основной обмен, СОБ – скорость окисления белка, СОЖ – скорость окисления жиров, СОУ – скорость окисления углеводов.

Статистическая обработка полученных данных проводилась с использованием пакета программы STATISTICA 12. Нормально распределенные показатели пациентов представлены средним значением (M) и его стандартной ошибкой (m), $M \pm m$. Категориальные показатели описывались абсолютными (n) и относительными (в %) частотами встречаемости. Для сравнения категориальных показателей в независимых группах пациентов использовался критерий χ^2 Пирсона. Нормально распределенные показатели в группах мужчин и женщин сравнивались с помощью критерия Стьюдента, для сравнения с нормой применялся одновыборочный критерий Стьюдента. Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез составлял 0,05.

Результаты и обсуждение

Анализ фактического питания человека служит для оценки сбалансированности потребления пищевых веществ и расходования энергии, а также антропометрических, метаболических и иных характеристик организма, сформировавшихся в результате этого баланса. Конечной задачей оценки служит оптимизация характера питания (индивидуальная или группы лиц) с целью улучшения анатомо-физиологических характеристик, соматического статуса пациента, клинической картины и прогноза заболевания. Рутинная методология оценки метаболического статуса включает в себя оценку фактического питания, состава тела, показателей основного обмена, лабораторные данные, а также клинико-инструментальные показатели, необходимые для объективизации конкретной нозологии. Результаты оценки метаболического статуса пациентов с ФП на фоне морбидного ожирения представлены ниже.

Результаты метаболометрии в зависимости от пола больных приведены в таблице 1. Было установлено, что женщины характеризовались нормальным уровнем ОО (в среднем 1653,30 ккал/сут) и СОБ (в среднем 62,17 г/сут), но при этом значимым дисбалансом окисления энергоемких субстратов: снижением СОУ – в среднем 165,58 г/сут (−27,69%) и повышением СОЖ – в среднем на 82,48 г/сут (+48,58%). Пациенты мужского пола характеризовались снижением уровня ОО (в среднем 2271,48 ккал/сут, −26,23%), за счет снижения СОУ (в среднем на 181,30 г/сут, −57,18%) и СОБ (в среднем на 83,07 г/сут, −28,06%), при этом СОЖ была также повышена (в среднем 134,89 г/сут, +31,42%).

Результаты оценки физической активности пациентов показали (табл. 2), что 71 пациент (71%) характеризовался «сидячим» образом жизни, из них у 69 отсутствовала

спортивная активность, а 2 занимались легким спортом. Малоактивный образ жизни вел 21 пациент (21%), из них 18 не занимались спортом, 3 занимались легким спортом; 7 пациентов (7%) вели активный образ жизни, из них 4 не занимались спортом, 2 – легким спортом и 1 – регулярным спортом; 1 пациент (1%) вел очень активный образ жизни и при этом не занимался спортом.

Распределение пациентов по значению максимальной суточной потребности в энергии (верхняя граница метаболического диапазона) представлены на рисунке 1. Из диаграмм видно, что максимальная суточная потребность 95% женщин находится в пределах 2250 ккал/сут, а мужчин – в пределах 2950 ккал/сут.

Таким образом, результаты метаболометрических исследований и оценки физической активности пациентов позволяют рассчитать параметры оптимального метаболического диапазона суточной потребности в пищевых веществах и энергии (табл. 3).

Следующим этапом анализа метаболического статуса пациентов является оценка их фактического питания, позволяющая получить информацию по отклонению рациона от оптимальных суточных потребностей в энергии и пищевых веществах.

Анализ фактического питания пациентов, проведенный методом частотно-количественного опроса, показал наличие выраженного «алиментарного паттерна» за счет избыточного потребления практически всех основных пищевых веществ и увеличении суточной энергоемкости рациона (табл. 4).

Анализ сбалансированности потребления и расхода энергии и макронутриентов показал, что женщины характеризуются более выраженным профицитом потребления энергии и макронутриентов по сравнению с мужчинами, что обусловлено преимущественно более низкими значениями энергозатрат.

Таблица 1. Показатели метаболометрии пациентов в сравнении с нормой

Table 1. Metabolometric parameters of patients compared with the norm

Показатели Parameters	Измеренные показатели метаболометрии Measured metabolomics indices		Норма* Norm*		% отклонения от нормы % deviation from the norm
	M	±m	M	±m	
Женщины Women					
ОО, ккал/сут Basal metabolic rate, kcal/day	1653,30	411,26	1665,30	743,21	−0,72%
СОУ, г/сут CHO, g/day	165,58	68,37	228,98	102,19	−27,69%
СОЖ, г/сут Rate of fat oxidation, g/day	82,48	31,22	55,51	24,77	+48,58%
СОБ, г/сут Protein oxidation rate, g/day	62,17	16,05	62,45	27,87	−0,44%
Мужчины Men					
ОО, ккал/сут Basal metabolic rate, kcal/day	2271,48	411,26	3079,24	743,21	−26,23%
СОУ, г/сут CHO, g/day	181,30	68,37	423,40	102,19	−57,18%
СОЖ, г/сут Rate of fat oxidation, g/day	134,89	31,22	102,64	24,77	+31,42%
СОБ, г/сут Protein oxidation rate, g/day	83,07	16,05	115,47	27,87	−28,06%

Примечание: * – норма рассчитана по формуле Харрисона – Бенедикта, ОО – основной обмен, СОУ – скорость окисления углеводов, СОЖ – скорость окисления жиров, СОБ – скорость окисления белка.

Note: * – the norm is calculated using the Harrison – Benedict formula, BMR – basal metabolic rate, CHO – rate of carbohydrate oxidation.

Таблица 2. Физическая активность пациентов с ожирением и фибрилляцией предсердий

Table 2. Physical activity of patients with obesity and AF

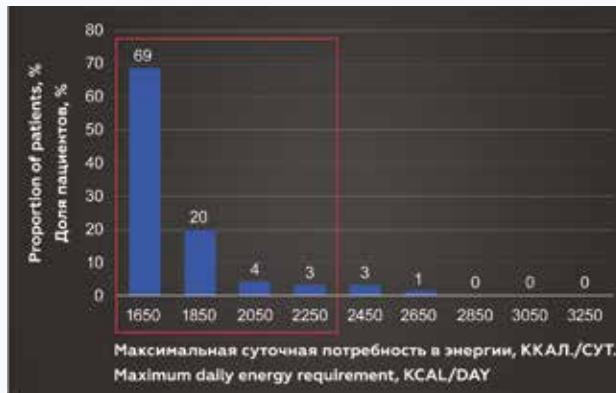
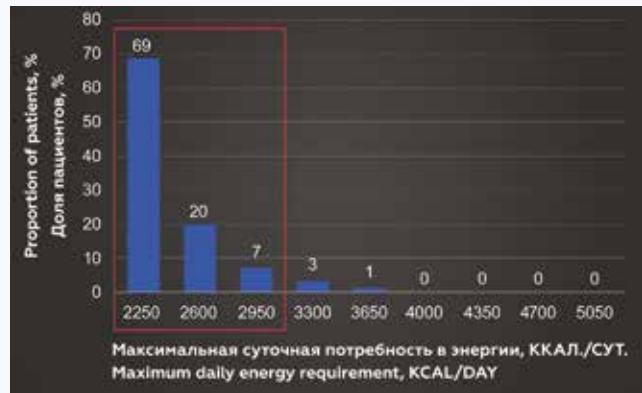
Спортивная активность Sports activity	I	Образ жизни Lifestyle				Очень активный (КФА = 1,42) Very active (PAC = 1,42) Работники тяжелого физического труда Heavy physical labor workers
		Сидячий (КФА = 1) Sedentary (PAC = 1)	Физическая активность ограничена (в том числе по состоянию здоровья) Physical activity is limited (including for health reasons)	Малоактивный (КФА = 1,13) Inactive (PAC = 1,13)	Активный (КФА = 1,26) Active (PAC = 1,26)	
Всего (%) Total (%)	71	21	7	1		
Отсутствует (КСА = 1) Absent (CSA = 1) Не занимаюсь спортом или занимаюсь редко I don't play sports or rarely do sports	92	69	18	4	1	
Легкий спорт (КСА = 1,13) Light sports (CSA = 1.13) Тренажерный зал или плавание 1–2 раза в неделю или 2–3 легкие пробежки в неделю Gym or swimming 1–2 times a week or 2–3 light runs per week	7	2	3	2	0	
Регулярный спорт (КСА = 1,26) Regular sport (CSA = 1.26) Тренажерный зал или плавание 2–3 раза в неделю или ежедневные пробежки не менее 30 мин Gym or swimming 2–3 times a week or daily jogging for at least 30 minutes	1	0	0	1	0	
Активный спорт (КСА = 1,42) Active sport (CSA = 1.42) Ежедневные тренировки с серьезной нагрузкой или быстрый бег не менее 1 ч в день Daily vigorous exercise or fast running for at least 1 hour per day	0	0	0	0	0	

Примечание: КСА – коэффициент спортивной активности, КФА – коэффициент физической активности.

Note: AF – atrial fibrillation, CSA – coefficient of sports activity, PAC – physical activity coefficient.

Таблица 3. Оптимальные расчетные суточные потребности пациентов в пищевых веществах и энергии
Table 3. Optimal calculated daily needs of patients for nutrients and energy

Показатели Parameters	Нижняя граница Bottom line	Верхняя граница Upper limit
Женщины Women		
Суточная потребность в энергии, ккал/сут Daily energy requirement, kcal/day	1646	2250
Скорость окисления белка, г/сут Protein oxidation rate, g/day	62	85
Скорость окисления жиров, г/сут Rate of fat oxidation, g/day	82	112
Скорость окисления углеводов, г/сут Carbohydrate oxidation rate, g/day	165	226
Мужчины Men		
Суточная потребность в энергии, ккал/сут Daily energy requirement, kcal/day	2271	2950
Скорость окисления белка, г/сут Protein oxidation rate, g/day	83	108
Скорость окисления жиров, г/сут Rate of fat oxidation, g/day	135	175
Скорость окисления углеводов, г/сут Carbohydrate oxidation rate, g/day	181	235

А. Женщины
A. WomenБ. Мужчины
B. MenРис. 1. Распределение пациентов по значению максимальной суточной потребности в энергии
Fig. 1. Distribution of patients by maximum daily energy requirementТаблица 4. Показатели фактического питания в домашних условиях пациентов с фибрилляцией предсердий и ожирением III степени, $M \pm m$
Table 4. Indicators of actual nutrition at home in patients with atrial fibrillation and stage III obesity, $M \pm m$

Показатели Parameters	Женщины Women		Физиологическая норма (жен.) Physiological norm (woman)		Мужчины Men		Физиологическая норма (муж.) Physiological norm (men)	
	<i>M</i>	<i>m</i>	мин min	макс. max	<i>M</i>	<i>m</i>	мин min	макс. max
Энергия, ккал Energy, kcal	2731,1	554,6	1547,4*	1891,3*	3013,6	568,9	2126,1*	2598,5*
Белки, г Proteins, g	109,6	32,5	58,1*	71,1*	127,2	40,3	77,7*	95,0*
Жиры, г Fats, g	110,3	16,1	77,1*	94,3*	112,8	20,0	126,2*	154,3*
Нас. жир, г Saturated fat, g	74,2	68,4	19,3	23,6	74,2	68,4	19,3	23,6
МНЖК, г MUFA, g	29,5	7,6	19,3	23,6	26,7	7,3	19,3	23,6
ПНЖК, г PUFA, g из них: of them:	20,1	10,2	19,3	23,6	21,7	10,7	19,3	23,6
Омега-3, г Omega-3, g	2,5	2,3	0,8	1,6	3,2	2,7	0,8	1,6
Омега-6, г Omega-6, g	16,6	9,9	8	10	21,2	19,8	8	10
Углеводы, г Carbohydrates, g	324,9	110,9	154,9*	189,4*	324,9	110,9	169,6*	207,4*
Сахара, г Sugar, g	100,6	35,8	21,7	26,5	104,0	39,3	21,7	26,5
Пищ. волокна, г Dietary fiber, g	20,2	9,6	17,4	21,2	24,5	13,6	17,4	21,2
Крахмал, г Starch, g	204,1	110,6	330	450	231,0	92,9	330	450
Холестерин, мг Cholesterol, mg	476,8	126,2	200	300	480,3	80,1	200	300
Натрий, Na, мг	6611,1	2433,8	1300	3900	6799,6	2008,8	1300	3900
Калий, K, мг	3775,0	725,6	1000	4000	4796,7	641,6	1000	4000
Кальций, Ca, мг	997,9	482,8	500	2500	1726,2	1438,2	500	2500
Магний, Mg, мг	403,7	176,2	200	750	540,0	288,1	200	750
Фосфор, P, мг	1677,7	117,3	550	1200	2100,0	191,4	550	1200
Железо, Fe, мг	20,2	11,4	6,7	60	24,6	12,2	6,7	60
Йод, I, мкг	127,6	79,2	130	600	214,0	278,9	130	600
Селен, Se, мкг	113,2	87,0	30	300	118,7	71,1	30	300
Цинк, Zn, мг	12,3	10,3	9,5	25	12,6	8,1	9,5	25

Окончание табл. 4
End of table 4

Показатели Parameters	Женщины Women		Физиологическая норма (жен.) Physiological norm (woman)		Мужчины Men		Физиологическая норма (муж.) Physiological norm (men)	
	<i>M</i>	<i>m</i>	мин min	макс. max	<i>M</i>	<i>m</i>	мин min	макс. max
A, ретинол, мкг	1222,7	963,9	600	3000	1333,7	1010,0	600	3000
B1, тиамин, мг	1,6	1,1	1,1	25	2,1	1,2	1,1	25
B2, рибофлавин, мг	2,1	1,0	1,1	50	2,7	1,5	1,1	50
B12, кобаламин, мкг	6,5	8,2	3	12	6,0	6,5	3	12
B9, фолаты, мкг	289,5	152,5	150	1000	326,4	169,3	150	1000
B6, пиридоксин, мг	1,9	1,5	1,1	25	2,4	2,1	1,1	25
C, мг	166,1	232,7	45	2000	198,6	152,4	45	2000
D, мкг	2,3	3,5	10	50	6,0	23,6	10	50
E, α -токоферол, мг	12,9	6,1	7	300	14,9	13,6	7	300
PP, ниацин, мг	23,3	19,6	11	60	24,4	10,9	11	60

Примечание: * норма рассчитана, исходя из измеренных значений основного обмена, умноженных на коэффициент физической активности. Жирным шрифтом выделены значения, статистически значимо различающиеся в группах мужчин и женщин, при уровне значимости p -value < 0,05.

Note: * the norm is calculated based on the measured values of the basal metabolic rate multiplied by the physical activity coefficient. Values that are statistically significantly different in the groups of men and women are highlighted in bold, at a significance level of p -value < 0.05.

Так, профицит по энергетической ценности питания у женщин составил в среднем $1011,6 \pm 138$ ккал/сут, у мужчин – в среднем $651,3 \pm 104$ ккал/сут. При этом повышенная калорийность у женщин была обусловлена избыточным потреблением макронутриентов: углеводов – в среднем на 152,7 г/сут, жиров – в среднем на 24,5 г/сут, белков – в среднем на 45,0 г/сут. В мужской выборке повышенная калорийность была обусловлена избыточным потреблением углеводов (в среднем на 183,9 г/сут) и белка (в среднем на 40,8 г/сут), при относительном снижении потребления жиров (в среднем на 27,5 г/сут), что обусловлено прежде всего большей скоростью окисления жиров.

Представленные результаты позволяют заключить, что при разработке диетотерапии пациентов с морбидным ожирением и ФП необходимо учитывать пол больного – у женщин необходимо проводить снижение калорийности за счет всех макронутриентов, у мужчин – только за счет белков и углеводов.

Важным компонентом питания для пациентов с нарушениями ритма сердца традиционно считаются полиненасыщенные жирные кислоты (ПНЖК). Это основано, в частности, на предположениях, что ПНЖК семейства ω -3 могут снижать риск ФП за счет их антиаритмического действия [12] через предотвращение структурного повреждения сердца, которое является предшественником мерцательной аритмии [13]. Результаты нашего исследования показали, что пациенты с ожирением характеризуются избыточным потреблением ПНЖК: семейства омега-3 – в среднем на $44,4 \pm 23,2\%$ ($2,88 \pm 2,50$ г/сут), ПНЖК семейства омега-6 – в среднем на $47,9 \pm 20,1\%$ ($19,12 \pm 16,02$ г/сут).

Эти результаты согласуются с представлениями о нелинейном влиянии дозы потребления ПНЖК на частоту развития ФП, а именно о наличии *U*-образной кривой зависимости потребления ПНЖК- ω -3 и частоты ФП – при слишком малом или избыточном потреблении ПНЖК- ω -3 демонстрируется отрицательная корреляция с частотой ФП [14]. Таким образом, обогащение рациона питания ПНЖК- ω -3 у больных с ФП на фоне ожирения не имеет клинического основания.

В качестве важных самостоятельных целей для коррекции питания у данной когорты пациентов можно выделить избыточное потребление насыщенных жиров, которое превышало норму в среднем на $68,2 \pm 12,2\%$, холестерина – в среднем на $59,3 \pm 13,0\%$, добавленного сахара – в среднем на $74,1 \pm 22,0\%$, натрия – в среднем на $41,9 \pm 14,3\%$.

Выявлен статистически значимый алиментарный дефицит витамина D – в среднем на $57,1 \pm 12,1\%$, что может иметь клиническое значение. Так, метаанализ 13 исследований с 6 519 случаями ФП среди 74 885 участников показал, что дефицит витамина D в сыворотке крови связан с повышенным риском ФП в общей популяции, а также послеоперационной ФП у пациентов после коронарного шунтирования [15].

Следует отметить, что, вопреки имеющимся представлениям, не удалось выявить недостаток потребления таких минеральных веществ, как калий, магний и фосфор. Кроме того, не был установлен недостаток потребления пищевых волокон, которые считаются одним из важнейших алиментарных факторов в профилактике сердечно-сосудистых заболеваний.

Результаты антропометрических показателей, состава тела и общей воды пациентов, представленные в таблице 5, с одной стороны являются отражением критериев включения в исследование (ожирение III степени), с другой стороны, – показанным выше дисбалансом потребления и расходования пищевых веществ и энергии.

Таблица 5. Показатели состава тела пациентов в сравнении с нормой
Table 5. Indicators of the body composition of patients in comparison with the norm

Показатели Indicators	<i>M</i> \pm <i>m</i>	% отклонения % deviation from the norm	Расчетная норма* Calculated rate* <i>M</i> \pm <i>m</i>
Рост, см Height, cm мужчины men женщины women	$179,89 \pm 7,65$	–	–
	$161,30 \pm 5,23$	–	–

Окончание табл. 5
End of table 5

Показатели Indicators	$M \pm m$	% отклонения от нормы % deviation from the norm	Расчетная норма* Calculated rate* $M \pm m$
Масса тела, кг Body weight, kg мужчины men женщины women	141,19 ± 16,31 112,65 ± 10,16	89,37% 88,05%	74,56 ± 6,41 59,90 ± 3,92
ОТ/ОБ waist/hip size мужчины men женщины women	1,09 ± 0,09 1,10 ± 0,14	8,96% 22,42%	1,00 ± 0 0,90 ± 0
ИМТ, кг/м ² BMI, kg/m ² мужчины men женщины women	43,56 ± 3,50 43,25 ± 2,69	74,26% 72,99%	25,00 ± 0 25,00 ± 0
МСМ, кг Skeletal muscle mass, kg мужчины men женщины women	41,49 ± 5,60 28,83 ± 2,77	23,65% 37,49%	33,55 ± 2,88 20,97 ± 1,37
ЖМ, кг Fat mass, kg мужчины men женщины women	62,97 ± 13,57 59,29 ± 7,78	в 4,6 раза в 3,3 раза	11,18 ± 0,96 13,78 ± 0,90
ПВЖ, см ² Visceral fat area, cm ² мужчины men женщины women	272,98 ± 21,93 269,04 ± 27,09	в 1,7 раза в 1,7 раза	100,00 ± 0 100,00 ± 0
Общая вода, л Total water, l мужчины men женщины women	55,16 ± 6,79 39,53 ± 4,16	47,95% 31,96%	37,28 ± 3,20 29,95 ± 1,96
Тощая масса, кг Lean mass, kg мужчины men женщины women	76,82 ± 5,66 54,33 ± 5,48	21,22% 17,80%	63,37 ± 5,45 46,13 ± 3,02

Примечание: ОТ – объем талии, ОБ – объем бедер, ИМТ – индекс массы тела, МСМ – мышечно-скелетная масса, ЖМ – жировая масса, ПВЖ – площадь висцерального жира.

Note: BMI – body mass index.

Анализ показателей состава тела пациентов проводился дифференцированно для женщин и мужчин с учетом антропометрических норм. Выборка мужчин имела существенно большую массу тела по сравнению с женщинами, что объясняется тем фактом, что критерием включения в исследование являлся ИМТ > 40 кг/м², а рост мужчин был в среднем выше женщин.

Мужчины в среднем характеризовались более выраженным превышением содержания жировой массы тела (в 4,6 и 3,3 раза соответственно) и жидкости (на 47,95 и 31,96% соответственно) и менее выраженным по сравнению с женщинами превышением мышечной массы

(на 23,65 и 37,49% соответственно) при сопоставимом превышении тощей массы тела (на 21,22 и 17,80% соответственно) и площади висцерального жира (в 1,7 раза в обеих группах).

Представленные данные свидетельствуют о том, что наличие морбидного ожирения с ИМТ > 40 кг/м² у мужчин характеризуется значимой нагрузкой на сердечно-сосудистую систему в виде большего количества жировой массы и объема жидкости.

На основании полученных данных можно сформулировать ряд важных нарушений метаболического статуса у больных ожирением и ФП. Во-первых, это значимые нарушения показателей ОО, имеющие различия по полу. У женщин, несмотря на нормальный уровень энерготрат ОО и СОБ, выявлен выраженный дисбаланс соотношения «СОУ/СОЖ» – СОУ снижена в среднем на 27 ± 12,2%, $p < 0,05$, СОЖ в среднем повышена на 49 ± 14,6%, $p < 0,01$. Эти данные свидетельствуют о высокой значимости в развитии ожирения у женщин количества потребляемых углеводов. Пациенты мужского пола характеризуются достоверным снижением среднего уровня ОО (на 26 ± 13,6%, $p < 0,05$), но за счет снижения средней СОУ (на 57 ± 18,1%, $p < 0,01$) и средней СОБ (на 28 ± 12,9%, $p < 0,05$), при этом средняя СОЖ повышена на 32 ± 10,0%, $p < 0,05$.

Во-вторых, по данным фактического питания установлен выраженный «алиментарный паттерн», а именно: избыточная суточная калорийность рациона в среднем на 16–44% выше нормы, за счет избыточного потребления макронутриентов: белка – в среднем на 34–54%, жиров – в среднем на 17% (у женщин), углеводов – в среднем на 57–72% ($p < 0,05$); избыточное потребление насыщенных жиров (в среднем на 44–136%), холестерина на 60% ($p < 0,05$), добавленного сахара – в среднем в 2,7–2,9 раза выше нормы ($p < 0,05$), отдельных минеральных веществ – натрия (на 70–74%), фосфора (в среднем на 40–75%) и калия (на 20% у мужчин) ($p < 0,05$). Кроме того, зарегистрирован статистически значимый алиментарный дефицит витамина D в среднем на 8–16% ($p < 0,05$).

Выявленный дисбаланс в потреблении пищевых веществ и расходовании энергии отражается в накоплении жировой массы тела и жидкости (показатели, наиболее выраженные у мужчин), являющийся мощным фактором гемодинамической перегрузки миокарда и нарушения гуморальной регуляции и электрической функции сердца. Индивидуальная оптимизация установленных метаболических и анатомо-физиологических отклонений может являться мощным компонентом профилактики и лечения ФП. Диетотерапию целесообразно проводить с учетом рассчитанного оптимального для пациентов метаболического диапазона (см. выше). Следует учитывать, что рацион питания целесообразно обогащать витамином D, исключить потребление добавленного сахара, холестерина, натрия и фосфора. Дополнительное обогащение рациона калием, магнием и пищевыми волокнами нецелесообразно.

Важным аспектом индивидуальной алиментации является факт назначения пациентам препаратов из группы антагонистов витамина K (варфарин), что требует обязательной элиминации пищевых источников витамина K (зеленые листовые овощи, капуста, крапива, рожь, овес, плоды шиповника, печень, яйца и некоторые другие). Алгоритм индивидуальной коррекции химического состава и энергетической ценности диетотерапии больных ожирением III степени и ФП представлен на рисунке 2.

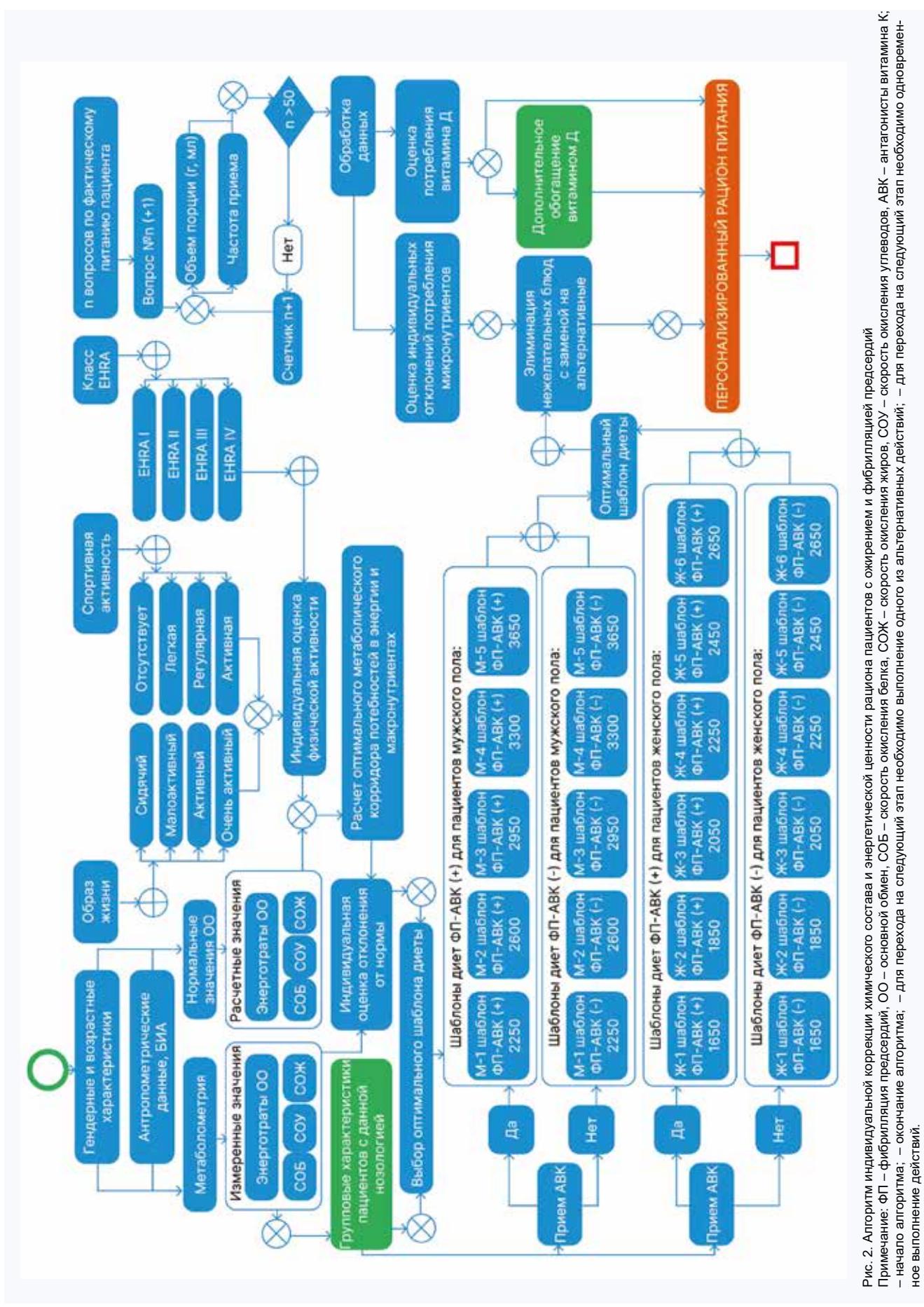


Рис. 2. Алгоритм индивидуальной коррекции химического состава и энергетической ценности рациона пациента с ожирением и фиброплексией предсердий. Примечание: Ф – фиброплексия предсердий, ОО – основной обмен, СОУ – скорость окисления углеводов, АВК – антагонист витамина К; – начало алгоритма; – окончание алгоритма; – для перехода на следующий этап необходимости выполнение одного из альтернативных действий; – для перехода на следующий этап необходимости выполнение одного из альтернативных действий.

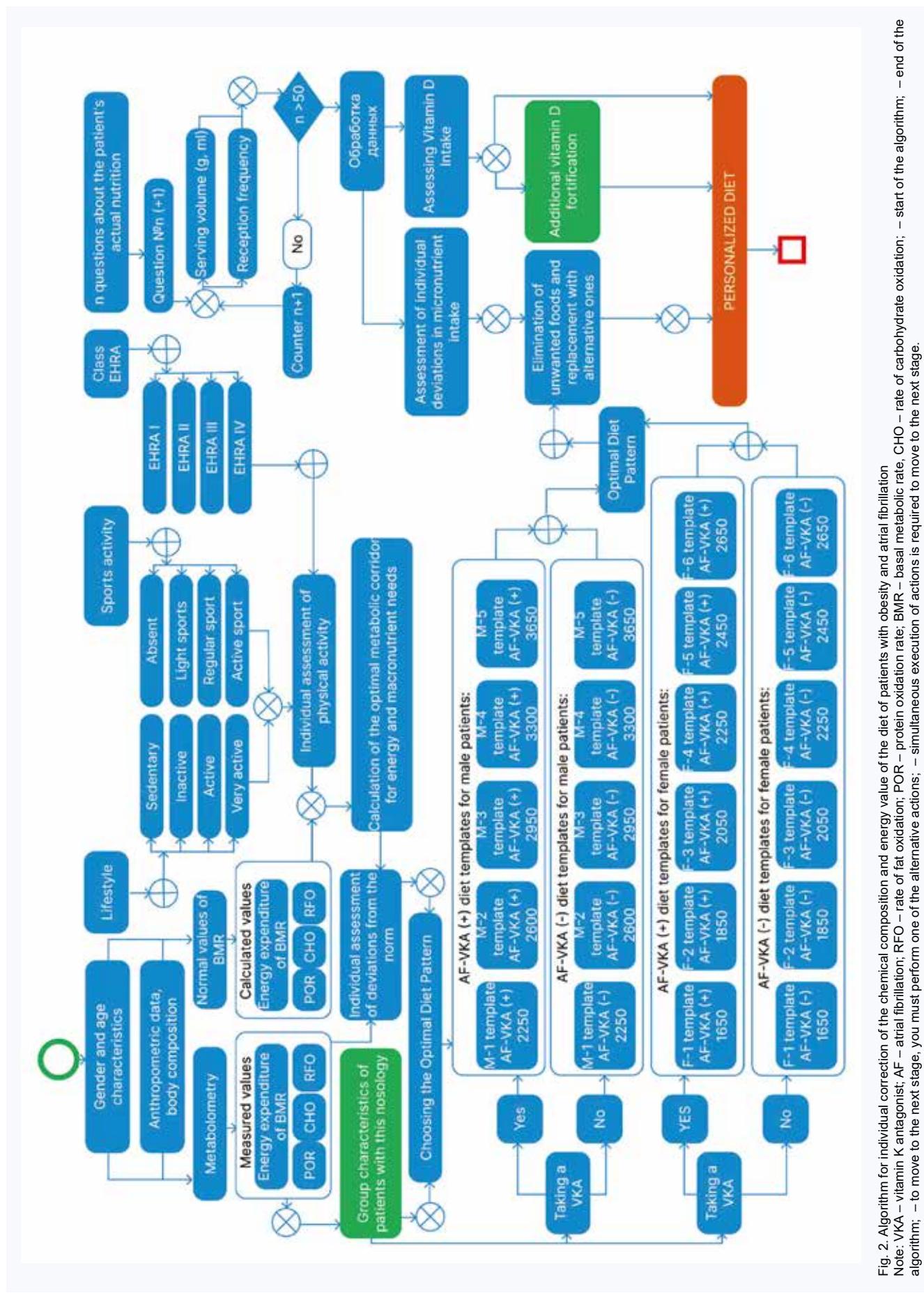


Fig. 2. Algorithm for individual correction of the chemical composition and energy value of the diet of patients with obesity and atrial fibrillation
Note: VKA – vitamin K antagonist; AF – atrial fibrillation; RFO – rate of fat oxidation; POR – protein oxidation rate; BMR – basal metabolic rate; CHO – rate of carbohydrate oxidation; – start of the algorithm; – end of the algorithm; – to move to the next stage, you must perform one of the alternative actions; – simultaneous execution of actions is required to move to the next stage.

Ограничения

Главным ограничением данного исследования является малая выборка пациентов с пароксизмальной формой ФП и ожирением III степени, что было обусловлено низкой приверженностью пациентов к диетотерапии.

Заключение

У пациентов с ФП и морбидным ожирением имеют место значимые нарушения показателей основного обмена, имеющие половые различия; выраженный «алиментарный паттерн» рациона. Выраженный дисбаланс потребления и расходования энергии и пищевых веществ от-

ражается в накоплении жировой массы тела и жидкости, являющейся существенным фактором гемодинамической перегрузки миокарда и нарушения гуморальной регуляции и электрической функции сердца. Диетологическая оптимизация выявленных метаболических и анатомических отклонений может являться мощным компонентом лечения и вторичной профилактики ФП. Диетотерапию целесообразно проводить индивидуально с учетом оптимального метаболического диапазона и потребности в пищевых веществах, обогащения рациона витамином D, а также исключения добавленного сахара, холестерина, натрия (соли), фосфора, источников витамина K.

Литература / References

1. Virani S.S., Alonso A., Aparicio H.J., Benjamin E.J., Bittencourt M.S., Callaway C.W. et al. American Heart Association Council on Epidemiology and Prevention Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. Heart disease and stroke statistics-2021 Update: A report from the American Heart Association. *Circulation*. 2021;143(8):e254–e743. DOI: 10.1161/CIR.00000000000000950
2. Lip G.Y.H., Coca A., Kahan T., Borhani G., Manolis A.S., Olsen M.H. et al. Hypertension and cardiac arrhythmias: a consensus document from the European Heart Rhythm Association (EHRA) and ESC Council on Hypertension, endorsed by the Heart Rhythm Society (HRS), Asia-Pacific Heart Rhythm Society (APHRS) and Sociedad Latinoamericana de Estimulación Cardíaca y Electrofisiología (SOLEACE). *Europace*. 2017;19(6):891–911. DOI: 10.1093/europace/eux091.
3. Aune D., Feng T., Schlesinger S., Janszky I., Norat T., Riboli E. Diabetes mellitus, blood glucose and the risk of atrial fibrillation: A systematic review and meta-analysis of cohort studies. *J. Diabetes Complications*. 2018;32(5):501–511. DOI: 10.1016/j.jdiacomp.2018.02.004.
4. Hobbel A.H., Siland J.E., Geelhoed B., Van Der Harst P., Hillege H.L., Van Gelder I.C. et al. Clinical, biomarker, and genetic predictors of specific types of atrial fibrillation in a community-based cohort: data of the PREVEND study. *Europace*. 2017;19(2):226–232. DOI: 10.1093/europace/euw016.
5. Borhani G., Savelieva I., Dan G.A., Deharo J.C., Ferro C., Israel C.W. et al. Chronic kidney disease in patients with cardiac rhythm disturbances or implantable electrical devices: clinical significance and implications for decision making—a position paper of the European Heart Rhythm Association endorsed by the Heart Rhythm Society and the Asia Pacific Heart Rhythm Society. *Europace*. 2015;17(8):1169–1196. DOI: 10.1093/europace/euv202.
6. Голухова Е.З., Громова О.И., Булаева Н.И., Аракелян М.Г. Лифанова Л.С., Шляппо М.А. и др. Эпикардиальный жир и фибрилляция предсердий: роль профиброгенных медиаторов. *Kardiologija*. 2018;58(7):59–65. Golukhova E.Z., Gromova O.I., Bulaeva N.I., Arakelyan M.G., Lifanova L.S., Shlyappo M.A. et al. Epicardial Fat and Atrial Fibrillation: the Role of Profibrinogenic Mediators. *Kardiologija*. 2018;58(7):59–65. (In Russ.). DOI: 10.18087/cardio.2018.7.10145.
7. Харац В.Е. Проблема ассоциации обструктивного апноэ сна и фибрилляции предсердий в условиях кардиологической практики. *Сибирский журнал клинической и экспериментальной медицины*. 2022;37(3):41–48.
8. Kharats V.E. The problem of association between obstructive sleep apnea and atrial fibrillation in cardiology practice. *The Siberian Journal of Clinical and Experimental Medicine*. 2022;37(3):41–48. (In Russ.). DOI: 10.29001/2073-8552-2022-37-3-41-48.
9. Murphy N.F., MacIntyre K., Stewart S., Hart C.L., Hole D., McMurray J.J. Long-term cardiovascular consequences of obesity: 20-year follow-up of more than 15 000 middle-aged men and women (the Renfrew-Paisley study). *Eur. Heart J.* 2006;27(1):96–106. DOI: 10.1093/eurheartj/ehi506.
10. Tedrow U.B., Conen D., Ridker P.M., Cook N.R., Koplan B.A., Manson J.E. et al. The long- and short-term impact of elevated body mass index on the risk of new atrial fibrillation the WHS (women's health study). *J. Am. Coll. Cardiol.* 2010;55(21):2319–2327. DOI: 10.1016/j.jacc.2010.02.029.
11. Аронис К.Н., Уильямс Н., Филлипс С.Л., Бенджамин Е.Д., Маркус Г.М., Ньюман А.Б. и др. Ассоциации ожирения и распределения тела с новым аритмическим приступом у пациентов с предсердной фибрилляцией. *Am. Heart J.* 2015;170(3):498–505.e2. DOI: 10.1016/j.ahj.2015.06.007.
12. Богданов А.Р., Романова Т.А. Ожирение как фактор риска развития фибрилляции предсердий. *Креативная кардиология*. 2022;16(3):278–288. Bogdanov A.R., Romanova T.A. Obesity as a risk factor for atrial fibrillation. *Creative Cardiology*. 2022;16(3):278–288. (In Russ.). DOI: 10.24022/1997-3187-2022-16-3-278-2.
13. Gronroos N.N., Alonso A. Diet and risk of atrial fibrillation: epidemiologic and clinical evidence. *Circ. J.* 2010;74(10):2029–2038. DOI: 10.1253/circj.cj-10-0820.
14. Boos C.J., Anderson R.A., Lip G.Y. Is atrial fibrillation an inflammatory disorder? *Eur. Heart J.* 2006;27(2):136–149. DOI: 10.1093/eurheartj/ehi645.
15. Rix T.A., Joensen A.M., Riahi S., Lundbye-Christensen S., Tjønneland A., Schmidt E.B. et al. A U-shaped association between consumption of marine n-3 fatty acids and development of atrial fibrillation/atrial flutter – A Danish cohort study. *Europace*. 2014;16(11):1554–1561. DOI: 10.1093/europace/euu019.
16. Liu X., Wang W., Tan Z., Zhu X., Liu M., Wan R. et al. The relationship between vitamin D and risk of atrial fibrillation: a dose-response analysis of observational studies. *Nutr. J.* 2019;18(1):73. DOI: 10.1186/s12937-019-0485-8.

Информация о вкладе авторов

Богданов А.Р. – концепция исследования, разработка протокола, утверждение рукописи для публикации, проверка критически важного содержания, написание статьи.

Романова Т.А. – обзор публикаций по теме статьи, концепция исследования, разработка протокола, сбор данных, анализ и интерпретация результатов исследования, написание текста рукописи.

Федулаев Ю.Н. – концепция исследования, разработка протокола, утверждение окончательного варианта статьи.

Information on author contributions

Bogdanov A.R. – study concept, protocol development, manuscript approval for publication, critical content review, article writing.

Romanova T.A. – review of publications on the topic of the article, study concept, protocol development, data collection, analysis and interpretation of study results, writing the manuscript.

Fedulaev Yu.N. – study concept, protocol development, approval of the final version of the article.

Сведения об авторах

Романова Татьяна Александровна, врач-кардиолог, ГКБ № 13 ДЗМ, Москва. <https://orcid.org/0000-0003-2564-6695>.
E-mail: fedorchik88@gmail.com.

Богданов Альфред Равилевич, д-р мед. наук, профессор кафедры факультетской терапии, РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России; заведующий отделением кардиологии для больных с острым инфарктом миокарда, ГКБ № 13 ДЗМ, Москва. <https://orcid.org/0000-0001-8515-7485>.
E-mail: bogdanov.ar@mail.ru.

Федулаев Юрий Николаевич, д-р мед. наук, профессор, заведующий кафедрой факультетской терапии, РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, Москва. <https://orcid.org/0000-0003-4040-2971>.
E-mail: kuwert@yandex.ru.

Романова Татьяна Александровна, [e-mail: fedorchik88@gmail.com](mailto:fedorchik88@gmail.com).

Поступила 17.12.2023

Information about the authors

Tatyana A. Romanova, Cardiologist, City Clinical Hospital No. 13, Moscow. <https://orcid.org/0000-0003-2564-6695>.
E-mail: fedorchik88@gmail.com.

Alfred R. Bogdanov, Dr. Sci. (Med.), Professor, Department of Faculty Therapy, Pirogov Russian National Research Medical University; Head of the Cardiology Department for Patients with Acute Myocardial Infarction, City Clinical Hospital No. 13, Moscow. <https://orcid.org/0000-0001-8515-7485>.
E-mail: bogdanov.ar@mail.ru.

Yuriy N. Fedulaev, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Faculty Therapy, Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow. <https://orcid.org/0000-0003-4040-2971>.
E-mail: kuwert@yandex.ru.

Tatyana A. Romanova, [e-mail: fedorchik88@gmail.com](mailto:fedorchik88@gmail.com).

Received December 17, 2023

Оценка эффективности и безопасности использования блокады нервов нейрофасциального пространства мышц, выпрямляющих позвоночник, при операциях коронарного шунтирования: рандомизированное исследование

К.В. Паромов¹, Д.А. Свирский², М.Ю. Киров^{1,2}

¹ Первая городская клиническая больница (ГКБ) имени Е.Е. Волосевич, 163000, Российская Федерация, Архангельск, ул. Суворова, 1

² Северный государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации (СГМУ Минздрава России), 163000, Российская Федерация, Архангельск, пр. Троицкий, 51

Аннотация

Поиск метода периоперационного контроля болевого синдрома после коронарного шунтирования актуален как с точки зрения безопасности, так и эффективности используемых методов.

Цель исследования: оценить гемодинамические эффекты и эффективность применения блокады нервов нейрофасциального пространства мышц, выпрямляющих позвоночник (ESPB), при операции коронарного шунтирования на работающем сердце.

Материал и методы. В проспективное рандомизированное одноцентровое исследование включены 45 пациентов, половина разделенных согласно применяемым методикам периоперационной анестезии на 3 группы: общая анестезия с эпидуральной анестезией (группа ОА + ЭА, $n = 15$), общая анестезия с ESPB (группа ОА + ESPB, $n=15$) и общая анестезия без использования методик регионарной анестезии (группа ОА, $n = 15$). Оценка гемодинамики и выраженности болевого синдрома проведена в первые послеоперационные сутки.

Результаты. В группе ОА + ЭА интраоперационная доза фентанила составила 0,4 (0,4–0,5) мг, а в группе ОА + ESPB – 0,4 (0,3–0,4) мг, что значительно меньше, чем в группе ОА – 1,1 (1,0–1,1) мг ($p < 0,001$). В послеоперационном периоде в группе ОА + ЭА доза фентанила составила $0,10 \pm 0,04$ мг, в группе ОА – $0,23 \pm 0,05$ мг ($p < 0,001$), а в группе ESPB фентанил не использовался. Уровень боли, оцененный по цифровой рейтинговой шкале (ЦРШ), составил 3,0 (2,0–4,0) балла через час после экстубации трахеи и 3,0 (0,5–3,5) балла в конце первых суток послеоперационного периода, не отличаясь между группами. При этом различий в показателях системной и легочной гемодинамики, респираторной и вазопрессорной поддержки также не выявлено.

Заключение. Использование методик регионарной анестезии (ЭА и ESPB) позволяет добиться такого же качества обезболивания в периоперационном периоде, как при ОА при сокращении дозировок опиоидов. Применение ESPB в послеоперационном периоде не приводит к ухудшению гемодинамического статуса пациента.

Ключевые слова:	коронарное шунтирование, контроль болевого синдрома, эпидуральная анестезия, блокада нервов.
Конфликт интересов:	авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
Финансирование:	никто из авторов не имеет финансовой заинтересованности в представленных материалах и методах.
Соответствие принципам этики:	исследование было выполнено в соответствии со стандартами надлежащей клинической практики и принципам Хельсинкской декларации и одобрено этическим комитетом Северного государственного медицинского университета (протокол № 03/04-20 от 29.04.2020 г.).
Для цитирования:	Паромов К.В., Свирский Д.А., Киров М.Ю. Оценка эффективности и безопасности использования блокады нервов нейрофасциального пространства мышц, выпрямляющих позвоночник, при операциях коронарного шунтирования: рандомизированное исследование. <i>Сибирский журнал клинической и экспериментальной медицины</i> . 2024;39(1):106–115. https://doi.org/10.29001/2073-8552-2024-39-1-106-115 .

✉ Паромов Константин Валентинович, e-mail: kp-82@mail.ru.

Evaluation of the effectiveness and safety of erector spinae plane block during coronary artery bypass surgery: a randomized clinical trial

Konstantin V. Paromov¹, Dmitrii A. Svirskii², Mikhail Yu. Kirov^{1,2}

¹Volosevich First City Clinical Hospital,
1, Suvorova str., Arkhangelsk, 163000, Russian Federation
²Northern State Medical University,
51, Troickii av., Arkhangelsk, 163000, Russian Federation

Abstract

The search for a method of perioperative pain control after coronary bypass surgery is relevant both from the point of view of safety and effectiveness of the methods used.

Aim: To evaluate the hemodynamic changes and effectiveness of erector spinae plane block (ESPB) for off-pump coronary artery bypass surgery.

Methodology and research methods. The prospective randomized single-center study included 45 patients equally distributed according to the applied methods of perioperative analgesia into 3 groups: general anesthesia with epidural anesthesia (GA + EA group, $n = 15$), general anesthesia with ESPB (GA + ESPB group, $n = 15$) and general anesthesia without any regional anesthesia techniques (GA group, $n = 15$). Assessment of hemodynamics and severity of pain syndrome was performed during the first postoperative day.

Results. The intraoperative dose of fentanyl was 0.4 (0.4–0.5) mg in the GA + EA group, and 0.4 (0.3–0.4) mg in the GA + ESPB group that is significantly less than in the GA group – 1.1 (1.0–1.1) mg ($p < 0.001$). Postoperatively, the dose of fentanyl was 0.10 ± 0.04 mg in the GA + EA group and 0.23 ± 0.05 mg in the GA group ($p < 0.001$), whereas in the ESPB group fentanyl was not used. The pain level assessed by the numeric rating scale (NRS) was 3.0 (2.0–4.0) points at one hour after tracheal extubation and 3.0 (0.5–3.5) points at the end of the first day of the postoperative period without difference between the groups. The systemic and pulmonary hemodynamics, respiratory and vasopressor support did not differ as well.

Conclusion. The use of regional anesthesia (EA and ESPB) provides similar quality of perioperative analgesia like general anesthesia, but leads to reduction in opioid doses. Postoperatively, the use of ESPB does not lead to a deterioration of the hemodynamic status of the patient.

Keywords: coronary artery bypass surgery, pain management, epidural anesthesia, autonomic nerve block.

Conflict of interest: the authors do not declare a conflict of interest.

Funding: no authors have 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 clinical practice and principles of the Declaration of Helsinki and was approved by the Ethical Committee of the Northern State Medical University (No.03/04-20, 29.04.2020).

For citation: Paromov K.V., Svirskii D.A., Kirov M.Yu. Evaluation of the effectiveness and safety of erector spinae plane block during coronary artery bypass surgery: a randomized clinical trial. *The Siberian Journal of Clinical and Experimental Medicine*. 2024;39(1):106–115. <https://doi.org/10.29001/2073-8552-2024-39-1-106-115>.

Введение

Операции коронарного шунтирования за свою почти 60-летнюю историю стали наиболее частыми вмешательствами на сердце [1]. Хотя в практику внедряются и другие способы коронарной реваскуляризации, срединная стернотомия остается традиционным доступом для ее выполнения. Несмотря на прогресс в анестезиологии, внедрение новых методик и препаратов для анестезии остается предметом дискуссий. Пациенты, которым планируется коронарная реваскуляризация, характеризуются своими особенностями, к которым относятся пожилой возраст, сердечная недостаточность на фоне основной патологии, а также значимая коморбидность и обусловленная ей фармакологическая нагрузка, в том числе прием дезагрегантов и антикоагулянтов. Эти особенности за-

ставляют клинициста искать баланс между оправданным риском и контролем факторов хирургической агрессии при назначении терапии, в том числе для купирования острой послеоперационной боли.

Для контроля болевого синдрома после кардиохирургических вмешательств комбинацией выбора считается назначение опиоидных препаратов и ацетаминофена [2]. Однако опиоидные препараты имеют целый ряд побочных нежелательных эффектов. Их применение в последнее время стараются ограничивать и при возможности заменять на альтернативные способы обезболивания. Сохраняется интерес к использованию методик регионарной анестезии в кардиохирургии [3]. Однако применение нейроаксиальных техник сопровождается умеренным риском геморрагических осложнений.

Использование ультразвука и внедрение новых способов блокады трансдукции ноцицепции привело к расширению показаний к применению плоскостных блоков [4]. Помимо контроля болевого синдрома их преимуществом является опиоид-сберегающий эффект, хотя анальгетический потенциал эпидуральной анестезии все же несколько выше [5]. Среди методик регионарной анестезии, которые можно использовать при стернотомии, перспективной по профилю безопасности и эффективности является блокада нервов нейрофасциального пространства мышц, выпрямляющих позвоночник (ESPB) [6]. Клиническое применение этой блокады началось в 2016 г., в кардиохирургии оно впервые описано в 2018 г. Хотя актуальность ESPB не вызывает сомнений, к настоящему моменту недостаточно данных, позволяющих оценить место этой методики в кардиохирургии [7].

Гемодинамические эффекты методик регионарной анестезии до настоящего времени остаются предметом дискуссий. Некоторые авторы заявляют о кардиопротективном действии десимпатизации и блокады ноцицепции, другие утверждают, что применение методик регионарной анестезии приводит к усугублению сосудистой недостаточности и повышает потребность в вазопрессорных препаратах на фоне вазоплегического эффекта [8]. Существует мнение, что регионарная анестезия, в частности эпидуральная анестезия (ЭА), ведет к повышению длительности и выраженности клинически значимой вазодилатации и негативному влиянию на функцию правого желудочка [9], что ограничивает ее применение в кардиохирургии. До сих пор неясен и вклад методик регионарной анестезии в сокращение времени искусственной вентиляции легких после кардиохирургических вмешательств [4].

В связи с этим актуальным является вопрос об эффективности использования ESPB при коронарном шунтировании в качестве альтернативы ЭА. Вместе с тем особенности иннервации грудной стенки и распространения анестетика по нейрофасциальному пространству при этом методе обезболивания, а также необходимость билатерального выполнения блокады приводят к определенному количеству случаев несостоятельности ESPB; в среднем ее эффективность достигает 80–85% [10].

Мы предположили, что применение ESPB в дополнение к общей анестезии (ОА) позволит оптимизировать анальгезию в послеоперационном периоде аортокоронарного шунтирования (АКШ) за счет безопасного сокращения использования опиоидов и снижения уровня боли, оцененной с помощью цифровой рейтинговой шкалы (ЦРШ).

Цель исследования: оценить гемодинамические эффекты использования новой методики регионарной анестезии – блокады нервов нейрофасциального пространства мышц, выпрямляющих позвоночник, а также ее безопасность и эффективность (опиоид-сберегающий эффект) в сравнении с ОА и ЭА при АКШ на работающем сердце.

Материал и методы

Одноцентровое проспективное рандомизированное контролируемое исследование проведено на базе ГБУЗ Архангельской области «Первая городская клиническая больница им. Е.Е. Волосевич» и носило проспективный характер.

В исследование включены 48 пациентов, которым в плановом порядке выполнено АКШ на работающем сердце в период с мая 2020 по февраль 2023 гг. (рис. 1).

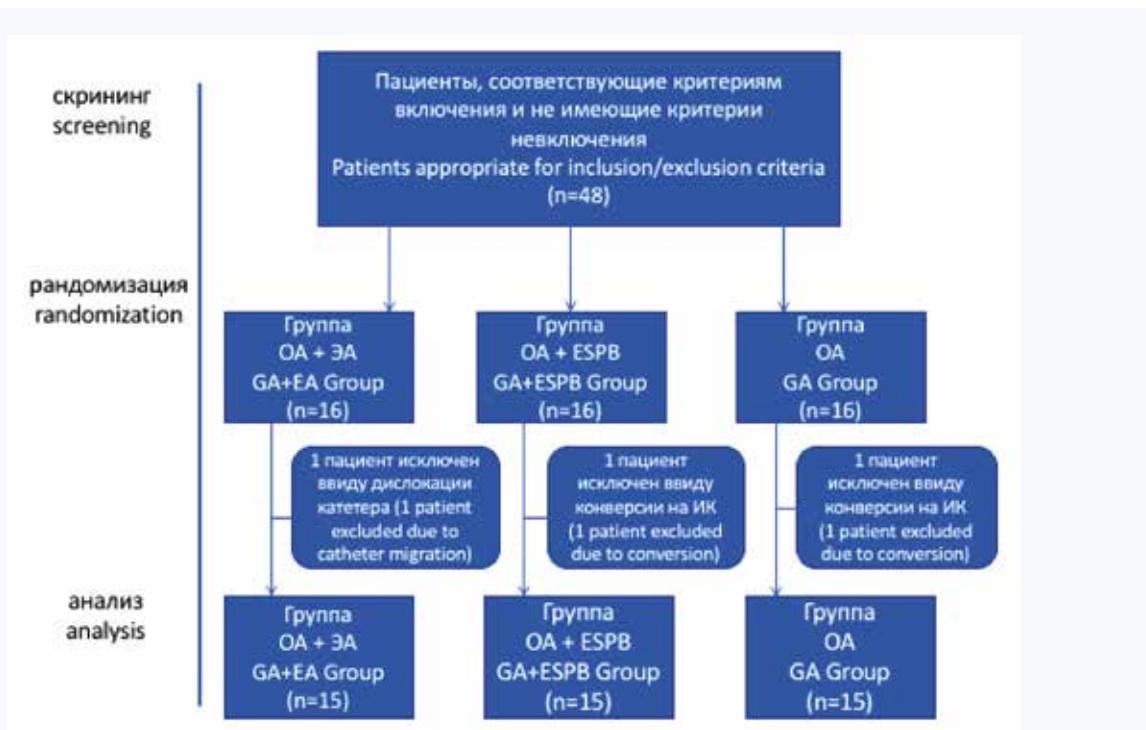


Рис. 1. Блок-схема организации исследования

Примечание: ОА – общая анестезия, ЭА – эпидуральная анестезия, ESPB (erector spinae plane block) – блокада нервов нейрофасциального пространства мышц, выпрямляющих позвоночник.

Fig. 1. Flowchart for the trial

Note: GA – general anesthesia, EA – epidural anesthesia, ESPB – erector spinae plane block.

По одному пациенту в каждой группе исключены из анализа, поскольку у двух больных произошла незапланированная конверсия на искусственное кровообращение, а у третьего – дислокация эпидурального катетера, что сделало невозможным продолжение анестезии выбранным методом. Таким образом, проанализированы данные 45 пациентов, поровну разделенных на 3 группы по 15 человек в каждой.

Критерии включения: наличие добровольного информированного согласия на участие в исследовании, возраст старше 18 и не более 70 лет, планируемое изолированное АКШ на работающем сердце, фракция выброса более 40%, устойчивый синусовый ритм.

Критерии невключения: отказ от участия в исследовании, отказ от регионарной анестезии (ЭА или двусторонняя блокада нервов нейрофасциального пространства мышц, выпрямляющих позвоночник (ESPB)), перенесенный острый инфаркт миокарда в течение предшествующих 30 сут, наличие тяжелого течения хронической обструктивной болезни легких с дыхательной недостаточностью более 0 ст., хроническая болезнь почек IV и V стадии, неудовлетворительный контроль течения сахарного диабета, ожирение с индексом массы тела более 40 кг/м². Интраоперационная конверсия на искусственное кровообращение или несостоительная регионарная анестезия расценивались как критерии исключения пациента из исследования.

Вмешательство

Исследуемая группа

При поступлении в операционную пациентам проводили катетеризацию периферической вены (Vasofix Braunule, BBraun, Германия) и лучевой артерии (Arteriofix, BBraun, Германия). В положении на боку в условиях УЗИ-навигации (Philips CX-50, США) выполняли катетеризацию нейрофасциального пространства мышц, выпрямляющих позвоночник на уровне Th5 (Perifix, BBraun, Германия), с двух сторон, катетер проводили краинально на расстояние 4–5 см от кончика иглы. Интраоперационно для обеспечения анальгетического компонента общей анестезии вводили 0,5% раствор ропивакаина по 20 мл в каждый катетер. После индукции анестезии (пропофол 1–2 мг/кг, фентанил 2–3 мкг/кг, пипекурония бромид 0,08 мкг/кг) проводили интубацию трахеи и искусственную вентиляцию легких (Datex Ohmeda Aespire View, GE Carestation 650, GE Healthcare Technologies, США) с дыхательным объемом 6 мл/кг и параметрами, необходимыми для поддержания SpO₂ более 96% и нормокапнии. В условиях анестезии пациентам выполняли катетеризацию левой внутренней яремной вены (IntradynF8, BBraun, Германия) с последующей катетеризацией легочной артерии (Corodyn TDF7, BBraun, Германия). Поддержание анестезии осуществляли севофлураном на уровне MAC 0,7–1,5. В послеоперационном периоде анальгезию обеспечивали постоянным введением 0,2% ропивакаина со скоростью 5–12 мл/ч до момента перевода пациента из реанимационного отделения.

Контрольные группы

В группе ОА индукцию анестезии и интубацию трахеи проводили по той же схеме. Поддержание анестезии интраоперационно обеспечивали севофлураном 0,7–1,5 MAC, анальгетический компонент анестезии поддерживали введением фентанила 2–3 мкг/кг/ч. Послеопера-

ционную анальгезию проводили постоянным введением фентанила 0,2–0,6 мкг/кг/ч в течение первых 6–12 ч.

В группе ЭА в дополнение к общей анестезии (ОА + ЭА) до индукции в анестезию вместо выполнения ESPB выполняли катетеризацию эпидурального пространства (Perifix, BBraun, Германия) срединным доступом, на уровне Th2–Th3 или Th3–Th4. Поддержание анестезии в интраоперационном периоде обеспечивали севофлураном 0,7–1,5 MAC. Формирование анальгетического компонента анестезии осуществляли дробным введением ропивакаина 0,75% в объеме 10–14 мл. Послеоперационную анальгезию обеспечивали постоянным введением ропивакаина 0,2% со скоростью 3–6 мл/ч и фентанила 4–10 мкг/ч.

Интраоперационная инфузия включала сбалансированные растворы в объеме 1000 мл у всех пациентов. Кроме описанных методик регионарной анестезии в послеоперационном периоде анальгезия осуществлялась на основе ацетаминофена до 4000 мг/сут, при недостаточном эффекте использовали трамадол и неселективные нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), при необходимости – опиоиды (морфин). Оптимизация анальгезии проводилась на усмотрение лечащего врача, исходя из состояния пациента и выраженности болевого синдрома.

Этапы исследования и мониторинг

Оценка параметров гемодинамики выполнена на следующих этапах: после индукции ОА, по завершении оперативного вмешательства и на следующий послеоперационный день, при переводе пациента из реанимационного отделения. На всех этапах исследования определяли показатели среднего артериального давления (АДср), частоты сердечных сокращений (ЧСС), центрального венозного давления (ЦВД), среднего давления в легочной артерии (ДЛАср), давления заклинивания легочной артерии (ДЗЛА), сердечного индекса (СИ), индекса системного сосудистого сопротивления (ИССС), легочного сосудистого сопротивления (ЛСС) (мониторы Nihon Kohden, Япония). На всех этапах исследования оценивали показатели газового состава артериальной и венозной крови, а также динамику тропонина Т в первые сутки послеоперационного периода в сравнении с предоперационным значением.

Оценку выраженности болевого синдрома проводили в двух точках – через 60 мин после экстубации пациента и в конце первых суток послеоперационного периода перед переводом его из реанимационного отделения. В качестве диагностического инструмента использовали оценку пациентом уровня боли по 10-балльной ЦРШ.

Исходы

Первичный исход: изменение количества баллов по ЦРШ через 1 ч после экстубации трахеи в покое и при кашле, а также перед переводом пациента из реанимационного отделения при использовании ESPB.

Вторичные исходы:

- 1) Снижение СИ и АДср при использовании ESPB.
- 2) Снижение дозы фентанила, трамадола и других анальгетиков в первые сутки послеоперационного периода АКШ при использовании ESPB.

Величина выборки

Согласно ранее опубликованным данным [11], боль после срединной стернотомии в кардиохирургии оценивается в 5,3 (4,0–7,0) балла. Для доказательства снижения уровня боли до 4 баллов и менее по ЦРШ при бета-

ошибке 20% необходим объем выборки 32 пациентов при равном количестве пациентов в группе, то есть по 16 пациентов в каждой группе. Группа пациентов, которым ОА проводилась в комбинации с ЭА, набрана для сравнения ESPB с «золотым стандартом» регионарной анестезии.

Рандомизация пациентов проводилась методом конвертов с соотношением 1 : 1 : 1 соответственно группам: ОА + ЭА – комбинированной анестезии севофлураном с ЭА ропивакаином, ОА + ESPB – комбинированной анестезии севофлураном с ESPB на уровне Th5 и введением 0,5% ропивакаина 20 мл билатерально с послеоперационной продленной инфузией 0,2% ропивакаина и ОА – группа ингаляционной ОА севофлураном без использования регионарной анестезии. После подписания пациентом согласия на участие в исследование сотрудником отделения кардиохирургической реанимации, не участвующим в проведении исследования, случайным образом выбирался один конверт с указанием принадлежности к группе исследования из общей папки. Ослепление исследователя и участника исследования не предусматривалось.

Статистический анализ выполнялся с помощью пакета программ SPSS v.21.0 (SPSS Inc, США). Нормальность распределения данных проверялась по критерию Шапиро – Уилка. Нормально распределенные количественные показатели представлены средним значением и стандартным отклонением, $M \pm SD$, при отсутствии нормального распределения – медианой и межквартильным

диапазоном, $M_e (Q_1 - Q_3)$. Категориальные показатели описаны относительными частотами (в %). При нормально распределенных данных для сравнения количественных показателей в трех группах использовали однофакторный дисперсионный анализ (ANOVA) с попарными апостериорными межгрупповыми сравнениями по критерию Стьюдента, при отсутствии нормального распределения – критерий Краскела – Уоллиса с попарными апостериорными межгрупповыми сравнениями по критерию Манна – Уитни. При множественных сравнениях показателей в двух группах применяли поправку Бонферрони. Категориальные показатели сравнивали в независимых группах с помощью χ^2 -критерия Пирсона. Пороговый уровень статистической значимости при проверке гипотез составлял $p = 0,05$.

Результаты

Пациенты в разных группах не отличались по полу, возрасту и антропометрическим данным (табл. 1). Индекс реваскуляризации составил в среднем 2,4 и не отличался между группами. Тяжесть исходной коморбидности и риск оперативного лечения были сопоставимы. Интраоперационная инфузия была регламентирована дизайном работы, в послеоперационном периоде различий по объему инфузии и гидробалансу не получено (табл. 2).

Интраоперационная доза фентанила в группе ОА значительно превышала таковую в группах ОА + ЭА и ОА + ESPB (рис. 2).

Таблица 1. Демографические характеристики пациентов

Table 1. Demographic characteristics of patients

Параметры Parameters	Группа ОА + ЭА Group GA + EA	Группа ОА + ESPB Group GA + ESPB	Группа ОА Group GA	p-уровень p-level
Возраст, лет Age, years	$60,7 \pm 8,0$	$60,1 \pm 4,8$	$62,7 \pm 7,3$	0,526
Доля мужчин, % Men proportion, %	80	73	93	0,345
ИМТ, кг/м ² BMI, kg/m ²	$28,2 \pm 4,3$	$26,2 \pm 2,8$	$27,1 \pm 3,0$	0,411
ХСН NYHA HF NYHA	2 (2–2)	2 (2–2)	2,0 (2,0–2,0)	0,799

Примечание: ОА – общая анестезия, ЭА – эпидуральная анестезия, ESPB (erector spinae plane block) – блокада нервов нейрофасциального пространства мышц, выпрямляющих позвоночник, ИМТ – индекс массы тела, ХСН NYHA – хроническая сердечная недостаточность по классификации Нью-Йоркской ассоциации кардиологов.

Note: GA – general anesthesia, EA – epidural anesthesia, ESPB – erector spinae plane block, BMI – body mass index, HF NYHA – New York Heart Association functional classification for Heart Failure.

Таблица 2. Периоперационные характеристики пациентов

Table 2. Perioperative characteristics of patients

Параметры Parameters	Группа ОА + ЭА Group GA + EA	Группа ОА + ESPB Group GA + ESPB	Группа ОА Group GA	p-уровень p-level
Периоперационный период Intraoperative period				
EuroSCORE II, %	$1,0 \pm 0,7$	$1,2 \pm 0,6$	$1,3 \pm 0,5$	0,056
Длительность операции, мин Duration of operation, min	180 ± 41	175 ± 19	195 ± 35	0,155
Кумулятивная доза ропивакаина, мг Total dose of ropivacaine, mg	175 (75–225)	500 (200–610)	0 (0–0)	0,118
Интраоперационный гидробаланс, мл Intraoperative fluid balance, ml	641 ± 262	612 ± 206	648 ± 160	0,518
Послеоперационный период Postoperative period				
Гидробаланс в первые сутки, мл Fluid balance at 1 st day POP	506 ± 369	243 ± 580	625 ± 375	0,088
Время до экстубации, мин Time for extubation, min	340 ± 94	362 ± 119	396 ± 148	0,592
Инфузия за первые сутки ПОП, мл Infusion for 1 st day of POP, ml	1700 (1700–1900)	1700 (1700–1725)	1700 (1700–2200)	0,723

Окончание табл. 2
End of table 2

Параметры Parameters	Группа OA + ЭА Group GA + EA	Группа OA + ESPB Group GA + ESPB	Группа OA Group GA	p-уровень p-level
Частота использования НПВП, % Frequency of NSAID administration, %	0	6,7	6,7	0,593
Частота назначения трамадола, % Frequency of tramadol administration, %	33,3	13,3	40,0	0,245

Примечание: OA – общая анестезия, ЭА – эпидуральная анестезия, ESPB (erector spinae plane block) – блокада нервов нейрофасциального пространства мышц, выпрямляющих позвоночник, EuroSCORE – расчетный риск периоперационной летальности по шкале EuroSCORE II, ПОП – послеоперационный период, НПВП – нестероидные противовоспалительные препараты.

Note: GA – general anesthesia, EA – epidural anesthesia, ESPB – erector spinae plane block, EuroSCORE – calculated risk of perioperative mortality according to scale EuroSCORE II, POP – postoperative period, NSAID – non-steroid anti-inflammatory drugs.

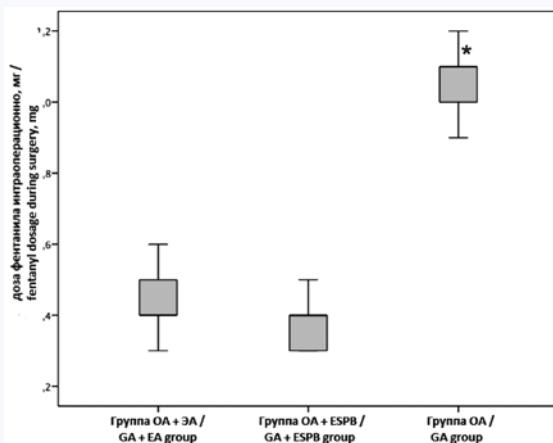


Рис. 2. Дозировки фентанила во время операции

Примечание: OA – общая анестезия, ЭА – эпидуральная анестезия, ESPB (erector spinae plane block) – блокада нервов нейрофасциального пространства мышц, выпрямляющих позвоночник, * – $p < 0,05$ при межгрупповом сравнении.

Fig. 2. Dosage of fentanyl intraoperatively

Note: GA – general anesthesia, EA – epidural anesthesia, ESPB – erector spinae plane block, * – $p < 0,05$ between groups.

Анальгезия в послеоперационном периоде основывалась на комбинации парацетамола и наркотических анальгетиков. Около трети пациентов из исследованной когорты нуждались в дополнительной анальгезии, препаратами выбора у трети пациентов оказался трамадол, у двух пациентов использовались НПВП, в частности кеторолак, без достоверной разницы между группами (см.

табл. 2). Дозировки фентанила после операции отличались между группами ($p < 0,05$). Так, в группе OA + ЭА доза фентанила в послеоперационном периоде составила $0,10 \pm 0,04$ мг, в группе OA – $0,23 \pm 0,05$ мг ($p < 0,001$), а в группе ESPB фентанил не использовался.

Качество анальгезии в послеоперационном периоде значимо не отличалось между группами (рис. 3).

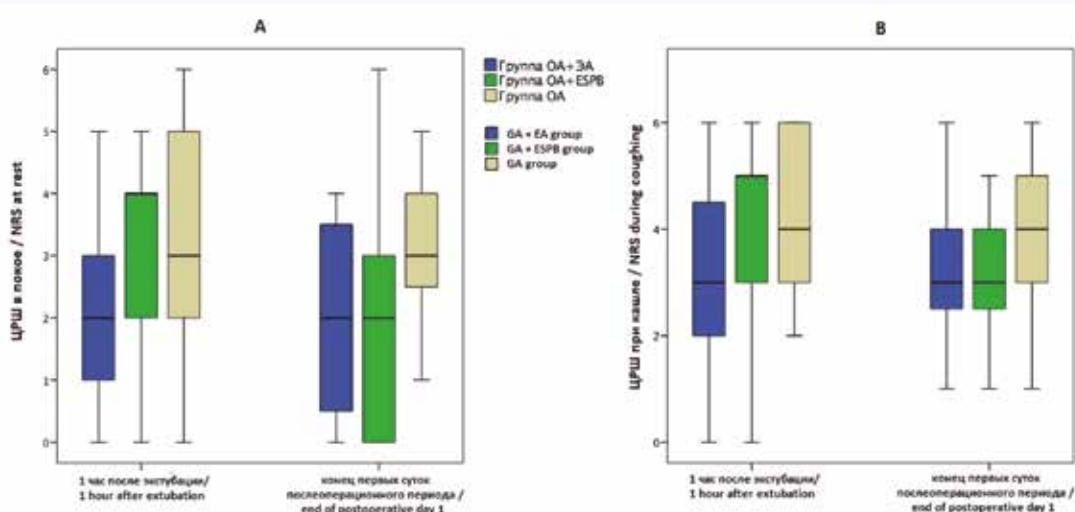


Рис. 3. Количество баллов по цифровой рейтинговой шкале боли через час после экстубации и в конце первых суток послеоперационного периода в покое (А) и при кашле (В) ($p > 0,05$)

Примечание: OA – общая анестезия, ЭА – эпидуральная анестезия, ESPB (erector spinae plane block) – блокада нервов нейрофасциального пространства мышц, выпрямляющих позвоночник.

Fig. 3. Numeric rating scale points an hour after extubation and at the end of the first post-operative day at rest (A) and while coughing (B)

Note: GA – general anesthesia, EA – epidural anesthesia, ESPB – erector spinae plane block, * – $p < 0,05$ between groups.

Существенной межгрупповой разницы по показателям гемодинамики на различных этапах исследования не получено (табл. 3). Вместе с тем отмечена тенденция к более низким значениям СИ в начале операции в группе ОА + ESPB. Различий в частоте использования вазопрессорных препаратов и дозировках норадреналина также не выявлено. Достоверных межгрупповых различий концентраций тропонина и его периоперационному росту

(вираж тропонина) не зафиксировано. Периоперационного инфаркта миокарда или прогрессирования сердечной недостаточности в исследуемой когорте пациентов не отмечено.

Значимых нарушений газообмена у пациентов всех трех групп не выявлено. На всех этапах исследования отмечены нормальные значения индекса Горовица, сатурации смешанной венозной крови и лактата (табл. 4).

Таблица 3. Гемодинамические параметры на этапах исследования

Table 3. Hemodynamic characteristics at the stages of the study

Параметры Parameters	Этап Stage	Группа ОА + ЭА Group GA + EA	Группа ОА + ESPB Group GA+ESPB	Группа ОА Group GA	p-уровень p-value
АДср, мм рт. ст. BPmean, mmHg	Начало операции Start of surgery	74 (69–80)	79 (71–85)	79 (71–82)	0,315
	Конец операции End of surgery	80 (68–85)	77 (71–79)	75 (67–82)	0,177
	Конец первых суток ПОП End of 1 st day of POP	85 (75–89)	85 (80–88)	85 (79–88)	0,914
ЧСС, уд/мин HR, beat/min	Начало операции Start of surgery	52,0 ± 6,9	48,9 ± 7,8	52,2 ± 7,8	0,496
	Конец операции End of surgery	61,7 ± 10,6	60,7 ± 7,5	63,6 ± 9,1	0,561
	Конец первых суток ПОП End of 1 st day of POP	78,0 ± 10,7	77,4 ± 12,3	77,2 ± 10,5	0,822
ДЛАср, мм рт. ст. PAPmean, mmHg	Начало операции Start of surgery	23 (21–27)	23 (20–25)	21 (19–23)	0,407
	Конец операции End of surgery	23 (20–27)	21 (19–27)	22 (20–26)	0,765
	Конец первых суток ПОП End of 1 st day of POP	20 (17–26)	21 (19–22)	21 (18–23)	0,910
ЦВД, мм рт. ст. CVP, mmHg	Начало операции Start of surgery	15 (11–18)	12 (12–16)	14 (13–15)	0,329
	Конец операции End of surgery	13 (12–15)	12 (10–13)	14 (11–15)	0,166
	Конец первых суток ПОП End of 1 st day of POP	7 (4–10)	7 (5–10)	8 (8–9)	0,661
ДЗЛА, мм рт. ст. PAOP, mmHg	Начало операции Start of surgery	16 (14–18)	17 (13–18)	15 (13–17)	0,689
	Конец операции End of surgery	15 (14–19)	14 (12–17)	15 (14–17)	0,741
	Конец первых суток ПОП End of 1 st day of POP	10 (8–12)	10 (8–14)	12 (9–15)	0,329
СИ, л/мин/м ² Cl, l/min/m ²	Начало операции Start of surgery	1,61 (1,42–2,10)	1,40 (1,22–1,50)	1,64 (1,35–1,77)	0,022
	Конец операции End of surgery	1,71 (1,36–2,30)	2,04 (1,78–2,36)	1,87 (1,47–2,42)	0,241
	Конец первых суток ПОП End of 1 st day of POP	2,68 (2,42–3,04)	2,47 (2,12–2,72)	2,64 (2,14–2,87)	0,315
ИУО, мл/м ² SVI, ml/m ²	Начало операции Start of surgery	32 (27–39)	27 (25–33)	30 (28–34)	0,698
	Конец операции End of surgery	30 (23–35)	33 (31–38)	31 (24–36)	0,185
	Конец первых суток ПОП End of 1 st day of POP	32 (29–40)	29 (28–35)	33 (30–35)	0,765
ИССС, дин/с/см ⁻⁵ /м ² SVRI, dyn/sec/cm ⁻⁵ /m ²	Начало операции Start of surgery	2920 (2406–4038)	3582 (3092–4178)	3097 (2666–3630)	0,063
	Конец операции End of surgery	2897 (2051–4098)	2463 (2248–3100)	2622 (2262–3301)	0,701
	Конец первых суток ПОП End of 1 st day of POP	2055 (1796–2586)	2521 (2251–3199)	2277 (1986–2859)	0,185
ЛСС, дин/с/см ⁻⁵ PVR, dyn/sec/cm ⁻⁵ /m ²	Начало операции Start of surgery	147 (129–229)	206 (139–278)	163 (129–214)	0,185
	Конец операции End of surgery	171 (68–316)	153 (105–190)	134 (103–215)	0,537
	Конец первых суток ПОП End of 1 st day of POP	157 (111–220)	182 (136–233)	144 (107–176)	0,537
Частота использования вазопрессоров, % Frequency of vasopressors administration, %		53,3	66,7	66,7	0,685

Окончание табл. 3
End of table 3

Параметры Parameters	Этап Stage	Группа ОА + ЭА Group GA + EA	Группа ОА + ESPB Group GA+ESPB	Группа ОА Group GA	p-уровень p-value
Доза норадреналина, мкг/кг/мин Noradrenalin dose, mkg/kg/min	Начало операции Start of surgery	0,00 (0,00–0,14)	0,00 (0,00–0,10)	0,00 (0,00–0,00)	0,283
	Конец операции End of surgery	0,09 (0,00–0,15)	0,00 (0,00–0,05)	0,02 (0,00–0,10)	0,153
Тропонин Т, пг/мл Troponin T, pg/ml	Начало операции Start of surgery	10,7 (6,7–24,2)	10,1 (6,7–18,0)	16,9 (8,6–19,7)	0,537
	Конец первых суток ПОП End of 1 st day of POP	180 (133–267)	127 (93–202)	171 (122–218)	0,108
Вираж тропонина Troponin concentration rising		14,6 (6,5–20,1)	11,1 (7,4–20,2)	17,5 (6,5–25,1)	0,701

Примечание: ОА – общая анестезия, ЭА – эпидуральная анестезия, ESPB (erector spinae plane block) – блокада нервов нейрофасциального пространства мышц, выпрямляющих позвоночник, АДср – среднее артериальное давление, ЧСС – частота сердечных сокращений, ДЛАср – среднее давление в легочной артерии, ЦВД – центральное венозное давление, ДЗЛА – давление заклинивания легочной артерии, СИ – сердечный индекс, ИУО – индекс ударного объема, ИССС – индекс системного сосудистого сопротивления, ЛСС – легочное сосудистое сопротивление, ПОП – послеоперационный период.

Note: GA – general anesthesia, EA – epidural anesthesia, ESPB – erector spinae plane block, * – $p < 0,05$ between groups, BPmean – mean blood pressure, HR – heart rate, PAPmean – mean pulmonary artery pressure, CVP – central venous pressure, PAOP – pulmonary artery occlusion pressure, CI – cardiac index, SVI – stroke volume index, SVRI – system vascular resistance index, PVR – pulmonary vascular resistance, POP – postoperative period.

Таблица 4. Параметры кислородного транспорта на этапах исследования

Table 4. Oxygen transport characteristics at the stages of the study

Параметры Parameters	Этап Stage	Группа ОА + ЭА Group GA + EA	Группа ОА + ESPB Group GA + ESPB	Группа ОА Group GA	p-уровень p-value
PaO ₂ /FiO ₂ , мм рт. ст. PaO ₂ /FiO ₂ , mmHg	Начало операции Start of surgery	324 (188–482)	410 (250–494)	354 (316–460)	0,701
	Конец операции End of surgery	258 (200–328)	240 (192–378)	306 (172–400)	0,701
SvO ₂ , %	Начало операции Start of surgery	82,3 (79,0–88,1)	80,2 (78,5–88,0)	81,4 (78,4–84,3)	0,765
	Конец операции End of surgery	79,6 (75,2–87,2)	80,9 (74,0–86,3)	83,0 (78,3–86,8)	0,185
Лактат, ммоль/л Lactate, mmol/l	Начало операции Start of surgery	0,7 (0,6–0,8)	0,6 (0,6–1,1)	0,7 (0,5–1,0)	0,492
	Конец операции End of surgery	0,9 (0,7–1,3)	1,1 (0,7–1,5)	1,1 (0,8–1,2)	0,111

Примечание: ОА – общая анестезия, ЭА – эпидуральная анестезия, ESPB (erector spinae plane block) – блокада нервов нейрофасциального пространства мышц, выпрямляющих позвоночник.

Note: GA – general anesthesia, EA – epidural anesthesia, ESPB – erector spinae plane block.

Механических, неврологических, геморрагических и инфекционных осложнений, ассоциированных с выбранными методиками регионарной анестезии, не отмечено.

Обсуждение

Острая послеоперационная боль является значимой проблемой для многих пациентов в послеоперационном периоде. Как показано в исследовании H.J. Gerbershagen и соавт., боль после стернотомии оценивается в 5 (4–7) баллов [11], более 40% пациентов не удовлетворены качеством контроля послеоперационного болевого синдрома [12].

В нашем исследовании на фоне применения методик регионарной анестезии не получена разница в выраженности боли как через час после экстубации, так и в конце первых послеоперационных суток, а медианные значения оценки боли по ЦРШ не превышали целевые 3 балла в покое. Тем не менее, использование ЭА и ESPB позволило уменьшить применение наркотических анальгетиков в периоперационном периоде по сравнению с пациентами, получавшими ОА. Обращает внимание, что пиковые зна-

чения уровня боли на всех этапах исследования и во всех группах превышали необходимые и комфортные 3 балла в покое и 4 балла при кашле, что подчеркивает актуальность проблемы поиска адекватной стратегии контроля острой послеоперационной боли.

По нашему мнению, этому может быть несколько объяснений. Во-первых, дискретный мониторинг уровня боли и купирование ее постфактум уступают по эффективности упреждающей анальгезии, контролируемой пациентом; тем не менее, методика аутоаналгезии требует финансовых затрат и оптимизации контакта с пациентом, его обучения и вовлечения в процесс лечения, начиная с реанимационного отделения [13].

Во-вторых, существует несколько технических причин несостоенности продленного использования методик регионарной анестезии. В нашей работе одного пациента из группы ОА + ЭА пришлось исключить из исследования, поскольку при его перекладывании с операционного стола катетер из эпидурального пространства был непреднамеренно удален, что привело к нарушению протокола. Большой потенциал имеет внедрение в клиническую

практику средств надежной фиксации катетеров, однако этой проблеме до сих пор уделено недостаточно внимания. Так, при ЭА дисфункция катетера встречается до 30% случаев [14].

В-третьих, эффективность различных методик регионарной анестезии при стернотомии различна. Ряд авторов указывают на эквивалентную анальгезию на фоне паравertebralной и эпидуральной блокады, эффективность которых в торакальной хирургии может быть выше таковой у ESPB. Хотя эффективность ESPB на уровне 80–85% можно считать хорошим результатом, при этой блокаде целесообразно использовать дополнительные методики анальгезии. Вместе с тем использование ESPB, как и эпидуральной анестезии, приводит к сокращению дозы вводимого наркотического анальгетика, что может сокращать расходы на лечение пациента и длительность госпитализации за счет уменьшения числа осложнений от использования наркотических препаратов [15].

Еще одной причиной отсутствия доказанной эффективности регионарных методик может быть недостаточная фенотипическая дифференцировка пациентов по траекториям болевого синдрома в послеоперационном периоде. Хотя это невозможно предсказать заранее, 56% больных дополнительные регионарные методики анестезии могут не понадобиться – их оценка уровня боли или болевой порог и самомотивация не остановят данных пациентов от ранней активизации. Остальные 44% больных нуждаются в эффективном купировании боли, поскольку это значимо ограничивает их активизацию, а также снижает мотивацию и комплаентность к терапии [16]. У таких пациентов эффективность дополнительных методик контроля болевого синдрома будет максимальной.

Наиболее актуально адекватное купирование болевого синдрома именно в первые сутки после операции, когда он усиливается при активизации и выполнении дыхательных упражнений [17]. Вероятность рецидива болевого синдрома после перевода из реанимационного отделения относительно невелика. В нашей практике пациенты после неосложненного раннего послеоперационного периода переводятся в хирургическое отделение как раз в конце первых послеоперационных суток после удаления дренажей и начала активизации; этим и обусловлен выбор двух этапов наблюдения за уровнем выраженности боли в нашем исследовании.

Гемодинамические эффекты методов регионарной анестезии достаточно хорошо изучены. В целом их кардиопротективные эффекты за счет коронародилатации и уменьшения ударной работы сердца должны приводить к оптимизации гемодинамики [18]. Кроме того, известно, что применение регионарных методик, в частности ЭА, приводит к снижению риска периоперационного инфаркта миокарда и фибрилляции предсердий.

Вместе с тем в ряде случаев использование регионарной анестезии в кардиохирургии может приводить к

увеличению потребности в вазопрессорной поддержке. Вероятно, именно этим обусловлена тенденция к транзиторному снижению СИ в начале операции в группе OA + ESPB, поскольку доза ропивакаина, одновременно введенная для анальгетического компонента анестезии, составляла 200 мг, что существенно превосходило таковую при эпидуральной анестезии. Y. Liang и соавт. [19] уточняют, что подобные эффекты отмечены преимущественно в интраоперационном периоде и купируются своевременно начатой вазопрессорной поддержкой без негативного эффекта на исходы. Вероятно, это объясняется синергичными эффектами местных анестетиков и препаратов для анестезии, поскольку при использовании регионарных методик только в послеоперационном периоде гемодинамические эффекты значимо не отличаются между группами.

К положительным моментам опиоид-сберегающей анестезии и эффективного контроля болевого синдрома многие авторы относят возможность ранней активизации сокращения времени искусственной вентиляции легких и уменьшения респираторных осложнений [3]. Тем не менее, в целом ряде работ не доказано влияние методик регионарной анестезии на продолжительность респираторной поддержки [20].

Дизайн нашего исследования не позволяет судить об эффекте ESPB или ЭА на развитие пневмонии, атеплектазов, а параметры газообмена не отличались между группами. Еще одним ограничением нашего исследования является отсутствие групп пациентов, которым реваскуляризацию миокарда проводили в условиях искусственного кровообращения или из торакотомного доступа. Следует отметить, что увеличение дозы гепарина во время искусственного кровообращения может увеличить риск геморрагических осложнений регионарных методик анальгезии. Напротив, при торакотомии односторонняя блокада может значимо сократить дозировки местных анестетиков, что потенциально способствует уменьшению их системных эффектов. Для уточнения возможности использования ESPB у этих категорий пациентов требуются дополнительные исследования.

Заключение

Отсутствие достоверной разницы в значимых гемодинамических эффектах, длительности и частоте применения вазопрессорной поддержки на фоне ESPB позволяет судить о безопасности данного метода у пациентов после стернотомии. Сокращение периоперационного использования фентанила при одинаковой выраженности боли после АКШ говорит об эффективности ЭА и ESPB в кардиохирургии. Оба данных метода могут быть ценным дополнением адекватного контроля болевого синдрома после кардиохирургических вмешательств.

Литература / References

1. Diodato M., Chedrawy E.G. Coronary artery bypass graft surgery: the past, present, and future of myocardial revascularisation. *Surg. Res. Pract.* 2014;2014:726158. DOI: 10.1155/2014/726158.
2. Овчинин А.М., Баялиева А.Ж., Ежевская А.А., Еременко А.А., Заболотский Д.В., Заболотских И.Б. и др. Послеоперационное обезболивание. Клинические рекомендации. *Вестник интенсивной терапии им. А.И. Салтанова.* 2019;(4):9–33.
3. Ovechkin A.M., Bayalieva A.Zh., Ezhevskaya A.A., Eremenko A.A., Zabolotskij D.V., Zabolotskikh I.B. et al. Postoperative analgesia. Guidelines. *Annals of Critical Care.* 2019;(4):9–33. (In Russ.). DOI: 10.21320/1818-474X-2019-4-9-33.
4. Grant M.C., Gregory A.J., Ouane J.P. Regional analgesia for cardiac surgery. *Curr. Opin. Anaesthesiol.* 2022;35(5):605–612. DOI: 10.1097/ACO.0000000000001169.
5. Mertes P.M., Kindo M., Amour J., Baufreton C., Camilleri L., Caus T. et al. Guidelines on enhanced recovery after cardiac surgery under

- cardiopulmonary bypass or off-pump. *Anaesth. Crit. Care Pain Med.* 2022;41(3):101059. DOI: 10.1016/j.accpm.2022.101059.
5. Elsabeeny W.Y., Ibrahim M.A., Shehab N.N., Mohamed A., Wadod M.A. Serratus anterior plane block and erector spinae plane block versus thoracic epidural analgesia for perioperative thoracotomy pain control: A randomized controlled study. *J. Cardiothorac. Vasc. Anesth.* 2021;35(10):2928–2936. DOI: 10.1053/j.jvca.2020.12.047.
 6. Паромов К.В., Свирский Д.А., Киров М.Ю. Регионарные методики в практике кардиоанестезиолога: есть ли выбор? *Анестезиология и реаниматология*. 2021;(6):75–81.
Paromov K.V., Svirskiy D.A., Kirov M.Yu. Regional anesthesia in cardiac surgery: is there a choice? *Russian Journal of Anaesthesiology and Reanmatology*. 2021;(6):75–81. (In Russ.). DOI: 10.17116/anaesthesiology202106175.
 7. Balan C., Tomescu D.R., Bubeneck-Turconi S.I. Nociception control of bilateral single-shot erector spinae plane block compared to no block in open heart surgery-a post hoc analysis of the NESP randomized controlled clinical trial. *Medicina (Kaunas)*. 2023;59(2):265. DOI: 10.3390/medicina59020265.
 8. Паромов К.В., Свирский Д.А., Дроботова Е.Ф., Киров М.Ю. Регионарные методики в практике анестезиолога при кардиохирургических вмешательствах: стоит ли отказываться? *Анестезиология и реаниматология*. 2022;(2):66–72.
Paromov K.V., Svirskiy D.A., Drobotova E.F., Kirov M.Yu. Regional anesthesia in cardiac surgery: is it necessary to refuse? *Russian Journal of Anaesthesiology and Reanmatology*. 2022;(2):66–72. (In Russ.). DOI: 10.17116/anaesthesiology202202166.
 9. Wink J., Veering B.T., Aarts L.P.H.J., Wouters P.F. Effects of thoracic epidural anesthesia on neuronal cardiac regulation and cardiac function. *Anesthesiology*. 2019;130(3):472–491. DOI: 10.1097/ALN.0000000000002558.
 10. Tsui B.C.H., Fonseca A., Munshey F., McFadyen G., Caruso T.J. The erector spinae plane (ESP) block: A pooled review of 242 cases. *J. Clin. Anesth.* 2019;53:29–34. DOI: 10.1016/j.jclinane.2018.09.036.
 11. Gerbershagen H.J., Aduckathil S., van Wijck A.J., Peelen L.M., Kalkman C.J., Meissner W. Pain intensity on the first day after surgery: a prospective cohort study comparing 179 surgical procedures. *Anesthesiology*. 2013;118(4):934–944. DOI: 10.1097/ALN.0b013e31828866b3.
 12. Polomano R.C., Dunwoody C.J., Krenzischek D.A., Rathmell J.P. Perspective on pain management in the 21st century. *Pain. Manag. Nurs.* 2008;9(1 Suppl.):S3–S10. DOI: 10.1016/j.pmn.2007.11.002.
 13. Williams J.B., McConnell G., Allender J.E., Woltz P., Kane K., Smith P.K. et al. One-year results from the first US-based enhanced recovery after cardiac surgery (ERAS Cardiac) program. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 2019;157(5):1881–1888. DOI: 10.1016/j.jtcvs.2018.10.164.
 14. Stokes S.M., Wakeam E., Antonoff M.B., Backhus L.M., Meguid R.A., Odell D. et al. Optimizing health before elective thoracic surgery: systematic review of modifiable risk factors and opportunities for health services research. *J. Thorac. Dis.* 2019;11(Suppl. 4):S537–S554. DOI: 10.21037/jtd.2019.01.06.
 15. Allen K.B., Brovman E.Y., Chhatriwalla A.K., Greco K.J., Rao N., Kumar A. et al. Opioid-related adverse events: incidence and impact in patients undergoing cardiac surgery. *Semin. Cardiothorac. Vasc. Anesth.* 2020;24(3):219–226. DOI: 10.1177/1089253219888658.
 16. Mori M., Brooks C. 2nd, Dhruba S.S., Lu Y., Spatz E.S., Dey P. et al. Trajectories of pain after cardiac surgery: implications for measurement, reporting, and individualized treatment. *Circ. Cardiovasc. Qual. Outcomes*. 2021;14(8):e007781. DOI: 10.1161/CIRCOUTCOMES.120.007781.
 17. Milgrom L.B., Brooks J.A., Qi R., Bunnell K., Wuestfeld S., Beckman D. Pain levels experienced with activities after cardiac surgery. *Am. J. Crit. Care.* 2004;13(2):116–125.
 18. Волков Д.А., Паромов К.В., Еремеев А.В., Киров М.Ю. Применение эпидуральной анестезии в коронарной хирургии: за и против. *Вестник интенсивной терапии им. А.И. Салтанова*. 2020;(2):86–95.
Volkov D.A., Paromov K.V., Eremeev A.V., Kirov M.Yu. The use of epidural anesthesia in coronary surgery: pro and contra. Review. *Annals of Critical Care*. 2020;2:86–95. (In Russ.). DOI: 10.21320/1818-474X-2020-2-86-95.
 19. Liang Y., Chu H., Zhen H., Wang S., Gu M. A prospective randomized study of intraoperative thoracic epidural analgesia in off-pump coronary artery bypass surgery. *J. Anesth.* 2012;26(3):393–399. DOI: 10.1007/s00540-012-1325-6.
 20. Monahan A., Guay J., Hajduk J., Suresh S. Regional analgesia added to general anesthesia compared with general anesthesia plus systemic analgesia for cardiac surgery in children: a systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials. *Anesth. Analg.* 2019;128(1):130–136. DOI: 10.1213/ANE.0000000000003831.

Информация о вкладе авторов

Паромов К.В., Свирский Д.А. – разработка концепции и протокола исследования.
Паромов К.В. – формирование выборки, анализ данных.
Паромов К.В., Свирский Д.А. – интерпретация данных и написание рукописи.
Киров М.Ю. – участие в разработке концепции, интерпретации данных и редактировании рукописи.
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

Паромов Константин Валентинович, канд. мед. наук, врач анестезиолог-реаниматолог, отделение анестезиологии-реанимации и интенсивной терапии № 2, Первая ГКБ им. Е.Е. Волосевич, Архангельск, <https://orcid.org/0000-0002-5138-3617>.

E-mail: kp-82@mail.ru.

Свирский Дмитрий Алексеевич, канд. мед. наук, ассистент кафедры анестезиологии и реаниматологии, СГМУ Минздрава России, Архангельск, <https://orcid.org/0000-0001-5798-9209>.

E-mail: dsvirskiy@mail.ru.

Киров Михаил Юрьевич, д-р мед. наук, профессор, чл.-корр. РАН, заведующий кафедрой анестезиологии и реаниматологии, СГМУ Минздрава России; врач анестезиолог-реаниматолог, профессор-консультант, Первая ГКБ им. Е.Е. Волосевич, Архангельск, <https://orcid.org/0000-0002-4375-3374>.

E-mail: mikhail_kirov@hotmail.com.

Паромов Константин Валентинович, e-mail: kp-82@mail.ru.

Поступила 03.05.2023

Information on author contribution

Paromov K.V. and Svirskii D.A. proposed the concept of the study and developed its protocol.
Paromov K.V. formed a sample of patients and performed a data analysis and together with Svirskii D.A. and Kirov M.Yu. performed its interpretation.
Paromov K.V. and Svirskii D.A. wrote the manuscript and Kirov M.Yu. performed revision end editing the original version.
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

Konstantin V. Paromov, Cand. Sci. (Med.), Anesthesiologist, Volosevich First City Clinical Hospital, Arkhangelsk, <https://orcid.org/0000-0002-5138-3617>.

E-mail: kp-82@mail.ru.

Dmitrii A. Svirskii, Cand. Sci. (Med.), Assistant Professor, Department of Anesthesiology and Intensive Care, Northern State Medical University, Arkhangelsk, <https://orcid.org/0000-0001-5798-9209>.

E-mail: dsvirskiy@mail.ru.

Mikhail Yu. Kirov, Dr. Sci. (Med.), PhD, Professor, Chief of the Department of Anesthesiology and Intensive Care, Northern State Medical University, Corresponding member of the RAS; Anesthesiologist Resuscitator, Consulting Professor, Volosevich First City Clinical Hospital, Arkhangelsk, <https://orcid.org/0000-0002-4375-3374>.

E-mail: mikhail_kirov@hotmail.com.

Konstantin V. Paromov, e-mail: kp-82@mail.ru.

Received May 3, 2023

«Красные флаги» раннего периода госпитализации у пациентов с COVID-19

В.А. Малиновский¹, С.В. Федосенко¹, А.В. Семакин¹, И.И. Диркс¹,
М.Б. Аржаник¹, О.Л. Семенова¹, Е.А. Старовойтова¹, Д.А. Винокурова¹,
С.А. Агаева¹, М.А. Болдышевская², Е.М. Селихова³, В.А. Корепанов¹,
С.А. Халявин⁴, С.В. Несторович¹, А.П. Зима¹, М.М. Федотова¹,
Г.М. Чернявская¹

¹ Сибирский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБОУ ВО СибГМУ Минздрава России),
634050, Российская Федерация, Томск, Московский тракт, 2

² Научно-исследовательский институт онкологии - филиал Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук» (НИИ онкологии Томского НИМЦ),
634009, Российская Федерация, Томск, пер. Кооперативный, 5

³ ООО Кабинет лабораторных исследований «ОВУМ» (ООО КЛИ «ОВУМ»),
650000, Российская Федерация, Кемерово, ул. Весенняя, 20а

⁴ Ширинская межрайонная больница (МБ),
655200, Российская Федерация, Республика Хакасия, Ширинский район, с. Шира, ул. Орловская, 57

Аннотация

Обоснование. Среди исследований, инициированных за период пандемии COVID-19, особую роль занимает изучение прогностического значения клинико-лабораторных и инструментальных маркеров у пациентов. Биомаркеры, обладающие абсолютной чувствительностью и специфичностью, до сих пор не выявлены.

Цель и масштаб исследования: выявить клинико-лабораторные предикторы тяжелого течения и летальности пациентов с COVID-19 на раннем этапе госпитализации с ретроспективным анализом эффективности фармакотерапии на амбулаторном и раннем госпитальном этапах.

Материал и методы. Выполнено ретроспективное, сравнительное исследование. Включены данные медицинской документации 745 взрослых пациентов респираторного госпиталя (РГ) Сибирского государственного медицинского университета (г. Томск) с 16.05.2020 по 30.09.2020 гг. Основную группу составили пациенты, выписанные из стационара, группу сравнения – пациенты с летальным исходом.

Результаты. Группа пациентов с летальным исходом характеризовалась более старшим возрастом, большим количеством коморбидных заболеваний ($p < 0,0001$), наличием факторов риска синегнойной инфекции ($p < 0,005$) и пневмонии ($p < 0,0001$) в течение года, предшествующего COVID-19. Раннее обращение в стационар ($p = 0,0110$), выраженная одышка со снижением сатурации кислорода ($p < 0,0001$) ассоциированы с риском летального исхода. Аносмия значительно чаще встречалась у выживших пациентов. В первые 48 ч госпитализации количество тромбоцитов, лимфоцитов, содержание общего белка, альбумина ($p < 0,0001$), натрия ($p = 0,0013$) в основной группе было статистически значимо выше, а количество лейкоцитов ($p = 0,0078$), нейтрофилов ($p < 0,0001$), нейтрофильно-лимфоцитарное отношение ($p < 0,0001$), концентрация глюкозы, аспартатаминотрансферазы, мочевины, креатинина, С-реактивного белка, лактатдегидрогеназы (ЛДГ) статистически значимо ниже. Уровень прокальцитонина в крови $> 0,5$ нг/мл в 5 раз чаще демонстрировали умершие пациенты.

Заключение. Выполненное исследование позволило уточнить факторы, которые на ранних сроках могут быть полезны для оценки риска неблагоприятного исхода, эффективного управления заболеванием и снижения летальности у госпитализированных пациентов с COVID-19.

Ключевые слова: новая коронавирусная инфекция, COVID-19, биомаркеры, предикторы тяжелого течения, предикторы летального исхода.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Ресурсное обеспечение: исследование выполнено на базе клиник ФГБОУ ВО СибГМУ Минздрава России.

✉ Малиновский Владислав Александрович, e-mail: vladislav-9509@mail.ru.

Финансирование:	при проведении исследования и подготовке статьи авторами не использованы какие-либо материальные ресурсы или источники финансирования.
Соответствие принципам этики:	протокол исследования утвержден локальным этическим комитетом при ФГБОУ ВО СибГМУ Минздрава (№ 8511 от 21.12.2020 г.).
Для цитирования:	Малиновский В.А., Федосенко С.В., Семакин А.В., Диркс И.И., Аржаник М.Б., Семенова О.Л., Старовойтова Е.А., Винокурова Д.А., Агаева С.А., Болдышевская М.А., Селихнова Е.М., Корепанов В.А., Халявин С.А., Нестерович С.В., Зима А.П., Федотова М.М., Чернявская Г.М. «Красные флаги» раннего периода госпитализации у пациентов с COVID-19. <i>Сибирский журнал клинической и экспериментальной медицины</i> . 2024;39(1):116–125. https://doi.org/10.29001/2073-8552-2024-39-1-116-125 .

Early “Red Flags” in hospitalized patients with COVID-19

Vladislav A. Malinovskiy¹, Sergey V. Fedosenko¹, Aleksey V. Semakin¹,
Ivan I. Dirks¹, Marina B. Arzhanik¹, Oksana L. Semenova¹, Elena A. Starovoitova¹,
Daria A. Vinokurova¹, Sofiya A. Agaeva¹, Margarita A. Boldyshevskaya²,
Ekaterina M. Selikhova³, Viacheslav A. Korepanov¹, Sergey A. Khalyavin⁴, Sofia
V. Nesterovich¹, Anastasia P. Zima¹, Marina M. Fedotova¹,
Galina M. Chernyavskaya¹

¹ Siberian State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation,
2, Moskovsky tract str., Tomsk, 634050, Russian Federation

² Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center (NRMC) of the Russian Academy of Sciences,
5, Kooperativny per., Tomsk, 634009, Russian Federation

³ ООО КЛИ “Ovum”,
20a, Vesennyya str., Kemerovo, 650000, Russian Federation

⁴ Shira District Hospital,
57, Orlovskaya str., Shira district, village Shira, 655200, Republic of Khakassia, Russian Federation

Abstract

Relevance. Among the studies during the COVID-19 pandemic, a special role is played by studies examining the prognostic value of clinical, laboratory and instrumental markers in patients. Biomarkers with absolute sensitivity and specificity for predicting the outcome of a new coronavirus infection have not been identified yet.

Aim: To identify early clinical and laboratory predictors of severity and mortality in hospitalized patients with COVID-19 and to evaluate the effectiveness of the pharmacotherapy in outpatient and early hospital settings.

Methodology and research methods. A retrospective, comparative study was carried out. Medical data from 745 adult patients with COVID-19, hospitalized in the respiratory hospital of the Siberian State Medical University (Tomsk) from 05/16/2020 to 09/30/2020 were included. The main group consists of patients who were discharged from the hospital. The comparison group included patients with a fatal outcome of the disease.

Results. The group of deceased patients was characterized by older age and a greater number of comorbid diseases ($p < 0.0001$), the presence of pneumonia during the year preceding COVID-19 ($p < 0.0001$) and risk factors for the development of *Pseudomonas aeruginosa* infection ($p < 0.005$). Early admission to the hospital ($p = 0.0110$), severe dyspnea ($p < 0.0001$) with a decrease in oxygen saturation below reference values ($p < 0.0001$) are also associated with the risk of a fatal outcome. Anosmia was significantly more common in the group of surviving patients.

The number of platelets, the absolute number of lymphocytes, amounts of total protein, albumin ($p < 0.0001$), sodium ($p = 0.0013$) in the first 48 hours of hospitalization in the main group were significantly higher. The number of leukocytes ($p = 0.0078$), neutrophils ($p < 0.0001$), neutrophil-lymphocyte ratio ($p < 0.0001$), concentrations of glucose, aspartate aminotransferase, urea, creatinine, C-reactive protein and lactate dehydrogenase were significantly lower in the main group. Serum procalcitonin levels > 0.5 ng/ml were 5 times higher in deceased patients during early period of hospitalization.

Conclusion. Clinical, anamnestic and laboratory factors were identified through this study. These factors may be useful in the early period of hospitalization for accurate assessment of risks of severe ill, effective disease management and reduction of mortality in hospitalized patients with COVID-19.

Keywords:	new coronavirus infection, COVID-19, biomarkers, predictors of severe disease, predictors of mortality.
Conflict of interest:	the authors do not declare a conflict of interest.
Resource support:	the study was carried out on the basis of the clinics of the Siberian State Medical University.
Funding:	the authors did not use any other material resources or sources of funding for the research and article preparation.
Adherence to ethical standards:	the research protocol was approved by the Local Ethical Committee of the FGBU Department of Public Health of the Ministry of Health (8511 from 21.12.2020).
For citation:	Malinovskiy V.A., Fedosenko S.V., Semakin A.V., Dirks I.I., Arzhanik M.B., Semenova O.L., Starovoitova E.A., Vinokurova D.A., Agaeva S.A., Boldyshevskaya M.A., Selikhova E.M., Korepanov V.A., Khalyavin S.A., Nesterovich S.V., Zima A.P., Fedotova M.M., Chernyavskaya G.M. Early Red Flags in hospitalized patients with COVID-19. <i>The Siberian Journal of Clinical and Experimental Medicine</i> . 2024;39(1):116–125. https://doi.org/10.29001/2073-8552-2024-39-1-116-125 .

Введение

С начала пандемии новой коронавирусной инфекции (НКИ, COVID-19) активно обсуждается прогностическое значение широкого спектра биомаркеров и их динамичные изменения в ранние сроки с целью выделения групп риска прогрессирования заболевания до тяжелых форм с развитием осложнений и смертельных исходов.

По данным исследования S. Matta и соавт. (2020), в период распространения SARS-CoV-2 вируса зарегистрирован феноменальный рост заболеваемости и смертности во всех странах. Так, в США летальность варьировала от 4,9 до 52,4%; в Великобритании – 13,9%; в Испании и Италии – 11,4 и 14,5% соответственно [1]. Согласно мета-анализу 2022 г., самые высокие показатели кумулятивной избыточной смертности от COVID-19 зарегистрированы в Индии (4,07 млн), США (1,13 млн), России (1,07 млн), Мексике (798 тыс.), Бразилии (792 тыс.) [2].

По данным отечественных авторов, госпитальная летальность также отличалась вариабельностью. Так, показатель госпитальной летальности в Республике Татарстан составил 4,6% [3], а в Тверской области – в среднем 8,6% [4], что согласуется с официальными данными, согласно которым в России летальность от COVID-19 на 24 апреля 2020 г. – 9,9% [5].

По состоянию на апрель 2023 г. в мире зарегистрировано около 763 млн подтвержденных случаев заболевания и почти 6,9 млн случаев смерти. При этом, согласно данным отчетов Всемирной организации здравоохранения, Россия входила в число стран с самым большим количеством новых случаев заражения и еженедельных смертей [6].

Несмотря на существенную модификацию характера течения заболевания, связанную с распространением менее опасных штаммов SARS-CoV-2, тяжелое течение НКИ по-прежнему ассоциировано с полиорганным характером поражения и высоким риском летальности пациентов. Биомаркеры с абсолютной чувствительностью и специфичностью в отношении прогнозирования исходов НКИ до сих пор не выявлены.

Цель данного исследования: выявление клинико-лабораторных предикторов тяжелого течения и летальности пациентов с COVID-19 на раннем этапе госпитализации, а также ретроспективный анализ эффективности проводимой фармакотерапии на амбулаторном и раннем госпитальном этапах.

Материал и методы

Выполнено ретроспективное, сравнительное исследование; применен сплошной способ формирования выборки.

В исследование включены данные медицинской документации 745 взрослых пациентов (мужчин – 343 (46,04%), женщин – 402 (53,96%)) с подтвержденным методом ПЦР диагнозом COVID-19, проходивших лечение в реанимационном госпитале (РГ) на базе клиник ФГБОУ ВО СибГМУ Минздрава России (г. Томск) в период с 16.05.2020 по 30.09.2020 гг. (период циркуляции «дикого» штамма SARS-CoV-2 в России). Протокол исследования утвержден локальным этическим комитетом при ФГБОУ ВО СибГМУ Минздрава (№ 8511 от 21.12.2020 г.).

Для всех пациентов РГ, согласно утвержденному алгоритму, выполнялся сбор данных анамнеза, результатов объективного, лабораторных и инструментальных исследований в первые 48 ч с момента госпитализации (включая показатели общего и биохимического анализов крови, коагулограммы, расчет нейтрофильно-лимфоцитарного отношения (НЛО)). В зависимости от исхода госпитализации ретроспективно сформированы 2 сравниваемые группы. Основную группу составили пациенты, завершившие госпитализацию выпиской из стационара ($n = 683$), группу сравнения – пациенты с летальным исходом (умершие, $n = 62$).

Анализ полученных данных выполнен при помощи пакета статистических программ STATISTICA 12, StatSoft, Inc, USA. Описание количественных показателей проведено с указанием медианы (25; 75 процентили). Качественные показатели описаны с указанием абсолютных и относительных частот ($n (%)$). Межгрупповое сравнение количественных показателей проводилось с использованием U -критерия Манна – Уитни, качественных – критерия Пирсона χ^2 . Результаты считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты

Согласно представленной во «Временных методических рекомендациях» [7] классификации, оценка тяжести НКИ включает в себя наличие лихорадки $> 38^{\circ}\text{C}$, полиорганной недостаточности, определение частоты дыхательных движений, сатурации кислорода, степени поражения легких по результатам спиральной компьютерной томографии (СКТ). По степени тяжести НКИ па-

циенты РГ распределились следующим образом: легкое течение выявлено у 33 (4,84%) выживших пациентов; среднетяжелое течение – у 616 (90,32%) выживших и у 10 (16,13%) умерших; тяжелое течение – у 23 (3,37%) выживших и у 9 (14,52%) умерших; крайне тяжелое течение – у 10 (1,47%) выживших и у 43 (69,35%) умерших ($p < 0,0001$).

Продолжительность госпитализации в РГ составила 15,3 (13,2; 34) дня в основной группе и 18,5 (13; 27) дня среди тех, кто умер ($p = 0,0160$).

Демографические, антропометрические, социальные и анамнестические факторы, характеризующие пациентов

Основная группа включала более молодых пациентов с медианой возраста 57 (43; 67) лет, а в группе умерших составила 73 (66; 81) года ($p < 0,0001$). Сравниваемые группы пациентов статистически значимо не отличались по гендерному распределению и индексу массы тела (табл. 1).

Таблица 1. Исходная характеристика пациентов

Table 1. Initial characteristics of the patients

Параметры Parameters	Основная группа (выжившие) Main group (survivors)	Группа сравнения (умершие) Comparison group (deceased)	<i>p</i>	
		1		
Пол Sex	Мужчины, <i>n</i> (%) Men, <i>n</i> (%)	316 (46,27)	27 (43,55)	0,6800
	Женщины, <i>n</i> (%) Women, <i>n</i> (%)	367 (53,73)	35 (56,45)	
Возраст, лет Age, years		57 (43; 67)	73 (66; 81)	< 0,0001
ИМТ, кг/м ² BMI, kg/m ²		27,14 (23,92; 31,61)	28,24 (24,42; 34,40)	0,2500
Общее количество коморбидных состояний, <i>n</i> Total number of comorbid states, <i>n</i>		1 (0; 3)	5 (3; 6)	< 0,0001
ИБС, <i>n</i> (%) CHD, <i>n</i> (%)		160 (23,43)	44 (70,97)	< 0,0001
Гипертоническая болезнь, <i>n</i> (%) Hypertension, <i>n</i> (%)		386 (56,52)	54 (87,10)	< 0,0001
Сахарный диабет, <i>n</i> (%) Diabetes mellitus, <i>n</i> (%)		107 (15,67)	16 (25,81)	0,0390
ХСН, <i>n</i> (%) CHF, <i>n</i> (%)		147 (21,52)	36 (58,06)	< 0,0001
Бронхиальная астма, <i>n</i> (%) Bronchial asthma, <i>n</i> (%)		29 (4,25)	3 (4,84)	0,8300
ХОБЛ, <i>n</i> (%) COPD, <i>n</i> (%)		27 (3,96)	5 (8,06)	0,1300
Анемия, <i>n</i> (%) Anemia, <i>n</i> (%)		37 (5,43)	11 (17,74)	0,0001
Цирроз печени, <i>n</i> (%) Cirrhosis of the liver, <i>n</i> (%)		2 (0,29)	2 (3,23)	0,0025
Другие заболевания печени, <i>n</i> (%) Other liver diseases, <i>n</i> (%)		30 (4,39)	5 (8,06)	0,1900
ВИЧ-инфекция, <i>n</i> (%) HIV-infection, <i>n</i> (%)		5 (0,73)	2 (3,23)	0,0510
Заболевания почек, <i>n</i> (%) Kidney diseases, <i>n</i> (%)		223 (32,65)	26 (41,94)	0,1400
СКФ <60 мл/мин/1,73 м ² , <i>n</i> (%) GFR <60 ml/min/1,73 m ² , <i>n</i> (%)		50 (7,32)	29 (46,77)	< 0,0001
Инъекционная наркомания, <i>n</i> (%) Injecting drug addiction, <i>n</i> (%)		1 (0,15)	1 (1,61)	0,0330
ОНМК в анамнезе, <i>n</i> (%) Acute cerebrovascular accident in the anamnesis, <i>n</i> (%)		20 (2,93)	13 (20,97)	< 0,0001
Алкоголизм, <i>n</i> (%) Alcoholism, <i>n</i> (%)		4 (0,59)	3 (4,84)	0,0009
Пролежни, <i>n</i> (%) Bedsores, <i>n</i> (%)		5 (0,73)	4 (6,45)	0,0001
Онкопатология, <i>n</i> (%) Oncopathology, <i>n</i> (%)		30 (4,40)	14 (22,58)	< 0,0001
Неврологические заболевания, <i>n</i> (%) Neurological diseases, <i>n</i> (%)		132 (19,33)	35 (56,45)	< 0,0001
Статус курения Smoking status	Не курящие, <i>n</i> (%) Non-smokers, <i>n</i> (%)	558 (89,57)	48 (90,57)	0,3400
	Курящие, <i>n</i> (%) Smokers, <i>n</i> (%)	47 (7,54)	2 (3,77)	
	Бывшие курильщики, <i>n</i> (%) Ex-smokers, <i>n</i> (%)	18 (2,89)	3 (5,66)	

Окончание табл. 1
End of table 1

Пневмония в предшествующие 12 мес., <i>n</i> (%) Pneumonia in the previous 12 months, <i>n</i> (%)		4 (0,64)	4 (8,70)	< 0,0001
Факторы риска инфекции <i>Pseudomonas aeruginosa</i> Risk factors for <i>Pseudomonas aeruginosa</i> infection	Нет, <i>n</i> (%) No, <i>n</i> (%)	236 (98,74)	26 (86,67)	0,0002
	Прием ГКС, <i>n</i> (%) Taking glucocorticosteroids, <i>n</i> (%)	0 (0,00)	1 (3,33)	
	АБП в предшествующие 3 мес., <i>n</i> (%) Antibacterial drugs in the previous 3 months, <i>n</i> (%)	3 (1,26)	3 (10,00)	

Примечание: ИМТ – индекс массы тела, ИБС – ишемическая болезнь сердца, ХСН – хроническая сердечная недостаточность, ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких, СКФ – скорость клубочковой фильтрации, ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения, ФР – фактор риска, ГКС – глюкокортикоиды, АБП – антибактериальные препараты.

Note: BMI – body mass index, CHD – coronary heart disease, CHF – chronic heart failure, COPD – chronic obstructive pulmonary disease, GFR – glomerular filtration rate.

Одним из факторов, повлиявших на исход госпитализации, стало количество коморбидных заболеваний: медиана в основной группе составила 1 (0; 3) и была в 5 раз меньше, чем в группе сравнения (5 (3; 6), *p* < 0,0001) (см. табл. 1).

Выявлено, что наличие пневмонии, перенесенной в течение года до развития COVID-19, значимо чаще встречалось в группе умерших пациентов (8,7%, *p* < 0,0001). Кроме того, группы пациентов значимо различались по наличию факторов риска развития синегнойной инфекции (у 13,33% умерших пациентов и у 1,26% выживших, *p* < 0,005), таких как пролонгированный курс глюкокортикоидов (ГКС) и прием антибактериальных препаратов (АБП) в течение 3 мес. до момента госпитализации.

Отметим, что группы пациентов статистически значимо отличались по длительности болезни с момента манифестации первых ее симптомов до госпитализации – 6 (3; 9) дней в основной группе и 5 (1,5; 7) – в группе сравнения (*p* = 0,0110).

В рамках амбулаторного лечения пациенты обеих групп получали разнообразные группы лекарственных средств, в том числе АБП, противовирусные, нестероидные противовоспалительные препараты и антикоагулянты. В частности, отметим, что АБП на догоспитальном этапе принимали 117 (17,13%) больных из основной группы и 10 (16,13%) впоследствии умерших пациентов (*p* = 0,8400).

Жалобы пациентов и данные объективного обследования при поступлении в РГ

Среди симптомов при поступлении в РГ одышка беспокоила 28,40% выписанных больных и 62,0% умерших пациентов (*p* < 0,0001), а доля пациентов с головной болью составила 37,6 и 23,53% пациентов соответственно (*p* = 0,0440). Почти в 10,5 раза реже встречалась аносмия в группе умерших пациентов (1,96%) по сравнению с выжившими (20,54%, *p* = 0,0012). В то же время основная и сравниваемая группы не отличались значимо по частоте встречаемости таких симптомов, как кашель (58,13 и 51,61% соответственно), продукция гнойной мокроты (18,89 и 9,68% соответственно), лихорадка (45,83 и 43,55% соответственно), боль в груди (12,8 и 8,62% соответственно), общая слабость (62,9 и 62,75% соответственно), озноб (1,81 и 5,88% соответственно), миалгия (19,79 и 11,76% соответственно) и диарея (19,18 и 9,62% соответственно), *p* > 0,0500.

При госпитализации группа умерших впоследствии лиц характеризовалась более высокими значениями пульсового артериального давления (50 (40; 60) против 46 (40; 54) мм рт. ст., *p* = 0,0350), частоты дыхательных движений в минуту (19 (17; 21) против 17 (17; 18), *p* < 0,0001), худшими значениями сатурации кислорода, измеренной методом пульсоксиметрии (93 (87; 96) против 96 (94; 97)%, *p* < 0,0001). У них чаще наблюдались ослабление дыхания (29,03 против 16,57%, *p* = 0,0130) и влажные хрипы (9,68 против 2,64%, *p* = 0,0026) при аусcultации.

Лабораторно-инструментальные показатели в первые 48 ч госпитализации

Согласно данным лучевых методов исследования (СКТ или рентгенографии органов грудной клетки), на момент госпитализации сравниваемые группы по количеству пораженных сегментов статистически значимо не различались: 6 (3; 10) сегментов в основной группе (*n* = 630) и 6 (3; 8) – в группе сравнения (*n* = 47), *p* = 0,7900. Среди пациентов, которым выполнялась СКТ, доли пораженной легочной паренхимы в группах умерших (*n* = 12) и выживших (*n* = 287) пациентов статистически значимо не отличались: 30 (10; 70) и 25 (12; 40) % соответственно (*p* = 0,2400).

Сравниваемые группы значимо не отличались по показателям красной крови. В первые 48 ч госпитализации количество тромбоцитов в основной группе было выше (222 (174; 287) тыс./мкл), чем у пациентов в группе сравнения (164 (119; 234) тыс./мкл), *p* < 0,0001. Напротив, в группе выживших пациентов уровни лейкоцитов и нейтрофилов в 1,32 (*p* = 0,0078) и в 1,69 (*p* < 0,0001) раза соответственно ниже, чем в группе умерших. В то же время абсолютное число лимфоцитов в группе сравнения к моменту поступления в стационар снизилось до 0,8 (0,47; 1,21) × 10⁹/л, что в 1,77 раза ниже (*p* < 0,0001), чем в группе выживших. В группе умерших пациентов НЛО в 3,75 раза выше (*p* < 0,0001), чем среди пациентов с благоприятным исходом (табл. 2).

У пациентов с неблагоприятным исходом госпитализации в первые 48 ч выявлены более низкое содержание общего белка, альбумина и натрия, более высокие концентрации глюкозы (в 1,2 раза), аспартатаминотрансферазы (в 1,45 раза), мочевины (в 1,85 раза), креатинина (в 1,17 раза), С-реактивного белка (в 5,1 раза) и лактатдегидрогеназы (ЛДГ) (в 1,69 раза) (табл. 3).

Таблица 2. Гематологические показатели в первые 48 часов госпитализации

Table 2. Hematological indicators in the first 48 hours of hospitalization

Параметры Parameters	Основная группа (выжившие) Main group (survivors)	Группа сравнения (умершие) Comparison group (deceased)	p
Гемоглобин, г/л Hemoglobin, g/l	134 (123,0; 145,0) n = 677	128,5 (111,5; 148,5) n = 48	0,2100
Эритроциты, $\times 10^{12}/\text{л}$ Red blood cells, $\times 10^{12}/\text{l}$	4,56 (4,19; 4,93) n = 677	4,39 (3,77; 5,09) n = 48	0,1700
Гематокрит, % Hematocrit, %	40,5 (37,45; 43,55) n = 660	38 (33,8; 44,75) n = 44	0,2100
Тромбоциты, тыс./мкл Platelets, thousand/mcl	222 (174; 287) n = 677	164 (119; 234) n = 47	< 0,0001
Лейкоциты, $\times 10^9/\text{л}$ Leukocytes, $\times 10^9/\text{l}$	5,49 (4,39; 7,20) n = 676	7,25 (4,54; 11,11) n = 48	0,0078
Нейтрофилы, $\times 10^9/\text{л}$ Neutrophils, $\times 10^9/\text{l}$	3,275 (2,36; 4,85) n = 660	5,54 (3,01; 9,45) n = 47	< 0,0001
Лимфоциты, $\times 10^9/\text{л}$ Lymphocytes, $\times 10^9/\text{l}$	1,42 (1,03; 1,84) n = 669	0,8 (0,47; 1,21) n = 47	< 0,0001
Нейтрофильно-лимфоцитарное отношение Neutrophil-lymphocytic ratio	2,17 (1,44; 4,01) n = 668	8,14 (3,08; 16,04) n = 47	< 0,0001

Таблица 3. Биохимические показатели крови в первые 48 часов госпитализации

Table 3. Biochemical blood parameters in the first 48 hours of hospitalization

Параметры Parameters	Основная группа (выжившие) Main group (survivors)	Группа сравнения (умершие) Comparison group (deceased)	p
Билирубин, мкмоль/л Bilirubin, mmol/l	9,3 (6,1; 13,1) n = 603	11,4 (6,1; 14) n = 50	0,2900
Общий белок, г/л Total protein, g/l	66 (61,0; 71,0) n = 616	60 (55,0; 66,0) n = 51	< 0,0001
Глюкоза, ммоль/л Glucose, mmol/l	5,2 (4,4; 6,1) n = 612	6,3 (4,9; 7,6) n = 51	0,0012
Аланинаминотрансфераза, МЕ/л Alanine aminotransferase, IU/l	32,0 (19,2; 52,0) n = 653	32,2 (21,0; 62,0) n = 53	0,5900
Аспартатамино-трансфераза, МЕ/л Aspartate aminotransferase, IU/l	34,0 (25,0; 49,0) n = 663	49,5 (29,0; 72,3) n = 54	0,0003
Мочевина, ммоль/л Urea, mmol/l	5,1 (3,8; 6,8) n = 667	9,4 (6,8; 17,9) n = 54	< 0,0001
Креатинин, мкмоль/л Creatinine, $\mu\text{mol}/\text{l}$	72,6 (57,0; 87,0) n = 666	85,0 (54,0; 133,0) n = 54	0,0240
Натрий, ммоль/л Sodium, mmol/l	141,5 (139,4; 144,1) n = 591	139,2 (135,8; 142,6) n = 50	0,0013
Калий, ммоль/л Potassium, mmol/l	4,1 (3,8; 4,5) n = 591	4,2 (3,8; 4,6) n = 48	0,3500
С-реактивный белок, мг/л C-reactive protein, mg/l	13 (3,5; 36,8) n = 483	65,9 (24,0; 145,0) n = 42	< 0,0001
Лактатдегидрогеназа, Ед/л Lactate Dehydrogenase, Units/l	213,5 (176,0; 307,0) n = 218	360,0 (250,0; 480,0) n = 21	< 0,0001
Альбумин, г/л Albumin, g/l	40,0 (36,0; 43,0) n = 192	34,0 (33,0; 37,0) n = 19	< 0,0001
Ферритин, мкг/л Ferritin, mcg/l	208,5 (96,1; 405,8) n = 172	270,0 (189,9; 644,7) n = 11	0,1300
D-димер, нг/мл D-dimer, ng/ml	621,1 (262,5; 1222,0) n = 98	1554,8 (917,0; 4034,5) n = 14	0,0031
Прокальци-тонин, нг/мл Procalcitonin, ng/ml	0	50 (31,25)	4 (19,05)
	< 0,5	100 (62,50)	11 (52,38)
	0,5–2	9 (5,63)	3 (14,29)
	2–10	0 (0,00)	2 (9,52)
	> 10	1 (0,63)	1 (4,76)
Фибриноген, г/л Fibrinogen, g/l	2,9 (2,4; 3,5) n = 611	2,8 (2,2; 3,6) n = 38	0,8900

Нами выполнено ранжирование уровней сывороточной концентрации прокальцитонина (ПКТ) среди пациентов, для которых результаты его исследования в первые 48 ч были доступны. Оказалось, что в основной группе на ранних сроках госпитализации лишь у 6,42% пациентов

уровень ПКТ составил < 0,5 нг/мл, у большинства из них концентрация маркера находилась на уровне 0,5–2 нг/мл. В группе пациентов с неблагоприятным исходом концентрация ПКТ > 0,5 нг/мл зарегистрирована в 28,57% случаев (в 4,45 раза больше, чем в основной группе). При

этом почти у 10% больных содержание ПКТ находилось в пределах 2–10 нг/мл и почти у 5% больных достигало уровня > 10 нг/мл (см. табл. 3).

Обсуждение результатов

РГ на базе клиник в Томске в 2020 г. стал одним из первых принимать пациентов с COVID-19. Существенным затруднением стало отсутствие на тот момент валидированных данных о патогенезе заболевания и эффективных методах лечения. Временные рекомендации по НКИ появились несколько позже и обновлялись практически ежемесячно, значительно пересматривая показания к назначению лекарственных средств и накапливая новые знания о важности отдельных факторов, способных предсказать исход заболевания.

В статье выполнен сравнительный анализ показателей, оцененных в первые 24–48 ч от момента госпитализации пациентов, в зависимости от исхода и с учетом накопленных сведений об особенностях течения заболевания.

За период работы РГ уровень летальности составил 8,32% (62 пациента). Данный уровень смертности в целом соотносился с результатами международных исследований. Так, в метаанализе Y. Alimohamadi и соавт. общий мировой уровень летальных кейсов среди госпитализированных больных составил 13,0% (95% ДИ: 9,0–17,0) [8].

Обобщая накопленные данные о факторах риска, связанных с тяжелым течением и смертью при COVID-19, следует выделить более старший возраст и зачастую ассоциированный с ним груз коморбидных заболеваний, мужской гендер, расовые и этнические особенности (чернокожие и латиноамериканцы) [9]. Наше исследование продемонстрировало, что летальный исход стационарного лечения был статистически значимо ассоциирован с увеличением возрастной медианы.

Согласно многочисленным публикациям, риск развития тяжелой формы НКИ и наступления летального исхода связан как с наличием у пациента отдельных коморбидных заболеваний, так и с увеличением совокупного бремени отягощенного преморбидного фона [9, 10]. По нашим данным, число коморбидных заболеваний в группе умерших пациентов в 5 раз превышало аналогичное значение в группе выписанных пациентов. Как и согласно публикациям других авторов [11, 12], у умерших пациентов чаще встречались сердечно-сосудистые заболевания (ишемическая болезнь сердца, гипертоническая болезнь, хроническая сердечная недостаточность), сахарный диабет, анемии, алкоголизм, цирроз печени, актуальные неврологические заболевания и острое нарушение мозгового кровообращения в анамнезе, актуальная онкология и онкозаболевания в анамнезе, снижение СКФ ниже 60 мл/мин/1,73 м² по CKD-EPI. Кроме того, в группе умерших пациентов более чем в 13 раз чаще встречались внебольничные пневмонии на протяжении предшествующих госпитализации 12 мес., а также более чем в 10 раз чаще выявлялись факторы риска развития синегнойной инфекции и антибиотикорезистентности.

Исследование продемонстрировало, что пациенты из группы умерших от COVID-19 поступали в стационар в более ранние сроки от развития первых симптомов заболевания. Данный факт может быть объяснен более стремительным развитием серьезных симптомов, требовавших обращения за неотложной помощью. Так, на момент госпитализации в стационар впоследствии умершие па-

циенты чаще жаловались на одышку, регистрировалось снижение уровня сатурации кислорода. Анализируя жалобы пациентов, следует отметить, что в группе выживших пациентов более чем в 10 раз чаще встречалась аносмия. Аналогичное наблюдение было сделано в исследовании B. Talavera и соавт. (2020). Оказалось, что госпитализированные пациенты с COVID-19 и аносмиеей имели более низкий скорректированный уровень смертности и менее тяжелое течение заболевания [13].

В данном исследовании не было обнаружено статистически значимых различий между сравниваемыми группами по частоте применения на амбулаторном этапе доступных на тот момент лекарственных препаратов.

Анализ лабораторных показателей в первые 24–48 ч от момента госпитализации выявил, что группа выживших пациентов характеризовалась более высоким числом тромбоцитов и лимфоцитов ($> 1,0 \times 10^9$ клеток/л); при этом общее число лейкоцитов, а также содержание нейтрофилов было статистически значимо более низким, чем в группе впоследствии умерших больных. НЛО в последней группе почти в 4 раза превосходило значение данного показателя в группе выживших пациентов. Учитывая, что, согласно данным ряда исследований, снижение числа лимфоцитов менее $1,0 \times 10^9$ клеток/л, а также стремительный рост НЛО были устойчиво ассоциированы с риском тяжелого течения и летального исхода при COVID-19 [14], следует отметить, что в ранние сроки госпитализации данные отклонения могли бы позволить выделить группу повышенного риска неблагоприятного исхода.

В настоящее время выделена группа биомаркеров, ассоциированных с развитием дисфункции жизненно важных органов, тяжелым течением НКИ и риском смерти у пациентов [15]. Так, системное воспаление, измеряемое по С-реактивному белку, тесно связано с венозной тромбоэмболией, острым почечным повреждением, критическими заболеваниями и смертностью при COVID-19 [16]. Согласно результатам анализа B.M. Henry и соавт. (2020), повышенные уровни ЛДГ в ранние сроки от начала заболевания связаны с примерно 6-кратным увеличением вероятности развития тяжелого заболевания и примерно 16-кратным увеличением вероятности смерти у пациентов с COVID-19 [17]. В метаанализе H. Zhan и соавт. (2021) показано, что D-димер может предсказывать тяжелые и смертельные случаи COVID-19 с умеренной точностью, демонстрируя высокую чувствительность, но относительно низкую специфичность для выявления событий венозной тромбоэмболии при COVID-19 [18]. По результатам исследования, в группе пациентов с летальным исходом в ранние сроки госпитализации обращают на себя внимание такие биомаркеры, как С-реактивный белок (в 5 раз выше, чем в группе выживших), ЛДГ (в 3 раза выше по сравнению с группой выживших), D-димер (в 2,5 раза выше по сравнению с группой выживших). Кроме того, в 5 раз больше умерших пациентов демонстрировали уровень ПКТ в сыворотке крови $> 0,5$ нг/мл.

Важно отметить, что уже в первые 24–48 ч от поступления в РГ умершие пациенты отличались сниженными уровнями общего белка и альбумина в сыворотке крови, сравнительно более высокими уровнями глюкозы, креатинина, а также выходящими за пределы верхних границ референса уровнями аспартатаминотрансферазы и мочевины.

Заключение

Выполненное ретроспективное исследование позволило оценить и выделить ряд факторов, которые на ранних сроках стационарного лечения могут быть полезны для более точной оценки риска тяжелого течения и летального исхода у госпитализированных пациентов с COVID-19.

Так, в увеличение риска летальности у госпитализированных пациентов вносят вклад пожилой и старческий возраст (возрастная медиана – 73 года), наличие коморбидных и особенно мультиморбидных заболеваний. В качестве потенциальных факторов риска неблагоприятного течения COVID-19 могут быть рассмотрены наличие пневмоний в течение предшествующих 12 мес., а также анамнез пролонгированного приема ГКС и факт примене-

ния АБП в течение предшествующих 3 мес. Раннее обращение в стационар, выраженная одышка со снижением сатурации кислорода ниже референтных значений при госпитализации также ассоциированы с риском летального исхода.

В качестве предикторов неблагоприятного исхода у госпитализированных пациентов с COVID-19 могут иметь значение высокие уровни сывороточных С-реактивного белка, ЛДГ, Д-димера и ПКТ, а также значимое снижение числа лимфоцитов с пропорциональным ростом НЛО в первые 24–48 ч госпитализации.

Полученные результаты подчеркивают важность ранней диагностики, мониторинга биомаркеров и активной идентификации пациентов с факторами риска для более эффективного управления COVID-19 и снижения летальности.

Литература / References

1. Matta S., Chopra K.K., Arora V.K. Morbidity and mortality trends of Covid 19 in top 10 countries. *Indian J. Tuberc.* 2020;67(4S):S167–S172. DOI: 10.1016/j.ijtb.2020.09.031.
2. COVID-19 Excess Mortality Collaborators. Estimating excess mortality due to the COVID-19 pandemic: a systematic analysis of COVID-19-related mortality, 2020–21. *Lancet.* 2022;399(10334):1513–1536. DOI: 10.1016/S0140-6736(21)02796-3.
3. Сайфутдинов Р.Р., Сайфутдинов Р.Г., Ахметов Р.У., Сайфутдинова Т.В. Особенность госпитальной летальности при COVID-19. *Дневник казанской медицинской школы.* 2022;36(2):15–25.
Saifutdinov R.R., Saifutdinov R.G., Achmedov R.U., Saifutdinova T.V. The peculiarity of hospital mortality in COVID-19. *Kazan medical school diary.* 2022;36(2):15–25. (In Russ.).
4. Гуськова О.Н., Доминикан И.Е., Володько С.Н., Бенидзе И.Р., Кузнецова М.А., Евсевьев И.В. и др. Статистика смертности, госпитальной летальности и танатологический анализ летальных исходов у больных новой коронавирусной инфекцией (COVID-19) в Тверской области. *Верхневолжский медицинский журнал.* 2021;20(4):8–13.
Guskova O.N., Dominikan I.E., Volodko S.N., Benidze I.R., Kuznetsov M.A., Evseev I.V. et al. Mortality, hospital mortality statistics and tanatological analysis of lethal outcomes in patients with new coronavirus infection (COVID-19) in Tver region. *Upper Volga Medical Journal.* 2021;20(4):8–13. URL: <http://medjournal.tvergma.ru/id/eprint/526> (08.12.2023).
5. Есипов А.В., Алекснович А.В., Абушинов В.В. COVID-19: первый опыт оказания медицинской помощи возможные решения проблемных вопросов (обзор). *Госпитальная медицина: наука и практика.* 2020;1(1):5–8.
Esipov A.V., Alekhnovich A.V., Abushinov V.V. COVID-19: First experience in providing medical care and possible solutions to problems (review). *Hospital medicine: science and practice.* 2020;1(1):5–8.
6. COVID-19 Weekly Epidemiological Update. Edition 138 published 13 April 2023. [Electronic resource]. URL: www.who.int/publications/m/item/weekly-epidemiological-update-on-covid-19---13-april-2023 (08.12.2023).
7. Временные методические рекомендации «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19)», версия 17 (14.12.2022).
Temporary guidelines “Prevention, diagnosis and treatment of new coronavirus infection (COVID-19)”, version 17 (14.12.2022). URL: https://static-0.minsdrav.gov.ru/system/attachments/attaches/000/061/254/original/BMP_COVID-19_V17.pdf?1671088207 (08.12.2023).
8. Alimohamadi Y., Tola H.H., Abbasi-Ghahramanloo A., Janani M., Sepandi M. Case fatality rate of COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *J. Prev. Med. Hyg.* 2021;62(2):E311–E320. DOI: 10.15167/2421-4248/jpmh2021.62.2.1627.
9. Zhang J.J., Dong X., Liu G.H., Gao Y.D. Risk and protective factors for COVID-19 morbidity, severity, and mortality. *Clin. Rev. Allergy Immunol.* 2023;64(1):90–107. DOI: 10.1007/s12016-022-08921-5.
10. Арутюнов Г.П., Тарловская Е.И., Арутюнов А.Г., Беленков Ю.Н., Конради А.О., Лопатин Ю.М. и др. Международный регистр «Анализ динамики коморбидных заболеваний у пациентов, перенесших инфицирование SARS-CoV-2» (АКТИВ SARS-CoV-2): анализ предикторов неблагоприятных исходов острой стадии новой коронавирусной инфекции. *Российский кардиологический журнал.* 2021;26(4):4470.
Arutyunov G.P., Tarlovskaya E.I., Arutyunov A.G., Belenkov Y.N., Konradi A.O., Lopatin Y.M. et al. International register “Dynamics analysis of comorbidities in SARS-CoV-2 survivors” (AKTIV SARS-CoV-2): analysis of predictors of short-term adverse outcomes in COVID-19. *Russian Journal of Cardiology.* 2021;26(4):4470. (In Russ.). DOI: 10.15829/1560-4071-2021-4470.
11. Djaharuddin I., Munawwarah S., Nurulita A., Ilyas M., Tabri N.A., Lihawa N. Comorbidities and mortality in COVID-19 patients. *Gac. Sanit.* 2021;35(Suppl. 2):S530–S532. DOI: 10.1016/j.gaceta.2021.10.085.
12. Радыгина Л.В., Мочалова Л.В. Факторы, влияющие на тяжесть течения COVID-19 и развитие осложнений. *Microbiology Independent Research Journal (MIR Journal).* 2023;10(1):20–38.
Radygina L. V., Mochalova L. V. Factors affecting the severity of COVID-19 and the development of complications. *Microbiology Independent Research Journal (MIR Journal).* 2023;10(1):20–38. DOI: 10.18527/2500-2236-2023-10-1-20-38.RU.
13. Talavera B., García-Azorín D., Martínez-Pías E., Trigo J., Hernández-Pérez I., Valle-Péñacoba G. et al. Anosmia is associated with lower in-hospital mortality in COVID-19. *J. Neurol. Sci.* 2020;419:117163. DOI: 10.1016/j.jns.2020.117163.
14. Jimeno S., Ventura P.S., Castellano J.M., García-Adasme S.I., Miranda M., Touza P. et al. Prognostic implications of neutrophil-lymphocyte ratio in COVID-19. *Eur. J. Clin. Invest.* 2021;51(1):e13404. DOI: 10.1111/eci.13404.
15. Gao Y.D., Ding M., Dong X., Zhang J.J., Kursat Azkur A., Azkur D. et al. Risk factors for severe and critically ill COVID-19 patients: A review. *Allergy.* 2021;76(2):428–455. DOI: 10.1111/all.14657.
16. Smilowitz N.R., Kunichoff D., Garshick M., Shah B., Pillinger M., Hochman J.S. et al. C-reactive protein and clinical outcomes in patients with COVID-19. *Eur. Heart J.* 2021;42(23):2270–2279. DOI: 10.1093/euheartj/ehaa1103.
17. Henry B.M., Aggarwal G., Wong J., Benoit S., Vikse J., Plebani M. et al. Lactate dehydrogenase levels predict coronavirus disease 2019 (COVID-19) severity and mortality: A pooled analysis. *Am. J. Emerg. Med.* 2020;38(9):1722–1726. DOI: 10.1016/j.ajem.2020.05.073.
18. Zhan H., Chen H., Liu C., Cheng L., Yan S., Li H. et al. Diagnostic value of D-dimer in COVID-19: A meta-analysis and meta-regression. *Clin. Appl. Thromb. Hemost.* 2021;27:10760296211010976. DOI: 10.1177/10760296211010976.

Информация о вкладе авторов

Малиновский В.А., Федосенко С.В., Старовойтова Е.А., Винокурова Д.А., Агаева С.А., Зима А.П., Нестерович С.В., Чернявская Г.М. – концепция и дизайн исследования.

Information on author contributions

Malinovskiy V.A., Fedosenko S.V., Starovoitova E.A., Vinokurova D.A., Agaeva S.A., Zima A.P., Nesterovich S.V., Chernyavskaya G.M. – research concept and design.

Малиновский В.А., Семакин А.В., Диркс И.И., Аржаник М.Б., Семенова О.Л., Агаева С.А., Болдышевская М.А., Селихова Е.М., Корепанов В.А., Халивин С.А., Федотова М.М. – сбор и обработка материала.

Малиновский В.А., Федосенко С.В., Семакин А.В. – написание текста.

Федосенко С.В., Аржаник М.Б., Старовойтова Е.А., Агаева С.А., Чернявская Г.М. – редактирование.

Malinovskiy V.A., Semakin A.V., Dirks I.I., Arzhanik M.B., Semenova O.L., Agaeva S.A., Boldyshevskaya M.A., Selikhova E.M., Korepanov V.A., Khalyavin S.A., Fedotova M.M. – data collection and processing.

Malinovsky V.A., Fedosenko S.V., Semakin A.V. – writing the text.

Fedosenko S.V., Arzhanik M.B., Starovoitova E.A., Agaeva S.A., Chernyavskaya G.M. – editing.

Сведения об авторах

Малиновский Владислав Александрович, аспирант, кафедра общей врачебной практики и поликлинической терапии, врач-терапевт, СибГМУ Минздрава России, Томск, <https://orcid.org/0009-0004-8099-3870>.
E-mail: vladislav-9509@mail.ru.

Федосенко Сергей Вячеславович, д-р мед. наук, доцент, профессор кафедры общей врачебной практики и поликлинической терапии, СибГМУ Минздрава России, Томск, <https://orcid.org/0000-0001-6655-3300>.
E-mail: s-fedosenko@mail.ru.

Семакин Алексей Владимирович, аспирант, кафедра общей врачебной практики и поликлинической терапии, СибГМУ Минздрава России, Томск, <https://orcid.org/0009-0008-4723-1494>.
E-mail: drsemakinav@gmail.com.

Диркс Иван Иванович, студент 4-го курса, специальность «Медицинская кибернетика», СибГМУ Минздрава России, Томск, <https://orcid.org/0009-0005-5560-0016>.
E-mail: i.dirks@yandex.ru.

Аржаник Марина Борисовна, канд. пед. наук, доцент, кафедра медицинской и биологической кибернетики, СибГМУ Минздрава России, Томск, <https://orcid.org/0000-0003-4844-9803>.
E-mail: arzh_m@mail.ru.

Семенова Оксана Леонидовна, старший преподаватель, кафедра медицинской и биологической кибернетики, СибГМУ Минздрава России, Томск, <https://orcid.org/0000-0002-6866-5020>.
E-mail: oksleon@list.ru.

Старовойтова Елена Александровна, д-р мед. наук, доцент, заведующий кафедрой общей врачебной практики и поликлинической терапии, СибГМУ Минздрава России, Томск, <https://orcid.org/0000-0002-4281-1157>.
E-mail: elena-starovoitova@yandex.ru.

Винокурова Дарья Александровна, заведующий терапевтической клиникой, ассистент кафедры факультетской терапии с курсом клинической фармакологии, СибГМУ Минздрава России, Томск, <https://orcid.org/0000-0002-8422-8349>.
E-mail: vinokurovadarial@gmail.com.

Агаева София Александровна, студент 6-го курса, лаборант-исследователь, кафедра пропедевтики внутренних болезней с курсом терапии педиатрического факультета, СибГМУ Минздрава России, Томск, <https://orcid.org/0009-0004-5619-5473>.
E-mail: agaeva.sofiya@gmail.com.

Болдышевская Маргарита Андреевна, врач клинической лабораторной диагностики, НИИ онкологии Томского НИИМЦ, Томск, <https://orcid.org/0000-0002-2399-4170>.
E-mail: Afanasyeva97@yandex.ru.

Селихова Екатерина Михайловна, врач клинической лабораторной диагностики, ООО КЛИ «ОВУМ», Кемерово, <https://orcid.org/0009-0001-6784-8044>.
E-mail: magreliada@mail.ru.

Корепанов Вячеслав Андреевич, ассистент кафедры фармакологии, врач клинической лабораторной диагностики, СибГМУ Минздрава России, Томск, <https://orcid.org/0000-0002-2818-1419>.
E-mail: vakorep41811@gmail.com.

Халивин Сергей Андреевич, врач-лаборант, Ширинская МБ, Шира, <https://orcid.org/0009-0002-7597-219X>.
E-mail: sergey-xalyavin.ru@mail.ru.

Нестерович Софья Владимировна, канд. мед. наук, главный врач клиник, СибГМУ Минздрава России, Томск, <https://orcid.org/0000-0003-2098-2964>.
E-mail: nesterovich.sv@ssmu.ru.

Information about the authors

Vladislav A. Malinovskiy, Graduate Student, Department of General Practice and Outpatient Therapy, Therapist, Siberian State Medical University, Tomsk, <https://orcid.org/0009-0004-8099-3870>.
E-mail: vladislav-9509@mail.ru.

Sergey V. Fedosenko, Dr. Sci. (Med.), Professor, Department of General Medical Practice and Outpatient Therapy, Siberian State Medical University, Tomsk, <https://orcid.org/0000-0001-6655-3300>.
E-mail: s-fedosenko@mail.ru.

Aleksey V. Semakin, Graduate Student, Department of General Medical Practice and Outpatient Therapy, Siberian State Medical University, Tomsk, <https://orcid.org/0009-0008-4723-1494>.
E-mail: drsemakinav@gmail.com

Ivan I. Dirks, Forth-year Student, Medical Cybernetics, Siberian State Medical University, Tomsk, <https://orcid.org/0009-0005-5560-0016>.
E-mail: i.dirks@yandex.ru

Marina B. Arzhanik, Cand. Sci. (Ped.), Associate Professor, Department of Medical and Biological Cybernetics, Siberian State Medical University, Tomsk, <https://orcid.org/0000-0003-4844-9803>.
E-mail: arzh_m@mail.ru

Oksana L. Semenova, Senior Lecturer, Department of Medical and Biological Cybernetics, Siberian State Medical University, Tomsk, <https://orcid.org/0000-0002-6866-5020>.
E-mail: okleon@list.ru

Elena A. Starovoitova, Dr. Sci. (Med.), Assistant Professor, Head of the Department of General Practice and Outpatient Therapy, Siberian State Medical University, Tomsk, <https://orcid.org/0000-0002-4281-1157>.
E-mail: elena-starovoitova@yandex.ru

Daria A. Vinokurova, Head of the General Medicine Clinic, Assistant, Department of Faculty Therapy, Siberian State Medical University, Tomsk, <https://orcid.org/0000-0002-8422-8349>.
E-mail: vinokurovadarial@gmail.com

Sofiya A. Agaeva, Sixth-year Student, Research Assistant, Department of Propaedeutics of Internal Diseases with a Course of Therapy of the Pediatric Faculty, Siberian State Medical University, Tomsk, <https://orcid.org/0009-0004-5619-5473>.
E-mail: agaeva.sofiya@gmail.com

Margarita A. Boldyshevskaya, Doctor of Clinical Laboratory Diagnostics, Cancer Research Institute, Tomsk NRMC, Tomsk, <https://orcid.org/0000-0002-2399-4170>.
E-mail: afanasyeva97@yandex.ru

Ekaterina M. Selikhova, Doctor of Clinical Laboratory Diagnostics, OOO KLI «Ovum», Kemerovo, <https://orcid.org/0009-0001-6784-8044>.
E-mail: magreliada@mail.ru

Viacheslav A. Korepanov, Doctor of Clinical Laboratory Diagnostics, Assistant, Department of Pharmacology, Siberian State Medical University, Tomsk, <https://orcid.org/0000-0002-2818-1419>.
E-mail: vakorep41811@gmail.com

Sergey A. Khalyavin, Laboratory Doctor, Shira District Hospital, Shira, Republic of Khakassia, <https://orcid.org/0009-0002-7597-219X>.
E-mail: sergey-xalyavin.ru@mail.ru

Sofia V. Nesterovich, Cand. Sci. (Med.), Chief Physician of the Clinics of Siberian State Medical University, Tomsk, <https://orcid.org/0000-0003-2098-2964>.
E-mail: nesterovich.sv@ssmu.ru

Anastasia P. Zima, Dr. Sci. (Med.), Professor, Department of Pathophysiology, Siberian State Medical University, Tomsk, <https://orcid.org/0000-0002-9034-7264>.
E-mail: zima2302@gmail.com

Зима Анастасия Павловна, д-р мед. наук, профессор, кафедра патофизиологии, СибГМУ Минздрава России, Томск, <https://orcid.org/0000-0002-9034-7264>.

E-mail: zima2302@gmail.com.

Федотова Марина Михайловна, канд. мед. наук, доцент, кафедра факультетской педиатрии с курсом детских болезней лечебного факультета, СибГМУ Минздрава России, Томск, <https://orcid.org/0000-0001-7655-7911>.

E-mail: fedotova.letter@gmail.com.

Чернявская Галина Михайловна, д-р мед. наук, профессор, профессор кафедры госпитальной терапии с курсом реабилитации, физиотерапии и спортивной медицины, СибГМУ Минздрава России, Томск, <https://orcid.org/0000-0003-0105-2307>.

E-mail: chernyavskayag@gmail.com.

Marina M. Fedotova, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, Department of Faculty Pediatrics, Siberian State Medical University, Tomsk, <https://orcid.org/0000-0001-7655-7911>.

E-mail: fedotova.letter@gmail.com.

Galina M. Chernyavskaya, Dr. Sci. (Med.), Professor, Department of General Medical Practice and Outpatient Therapy, Siberian State Medical University, Tomsk, <https://orcid.org/0000-0003-0105-2307>.

E-mail: chernyavskayag@gmail.com.

 **Vladislav A. Malinovskiy**, e-mail: vladislav-9509@mail.ru.

Received September 28, 2023

 **Малиновский Владислав Александрович**, e-mail: vladislav-9509@mail.ru.

Поступила 28.09.2023



Особенности хронической сердечной недостаточности на фоне тромбоцитопении у лиц, инфицированных вирусом иммунодефицита человека

О.Г. Горячева

Пермский государственный медицинский университет имени академика Е.А. Вагнера Министерства здравоохранения Российской Федерации (ПГМУ им. ак. Е.А. Вагнера Минздрава России),
614000, Российская Федерация, Пермь, ул. Петропавловская, 26

Аннотация

Общий контекст исследования посвящен изучению особенностей течения хронической сердечной недостаточности (ХСН) у лиц, инфицированных вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ), в рамках одномоментного скринингового клинического исследования.

Цель: определить особенности течения ХСН у ВИЧ-инфицированных больных в зависимости от наличия тромбоцитопении (ТП).

Материал и методы. В условиях многопрофильного стационара в течение 4 лет обследованы 240 больных с ВИЧ-инфекцией, среди которых выделена когорта больных с ХСН (160 человек), в дальнейшем разделенная на группы больных с ТП (107 человек) и без ТП (53 человека). Больным проведен одинаковый объем исследований, включающий эхокардиографию, неинвазивную артериографию, развернутое лабораторное обследование.

Результаты. ТП у больных с ХСН и ВИЧ-инфекцией чаще встречается у курящих и лиц с вероятной алкогольной зависимостью и сопряжена с гемодинамическими нарушениями в виде более высоких цифр систолического (САД) и диастолического артериального давления (ДАД), увеличением левого предсердия. При ТП выше значения NT-proBNP плазмы крови, а в сыворотке крови – тканевого ингибитора металлопротеиназ-1 (TIMP-1), мочевины, билирубина, при этом концентрация ионов натрия и калия сыворотки крови ниже. Анемия и лейкопения чаще встречались в группе больных с ТП. Больные с ТП более привержены приему ингибиторов протеазы (ИП) и нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП).

Заключение. Частота выявления ХСН у больных с ВИЧ-инфекцией на фоне ТП почти в 2 раза выше и чаще сопровождается дилатацией левого предсердия, более высокими цифрами АД, ростом TIMP-1 и снижением концентрации ионов калия в сыворотке крови. Концентрация NT-proBNP плазмы крови имеет тесную обратную корреляционную связь с количеством тромбоцитов у больных с ХСН и ТП, а наличие тяжелой ТП $\leq 30 \times 10^9$ клеток/л в 10,8 раза увеличивает шансы развития ХСН с низкой фракцией выброса (ФВ) левого желудочка (ЛЖ). Курение, возможная алкогольная зависимость и приверженность к приему ИП и НПВП являются значимыми факторами, связанными с развитием ТП у ВИЧ-инфицированных с ХСН.

Ключевые слова:	хроническая сердечная недостаточность, тромбоцитопения, ВИЧ-инфекция, артериальное давление, NT-proBNP.
Конфликт интересов:	авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
Финансирование:	исследование выполнено на личные средства автора и иного финансирования не имело.
Соответствие принципам этики:	исследование выполнено в соответствии со стандартами надлежащей клинической практики (GCP), принципами Хельсинкской декларации, одобрено этическим комитетом Пермского государственного медицинского университета имени академика Е.А. Вагнера Министерства здравоохранения Российской Федерации.
Для цитирования:	Горячева О.Г. Особенности хронической сердечной недостаточности на фоне тромбоцитопении у лиц, инфицированных вирусом иммунодефицита человека. <i>Сибирский журнал клинической и экспериментальной медицины</i> . 2024;39(1):126–134. https://doi.org/10.29001/2073-8552-2024-39-1-126-134 .

✉ Горячева Ольга Георгиевна, e-mail: o.goryacheva@mail.ru.

Features of chronic heart failure on the background of thrombocytopenia in persons infected with the human immunodeficiency virus

Olga G. Goryacheva

Perm State Medical University (PSMU) named after academician E.A. Wagner,
26, Petropavlovskaya str., Perm, 614000, Russian Federation

Abstract

The general context of the study is to review the characteristics of the course of chronic heart failure (CHF) in persons infected with the human immunodeficiency virus (HIV) as a part of a single-stage screening clinical trial.

Aim: To determine the features of the CHF course in HIV-infected patients, depending on the presence of thrombocytopenia (TP).

Material and Methods. In a multidisciplinary hospital, 240 patients with HIV infection were examined for four years, where a cohort of patients with CHF (160 people) was identified, further divided into groups of patients with TP (107 people) and without TP (53 people). Patients underwent the same amount of research, including echocardiography, non-invasive arteriography, and a detailed laboratory examination.

Results. TP in patients with CHF and HIV infection is more common in smokers and people with alcohol dependence and is associated with hemodynamic disorders in the form of higher systolic and diastolic blood pressure, left atrium increase. With TP, the values of NT-proBNP in blood plasma are higher, and in the blood serum – tissue inhibitor of metalloproteinases-1, urea, bilirubin, while the concentration of sodium and potassium ions in the blood serum is lower. Anemia and leukopenia were more common in the group of patients with thrombocytopenia. Patients with TP are more adherent to taking protease inhibitors and non-steroidal anti-inflammatory drugs.

Conclusion. The frequency of CHF detection in patients with HIV infection against the background of TP is almost 2 times higher and is more often accompanied by dilatation of the left atrium, higher blood pressure, an increase in TIMP-1 and a decrease in the concentration of potassium ions in the blood serum. The concentration of NT-proBNP in blood plasma has a close inverse correlation with the number of platelets in patients with CHF and TP, and the presence of severe TP $\leq 30 \times 10^9$ cells/l increases the chances of developing CHF with low left ventricular ejection fraction by 10.8 times. Smoking, possible alcohol dependence and adherence to taking protease inhibitors and NSAIDs are significant factors associated with the development of thrombocytopenia in HIV-infected patients with CHF.

Keywords: chronic heart failure, thrombocytopenia, HIV infection, blood pressure, NT-proBNP.

Conflict of interest: the authors do not declare a conflict of interest.

Funding: the study was performed at personal expense of the author and had no other funding.

Adherence to ethical standards: the study was performed in accordance with the standards of good clinical practice (GSP), the principles of the Declaration of Helsinki, and was approved by the ethics committee of the Perm State Medical University.

For citation: Goryacheva O.G. Features of chronic heart failure on the background of thrombocytopenia in persons infected with the human immunodeficiency virus. *The Siberian Journal of Clinical and Experimental Medicine.* 2024;39(1):126–134. <https://doi.org/10.29001/2073-8552-2024-39-1-126-134>.

Введение

Тромбоцитопения (ТП) – патологическое состояние, характеризующееся снижением количества тромбоцитов ниже $150 \times 10^9/\text{л}$ [1]. ТП проявляется вследствие нескольких причин: снижения образования тромбоцитов, секвестрации тромбоцитов или повышенного разрушения тромбоцитов, при этом клиническая картина может варьировать от случайной находки до явного кровотечения. Причинами ТП могут быть вирусные инфекции, злокачественные новообразования, заболевания печени, аутоиммунные заболевания, синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания, беременность, прием

лекарств и нарушения свертывания крови. ТП является частым гематологическим расстройством у лиц, инфицированных вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ) и может быть первым симптомом ВИЧ-инфекции, а также может появляться вследствие приема антиретровирусной терапии (АРТ) [2].

Поражение сердечно-сосудистой системы при ВИЧ-инфекции является значительным, в литературе описан фенотип ВИЧ-ассоциированной кардиомиопатии, развитие которого обусловлено прямым вирусным повреждением миокарда с развитием апоптоза кардиомиоцитов и фибробластов [3]. Известно, что как ТП, так и ВИЧ-ассоциированная кардиомиопатия формируются

в том числе за счет прямого цитотоксического действия вируса. Представляет клинический интерес взаимосвязь течения хронической сердечной недостаточности (ХСН) и ТП у больных с ВИЧ-инфекцией.

Частота встречаемости ХСН среди ВИЧ-инфицированных феноменальна. Эпидемиологические исследования показали, что риск развития ХСН у больных с ВИЧ-инфекцией на 50% и более выше, чем у больных без данной патологии, даже после поправки на другие факторы риска ее возникновения [4].

Цель исследования: определить особенности течения ХСН у ВИЧ-инфицированных больных в зависимости от наличия ТП.

Материал и методы

Исследование планировалось и выполнялось в соответствии с принципами Хельсинской декларации и стандартами надлежащей клинической практики (GCP) и носило характер одномоментного, скринингового, клинического исследования. С 2019 по 2022 гг. в условиях многопрофильного стационара г. Перми обследованы 240 человек с ВИЧ-инфекцией, среди которых у 160 больных была выявлена ХСН. Автором лично был осуществлен отбор пациентов, проведены трансторакальная эхокардиография, неинвазивная артериография аппаратом TensioMed ArterioGraph 24 (Великобритания), определена тяжесть ХСН по шкале оценки клинического состояния больных с ХСН в модификации В.Ю. Мареева (ШОКС), тесту шестиминутной ходьбы (ТШХ), а также в лабораторию были направлены образцы крови и мочи.

Диагноз ХСН устанавливался при наличии соответствующих клинических признаков и симптомов, структурных изменений сердца, признаков систолической или диастолической дисфункции и повышения N-концептного мозгового натрийуретического пропептида более 125 пг/мл в соответствии с клиническими рекомендациями Российского кардиологического общества 2020 г. пересмотра.

Эхокардиография проводилась на аппарате VIVID T8 (GE Healthcare, США) по методике, рекомендованной Европейским и Американским обществом эхокардиографии [5]. Фракция выброса (ФВ) левого желудочка (ЛЖ%) определялась по методу Simpson. Диастолическая дисфункция ЛЖ рассчитывалась по данным трансмитрального диастолического потока в режиме постоянного и импульсно-волнового допплера, а также тканевой допплерографии. Гипертрофия ЛЖ (ГЛЖ) определялась при увеличении индекса массы тела ЛЖ (ИММЛЖ) у мужчин более 115 г/м², у женщин более 95 г/м². Легочная артериальная гипертензия (ЛАГ) определялась как повышение среднего давления в легочной артерии (СДЛА) более 25 мм рт. ст. в покое в процессе эхокардиографии.

Критериями включения в исследование были наличие подтвержденной ХСН, стабилизация состояния по терапевтическому заболеванию, потребовавшему госпитализации, обязательное наличие ВИЧ-инфекции, согласие больного на участие в исследовании. Критериями невключения в исследование были острая декомпенсация ХСН; острая сердечная недостаточность; злокачественные новообразования; острые состояния, требующие хирургического вмешательства; когнитивные расстройства; социальная депривация и отказ больного от подписания информированного добровольного соглашения для участия в исследовании.

Наличие ВИЧ-инфекции подтверждалось информацией об иммуноблоте. Вероятная алкогольная зависимость (ВАЗ) определялась по опроснику AUDIT в случае набора пациентом 20 и более баллов. Большинство пациентов с алкогольной зависимостью состояли на учете в наркологическом диспансере по употреблению алкоголя и психоактивных веществ. Всем больным проведено определение в плазме крови уровня N-терминального фрагмента мозгового натрийуретического пептида (NT-proBNP), а также выполнено традиционное обследование в объеме общих анализов крови и мочи, биохимического анализа с определением показателей печеночной, почечной функции, белка, глюкозы, показателей липидограммы и коагулограммы.

Помимо этого, в сыворотке крови больных методом иммуноферментного анализа на приборе Immulite 1000 (DPC, США) определялась концентрация тканевого ингибитора металлопротеиназ-1 (TIMP-1) с помощью реактивов компании Sanlong Biotech Co., Ltd, Китай.

Статистическая обработка полученных данных проведена с помощью статистических программ STATISTICA 13.0 и SPSS STATISTICS версия 26. Проверка нормальности распределения количественных показателей проводилась по критериям Колмогорова – Смирнова и Шапиро – Уилка. В отсутствии нормального распределения количественные показатели описаны медианами и межквартильными промежутками, Me [Q1; Q3]. Категориальные показатели представлены абсолютными (n) и относительными (в %) частотами встречаемости. Попарные межгрупповые сравнения количественных показателей в независимых группах пациентов выполнялись по критерию Манна – Уитни. Для сравнения категориальных показателей (частот встречаемости) в двух независимых группах использовались χ^2 – критерий Пирсона или точный критерий Фишера.

Для оценки взаимосвязи между уровнями тромбоцитов и NT-proBNP в плазме крови больных ХСН, инфицированных ВИЧ, использовался коэффициент корреляции Спирмена. Пороговый уровень значимости при проверке гипотез составлял $p = 0,05$.

Результаты

Проведен анализ встречаемости ХСН в когорте больных с ВИЧ-инфекцией (240 человек) в зависимости от наличия ТП (рис. 1). Выявлено, что у больных с ТП частота встречаемости ХСН почти в 2 раза выше, чем у больных без ТП ($p < 0,001$) и составляет 82% у больных с ТП и 48% – без ТП.

Отношение шансов развития ТП у больных с ХСН составило 1,092; 95% доверительный интервал (ДИ) 0,609–1,959, что свидетельствует о том, что развитие ХСН само по себе не является причиной развития ТП у ВИЧ-инфицированных, а эти два процесса могут развиваться параллельно. Относительный риск развития ТП у больных ХСН и ВИЧ-инфекцией составил 0,589, при этом 95% ДИ составил 0,476–0,729, чувствительность – 0,323, специфичность – 0,304%. Соответственно, риск развития ТП в случае ХСН выше в 1,7 раза.

Были проанализированы клинические показатели, характеризующие течение ХСН (табл. 1). Выявлено, что больные ХСН и ТП чаще курят ($p = 0,004$), имеют возможную алкогольную зависимость ($p = 0,007$) и более высокие цифры систолического (САД) ($p < 0,001$) и диастолического артериального давления (ДАД) ($p = 0,003$). Анемия также чаще встречается у больных с ТП ($p = 0,023$). Число больных с гидротораксом было выше в группе с ТП ($p = 0,044$).

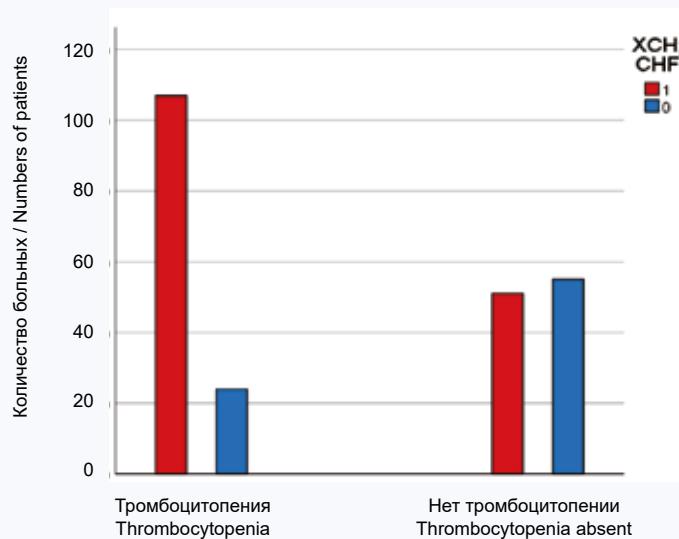


Рис. 1. Частота выявления хронической сердечной недостаточности у больных с ВИЧ-инфекцией в зависимости от наличия тромбоцитопении ($p < 0,05$)
Примечание: ХСН – хроническая сердечная недостаточность.

Fig. 1. The frequency of CHF detection in patients with HIV infection, depending on the presence of thrombocytopenia ($p < 0.05$)

Note: CHF – chronic heart failure, HIV – human immunodeficiency virus.

Таблица 1. Клинико-анамнестическая характеристика пациентов с ВИЧ-инфекцией и хронической сердечной недостаточностью в зависимости от наличия тромбоцитопении

Table 1. Clinical and anamnestic characteristics of patients with HIV infection and CHF, depending on the presence of thrombocytopenia

Показатели Indicators	Пациенты с тромбоцитопенией Patients with thrombocytopenia <i>n</i> = 107	Пациенты без тромбоцитопении Patients without thrombocytopenia <i>n</i> = 53	<i>p</i>
Возраст, лет, $Me; Q_{25}-Q_{75}$ age, years, $Me; Q_{25}-Q_{75}$	37,0 [34,0; 40,0]	36,0 [34,0; 40,0]	0,843
Пол, мужской, <i>n</i> (%) Sex, male, <i>n</i> (%)	63 (59)	29 (55)	0,616
Курение, <i>n</i> (%) Smoking <i>n</i> (%)	82 (77)	29 (55)	0,004
ВА3, <i>n</i> (%) PAD, <i>n</i> (%)	70 (65)	23 (43)	0,007
Наркотопребление, <i>n</i> (%) Drug use, <i>n</i> (%)	86 (80)	41 (77)	0,657
ИМТ, kg/m^2 ($Me; Q_{25}-Q_{75}$) BMI, kg/m^2 ($Me; Q_{25}-Q_{75}$)	19,65 [17,50; 21,60]	20,06 [17,99; 23,24]	0,080
САД офисное, mm рт. ст. SBP office, mm Hg	126,00 [112,00; 146,00]	112,00 [102,00; 130,00]	< 0,001
ДАД, офисное, mm рт. ст. DBP office, mm Hg	72,00 [64,00; 83,00]	68,02 [55,00; 78,00]	0,003
ИБС в анамнезе, <i>n</i> (%) CAD in anamnesis, <i>n</i> (%)	23 (21)	14 (26)	0,487
Инфаркт миокарда в анамнезе, <i>n</i> (%) Myocardial infarction, <i>n</i> (%)	1 (0,9)	2 (4)	0,212
АКШ и ЧКВ в анамнезе, <i>n</i> (%) CABG and PCI in anamnesis, <i>n</i> (%)	0 (0)	1 (2)	0,154
Клапанные пороки сердца в анамнезе, <i>n</i> (%) Valvular heart diseases in anamnesis, <i>n</i> (%)	33 (31)	10 (19)	0,107
Фибрилляция предсердий в анамнезе, <i>n</i> (%) Atrial fibrillation in anamnesis, <i>n</i> (%)	3 (3)	2 (4)	0,740
Ишемический инсульт или ТИА в анамнезе, <i>n</i> (%) Ischemic stroke or TIA in anamnesis, <i>n</i> (%)	3 (3)	1 (2)	0,726
Сахарный диабет, <i>n</i> (%) Diabetes mellitus in anamnesis, <i>n</i> (%)	5 (5)	3 (6)	0,787
Желудочковые нарушения ритма сердца, <i>n</i> (%) Ventricular heart abnormalities, <i>n</i> (%)	43 (40)	19 (36)	0,596
ТШХ, м 6-minute walk test, m	400,00 [350,00; 450,00]	400,00 [320,00; 500,00]	0,734
ШОКС, баллы Scale for assessing the clinical condition of a patient with CHF	5,00 [5,00; 7,00]	6,000 [4,00; 8,00]	0,905
ФК ХСН FC CHF	2,00 [2,00; 3,00]	2,00 [2,00; 3,00]	0,128
Легочная артериальная гипертензия, <i>n</i> (%) Pulmonary artery hypertension, <i>n</i> (%)	55 (51)	25 (47)	0,614
Анемия, <i>n</i> (%) Anemia, <i>n</i> (%)	91 (85)	37 (70)	0,023

Окончание табл. 1
End of table 1

Показатели Indicators	Пациенты с тромбоцитопенией Patients with thrombocytopenia <i>n</i> = 107	Пациенты без тромбоцитопенией Patients without thrombocytopenia <i>n</i> = 53	<i>p</i>
Тромбоцитопения, <i>n</i> (%) Thrombocytopenia, <i>n</i> (%)	107 (100)	0 (0)	–
Асцит, <i>n</i> (%) Ascites, <i>n</i> (%)	27 (25)	9 (17)	0,367
Гидроторакс, <i>n</i> (%) Hydrothorax, <i>n</i> (%)	24 (22)	5 (9)	0,044
Перикардиальный выпот, <i>n</i> (%) Pericardial effusion, <i>n</i> (%)	7 (6)	4 (7)	0,813
APT, <i>n</i> (%) ART, <i>n</i> (%)	19 (18)	7 (13)	0,462
Неподавленная вирусная нагрузка, <i>n</i> (%) Unsuppressed viral load, <i>n</i> (%)	87 (81)	40 (75)	0,390
ХВГС, <i>n</i> (%) Chronic viral hepatitis C, <i>n</i> (%)	80 (75)	38 (72)	0,678

Примечание: ВАЗ – вероятная алкогольная зависимость, ИМТ – индекс массы тела, САД – систолическое артериальное давление, ДАД – диастолическое артериальное давление, ИБС – ишемическая болезнь сердца, АКШ – аортокоронарное шунтирование, ЧКВ – чрескожные коронарные вмешательства, ТИА – транзиторная ишемическая атака, АРТ – антиретровирусная терапия, ФК ХСН – функциональный класс хронической сердечной недостаточности, ХВГС – хронический вирусный гепатит С.

Note: PAD – probable alcohol dependence, BMI – body mass index, SBP – systolic blood pressure, DBP – diastolic blood pressure, CAD – coronary heart disease; CABG – coronary artery bypass grafting, PCI – percutaneous coronary interventions, TIA – transient ischemic attack, ART – antiretroviral therapy, FC CHF – functional class of chronic heart failure, CHC – chronic viral hepatitis C.

Полученные результаты свидетельствуют о более высокой приверженности к курению и ВАЗ у лиц с ТП. Наиболее значимая зависимость между группами больных с ТП и без нее обнаружилась по уровню САД, замеры которого регистрировались аппаратом неинвазивной артериографии TensioMed ArterioGraph 24 (Великобритания) непрерывно в течение 3 ч дневного времени суток в

состоянии покоя. На рисунке 2 изображены особенности распределения САД у ВИЧ-инфицированных в зависимости от наличия ТП и ХСН. Показано, что у больных с ТП и ХСН имеются более высокие цифры САД по сравнению с больными без ТП ($p < 0,001$). При этом цифры САД у больных без ХСН в зависимости от уровня ТП существенно не различались.

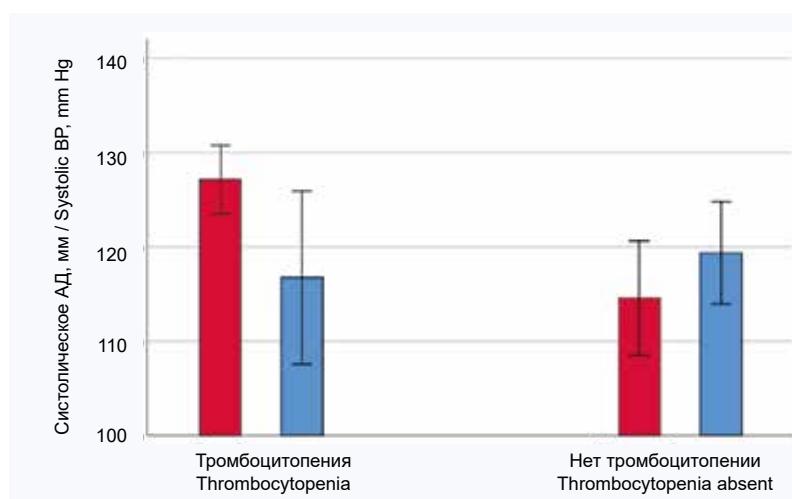


Рис. 2. Особенности значений систолического артериального давления у больных с ВИЧ-инфекцией ($n = 240$) в зависимости от наличия тромбоцитопении и хронической сердечной недостаточности (красные столбцы – есть ХСН, голубые столбцы – нет ХСН)

Примечание: АД – артериальное давление, ХСН – хроническая сердечная недостаточность.

Fig. 2. Features of systolic blood pressure values in patients with HIV infection ($n = 240$) depending on the presence of thrombocytopenia and chronic heart failure (red bars - have CHF, blue bars - no CHF)
Note: CHF – chronic heart failure, HIV – human immunodeficiency virus.

В таблице 2 представлены показатели эхокардиографии в зависимости от наличия ТП у больных с ХСН и ВИЧ-инфекцией. При ТП значимо больше значение индекса объема левого предсердия ($p = 0,018$). При этом частота сердечных сокращений (ЧСС) покоя при ТП была ниже ($p = 0,015$). По всем остальным показателям эхокардиографии значимых различий не получено.

Результаты лабораторных исследований представлены в таблице 3. Концентрация NT-proBNP плазмы крови была значительно выше в группе больных с ТП ($p < 0,001$). У больных с ТП в сыворотке крови была

выше концентрация мочевины ($p = 0,018$), активность аспартатаминотрансферазы (АСТ) ($p = 0,008$), концентрация TIMP-1 ($p = 0,005$). Концентрация сывороточного железа у больных с ТП в сыворотке крови была выше ($p < 0,001$), а концентрация ферритина ($p < 0,001$) значительно ниже, чем у больных без ТП. Уровень гемоглобина был ниже в группе больных с ТП ($p < 0,001$), а лейкоцитоз был более высоким у больных без ТП ($p = 0,001$). Концентрация ионов натрия и калия в сыворотке крови была ниже у больных с ТП ($p = 0,033$ и $p < 0,001$ соответственно).

Таблица 2. Данные эхокардиографии у больных с хронической сердечной недостаточностью и ВИЧ-инфекцией в зависимости о наличии тромбоцитопении**Table 2.** Echocardiographic data in patients with CHF and HIV infection, depending on the presence of thrombocytopenia

Показатели Indicators	Пациенты с тромбоцитопенией Patients with thrombocytopenia n = 107	Пациенты без тромбоцитопении Patients without thrombocytopenia n = 53	p
ЧСС покоя, уд/мин HR, beats per min	81,00 [71,00; 90,00]	85,00 [77,00; 99,00]	0,015
КСО ЛЖ, Final systolic volume of LV	41,00 [32,00; 51,00]	35,00 [22,00; 62,00]	0,242
КДО ЛЖ Final diastolic volume of LV	97,00 [83,00; 118,00]	89,00 [78,00; 108,00]	0,176
Среднее ДЛА, мм рт. ст. Mean pressure in the pulmonary artery, mm Hg	28,50 [15,90; 40,00]	21,00 [14,00; 36,20]	0,236
ФВ ЛЖ, % LV EF, %	55,082 ± 11,374	56,326 ± 12,149	0,569
ФВ ЛЖ < 40%, n(%)	13 (12)	0 (0)	0,003
Е/А ЛЖ	1,22 [1,00; 1,69]	1,15 [0,95; 1,55]	0,966
IVRT ЛЖ, мс	84,00 [66,00; 112,00]	82,00 [68,00; 100,00]	0,525
E/e'	6,98 [5,49; 17,80]	7,00 [4,81; 17,90]	0,239
Диастолическая дисфункция ЛЖ, n (%) Diastolic dysfunction of the LV, n (%)	52 (48)	28 (53)	0,353
ИОЛП, мл/м ² LVMI, ml/m ²	37,54 [27,90; 54,76]	31,74 [25,51; 39,73]	0,018
ИММЛЖ, г/м ² Left ventricular myocardial mass index, g/m ²	139,00 [111,00; 177,00]	140,00 [103,13; 162,00]	0,652
ГЛЖ, n (%) LVH, n (%)	58 (54)	25 (47)	0,327

Примечание: ХСН – хроническая сердечная недостаточность, ЧСС – частота сердечных сокращений, ТШХ – тест шестиминутной ходьбы, ШОКС – шкала оценки клинического состояния, ФВ ЛЖ – фракция выброса левого желудочка, Е – максимальная скорость раннего наполнения ЛЖ, А – максимальная скорость позднего наполнения ЛЖ, IVRT – время изоволюмического расслабления ЛЖ, e' – ранняя диастолическая скорость движения фиброзного кольца, ИММЛЖ – индекс массы миокарда ЛЖ, ГЛЖ – гипертрофия левого желудочка, ИОЛП – индекс объема левого предсердия.

Note: CHF – chronic heart failure, HIV - human immunodeficiency virus, HR – heart rate, LV EF – left ventricular ejection fraction, E – maximum early LV filling rate, A – maximum late LV filling rate, IVRT – LV isovolumic relaxation time, e' – early diastolic velocity of the annulus, LVMI – left ventricle myocardial mass index, LVH – left ventricular hypertrophy.

Таблица 3. Результаты лабораторных исследований больных с хронической сердечной недостаточностью, инфицированных ВИЧ, в зависимости от наличия тромбоцитопении**Table 3.** Results of laboratory studies of patients with chronic heart failure infected with HIV, depending on the presence of thrombocytopenia

Показатели Indicators	Пациенты с тромбоцитопенией Patients with thrombocytopenia n = 107	Пациенты без тромбоцитопении Patients without thrombocytopenia n = 53	p
АЛТ, ед/л ALT, u/l	32,00 [17,00; 78,00]	26,00 [18,00; 39,00]	0,132
АСТ, ед/л AST, u/l	54,00 [32,00; 115,00]	37,00 [23,00; 58,00]	0,008
Na ⁺ , ммоль/л	141,00 [136,00; 144,00]	142,00 [140,00; 144,00]	0,033
K ⁺ , ммоль/л	3,84 [3,50; 4,40]	4,40 [3,90; 4,50]	< 0,001
Билирубин общий, ммоль/л Total bilirubin, mkmol/l	13,00 [11,00; 28,00]	11,00 [10,00; 14,00]	0,004
Креатинин, ммоль/л Creatinine, mmol/l	105,00 [84,00; 168,00]	81,00 [63,00; 142,00]	0,057
СКФ (CKD-EPI), мл/мин/1,73 м ² GFR, ml/min/1,73m ²	57,50 [39,00; 100,00]	90,00 [49,00; 118,00]	0,140
CD4 кл/мкл	170,00 [31,00; 300,00]	165,00 [69,00; 300,00]	0,113
СРБ сыворотки, мг/л Serum CRP, mg/l	17,00 [12,00; 57,00]	13,00 [0,00; 84,00]	0,517
NT-proBNP плазмы крови, пг/мл Plasma NT-proBNP , pg/ml	626,1 [309,30; 1844,40]	395,33 [206,67; 767,00]	< 0,001
TIMP-1 сыворотки, пг/мл Serum TIMP-1, pg/ml	42,60 [19,05; 57,20]	19,70 [14,40; 38,45]	0,005
Цистатин С сыворотки крови, мкг/мл Serum Cystatin C, mcg/ml	1,50 [0,96; 2,59]	1,28 [0,77; 2,06]	0,069
СКФ по цистатину С (CKD-EPI), мл/мин/1,73 м ² Cystatin C-GFR (CKD-EPI)	48,00 [23,00; 81,00]	60,00 [32,00; 118,00]	0,060

Окончание табл. 2
End of table 2

Показатели Indicators	Пациенты с тромбоцитопенией Patients with thrombocytopenia n = 107	Пациенты без тромбоцитопенией Patients without thrombocytopenia n = 53	p
СОЭ, мм/ч ESR, mm/h	41,0 [25,00; 60,00]	40,00 [18,00; 59,00]	0,830
Сывороточное железо, мкмоль/л Serum Iron, mcmol/l	2,3 [1,20; 5,95]	1,55 [1,10; 4,90]	< 0,001
Ферритин, мкг/л Ferritin, mcg/l	116,9 [57,00; 359,00]	167 [85,00; 304,00]	< 0,001
Тромбоциты, × 10 ⁹ /л Platelets, × 10 ⁹ /l	107,00 [60,00; 148,00]	285,00 [232,00; 350,00]	< 0,001
Больные с тяжелой тромбоцитопенией ≤ 30 × 10 ⁹ /л Patients with severe thrombocytopenia ≤ 30 × 10 ⁹ cells/l	13 (12)	0 (0)	0,003
Эритроциты, × 10 ¹² /л RBC, × 10 ¹² /l	3,32 [3,20; 3,60]	3,00 [3,00; 3,85]	0,245
Гемоглобин, г/л Hemoglobin, g/l	90,00 [75,00; 111,00]	100,00 [80,00; 114,00]	< 0,001
Лейкоциты, × 10 ⁹ кл/л WBC, × 10 ⁹ /l	5,30 [3,60; 8,20]	8,90 [6,30; 15,00]	0,001

Примечание: АЛТ – аланинаминотрансфераза, АСТ – аспартатаминотрансфераза, СКФ – скорость клубочковой фильтрации, СОЭ – скорость оседания эритроцитов, СД – кластер дифференциации антигенов, СКД-ЕПИ – Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration, СРБ – С-реактивный белок. НТ-проБНР – N-терминальный фрагмент мозгового натриуретического пептида, ТИМП-1 – тканевый ингибитор металлопротеиназ-1.

Note: HIV – human immunodeficiency virus, ALT – alanine aminotransferase, AST – aspartate aminotransferase, GFR – glomerular filtration rate, ESR – erythrocyte sedimentation rate, СD – antigen differentiation cluster, СКД-ЕПИ – Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration, СРБ – С-реактивный белок. НТ-проБНР – N-terminal fragment of brain natriuretic peptide; ТИМП-1 – tissue inhibitor of metalloproteinases-1; RBC – red blood cells; WBC – white blood cells.

Согласно полученным данным, одним из самых чувствительных показателей, продемонстрировавших значимые различия между группами, оказалась концентрация НТ-проБНР в плазме крови, что указывает на связь ТП и формирования ХСН. Проведение корреляционного анализа между уровнем тромбоцитов в периферической крови и концентрацией НТ-проБНР в плазме крови больных с ХСН, инфицированных ВИЧ, выявило статистически значимую по шкале Чеддока отрицательную взаимосвязь ($r = -0,633$; $p = 0,005$), свидетельствующую о корреляции низких значений уровня тромбоцитов и высоких значений НТ-проБНР плазмы крови. При сравнении частоты развития ХСН с низкой ФВ < 40% в зависимости от наличия тяжелой ТП ≤ 30 × 10⁹ клеток были получены статистически значимые различия ($p = 0,003$). Шансы развития ХСН с низкой ФВ увеличиваются у больных с тяжелой ТП в 10,8 раза (95% ДИ 2,66–43,34). Между сопоставимыми признаками имелась средняя связь ($V = 0,290$). Относительный риск при этом составил 7,7 (95% ДИ 2,61–23,25).

ТИМП-1 сыворотки крови также продемонстрировала значимые различия при сравнении между группами. По литературным данным, ТИМП-1 значительно изменяет свою концентрацию при ГЛЖ, высокой ригидности артериальной стенки и является маркером ингибирования деградации коллагена в кардиомиоцитах и эндотелии сосудов [6]. Получена отрицательная средней тесноты корреляционная связь между концентрацией тромбоцитов и уровнем ТИМП-1 в сыворотке крови ($r = -0,349$; $p < 0,001$), отрицательная слабой тесноты связь между уровнем тромбоцитов и концентрацией калия в сыворотке крови больных с ХСН, инфицированных ВИЧ ($r = -0,277$; $p = 0,001$). Иных значимых корреляционных зависимостей не выявлено.

В таблице 4 представлены данные, полученные во время проведения неинвазивной ангиографии аппаратом «TensioMed ArterioGraph 24». Результаты свидетельствуют о более высоких цифрах среднего АД ($p < 0,001$), пульсового АД ($p = 0,004$), пульсового давления в аорте

($p = 0,007$) и САД в аорте ($p < 0,001$) у больных с ТП на фоне ХСН и ВИЧ-инфекции. Данные показатели говорят об имеющейся взаимосвязи ТП и артериальной гипертензии. При этом индексы жесткости артериальной стенки у больных с ТП и без нее значимо не отличались.

Таблица 4. Показатели, характеризующие функциональное состояние артериальной стенки у больных с хронической сердечной недостаточностью, инфицированных ВИЧ, в зависимости от наличия тромбоцитопении, определенные методом неинвазивной артериографии

Table 4. Indicators characterizing the functional state of the arterial wall in patients with CHF infected with HIV, depending on the presence of thrombocytopenia, determined by the method of non-invasive arteriography

Показатели Indicators	Пациенты с тромбоцитопенией Patients with thrombocytopenia n = 107	Пациенты без тромбоцитопенией Patients without thrombocytopenia n = 53	p
MAP, мм рт. ст.	91,00 [84,00; 102,00]	81,00 [73,00; 95,00]	< 0,001
PP, мм рт. ст.	51,00 [44,00; 58,00]	44,00 [38,00; 52,00]	0,004
AIX ao, %	15,60 [2,90; 27,20]	12,40 [2,10; 26,60]	0,551
AIX br mean, ед	-43,6 [-68,70; -20,70]	-49,90 [-70,30; -21,70]	0,551
PPao, мм рт. ст.	41,00 [36,00; 48,00]	35,00 [30,00; 45,00]	0,007
PWao, м/с	7,50 [6,70; 8,80]	7,30 [6,30; 8,00]	0,105
SBPao, мм рт. ст.	110,0 [103,0; 139,0]	102,0 [94,0; 110,0]	< 0,001

Примечание: МАР – среднее артериальное давление, РР – пульсовое давление AIX ao, % – индекс аугментации в аорте, AIX br mean, ед. – индекс аугментации в брахиальной артерии, PPao – пульсовое давление в аорте, PWao, м/с – скорость распространения пульсовой волны в аорте, рассчитываемые аппаратом «TensioMed ArterioGraph 24».

Note: CHF – chronic heart failure, HIV – human immunodeficiency virus, MAP – mean arterial pressure, PP – pulse pressure AIX ao, % – augmentation index in the aorta, AIX br mean, units – augmentation index in the brachial artery; PP ao – pulse pressure in the aorta, PWao, m/s is the speed of pulse wave propagation in the aorta, calculated by the TensioMed ArterioGraph 24 apparatus.

Были изучены особенности влияния проводимой терапии на возникновение ТП у больных с ХСН и ВИЧ-инфекцией в стационаре на день взятия в исследование. Выявлено, что больные с ТП чаще принимали нестереоидные противовоспалительные препараты (НПВП) ($p = 0,043$) и ингибиторы протеазы (ИП) ($p = 0,026$). По остальным группам препаратов значимых различий получено не было. Изучался прием таких групп препаратов, как ингибиторы АПФ, антагонисты рецепторов ангиотензина, диуретики, бета-блокаторы, антагонисты минералокортикоидных рецепторов, ингибиторы протонной помпы, цефалоспорины, защищенные пенициллины, карбапенемы, аминогликозиды, макролиды, противогрибковые препараты, нитромидазолы, сульфаниламиды, препараты железа, антиангинальные препараты, нуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы, ненуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы,

Обсуждение

Частая встречаемость ТП наряду анемией в когорте больных с ВИЧ-инфекцией обусловлена прямым и опосредованным воздействием ВИЧ на костный мозг. Костный мозг является мишенью для медиаторов воспаления, высвобождаемых при инфекции, для вероятных условно-патогенных микроорганизмов, препаратов, применяемых при лечении ВИЧ-инфекции. Патофизиологическим механизмом формирования ТП у ВИЧ-инфицированных является неадекватная продукция тромбоцитов и/или аутоиммuno-опосредованное их разрушение [2]. Прямое и косвенное воздействие ВИЧ-инфекции на гемопоэтические клетки-предшественники нарушает гемостаз костного мозга, влияя на пролиферацию и дифференцировку клеток в процессе кроветворения [4]. Кроме того, гемопоэтические клетки-предшественники экспрессируют рецепторы CD4-лимфоцитов, ускоряя развитие ТП у больных с ВИЧ-инфекцией. Известно, что ВИЧ-инфекция не только ведет к формированию тяжелого иммунодефицита, но и является мощным деструктивным фактором гематопоэза, вызывая развитие панцитопении. При этом не всегда имеется линейная зависимость между прогрессированием ВИЧ-инфекции и панцитопенией [6]. Наиболее частой причиной ТП у ВИЧ-инфицированных является аутоиммунная тромбоцитопеническая пурпуря, которая может проявляться на начальных стадиях заболевания [7]. Течение ТП у ВИЧ-инфицированных усугубляется при наличии сопутствующих вирусных заболеваний, таких как хронический вирусный гепатит С, цитомегаловирусная инфекция, а также при использовании миелосупрессивной терапии злокачественных новообразований [8]. Согласно нашим результатам, ТП у больных с ВИЧ-инфекцией является фактором, ассоциированным с ХСН, а вероятность развития ХСН у больных с ТП в 1,7 раза выше, чем у больных без ТП. Прослеживается взаимосвязь между ТП и концентрацией NT-proBNP плазмы крови, демонстрирующая значимой тесноты корреляцию высоких значений NT-проБНР и низкого уровня тромбоцитов периферической крови больных с ХСН, инфицированных ВИЧ. По литературным данным, наиболее значимыми факторами развития ТП у ВИЧ-инфицированных являются возраст, уровень CD4-Т лимфоцитов и прием АРТ [9]. В нашем исследовании оказались значимыми такие факторы, как курение и ВАЭ.

Тяжелая ТП у ВИЧ-инфицированных ассоциируется с высокой коморбидностью, снижением качества жизни

и смертностью [6]. По нашим данным, у больных с тяжелой ТП в 10,8 раза возрастает риск развития ХСН с низкой ФВ ЛЖ.

ТП может осложняться развитием гемолитико-урелического синдрома – причины острого почечного повреждения, стимулирующего развитие диастолической кардиомиопатии [10]. ХСН в свою очередь также может способствовать развитию ТП, поскольку ее развитие и утяжеление сопряжено с развитием хронической болезни почек и снижением синтеза почечной порции тромбопоэтина [11]. Тромбопоэтин в большей степени образуется печенью и почками, после чего попадает в кровоток и стимулирует дифференцировку мегакариоцитов в костном мозге, увеличивая количество тромбоцитов в периферической крови [12]. Рецепторы к тромбопоэтину имеются не только на мембранных клеток крови, но и на мембранных кардиомиоцитов, нейронов, клетках эндотелия сосудов, а сам тромбопоэтин оказывает защитное влияние на клеточные мембранны этих клеток [13]. Тромбопоэтин дозозависимым образом снижает констрикцию коронарных артерий, вызванную эндотелином-1, а также способствует снижению контракtilности кардиомиоцитов и снижению активности их апоптоза, способствуя высвобождению оксида азота, TNF- α и интерлейкина 1- β [14].

Выбор TIMP-1 для исследования обусловлен желанием изучить изменения коллагенового матрикса на фоне ТП у больных с ХСН, инфицированных ВИЧ. Тканевый ингибитор металлопротеиназ-1 (TIMP-1) – маркер локального и системного фиброза, его уровень повышается в ткани келоидного рубца [15], а в сыворотке крови – при фибрилляции предсердий, аортальным стенозе, последнее связывают с интенсификацией фиброза кардиомиоцитов и повышением жесткости фиброзного кольца аортального клапана [16]. TIMP-1 повышается также при состояниях, сопровождающихся поражением микроциркуляторного русла – заболеваниях пародонта [17], диабетической ретинопатии [18]. В нашей работе выявлено значимое увеличение концентрации TIMP-1 у больных с ТП на фоне ХСН и ВИЧ-инфекции, что может свидетельствовать об интенсификации процессов фиброза и коллагенообразования, а также поражении микроциркуляторного русла у больных с ХСН, инфицированных ВИЧ.

Известно, что концентрация тромбоцитов коррелирует с концентрацией ионов калия в сыворотке крови, соответственно, высокое содержание тромбоцитов сопровождается гиперкалиемией, а низкое – гипокалиемией [19]. Полученные в нашем исследовании более низкие концентрации ионов калия сыворотки крови у больных с ТП закономерны. Употребление ИП и НПВП чаще встречается у больных с ТП, при этом описано негативное влияние данных групп препаратов на гемопоэз, а именно на формирование анемии и ТП [3].

У больных с ТП увеличение объема левого предсердия значимо чаще встречалось в нашем исследовании, что является признаком, косвенно указывающим на развитие диастолической дисфункции, и повышает риски возникновения фибрилляции предсердий. ТП уменьшает риск возникновения ишемических инсультов у больных с неклапанной фибрилляцией предсердий, а дилатация левого предсердия – это компенсаторный механизм, необходимый для поддержания ударного объема на ранних стадиях диастолической дисфункции ЛЖ, отражающий продолжительный характер гипертензии левого предсердия и высокого давления наполнения ЛЖ. Модификация

диастолических свойств позволяет ЛЖ работать при более высоком давлении наполнения во время диастолы; следовательно, относительный вклад насоса левого предсердия в наполнение ЛЖ увеличивается до тех пор, пока не будут достигнуты пределы резерва преднагрузки левого предсердия [20].

Выводы

Частота выявления ХСН у больных с ВИЧ-инфекцией на фоне ТП почти в 2 раза выше и чаще сопровождается

дилатацией левого предсердия, ростом TIMP-1 сыворотки крови, более высокими цифрами АД и снижением концентрации ионов калия в сыворотке крови.

Концентрация NT-proBNP плазмы крови имеет тесную обратную корреляционную связь с количеством тромбцитов у больных ХСН и ТП, а наличие тяжелой ТП $\leq 30 \times 10^9$ клеток/л в 10,8 раза увеличивает шансы развития ХСН с низкой ФВ ЛЖ.

Курение, ВАЗ и приверженность к приему ИП и НПВС являются значимыми факторами, связанными с развитием ТП у ВИЧ-инфицированных с ХСН.

Литература / References

1. Greenberg E.M., Kaled E.S. Thrombocytopenia. *Crit. Care Nurs. Clin. North Am.* 2013;25(4):427–434. DOI: 10.1016/j.ccell.2013.08.003.
2. Talaria F., Getacher L. Thrombocytopenia and associated factors among HIV infected patients in pre- and post-anti-retroviral therapy, North East Ethiopia. *J. Blood Med.* 2021;12:741–748. DOI: 10.2147/JBM.S323086.
3. Belkin M.N., Uriel N. Heart health in the age of highly active antiretroviral therapy: a review of HIV cardiomyopathy. *Curr. Opin. Cardiol.* 2018;33(3):317–324. DOI: 10.1097/HCO.0000000000000513.
4. Freiberg M.S., Chang C.H., Skanderson M., Patterson O.V., DuVall S.L., Brandt C.A. et al. Association between HIV infection and the risk of heart failure with reduced ejection fraction and preserved ejection fraction in the antiretroviral therapy era: Results from the veterans aging cohort study. *JAMA Cardiol.* 2017;2(5):536–546. DOI: 10.1001/jamocardio.2017.0264.
5. Barberato S.H., Romano M.M.D., Beck A.L.S., Rodrigues A.C.T., Almeida A.L.C., Assunção B.M.B.L. et al. Position statement on indications of echocardiography in adults – 2019. *Arq. Bras. Cardiol.* 2019;113(1):135–181. DOI: 10.5935/abc.20190129.
6. Durandt C., Potgieter J.C., Mellet J., Herd C., Khoosal R., Nel J.G. et al. HIV and haematopoiesis. *S. Afr. Med. J.* 2019;109(8b):40–45. DOI: 10.7196/SAMJ.2019.v109i8b.13829.
7. Karki S., Deenadayalan V., Atluri R., Soon-Shiong R. Impact of thrombocytopenia on the outcomes of patients admitted with heart failure: Analysis of the National Inpatient Sample. *Circulation.* 2023;147:AP585. DOI: 10.1161/circ.147.suppl_1.P585.
8. Nascimento F.G., Tanaka P.Y. Thrombocytopenia in HIV-infected patients. *Indian. J. Hematol. Blood Transfus.* 2012;28(2):109–111. DOI: 10.1007/s12288-011-0124-9.
9. Kyeyune R., Saathoff E., Ezaamama A.E., Löscher T., Fawzi W., Guwatudde D. Prevalence and correlates of cytopenias in HIV-infected adults initiating highly active antiretroviral therapy in Uganda. *BMC Infect. Dis.* 2014;14(1):496. DOI: 10.1186/1471-2334-14-496.
10. Alkholfi F.K., Abdi S.A.H., Qadri M. Global prevalence and associated clinical markers of thrombocytopenia in people living with HIV: Evidence from meta-analysis. *Clin. Pract.* 2022;12(6):867–875. DOI: 10.3390/clin-pract12060091.
11. Poulton J., Taylor C.M., De Giovanni J.V. Dilated cardiomyopathy associated with haemolytic uraemic syndrome. *Br. Heart J.* 1987;57(2):181–183. DOI: 10.1136/heart.57.2.181.
12. Hitchcock I.S., Hafer M., Sangkhae V., Tucker J.A. The thrombopoietin receptor: revisiting the master regulator of platelet production. *Platelets.* 2021;32(6):770–778. DOI: 10.1080/09537104.2021.1925102.
13. Xiao B., Ye J.Y., Xu Y., Yang M. [Molecular mechanism of thrombopoietin signal pathways and its new effects]. *Zhongguo Shi Yan Xue Ye Xue Za Zhi.* 2013;21(1):254–257. (In Chinese). DOI: 10.7534/j.issn.1009-2137.2013.01.052.
14. Lupia E., Goffi A., Bosco O., Montruccio G. Thrombopoietin as biomarker and mediator of cardiovascular damage in critical diseases. *Mediators Inflamm.* 2012;2012:390892. DOI: 10.1155/2012/390892.
15. Simon F., Bergeron D., Larochelle S., Lopez-Vallé C.A., Genest H., Armour A. et al. Enhanced secretion of TIMP-1 by human hypertrophic scar keratinocytes could contribute to fibrosis. *Burns.* 2012;38(3):421–427. DOI: 10.1016/j.burns.2011.09.001.
16. Fraga-Marcues M., Miranda I., Martins D., Barroso I., Mendes C., Pereira-Neves A. et al. Atrial matrix remodeling in atrial fibrillation patients with aortic stenosis. *BMC Cardiovasc. Disord.* 2020;20(1):468. DOI: 10.1186/s12872-020-01754-0.
17. de Brouwer P., Bikker F.J., Brand H.S., Kaman W.E. Is TIMP-1 a biomarker for periodontal disease? A systematic review and meta-analysis. *J. Periodontal. Res.* 2022;57(2):235–245. DOI: 10.1111/jre.12957.
18. Jayashree K., Yasir M., Senthilkumar G.P., Ramesh Babu K., Mehalingam V., Mohanraj P.S. Circulating matrix modulators (MMP-9 and TIMP-1) and their association with severity of diabetic retinopathy. *Diabetes Metab. Syndr.* 2018;12(6):869–873. DOI: 10.1016/j.dsx.2018.05.006.
19. Mäkelä K., Kairisto V., Peltola O., Hollmén T., Virtanen A., Pulkki K. et al. Effect of platelet count on serum and plasma potassium: evaluation using database information from two hospitals. *Scand. J. Clin. Lab. Invest. Suppl.* 1995;222:95–100. DOI: 10.3109/00365519509088455.
20. Carpenito M., Fanti D., Mega S., Benfari G., Bono M.C., Rossi A. et al. The central role of left atrium in heart failure. *Front. Cardiovasc. Med.* 2021;8:704762. DOI: 10.3389/fcvm.2021.704762.

Сведения об авторе

Горячева Ольга Георгиевна, канд. мед. наук, доцент кафедры поликлинической терапии, ПГМУ им. ак. Е.А. Вагнера Минздрава России, Пермь, <https://orcid.org/0000-0002-3336-229X>.

E-mail: o.goryacheva@mail.ru.

 **Горячева Ольга Георгиевна**, [e-mail: o.goryacheva@mail.ru](mailto:o.goryacheva@mail.ru).

Поступила 23.02.2023

Information about the author

Olga G. Goryacheva, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, Department of Propaedeutic of Polyclinic Therapy, PSMU named after Academician E.A. Wagner, Perm, <https://orcid.org/0000-0002-3336-229X>.
E-mail: o.goryacheva@mail.ru.

 **Olga G. Goryacheva**, [e-mail: o.goryacheva@mail.ru](mailto:o.goryacheva@mail.ru).

Received February 23, 2023

Изменения уровней некоторых метаболитов триптофана в крови пациентов с сахарным диабетом 2-го типа, осложненного диабетической ретинопатией

О.А. Саклакова, М.В. Максименя, Е.В. Фефелова, П.П. Терешков,
Т.М. Караваева

Читинская государственная медицинская академия Министерства здравоохранения Российской Федерации,
672000, Российская Федерация, Чита, ул. Горького, 39а

Аннотация

Цель: оценить содержание TRP и промежуточных метаболитов кинуренинового и серотонинового путей его обмена в плазме крови пациентов с СД 2-го типа и с непролиферативной диабетической ретинопатией (ДР), как кандидатов в маркёры ранней стадии патологического процесса.

Материал и методы. Обследовано 3 группы лиц: в первую группу вошли 10 пациентов с СД 2-го типа без ДР, во вторую – 10 человек с СД 2-го типа, осложненным ДР непролиферативной стадии, в контрольную группу были включены 10 здоровых человек. У пациентов первой группы на глазном дне регистрировалось снижение светочувствительности макулы, незначительное увеличение центральной толщины сетчатки, у пациентов с ДР – умеренное количество микроаневризм и микрогеморрагий, умеренно выраженные интракортикальные микрососудистые аномалии в одном квадранте, расширение вен, четкообразность центральной вены сетчатки и ее ветвей, в макулярной зоне – отек с твердыми экссудатами в центре и латеральнее fovea centralis. У всех участников исследования утром натощак забирали кровь, в плазме определяли содержание TRP, кинуренинов ((кинуренина (KYN), 3-гидроксикинуренина (3-HKYN), кинуреновой кислоты (KYNA)) и уровень L-5-гидрокситриптофана (5HTrp) методом высокоеффективной жидкостной хроматографии с флуориметрической и спектрофотометрической детекцией.

Результаты. В группах лиц с СД 2-го типа в плазме крови увеличен уровень TRP относительно здоровых лиц на 15,1% ($p = 0,032$) и 17,9% ($p = 0,030$) в первой и второй группах соответственно. У пациентов первой группы повышенено содержание KYN на 57,7% ($p = 0,012$) и KYNA на 33,6% ($p = 0,012$), на 18,1% ($p = 0,020$) снижена концентрация 3-HKYN относительно здоровых обследуемых. У больных второй группы изменения уровня кинуренинов имеют ту же направленность, но являются более выраженными. Так, количество KYN превышает значения у здоровых лиц на 84,5% ($p = 0,001$) и значения в первой группе на 18,0% ($p = 0,049$); уровень KYNA возрастает на 56,6% ($p = 0,001$) относительно контроля и на 17,3% ($p = 0,049$) от такого первой группы. Наблюдается уменьшение содержания 3-HKYN относительно контроля на 18,6% ($p = 0,038$) и повышение концентрации 5HTrp на 193,9% ($p < 0,001$).

Заключение. У пациентов с СД 2-го типа наблюдается увеличение содержания KYN, KYNA, 5HTrp в плазме крови, снижение уровня 3-HKYN по сравнению со здоровыми лицами. При наличии ДР регистрируются более выраженные изменения.

Ключевые слова:	триптофан, сахарный диабет, диабетическая ретинопатия.
Конфликт интересов:	авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
Финансирование:	никто из авторов не имеет финансовой заинтересованности в представленных материалах.
Соответствие принципам этики:	информированное согласие получено от каждого пациента. Исследование одобрено локальным этическим комитетом Читинской государственной медицинской академии Министерства здравоохранения Российской Федерации (протокол № 127 от 25.04.2023 г.).
Для цитирования:	Саклакова О.А., Максименя М.В., Фефелова Е.В., Терешков П.П., Караваева Т.М. Изменения уровней некоторых метаболитов триптофана в крови пациентов с сахарным диабетом 2-го типа, осложненного диабетической ретинопатией. <i>Сибирский журнал клинической и экспериментальной медицины</i> . 2024;39(1):135–139. https://doi.org/10.29001/2073-8552-2024-39-1-135-139 .

✉ Караваева Татьяна Михайловна, e-mail: KaTany1@yandex.ru.

Changes in the level of some tryptophan metabolites in the blood of patients with type 2 diabetes mellitus complicated by diabetic retinopathy

Olga A. Saklakova, Maria V. Maksimena, Elena V. Fefelova, Pavel P. Tereshkov, Tatiana M. Karavaeva

Chita State Medical Academy of the Ministry of Health of the Russian Federation,
39A, Gorky str., Chita, 672000, Russian Federation

Abstract

Aim: To study the content of tryptophan and the intermediate metabolites of kynurenine and serotonin pathways of its metabolism in the blood plasma of patients with type 2 diabetes mellitus (DM) and non-proliferative diabetic retinopathy as candidates for markers of the early stage of the pathological process.

Material and Methods. Three groups of people were analyzed: the first group of 10 patients with type 2 diabetes mellitus and without diabetic retinopathy; the second group of 10 people with type 2 diabetes mellitus and non-proliferative stage of diabetic retinopathy; and the control group of 10 healthy people. The features of the first group were a decrease of macula's photosensitivity in the fundus and a slight increase in the central thickness of the retina. Patients with diabetic retinopathy tended to have a moderate number of microaneurysms and microhemorrhages, moderately presented intraretinal microvascular anomalies in one quadrant, vein dilatation, clearness of the central retinal vein and its branches. In the macular zone there was an edema with hard exudates in the center and lateral to the fovea centralis.

All participants of the study gave blood on an empty stomach in the morning, and after that in we measured the content of tryptophan (TRP), kynurensins ((kynurenine (KYN), 3-hydroxykynurenine (3-HKYN), kynurenic acid (KYNA)) and the level of L-5-hydroxytryptophan (5HTrp) in blood plasma by HPLC method with fluorimetric and spectrophotometric detection.

Results. The groups of people with type 2 diabetes mellitus showed the increasing of TRP level in blood relatively to healthy individuals: by 15.1% ($p = 0.032$) and 17.9% ($p = 0.030$) in the first and second groups, respectively. As for the patients of the first group, the content of their KYN was increased by 57.7% ($p = 0.012$) and KYNA by 33.6% ($p = 0.012$) relatively to the control and the concentration of 3-HKYN decreased by 18.1% ($p = 0.020$) relatively to healthy people.

As for the patients in the second group, the changes in their level of kynurensins had the same direction, but were more visible. Thus, the concentration of KYN exceeded the same parameters of healthy individuals by 84.5% ($p = 0.001$) and the parameters of the first group by 18.0% ($p = 0.049$); the KYNA level increased by 56.6% ($p = 0.001$) relatively to the control and by 17.3% ($p = 0.049$) from that of the first group. There was a decrease in the content of 3-HKYN amounted to 18.6% of the control ($p = 0.038$) and an increase in the concentration of 5HTrp – 193.9% ($p < 0.001$).

Conclusion. For patients with type 2 DM, there is an increase in the content of KYN, KYNA, 5HTrp, and a decrease in the level of 3-HKYN compared to the healthy individuals. In the presence of diabetic retinopathy, more significant changes are recorded.

Keywords:

tryptophan, diabetes mellitus, diabetic retinopathy.

Conflict of interest:

the authors do not declare a conflict of interest.

Funding:

no author has a financial or property interest in any material or method mentioned.

Adherence to ethical standards:

an informed consent was obtained from all patients. The study was approved by the Ethics Committee of Chita State Medical Academy (protocol No. 127 from 25.04.2023).

For citation:

Saklakova O.A., Maksimena M.V., Fefelova E.V., Tereshkov P.P., Karavaeva T.M. Changes in the level of some tryptophan metabolites in the blood of patients with type 2 diabetes mellitus and diabetic retinopathy. *The Siberian Journal of Clinical and Experimental Medicine*. 2024;39(1):135–139. <https://doi.org/10.29001/2073-8552-2024-39-1-135-139>.

Введение

Диабетическая ретинопатия (ДР) – распространенное хроническое микрососудистое осложнение сахарного диабета (СД), представляющее собой доминирующую причину приобретенного повреждения и / или потери зрения среди людей трудоспособного возраста во всем мире [1]. В настоящее время факторами риска развития и прогрессирования ДР общепризнаны такие метаболи-

ческие нарушения, как гипергликемия, дислипидемия, активация процессов липопероксидации [2], а биохимические маркеры данных нарушений помогают стратифицировать вероятность прогрессирования ретинопатии у пациента с СД [3]. Известно, что метаболический фенотип каждого индивидуума – это продукт взаимодействия генетических и средовых факторов в патогенезе любого заболевания. Вероятно, именно это обуславливает то, что у многих больных СД при отсутствии резких перепа-

дов уровня глюкозы в крови, интенсификации перекисного окисления липидов, без сдвигов в липидном спектре наблюдается развитие ДР, а у некоторых больных СД с длительным течением не отмечается прогрессирования ДР. Таким образом, идентификация новых и эффективных лабораторных маркеров ДР остается актуальной [1], поскольку позволяет решать социальные и медицинские проблемы ее ранней диагностики и сообразно с этим – своевременной профилактики, персонализированного лечения, прогноза заболевания, предотвращения слепоты, инвалидности у лиц, страдающих СД, улучшения качества их жизни [4].

На сегодняшний день несколько метаболитов идентифицированы как маркеры ДР – асимметричный диметиларгинин плазмы [5], фумаровая кислота, уридин, уксусная кислота и цитидин [6]. В последние десятилетия в связи с возросшим научным интересом к обмену триптофана (TRP) была установлена взаимосвязь между реакциями кинуренинового пути и обменом углеводов, липидов, свободнорадикальными, иммунными процессами, а также встали вопросы о роли нарушений обмена TRP в патогенезе метаболических заболеваний, в том числе СД [7].

Цель исследования: оценить содержание TRP и промежуточных метаболитов кинуренинового и серотонинового путей его обмена в плазме крови пациентов с СД 2-го типа и с непролиферативной диабетической ретинопатией (ДР), как кандидатов в маркёры ранней стадии патологического процесса.

Материал и методы

На первом этапе было проведено офтальмологическое обследование 40 больных СД 2-го типа в офтальмологическом отделении ГУЗ ККБ г. Читы. Диагностику ДР проводили в соответствии с международной классификацией болезней 10 пересмотра (МКБ-10. Класс VII. Болезни глаза и его придаточного аппарата H00-H59). Остроту зрения оценивали с помощью проектора знаков ОАР 311 (Carl Zeiss, Германия) и набора стекол; измерение внутреннего давления глаза проводили тонометром Маклакова массой 10,0 г; критическую частоту слияния мельканий осуществляли на «Flash-test» (Россия); биомикроскопию переднего отдела – на щелевой лампе AIA-12 2S «Appasamy Associates» (Индия). Офтальмоскопию и биомикроскопию сетчатки, хрусталика, стекловидного тела определяли на щелевой лампе с помощью 3-зеркальной линзы Гольдмана OG3MA (Ocular Instruments Inc., США) и бесконтактной линзы +75 D (Ocular Instruments Inc., США); фотографирование глазного дна проводили на цветной фундус-камере NM-1000 (Nidek, Германия), для оптической когерентной томографии использовался томограф RTVue-100.

Критериями включения в исследование явились СД 2-го типа; наличие одного микрососудистого осложнения (ДР непролиферативной стадии); критериями исключения – НbA1c выше 12%, тяжелые осложнения диабета, оперированная глаукома, острый инфаркт миокарда и острый коронарный синдром, хроническая почечная и печеночная недостаточность, уровень артериального давления выше 160 / 100 мм рт. ст.; острое нарушение мозгового кровообращения, сердечная недостаточность, а также нарушение прозрачности сред глаза, зрелая катаракта, другие заболевания сетчатки.

В результате обследования были сформированы 3 группы лиц: в первую группу вошли 10 пациентов с СД 2-го

типа без ДР (средний возраст – 47,3 года), во вторую – 10 человек с ДР непролиферативной стадии на фоне СД 2-го типа (средний возраст – 51,4 года), в контрольную группу были включены 10 здоровых человек (средний возраст – 46,9 года). Среднесуточный уровень глюкозы у больных СД составил 10,1 (9,28; 10,8) ммоль/л, уровень гликозилированного гемоглобина (HbA1c) – 9,9 (9,8; 10,9) %.

У пациентов с СД без диабетических изменений глазного дна регистрировались минимальные нарушения: снижение светочувствительности макулы, незначительное увеличение центральной толщины сетчатки. У пациентов с ДР выявлялись следующие офтальмологические проявления на глазном дне: умеренное количество микроаневризм и микророганий (штрихобразные, округлые) в двух-трех квадрантах, умеренно выраженные интракапиллярные микрососудистые аномалии в одном квадранте, расширение вен, четкообразность центральной вены сетчатки и ее ветвей, в макулярной зоне – отек с твердыми экссудатами в виде мелкоточечных белых очагов в центре и латеральнее *fovea centralis*.

У всех участников забирали кровь утром натощак и в плазме определяли содержание TRP, кинуренинов ((кинуренина (KYN), 3-гидроксикинуренина (3-HKYN), кинуреновой кислоты (KYNA)) и уровень L-5-гидрокситриптофана (5HTrP) методом высокоеффективной жидкостной хроматографии с флуориметрической и спектрофотометрической детекцией. В работе был использован хроматограф Shimadzu LC-20. Обсчет результатов проводили с помощью программы Jamarov, версия 2.3. Перед началом анализа вариационные ряды тестировали на нормальность при помощи критерия Шапиро – Уилка. Учитывая распределение признаков, отличное от нормального, полученные данные представлены в виде медианы межквартильным интервалом (25-го; 75-го перцентилей). Сравнение количественных признаков выполняли с применением критерия Краскела – Уоллиса (H) с определением размера эффекта. При наличии статистически значимых различий с учетом поправки Бонферрони проводили попарное сравнение с помощью критерия Двасса – Стила – Кричлоу – Флигнера. Взаимосвязи оценивали с использованием корреляционного анализа Спирмена.

Все группы были сопоставимы по возрасту, полу, социальному статусу. От всех обследуемых было получено добровольное информированное согласие на проводимое исследование. В работе соблюдены этические принципы, предъявляемые Хельсинкской декларацией Всемирной медицинской ассоциации (World Medical Association Declaration of Helsinki, 1964, 2013 – поправки), исследование одобрено локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО «Читинская государственная медицинская академия» Минздрава России, (протокол № 127 от 25.04.2023 г.).

Результаты

Анализ результатов исследования показал, что в группах лиц с СД 2-го типа в плазме крови повышен уровень TRP относительно здоровых лиц: на 15,1% ($p = 0,032$) и 17,9% ($p = 0,030$) в первой и второй группах соответственно (таблица).

Оценка содержания кинуренинов продемонстрировала, что у лиц с СД без осложнений в плазме крови повышенено содержание KYN на 57,7% ($p = 0,012$) и KYNA на 33,6% ($p = 0,012$) относительно контроля. В то же время у данных пациентов наблюдалось снижение концентрации 3-HKYN на 18,1% ($p = 0,020$) относительно контроля.

Таблица. Уровни триптофана и его метаболитов в сыворотке крови у лиц с сахарным диабетом 2-го типа (Ме (25-й; 75-й))
Table. The levels of tryptophan and its metabolites in the blood serum of patients with type 2 diabetes mellitus (Me (25-й; 75-й))

Показатели / Группы Parameters / Groups	Контроль, n = 10 Control, n = 10	СД 2-го типа без осложнений, n = 10 Type 2 diabetes mellitus without complications, n = 10	СД 2-го типа, осложненный непролиферативной диабетической ретинопатией, n = 10 Type 2 diabetes mellitus with diabetic retinopathy, n = 10	Тестовая статистика, Df = 2 Test statistic, Df = 2
Триптофан, мкМ/л Tryptophane, μ M/L	59,8 (56,9; 59,8)	54,4 (52,9; 77,2)	70,2 (36,9; 78,7) p , = 0,04	H = 11,19 p = 0,011 Σ^2 = 0,177
Кинуренин, мкМ/л Kynurenine, μ M/L	0,97 (0,89; 1,09)	1,97 (1,84; 1,97)	2,01 (1,82; 2,21) p , = 0,013	H = 44,55 p < 0,001 Σ^2 = 0,743
3-гидроксикинуренин, мкМ/л 3-Hydroxykynurenine, μ M/L	11,5 (10,8; 11,8)	15,60 (14,8; 16,0)	19,70 (17,7; 21,5) p , = 0,04	H = 52,52 p < 0,001 Σ^2 = 0,833
Кинуреновая кислота, нМ/л Kynurenic acid, nM/L	39,9 (33,7; 54,6)	60,60 (59,1; 68,2)	89,0 (67,8; 88,7) p , = 0,01	H = 46,26 p < 0,001 Σ^2 = 0,734
L-5-гидрокситриптофан, нМ/л L-5-Hydroxytryptofan, nM/L	0,6 (0,59; 0,70)	1,53 (1,35; 1,79)	1,93 (1,67; 2,85) p , = 0,6	H = 53,15 p < 0,001 Σ^2 = 0,767

Примечание: СД – сахарный диабет, p – статистически значимые различия при попарном сравнении с группой контроля с помощью критерия Манна – Уитни, p , – достоверность различий между первой и второй группой, Σ^2 – размер эффекта.

Note: p – is a statistically significant difference when pairwise compared to the Mann – Whitney control group, p , – is the validity of the difference between the first and second groups, Σ^2 is the size of the effect.

У пациентов с ДР изменения уровня KYN в плазме крови имели ту же направленность, но были более выражены. Концентрация KYN превышала контроль на 84,5% (p = 0,001) и значения в первой группе – на 18,0% (p = 0,049); уровень KYNA возрос на 56,6% (p = 0,001) относительно контроля и на 17,3% (p = 0,049) относительно группы без ДР, уменьшение содержания 3-HKYN составило 18,6% от группы контроля (p = 0,038). Задокументированы повышенные значения 5-Hydroxytryptophana (5HTр): в первой группе они составили 171,7% (p < 0,001) от контроля, а во второй 193,9% (p < 0,001).

Обсуждение

Таким образом, на ранней стадии микрососудистого осложнения СД – ДР изменяются значения концентрации метаболитов TRP в крови. Возможно, это связано с тем, что при СД происходит как гликирование серотониновых рецепторов, так и блокировка их в результате других метаболических нарушений; серотонин не может выполнить свои физиологические функции в достаточной мере, что приводит к нарушению автоматизма и сократительной активности гладкой мускулатуры сосудов [8]. Таким образом, возникает относительная серотониновая недостаточность. Дисфункция гладкой мускулатуры сосудов, которая возникла в результате повреждения взаимодействия серотонина с его рецепторами, приводит к нарушению микроциркуляции [9] и возникновению локальной и регионарной гипоксии, деструкции тканей, что усугубляется изменением реологических свойств крови у больных СД. Клинически это проявляется нарушением функции органов и систем, кровоснабжаемых данными сосудами

[10, 11]. Компенсаторно данные сдвиги в организме сопровождаются дополнительной секрецией серотонина энteroхромафинными клетками [12], вероятно, в результате чего уровень промежуточного продукта процесса образования серотонина – 5HTр увеличивается.

На наш взгляд, выявленные нарушения являются крайне неблагоприятными, так как KYNA, ингибируя синтез инсулина, играет важную роль в углеводном обмене, создавая условия, способствующие его изменению, а 3-HKYN в ряде реакций превращается в никотинамидадениндинуклеотид и никотинамидадениндинуклеотид-дифосфат, которые играют главную роль в окислительно-восстановительных реакциях в качестве кофермента дегидрогеназ, обеспечивающих энергетический обмен, а также кофермента пероксидаз, участвующих в антирадикальной защите клетки. Изменения соотношения метаболитов TRP могут оказаться среди факторов, влияющих на прогрессирование ДР. С другой стороны, поскольку значения изученных нами метаболитов TRP достоверно изменяются при возникновении начальной стадии ДР, они могут быть использованы в качестве лабораторных маркеров при ранней диагностике микроangiопатии. Однако для обозначения более конкретных результатов необходимо провести дальнейшие обширные исследования со сбором большего количества данных.

Заключение

В крови пациентов в непролиферативную стадию ДР на фоне СД 2-го типа в плазме крови увеличивается содержание KYN, KYNA, 5HTр, снижается уровень 3-HKYN по сравнению со здоровыми лицами. При наличии ДР на фоне СД 2-го типа изменения более выражены.

Литература / References

1. Du X., Yang L., Kong L., Sun Y., Shen K., Cai Y. et al. Metabolomics of various samples advancing biomarker discovery and pathogenesis elucidation for diabetic retinopathy. *Front. Endocrinol. (Lausanne)*. 2022;13:1037164. DOI: 10.3389/fendo.2022.1037164.
2. Cecilia O.M., José Alberto C.G., José N.P., Ernesto Germán C.M., Ana Karen L.C., Luis Miguel R.P. et al. Oxidative stress as the main target in diabetic retinopathy pathophysiology. *J. Diabetes Res.*

- 2019;2019:8562408. DOI: 10.1155/2019/8562408.
3. Мошетова Л.К., Воробьева И.В., Гигинеишвили Д.Н., Нешкова Е.А. Методы ранней диагностики и профилактики инвалидизирующих осложнений диабетической ретинопатии при сочетанном течении сахарного диабета 2-го типа и гипертонической болезни. *Медико-социальная экспертиза и реабилитация*. 2015;2:12–18.
Moshetova L.K., Vorobieva I.V., Gigineishvili D.N., Neshkova E.A. Methods for early diagnosis and prevention of disabling complications of diabetic retinopathy in the combined course of type 2 diabetes mellitus and

- hypertension. *Medico-social expertise and rehabilitation*. 2015;2:12–18.
- Абдуллина Д.А., Балмуханова А.В., Канафьянова Э.Г. Особенности лабораторных исследований диабетической ретинопатии на ранних стадиях (обзор литературы). *Вестник КазНМУ*. 2020;2-1:389–392. Abdullina D.A., Balmukhanova A.V., Kanafyanova E.G. Features of laboratory studies of diabetic retinopathy in the early stages (literature review). *Bulletin of KazNMU*. 2020;2-1:389–392.
 - Sun Y., Kong L., Zhang A.H., Han Y., Sun H., Yan G.L. et al. A hypothesis from metabolomics analysis of diabetic retinopathy: Arginine-creatine metabolic pathway may be a new treatment strategy for diabetic retinopathy. *Front. Endocrinol. (Lausanne)*. 2022;13:858012. DOI: 10.3389/fendo.2022.858012.
 - Zhu X.R., Yang F.Y., Lu J., Zhang H.R., Sun R., Zhou J.B. et al. Plasma metabolomic profiling of proliferative diabetic retinopathy. *Nutr. Metab. (Lond)*. 2019;16:37. DOI: 10.1186/s12986-019-0358-3.
 - Ala M., Eftekhar S.P. The footprint of kynurenine pathway in cardiovascular diseases. *Int. J. Tryptophan Res.* 2022;15:11786469221096643. DOI: 10.1177/11786469221096643.
 - Kiluk M., Lewkowicz J., Pawlak D., Tankiewicz-Kwiedlo A. Crosstalk between tryptophan metabolism via kynurenine pathway and carbohydrate metabolism in the context of cardio-metabolic risk-review. *J. Clin. Med.* 2021;10(11):2484. DOI: 10.3390/jcm10112484.
 - Koziel K., Urbanska E.M. Kynurenine pathway in diabetes mellitus—novel pharmacological target? *Cells*. 2023;12(3):460. DOI: 10.3390/cells12030460.
 - Liu J.J., Movassat J., Portha B. Emerging role for kynurenines in metabolic pathologies. *Curr. Opin. Clin. Nutr. Metab. Care*. 2019;22(1):82–90. DOI: 10.1097/MCO.0000000000000529.
 - Ринчинова Т.С., Серебрякова О.В., Фёдорова А.П. Современный взгляд на морфологию поражения коронарных артерий у больных сахарным диабетом 2 типа. *ЭНИ Забайкальский медицинский вестник*. 2022;2:79. Rinchinova T.S., Serebryakova O.V., Fedorova A.P. A modern view on the morphology of coronary artery lesions in patients with type 2 diabetes mellitus. *ENI Transbaikal Medical Bulletin*. 2022;2:79. (In Russ.). DOI: 10.52485/19986173_2022_2_79.
 - Шкляев А.Е., Пантиухина А.С., Галиханова Ю.И., Горбунов Ю.В., Казарин Д.Д. Особенности паракринной регуляции желудочно-кишечного тракта у больных сахарным диабетом 2-го типа. *Современные проблемы науки и образования: сетевое электронное издание*. 2019;5. Shklyayev A.E., Pantyukhina A.S., Galikhanova Yu.I., Gorbunov Yu.V., Kazarin D.D. Features of paracrine regulation of the gastrointestinal tract in patients with type 2 diabetes mellitus. *Modern problems of science and education: online electronic edition*. 2019;5. (In Russ.). DOI: 10.17513/spno.28817.

Информация о вкладе авторов

Саклакова О.А. – разработка концепции, заполнение базы данных на пациентов, значительный вклад в анализ и интерпретацию данных, написание статьи, утверждение окончательного варианта текста статьи.

Максименя М.В. – разработка концепции, значительный вклад в анализ и интерпретацию данных, написание статьи, утверждение окончательного варианта текста статьи.

Фефелова Е.В. – разработка концепции, значительный вклад в анализ и интерпретацию данных, утверждение окончательного варианта текста статьи.

Терешков П.П. – выполнение лабораторных исследований, научное, техническое редактирование текста статьи, утверждение окончательного варианта текста статьи.

Караваева Т.М. – статистическая обработка результатов, научное редактирование текста статьи, утверждение окончательного варианта текста статьи.

Сведения об авторах

Саклакова Ольга Алексеевна, ассистент, кафедра офтальмологии, Читинская государственная медицинская академия Министерства здравоохранения Российской Федерации. ORCID 0009-0007-3163-4953.
E-mail: saklakovaao@mail.ru.

Максименя Мария Владимировна, канд. биол. наук, старший научный сотрудник, лаборатория клинической и экспериментальной биохимии и иммунологии, НИИ молекулярной медицины, Читинская государственная медицинская академия Министерства здравоохранения Российской Федерации. ORCID 0000-0001-6308-3411.
E-mail: mmv4510@mail.ru.

Фефелова Елена Викторовна, д-р мед. наук, доцент, профессор кафедры патологической физиологии, Читинская государственная медицинская академия Министерства здравоохранения Российской Федерации. ORCID 0000-0002-0724-0352.
E-mail: fefelova.elena@mail.ru.

Терешков Павел Петрович, канд. мед. наук, ведущий научный сотрудник, лаборатория клинической и экспериментальной биохимии и иммунологии, НИИ молекулярной медицины, Читинская государственная медицинская академия Министерства здравоохранения Российской Федерации. ORCID 0000-0002-8601-3499.
E-mail: tpp6915@mail.ru.

Караваева Татьяна Михайловна, канд. мед. наук, доцент, старший научный сотрудник, лаборатория клинической и экспериментальной биохимии и иммунологии, НИИ молекулярной медицины, Читинская государственная медицинская академия Министерства здравоохранения Российской Федерации. ORCID 0000-0002-0487-6275.
E-mail: KaTany1@yandex.ru.

 Караваева Татьяна Михайловна, e-mail: KaTany1@yandex.ru.

Поступила 12.07.2023

Information on author contribution

Saklakova O.A. – article concept, filling out the patient database, significant contribution to data analysis and interpretation, writing the article, approval of the final text of the article.

Maximenya M.V. – article concept, significant contribution to data analysis and interpretation, writing the article, approval of the final text of the article.

Fefelova E.V. – article concept, significant contribution to data analysis and interpretation, approval of the final text of the article.

Tereshkov P.P. – laboratory research, scientific, technical editing of the article, approval of the final text of the article.

Karavaeva T.M. – statistical processing of results, scientific editing of the article, approval of the final text of the article.

Information about the authors

Olga A. Saklakova, Assistant, Department of Ophthalmology, Chita State Medical Academy of the Ministry of Health of the Russian Federation. ORCID 0009-0007-3163-4953.

E-mail: saklakovaao@mail.ru.

Maria V. Maksimenya, Cand. Sci. (Biol.), Senior Research Scientist, Laboratory of Clinical and Experimental Biochemistry and Immunology, Research Institute of Molecular Medicine, Chita State Medical Academy of the Ministry of Health of the Russian Federation. ORCID 0000-0001-6308-3411.

E-mail: mmv4510@mail.ru.

Elena V. Fefelova, Dr. Sci. (Med.), Associate Professor, Professor, Department of Pathological Physiology, Chita State Medical Academy of the Ministry of Health of the Russian Federation. ORCID 0000-0002-0724-0352.

E-mail: fefelova.elena@mail.ru.

Pavel P. Tereshkov, Cand. Sci. (Med.), Leading Research Scientist, Laboratory of Clinical and Experimental Biochemistry and Immunology, Research Institute of Molecular Medicine, Chita State Medical Academy of the Ministry of Health of the Russian Federation ORCID 0000-0002-8601-3499.

E-mail: tpp6915@mail.ru.

Tatyana M. Karavaeva, Cand. Sci. (Med.), Assistant Professor, Senior Research Scientist, Laboratory of Clinical and Experimental Biochemistry and Immunology, Research Institute of Molecular Medicine, Chita State Medical Academy of the Ministry of Health of the Russian Federation. ORCID 0000-0002-0487-6275.

E-mail: KaTany1@yandex.ru.

 **Tatyana M. Karavaeva**, e-mail: KaTany1@yandex.ru.

Received July 12, 2023



Ультразвуковые показатели кровотока глаз и орбит при различной длительности сахарного диабета 1-го типа в детском и подростковом возрасте

С.В. Фомина, В.Д. Завадовская, Ю.Г. Самойлова,
М.В. Кошмелева, Д.А. Качанов, Е.И. Трифонова,
М.А. Зоркальцев, В.Э. Юн

Сибирский государственный медицинский университет (СибГМУ) Министерства здравоохранения Российской Федерации (Минздрава России),
634050, Российская Федерация, Томск, Московский тракт, 2

Аннотация

Диабетическая ретинопатия (ДР) относится к осложнениям сахарного диабета (СД) 1-го типа с высокой социальной значимостью, особенно в детском и подростковом возрасте.

Цель: оценить ультразвуковые показатели ретробульбарного кровотока при различной длительности СД 1-го типа в детском и подростковом возрасте.

Материал и методы. Ультразвуковые исследования (УЗИ) были выполнены 70 пациентам с СД 1-го типа в возрасте от 5 до 18 лет, при длительности заболевания до 5 лет, от 5 до 10 лет и более 10 лет. Анализ включал оценку линейной скорости кровотока и индекса периферического сопротивления по глазным артериям (ГА), центральным артериям (ЦАС) и венам сетчатки, задним коротким цилиарным артериям (ЗКЦА), верхним глазным венам в разные сроки длительности СД 1-го типа.

Результаты. В результате исследования было выявлено снижение скорости кровотока в центральных артериях сетчатки, в задних коротких цилиарных артериях с увеличением длительности СД 1-го типа. Наибольшее снижение скорости кровотока зарегистрировано в группе с длительностью СД более 10 лет.

Выводы. Полученные данные о снижении скорости кровотока по ретробульбарным артериям могут быть использованы для оценки и динамического наблюдения ранних нарушений кровоснабжения глаза и орбиты у пациентов с СД 1-го типа в детском и подростковом возрасте.

Ключевые слова:	сахарный диабет, диабетическая ретинопатия, кровоток глаза и орбиты, ультразвуковое исследование, скорость кровотока, индекс периферического сопротивления.
Конфликт интересов:	авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.
Финансирование:	авторы заявляют об отсутствии внешнего финансирования.
Соответствие принципам этики:	исследование было выполнено в соответствии со стандартами надлежащей клинической практики и принципами Хельсинкской декларации, одобрено этическим комитетом ФГБОУ ВО СибГМУ Минздрава России (протокол заседания № 9292/1 от 28.11.2022 г.). Законными представителями всех пациентов подписано информированное согласие на участие в исследовании.
Для цитирования:	Фомина С.В., Завадовская В.Д., Самойлова Ю.Г., Кошмелева М.В., Качанов Д.А., Трифонова Е.И., Зоркальцев М.А., Юн В.Э. Ультразвуковые показатели кровотока глаза и орбиты при различной длительности сахарного диабета 1-го типа в детском и подростковом возрасте. <i>Сибирский журнал клинической и экспериментальной медицины</i> . 2024;39(1):140–147. https://doi.org/10.29001/2073-8552-2024-39-1-140-147 .

✉ Фомина Светлана Викторовна, e-mail: statfom@mail.ru.

Ultrasound indicators of blood flow in the eyes and orbits at different durations of type 1 diabetes mellitus in childhood and adolescence

Svetlana V. Fomina, Vera D. Zavadovskaya, Iuliia G. Samoylova, Marina V. Koshmeleva, Ekaterina I. Trifonova, Dmitriy A. Kachanov, Maxim A. Zorkaltsev, Vera E. Yun

Siberian State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation,
2, Moskovsky trakt, Tomsk, 634050, Russian Federation

Abstract

Diabetic retinopathy is a complication of type 1 diabetes mellitus with high social significance, especially in childhood and adolescence.

Aim: To evaluate ultrasound indicators of retrobulbar blood flow at different durations of type 1 diabetes mellitus in childhood and adolescence.

Material and Methods. Ultrasound examinations were performed in 70 patients with type 1 diabetes mellitus aged from 5 to 18 years, with disease duration of up to 5 years, from 5 to 10 years, and more than 10 years. The analysis included an assessment of the linear velocity of blood flow and the index of peripheral resistance in the ophthalmic arteries, central arteries and retinal veins, posterior short ciliary arteries, and ophthalmic veins at different times of the duration of type 1 diabetes mellitus.

Results. The study revealed a decrease in blood flow velocity in the central retinal arteries, in the posterior short ciliary arteries with an increase in the duration of type 1 diabetes mellitus. The greatest decrease in blood flow velocity was recorded in the group with duration of diabetes mellitus of more than 10 years.

Conclusion. The obtained data on a decrease in blood flow velocity in the retrobulbar arteries can be used for the assessment and dynamic monitoring of early disorders of the blood supply to the eye and orbit in patients with type 1 diabetes mellitus in childhood and adolescence.

Keywords:	diabetes mellitus, diabetic retinopathy, eye and orbit blood flow, ultrasound, blood flow velocity, peripheral resistance index.
Conflict of interest:	authors declare no actual or potential conflict of interest related to the publication of this manuscript.
Funding:	the authors declare no funding.
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 Siberian State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation (protocol No. 9292/1 from 28.11.2022). All patient's legal representative signed a notification of participation in the study.
For citation:	Fomina S.V., Zavadovskaya V.D., Samoylova Iu.G., Koshmeleva M.V., Trifonova E.I., Kachanov D.A., Zorkaltsev M.A., Yun V.E. Ultrasound indicators of blood flow in the eyes and orbits at different durations of type 1 diabetes mellitus in childhood and adolescence. <i>The Siberian Journal of Clinical and Experimental Medicine</i> . 2024;39(1):140–147. https://doi.org/10.29001/2073-8552-2024-39-1-140-147 .

Введение

Сахарный диабет (СД) относится к широко распространенным метаболическим заболеваниям с прогрессивным типом роста распространенности в популяции, сопровождается хронической гипергликемией и развитием осложнений [1–3]. Наиболее распространенным сосудистым осложнением СД 1-го и 2-го типа является диабетическая ретинопатия (ДР). ДР по частоте встречаемости занимает 2-е место в Российской Федерации среди осложнений [4, 5]. Особенностью ДР является высокая социальная значимость, в первую очередь при СД 1-го типа в детской возрастной группе. Маленькие пациенты и их родители

переживают из-за угрозы снижения зрения, вплоть до полной потери и ранней инвалидизации. Потеря зрения обусловлена каскадом патологических изменений сетчатки в ответ на хроническую гипергликемию. Центральным звеном являются процессы нарушения кровоснабжения сетчатки с последующей ишемией, с развитием макулярного отека, пролиферативными изменениями сетчатки и нарастающим риском тракционной отслойки сетчатки.

Значимыми факторами риска развития ДР при СД считают длительность заболевания, недостаточность гликемического контроля, дислипидемию [2, 6–8]. Есть сообщения о развитии ДР в 83% случаев в течение 10 лет от начала заболевания СД 1-го типа [9].

Пациентам с СД 1-го типа, согласно клиническим рекомендациям «Сахарный диабет 1-го типа у детей» (2022), показана ежегодная консультация и осмотр врачом-офтальмологом в возрасте старше 11 лет и при длительности заболевания более 2 лет. Скрининг ДР включает проведение визиометрии, биомикроскопии глазного дна, офтальмоскопии при расширенном зрачке и биомикрофотографии глазного дна с использованием фундус-камеры. Диагностическая точность перечисленных методов зависит от состояния прозрачности светопреломляющих сред, хрусталика, стекловидного тела [10, 11].

Рост технических возможностей расширил границы применения ультразвуковой диагностики, в том числе в офтальмологии. Высокое качество нативного ультразвукового исследования (УЗИ) глазных яблок и орбиты позволяет безопасно, высоконформативно оценить состояние передних отделов глазного яблока, структуру стекловидного тела, оболочек глаза, измерить толщину зрительного нерва [12]. Допплерография расширила возможность оценить кровоснабжение глаза и орбиты по ретробульбарным сосудам вне зависимости от прозрачности светопреломляющих структур глазного яблока, что особенно важно при патологических изменениях хрусталика и стекловидного тела при ряде заболеваний – гемофтальм, катаракта, воспалительные изменения.

Ретробульбарные сосуды являются основным коллектором кровоснабжения глаза. Глазная артерия (ГА) – это самая крупная артерия орбиты, она является ветвью внутренней сонной артерии и у вершины орбиты образует дугу с множественными ветвями, часть из которых участвует в кровоснабжении глазного яблока. Центральная артерия сетчатки (ЦАС) обеспечивает кровью две трети внутренней сетчатки и часть диска зрительного нерва, вместе с центральной веной сетчатки локализуется в орбите вдоль зрительного нерва и с ним проникает в глазное яблоко. Задние короткие цилиарные артерии (ЗКЦА) являются продолжением задних цилиарных артерий, локализуются рядом с диска зрительного нерва и кровоснабжают внутренний слой сосудистой оболочки глаза (хориокапилляры) и большую часть диска зрительного нерва. Венозный отток от зрительного нерва преимущественно реализуется через центральную вену сетчатки (ЦВС) и от хориокапилляров через вортикоэзные вены по верхней и нижней глазным венам (ВГВ, НГВ) [10].

Ретробульбарное кровоснабжение, включающее ГА, ЦАС, ЦВС, ЗКЦА, ВГВ, тесно связано с ретинальным кровотоком глазного дна; по данным Т.Н. Киселева, М.С. Зайцева, К.А. Рамазанова, окклюзия ретинальных артерий сопровождается снижением скоростей кровотока по центральным артериям сетчатки [13].

Данные литературы свидетельствуют о регистрации гемодинамических изменений ретробульбарного кровотока при ДР [14–16]. Большинство авторов едини во мнении о снижении скорости кровотока и повышении периферического сопротивления по ЦАС, ГА, ЗКЦА в пролиферативную стадию ДР [14, 15]. Данные ретробульбарного кровотока в ранний период ДР, непролиферативную стадию, противоречивы и разнонаправлены [9, 10, 14]. Определение закономерностей изменений ретробульбарного кровотока с течением длительности СД, особенно в период отсутствия сосудистых изменений на глазном дне, позволит влиять на «временное окно» обратимых изменений в кровоснабжении сетчатки и сосудистой оболочки, что благоприятно отразится на прогнозе течения ДР.

Цель: оценить ультразвуковые показатели ретробульбарного кровотока при различной длительности СД 1-го типа в детском и подростковом возрасте.

Материал и методы

Нами были обследованы 70 детей с установленным диагнозом СД 1-го типа в возрасте 5–18 лет в период с октября 2022 по июль 2023 гг. В зависимости от длительности заболевания было выделено 3 группы: первая группа – 24 пациента со стажем СД 1-го типа до 5 лет, вторая группа – 30 пациентов со стажем заболевания от 5 до 10 лет, третья группа – 16 пациентов со стажем СД 1-го типа более 10 лет. Всем пациентам было проведено офтальмологическое обследование, включающее офтальмоскопию с использованием фундус-камеры для исключения изменений на глазном дне, характерных для ДР.

УЗИ глазных яблок и орбиты всем пациентам было выполнено с учетом правил безопасности применения ультразвука в офтальмологии [10, 12]. УЗИ проводилось с использованием ультразвуковой системы экспертного класса Canon Aplio i 700 линейным датчиком 9–14 МГц одним врачом ультразвуковой диагностики для стандартизации исследования. Каждый показатель кровотока измерялся минимум три раза, в базу заносилось истинное, повторяющееся значение. Все исследования проводились билатерально, в таблицу заносились значения с наиболее выраженными изменениями.

УЗИ глазных яблок и орбиты были выполнены при положении пациента на спине транскутанным и транспальпебральным доступом с использованием В-режима и режима допплерографии. При нативном УЗИ была проведена оценка прозрачности и гомогенности передних отделов глазных яблок и стекловидного тела, структуры оболочек глаза, толщины и структуры зрительного нерва, структуры прямых мышц глазных яблок и ретробульбарной клетчатки. В режиме допплерографии было выполнено измерение скорости кровотока, индекса резистентности, проведена оценка направления и спектр кровотока по ретробульбарным сосудам орбиты, а именно ГА, ЦАС и ЦВС, ЗКЦА, ВГВ (рис. 1).

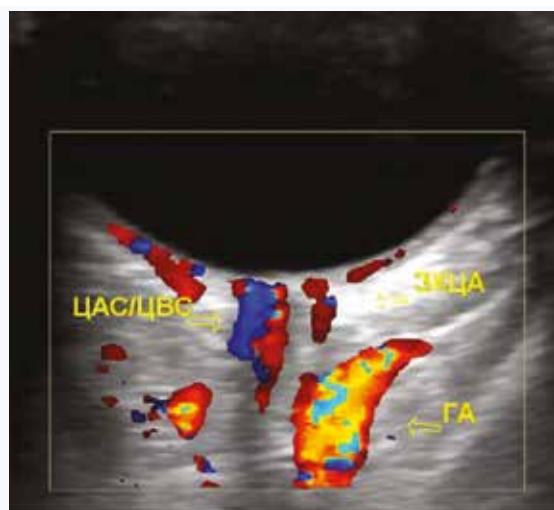


Рис. 1. Ультразвуковое исследование ретробульбарных сосудов орбиты в режиме допплерографии, глазная артерия (ГА), центральная артерия сетчатки (ЦАС), центральная вена сетчатки (ЦВС), задние короткие цилиарные артерии (ЗКЦА)

Fig. 1. Ultrasound examination of the retrobulbar vessels of the orbit in Doppler mode, ophthalmic artery (OA), central retinal artery (CRA), central retinal vein (CRV), posterior short ciliary arteries (PSCA)

Статистический анализ был выполнен с помощью программного обеспечения STATISTICA, версия 13.3. Для описания количественных данных использованы медиана и процентили 25–75. Для сравнения двух независимых групп применен непараметрический критерий Манна – Уитни, для сравнения множественных независимых групп – критерий Краскела – Уоллиса. Уровень статистической значимости – $p < 0,05$.

Результаты

Офтальмологическое обследование пациентов, включающее офтальмоскопию с использованием фундус-камеры, не выявило на глазном дне признаков ДР в виде микроаневризм, кровоизлияний в сетчатку, экссудатов, неоваскуляризации, кровоизлияний в стекловидное тело, тракционной отслойки сетчатки, макулярного отека.

Нативное УЗИ не выявило значимых изменений структуры глазных яблок и орбит у пациентов с СД 1-го типа в исследуемых группах. Прозрачность переднего отрезка глазных яблок и стекловидное тело были сохранены, без помутнений. Оболочки глазных яблок не утолщены, целостность не нарушена, без признаков отслойки. Прямые мышцы глазных яблок имели типичную структуру, не утолщены, четко дифференцировались от ретробульбарной клетчатки.

В режиме допплерографии при оценке линейной скорости кровотока по ГА, ЦАС и ЦВС, ЗКЦА, ВГВ при

сравнении трех групп было получено значимое устойчивое снижение скорости кровотока по ЦАС с увеличением длительности заболевания СД 1-го типа, с уровнем значимости $p < 0,05$ (табл. 1). Обращает на себя внимание тенденция снижения скорости кровотока по ЗКЦА с увеличением длительности СД 1-го типа, без статистически значимых отличий в группах сравнения. Скорость кровотока в более крупных ГА не имела отличий в сравниваемых группах, не имела тенденции к снижению с увеличением стажа СД 1-го типа. Скорость венозного кровотока по ЦВС и ВГВ не имела значимых различий и тенденций в группах сравнений (см. табл. 1).

Сравнение индекса резистентности ретробульбарных артерий показало статистически значимое отличие в группах сравнения по ГА, без четкой направленности на повышение или снижение показателя при увеличении стажа СД 1-го типа (см. табл. 1).

При внутригрупповом сравнении показателей ретробульбарного кровотока у пациентов с СД 1-го типа в детском и подростковом возрасте в группах «Стаж заболевания до 5 лет» и «Стаж заболевания 5–10 лет» анализ скорости кровотока по артериям не показал значимых различий вне зависимости от их калибра. Было зафиксировано значимое снижение скорости по ВГВ при увеличении стажа СД 1-го типа. Индекс периферического сопротивления имел различия; более низкие значения отмечались при СД 1-го типа в группе «Стаж заболевания 5–10 лет» (табл. 2).

Таблица 1. Показатели ретробульбарного кровотока у пациентов с сахарным диабетом 1-го типа в детском и подростковом возрасте в зависимости от длительности заболевания

Table 1. Indicators of retrobulbar blood flow in patients with type 1 diabetes in childhood and adolescence, depending on the duration of the disease

Показатели Indicators	Стаж заболевания до 5 лет Disease duration up to 5 years			Стаж заболевания 5–10 лет Disease experience 5–10 years			Стаж заболевания более 10 лет Over 10 years of illness			p	
	Медиана Median	Процентили Percentiles		Медиана Median	Процентили Percentiles		Медиана Median	Процентили Percentiles			
		25	75		25	75		25	75		
ГА, см/с OA, cm/s	41,9	32,8	45	43,7	38	47,0	44,5	41	48,7	0,24	
ГА, RI OA, RI	0,78	0,76	0,83	0,75	0,73	0,79	0,76	0,72	0,81	0,03	
ЦАС, см/с CRA, cm/s	11,5	9,8	13,8	10,6	9,5	11,6	9,5	8,3	11,6	0,02	
ЦАС, RI CRA, RI	0,67	0,63	0,70	0,68	0,64	0,70	0,65	0,61	0,67	0,26	
ЦВС, см/с CRV, cm/s	5,1	4,6	5,4	4,8	4,2	5,1	5,2	4,7	5,4	0,06	
ЗКЦА, см/с PSCA, cm/s	14,1	12,9	15	14	12,3	15,3	12,9	12,6	14,0	0,18	
ЗКЦА, RI PSCA, RI	0,63	0,61	0,68	0,63	0,62	0,67	0,61	0,58	0,64	0,10	
ВГВ, см/с SOV, cm/s	7,9	7,1	8,4	7,0	6	7,8	7,6	7,0	8	0,07	

Примечание: ГА – глазная артерия, ЦАС – центральная артерия сетчатки, ЦВС – центральная вена сетчатки, ЗКЦА – задние короткие цилиарные артерии, ВГВ – верхняя глазная вена, RI – индекс резистентности.

Note: OA – ophthalmic artery, CRA – central retinal artery, CRV – central retinal vein, PSCA – posterior short ciliary arteries, SOV – superior ophthalmic vein, RI – resistance index.

Таблица 2. Показатели ретробульбарного кровотока у пациентов с сахарным диабетом 1-го типа в детском и подростковом возрасте в группах «Стаж заболевания до 5 лет» и «Стаж заболевания 5–10 лет»

Table 2. Indicators of retrobulbar blood flow in patients with type 1 DM in childhood and adolescence in the groups “Disease duration up to 5 years” and “Disease duration 5–10 years”

Показатели Indicators	Стаж заболевания до 5 лет Disease duration up to 5 years			Стаж заболевания 5–10 лет Disease duration 5–10 years			p	
	Медиана Median	Процентили Percentiles		Медиана Median	Процентили Percentiles			
		25	75		25	75		
ГА, см/с OA, cm/s	41,9	32,8	45	43,7	38	47,0	0,26	

Окончание табл. 2
End of table 2

Показатели Indicators	Стаж заболевания до 5 лет Disease duration up to 5 years			Стаж заболевания 5–10 лет Disease duration 5–10 years			<i>p</i>	
	Медиана Median	Процентили Percentiles		Медиана Median	Процентили Percentiles			
		25	75		25	75		
ГА, RI OA, RI	0,78	0,76	0,83	0,75	0,73	0,79	0,01	
ЦАС, см/с CRA, cm/s	11,5	9,8	13,8	10,6	9,5	11,6	0,15	
ЦАС, RI CRA, RI	0,67	0,63	0,70	0,68	0,64	0,70	0,95	
ЦВС, см/с CRV, cm/s	5,1	4,6	5,4	4,8	4,2	5,1	0,09	
ЗКЦА, см/с PSCA, cm/s	14,1	12,9	15	14	12,3	15,3	0,88	
ЗКЦА, RI PSCA, RI	0,63	0,61	0,68	0,63	0,62	0,67	0,82	
ВГВ, см/с SOV, cm/s	7,9	7,1	8,4	7,0	6	7,8	0,02	

Примечание: ГА – глазная артерия, ЦАС – центральная артерия сетчатки, ЦВС – центральная вена сетчатки, ЗКЦА – задние короткие цилиарные артерии, ВГВ – верхняя глазная вена, RI – индекс резистентности.

Note: OA – ophthalmic artery, CRA – central retinal artery, CRV – central retinal vein, PSCA – posterior short ciliary arteries, SOV – superior ophthalmic vein, RI – resistance index.

Внутригрупповое сравнение исследуемых показателей в группах «Стаж заболевания 5–10 лет» и «Стаж заболевания более 10 лет» показало тенденцию к снижению скорости кровотока по ЦАС при росте стажа СД 1-го типа; по более крупной ГА изменений скорости кровотока выявлено не было. По венозному оттоку было зарегистрировано значимое усиление скорости по ЦВС при увеличении стажа заболевания. Индекс периферического сопротивления по ЗКЦА значительно снижался с увеличением стажа СД 1-го типа (табл. 3).

Сравнение групп «Стаж заболевания до 5 лет» и «Стаж заболевания более 10 лет» по показателям ретробульбарного кровотока у пациентов с СД 1-го типа

в младшем возрасте установило отчетливое снижение скорости кровотока по ЦАС при увеличении стажа СД 1-го типа. Выраженная тенденция к снижению скорости кровотока с увеличением длительности СД 1-го типа зарегистрирована по ЗКЦА. Сравнение исследуемых групп по скорости кровотока по ГА не показало значимых различий, но отмечается тенденция к повышению скорости кровотока с ростом стажа СД 1-го типа. Индекс периферического сопротивления не показал значимых различий при сравнении исследуемых групп, но обращает на себя внимание снижение сосудистого сопротивления в исследуемых артериях с ростом стажа СД 1-го типа (табл. 4).

Таблица 3. Показатели ретробульбарного кровотока у пациентов с сахарным диабетом 1-го типа в детском и подростковом возрасте в группах «Стаж заболевания 5–10 лет» и «Стаж более 10 лет»

Table 3. Indicators of retrobulbar blood flow in patients with type 1 diabetes in childhood and adolescence in the groups “Disease duration 5–10 years” and “Disease duration > 10 years”

Показатели Indicators	Стаж заболевания 5–10 лет Disease duration 5–10 years			Стаж заболевания более 10 лет Disease duration > 10 years			<i>p</i>	
	Медиана Median	Процентили Percentiles		Медиана Median	Процентили Percentiles			
		25	75		25	75		
ГА, см/с OA, cm/s	43,7	38	47,0	44,5	41	48,7	0,51	
ГА, RI OA, RI	0,75	0,73	0,79	0,76	0,72	0,81	0,79	
ЦАС, см/с CRA, cm/s	10,6	9,5	11,6	9,5	8,3	11,6	0,09	
ЦАС, RI CRA, RI	0,68	0,64	0,70	0,65	0,61	0,67	0,12	
ЦВС, см/с CRV, cm/s	4,8	4,2	5,1	5,2	4,7	5,4	0,03	
ЗКЦА, см/с PSCA, cm/s	14	12,3	15,3	12,9	12,6	14,0	0,16	
ЗКЦА, RI PSCA, RI	0,63	0,62	0,67	0,61	0,58	0,64	0,04	
ВГВ, см/с SOV, cm/s	7,0	6	7,8	7,6	7	8	0,22	

Примечание: ГА – глазная артерия, ЦАС – центральная артерия сетчатки, ЦВС – центральная вена сетчатки, ЗКЦА – задние короткие цилиарные артерии, ВГВ – верхняя глазная вена, RI – индекс резистентности.

Note: OA – ophthalmic artery, CRA – central retinal artery, CRV – central retinal vein, PSCA – posterior short ciliary arteries, SOV – superior ophthalmic vein, RI – resistance index.

Таблица 4. Показатели ретробульбарного кровотока у пациентов с сахарным диабетом 1-го типа в детском и подростковом возрасте в группах «Стаж заболевания до 5 лет» и «Стаж заболевания более 10 лет»**Table 4.** Indicators of retrobulbar blood flow in patients with type 1 DM in childhood and adolescence in the groups "Disease duration up to 5 years" and "Disease duration > 10 years"

Показатели Indicators	Стаж заболевания до 5 лет Disease duration up to 5 years			Стаж заболевания более 10 лет Disease duration > 10 years			<i>p</i>	
	Медиана Median	Процентили Percentiles	25	75	Медиана Median	Процентили Percentiles		
ГА, см/с OA, cm/s	41,9	32,8	45		44,5	41	48,7	0,10
ГА, RI OA, RI	0,78	0,76	0,83		0,76	0,72	0,81	0,07
ЦАС, см/с CRA, cm/s	11,5	9,8	13,8		9,5	8,3	11,6	0,00
ЦАС, RI CRA, RI	0,67	0,63	0,70		0,65	0,61	0,67	0,18
ЦВС, см/с CRV, cm/s	5,1	4,6	5,4		5,2	4,7	5,4	0,46
ЗКЦА, см/с PSCA, cm/s	14,1	12,9	15		12,9	12,6	14,0	0,06
ЗКЦА, RI PSCA, RI	0,63	0,61	0,68		0,61	0,58	0,64	0,08
ВГВ, см/с SOV, cm/s	7,9	7,1	8,4		7,6	7	8	0,35

Примечание: ГА – глазная артерия, ЦАС – центральная артерия сетчатки, ЦВС – центральная вена сетчатки, ЗКЦА – задние короткие цилиарные артерии, ВГВ – верхняя глазная вена, RI – индекс резистентности.

Note: OA – ophthalmic artery, CRA – central retinal artery, CRV – central retinal vein, PSCA – posterior short ciliary arteries, SOV – superior ophthalmic vein, RI – resistance index.

Общее и внутригрупповое сравнение показателей ретробульбарного кровотока у пациентов с СД 1-го типа у детей определило устойчивое снижение скорости кровотока по ЦАС и ЗКЦА с ростом стажа заболевания, с наибольшим различием в группах «Стаж заболевания до 5 лет» и «Стаж заболевания более 10 лет». Периферическое сопротивление имело различие по ГА, а также неустойчивое снижение индекса резистентности по ЦАС и ЗКЦА с увеличением стажа СД 1-го типа (см. табл. 1, 4).

Спектр кровотока исследуемых артерий у всех пациентов в разные сроки заболевания сохранялся магистральным, симметричным, изменений выявлено не было.

Обсуждение

Проведенное нами исследование показало прямое влияние длительности СД 1-го типа на ультразвуковые показатели ретробульбарного кровотока.

Зарегистрированное нами снижение скорости кровотока по ЦАС, менее выраженное снижение скорости по ЗКЦА согласуются с данными многих исследователей, которые сообщают о регистрации снижения скоростей кровотока перечисленных артерий у пациентов с СД [13, 14, 16]. Авторы высказывают мнение, что гемодинамические изменения ретробульбарного кровотока указывают на ишемию и появляются раньше сосудистых изменений, которые регистрируются по ретинальным сосудам на глазном дне, что делает возможным использование скоростных показателей ретробульбарного кровотока в оценке нарушений кровоснабжения глаза до развития ДР [13, 14, 16].

По более крупной ГА мышечного типа мы не зарегистрировали снижения скорости кровотока в отличие от ее дистальных ветвей (ЦАС, ЗКЦА), что связано с первичным влиянием хронической гипергликемии на капилляры, их повреждением, потерей периоцитов, утол-

щением базальной мембранны, увеличением липкости эритроцитов, повышением рисков микроокклюзии сосудов сетчатки [16].

Индекс резистентности (RI) ретробульбарных артерий в нашем исследовании характеризовался снижением с увеличением длительности СД 1-го типа (см. табл. 1). Индекс резистентности характеризует периферическое сопротивление и отражает состояние сосудистой стенки. Хроническая гипергликемия вызывает микрососудистые изменения сужением просвета сосудов и сопровождается снижением эластичности стенки и ростом периферического сопротивления [9, 13, 16]. Наличие снижения периферического сопротивления по ретробульбарным артериям с увеличением стажа СД в наших результатах, в отличие от данных М. Khatri и соавт., G. Madhpuriya и соавт., мы связываем с особенностями выборки наших пациентов по возрасту, преобладанием пациентов с малым стажем СД [15, 16]. В нашем исследовании 77% пациентов имели длительность заболевания менее 10 лет, 34% – менее 5 лет, и только 22% пациентов имели стаж более 10 лет. Малый стаж заболевания свидетельствует о кратковременном влиянии гипергликемии на сосудистые стенки, что не вызывает снижения их эластических свойств и роста периферического сопротивления. Вторым важным аспектом является возраст исследуемых пациентов. Наша группа включала пациентов в возрасте 5–18 лет с СД 1-го типа. Приведенные исследования ученых содержат анализ преимущественно данных взрослых пациентов с СД в возрасте от 40 до 76 лет [13, 14–16]. Эластичность сосудистой стенки любых сосудов в детском возрасте выше, периферическое сопротивление ниже, эту закономерность детского возраста необходимо учитывать при анализе полученных результатов. K. Divya и соавт. высказывают предположение, что снижение сосудистого сопротивления является ответом на активацию анастомозов при увеличении ретинального

кровотока, с наличием микроокклюзий и может иметь обратное повышение [14].

Полученное устойчивое снижение скорости кровотока в ЦАС, и в меньшей степени в ЗКЦА, говорит о развитии ишемии большой части внутреннего слоя сетчатки, внутреннего слоя сосудистой оболочки, а также части диска зрительного нерва в ответ на хроническую гипергликемию. Отсутствие нарушений кровоснабжения по более крупным глазным артериям, которые являются мышечными сосудами среднего размера, свидетельствует о преобладании сосудистых изменений в артериях малого диаметра при СД в ранний период и могут длительное время не иметь клинических проявлений [16].

Отсутствие признаков ДР в нашем исследовании при осмотре глазного дна в виде микроаневризм, кровоизлияний в сетчатку, экссудатов, неоваскуляризации, кровоизлияний в стекловидное тело, тракционной отслойки сетчатки, макулярного отека позволяет делать вывод о том, что регистрируемые нами изменения ретробульбарного кровотока могут являться начальными нарушениями кровоснабжения глаза и орбиты при СД.

Устойчивое снижение скорости кровотока по ЦАС и ЗКЦА с увеличением длительности СД 1-го типа в детском и подростковом возрасте создает условия для возможности использования этих показателей для динамической оценки кровоснабжения сетчатки, сосудистой оболочки, зрительного нерва при отсутствии сосудистых

изменений на глазном дне.

Наши результаты показали, что нарушения глазной гемодинамики в большей степени выражены при стаже СД 1-го типа в детском и подростковом возрасте более 10 лет, что является результатом патологических влияний хронической гипергликемии на сосудистые структуры глаз.

Увеличение количества выборки с разной длительностью СД 1-го типа, сопоставление данных ретробульбарного и ретинального кровотока позволит нам лучше понять регистрируемые сосудистые изменения и сделает возможным определить ультразвуковые параметры глазной гемодинамики для прогнозирования и скрининга сосудистых изменений при ДР разных стадий.

Выводы

Увеличение длительности СД 1-го типа у детей и подростков свыше 10 лет сопровождается, по данным офтальмоскопии с использованием фундус-камеры, нарушением ретробульбарного кровоснабжения, без видимых сосудистых изменений на глазном дне.

Хроническая гипергликемия вызывает нарушения первично в ретробульбарных артериях малого диаметра в ЦАС и ЗКЦА.

Скорость кровотока по ретробульбарным сосудам, ЦАС, ЗКЦА можно использовать для динамического наблюдения изменений кровоснабжения сетчатки и сосудистой оболочки при СД 1-го типа в детском и подростковом возрасте при отсутствии проявлений ДР на глазном дне.

Литература / References

1. Дедов И.И., Шестакова М. В., Викулова О.К., Железнякова А.В., Исаков М.А., Серков А.А. и др. Динамика эпидемиологических показателей сахарного диабета в Российской Федерации за период 2017–2021 гг. Сборник тезисов IX (XXVIII) Национальный диабетологический конгресс с международным участием «Сахарный диабет и ожирение – неинфекционные междисциплинарные пандемии XXI века», 05–08 сентября 2022 года. М.: 2022.
2. Dedov I.I., Shestakova M.V., Vikulova O.K., Zheleznyakova A.V., Isakov M.A., Serkov A.A. et al. Dynamics of epidemiological indicators of diabetes mellitus in the Russian Federation for the period 2017–2021. Collection of abstracts IX (XXVIII) National Diabetology Congress with international participation “Diabetes mellitus and obesity – non-infectious interdisciplinary pandemics of the 21st century”, September 05–08, 2022. M.: 2022. (In Russ.).
3. Crasto W., Patel V., Davies M.J., Khunti K. Prevention of microvascular complications of diabetes. *Endocrinol. Metab. Clin. North Am.* 2021;50(3):431–455. DOI: 10.1016/j.ecl.2021.05.005.
4. Bandello F., Cicinelli M.V. 19th EURETINA Congress Keynote Lecture: Diabetic retinopathy today. *Ophthalmologica*. 2020;243(3):163–171. DOI: 10.1159/000506312.
5. Демидова Т.Ю., Кожевников А.А. Диабетическая ретинопатия: история, современные подходы к ведению, перспективные взгляды на профилактику и лечение. *Сахарный диабет*. 2020;23(1):95–105. Demidova T.Yu., Kozhevnikov A.A. Diabetic retinopathy: history, modern approaches to management, promising views on prevention and treatment. *Diabetes mellitus*. 2020;23(1):95–105. (In Russ.). DOI: 10.14341/DM10273.
6. International Diabetes Federation. IDF Diabetes Atlas, 9th edn. Brussels, Belgium; 2019. URL: <https://www.diabetesatlas.org>. (3.10.2020).
7. Билицкая В.А., Липатов Д.В., Саяпина И.Ю., Фролов М.А., Сургуч В.К. Маркеры пролиферативной диабетической ретинопатии. *Офтальмология*. 2022;19(3):557–564. Biletskaya V.A., Lipatov D.V., Sayapina I.Yu., Frolov M.A., Surguch V.K. Markers of proliferative diabetic retinopathy. *Ophthalmology*. 2022;19(3):557–564. (In Russ.). DOI: 10.18008/1816-5095-2022-3-557-564.
8. Song P., Yu J., Chan K.Y., Theodoratou E., Rudan I. Prevalence, risk factors and burden of diabetic retinopathy in China: a systematic review and meta-analysis. *J. Glob. Health*. 2018;8(1):010803. DOI: 10.7189/jogh.08.010803.
9. Wang Q., Zeng N., Tang H., Yang X., Yao Q., Zhang L. et al. Diabetic retinopathy risk prediction in patients with type 2 diabetes mellitus using a nomogram model. *Front. Endocrinol. (Lausanne)*. 2022;13:993423. DOI: 10.3389/fendo.2022.993423.
10. Ozates S., Derinkuyu B.E., Elgin U., Keskin M., Sahin N.M., Aycan Z. Early ophthalmic artery blood flow parameter changes in patients with type 1 diabetes mellitus. *Beyoglu Eye J.* 2020;5(1):17–21. DOI: 10.14744/bej.2020.15238.
11. Нероев В.В., Киселева Т.Н., редакторы. Ультразвуковое исследование в офтальмологии: Руководство для врачей; 1-е изд. М.: ИКАР; 2019:324.
12. Neroev V.V., and Kiseleva T.N., ed. Ultrasound examination in ophthalmology: A guide for doctors; 1st ed. M.: ICAR; 2019:324. (In Russ.).
13. Скрининг на диабетическую ретинопатию: Повышение эффективности, максимальное увеличение пользы и минимизация вреда. Краткое руководство. Копенгаген: Европейское региональное бюро ВОЗ; 2021. Screening for diabetic retinopathy: Improving effectiveness, maximizing benefit, and minimizing harm. Quick guide. Copenhagen: WHO Regional Office for Europe; 2021. (In Russ., En.). URL: <https://whodc.mednet.ru/ru/osnovnye-publikacii/neinfekcjonnye-bolezni-i-borba-s-nimi/diabet/3412.html> (09.11.2023).
14. Киселева Т.Н., Зайцев М.С., Луговкина К.В. Вопросы безопасности диагностического ультразвука в офтальмологии. *Офтальмология*. 2018;15(4):447–454. Kiseleva T.N., Zaitsev M.S., Lugovkina K.V. Safety issues of diagnostic ultrasound in ophthalmology. *Ophthalmology*. 2018;15(4):447–454. (In Russ.). DOI: 10.18008/1816-5095-2018-4-447-454.
15. Киселева Т.Н., Зайцев М.С., Рамазанова К.А., Луговкина К.В. Возможности цветового дуплексного сканирования в диагностике сосудистой патологии глаза. *Российский офтальмологический журнал*. 2018;11(3):84–94. Kiseleva T.N., Zaitsev M.S., Ramazanova K.A., Lugovkina K.V. Possibilities of color duplex scanning in the diagnosis of vascular pathology of the eye. *Russian ophthalmological journal*. 2018;11(3):84–94. (In Russ.). DOI: 10.21516/2072-0076-2018-11-3-84-94.
16. Divya K., Kanagaraju V., Devanand B., Jeevamala C., Raghuram A., Sundar D. Evaluation of retrobulbar circulation in type 2 diabetic patients using color Doppler imaging. *Indian J. Ophthalmol.* 2020;68(6):1108–1114. DOI: 10.4103/ijo.IJO_1398_19.

15. Khatri M., Saxena S., Kumar M., Chabba A.K., Bhasker S.K., Akduman E.I. et al. Resistive index of central retinal artery is a bioimaging biomarker for severity of diabetic retinopathy. *Int. J. Retina Vitreous*. 2019;5:38. DOI: 10.1186/s40942-019-0189-4.
16. Madhpuriya G., Gokhale S., Agrawal A., Nigam P., Wan Y.L. Evaluation of hemodynamic changes in retrobulbar blood vessels using color Doppler imaging in diabetic patients. *Life (Basel)*. 2022;12(5):629. DOI: 10.3390/life12050629.

Информация о вкладе авторов

Фомина С.В. – написание статьи, сбор данных, анализ и интерпретация данных, оформление рукописи.
 Завадовская В.Д., Самойлова Ю.Г. – разработка концепции и дизайн на публикации, проверка интеллектуального содержания, окончательное утверждение рукописи для публикации.
 Кошмелева М.В., Трифонова Е.И., Качанов Д.А., Зоркальцев М.А., Юн В.Э. – сбор данных, поиск литературы, проверка интеллектуального содержания.

Сведения об авторах

Фомина Светлана Викторовна, канд. мед. наук, доцент, заведующий отделением ультразвуковой диагностики, СибГМУ, Томск, <https://orcid.org/0000-0001-7517-3393>.

E-mail: statfom@mail.ru.

Завадовская Вера Дмитриевна, д-р мед. наук, профессор, и. о. заведующего кафедрой лучевой диагностики и лучевой терапии, СибГМУ, Томск, <https://orcid.org/0000-0001-6231-7650>.

E-mail: wdzav@mail.ru.

Самойлова Юлия Геннадьевна, д-р мед. наук, профессор, руководитель Центра клинических исследований, профессор, кафедра эндокринологии и диабетологии, заведующий кафедрой педиатрии с курсом эндокринологии, СибГМУ; главный специалист Департамента здравоохранения Томской области по медицинской профилактике, Томск, <https://orcid.org/0000-0002-2667-4842>.

E-mail: samoilova_y@inbox.ru.

Кошмелева Марина Владиславовна, канд. мед. наук, доцент, кафедра педиатрии с курсом эндокринологии, СибГМУ, Томск, <https://orcid.org/0000-0001-8142-1226>.

E-mail: mvbulavko@mail.ru.

Трифонова Екатерина Ивановна, ассистент, кафедра педиатрии с курсом эндокринологии, СибГМУ, Томск, <https://orcid.org/0000-0002-2825-5035>.

E-mail: trifonowa.18@yandex.ru.

Качанов Дмитрий Андреевич, лаборант-исследователь, кафедра педиатрии с курсом эндокринологии, СибГМУ, Томск, <https://orcid.org/0000-0002-6519-8906>.

E-mail: doctorssmupf@gmail.com.

Зоркальцев Максим Александрович, д-р мед. наук, заместитель главного врача по развитию, доцент, кафедра лучевой диагностики и лучевой терапии, СибГМУ, Томск, <https://orcid.org/0000-0003-0025-2147>.

E-mail: zorkaltsev@mail.ru.

Юн Вера Эдуардовна, ассистент, кафедра педиатрии с курсом эндокринологии, СибГМУ, Томск, <https://orcid.org/0000-0002-9127-8619>.

E-mail: verayun05@gmail.com.

Фомина Светлана Викторовна, e-mail: statfom@mail.ru.

Поступила 31.08.2023

Information on author contributions

Фомина С.В. – article writing, data collection, analysis and interpretation, manuscript design.

Завадовская В.Д., Самойлова Ю.Г. – manuscript concept and design, intellectual content verification, final approval of the manuscript for publication.

Кошмелева М.В., Трифонова Е.И., Качанов Д.А., Зоркальцев М.А., Юн В.Э. – data collection, literature search, intellectual content review.

Information about the authors

Svetlana V. Fomina, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, Department of Radiation Diagnostics and Radiation Therapy, Head of the Department of Ultrasound Diagnostics, Siberian State Medical University, Tomsk, <https://orcid.org/0000-0001-7517-3393>.

E-mail: statfom@mail.ru.

Vera D. Zavadovskaya, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Radiation Diagnostics and Radiation Therapy, Siberian State Medical University, Tomsk, <https://orcid.org/0000-0001-6231-7650>.

E-mail: wdzav@mail.ru.

Iuliia G. Samoilova, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of Clinical Research Center, Siberian State medical University, Professor of the Department of Endocrinology and Diabetology, Siberian State Medical University; Chief Specialist of the Tomsk Region Health Department for Medical Prevention, Tomsk, <https://orcid.org/0000-0002-2667-4842>.

E-mail: samoilova_y@inbox.ru.

Marina V. Koshmeleva, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, Department of Pediatrics with a Course of Endocrinology, Siberian State Medical University, Tomsk, <https://orcid.org/0000-0001-8142-1226>.

E-mail: mvbulavko@mail.ru.

Ekaterina I. Trifonova, Assistant, Department of Pediatrics with a Course of Endocrinology, Siberian State Medical University, Tomsk, <https://orcid.org/0000-0002-2825-5035>.

E-mail: trifonowa.18@yandex.ru.

Dmitriy A. Kachanov, Research Assistant, Department of Pediatrics with a Course of Endocrinology, Siberian State Medical University, Tomsk, <https://orcid.org/0000-0002-6519-8906>.

E-mail: doctorssmupf@gmail.com.

Maxim A. Zorkaltsev, Dr. Sci. (Med.), Associate Professor, Department of Radiation Diagnostics and Radiation Therapy, Deputy Chief Physician for Development, Siberian State Medical University, Tomsk, <https://orcid.org/0000-0003-0025-2147>.

E-mail: zorkaltsev@mail.ru.

Vera E. Yun, Assistant, Department of Pediatrics with a Course of Endocrinology, Siberian State Medical University, Tomsk, <https://orcid.org/0000-0002-9127-8619>.

E-mail: verayun05@gmail.com.

✉ Svetlana V. Fomina, e-mail: statfom@mail.ru.

Received August 31, 2023

Пол-специфические особенности ассоциаций полиморфных локусов генов-кандидатов с формированием язвенной болезни у жителей Центрального Черноземья России

О.В. Рашина, М.И. Чурносов, И.Н. Сорокина, О.А. Ефремова,
И.В. Батлуцкая

Белгородский государственный национальный исследовательский университет (НИУ БелГУ),
308015, Российская Федерация, Белгород, ул. Победы, 85

Аннотация

Введение. Язвенная болезнь (ЯБ) желудка (ЯБЖ) и двенадцатиперстной кишки (ДПК) – это хроническое рецидивирующее мультифакториальное заболевание, в этиопатогенез которого вносит значительный вклад наследственная предрасположенность. При данном заболевании развивается хронический воспалительный процесс, в котором принимают участие молекулы клеточной адгезии. Заболеваемость ЯБ зависит от пола: мужчины болеют в 2–7 раз чаще по сравнению с женщинами. Работы по анализу пол-специфических особенностей ассоциации полиморфных локусов генов-кандидатов ЯБ немногочисленны, поэтому необходимо дальнейшее изучение данного вопроса.

Цель и масштаб исследования. Цель настоящей работы: изучение роли специально отобранных для исследования 9 полиморфных локусов (SNPs) генов-кандидатов ЯБ двух групп: первая – GWAS-значимые для ЯБ (rs2294008 *PSCA*, rs505922 *ABO*), вторая – гены молекул клеточной адгезии, патогенетически значимых для развития ЯБ (rs6136 *SELP*; rs8176720, rs2519093, rs507666 *ABO*; rs651007, rs579459, rs649129 *ABO/RF00019*), в формировании ЯБ у мужчин и женщин Центрального Черноземья России. Выборка состояла из 305 мужчин (188 – больные, 117 – контроль) и 441 женщины (211 – больные, 230 – контроль).

Материал и методы. Регуляторный потенциал SNPs оценивался с помощью интернет-ресурсов (HaploReg v4.1, PolyPhen-2, GTEx Portal), анализ ассоциаций проводился методом логистической регрессии в рамках аллельной, аддитивной, доминантной и рецессивной генетических моделей.

Результаты. Аллель T rs2294008 гена *PSCA* в группе мужчин является протективным фактором в развитии ЯБ (OR = 0,39–0,64). У женщин данной закономерности не выявлено. Полиморфизм rs2294008 гена *PSCA* расположен в регионах гистоновых белков, маркирующих промоторы и энхансеры в слизистой оболочке желудка и пищевода, в области гиперчувствительности к ДНКазе в желудке, сайтах связывания с белком-регулятором *POL2* и регуляторного мотива *CTCF*; влияет на экспрессию 10 генов, в т. ч. 4 (*LY6K*, *LYNX1*, *PSCA*, *THEM6*) в органе-мишени (желудок), альтернативный сплайсинг 3 генов, в т. ч. 2 генов (*JRK*, *LYNX1*) в тканях желудка и пищевода.

Выводы. Аллель T rs2294008 гена *PSCA* в группе мужчин является протективным фактором в развитии ЯБ. Полиморфизм rs2294008 гена *PSCA* влияет на экспрессию десяти генов в органе-мишени (желудок), альтернативный сплайсинг трех генов, в т. ч. двух генов в тканях желудка и пищевода.

Ключевые слова:	язвенная болезнь, язвенная болезнь желудка, язвенная болезнь двенадцатиперстной кишки, <i>PSCA</i> , полиморфные варианты, мужчины, женщины.
Конфликт интересов:	авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
Финансирование:	никто из авторов не имеет финансовой заинтересованности в представленных материалах или методах.
Соответствие принципам этики:	информированное согласие получено от каждого пациента.
Для цитирования:	Рашина О.В., Чурносов М.И., Сорокина И.Н., Ефремова О.А., Батлуцкая И.В. Пол-специфические особенности ассоциаций полиморфных локусов генов-кандидатов с формированием язвенной болезни у жителей Центрального Черноземья России. <i>Сибирский журнал клинической и экспериментальной медицины</i> . 2024;39(1):148–155. DOI: 10.29001/2073-8552-2022-501.

✉ Рашина Ольга Викторовна, e-mail: rashina.med.gen@yandex.ru.

Gender-specific features of associations of polymorphic loci of candidate genes with the formation of peptic ulcer in the population of the Central Chernozem Region of Russia

Olga V. Rashina, Mikhail I. Churnosov, Inna N. Sorokina, Olga A. Efremova,
Irina V. Batlutskaya

Belgorod State National Research University,
85, Pobedy str., Belgorod, 308015, Russian Federation

Abstract

Introduction. Peptic ulcer of the stomach and duodenum is a chronic recurrent multifactorial disease, the ethiopathogenesis of which is significantly contributed by hereditary predisposition. With this disease, a chronic inflammatory process develops, in which cell adhesion molecules take part. The incidence of peptic ulcer disease (PUD) depends on gender: men get sick 2–7 times more often than women. There are few works on the analysis of gender-specific features of associations of polymorphic loci of candidate genes of YB, therefore, further study of this issue is necessary.

Aim: To study the role of two groups of candidate genes of PUD specially selected for the study of 9 polymorphic loci (SNPs): the first – GWAS-significant for peptic ulcer disease (rs2294008 *PSCA*, rs505922 *ABO*), the second – genes of cell adhesion molecules pathogenetically significant for the development of PUD (rs6136 *SELP*; rs8176720, rs2519093, rs507666 *ABO*; rs651007, rs579459, rs649129 *ABO/RF00019*), – in the formation of peptic ulcer disease in men and women of the Central Chernozem region of Russia. The sample consisted of 305 men (188 patients, 117 controls) and 441 women (211 patients, 230 controls).

Methods. The regulatory potential of SNPs was assessed using Internet resources (HaploReg v4.1, PolyPhen-2, GTEx Portal), the analysis of associations was carried out by the method of logistic regression in the framework of allelic, additive, dominant and recessive genetic models.

Results. The allele T rs2294008 of the *PSCA* gene in the group of men is a protective factor in the development of peptic ulcer disease (OR = 0.39–0.64). This pattern was not revealed in women. The rs2294008 polymorphism of the *PSCA* gene is located in the regions of histone proteins marking promoters and enhancers in the gastric and esophageal mucosa, in the area of hypersensitivity to DNase in the stomach, binding sites with the POL2 regulatory protein and the CTCF regulatory motif; it affects the expression of 10 genes, including 4 (*LY6K*, *LYNX1*, *PSCA*, *THEM6*) in the target organ (stomach), alternative splicing of 3 genes, including 2 genes (*JRK*, *LYNX1*) in the tissues of the stomach and esophagus.

Conclusions. The T allele of rs2294008 of the *PSCA* gene in the group of men is a protective factor in the development of ulcer disease. Polymorphism rs2294008 of the *PSCA* gene affects the expression of ten genes in the target organ (stomach), alternative splicing of three genes, including two genes in the stomach and esophagus tissues.

Keywords: peptic ulcer disease, gastric ulcer, duodenal ulcer, *PSCA*, polymorphic variants, men, women.

Conflict of interest: the authors do not declare a conflict of interest.

Funding: no author has a financial or property interest in any material or method mentioned.

Adherence to ethical standards: an informed consent was obtained from all patients.

For citation: Rashina O.V., Churnosov M.I., Sorokina I.N., Efremova O.A., Batlutskaya I.V. Gender-specific features of associations of polymorphic loci of candidate genes with the formation of peptic ulcer in the population of the Central Chernozem Region of Russia. *The Siberian Journal of Clinical and Experimental Medicine*. 2024;39(1):148–155. DOI: 10.29001/2073-8552-2022-501.

Введение

Язвенная болезнь (ЯБ) желудка (ЯБЖ) и двенадцатиперстной кишки (ДПК) является хроническим рецидивирующими мультифакториальным заболеванием, в основе которого лежат сложные нервные, гипоталамо-гипофизарные, гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковые и местные гастродуоденальные механизмы, приводящие к изменению трофических процессов в слизистой оболочке желудка и ДПК [1]. Частота встречаемости данной патологии среди взрослого населения колеблется от 5 до

10%, и каждый год регистрируется около 500 000 новых случаев заболевания ЯБ [2]. Среди мужчин заболеваемость ЯБ в 2–7 раз выше, чем среди женщин, а на один случай ЯБЖ приходится 4 случая язвенной болезни двенадцатиперстной кишки (ЯБ ДПК) [2]. Осложнения ЯБ, особенно перфорации и кровотечения, представляют серьезную опасность в связи с их высокой частотой, тяжестью клинической картины и необходимостью проведения экстренного оперативного вмешательства [2].

Существенная роль в этиопатогенезе ЯБ принадлежит наследственной предрасположенности, т. к. она

определяет индивидуальные особенности как строения, так и функционирования пищеварительной, нервной, эндокринной, иммунной и других систем, тем самым повышая чувствительность организма к действию внешних факторов риска [3, 4].

До настоящего времени полногеномный поиск ассоциаций с ЯБ (GWAS – genome-wide association studies [5]) осуществлен лишь двумя группами ученых [6, 7]. В результате проведенных ими исследований установлена значимая связь с развитием ЯБ 10 локусов 8 генов: *PSCA* (rs2294008, rs2976388), *ABO* (rs505922, rs687621), *MUC6* (rs78459074), *FUT2* (rs681343), *CCKBR* (rs10500661), *MUC1* (rs147048677), *GAST* (rs34074411), *CDX2* (rs9581957), причем роль полиморфных вариантов rs2294008 и rs505922 была изучена в Японии только при развитии ЯБ ДПК. Также имеется ограниченное количество репликативных исследований, проведенных только для локусов rs2294008 и rs505922 [8–10]. В немногочисленных ассоциативных исследованиях широкого спектра генов-кандидатов ЯБ зачастую представлены неоднозначные и противоречивые результаты.

Молекулы клеточной адгезии (САМ) принимают активное участие в развитии хронического воспаления, активно развивающегося в том числе и при ЯБ. При воспалении действие белков адгезии – селектинов, экспрессируемых как на клетках эндотелия (E-endotelial-селектин, P-platelet-селектин), так и на самих лейкоцитах (L-leukocyte-селектин), приводит к активации эндотелия и снижению скорости движения лейкоцитов в кровеносных сосудах. Растворимая изоформа Р-селектина (sP-селектин) связывается с моноцитами и приводит к экспрессии на их поверхности тканевого фактора, являющегося индуктором свертывания крови. Молекулы клеточной адгезии иммуноглобулинового класса (ICAM – intracellular adhesion molecule), взаимодействуя с β_2 интегринами, способствуют прочному прикреплению лейкоцитов к эндотелию, а с помощью адгезивных молекул семейства иммуноглобулинов РЕСАМ-1 (platelet-endotelial cell adhesion molecule) лейкоциты проходят через эндотелий сосудов к очагу воспалительной реакции [11].

Исходя из этих данных, изучение генетических детерминант САМ во взаимосвязи с ЯБ представляет значительный интерес. Результаты полногеномных исследований свидетельствуют о вовлеченности более 20 SNPs в формирование уровня молекул клеточной адгезии. Во многих работах отмечена значимая связь полиморфизма гена *ABO* (rs579459, rs8176719, rs651007, 8176746, rs2519093, rs649129, rs507666) с уровнем селектинов и других молекул адгезии в плазме крови [12–16]. Также давно известна связь О (I) группы крови по системе АВО с повышенным риском развития ЯБ, однако генетические исследования, лежащие в основе данной закономерности, не проводились. Следовательно, можно предположить связь между полиморфными вариантами, детерминирующими уровень молекул клеточной адгезии, в том числе расположенными в регионе гена *ABO*, с риском развития ЯБ. Также необходимо проведение репликативных исследований GWAS-значимых для ЯБ полиморфных локусов в различных популяциях России, так как до настоящего времени эти исследования не проводились. В связи с тем, что ЯБ поражает мужчин в 2–7 раз чаще по сравнению с женщинами [2], а работы по анализу пол-специфических особенностей ассоциа-

ции полиморфных локусов генов-кандидатов ЯБ немногочисленны, необходимо дальнейшее изучение данного вопроса.

Цель исследования: изучить роль специально отобранных для исследования 9 полиморфных локусов генов-кандидатов ЯБ двух групп: первая – GWAS-значимые для язвенной болезни (ЯБ) (rs2294008 гена *PSCA*, rs505922 гена *ABO*), вторая – гены молекул клеточной адгезии, патогенетически значимых для развития ЯБ (rs6136 гена *SELP*, rs8176720, rs2519093, rs507666 гена *ABO*, rs651007, rs579459, rs649129 гена *ABO/RF00019*), в формировании ЯБ у мужчин и женщин Центрального Черноземья России.

Материал и методы

Для настоящего исследования были отобраны 746 неродственных индивидуумов русской национальности, являющихся коренными жителями Центрального Черноземья РФ. Обследованы 305 мужчин (40,88%) и 441 женщина (59,12%). Среди мужчин контрольная группа состояла из 117 человек (38,36%, средний возраст – 48,64±13,52 лет), группу больных – 188 человек (61,64%, средний возраст – 48,24±13,63 лет), из которых ЯБЖ имели 68 больных, а ЯБ ДПК – 120. Среди женщин группу контроля составили 230 индивидуумов (52,15%, средний возраст – 49,23±12,75 лет), группу больных – 211 пациенток (47,85%, средний возраст – 49,04 ± 12,53 лет), из которых 149 больных ЯБЖ и 62 больных ЯБ ДПК.

Участникам проводилось клинико-лабораторное и инструментальное обследование (эзофагогастродуоденоскопия с биопсией) на базе гастроэнтерологического отделения ОГБУЗ «Белгородская областная клиническая больница Святителя Иоасафа» после добровольного информированного согласия на включение их в исследование.

Все 9 выбранных для анализа полиморфных вариантов имели выраженный регуляторный потенциал, который оценивался с помощью различных онлайн-баз данных: HaploReg v4.1 (регуляторный потенциал, <https://pubs.broadinstitute.org/mammals/haploreg/haploreg.php>), GTEx Portal (связь с экспрессией и альтернативным сплайсингом генов в 54 тканях организма, <https://gtexportal.org>), PolyPhen-2 (оценка предикторного потенциала неснионимичной замены, <http://genetics.bwh.harvard.edu/pph2>). Основанием для выбора локусов rs2294008 гена *PSCA* и rs505922 гена *ABO* послужили данные полногеномного исследования [4], а полиморфизмов rs6136 гена *SELP*, rs8176720, rs2519093, rs507666 гена *ABO*, rs651007, rs579459, rs649129 гена *ABO/RF00019* – их связь с уровнем молекул клеточной адгезии в сыворотке крови, по данным GWAS [12–16].

Генотипирование образцов методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) было проведено на термоциклире CFX-96 (Bio-Rad), использовались наборы реагентов, подготовленные ООО «ТестГен» (Ульяновск, Россия). В результате популяционно-генетического исследования выбранных SNPs определено соответствие эмпирического распределения генотипов теоретически ожидаемому, согласно закону Харди – Вайнберга, а также рассчитаны частоты минорных аллелей (больше 5%).

Анализ ассоциаций полиморфных локусов генов-кандидатов ЯБ методом логистической регрессии в рамках аллельной, аддитивной, доминантной и рецессивной генетических моделей был проведен при помощи про-

граммного обеспечения gPLINK v2.050 (<http://zzz.bwh.harvard.edu/plink>). Характер ассоциаций оценивался с помощью отношения шансов (OR – odds ratio), а также его 95% доверительного интервала (95% CI). При $OR > 1$ полиморфный вариант определялся как фактор риска развития ЯБ, при $OR < 1$ – как протективный фактор.

Также был проведен аддитивный пермутационный тест. Достоверными считались результаты при $p_{perm} < 0,05$. Оценка мощности обнаруженных ассоциаций проведена с помощью программы Quanto (v1.2.4) (<http://biostats.usc.edu/Quanto.html>).

Результаты и обсуждение

При популяционно-генетическом исследовании SNPs генов-кандидатов ЯБ у женщин и мужчин выполняется равновесие Харди – Вайнберга ($p > 0,05$) как среди больных, так и в контрольной группе, а частота монорных аллелей по всем изучаемым полиморфным вариантам была больше 5% (таблица 1).

В ходе настоящего исследования выявлены пол-специфические особенности ассоциаций полиморфизма генов-кандидатов с развитием ЯБ у жителей Централь-

ного Черноземья России. В группе мужчин полиморфный локус rs2294008 гена *PSCA* ассоциирован с ЯБ, причем аллель Т имеет протективную направленность в отношении заболевания согласно аддитивной ($OR = 0,64$; 95% CI 0,45–0,89; $p = 0,009$; $p_{perm} = 0,010$; $N_{perm} = 1952$; мощность ассоциации = 75,25%) и доминантной моделей ($OR = 0,39$; 95% CI 0,22–0,69; $p = 0,001$; $p_{perm} = 0,001$; $N_{perm} = 19080$; мощность ассоциации = 96,12%). При обследовании женщин данной закономерности не выявлено (таблица 2).

Следует отметить, что наши данные согласуются как с результатами ранее выполненного в японской популяции полигеномного исследования и установившего рисковое значение аллеля С rs2294008 для ЯБ ДПК ($OR = 1,84$; $p = 3,92 \times 10^{-33}$) [4], так и с другими репликативными исследованиями, проведенными по этому локусу среди населения Японии для ЯБЖ (аллель С, $OR = 1,13$; $p = 5,85 \times 10^{-7}$) [6] и ЯБ ДПК (аллель С, $OR = 1,34$; $p = 2,28 \times 10^{-6}$) [8], а также среди жителей Испании для ЯБ ДПК (аллель Т, $OR = 0,52$; $p = 0,005$) [7]. При этом следует подчеркнуть, что вышеперечисленные исследования проводились без деления обследуемых лиц по полу.

Таблица 1. Частоты аллелей и генотипов полиморфных вариантов генов-кандидатов у больных язвенной болезнью и индивидуумов контрольной группы среди женщин и мужчин

Table 1. Frequencies of alleles and genotypes of polymorphic variants of candidate genes in patients with peptic ulcer disease and control group individuals among women and men

SNP, ген SNP, gene	Генотип, монорный аллель, соответствие HWE Genotype, minor allele, HWE compliance	Женщины (n = 441) Women (n = 441)		Мужчины (n = 305) Men (n = 305)	
		Контроль (n = 230) Control (n = 230) % (n)	Больные (n = 211) Patients (n = 211) % (n)	Контроль (n = 117) Control (n = 117) % (n)	Больные (n = 188) Patients (n = 188) % (n)
rs6136 <i>SELP</i>	AA	84,35 (194)	80,09 (165)	81,90 (95)	81,52 (150)
	AC	14,78 (34)	18,45 (38)	16,38 (19)	16,85 (31)
	CC	0,87 (2)	1,46 (3)	1,72 (2)	1,63 (3)
	C	0,08	0,11	0,10	0,10
	P_{hwe}	0,66	0,71	0,30	0,40
rs2294008 <i>PSCA</i>	CC	23,04 (53)	28,44 (60)	17,09 (20)	33,51 (63)
	CT	49,57 (114)	49,76 (105)	56,41 (66)	43,62 (82)
	TT	27,39 (63)	21,80 (46)	26,50 (31)	22,87 (43)
	T	0,52	0,47	0,55	0,45
	P_{hwe}	0,90	1,00	0,19	0,11
rs8176720 <i>ABO</i>	TT	37,50 (84)	38,12 (77)	35,96 (41)	43,02 (77)
	TC	50,00 (112)	42,08 (85)	52,64 (60)	44,13 (79)
	CC	12,50 (28)	19,80 (40)	11,40 (13)	12,85 (23)
	C	0,38	0,41	0,38	0,35
	P_{hwe}	0,39	0,08	0,24	0,74
rs2519093 <i>ABO</i>	CC	63,60 (145)	69,42 (143)	68,70 (79)	68,85 (126)
	CT	32,02 (73)	28,15 (58)	26,95 (31)	26,78 (49)
	TT	4,38 (10)	2,43 (5)	4,35 (5)	4,37 (8)
	T	0,20	0,17	0,18	0,18
	P_{hwe}	0,84	1,00	0,35	0,31
rs505922 <i>ABO</i>	TT	33,93 (76)	41,79 (84)	41,82 (46)	36,87 (66)
	TC	50,45 (113)	43,28 (87)	49,09 (54)	50,28 (90)
	CC	15,62 (35)	14,93 (30)	9,09 (10)	12,85 (23)
	C	0,41	0,37	0,34	0,38
	P_{hwe}	0,58	0,36	0,39	0,43
rs507666 <i>ABO</i>	CC	87,33 (193)	88,44 (176)	94,64 (106)	91,62 (164)
	CT	12,22 (27)	11,06 (22)	4,46 (5)	7,26 (13)
	TT	0,45 (1)	0,50 (1)	0,90 (1)	1,12 (2)
	T	0,07	0,06	0,03	0,05
	P_{hwe}	1,00	0,52	0,09	0,05
rs651007 <i>ABO</i>	CC	59,29 (134)	62,44 (128)	64,35 (74)	64,84 (118)
	CT	34,07 (77)	34,15 (70)	30,43 (35)	30,22 (55)
	TT	6,64 (15)	3,41 (7)	5,22 (6)	4,94 (9)
	T	0,24	0,21	0,20	0,20
	P_{hwe}	0,36	0,67	0,56	0,49

Окончание табл. 1
End of table 1

SNP, ген SNP, gene	Генотип, миорный аллель, соответствие HWE Genotype, minor allele, HWE compliance	Женщины (n = 441) Women (n = 441)				Мужчины (n = 305) Men (n = 305)			
		Контроль (n = 230) Control (n = 230)	% (n)	Больные (n = 211) Patients (n = 211)	% (n)	Контроль (n = 117) Control (n = 117)	% (n)	Больные (n = 188) Patients (n = 188)	% (n)
rs579459 ABO	TT	59,56 (134)		64,39 (132)		61,74 (71)		63,74 (116)	
	TC	35,11 (79)		32,68 (67)		33,91 (39)		32,42 (59)	
	CC	5,33 (12)		2,93 (6)		4,35 (5)		3,84 (7)	
	C	0,23		0,19		0,21		0,20	
	P _{hwe}	1,00		0,65		1,00		1,00	
rs649129 ABO	CC	59,39 (136)		64,53 (131)		62,28 (71)		65,19 (118)	
	CT	34,06 (78)		33,00 (67)		33,33 (38)		30,39 (55)	
	TT	6,55 (15)		2,47 (5)		4,39 (5)		4,42 (8)	
	T	0,24		0,19		0,21		0,20	
	P _{hwe}	0,46		0,37		1,00		0,64	

Примечание: SNP – специально отобранные для исследования полиморфные локусы генов-кандидатов язвенной болезни, n – количество индивидуумов (больные и контрольная группа суммарно), включенных в анализ ассоциаций, HWE – равновесие Харди – Вайнберга, P_{hwe} – уровень значимости для соответствия равновесию Харди – Вайнберга.

Note: SNP – candidate genes of peptic ulcer disease specially selected for the study of polymorphic loci, n is the number of individuals (patients and control group in total) included in the association analysis, HWE – Hardy – Weinberg equilibration, P_{hwe} – level of statistical significance of Hardy – Weinberg equilibration.

Таблица 2. Ассоциации аллелей полиморфных вариантов генов–кандидатов с язвенной болезнью желудка у женщин и мужчин (аддитивная, доминантная, рецессивная генетические модели)

Table 2. Associations of alleles of polymorphic variants of candidate genes with peptic ulcer disease in women and men (additive, dominant, recessive genetic models)

Хр Chr	SNP	Ген Gene	MAF	n	Аддитивная модель Additive model				Доминантная модель Dominant model				Рецессивная модель Recessive model			
					OR	95% CI		p	OR	95% CI		p	OR	95% CI		p
						L95	U95			L95	U95			L95	U95	
Женщины Women																
1	rs6136	<i>SELP</i>	C	436	1,31	0,83	2,06	0,248	1,34	0,82	2,20	0,249	1,49	0,24	9,26	0,671
8	rs2294008	<i>PSCA</i>	T	441	0,79	0,61	1,04	0,089	0,75	0,49	1,16	0,200	0,71	0,46	1,11	0,132
9	rs8176720	<i>ABO</i>	C	426	1,13	0,86	1,48	0,401	0,95	0,64	1,41	0,807	1,68	0,99	2,84	0,055
9	rs2519093	<i>ABO</i>	T	434	0,79	0,56	1,13	0,197	0,80	0,53	1,20	0,270	0,57	0,19	1,69	0,308
9	rs505922	<i>ABO</i>	C	425	0,85	0,65	1,13	0,269	0,74	0,49	1,09	0,129	0,98	0,57	1,67	0,941
9	rs507666	<i>ABO</i>	T	420	0,96	0,55	1,68	0,876	0,95	0,52	1,72	0,867	1,02	0,06	16,43	0,99
9	rs651007	<i>ABO</i>	T	431	0,85	0,62	1,18	0,342	0,90	0,61	1,34	0,614	0,52	0,21	1,30	0,160
9	rs579459	<i>ABO</i>	C	430	0,82	0,59	1,15	0,251	0,84	0,56	1,25	0,383	0,56	0,20	1,51	0,250
9	rs649129	<i>ABO</i>	T	432	0,77	0,56	1,08	0,131	0,83	0,56	1,23	0,349	0,34	0,13	1,01	0,052
Мужчины Men																
1	rs6136	<i>SELP</i>	C	300	1,04	0,60	1,78	0,902	1,05	0,57	1,94	0,876	0,95	0,15	6,08	0,959
8	rs2294008	<i>PSCA</i>	T	305	0,64	0,45	0,89	0,009	0,39	0,22	0,69	0,001	0,75	0,44	1,03	0,308
9	rs8176720	<i>ABO</i>	C	293	0,88	0,61	1,25	0,468	0,73	0,44	1,19	0,205	1,67	0,56	2,43	0,682
9	rs2519093	<i>ABO</i>	T	298	1,06	0,69	1,62	0,789	1,09	0,65	1,82	0,755	1,02	0,31	3,27	0,980
9	rs505922	<i>ABO</i>	C	289	1,29	0,88	1,89	0,186	1,34	0,81	2,21	0,255	1,49	0,67	3,31	0,333
9	rs507666	<i>ABO</i>	T	291	1,53	0,66	3,53	0,319	1,73	0,64	4,69	0,278	1,46	0,13	17,08	0,763
9	rs651007	<i>ABO</i>	T	297	0,99	0,66	1,49	0,97	1,03	0,62	1,69	0,919	0,83	0,28	2,47	0,733
9	rs579459	<i>ABO</i>	C	297	0,95	0,63	1,45	0,815	0,97	0,60	1,59	0,917	0,77	0,23	2,58	0,671
9	rs649129	<i>ABO</i>	T	295	0,96	0,63	1,45	0,843	0,95	0,58	1,56	0,827	0,98	0,30	3,16	0,969

Примечание: Хр – хромосома; МАФ – миорный аллель, OR – отношение шансов; 95% CI – 95% доверительный интервал, L95 – нижняя граница 95% доверительного интервала, U95 – верхняя граница 95% доверительного интервала, p – уровень статистической значимости. Жирным шрифтом выделены статистически значимые результаты с учетом аддитивного пермутационного теста. n – количество индивидуумов (больные и контрольная группа суммарно), включенных в анализ ассоциаций.

Note: Chr – chromosome, MAF – minor allele; OR – odds ratio, 95% CI – 95% confidence interval, L95 – lower bound of 95% confidence interval; U95 – upper bound of 95% confidence interval, p – level of statistical significance. Statistically significant results are highlighted in bold, taking into account the adaptive permutation test. n is the number of individuals (patients and control group in total) included in the association analysis

Далее в ходе нашего исследования мы проанализировали эпигенетическую роль полиморфного локуса rs2294008, ассоциированного с ЯБ у мужчин, являющихся коренными жителями Центрального Черноземья России. Согласно онлайн-базе данных HaploReg, указанный SNP имеет выраженный регуляторный потенциал: расположен в эволюционно консервативном районе, в регионах гистоновых белков, маркирующих промоторы в

слизистой оболочке желудка и пищеводе, энхансеры, в области гиперчувствительности к ДНКазе в желудке, сайтах связывания с белком-регулятором POL2 и регуляторного мотива CTCF.

Данные интернет-ресурса GTEx Portal свидетельствуют о значимой роли rs2294008 в регуляции экспрессии 10 генов (CTD-2292P10.4, *JRK*, *LY6D*, *LY6K*, *LYNX1*, *LYPD2*, *PSCA*, *RP11-706C16.7*, *SLURP1*, *THEM6*)

в 46 органах (тканях). Интерес представляют 9 из них (*CTD-2292P10.4*, *LY6D*, *LY6K*, *LYNX1*, *LYPD2*, *PSCA*, *RP11-706C16.7*, *SLURP1*, *THEM6*), которые экспрессируются в органах (тканях) пищеварительной системы: желудок (ген *LY6K*, *NES* = 0,33; *p* = 0,0000033; ген *LYNX1*, *NES* = -0,20; *p* = 0,0000037; ген *PSCA*, *NES* = 0,66; *p* = 8,9e⁻⁵³; ген *THEM6*, *NES* = 0,21; *p* = 2,2e⁻¹¹), пищеводно-желудочный переход (ген *CTD-2292P10.4*, *NES* = 0,35; *p* = 0,0000076; ген *LYNX1*, *NES* = -0,32; *p* = 1,1e⁻¹⁰; ген *PSCA*, *NES* = 0,35; *p* = 0,0000027; ген *RP11-706C16.7*, *NES* = -0,35; *p* = 1,1e⁻⁸), пищевод (слизистая и мышечная оболочки), толстая кишка (подвздошная, сигмовидная и поперечная ободочная); а также в структурах головного мозга, различных отделах периферической нервной системы и надпочечниках. Важно выделить влияние полиморфизма rs2294008 на экспрессию 4 генов (*LY6K*, *LYNX1*, *PSCA*, *THEM6*) в органе-мишени (желудке).

При оценке направленности ассоциации rs2294008 с экспрессией генов, проведенной с использованием показателя *NES* (normalized effect size – нормализованный размер эффекта), выявлено, что в органах пищеварительной системы аллель Т rs2294008 связан с повышенной экспрессией (*NES* > 0) 7 генов (*CTD-2292P10.4*, *LY6D*, *LY6K*, *LYPD2*, *PSCA*, *SLURP1*, *THEM6*) и со сниженной экспрессией (*NES* < 0) 2 генов (*RP11-706C16.7*, *LYNX1*). Непосредственно в желудке аллель Т повышает экспрессию генов *LY6K*, *PSCA*, *THEM6* и снижает экспрессию гена *LYNX1* (GTEx Portal). Следует отметить, что данные материалы получены для популяции в целом и не учитывают наличие возможных пол-специфических особенностей.

Последующее изучение показало влияние rs2294008 на альтернативный сплайсинг 3 генов (*JRK*, *LY6D*, *LYNX1*) в 9 органах (тканях), в т. ч. 2 генов в органах (тканях) желудочно-кишечного тракта: желудок (ген *JRK*, Intron Id142679856:142681705:clu_56031, *NES* = 0,45; *p* = 9,3e⁻⁸), пищеводно-желудочный переход (ген *LYNX1*, Intron Id 142766171:142768864:clu_54955, *NES* = -0,31; *p* = 6,7e⁻⁷), мышечная оболочка пищевода (ген *LYNX1*, Intron Id142765140:142768864:clu_57699, *NES* = 0,33; *p* = 8,3e⁻⁹), сигмовидная кишка (ген *LYNX1*, Intron Id 142765140:142768864:clu_56194, *NES* = 0,51; *p* = 2,7e⁻¹⁴)) и головной мозг (ген *JRK*, Intron Id 142676208:142681705:clu_46111, *NES* = -0,70, *p* = 1,8e⁻⁹). При этом аллель Т rs2294008, являющийся протективным фактором развития ЯБ, повышает альтернативный сплайсинг гена *JRK* в желудке, гена *LYNX1* в сигмовидной кишке и мышечной оболочке пищевода; снижает альтернативный сплайсинг гена *JRK* в головном мозге и гена *LYNX1* в пищеводно-желудочном переходе (данные получены из базы GTEx Portal, в которой не учитываются возможные пол-специфические особенности).

Таким образом, следует отметить, что ряд генов, с функциональной активностью которых связан rs2294008 за счет своих биологических эффектов, могут иметь значимое влияние на развитие ЯБ, особенно такие гены, как *PSCA*, *LY6K*, *LYNX1*, *THEM6*, *JRK*. При этом важно отметить, что современные биоинформационные базы данных (HaploReg, GTEx Portal) не позволяют провести «раздельный» анализ функциональных эффектов изучаемых полиморфных локусов у индивидуумов разного пола, что затрудняет медико-биологическую интерпретацию выявленных в настоящей работе пол-специфических особенностей ассоциаций полиморфизма генов-кандидатов с ЯБ с позиций пол-специфических различий влияния

этих полиморфизмов на эпигенетические модификации генома, экспрессию и сплайсинг генов. Необходимы как дальнейшие экспериментальные исследования в этой области, подтверждающие эти особенности, так и продолжение накопления материала в международных базах по функциональной геномике, который бы позволил в будущем проводить *in silico* анализ в зависимости от половой принадлежности индивидуумов.

На настоящий момент времени можно предполагать «ключевое» влияние на установленные нами различия в характере ассоциаций изученных генов-кандидатов с ЯБ у лиц разного пола, половых гормонов, значимость которых во всех процессах, происходящих в организме, в том числе в процессах, имеющих важное патогенетическое значение для развития ЯБ (воспаление, иммунный ответ и др.), не вызывает сомнений [17]. Эстроген оказывает протективное действие в отношении слизистой оболочки желудка и ДПК, благодаря чему мужчины более подвержены развитию заболевания, чем женщины, однако с наступлением у женщин менопаузы эти различия нивелируются. Недостаток эстрогенов также подавляет гуморальный иммунитет, что облегчает внедрение *H. pylori* и запуск язвообразования. В то же время половые гормоны могут иметь отношение к развитию эндотелиальной дисфункции за счет изменения уровня и биодоступности оксида азота, а также участию в продукции бикарбонатов и в общих адаптационных и приспособительных реакциях [17, 18].

Ген антигена стволовых клеток простаты (*PSCA*) экспрессируется в различных органах, в том числе в дифференцирующихся эпителиальных клетках желудка, играет роль в пролиферации и обновлении клеток за счет кодирования гликозилфосфатидилинозитола [6, 8, 19]. Следовательно, в зависимости от уровня экспрессии ген *PSCA* может участвовать в разнонаправленных процессах, происходящих в слизистой оболочке желудка и ДПК: язвообразовании и малигнизации. Участие гена *PSCA* в качестве модулятора никотиновых ацетилхолиновых рецепторов может оказывать влияние на функционирование вегетативной нервной системы, дисбаланс в которой является одним из этиопатогенетических факторов развития ЯБ [6, 8–10].

Гены *LY6K*, *SLURP1*, *LYPD2* также вовлечены в клеточную пролиферацию, *LYNX1*, *LY6D*, *SLURP1*, *LYPD2* действуют как модуляторы активности никотиновых ацетилхолиновых рецепторов, чем можно объяснить их роль в патогенезе ЯБ [19]. Гены *PSCA*, *LY6K*, *LYPD2*, *LY6D* участвуют в посттрансляционной модификации гликозилфосфатидилинозитол-заякоренных (GPI) белков, которые играют роль в различных биологических процессах, в том числе в клеточной адгезии и работе иммунной системы [20], что также имеет значение в патогенезе ЯБ.

Выводы

Аллель Т rs2294008 гена *PSCA* в группе мужчин является протективным фактором в развитии ЯБ (OR = 0,39–0,64). У женщин данной закономерности не выявлено. Полиморфизм rs2294008 гена *PSCA* расположен в регионах гистоновых белков, маркирующих промоторы и энхансеры в слизистой оболочке желудка и пищеводе, в области гиперчувствительности к ДНКазе в желудке, сайтах связывания с белком-регулятором POL2 и регуляторного мотива CTCF; влияет на экспрессию 10 генов, в т. ч. 4 (*LY6K*, *LYNX1*, *PSCA*, *THEM6*) в органе-мишени (желудок), альтернативный сплайсинг 3 генов, в т. ч. 2 генов (*JRK*, *LYNX1*) в тканях желудка и пищевода.

Литература / References

- Колотилова М.Л., Иванов Л.Н. Нейрогенетическая теория этиологии и патогенеза язвенной болезни. *Вестник Российской академии медицинских наук*. 2014;7–8:10–16. Kolotilova M.L., Ivanov L.N. Neurogenic-genetic theory of the etiology and pathogenesis of peptic ulcer disease. *Annals of the Russian Academy of Medical Sciences*. 2014;7–8:10–16. (In Russ.).
- Ивашин В.Т., Маев И.В., Царьков П.В., Королев М.П., Андреев Д.Н., Баранская Е.К. и др. Диагностика и лечение язвенной болезни у взрослых (Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации, Российского общества кольоректальных хирургов и Российского эндоскопического общества). *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2020;30(1):49–70. Ivashkin V.T., Maev I.V., Tsar'kov P.V., Korolev M.P., Andreev D.N., Baranskaya E.K. et al. Diagnosis and Treatment of Peptic Ulcer in Adults (Clinical Guidelines of the Russian Gastroenterological Association, Russian Society of Colorectal Surgeons and the Russian Endoscopic Society). *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2020;30(1):49–70. (In Russ.). DOI: 10.22416/1382-4376-2020-30-1-49-70.
- Рашина О.В., Чурносов М.И. Многофакторный этиопатогенез язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2021;(8):154–159. Rashina O.V., Churnosov M.I. Multi-Factor etiopathogenesis of gastric and duodenal peptic ulcer disease. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2021;(8):154–159. (In Russ.). DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-192-8-154-159.
- Миняйло О.Н. Распределение аллелей и гаплоблокчная структура полиморфизма генов матриксных металлопротеиназ у больных *H.pylori*-негативной язвенной болезнью желудка и двенадцатиперстной кишки. *Научные результаты биомедицинских исследований*. 2020;6(4):488–502. Minyailo O.N. Allele distribution and haplotype structure of matrix metalloproteinase gene polymorphism in patients with *H. pylori*-negative gastric ulcer and duodenal ulcer. *Research Results in Biomedicine*. 2020;6(4):488–502. (In Russ.). DOI: 10.18413/2658-6533-2020-6-4-0-5.
- Полонников А.В., Клысова Е.Ю., Азарова Ю.Э. Биоинформационные инструменты и интернет-ресурсы для оценки регуляторного потенциала полиморфных локусов, установленных полигеномными ассоциативными исследованиями мультифакториальных заболеваний (обзор). *Научные результаты биомедицинских исследований*. 2021;7(1):15–31. Polonikov A.V., Klysova E.Yu., Azarova I.E. Bioinformatic tools and internet resources for functional annotation of polymorphic loci detected by genome wide association studies of multifactorial diseases (review). *Research Results in Biomedicine*. 2021;7(1):15–31. (In Russ.). DOI: 10.18413/2658-6533-2020-7-1-0-2.
- Tanikawa C., Urabe Y., Matsuo K., Kubo M., Takahashi A., Ito H. et al. A genome-wide association study identifies two susceptibility loci for duodenal ulcer in the Japanese population. *Nature Genetics*. 2012;4(44):430–436. DOI: 10.1038/ng.1109.
- Wu Y., Murray G.K., Byrne E.M., Sidorenko J., Visscher P.M., Wray N.R. GWAS of peptic ulcer disease implicates *Helicobacter pylori* infection, other gastrointestinal disorders and depression. *Nature Communications*. 2021;12:1146. DOI: 10.1038/s41467-021-21280-7.
- Tanikawa C., Matsuo K., Kubo M., Takahashi A., Ito H., Tanaka H. et al. Impact of PSCA variation on gastric ulcer susceptibility. *PLoS One*. 2013;8(5). DOI: 10.1371/journal.pone.0063698.
- García-González M.A., Bujanda L., Quintero E., Santolaria S., Benito R., Strunk M. et al. Association of PSCA rs2294008 gene variants with poor prognosis and increased susceptibility to gastric cancer and decreased risk of duodenal ulcer disease. *International Journal of Cancer*. 2015;137(6):1362–1373. DOI: 10.1002/ijc.29500.
- Usui Y., Matsuo K., Oze I., Ugai T., Koyanagi Y., Maeda Y. et al. Impact of PSCA polymorphism on the risk of duodenal ulcer. *Journal of epidemiology*. 2021;31(1):12–20. DOI: 10.2188/jea.JE20190184.
- Galustian C., Elviss N., Chart H., Owen R., Feizi T. Interactions of the gastrotropic bacterium *Helicobacter pylori* with the leukocyte-endothelium adhesion molecules, the selectins – a preliminary report. *FEMS Immunology and Medical Microbiology*. 2003;36(3):127–134. DOI: 10.1016/S0928-8244(03)00021-X.
- Barbalic M., Dupuis J., Dehghan A., Bis J.C., Hoogeveen R.C., Schnabel R.B. et al. Large-scale genomic studies reveal central role of ABO in sP-selectin and sICAM-1 levels. *Human Molecular Genetics*. 2010;19(9):1863–1872. DOI: 10.1093/hmg/ddq061.
- Suhre K., Arnold M., Bhagwat A.M., Cotton R.J., Engelke R., Raffler J. et al. Connecting genetic risk to disease end points through the human blood plasma proteome. *Nat. Commun.* 2017;8:15345. DOI: 10.1038/ncomms14357.
- Emilsson V., Ilkov M., Lamb J.R., Finkel N., Gudmundsson E.F., Pitts R. et al. Co-regulatory networks of human serum proteins link genetics to disease. *Science*. 2018;361(6404):769–773. DOI: 10.1126/science.aaq1327.
- Sun B.B., Maranville J.C., Peters J.E., Stacey D., Staley J.R., Blackshaw J. et al. Genomic atlas of the human plasma proteome. *Nature*. 2018;558(7708):73–79. DOI: 10.1038/s41586-018-0175-2.
- Sliz E., Kalaoja M., Ahola-Olli A., Raitakari O., Perola M., Salomaa V. et al. Genome-wide association study identifies seven novel loci associating with circulating cytokines and cell adhesion molecules in Finns. *Med. Genet.* 2019;56:607–616. DOI: 10.1136/jmedgenet-2018-105965.
- Липатова Т.Е., Тюльяева Л.А., Исламова Е.А., Хайбекова Т.В., Шульпина Н.Ю. Язвенная болезнь у женщин и мужчин: клинические, эндоскопические и морфофункциональные особенности у молодых и пожилых пациентов. *Саратовский научно-медицинский журнал*. 2020;16(1):164–167. Lipatova T.E., Tulyaeva L.A., Islamova E.A., Khaybekova T.V., Shulpina N.Yu. Peptic ulcer in women and men: clinical, endoscopic and morphofunctional features in young and elderly patients. *Saratov Journal of Medical Scientific Research*. 2020;16(1):164–167. (In Russ.).
- Radulovic P., Fucic A., Mijic A., Kruslin B. Estrogen receptor positive cells in gastric and duodenal ulcer: a pilot study. *Acta Clin. Croat.* 2012;51(1):187–188.
- OMIM: An Online Catalog of Human Genes and Genetic Disorders [Electronic resource]. URL: <https://www.omim.org> (22.07.2022).
- Шаронов Г.В., Балацкая М.Н., Ткачук В.А. Гликозилфосфатидилинозит-заякоренные белки как регуляторы примембранного цитоскелета. *Биохимия*. 2016;81(6):844–859. (In Russ.). URL: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=26471622> (5.12.2022).

Информация о вкладе авторов

Рашина О.В. выделяла ДНК из периферической крови пациентов, генотипировала образцы ДНК, проводила поиск и анализ литературы по изучаемой теме, отбирала полиморфные локусы для исследования и оценивала их регуляторный потенциал с помощью онлайн-баз данных, сопоставляла полученные результаты с литературными данными, подготовила основную часть рукописи.

Чурносов М.И. сформулировал основную идею статьи, осуществляя надзор за выполнением всех этапов настоящего исследования, утвердил окончательный вариант рукописи.

Сорокина И.Н. проводила статистическую обработку данных и их интерпретацию, осуществляла поиск литературы по изучаемой теме.

Ефремова О.А. участвовала в формировании выборки и обследовании пациентов, разрабатывала дизайн исследования.

Батлутская И.В. осуществляла поиск литературы по изучаемой теме, участвовала в анализе полученных данных.

Information on author contributions

Rashina O.V. isolated DNA from the peripheral blood of patients, genotyped DNA samples, conducted literature search and analysis, selected polymorphic loci for research and evaluated their regulatory potential using online databases, compared the results with literary data, prepared the main part of the manuscript.

Churnosov M.I. formulated the main idea of the article, supervised the implementation of all stages of this study, approved the final version of the manuscript.

Sorokina I.N. carried out statistical data processing and interpretation, a literature search on the topic under study.

Efremova O.A. participated in the formation of a sample and examination of patients, developed the design of the study.

Batlutskaya I.V. carried out a literature search, participated in the analysis of the data obtained.

Сведения об авторах

Рашина Ольга Викторовна, аспирант, кафедра медико-биологических дисциплин, НИУ БелГУ, Белгород, <https://orcid.org/0000-0002-1182-7201>.

E-mail: rashina.med.gen@yandex.ru.

Чурносов Михаил Иванович, д-р мед. наук, профессор, заслуженный работник высшей школы РФ, заведующий кафедрой медико-биологических дисциплин, НИУ БелГУ, Белгород, <https://orcid.org/0000-0003-1254-6134>.

E-mail: churnosov@bsu.edu.ru.

Сорокина Инна Николаевна, д-р биол. наук, доцент, профессор кафедры медико-биологических дисциплин. НИУ БелГУ, Белгород, <https://orcid.org/0000-0001-9438-4858>.

E-mail: sorokina@bsu.edu.ru.

Ефремова Ольга Алексеевна, д-р мед. наук, доцент, профессор, заведующий кафедрой внутренних болезней № 2, НИУ БелГУ, Белгород, <https://orcid.org/0000-0002-6395-1626>.

E-mail: efremova@bsu.edu.ru.

Батлутская Ирина Витальевна, д-р биол. наук, доцент, заведующий кафедрой биотехнологии и микробиологии, НИУ БелГУ, Белгород, <https://orcid.org/0000-0003-0068-6586>.

E-mail: bat@bsu.edu.ru.

Рашина Ольга Викторовна, e-mail: rashina.med.gen@yandex.ru.

Поступила 16.11.2022

Information about the authors

Olga V. Rashina, Graduate Student, Department of Medical and Biological Sciences, Belgorod State National Research University, Belgorod, <https://orcid.org/0000-0002-1182-7201>.

E-mail: rashina.med.gen@yandex.ru.

Mikhail I. Churnosov, Dr. Sci. (Med.), Professor, Honoured Worker of the Higher School of the Russian Federation, Head of the Department of Medical and Biological Sciences, Belgorod State National Research University, Belgorod, <https://orcid.org/0000-0003-1254-6134>.

E-mail: churnosov@bsu.edu.ru.

Inna N. Sorokina, Dr. Sci (Biol.), Associate Professor, Professor, Department of Medical and Biological Sciences, Belgorod State National Research University, Belgorod, <https://orcid.org/0000-0001-9438-4858>.

E-mail: sorokina@bsu.edu.ru.

Olga A. Efremova, Dr. Sci (Med.), Associate Professor, Professor, Department of Internal Diseases № 2, Head of the Department of Internal Diseases № 2, Belgorod State National Research University, Belgorod, <https://orcid.org/0000-0002-6395-1626>.

E-mail: efremova@bsu.edu.ru.

Irina V. Batlutskaya, Dr. Sci (Biol.), Associate Professor, Head of the Department of Biotechnology and Microbiology, Belgorod State National Research University, Belgorod, <https://orcid.org/0000-0003-0068-6586>.

E-mail: bat@bsu.edu.ru.

Olga V. Rashina, e-mail: rashina.med.gen@yandex.ru.

Received November 16, 2022



Полиморфный локус rs8023580 NR2F2-AS1 ассоциирован с риском развития рака молочной железы у жителей Центральной России

К.Н. Пасенов, И.В. Пономаренко, М.И. Чурносов

Белгородский государственный национальный исследовательский университет (НИУ БелГУ),
308015, Российская Федерация, Белгород, ул. Победы, 85

Аннотация

Рак молочной железы (РМЖ) является самым распространенным гормон-зависимым генетически детерминированным онкологическим заболеванием среди женщин. Уровень «активных» половых гормонов в организме, связь которых с РМЖ не вызывает сомнений, определяется содержанием белка, транспортирующего половые гормоны (SHBG).

Цель исследования: изучить ассоциации полиморфных локусов, связанных с уровнем SHBG на полногеномном уровне значимости, с риском развития РМЖ.

Материал и методы. Работа выполнена на выборке из 1498 женщин, из которых больных РМЖ – 358 человек, контроль – 1140 индивидуумов. Проведено генотипирование четырех однонуклеотидных полиморфных локусов (SNP), связанных с уровнем SHBG по данным ранее выполненных полногеномных исследований (GWAS): rs7910927 *JMJD1C*, rs4149056 *SLCO1B1*, rs8023580 *NR2F2-AS1*, rs12150660 *SHBG*. Для поиска ассоциаций использовался метод логистической регрессии.

Результаты и обсуждение. Полиморфизм rs8023580 гена *NR2F2-AS1* ассоциирован с риском развития РМЖ. Наличие у женщины генотипа CC rs8023580 *NR2F2-AS1* имеет протективное значение при формировании заболевания (CCvsTC+TT [рецессивная модель]; OR = 0,58; 95%CI = 0,35–0,96; $p = 0,033$; $p_{perm} = 0,042$). SNP rs8023580 *NR2F2-AS1* является функционально значимым в печени: локализован в регионе энхансеров, влияет на уровень метилирования участка генома cg01739960 (hg38) и экспрессию гена *RP11-327J17.2*, определяет взаимодействие ДНК с шестью факторами транскрипции (Foxd1, Foxl1, Foxq1, Mef2, PLZF, STAT), которые находятся в *cis*-регуляторной области РНК-полимеразы II, специфичной для последовательности связывания ДНК и определяют активность ДНК-связывающих факторов транскрипции, специфичных для РНК-полимеразы II, вовлечены в процессы клеточной дифференцировки и развития тканей.

Заключение. SHBG-повышающий генотип CC rs8023580 гена *NR2F2-AS1* является протективным фактором развития РМЖ.

Ключевые слова:	рак молочной железы, ассоциации, SHBG, rs8023580.
Конфликт интересов:	авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
Финансирование:	никто из авторов не имеет финансовой заинтересованности в представленных материалах или методах.
Соответствие принципам этики:	информированное согласие было получено от всех участников клинико-генетического исследования. Протокол исследования был согласован с этическим комитетом медицинского института НИУ БелГУ (протокол № 4 от 11.04.2010 г.).
Для цитирования:	Пасенов К.Н., Пономаренко И.В., Чурносов М.И. Полиморфный локус rs8023580 NR2F2 ассоциирован с риском развития рака молочной железы. <i>Сибирский журнал клинической и экспериментальной медицины</i> . 2024;39(1):156–162. https://doi.org/10.29001/2073-8552-2024-39-1-156-162 .

Polymorphic locus rs8023580 NR2F2-AS1 is associated with breast cancer risk in residents of Central Russia

Konstantin N. Pasenov, Irina V. Ponomarenko, Mikhail I. Churnosov

Belgorod State National Research University,
85, Pobedy str., Belgorod, 308015, Russian Federation

Abstract

Breast cancer (BC) is the most common hormone-dependent genetically determined cancer among women. The level of "active" sex hormones in the body, the connection of which with breast cancer is beyond doubt, is determined by the content of the protein transporting sex hormones (SHBG).

Aim: To study associations of polymorphic loci linked with the level of SHBG at the full-genomic level of significance with the risk of developing breast cancer.

Material and Methods. The work was carried out on a sample of 1,498 women, 358 of whom were BC patients, the control was 1140 individuals. Genotyping of four single nucleotide polymorphic loci (SNP) associated with the level of SHBG was performed according to previously performed genome-wide studies (GWAS): rs7910927 *JMJD1C*, rs4149056 *SLCO1B1*, rs8023580 *NR2F2-AS1*, rs12150660 *SHBG*. The method of logistic regression was used to search for associations.

Results and Discussion. SNP rs8023580 of the *NR2F2-AS1* gene is associated with the risk of BC developing. The presence of the CC genotype rs8023580 *NR2F2-AS1* in a woman has a protective value in the formation of the disease (CCvsTC+TT [recessive model]; $OR = 0.58$; 95%CI = 0.35–0.96; $p = 0.033$; $p_{perm} = 0.042$). SNP rs8023580 *NR2F2-AS1* is functionally significant in the liver: it is localized in the enhancer region, affects the level of methylation of the cg01739960 (hg38) genome region, affects the expression of the *RP11-327J17.2* gene, determines the interaction of DNA with six transcription factors (Foxd1, Foxl1, Foxq1, Mef2, PLZF, STAT), which are located in the *cis*-regulatory region of RNA polymerase II, specific for the DNA binding sequence, and determine the activity of DNA-binding transcription factors specific for RNA polymerase II, are involved in the processes of cellular differentiation and tissue development.

Conclusion. The SHBG-enhancing CC genotype rs8023580 of the *NR2F2-AS1* gene is a protective factor in the development of BC.

Keywords:	breast cancer, associations, SHBG, rs8023580.
Conflict of interest:	the authors do not declare a conflict of interest.
Funding:	no author has a financial or property interest in any material or method mentioned.
Compliance with ethical standards:	the informed consent was obtained from all participants of the clinical genetic study. The study was approved by the local ethical committee of the Medical Institute of the Belgorod National Research University (protocol No. 4 of 11.04.2010).
For citation:	Pasenov K.N., Ponomarenko I.V., Churnosov M.I. Polymorphic locus rs8023580 NR2F2-AS1 is associated with breast cancer risk in residents of Central Russia. <i>The Siberian Journal of Clinical and Experimental Medicine</i> . 2024;39(1):156–162. https://doi.org/10.29001/2073-8552-2024-39-1-156-162 .

Введение

Эпидемиологические данные, полученные Международным агентством по изучению рака (International Agency for Research on Cancer) Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) на основе исследования 36 различных опухолей в 185 странах мира, показывают, что в 2020 г. во всем мире было зарегистрировано более 2,261 млн новых случаев РМЖ (11,7% от всех случаев рака) и почти 685 тыс. смертей от этого заболевания (6,9% от всех случаев рака) [1]. В течение ближайших 20 лет (с 2020 по 2040 гг.) ВОЗ (данные Global Cancer Observatory, <https://gco.iarc.fr>) прогнозирует значительный рост числа заболевших РМЖ среди женщин (на 39%, с 2,3 млн до 3,2 млн) и умерших от РМЖ (на 47%, с 0,68 млн до 1,00 млн).

В Российской Федерации РМЖ также является приоритетной медицинской проблемой – РМЖ занимает первое место в структуре онкологической патологии у

женского населения (22,1%, 2021 г.), причем максимальные значения этот показатель имеет среди женщин в возрасте 30–59 лет (29,0%) [2]. За 10-летний период (2011–2021) показатель заболеваемости РМЖ у женского населения РФ увеличился с 74,87 до 89,25 на 100 тыс. населения (прирост составил 18,98% при среднегодовом темпе прироста 1,72%) [2].

РМЖ с генетических позиций (близнецовые, семейные, ассоциативные, полногеномные (GWAS) исследования) активно изучается в последние десятилетия [3–5]. По этому вопросу накоплен значительный фактический материал, убедительно показывающий существенный вклад наследственных факторов (не менее 30%) в подверженность к заболеванию [4]. При этом считается, что лишь в 5% случаев заболевание связано с мутациями в высоко / умеренно-пенетрантных генах (*BRCA1*; *BRCA2*; *CDH1*; *TP53*; *PTEN* и др.) [4]. GWAS-значимые локусы, несмотря на их многочисленность (известно

более 200 SNP), «описывают» лишь немногим более 40% предполагаемых генетических факторов риска РМЖ [5], что указывает на наличие «скрытой» наследственности (более 50% генетических факторов риска неизвестно).

В патофизиологии РМЖ большое значение имеют половые гормоны (эстрадиол, тестостерон и др.), высокие концентрации которых обусловливают и более высокий риск возникновения заболевания [6–8]. Биологические эффекты половых гормонов, значимые для РМЖ, напрямую зависят от содержания SHBG, который связывает / транспортирует их и таким образом является важнейшим «регулятором» уровня биодоступных (так называемых биологически активных) форм этих половых гормонов [8]. Концентрация циркулирующего SHBG в организме более чем на 50% определяется наследственными факторами, и к настоящему времени известен ряд GWAS-значимых локусов, ассоциированных с уровнем SHBG [9]. Результаты, полученные на основе менделевской рандомизации, демонстрируют генетические связи обратной направленности между уровнем SHBG и риском РМЖ [10]. При этом роль отдельных GWAS-значимых генетических детерминант SHBG в формировании РМЖ не изучалась, что определяет актуальность данной работы.

Цель исследования: изучить ассоциации полиморфных локусов, связанных с уровнем SHBG на полигеномном уровне значимости, с риском развития РМЖ.

Материал и методы

Работа выполнена на выборке из 1498 женщин, из которых больных РМЖ – 358 человек, контроль – 1140 индивидуумов. Выборка больных формировалась с 2010 по 2016 гг. в Белгородском областном онкологическом диспансере и включала пациенток с впервые верифицированным диагнозом «карцинома молочной железы» [11].

Морфологическая диагностика заболевания выполнялась в профильном отделении (иммуногистохимическом) Белгородского областного патолого-анатомического бюро. Контрольная группа была сформирована из женщин без клинических / анамнестических признаков РМЖ (обследование женщин проводилось в ходе профилактических осмотров, выполненных в Белгородской областной клинической больнице за тот же период времени). При формировании групп больных / контроля учитывалась ряд критерии: национальность (согласно самоидентификации), место проживания и рождения; в выборке включались русские индивидуумы, проживающие (родившиеся) в Центрально-Черноземном регионе России [12]. Исключались из обследования женщины с тяжелыми соматическими заболеваниями, отказавшиеся от участия в исследовании. Все женщины-участники обследования дали информированное (письменное) подтверждение о своем участии в данном клинико-генетическом исследовании. Этический комитет НИУ БелГУ одобрил настоящее исследование.

Группы больных и контроля имели сопоставимые возрастные характеристики: РМЖ – $55,74 \pm 12,79$ лет (min – 28 лет; max – 84 года), контроль – $55,02 \pm 12,35$ лет (min – 29 лет; max – 80 лет), $p = 0,17$. В изучаемых группах давляющее большинство женщин (68,16% больных и 63,60% в контроле; $p = 0,13$) были в постменопаузе, и лишь около 1/3 женщин имели пременопаузальный статус (31,84% больных и 36,40% в контроле). Среди больных РМЖ стадии T0–T2 имели 74%, а стадии T3–T4 – 26%. У 66% была зарегистрирована экспрессия рецеп-

торов эстрогена (ER+), у 59% экспрессия рецепторов прогестерона (PR+), экспрессия HER-2 выявлена у 36%, тройной негативный молекулярный подтип наблюдался у 22%. Степень злокачественности G1/G2 была отмечена у 68% больных, G3 – у 32%. Наличие метастазов в лимфоузлах (N) наблюдалось у 53% пациенток с РМЖ.

Проведено генотипирование четырех SNP, связанных с уровнем SHBG по данным ранее выполненного GWAS [9]: rs7910927 *JMJD1C*, rs4149056 *SLCO1B1*, rs8023580 *NR2F2-AS1*, rs12150660 *SHBG*. Экспериментальные генетические исследования выполнены на амплификаторе CFX96 (Bio-Rad): проводилась полимеразная цепная реакция в режиме реального времени с использованием праймеров, разработанных специально для генотипирования вышеуказанных локусов ООО «Тест-Ген» (Россия, г. Ульяновск).

При проведении генетико-статистического анализа были выполнены:

а) сравнительная оценка между ожидаемым и наблюдаемым (согласно равновесию Харди – Вайнберга) распределением полиморфных вариантов как среди больных, так и в контроле;

б) выявление ассоциаций SNP с РМЖ методом логистической регрессии в 4 моделях (аллельная; доминантная; рецессивная; аддитивная) с коррекцией на возраст изучаемых женщин и множественные сравнения (использовались пермутационные процедуры). В программе gPLINK производилось вычисление показателей OR (отношения шансов) и 95%CI (95% доверительный интервал OR). В качестве статистически достоверных считались результаты, удовлетворяющие требованию $p_{perm} \leq 0,05$;

в) анализ регуляторного значения полиморфизма, показавшего значимые ассоциации с заболеванием – rs8023580 *NR2F2-AS1*, в печени, являющейся основным местом образования SHBG в организме [13]. Использовались биоинформационные ресурсы QTLbase (<http://www.mulinlab.org/qtlbase/index.html>; дата обращения – 30.08.2023 г.), HaploReg (<https://pubs.broadinstitute.org/mammals/haploreg/haploreg.php>; дата обращения – 29.07.2023), GTExport (https://gtexport.org/home/; дата обращения – 10.08.2023 г.).

Результаты

При рассмотрении фактического распределения генотипов по 4 изучаемым SNP среди больных и в контроле не выявлено достоверных отклонений от ожидаемого в соответствии с законом Харди – Вайнберга распределения – показатели p_{HWE} превышали значения 0,221 среди больных и 0,075 в контроле (таблица), что указывает на «достаточное» качество проведенного генотипирования и позволяет использовать в полном объеме полученные экспериментальные генетические данные для ассоциативного анализа.

Выявлена статистически достоверная связь минорного аллельного варианта С полиморфного локуса rs8023580 *NR2F2-AS1* с риском развития РМЖ согласно рецессивной генетической модели: генотип СС данного SNP является протективным фактором при возникновении заболевания ($OR = 0,58$; 95% CI 0,36–0,96; $p = 0,033$; $p_{perm} = 0,035$) (см. табл.). Другие три изученных SHBG-значимых полиморфизма (rs7910927 *JMJD1C*, rs4149056 *SLCO1B1*, rs12150660 *SHBG*) не были ассоциированы с РМЖ.

Таблица. Распределение генетических вариантов SHBG-значимых полиморфных локусов у больных раком молочной железы и в контроле

Table. Distribution of genetic variants of SHBG-significant polymorphic loci in patients with BC and in control

Локусы Loci	Аллели, генотипы, генетические модели Alleles, genotypes, genetic models	Больные РМЖ, abs. (%), n = 358 Patients with BC, abs. (%), n = 358	Контроль, abs. (%), n = 1140 Control, abs. (%), n = 1140
rs7910927 JMD1C	GG	92 (25,99%)	273 (25,00%)
	GT	186 (52,54%)	554 (50,73%)
	TT	76 (21,47%)	265 (24,27%)
	P _{HWE}	0,340	0,672
	Минорный аллель Т Minor allele T	47,74%	49,63%
	T vs. G (1)	OR = 0,93; 95% CI 0,78–1,10; p = 0,381	
	TT vs. GT vs. GG (2)	OR = 0,93; 95% CI 0,78–1,10; p = 0,375	
	TT + GT vs. GG (3)	OR = 0,95; 95% CI 0,72–1,25; p = 0,710	
	TT vs. GT + GG (4)	OR = 0,85; 95% CI 0,64–1,14; p = 0,281	
	TT	219 (62,04%)	623 (60,37%)
rs4149056 SLC01B1	TC	121 (34,28%)	355 (34,40%)
	CC	13 (3,68%)	54 (5,23%)
	P _{HWE}	0,521	0,721
	Минорный аллель С Minor allele C	20,82%	22,43%
	T vs. C (1)	OR = 0,91; 95% CI 0,74–1,12; p = 0,373	
	CC vs. TC vs. TT (2)	OR = 0,91; 95% CI 0,74–1,12; p = 0,372	
	CC + TC vs. TT (3)	OR = 0,93; 95% CI 0,73–1,20; p = 0,579	
	CC vs. TC + TT (4)	OR = 0,69; 95% CI 0,37–1,28; p = 0,244	
	TT	187 (52,82%)	565 (52,03%)
	TC	147 (41,53%)	420 (38,67%)
rs8023580 NR2F2-AS1	CC	20 (5,65%)	101 (9,30%)
	P _{HWE}	0,221	0,075
	Минорный аллель С Minor allele C	26,41%	28,64%
	T vs. C (1)	OR = 0,89; 95% CI 0,74–1,08; p = 0,253	
	CC vs. TC vs. TT (2)	OR = 0,90; 95% CI 0,74–1,08; p = 0,257	
	CC + TC vs. TT (3)	OR = 0,97; 95% CI 0,76–1,23; p = 0,794	
	CC vs. TC + TT (4)	OR = 0,58; 95% CI 0,36–0,96; p = 0,033	
	TT	187 (52,82%)	565 (52,03%)
	TC	147 (41,53%)	420 (38,67%)
	CC	20 (5,65%)	101 (9,30%)
rs12150660 SHBG	P _{HWE}	0,221	0,075
	Минорный аллель С Minor allele C	26,41%	28,64%
	T vs. C (1)	OR = 0,89; 95% CI 0,74–1,08; p = 0,253	
	CC vs. TC vs. TT (2)	OR = 0,90; 95% CI 0,74–1,08; p = 0,257	
	CC + TC vs. TT (3)	OR = 0,97; 95% CI 0,76–1,23; p = 0,794	
	CC vs. TC + TT (4)	OR = 0,58; 95% CI 0,36–0,96; p = 0,033	
	TT	187 (52,82%)	565 (52,03%)
	TC	147 (41,53%)	420 (38,67%)
	CC	20 (5,65%)	101 (9,30%)
	P _{HWE}	0,221	0,075

Примечание: OR – отношение шансов, 95% CI – 95% доверительный интервал OR, p – уровень статистической значимости (жирным обозначены достоверные различия). Анализировались 4 генетические модели: аллельная (1), аддитивная (2), доминантная (3), рецессивная (4); для аллелей указана частота; P_{HWE} – показатель различий между наблюдаемым и ожидаемым распределением генотипов согласно закону Харди – Вайнберга.

Note: BC – breast cancer, OR – odds ratio, 95% CI – 95% confidence interval OR, p – level of statistical significance (bold denotes significant differences). Four genetic models were analyzed: allelic (1), additive (2), dominant (3), recessive (4); frequency is indicated for alleles; P_{HWE} is an indicator of differences between the observed and expected distribution of genotypes according to the Hardy – Weinberg law.

Материалы программы Haploreg указывают на важное регуляторное значение rs8023580 гена NR2F2-AS1 в печени (Epigenome ID-E066), являющегося основным местом образования SHBG в организме – данный полиморфизм расположен в геноме в области фракции гистоновых белков H3K4me1, которые являются белковыми маркерами таких модуляторов генной активности, как энхансеры. Кроме этого, в базе Haploreg приводится информация о регуляторной «значимости» этого полиморфизма (находится в области энхансеров) в клеточных линиях карциномы печени (HepG2 Hepatocellular Carcinoma Cell Line; Epigenome ID-E118).

Согласно данным QTLbase, rs8023580 гена NR2F2-AS1 связан с уровнем метилирования участка генома cg01739960 (hg38) (chr15:96715164) в печени (карцинома печени). При этом аллельный вариант С rs8023580 на полигеномном уровне статистической значимости ассоциирован с гиперметилированием ДНК (beta = 0,36, p = 1,62 × 10⁻⁸).

In silico данные, размещенные в базе GTEXport, указывают на корреляцию rs8023580 NR2F2-AS1 с транскрипционной активностью гена RP11-327J17.2 в печени. Генетический вариант С rs8023580 ассоциирован с низким уровнем продукции мРНК данного гена (beta = -0,23; p = 4,60 × 10⁻⁶).

Одним из важнейших геном-значимых потенциальных регуляторных эффектов rs8023580 NR2F2-AS1 может являться его локализация в области участков (мотивов) ДНК, взаимодействующих с шестью факторами транскрипции – Foxd1, Foxl1, Foxq1, Mef2, PLZF, STAT (данные Haploreg). Причем генетический вариант С rs8023580 NR2F2-AS1 определяет низкую аффинность мотивов ДНК к подавляющему числу (5 из 6) из вышеуказанных факторов транскрипции – Foxd1 (показатель различий в аффинности к фактору транскрипции аллелей С и Т составляет -12,0), Foxl1 (-3,4), Foxq1 (-11,8), Mef2 (-11,9), PLZF (-1,0); лишь к одному фактору транскрипции – STAT (+2,1) – данный аллельный вариант повышает «чувствительность» мотива ДНК. Согласно базе данных Gene Ontology, шесть факторов транскрипции, на взаимодействие которых с ДНК влияет rs8023580 NR2F2-AS1, относятся к группе факторов транскрипции типа «спираль – виток – спираль» (p_{fdr} = 0,0008), находятся в cis-регуляторной области РНК-полимеразы II, специфичной для последовательности связывания ДНК (p_{fdr} = 0,018), определяют активность ДНК-связывающих факторов транскрипции, специфичных для РНК-полимеразы II (p_{fdr} = 0,012), вовлечены в процессы клеточной дифференцировки (p_{fdr} = 0,034) и развития тканей (p_{fdr} = 0,006).

Обсуждение

В настоящем исследовании показана связь GWAS-значимого для SHBG полиморфного локуса rs8023580 NR2F2-AS1 с РМЖ. Генотип СС rs8023580 NR2F2-AS1 является протективным фактором развития опухоли (OR = 0,58). SNP rs8023580 NR2F2-AS1 «показал себя» функционально значимым в печени: локализован в регионе энхансеров, влияет на уровень метилирования участка генома cg01739960 и экспрессию гена RP11-327J17.2, определяет взаимодействие ДНК с шестью факторами транскрипции (Foxyd1, Foxl1, Foxq1, Mef2, PLZF, STAT). РМЖ-протективный генетический вариант С rs8023580 NR2F2-AS1 связан с гиперметилированием участка генома cg01739960 (hg38), низкой экспрессией гена

RP11-327J17.2, обуславливает пониженную аффинность ДНК к подавляющему большинству факторов транскрипции (за исключением STAT).

В ранее выполненнном GWAS показана ассоциация *rs8023580 NR2F2-AS1* с уровнем SHBG у женщин, причем с низким содержанием SHBG был связан «мажорный» аллель Т этого SNP ($\beta = 0,038$); соответственно, высокий уровень SHBG маркируется альтернативным для этого аллеля миорным генетическим вариантом С данного полиморфизма [9]. Таким образом, согласно нашим данным, SHBG-повышающий генетический вариант С *rs8023580 NR2F2-AS1* является протективным фактором возникновения РМЖ.

Наши результаты соответствуют данным ранее проведенных исследований по этой теме. Так, в масштабных исследованиях N.L. Dimou и соавт. [10], F. Chen и соавт. [7], выполнивших менделевскую рандомизацию GWAS данных, показана генетическая связь между повышенным уровнем SHBG и низким риском возникновения РМЖ у женщин (в целом и ER-позитивного варианта заболевания).

SHBG в основном образуется в печени, и благодаря наличию стероид-связывающих сайтов он взаимодействует с половыми гормонами (тестостероном, эстрогенами и др.), связывает / транспортирует их, оказывая таким образом влияние на биодоступность и, соответственно, активность этих гормонов в организме [13]. Согласно нашим данным, *rs8023580 NR2F2-AS1* является эпигенетически «активным» в печени (находится в энхансерных регионах, связан с уровнем метилирования генома и экспрессией гена *RP11-327J17.2*, находится в мотивах ДНК, взаимодействующих с шестью транскрипционными факторами), что может являться медико-биологической основой связи этого полиморфизма с уровнем продукции SHBG.

Согласно имеющимся литературным данным, SHBG имеет первостепенное значение в детерминации уровня «активного» (биодоступного) тестостерона в женском организме [8, 13], роль которого в развитии РМЖ доказана в масштабных эпидемиологических исследованиях [6, 14]. В исследовании S. Tin Tin и соавт., основанном на изучении сывороточного уровня тестостерона у 30 565 пременопаузальных (из них 527 имели РМЖ) и 133 294 постменопаузальных женщин (из них 2 997 имели РМЖ), показано рисковое значение как общего ($HR = 1,18$; 95% CI : 1,14–1,23), так и свободного ($HR = 1,31$; 95% CI : 1,23–1,40) тестостерона для РМЖ у постменопаузальных женщин и отсутствие его связи с заболеванием у пременопаузальных женщин [6]. В масштабной работе S.N. Tang и соавт., выполненной с использованием менделевской рандомизации на материале многочисленной выборки женщин ($n = 420 000$) из UK Biobank ($n = 194 174$) и Breast Cancer Association Consortium ($n = 228 951$), продемонстрирована прямая генетическая связь между риском РМЖ и уровнем тестостерона ($OR = 1,12$) [14].

Механизмы, лежащие в основе связи тестостерона с РМЖ, являются малоизученными и во многом остаются неясными [6, 8]. В литературе приводятся следующие патофизиологические обоснования связи тестостерона с РМЖ, причем, как правило, более высокое содержание тестостерона имеет рисковое значение для РМЖ [6, 8, 15, 16]. Во-первых, тестостерон под действием ароматазы может преобразовываться в эстрадиол в жировой ткани и других органах, включая опухолевые клетки молочной железы, и таким образом реализовывать свои рисковые

для РМЖ эффекты через эстроген-опосредованные патофизиологические механизмы [6].

Во-вторых, тестостерон участвует в контроле роста эпителия молочной железы за счет сбалансированного взаимодействия между двумя его активными метаболитами – эстрадиолом (стимулирует пролиферацию клеток) и дигидротестостерона (ингибит пролиферацию клеток). При этом повышенное содержание в организме тестостерона приводит к более высокой выработке эстрогенов и, соответственно, к гиперпролиферации клеток, которая не уравновешивается антитролиферативным действием дигидротестостерона [15]. Предполагается, что этот сдвиг в балансе андрогенов и эстрогенов лежит в генезе ER-положительных опухолей [15].

В-третьих, тестостерон может напрямую взаимодействовать с рецепторами андрогенов, которые присутствуют в опухолевых клетках молочной железы [16]. Рецепторы андрогенов находятся в цитоплазме и при отсутствии лигандов (андрогенов) связываются с белками теплового шока. Как только андрогены попадают в клетку, они соединяются со своими рецепторами, при этом данный комплекс (андроген-рецепторы андрогенов) отсоединяется от белков теплового шока и переносит в ядро, где, взаимодействуя с различными ко-стимуляторами, ко-репрессорами, регуляторами транскрипции (miR-204, SOX-4, FOXA1 и др.), модулируют экспрессию ряда генов (*HER3, MYC, PTEN, GPER* и др.), связанных с апоптозом, дифференцировкой, ангиогенезом, пролиферацией клеток, в том числе опухолевых (сигнальный путь *Wnt/β-катенина, PI3K/AKT* и др.) [16].

В-четвертых, молочная железа является модифицированной апокринной железой, которая (ее апокринные клетки) при стимулирующем действии андрогенов синтезирует эпидермальный фактор роста; взаимодействие данного фактора роста с соответствующими рецепторами (рецепторы эпидермального фактора роста и фактора роста эпителия человека 2) приводит к «активизации» клеточной пролиферации [15].

Литературные материалы указывают на существенное влияние SHBG на содержание «активного» (биодоступного) эстрадиола в женском организме [8, 13]. При этом роль эстрогенов в возникновении РМЖ (и в первую очередь при ER-позитивном РМЖ) подтверждена в многочисленных исследованиях [8, 17, 18]. В литературе указывается на несколько биологических механизмов, лежащих в основе рискового влияния эстрогенов на развитие РМЖ [8, 17, 18].

Во-первых, считается, что эстрогены повышают пролиферативную активность эпителиальных клеток молочной железы, и при этом в ходе более частых редупликаций ДНК этих клеток увеличивается вероятность возникновения мутаций, что может потенцировать последующее опухолевое перерождение клеток эпителия молочной железы [17, 18].

Во-вторых, повышенная пролиферация эпителиальных клеток молочной железы под действием эстрогенов сопровождается повышенной функциональной активностью митохондрий (обеспечивают дополнительный синтез энергии для чрезмерно пролиферирующих клеток), что потенциально может привести к увеличению содержания активных форм кислорода (оказывают повреждающее действие на ДНК) как побочного продукта процессов митохондриального окислительного фосфорилирования, способствуя тем самым образованию опухолевых клеток в молочной железе [17, 18].

В-третьих, метаболиты эстрогенов (полухиноны, хиноны) обладают мутагенными свойствами и могут за счет образования аддуктов и формирования активных форм кислорода приводить к повреждению ДНК [19]. Причем для метаболитов эстрогенов, взаимодействующих непосредственно с ДНК, не требуется наличие рецепторов эстрогенов для реализации своих патогенных эффектов, что может объяснить связь эстрогенов с развитием ER-негативного РМЖ [19].

В-четвертых, эстрогены могут обуславливать нарушения в клеточных реакциях на повреждение ДНК (нарушаются киназные механизмы оценки клеткой масштаба и тяжести повреждения ДНК, чтобы инициировать остановку клеточного цикла, репарацию или в случае непоправимого повреждения апоптоз) и механизмов репарации ДНК (нарушается эксцизионная репарация, нуклеотидная эксцизионная репарация, репарация несоответствия (mismatch)) [17, 18].

Итак, эстрогены, обладая выраженным митогенным и мутагенным эффектами, стимулируют пролиферацию и канцерогенез в 60–70% случаев РМЖ [17]. Считается, что повышенный уровень эстрогенов в сыворотке крови приводит к увеличению риска развития РМЖ в 2–2,5 раза [20].

Литература / References

1. Sung H., Ferlay J., Siegel R.L., Laversanne M., Soerjomataram I., Jemal A. et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J. Clin.* 2021;71(3):209–249. DOI: 10.3322/caac.21660.
2. Каприн А.Д., Старинский В.В., Шахзадова А.О. (ред.). Злокачественные новообразования в России в 2021 г. (заболеваемость и смертность). М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России; 2022:252. Каприн А.Д., Старинский В.В., Шахзадова А.О. (eds.). Malignant neoplasms in Russia in 2021 (morbidity and mortality). Moscow: Moscow Oncological Research Institute named after P.A. Herzen – Branch of FGBU «NMTC Radiology» Ministry of Health of Russia; 2022:252. (In Russ.).
3. Павлова Н.В., Орлова В.С., Батлукская И.В., Ефремова О.А., Пономаренко И.В. Роль высокопенetrантных мутаций в генах *BRCA1* и *CHEK2* в характере ассоциаций полиморфизма генов матриксных металлопротеиназ с раком молочной железы. *Научные результаты биомедицинских исследований*. 2022;8(2):180–197. Pavlova N.V., Orlova V.S., Batlutskaya I.V., Efremova O.A., Ponomarenko I.V. The role of highly penetrant mutations in *BRCA1* and *CHEK2* genes in the pattern of associations of matrix metalloproteinase gene polymorphisms with breast cancer. *Research Results in Biomedicine*. 2022;8(2):180–197. (In Russ.). DOI: 10.18413/2658-6533-2022-8-2-0-4.
4. Lilyquist J., Ruddy K.J., Vachon C.M., Couch F.J. Common Genetic Variation and Breast Cancer Risk-Past, Present, and Future. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2018;27(4):380–394. DOI: 10.1158/1055-9965.EPI-17-1144.
5. Michailidou K., Lindström S., Dennis J., Beesley J., Hui S., Kar S. et al. Association analysis identifies 65 new breast cancer risk loci. *Nature*. 2017;551(7678):92–94. DOI: 10.1038/nature24284.
6. Tin Tin S., Reeves G.K., Key T.J. Endogenous hormones and risk of invasive breast cancer in pre- and post-menopausal women: findings from the UK Biobank. *Br. J. Cancer*. 2021;125(1):126–134. DOI: 10.1038/s41416-021-01392-z.
7. Chen F., Wen W., Long J., Shu X., Yang Y., Shu X.O. et al. Mendelian randomization analyses of 23 known and suspected risk factors and biomarkers for breast cancer overall and by molecular subtypes. *Int. J. Cancer*. 2022;151(3):372–380. DOI: 10.1002/ijc.34026.
8. Arthur R.S., Xue X., Rohan T.E. Prediagnostic circulating levels of sex steroid hormones and SHBG in relation to risk of ductal carcinoma *in situ* of the breast among UK Women. *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.* 2020;29(5):1058–1066. DOI: 10.1158/1055-9965.EPI-19-1302.
9. Coville A.D., Haring R., Wellons M., Vaidya D., Lehtimäki T., Keildson S et al. A genome-wide association meta-analysis of circulating sex hormone-binding globulin reveals multiple Loci implicated in sex steroid hormone regulation. *PLoS Genet.* 2012;8(7):e1002805. DOI: 10.1371/journal.pgen.1002805.
10. Dimou N.L., Papadimitriou N., Gill D., Christakoudi S., Murphy N., Gunter M.J. et al. Sex hormone binding globulin and risk of breast cancer: a Mendelian randomization study. *Int. J. Epidemiol.* 2019;48(3):807–816. DOI: 10.1093/ije/dyz107.
11. Pavlova N., Demin S., Churnosov M., Reshetnikov E., Aristova I., Churnosova M. et al. Matrix metalloproteinase gene polymorphisms are associated with breast cancer in the Caucasian Women of Russia. *Int. J. Mol. Sci.* 2022;23(20):12638. DOI: 10.3390/ijms232012638.
12. Головченко И.О. Генетические детерминанты уровня половых гормонов у больных эндометриозом. *Научные результаты биомедицинских исследований*. 2023;9(1):5–21. Golovchenko I.O. Genetic determinants of sex hormone levels in endometriosis patients. *Research Results in Biomedicine*. 2023;9(1):5–21. (In Russ.). DOI: 10.18413/2658-6533-2023-9-1-0-1.
13. Hammond G.L. Plasma steroid-binding proteins: primary gatekeepers of steroid hormone action. *J. Endocrinol.* 2016;230(1):R13–R25. DOI: 10.1530/JOE-16-0070.
14. Tang S.N., Zuber V., Tsilidis K.K. Identifying and ranking causal biochemical biomarkers for breast cancer: a Mendelian randomisation study. *BMC Med.* 2022;20(1):457. DOI: 10.1186/s12916-022-02660-2.
15. Secreto G., Girombelli A., Krogh V. Androgen excess in breast cancer development: implications for prevention and treatment. *Endocr. Relat. Cancer*. 2019;26(2):R81–R94. DOI: 10.1530/ERC-18-0429.
16. Chen M., Yang Y., Xu K., Li L., Huang J., Qiu F. Androgen receptor in breast cancer: from bench to bedside. *Front. Endocrinol. (Lausanne)*. 2020;11:573. DOI: 10.3389/fendo.2020.00573.
17. Caldon C.E. Estrogen signaling and the DNA damage response in hormone dependent breast cancers. *Front. Oncol.* 2014;4:106. DOI: 10.3389/fonc.2014.00106.
18. Bhardwaj P., Au C.C., Benito-Martin A., Ladumor H., Oshchepkova S., Moges R. et al. Estrogens and breast cancer: Mechanisms involved in obesity-related development, growth and progression. *J. Steroid Biochem. Mol. Biol.* 2019;189:161–170. DOI: 10.1016/j.jsbmb.2019.03.002.
19. Cavalieri E., Chakravarti D., Guttenplan J., Hart E., Ingle J., Jankowiak R. et al. Catechol estrogen quinones as initiators of breast and other human cancers: implications for biomarkers of susceptibility and cancer prevention. *Biochim Biophys Acta*. 2006;1766(1):63–78. DOI: 10.1016/j.bbcan.2006.03.001.
20. Yager J.D., Davidson N.E. Estrogen carcinogenesis in breast cancer. *N. Engl. J. Med.* 2006;354(3):270–282. DOI: 10.1056/NEJMra050776.

Таким образом, повышение содержания SHBG в организме (определяется SHBG-повышающими генетическими вариантами), приводит к снижению уровня свободных тестостерона / эстрогенов в организме и, соответственно, определяет снижение их про-онкогенных фенотипических эффектов, что в конечном итоге является протективным фактором для развития РМЖ. Вышеприведенное патофизиологическое обоснование может лежать в основе, выявленной нами связи SHBG-повышающего аллельного варианта C rs8023580 NR2F2-AS1 с низким риском развития РМЖ.

Заключение

Генотип CC rs8023580 гена NR2F2-AS1 (является GWAS-ассоциированным с повышенным уровнем SHBG в организме) является протективным фактором развития РМЖ ($OR = 0,58$; $p_{perm} = 0,042$). SNP rs8023580 NR2F2-AS1 проявляет выраженные функциональные эффекты (локализован в регионе энхансеров, влияет на уровень метилирования участка генома cg01739960 (hg38) и экспрессию гена RP11-327J17.2, определяет взаимодействие ДНК с факторами транскрипции Foxd1, Foxl1, Foxq1, Mef2, PLZF, STAT) в печени, являющейся основным местом образования SHBG в организме.

9. Coville A.D., Haring R., Wellons M., Vaidya D., Lehtimäki T., Keildson S et al. A genome-wide association meta-analysis of circulating sex hormone-binding globulin reveals multiple Loci implicated in sex steroid hormone regulation. *PLoS Genet.* 2012;8(7):e1002805. DOI: 10.1371/journal.pgen.1002805.
10. Dimou N.L., Papadimitriou N., Gill D., Christakoudi S., Murphy N., Gunter M.J. et al. Sex hormone binding globulin and risk of breast cancer: a Mendelian randomization study. *Int. J. Epidemiol.* 2019;48(3):807–816. DOI: 10.1093/ije/dyz107.
11. Pavlova N., Demin S., Churnosov M., Reshetnikov E., Aristova I., Churnosova M. et al. Matrix metalloproteinase gene polymorphisms are associated with breast cancer in the Caucasian Women of Russia. *Int. J. Mol. Sci.* 2022;23(20):12638. DOI: 10.3390/ijms232012638.
12. Головченко И.О. Генетические детерминанты уровня половых гормонов у больных эндометриозом. *Научные результаты биомедицинских исследований*. 2023;9(1):5–21. Golovchenko I.O. Genetic determinants of sex hormone levels in endometriosis patients. *Research Results in Biomedicine*. 2023;9(1):5–21. (In Russ.). DOI: 10.18413/2658-6533-2023-9-1-0-1.
13. Hammond G.L. Plasma steroid-binding proteins: primary gatekeepers of steroid hormone action. *J. Endocrinol.* 2016;230(1):R13–R25. DOI: 10.1530/JOE-16-0070.
14. Tang S.N., Zuber V., Tsilidis K.K. Identifying and ranking causal biochemical biomarkers for breast cancer: a Mendelian randomisation study. *BMC Med.* 2022;20(1):457. DOI: 10.1186/s12916-022-02660-2.
15. Secreto G., Girombelli A., Krogh V. Androgen excess in breast cancer development: implications for prevention and treatment. *Endocr. Relat. Cancer*. 2019;26(2):R81–R94. DOI: 10.1530/ERC-18-0429.
16. Chen M., Yang Y., Xu K., Li L., Huang J., Qiu F. Androgen receptor in breast cancer: from bench to bedside. *Front. Endocrinol. (Lausanne)*. 2020;11:573. DOI: 10.3389/fendo.2020.00573.
17. Caldon C.E. Estrogen signaling and the DNA damage response in hormone dependent breast cancers. *Front. Oncol.* 2014;4:106. DOI: 10.3389/fonc.2014.00106.
18. Bhardwaj P., Au C.C., Benito-Martin A., Ladumor H., Oshchepkova S., Moges R. et al. Estrogens and breast cancer: Mechanisms involved in obesity-related development, growth and progression. *J. Steroid Biochem. Mol. Biol.* 2019;189:161–170. DOI: 10.1016/j.jsbmb.2019.03.002.
19. Cavalieri E., Chakravarti D., Guttenplan J., Hart E., Ingle J., Jankowiak R. et al. Catechol estrogen quinones as initiators of breast and other human cancers: implications for biomarkers of susceptibility and cancer prevention. *Biochim Biophys Acta*. 2006;1766(1):63–78. DOI: 10.1016/j.bbcan.2006.03.001.
20. Yager J.D., Davidson N.E. Estrogen carcinogenesis in breast cancer. *N. Engl. J. Med.* 2006;354(3):270–282. DOI: 10.1056/NEJMra050776.

Информация о вкладе авторов

Пасенов К.Н. – сбор и обработка материала, литературный обзор публикаций по теме статьи, редактирование.

Пономаренко И.В. – литературный обзор публикаций по теме статьи, написание текста рукописи, статистическая обработка полученного материала, этапное и заключительное редактирование рукописи.

Чурносов М.И. – разработка дизайна исследования, анализ полученных результатов.

Все авторы внесли существенный вклад в подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед подачей рукописи.

Information on author contributions

Pasenov K.N. – data collection and processing, literary review of publications on the topic of the article, editing.

Ponomarenko I.V. – literary review of publications on the topic of the article and writing the text of the manuscript, statistical processing of the received material, step-by-step and final editing of the manuscript.

Churnosov M.I. – development of study design, analysis of the obtained results.

All authors significantly contributed to preparing the article and approved the final version of the manuscript for publication.

Сведения об авторах

Пасенов Константин Николаевич, аспирант, кафедра медико-биологических дисциплин медицинского института, НИУ БелГУ, Белгород, <https://orcid.org/0009-0002-0689-4917>.

E-mail: 944472@bsu.edu.ru.

Пономаренко Ирина Васильевна, д-р мед. наук, доцент, профессор кафедры медико-биологических дисциплин медицинского института, НИУ БелГУ, Белгород, <https://orcid.org/0000-0002-5652-0166>.

E-mail: ponomarenko_i@bsu.edu.ru.

Чурносов Михаил Иванович, д-р мед. наук, профессор, заведующий кафедрой медико-биологических дисциплин медицинского института, НИУ БелГУ, Белгород, <https://orcid.org/0000-0003-1254-6134>.

E-mail: churnosov@bsu.edu.ru.

 Чурносов Михаил Иванович, e-mail: churnosov@bsu.edu.ru.

Information about the authors

Konstantin N. Pasenov, Graduate Student, Department of Biomedical Disciplines of the Medical Institute, Belgorod National Research University, Belgorod, <https://orcid.org/0009-0002-0689-4917>.

E-mail: 944472@bsu.edu.ru.

Irina V. Ponomarenko, Dr. Sci. (Med.), Professor, Department of Biomedical Disciplines of the Medical Institute, Belgorod National Research University, Belgorod, <https://orcid.org/0000-0002-5652-0166>.

E-mail: ponomarenko_i@bsu.edu.ru.

Mikhail I. Churnosov, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Medical and Biological Disciplines, Medical Institute, Belgorod National Research University, Belgorod, <https://orcid.org/0000-0003-1254-6134>.

E-mail: churnosov@bsu.edu.ru.

 Mikhail I. Churnosov, e-mail: churnosov@bsu.edu.ru.

Поступила 27.10.2023

Received October 27, 2023

Влияние доставки оксида азота на энергетическое обеспечение почечной ткани при проведении искусственного кровообращения: экспериментальное исследование

М.А. Тё, Н.О. Каменщиков, Ю.К. Подоксенов,

А.В. Мухомедзянов, Л.Н. Маслов, Б.Н. Козлов

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

Аннотация

Актуальность. Острое почечное повреждение (ОПП) – распространенное осложнение кардиохирургических операций с искусственным кровообращением (ИК). Ишемически-реперфузионное повреждение (ИРП), системное воспаление, окислительный стресс и другие факторы, возникающие при проведении ИК, приводят к нарушению энергетического обеспечения и к гибели клеток почечной ткани. Доставка оксида азота (НО) является перспективным методом нефропротекции при кардиохирургических операциях в условиях ИК.

Цель исследования: изучить параметры энергетического обеспечения почечной ткани при проведении ИК на фоне доставки НО в эксперименте.

Материал и методы. Проспективное контролируемое экспериментальное исследование выполнено на 12 баранах. В исследуемой группе выполнялась доставка НО в дозе 80 ppm сразу после интубации трахеи и в течение 90 мин ИК (основная группа, $n = 6$). В контрольной группе искусственная вентиляция легких (ИВЛ) и ИК выполнялись по стандартным протоколам (контрольная группа, $n = 6$). Через 1 ч после отлучения от ИК проводился забор биоптатов ткани почек. Оценивалось состояние энергетического обеспечения (по тканевой концентрации аденоцинтрифосфата (АТФ) и лактата).

Результаты. Доставка НО не сопровождалась аберрацией тканевой перфузии во время проведения ИК. Уровень свободного гемоглобина в обеих группах был статистически значимо выше через 1 ч после ИК по сравнению с этапами интубации – $p < 0,000\dots$ и началом ИК – $p < 0,000\dots$ Величина АТФ значимо различалась между группами и составила в контрольной группе $3,7 \pm 0,62$ nmol/g; в основной группе – $6,8 \pm 1,11$ nmol/g, $p = 0,00011$. Концентрация лактата статистически значимо не различалась между группами и составила в контрольной группе $12,9 \pm 3,71$ nmol/g; в основной группе – $10,2 \pm 2,14$ nmol/g, $p = 0,1502$.

Выводы. Доставка НО приводит к улучшению энергетического обеспечения почечной ткани при проведении ИК в эксперименте.

Ключевые слова:	оксид азота, острое почечное повреждение, митохондрии, энергетическое обеспечение, искусственное кровообращение.
Конфликт интересов:	авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
Финансирование:	исследование выполнено при поддержке гранта Министерства высшего образования и науки на создание новой лаборатории «Лаборатория медицины критических состояний» (Распоряжение Минобрнауки России МН-8/1284 от 24.10.2022 г.).
Соответствие принципам этики:	исследование одобрено этическим комитетом НИИ кардиологии Томского НИМЦ (протокол № 230 от 28 июня 2022 г.).
Для цитирования:	Тё М.А., Каменщиков Н.О., Подоксенов Ю.К., Мухомедзянов А.В., Маслов Л.Н., Козлов Б.Н. Влияние доставки оксида азота на энергетическое обеспечение почечной ткани при проведении искусственного кровообращения: экспериментальное исследование. Сибирский журнал клинической и экспериментальной медицины. 2024;39(1):163–170. https://doi.org/10.29001/2073-8552-2022-592 .

✉ Тё Марк Артурович, e-mail: marik640213@gmail.com.

Effect of nitric oxide delivery on energy supply of renal tissue in cardiopulmonary bypass: an experimental study

Mark A. Tyo, Nicolay O. Kamenshchikov, Yuriy K. Podoksenov,
Alexandr V. Mukhomedzyanov, Leonid N. Maslov, Boris N. Kozlov

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

Abstract

Introduction. Acute kidney injury is a common complication of cardiac surgery with cardiopulmonary bypass. Ischemic-reperfusion injury, systemic inflammation, oxidative stress, and other factors that occur during cardiopulmonary bypass lead to disruption of energy supply and death of kidney tissue cells. Delivery of nitric oxide is a promising method of nephroprotection during cardiosurgical operations with cardiopulmonary bypass.

Aim: To study the parameters of energy supply of the renal tissue during cardiopulmonary bypass with nitric oxide delivery in the experiment.

Material and Methods. A prospective controlled experimental study was performed on 12 rams. In the main group, nitric oxide was delivered at a dose of 80 ppm immediately after tracheal intubation and within 90 minutes of cardiopulmonary bypass ($n = 6$). In the control group, mechanical ventilation and cardiopulmonary bypass were performed according to standard protocols ($n = 6$). Biopsy specimens of kidney tissue were taken 1 hour after weaning from cardiopulmonary bypass. Energy supply was assessed (according to the tissue concentration of adenosine triphosphate (ATP) and lactate).

Results. Delivery of nitric oxide was not accompanied by tissue perfusion aberration during cardiopulmonary bypass (CPB). The level of free hemoglobin in both groups was statistically significantly higher 1 hour after cardiopulmonary bypass compared with the stages of intubation – $p < 0.000...$ and the beginning of CPB – $p < 0.000...$ The ATP value significantly differed between groups and amounted in the control group 3.7 ± 0.62 nmol/g; in the main group 6.8 ± 1.11 nmol/g, $p = 0.00011$. The lactate concentration did not differ statistically significantly between the groups and amounted to: in the control group 12.9 ± 3.71 nmol/g; in the main group 10.2 ± 2.14 nmol/g, $p = 0.1502$.

Conclusion: Delivery of nitric oxide improved the parameters of energy supply of the renal tissue during cardiopulmonary bypass in the experiment.

Keywords: nitric oxide, acute kidney injury, mitochondria, energy supply, cardiopulmonary bypass.

Conflict of interest: the authors do not declare a conflict of interest.

Funding: the study was funded by grant of the Ministry of Higher Education and Science for the creation of a new laboratory "Laboratory of Critical Care Medicine" (Decree of the Ministry of Education and Science of Russia MN-8/1284 dated 10/24/2022).

Adherence to ethical standards: the study was approved by the ethics committee of the Research Institute of Cardiology of the Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences (protocol No. 230 dated June 28, 2022).

For citation: Tyo M.A., Kamenshchikov N.O., Podoksenov Yu.K., Mukhomedzyanov A.V., Maslov L.N., Kozlov B.N. Effect of nitric oxide delivery on energy supply of renal tissue in cardiopulmonary bypass: an experimental study. The Siberian Journal of Clinical and Experimental Medicine. 2024;39(1):163–170. <https://doi.org/10.29001/2073-8552-2022-592>.

Введение

Острое почечное повреждение (ОПП) – распространенное и серьезное осложнение кардиохирургических операций с искусственным кровообращением (ИК). ОПП в раннем послеоперационном периоде развивается у 30% пациентов, 5% из них нуждаются в заместительной почечной терапии [1]. ОПП приводит к росту частоты инфекционных осложнений, повторных госпитализаций, увеличению продолжительности госпитализации, времени пребывания в отделении реанимации и интенсивной терапии, увеличению летальности [2]. Отдаленные исходы ОПП демонстрируют увеличение рисков развития

острой болезни почек, частоты развития хронической болезни почек и смертности [3].

ИК является самостоятельным фактором риска ОПП и ассоциировано с ишемически-реперфузионным повреждением (ИРП), системным воспалением и окислительным стрессом [4, 5]. Формируется дисбаланс между доставкой и потребностью в питательных субстратах и кислороде, нарушается тканевое дыхание на субклеточном уровне.

Митохондрии являются основным источником энергии в большинстве клеток организма. В процессе окислительного фосфорилирования они синтезируют моле-

кулы аденоциантифосфата (АТФ), принимают участие в поддержании ионного гомеостаза в клетке, осуществляют генерацию активных форм кислорода, а также могут быть триггерами апоптоза [6]. При ИРП нарушается работа электронной транспортной цепи митохондрий, в результате чего наблюдается падение содержания АТФ, увеличение концентрации лактата и протонов в ткани почек, что приводит к повреждению мембран митохондрий, разрушению митохондриальных крист и нарушению их функционального состояния [7]. В результате повреждаются и гибнут клетки с высокими потребностями в АТФ, в том числе клетки почечной ткани [8].

На данный момент не существует фармакологических препаратов и немедикаментозных стратегий с высокой степенью доказательности, способных оптимизировать энергетическое обеспечение и уменьшить степень клеточного повреждения почечной паренхимы в условиях ИК.

Интраоперационная доставка оксида азота (НО) является перспективным методом нефропротекции при кардиохирургических операциях в условиях ИК. Показано, что НО играет важную роль в механизмах прекондиционирования и адаптации клеток к ИРП за счет своих сигнальных свойств, реализуемых в митохондриях [9].

В рандомизированных клинических исследованиях было показано, что доставка экзогенного НО снижала количество эпизодов ОПП у кардиохирургических больных [10, 11]. Однако субклеточные механизмы реализации нефропротективных свойств НО остаются до конца не изученными, необходимо исследовать механизмы реализации защитных эффектов НО в кардиохирургии на клеточном и системном уровнях.

Цель исследования: изучить параметры энергетического обеспечения почечной ткани при проведении ИК на фоне доставки НО в эксперименте.

Материал и методы

В одноцентровое проспективное рандомизированное контролируемое экспериментальное исследование включили 12 баранов Алтайской породы массой 30–34 кг. Животные содержались в условиях конвенционального вивария и перед включением в эксперимент были осмотрены ветеринарным врачом. Распределение по группам производили методом конвертов в соотношении 1 : 1. В контрольную группу вошли 6 баранов, которым проводили стандартный протокол искусственной вентиляции легких (ИВЛ) и ИК. В основную группу вошли 6 баранов, которым доставляли НО в дозировке 80 ppm через модифицированный контур аппарата ИВЛ и в контур аппарата ИК.

Данная работа была выполнена в соответствии с международными стандартами гуманного обращения с животными и опиралась на Директиву 2010/63/EU Европейского парламента и совета Европейского Союза от 22 сентября 2010 г. по охране животных, используемых в научных целях.

Методика обеспечения операции

Эксперимент начинали с премедикации и индукции анестезии. После достижения целевого уровня анестезии выполняли бритье и обработку операционного поля. На спонтанном дыхании производили интубацию трахеи и подключали экспериментальное животное к аппарату ИВЛ. Хирургическим путем выделяли и катетеризировали общую сонную артерию для измерения инвазивного артериального давления (АД), контроля кислотно-основ-

ного состояния крови и внутренней яремной вены для проведения инфузионной терапии, забора крови на биохимические исследования. На протяжении всего эксперимента выполняли расширенный мониторинг жизненно важных функций: анализ электрокардиограммы, капнографию, пульсоксиметрию, инвазивное измерение АД, чреспищеводную термометрию. Операционный доступ к магистральным сосудам выполняли путем правосторонней торакотомии в 4–5-м межреберье.

Подключение аппарата ИК осуществляли по бикавальной схеме «аорта – верхняя полая вена – нижняя полая вена». ИК проводили в условиях нормотермии в непульсирующем режиме с перфузионным индексом 2 л/мин/м². Площадь поверхности тела барана считали равной 1,1 м². Среднее АД во время ИК поддерживали на уровне 65 мм рт. ст. Продолжительность ИК составила 90 мин, после чего экспериментальные животные были отлучены от ИК. После 1 ч собственного кровообращения животных выводили из эксперимента.

Методика доставки оксида азота

Синтез и подачу НО, мониторинг концентрации НО/NO₂ в основной группе на всех этапах проводили с помощью образца установки плазмохимического синтеза НО «Тианокс». В основной группе сразу после интубации трахеи и до перевода животного на экстракорпоральное кровообращение осуществляли подачу НО в модифицированный контур ИВЛ в дозе 80 ppm. Для этого на линию вдоха встраивали 2 гидрофобных вирусно-бактериальных фильтра с разъемом Люэра: через проксимальный производили подачу НО, через дистальный — анализ NO/NO₂ (рис. 1).

Сразу после начала ИК и до перехода на собственное кровообращение в основной группе осуществляли доставку НО в модифицированный контур экстракорпоральной циркуляции в дозе 80 ppm. Для этого в линию подачи газовоздушной смеси встраивали 2 переходника 1/4 с разъемом Люэра: через проксимальный производили подачу НО, через дистальный — анализ NO/NO₂ (рис. 2).

После отлучения от ИК в основной группе подачу НО осуществляли через модифицированный контур ИВЛ в течение 1 ч.

Животные, вошедшие в контрольную группу, в предперфузионном, перфузионном и постперфузионном периодах получали в контуры ИВЛ и оксигенатор аппарата ИК стандартную кислородо-воздушную смесь, не содержащую НО.

Методика определения адекватности проведения искусственного кровообращения

Забор крови для биохимических исследований проводили из центральной вены на этапах: сразу после интубации трахеи, на начало ИК, через 1 ч после отлучения от ИК. Оценивали сатурацию центральной венозной крови (SvO₂), веноартериальный градиент (delta pCO₂), уровень лактата, свободного гемоглобина (fHb), а также контролировали кислотно-основное состояние крови с помощью прибора Stat Profile Critical Care Xpress (Nova Biomedical, США).

Метод забора биоматериала для оценки энергетического обеспечения почечной паренхимы

Забор биоматериала проводили на фоне спонтанного кровообращения, через 1 ч после отлучения от ИК. Так мы смоделировали состояние митохондрий в условиях продленного ИК.

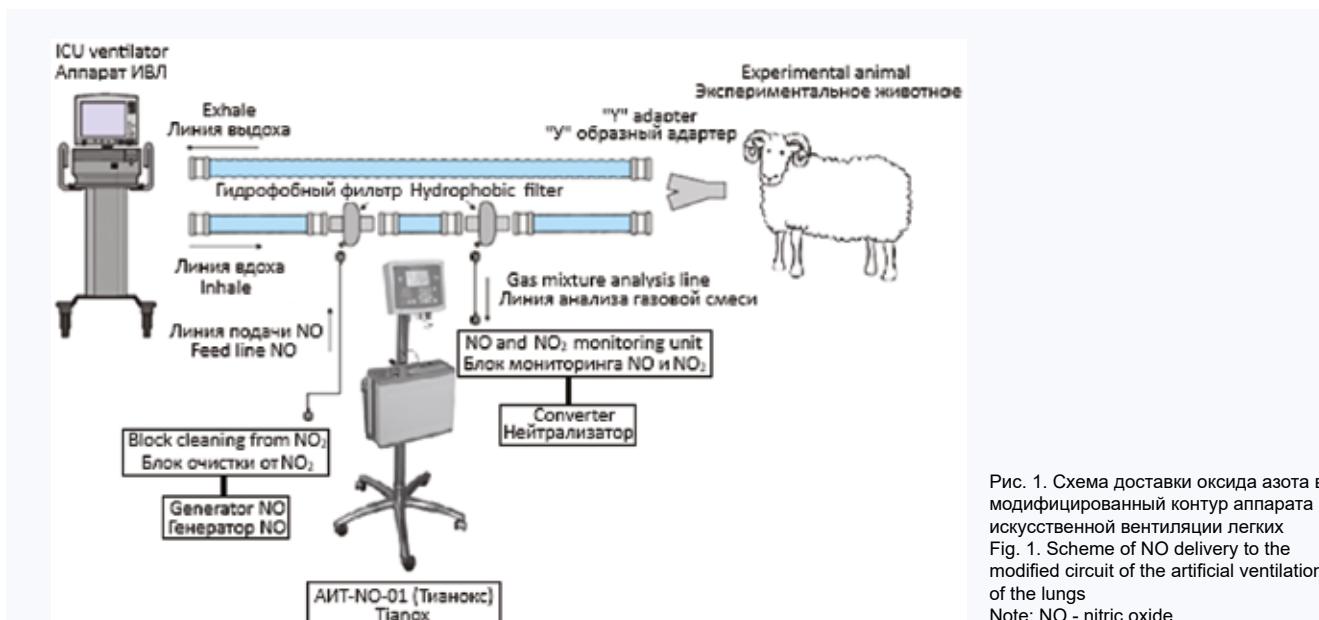


Рис. 1. Схема доставки оксида азота в модифицированный контур аппарата искусственной вентиляции легких
Fig. 1. Scheme of NO delivery to the modified circuit of the artificial ventilation of the lungs
Note: NO - nitric oxide.

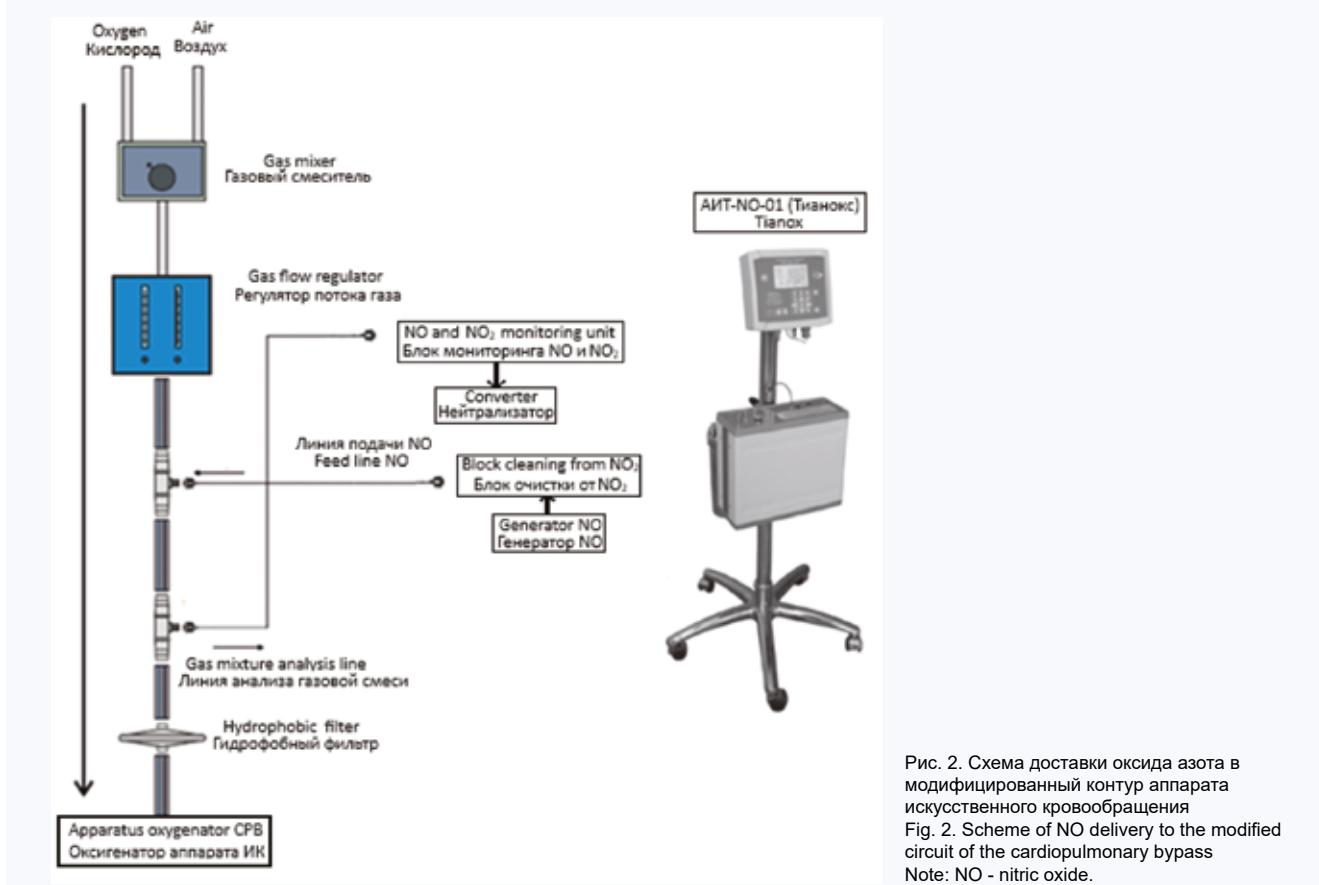


Рис. 2. Схема доставки оксида азота в модифицированный контур аппарата искусственного кровообращения
Fig. 2. Scheme of NO delivery to the modified circuit of the cardiopulmonary bypass
Note: NO - nitric oxide.

Часть почки, взятой для исследования, замораживали в жидком азоте. Полученные образцы гомогенизировали в жидком азоте, добавляя 2 мл 3% трихлорусусной кислоты (ТХУ), охлажденной до 2 °С. Гомогенат центрифугировали 10 мин при 3000 г и температуре 2 °С на центрифуге SL 16R (Thermo Scientific, США). Надосадочную жидкость отбирали, нейтрализовали 1M Trizma base (Sigma-Aldrich, США) и доводили объем образца деионизованной водой до 2 мл.

Методика определения АТФ

Определение АТФ проводили с использованием биолюминесцентного набора «ATP Bioluminescent Assay Kit» (Sigma-Aldrich, США) на хемилюминометре Lucy-2 (Anthos Labtec Instruments, Австрия).

Методика определения лактата

Определение лактата проводили иммуноферментным методом с использованием набора «L-Lactate

Assay Kit» (Sigma-Aldrich, США) на многофункциональном микропланшетном ридере Infinite 200 (Tecan, Австрия).

Статистический анализ полученных данных проводили с использованием пакета программ STATISTICA 10. Проверку согласия с нормальным законом проводили с помощью критерия Шапиро – Уилка. При описании количественных показателей использовали среднее значение (M) и стандартное отклонение (SD). Для выявления статистически значимых различий количественных показателей в независимых группах использовали критерий Стьюдента для независимых групп, для попарных срав-

нений средних значений показателей в динамике в каждой из исследуемых групп применяли парный критерий Стьюдента. Все статистические критерии применялись при пороговом уровне значимости $p = 0,05$.

Результаты

Среднее время терапии NO в основной группе составило 189 мин (mean \pm SD = 189,7 \pm 8,06). Уровни delta pCO_2 , SvO_2 % и лактата оставались в пределах референсных значений на всех этапах исследования. Данные по уровням delta pCO_2 , SvO_2 %, лактата и fHb на этапах исследования представлены в таблице 1.

Таблица 1. Delta pCO_2 , SvO_2 %, лактат и fHb в основной и контрольной группах на этапах экспериментального исследования. Межгрупповое сравнение

Table 1. Delta pCO_2 , SvO_2 %, lactate and fHb in the main and control groups at the stages of the experimental study. Intergroup comparison

Этапы исследования Research phases	Контрольная группа Control group (mean \pm SD)	Основная группа Main group (mean \pm SD)
delta pCO_2 на этапах экспериментального исследования delta pCO_2 at the stages of the experimental study		
Интузация трахеи, delta pCO_2 , мм рт. ст. Tracheal intubation, delta pCO_2 , mmHg	2,8 \pm 1,47	3,0 \pm 1,54
Начало ИК, delta pCO_2 , мм рт. ст. Start CPB, delta pCO_2 , mmHg	2,7 \pm 1,366	3,7 \pm 2,16
1 ч после отлучения от ИК, delta pCO_2 , мм рт. ст 1 hour after end of CPB, delta pCO_2 , mmHg	3,5 \pm 1,64	4,0 \pm 1,78
SvO_2 , % на этапах экспериментального исследования SvO_2 , % at the stages of the experimental study		
Интузация трахеи, SvO_2 , % Tracheal intubation, SvO_2 , %	70 \pm 3,28	75,5 \pm 3,33
Начало ИК, SvO_2 , % Start CPB, SvO_2 , %	71,7 \pm 2,42	74,7 \pm 2,65
1 ч после отлучения от ИК, SvO_2 , % 1 hour after end of CPB, SvO_2 , %	71 \pm 2,52	78,7 \pm 6,43
Лактат на этапах экспериментального исследования Lactat at the stages of the experimental study		
Интузация трахеи, лактат, ммоль/л Tracheal intubation, lactat, mmol/l	1,7 \pm 0,76	1,4 \pm 0,52
Начало ИК, лактат, ммоль/л Start CPB, lactat, mmol/l	1,7 \pm 0,64	1,4 \pm 0,41
1 ч после отлучения от ИК, лактат, ммоль/л 1 hour after end of CPB, lactat, mmol/l	3,6 \pm 0,71	3,5 \pm 0,61
fHb на этапах экспериментального исследования fHb at the stages of the experimental study		
Интузация трахеи, fHb, г/л Tracheal intubation, fHb, g/l	6,5 \pm 2,07	6,1 \pm 2,79
Начало ИК, fHb, г/л Start CPB, fHb, g/l	8,0 \pm 3,69	7,7 \pm 2,73
1 ч после отлучения от ИК, fHb, г/л 1 hour after end of CPB, fHb, g/l	47,5 \pm 6,44	49,5 \pm 4,18

Примечание: delta pCO_2 – веноартериальный градиент, SvO_2 , % – сатурация центральной венозной крови, fHb – уровень свободного гемоглобина.

Note: delta pCO_2 – arterio-venous PCO₂ difference, SvO_2 , % — venous oxygen saturation, fHb – free haemoglobin.

Между этапами интузации, начала ИК и 1 ч после отлучения от ИК уровень delta pCO_2 статистически значимо не различается между контрольной и основной группами ($p = 0,89$; $p = 0,56$; $p = 0,94$ соответственно). Между этапами интузации, начала ИК и 1 ч после отлучения от ИК уровень SvO_2 % статистически значимо не различается между контрольной и основной группами ($p = 0,14$; $p = 0,13$; $p = 0,11$ соответственно). Статистически значимых различий по уровню лактата между основной и контрольной группами на этапах интузации, начала ИК и 1 ч после ИК нет ($p = 0,86$; $p = 0,74$; $p = 0,99$ соответственно).

На этапах интузации и начала ИК уровень лактата сыворотки статистически значимо не различается в обеих группах ($p = 0,68$; $p = 0,6$. На этапе 1 ч после отлучения от ИК уровень лактата сыворотки статистически значимо больше по сравнению с этапами интузации и начала ИК в контрольной ($p < 0,000...$; $p < 0,000...$) и основной группах ($p = 0,003$; $p = 0,001$).

На этапе 1 ч после отлучения от ИК уровень fHb в обеих группах статистически значимо увеличился по сравнению с этапами интузации и начала ИК ($p < 0,000...$; $p < 0,000...$ соответственно).

Межгрупповые различия в концентрации АТФ (nmol/g) в биоптатах почек через 1 ч после отлучения от ИК в основной и контрольной группах представлены на рисунке 3.

Концентрация АТФ в биоптатах почек через 1 ч после отлучения от ИК составила в контрольной группе $3,7 \pm 0,62$ nmol/g; в основной группе – $6,8 \pm 1,11$ nmol/g. Статистически значимые различия выявлены между основной и контрольной группами. В основной группе отмечено статистически значимо большая концентрация

АТФ в биоптатах почек через 1 ч после отлучения от ИК ($p = 0,00011$).

Межгрупповые различия в концентрации лактата (nmol/g) в биоптатах почек через 1 ч после отлучения от ИК в основной и контрольной группах представлены на рисунке 4.

Концентрация лактата в биоптатах почек через 1 ч после отлучения от ИК составила в контрольной группе $12,9 \pm 3,71$ nmol/g; в основной группе – $10,2 \pm 2,14$ nmol/g, статистически значимой разницы нет ($p = 0,1502$).

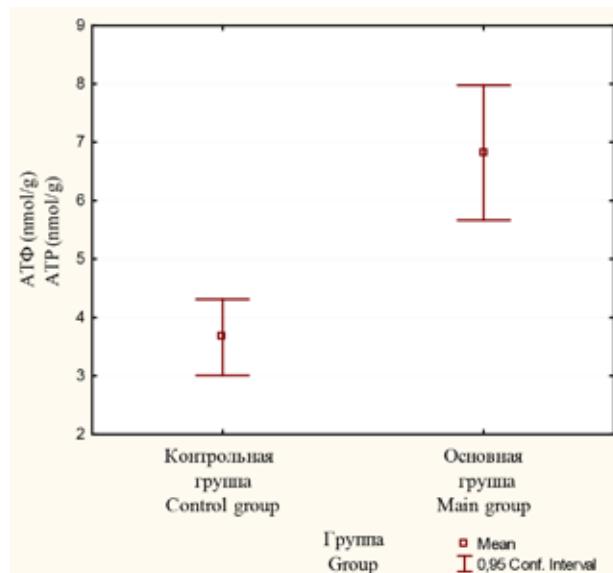


Рис. 3. Диаграмма средних значений и их 95% доверительных интервалов для показателя концентрации аденоциантифосфата (nmol/g) в биоптатах почек через 1 ч после отлучения от искусственного кровообращения в основной и контрольной группах

Fig. 3. Diagram of mean values and their 95% confidence intervals for the indicator ATP concentration (nmol/g) in kidney biopsy specimens 1 hour after weaning from CPB in the main and control groups

Note: ATP - adenosine triphosphate, CPB - cardiopulmonary bypass.

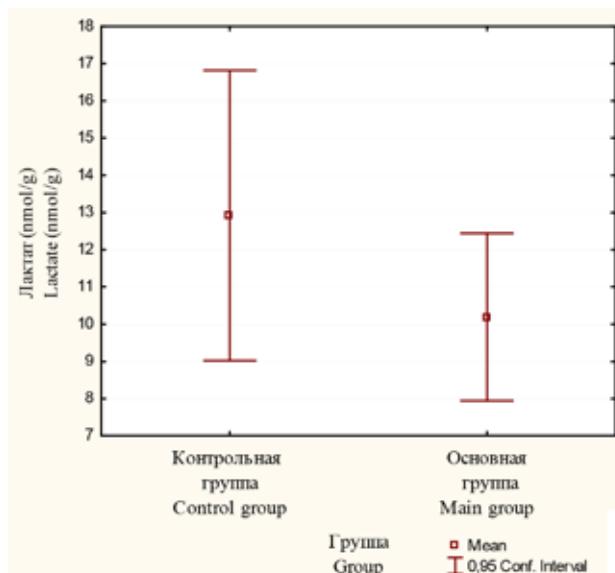


Рис. 4. Диаграмма средних значений и их 95% доверительных интервалов для показателя концентрация лактата (nmol/g) в биоптатах почек через 1 ч после отлучения от искусственного кровообращения в основной и контрольной группах

Fig. 4. Diagram of mean values and their 95% confidence intervals for the indicator lactate concentration (nmol/g) in kidney biopsy specimens 1 hour after weaning from CPB in the main and control groups

Note: CPB - cardiopulmonary bypass.

Обсуждение

Мы провели проспективное рандомизированное контролируемое исследование для оценки адекватности механической перфузии и энергетического обеспечения почечной паренхимы на фоне доставки НО при проведении ИК в эксперименте.

Мониторинг адекватности проведения ИК имеет определяющее значение для снижения частоты и выраженности послеоперационных осложнений. Европейское общество сердечно-сосудистых хирургов и Европейское общество кардиоторакальных анестезиологов рекомендуют мониторинг ΔpCO_2 , SvO_2 % и концентрации лактата во время проведения ИК [12]. Высокий ΔpCO_2 , высокая пиковая концентрация лактата и низкая SvO_2 ассоциированы с большей тяжестью состояния, оцениваемой в баллах SOFA [13]. Изменения данных показателей коррелируют с микроциркуляторным дистрессом, по данным сублингвальной микроскопии, даже при нормальном сердечном выбросе [14]. В настоящее время указанная стратегия является общепризнанной, отражающей глобальный кислородный бюджет организма во время операций с ИК и позволяет прогно-

зировать развитие органной дисфункции у кардиохирургических пациентов [12].

Согласно представленным результатам, ΔpCO_2 , SvO_2 и концентрация лактата оставались в пределах референсных значений на всех этапах исследования. Данные факты указывают на адекватный режим кровообращения в органах спланхнического бассейна и почек на этапах экспериментального исследования, в том числе на фоне кондиционирования НО.

Полученные нами данные показывают, что уровень свободного гемоглобина значительно вырос через 1 ч после отлучения от ИК в обеих группах. Проведение ИК при кардиохирургических вмешательствах приводит к развитию внутрисосудистого гемолиза в результате травмы эритроцитов при аспирации крови из операционной раны, окклюзии магистралей, развития турбулентного кровотока в местах сужения магистралей, в оксигенаторе и т. д. [15]. Выделившийся свободный гемоглобин превосходит железосвязывающую способность сыворотки крови и связывает синтезируемый эндотелием НО, уменьшая его биодоступность и вызывая расстройства микроциркуляции, что усугубляет ИРП [16]. Таким образом, улучшение

почечной функции при доставке NO в ряде рандомизированных клинических исследований [10, 11] может быть связано с возмещением дефицита эндогенного NO, улучшением функции сосудистого русла в органах спланхнического бассейна и почек.

При воздействии повреждающих стимулов, в частности во время ИРП почечной паренхимы, формируется дисбаланс между доставкой и потребностью органов в кислороде и питательных веществах, нарушается работа электронной транспортной цепи митохондрий, в результате чего наблюдается падение содержания АТФ в различных органах, в том числе в ткани почек. В результате недостатка кислорода и субстратов происходит перестройка энергетического метаболизма на анаэробный гликолиз. Активация гликолиза приводит к накоплению лактата и протонов. Метаболические изменения, наблюдающиеся в органах и тканях при ИРП, приводят к повреждению митохондрий и нарушению их функционального состояния [7]. Митохондрии играют решающую роль в восстановлении функции органа после ИРП [17].

Литература / References

1. Kiers H.D., van den Boogaard M., Schoenmakers M.C., van der Hoeven J.G., van Swieten H.A., Heemskerk S. et al. Comparison and clinical suitability of eight prediction models for cardiac surgery-related acute kidney injury. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2012;28(2):345–351. DOI: 10.1093/ndt/gfs518.
2. Bedford M., Stevens P.E., Wheeler T.W.K., Farmer C.K.T. What is the real impact of acute kidney injury? *BMC Nephrol.* 2014;15(1):95. DOI: 10.1186/1471-2369-15-95.
3. Rydén L., Sartipy U., Evans M., Holzmann M.J. Acute kidney injury after coronary artery bypass grafting and long-term risk of end-stage renal disease. *Circulation.* 2014;130(23):2005–2011. DOI: 10.1161/circulationaha.114.010622.
4. Bellomo R., Auriemma S., Fabbri A., D’Onofrio A., Kats N., McCullough P.A. et al. The pathophysiology of cardiac surgery-associated acute kidney injury (CSA-AKI). *Int. J. Artif. Organs.* 2008;31(2):166–178. DOI: 10.1177/039139880803100210.
5. Kumar A.B., Sunjea M. Cardiopulmonary bypass-associated acute kidney injury. *Anesthesiology.* 2011;114(4):964–970. DOI: 10.1097/alan.0b013e318210f86a.
6. Nelson D.L. *Lehninger principles of biochemistry*; 8th edit. New York: W.H. Freeman. 2021:1248.
7. Pabla N., Bajwa A. Role of mitochondrial therapy for ischemic-reperfusion injury and acute kidney injury. *Nephron.* 2021;146(3):253–258. DOI: 10.1159/000520698.
8. Ma H., Guo X., Cui S., Wu Y., Zhang Y., Shen X. et al. Dephosphorylation of AMP-activated protein kinase exacerbates ischemia/reperfusion-induced acute kidney injury via mitochondrial dysfunction. *Kidney Int.* 2022;101(2):315–330. DOI: 10.1016/j.kint.2021.10.028.
9. Shvedova M., Anfinogenova Y., Popov S.V., Atochin D.N. Connexins and nitric oxide inside and outside mitochondria: Significance for cardioprotection and adaptation. *Front. Physiol.* 2018;9:479. DOI: 10.3389/fphys.2018.00479.
10. Kamenshchikov N.O., Anfinogenova Y.J., Kozlov B.N., Svirko Y.S., Pekarskiy S.E., Evtushenko V.V. et al. Nitric oxide delivery during cardiopulmonary bypass reduces acute kidney injury: A randomized trial. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 2022;163(4):1393–1403.e9. DOI: 10.1016/j.jtcvs.2020.03.182.
11. Lei C., Berra L., Rezoagli E., Yu B., Dong H., Yu S. et al. Nitric oxide decreases acute kidney injury and stage 3 chronic kidney disease after cardiac surgery. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2018;198(10):1279–1287. DOI: 10.1164/rccm.201710-2150OC.
12. Wahba A., Milojevic M., Boer C., De Somer F.M.J.J., Gudbjartsson T., van den Goor J. et al. 2019 EACTS/EAECTA/EBCP guidelines on cardiopulmonary bypass in adult cardiac surgery. *Eur. J. Cardiothorac. Surg.* 2020;57(2):210–251. DOI: 10.1093/ejcts/ezz267.
13. Møller M.H., Cecconi M. Venous-to-arterial carbon dioxide difference: An experimental model or a bedside clinical tool? *Intensive Care Med.* 2015;42(2):287–289. DOI: 10.1007/s00134-015-4181-7.
14. Ospina-Tascón G.A., Umaña M., Bermúdez W.F., Bautista-Rincón D.F., Valencia J.D., Madrrián H.J. et al. Can venous-to-arterial carbon dioxide differences reflect microcirculatory alterations in patients with septic shock? *Intensive Care Med.* 2015;42(2):211–221. DOI: 10.1007/s00134-015-4133-2.
15. Vercaemst L. Hemolysis in cardiac surgery patients undergoing cardiopulmonary bypass: A review in search of a treatment algorithm. *J. Extra Corpor. Technol.* 2008;40(4):257–267.
16. Kato G.J., Steinberg M.H., Gladwin M.T. Intravascular hemolysis and the pathophysiology of sickle cell disease. *J. Clin. Invest.* 2017;127(3):750–760. DOI: 10.1172/jci89741.
17. Teodoro J.S., Da Silva R.T., Machado I.F., Panisello-Roselló A., Roselló-Catafau J., Rolo A.P. et al. Shaping of hepatic ischemia/reperfusion events: The crucial role of mitochondria. *Cells.* 2022;11(4):688. DOI: 10.3390/cells11040688.

Информация о вкладе авторов

Тё М.А. – написание и редактирование статьи, анестезиологическое пособие при проведении эксперимента, забор экспериментального материала.

Каменщикова Н.О. – разработка концепции и дизайна исследования, общее руководство, анализ и интерпретация данных, окончательное утверждение рукописи для публикации.

Подоксенов Ю.К. – разработка концепции и дизайна исследования, редактирование статьи.

Мухомедзянов А.В. – забор биопсийного материала, определение АТФ и лактата в биоптатах почечной паренхимы.

Маслов Л.Н. – разработка концепции и дизайна исследования, патофизиологическое обоснование работы.

Козлов Б.Н. – разработка концепции и дизайна исследования, окончательное утверждение рукописи для публикации.

Наша работа показала, что донация экзогенного NO улучшила показатели энергетического обеспечения, что выражалось в увеличении концентрации АТФ в почечной паренхиме. Мы не получили статистически значимой разницы по концентрации тканевого лактата в почечной паренхиме, поскольку во время проведения исследования поддерживался адекватный режим кровообращения в органах спланхнического бассейна и почек, соблюдалась адекватная доставка кислорода к тканям, и переход на анаэробный гликолиз не произошел. Тем не менее, концентрация лактата в основной группе имела тенденцию к снижению.

Данные факты указывают на улучшение энергетического обеспечения почечной паренхимы на фоне интраоперационной доставки NO, полученного методом плазмохимического синтеза при проведении ИК в эксперименте.

Выводы

Доставка NO приводит к улучшению энергетического обеспечения почечной ткани при проведении ИК в эксперименте.

ac protection and adaptation. *Front. Physiol.* 2018;9:479. DOI: 10.3389/fphys.2018.00479.

10. Kamenshchikov N.O., Anfinogenova Y.J., Kozlov B.N., Svirko Y.S., Pekarskiy S.E., Evtushenko V.V. et al. Nitric oxide delivery during cardiopulmonary bypass reduces acute kidney injury: A randomized trial. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 2022;163(4):1393–1403.e9. DOI: 10.1016/j.jtcvs.2020.03.182.
11. Lei C., Berra L., Rezoagli E., Yu B., Dong H., Yu S. et al. Nitric oxide decreases acute kidney injury and stage 3 chronic kidney disease after cardiac surgery. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2018;198(10):1279–1287. DOI: 10.1164/rccm.201710-2150OC.
12. Wahba A., Milojevic M., Boer C., De Somer F.M.J.J., Gudbjartsson T., van den Goor J. et al. 2019 EACTS/EAECTA/EBCP guidelines on cardiopulmonary bypass in adult cardiac surgery. *Eur. J. Cardiothorac. Surg.* 2020;57(2):210–251. DOI: 10.1093/ejcts/ezz267.
13. Møller M.H., Cecconi M. Venous-to-arterial carbon dioxide difference: An experimental model or a bedside clinical tool? *Intensive Care Med.* 2015;42(2):287–289. DOI: 10.1007/s00134-015-4181-7.
14. Ospina-Tascón G.A., Umaña M., Bermúdez W.F., Bautista-Rincón D.F., Valencia J.D., Madrrián H.J. et al. Can venous-to-arterial carbon dioxide differences reflect microcirculatory alterations in patients with septic shock? *Intensive Care Med.* 2015;42(2):211–221. DOI: 10.1007/s00134-015-4133-2.
15. Vercaemst L. Hemolysis in cardiac surgery patients undergoing cardiopulmonary bypass: A review in search of a treatment algorithm. *J. Extra Corpor. Technol.* 2008;40(4):257–267.
16. Kato G.J., Steinberg M.H., Gladwin M.T. Intravascular hemolysis and the pathophysiology of sickle cell disease. *J. Clin. Invest.* 2017;127(3):750–760. DOI: 10.1172/jci89741.
17. Teodoro J.S., Da Silva R.T., Machado I.F., Panisello-Roselló A., Roselló-Catafau J., Rolo A.P. et al. Shaping of hepatic ischemia/reperfusion events: The crucial role of mitochondria. *Cells.* 2022;11(4):688. DOI: 10.3390/cells11040688.

Information on author contributions

Тё М.А. – an article writing and editing, anesthesia administration, sampling of experimental material.

Каменщикова Н.О. – study concept and design, general management, data analysis and interpretation, final approval of the manuscript for publication.

Подоксенов Ю.К. – study concept and design, the article editing.

Мухомедзянов А.В. – sampling of biopsy material, determination of ATP and lactate in biopsy specimens of the renal parenchyma.

Маслов Л.Н. – study concept and design, pathophysiological substantiation of the work.

Козлов Б.Н. – study concept and design, final approval of the manuscript for publication.

Сведения об авторах

Тё Марк Артурович, младший научный сотрудник, лаборатория медицины критических состояний, НИИ кардиологии, Томский НИМЦ, Томск, <https://orcid.org/0000-0003-2672-6136>.

E-mail: marik640213@gmail.com

Каменщиков Николай Олегович, канд. мед. наук, заведующий лабораторией медицины критических состояний, НИИ кардиологии, Томский НИМЦ, Томск, <https://orcid.org/0000-0003-4289-4439>.

E-mail: nikolajkamenof@mail.ru

Подоксенов Юрий Кириллович, д-р мед. наук, ведущий научный сотрудник, лаборатория медицины критических состояний, НИИ кардиологии, Томский НИМЦ, Томск, <https://orcid.org/0000-0002-8939-2340>.

E-mail: uk@cardio-tomsk.ru

Мухомедзянов Александр Валерьевич, канд. мед. наук, научный сотрудник, лаборатория экспериментальной кардиологии, НИИ кардиологии, Томский НИМЦ, Томск, <https://orcid.org/0000-0003-1808-556X>.

E-mail: sasha_m91@mail.ru

Маслов Леонид Николаевич, д-р мед. наук, заведующий отделением экспериментальной кардиологии, НИИ кардиологии, Томский НИМЦ, Томск, <https://orcid.org/0000-0002-6020-1598>.

E-mail: maslov@cardio-tomsk.ru

Козлов Борис Николаевич, д-р мед. наук, ведущий научный сотрудник, лаборатория медицины критических состояний, НИИ кардиологии, Томский НИМЦ, Томск, <https://orcid.org/0000-0002-0217-7737>.

E-mail: bnkozlov@yandex.ru

 **Тё Марк Артурович**, e-mail: marik640213@gmail.com.

Поступила 10.05.2023

Information about the authors

Mark A. Tyo, Junior Research Scientist, Laboratory of Critical Care Medicine, Cardiology Research Institute, Tomsk NRMC, Tomsk, <https://orcid.org/0000-0003-2672-6136>.

E-mail: marik640213@gmail.com

Nikolay O. Kamenshchikov, Cand. Sci. (Med.), Head of the Laboratory of Critical Care Medicine, Cardiology Research Institute, Tomsk NRMC, Tomsk, <https://orcid.org/0000-0003-4289-4439>.

E-mail: nikolajkamenof@mail.ru

Yury K. Podoksenov, Dr. Sci. (Med.), Leading Research Scientist, Laboratory of Critical Care Medicine, Cardiology Research Institute, Tomsk NRMC, Tomsk, <https://orcid.org/0000-0002-8939-2340>.

E-mail: uk@cardio-tomsk.ru

Alexandr V. Mukhomedzyanov, Cand. Sci. (Med.), Research Scientist, Laboratory of Experimental Cardiology, Cardiology Research Institute, Tomsk NRMC, Tomsk, <https://orcid.org/0000-0003-1808-556X>.

E-mail: sasha_m91@mail.ru

Leonid N. Maslov, Dr. Sci. (Med.), Head of the Laboratory of Experimental Cardiology, Cardiology Research Institute, Tomsk NRMC, Tomsk, <https://orcid.org/0000-0002-6020-1598>.

E-mail: maslov@cardio-tomsk.ru

Boris N. Kozlov, Dr. Sci. (Med.), Leading Research Scientist, Laboratory of Critical Care Medicine, Cardiology Research Institute, Tomsk NRMC, Tomsk, <https://orcid.org/0000-0002-0217-7737>.

E-mail: bnkozlov@yandex.ru

 **Mark A. Tyo**, e-mail: marik640213@gmail.com.

Received May 10, 2023

Численная модель образования аневризмы сосудистого протеза

**К.Ю. Клышников, Е.А. Овчаренко, Т.В. Глушкова, П.С. Онищенко,
М.А. Резвова, А.Е. Костюнин, Т.Н. Акентьева, Н.К. Согоян, Л.С. Барбара**

Научно-исследовательский институт (НИИ) комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний,
650002, Российская Федерация, Кемерово, бульвар имени академика Л.С. Барбара, стр. 6

Аннотация

Обоснование. Исследование с помощью численного моделирования биомеханики имплантируемых медицинских изделий для сердечно-сосудистой хирургии является ценным инструментом для понимания глубинных механизмов клинических осложнений, возникающих при их применении.

Цель: описание и результаты применения численного метода моделирования аневризматического выбухания стенки сосудистого протеза на основе имитации деградации ее механических свойств.

Материал и методы. Моделирование осуществляли на примере трехмерной компьютерной модели, полученной путем высокоточного томографического сканирования участка сосудистого биопротеза «КемАнгиоПротез» (ЗАО «НеоКор», Россия). На основе полученной 3D-модели путем подключения специализированного скрипта в среде Abaqus/CAE (Dassault systemes, США) имитировали падение модуля упругости (от 100 до 10%) при возникновении запороговых напряжений в материале с накоплением пластической деформации.

Результаты. В ходе приложения 150 условных циклов давления показано, что модель реализует заложенный функционал и вызывает выбухание сосудистой стенки до 0,7 мм в радиальном направлении при значительной деградации механических свойств (на 90% относительно исходного модуля упругости) в результате длительного воздействия давлением. Пластическая деформация составила максимально 0,55%.

Заключение. Исследованный в настоящей работе метод моделирования деградации свойств стенки протеза демонстрировал возможность качественной и количественной оценки областей патологического аневризмообразования численными инструментами. Метод позволяет визуализировать участки выбухания и способен стать ценным инструментом для дополнения существующих подходов к исследованию сосудистых протезов, особенно биологического происхождения.

Ключевые слова:	сосудистый протез, численное моделирование, метод конечных элементов, аневризматическое выбухание.
Конфликт интересов:	авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
Финансирование:	данная работа выполнена в рамках фундаментальной темы № 0419-2022-0001 «Молекулярные, клеточные и биомеханические механизмы патогенеза сердечно-сосудистых заболеваний в разработке новых методов лечения заболеваний сердечно-сосудистой системы на основе персонифицированной фармакотерапии, внедрения малоинвазивных медицинских изделий, биоматериалов и тканеинженерных имплантатов».
Для цитирования:	Клышников К.Ю., Овчаренко Е.А., Глушкова Т.В., Онищенко П.С., Резвова М.А., Костюнин А.Е., Акентьева Т.Н., Согоян Н.К., Барбара Л.С. Численная модель образования аневризмы сосудистого протеза. <i>Сибирский журнал клинической и экспериментальной медицины</i> . 2024;39(1):171–177. https://doi.org/10.29001/2073-8552-2024-39-1-171-177 .

✉ Акентьева Татьяна Николаевна, e-mail: akentn@kemcardio.ru.

Numerical model of aneurysm formation in vascular grafts

Kirill Yu. Klyshnikov, Evgeny A. Ovcharenko, Tatyana V. Glushkova, Pavel S. Onishchenko, Maria A. Rezvova, Alexander E. Kostyunin, Tatyana N. Akentieva, Nerses K. Sogoyan, Leonid S. Barbarash

Research Institute for Complex Problems of Cardiovascular Diseases,
Academician Barbarash boulevard, 6, Kemerovo, 650002, Russian Federation

Abstract

Background. Using numerical modeling to study biomechanics of implantable devices for cardiovascular healthcare can help specialists understand underlying mechanisms of clinical complications caused by these devices.

Aim: To describe the results of numerical modeling of aneurysm formation in vascular grafts based on the simulation of degradation of their mechanical properties.

Material and Methods. The simulation was carried out using a three-dimensional computer model obtained by high-resolution computed tomography of the vascular graft "KemAngioProtez" (CJSC "NeoKor", Russia). Using the 3D model obtained with a specialized script in the Abaqus/CAE environment (Dassault systems, USA), we have simulated the decrease in the elastic modulus (from 100 to 10%) with post-threshold stresses in the material and the accumulation of plastic strain.

Results. Undergoing 150 loading cycles, the vascular wall in the model swelled up to 0.7 mm in the radial direction, and its mechanical properties degraded significantly (by 90% compared to baseline) due to prolonged pressure exposure. The value of maximum plastic deformation was 0.55%.

Conclusion. Numerical modeling of graft mechanical properties degradation can assist in qualitative and quantitative assessment of the areas of aneurysm formation. The method makes it possible to visualize the swelling areas and can be used as a valuable tool to complement the existing approaches to studying vascular grafts, and biografts in particular.

Keywords: vascular grafts, numerical modeling, finite element method, aneurysmal swelling.

Conflict of interest: the authors do not declare a conflict of interest.

Funding: this work was carried out within the framework of the fundamental topic No. 0419-2022-0001 "Molecular, cellular and biomechanical mechanisms of the pathogenesis of cardiovascular diseases in the development of new methods of treatment of cardiovascular diseases based on personalized pharmacotherapy, the implementation of minimally invasive medical devices, biomaterials and tissue-engineered grafts".

For citation: Klyshnikov K.Yu., Ovcharenko E.A., Glushkova T.V., Onishchenko P.S., Rezvova M.A., Kostyunin A.E., Akentieva T.N., Sogoyan N.K., Barbarash L.S. Numerical model of aneurysm formation in vascular grafts. *The Siberian Journal of Clinical and Experimental Medicine*. 2024;39(1):171–177. <https://doi.org/10.29001/2073-8552-2024-39-1-171-177>.

Введение

Сосудистые протезы биологического происхождения являются перспективными конструктами для решения проблемы нехватки донорского материала при сосудистых вмешательствах [1, 2]. Такой подход предполагает концепцию минимального иммуновспалительного ответа на имплант за счет химического маскирования антигенов с сохранением экстрацеллюлярного матрикса из коллагена, эластина и гликозаминогликанов [1]. Предполагается, что такие сосудистые протезы превосходят синтетические сосуды по параметрам гемосовместимости и более физиологичному механическому соответствию между имплантом и областью имплантации [3]. Большинство таких коммерческих протезов на основе ксеногенного материала Artegraft®, ProCol®, и на основе технологии SynerGraft® используют узко специализированно [1]: для гемодиализного доступа или для шунтирующих вмеша-

тельств на периферических сосудах. Такая ограниченная область применения данных изделий обусловлена специфическими недостатками, которые не позволяют им полноценно конкурировать с более технологичными полимерными сосудами на основе ePTFE или Dacron, применяемыми значительно более часто.

Одним из основных клинически наблюдаемых осложнений подобных сосудов является образование аневризм [1], причина которых заключается в деградации механических свойств сосудистой стенки, возникающей в результате агрессивной обработки – децеллюляризации или постепенной деструкции клетками иммунной системы [4]. Сосудистый протез подвергается воздействию системного кровяного давления и воспалительному ответу сразу после имплантации, и аневризмообразование именно в раннем периоде является ключевой причиной неудачи таких протезов в клинике [5].

Углубленное исследование биомеханических причин данного явления и потенциальных путей для снижения риска аневризмообразования может быть основано на моделировании такого процесса. Одной из методик исследования биомеханики тканей сосудов и сосудистых протезов является численное моделирование, активно представленное в современной литературе. Однако основной акцент в данных работах сделан на уже сформированном аневризматическом изменении сосуда и его влиянии на гемодинамику [6], риск разрыва аневризмы [7], тромбоз, выбор стратегии хирургического лечения [8]. Ряд исследователей демонстрируют технические особенности создания трехмерных моделей аневризм на ос-

нове клинических данных [9, 10], настройки для расчетов в различных программных комплексах [11, 12]. Непосредственно моделирование процесса роста аневризмы также представлено в литературе, однако оно носит упрощенный характер за счет линейной геометрии сосуда [13] или недетальной геометрии самого патологического участка (шар) [14] (рис. 1).

В связи с этим настоящее исследование посвящено детальному *in silico* моделированию процесса образования аневризматического расширения на примере сложной трехмерной геометрии с имитацией деградации свойств сосудистой стенки в процессе многоцикловой нагрузки.

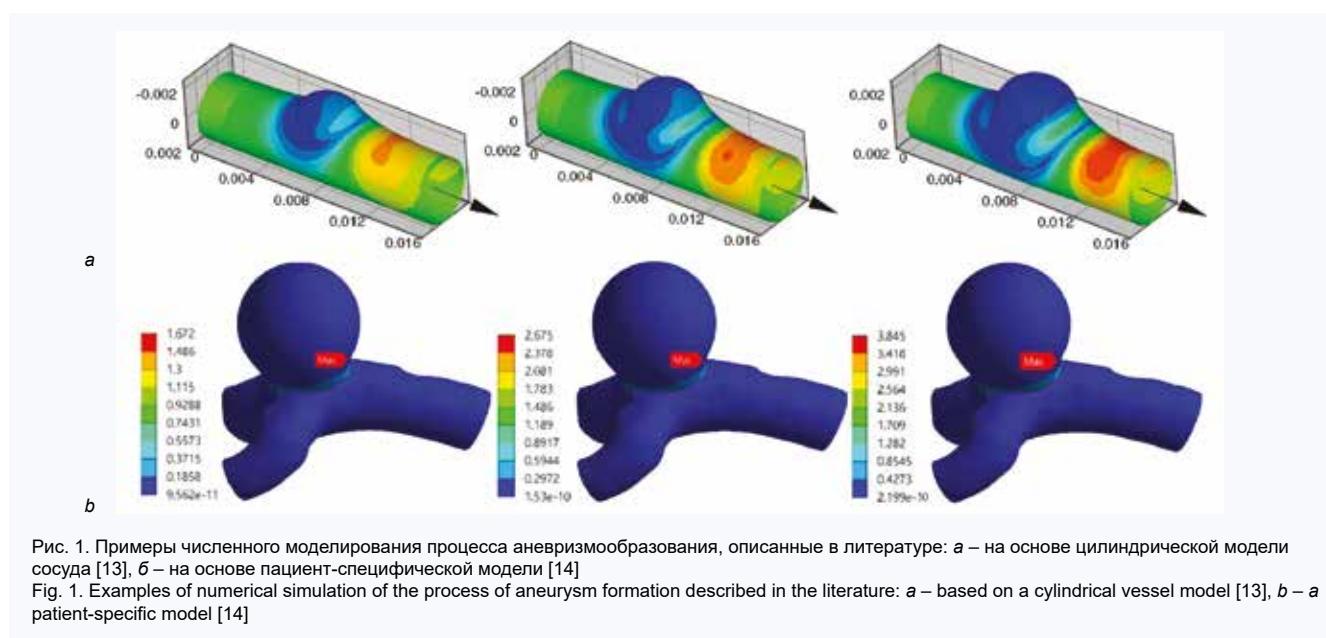


Рис. 1. Примеры численного моделирования процесса аневризмообразования, описанные в литературе: *a* – на основе цилиндрической модели сосуда [13], *b* – на основе пациент-специфической модели [14]

Fig. 1. Examples of numerical simulation of the process of aneurysm formation described in the literature: *a* – based on a cylindrical vessel model [13], *b* – a patient-specific model [14]

Материал и методы

В качестве объекта исследования, для которого продемонстрировано моделирование аневризмообразования, выбрали сосудистый протез – «КемАнгиоПротез» (ЗАО «НеоКор», Кемерово, Россия), выполненный из внутренней грудной артерии крупного рогатого скота. Диаметр просвета сосуда составил 5 мм. Стабилизирован материал диглицидиловым эфиром этиленгликоля (ЗАО «НеоКор», Кемерово, Россия). Основная область применения данного изделия – постоянное замещение сегментов сосудистого русла человека, прежде всего периферических артерий. В настоящем исследовании выбран участок сосудистого протеза, который имеет значительную вариативность толщины стенки и является вследствие этого выбракованным. Данный участок выбран для наиболее наглядной демонстрации примененной методики.

Для проведения численного эксперимента получали точную трехмерную модель исследуемого сосуда методом компьютерной микротомографии на экспериментальной установке «Орел-МТ», (Россия). Характеристики: напряжение – 80 кВ, ток – 48 мкА, время экспозиции кадра – 0,667 с, число кадров в проекции – 3 шт., число проекций – 1200 шт., угловой шаг – 0,3 град., размер вокселя – 25,4 мкм. Представленные томографические сре-

зы импортировали в среду Mimics (Materialize, Бельгия), реконструируя объемную трехмерную фасетную модель (рис. 2а). Таким образом, была получена stl-сетка из гексаэдрических элементов, пригодных для исследования методом конечных элементов (рис. 2б), итоговое количество 538 тыс. шт.

Для получения механических свойств сосудистой стенки, которые должны быть применены при численном моделировании образования аневризмы, проводили *in vitro* испытание в условиях модифицированного теста одноосного растяжения. Этап предполагал исследование образцов длиной 60 мм ($n = 5$) сосудистых протезов на универсальной испытательной машине Z50 (Zwick/Roell, Германия). Все образцы растягивали продольно со скоростью 20 мм/мин до разрыва, регистрируя пары «сила растяжения – деформация».

Моделирование процесса аневризмообразования осуществляли в среде Abaqus/CAE (Dassault Systemes, США), имитируя многократное циклическое воздействие давления (150 условных циклов), характерного для периферических артерий человека (рис. 2г) [15], на внутреннюю поверхность трехмерных микротомографических моделей (рис. 2в). В расчетах использовали линейный материал, представленный модулем упругости и кривой пластической деформации, соответствующий результатам натурных исследований механических свойств.

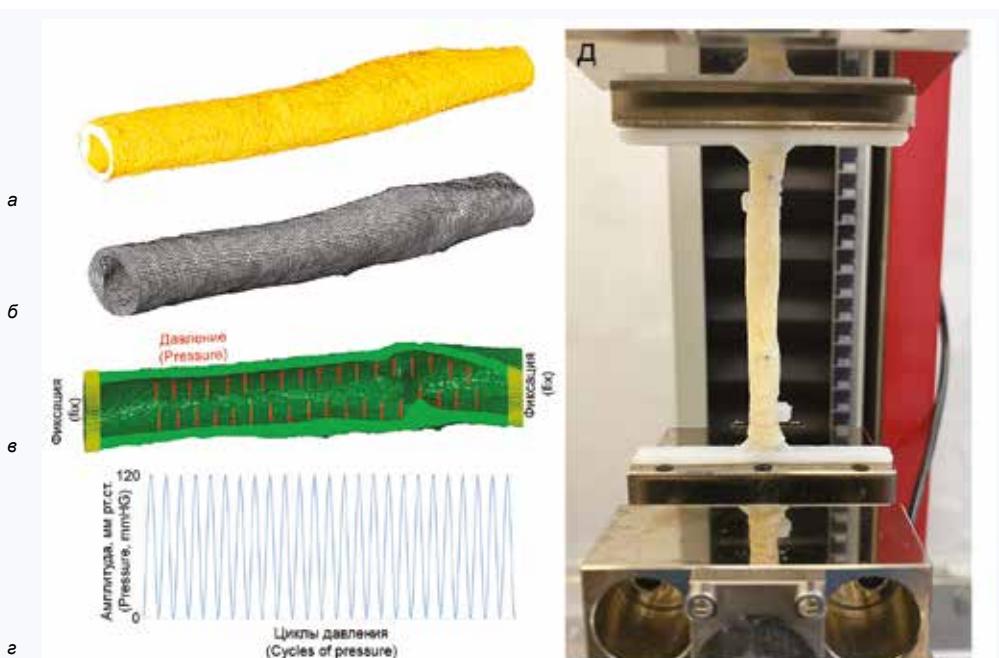


Рис. 2. Визуализация компьютерной микротомографии сканированных сосудистых протезов и реконструированная на их основе сетка конечных элементов: а – протез в полном спектре рентгенологической плотности, б – визуализации сетки конечных элементов в среде Abaqus/CAE, в – визуализация приложения давления и участков ограничения от передвижения (граничные условия), г – пример приложения знакопеременной амплитуды давления на внутреннюю поверхность протеза, д – визуализация продольного растяжения сосудистого протеза в универсальной испытательной машине (представлен момент, близкий к разрыву образца)

Fig. 2. Visualization of computed microtomography of scanned vascular prostheses and the finite element mesh reconstructed on their basis: а – prosthesis in the full range of radiological density, б – visualization of the finite element mesh in the Abaqus/CAE environment, в – visualization of the application of pressure and areas of restriction from movement (boundary conditions), г – an example of the application of a sign-variable amplitude of pressure on the inner surface of the prosthesis, д – visualization of longitudinal stretching of a vascular prosthesis in a universal testing machine (the moment close to sample rupture is presented)

Модуль упругости для биологической части составил 1 МПа, предел пластичности равен 0,6 мм/мм по деформации.

Для задачи воспроизведения процесса аневризмообразования в линейную модель материала биологической части была включена функция деградации модуля упругости в зависимости от уровня возникающей деформации в стенке сосуда при воздействии давлений. Пороговым значением для включения такой деградации стал условный предел пластичности (0,6 мм/мм), при котором кривая «сила растяжения – деформация» материала теряет свою линейность. Данную функцию реализовывали за счет включения такого поведения в сабротину USDFLD Abaqus/CAE. Настройки моделирования деградации были подобраны таким образом, чтобы постепенно реализоваться при приложении не более 150 циклов нагрузки циклическим давлением от 0 до 120 мм рт. ст. (рис. 2г). В ходе моделирования оценивали диаметр, радиальное перемещение (U1), амплитуду пластической деформации (PE), а также степень деградации модуля упругости сосудистой стенки, в разгруженном состоянии наиболее измененной области протеза.

При описании количественных результатов исследования использовали медиану (M), 25-й и 75-й процентили, максимум и минимум.

Результаты

Исследование механических свойств сосудистого протеза показало высокую вариативность в повторах, что видно и по кривым «сила растяжения – деформация» (рис. 3). Продемонстрирована «классическая» нелинейная J-образная кривая механических характеристик

биоматериала [16], которая обусловлена гетерогенной структурой сосудистой стенки, представленной извитыми молекулами коллагена и эластина.

Для определения модуля упругости биологического сосудистого протеза, который должен быть применен как исходный при моделировании, был выделен начальный участок кривой – в диапазоне малых, околофизиологических нагрузок, до 1% деформации, рассчитан модуль упругости для использования в рамках линейной модели с деградацией свойств. Начальным модулем упругости принимали 1 МПа.

Численное моделирование процесса аневризмообразования ожидаемо продемонстрировало, что с ростом номера цикла нагрузки происходит постепенное накопление пластической деформации и плавное снижение модуля упругости, т. е. реализуется заложенная модель деградации (с помощью сабротини USDFLD). При этом такие изменения в модели происходили неравномерно – в зависимости от толщины стенки сосудистого протеза. Наибольшие изменения свойств наблюдали для участка малой толщины – к 150 циклу нагрузки остаточный модуль упругости для такой области составил 10% от исходного (т. е. 0,1 МПа при начальном 1 МПа). При этом наблюдали значительное выпячивание сосудистой стенки в данном месте по типу аневризматического (рис. 4) – в радиальном направлении до 0,7 мм. Такая амплитуда не характерна для других областей: после снятии нагрузки остаточное радиальное перемещение составило до 0,43 мм. Пластическая деформация (показатель max. principal PE) составила максимально 0,55%. Эпюры деформации наглядно демонстрируют данные особенности (рис. 5).

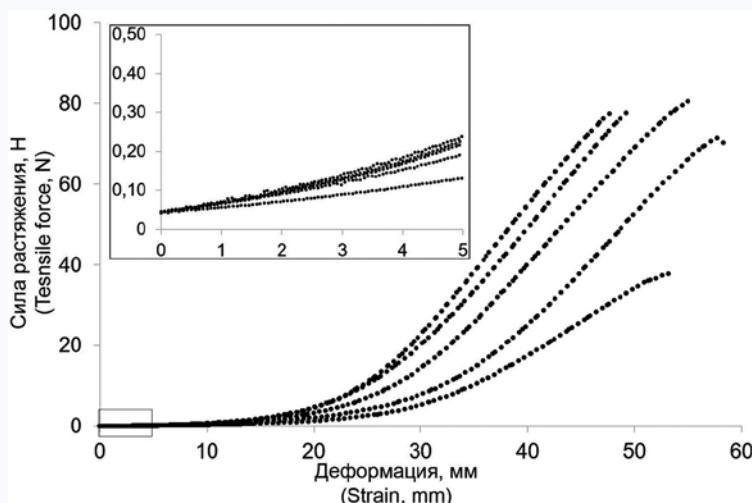


Рис. 3. Графики «сила растяжения – деформация» исследования механических свойств сосудистого протеза в условиях одноосного растяжения. Дополнительно визуализирован начальный участок кривой, ставший основой для выбора модуля упругости при моделировании

Fig. 3. Graphs of “stretching force – deformation” of the study of mechanical properties of vascular prosthesis under uniaxial tension. In addition, the initial section of the curve is visualized, which became the basis for choosing the elastic modulus in modeling



Рис. 4. Эпюры численного моделирования, визуализирующие степень деградации модуля упругости материала сосуда, в результате воздействия циклической нагрузки (условных 150 циклов приложения давления): начальное и итоговое состояние после моделирования
Fig. 4. Diagrams of numerical simulation visualizing the degree of degradation of the elastic modulus of the vessel as a result of cyclic loading (conditional 150 cycles of pressure application): initial and final state after simulation

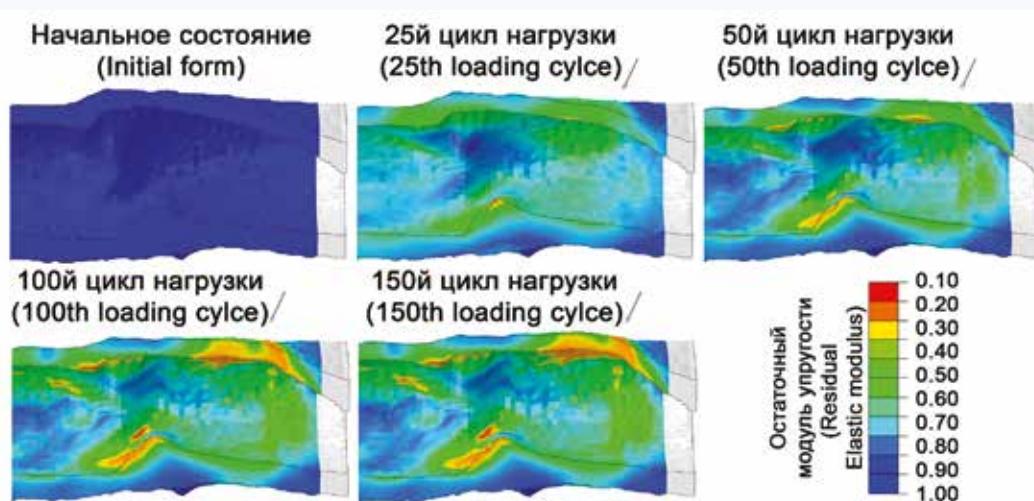


Рис. 5. Реализация механизма аневризмообразования в численном эксперименте: пример эволюции выпячивания стенки одного из концов сосудистого протеза при росте числа циклов нагрузки, изображения представлены в продольном срезе. Стрелками акцентировано внимание оставшихся выпяченных участках сосудистой стенки после снятия давления

Fig. 5. Implementation of the mechanism of aneurysm formation in a numerical experiment: an example of the evolution of the wall protrusion of one of the ends of the vessel with an increase in the number of load cycles, the images are presented in a longitudinal section. The arrows focus on the remaining protruding areas of the vascular wall after pressure relief

Обсуждение

Исследование механических свойств сосудистых протезов подтверждает высокую вариативность кривых «сила растяжения – деформация», обусловленную природой протеза, – биологические материалы обладают ожидаемо большей неоднородностью геометрических и структурных характеристик [17], которые в итоге проявляются в различиях механического отклика. Однако область малых деформаций, анализ которой и стал основой для выбора модели материала при расчетах, продемонстрировала условную однородность, благодаря чему удалось определить начальное значение модуля упругости, равное 1 МПа. Данные результаты сходятся с собственными исследованиями, проведенными ранее [18], описывающими механические свойства сосудистых протезов биологического происхождения.

Численный анализ особенностей образования аневризматических изменений в стенке сосудистого протеза позволил оценить концепцию представленного метода моделирования. Наглядно показано, что при описанной постановке некоторые участки протеза подверглись значительным изменениям свойств материала (модуля упругости) и его геометрии в виде аневризмоподобного выбухания. Такое моделирование реализует две основные особенности биомеханики сосудистого протеза: как только напряжение превышало пороговое значение предела пластичности (0,6 мм/мм), возникала пластическая необратимая деформация, и одновременно снижался модуль упругости.

Для областей, в которых пороговое значение напряжения не было превышено, таких эффектов не возникало – вся деформация была обратима, модуль упругости не падал. Вследствие такого описания модуль упругости в модели принимал значение от 100 до 10% относительно исходного, индивидуально для области сосудистого протеза (точнее, для каждого конечного элемента). При этом для «дефектных» областей каждый последующий

цикл давления вызывал еще большую деградацию модуля упругости и еще большее накопление пластической деформации, что приводило к постепенному выпячиванию сосудистой стенки. Безусловно, выбранная в настоящей численной постановке модель деградации биопротеза упрощена по сравнению с некоторыми литературными моделями [19, 20]. Однако она наглядно и эффективно позволяет исследовать изменения в стенке сосуда при приложении знакопеременной нагрузки малоамплитудным физиологическим, но длительным давлением.

Ограничения исследования

Важно отметить, что любые новые численные методы должны иметь верификацию в серии *in vitro* или для медицинских изделий – в экспериментах *in vivo*. Однако, учитывая длительность и малую предсказуемость процесса аневризмообразования, настоящая методика не содержит такой верификации, и результаты, получаемые с ее помощью, должны быть интерпретированы с осторожностью. Тем не менее мы предполагаем, что представленный подход к численному моделированию деградации механических свойств сосудистого протеза станет основой для первичной, предварительной оценки безопасности подобных изделий с обязательной последующей натурной валидацией в рамках конкретной задачи отдельных коллективов исследователей.

Заключение

Проведенное исследование демонстрирует метод моделирования аневризматических выпячиваний сосудистой стенки, в основе которого лежит деградация модуля упругости и накопление пластической деформации в некоторых областях протеза. При этом такой метод способен относительно быстро вызывать возникновение патологических участков, благодаря чему возможно получать результат в разумное время.

Литература / References

1. Lin C.-H., Hsia K., Ma H., Lee H., Lu J.-H. In vivo performance of decellularized vascular grafts: a review article. *Int. J. Mol. Sci.* 2018;19(7):2101. DOI: 10.3390/ijms19072101.
2. Wertheimer S., Sharabi M., Shalah O., Lesman A., Haj-Ali R. Bio-composites reinforced with unique coral collagen fibers: Towards biomimetic-based small diameter vascular grafts. *J. Mech. Behav. Biomed. Mater.* 2021;119:104526. DOI: 10.1016/j.jmbbm.2021.104526.
3. Wilarsusmee C., Siribumrungwong B., Horsirimanont S., Poprom N., Jirasiritham J., Thakkinstian A. Clinical results of biologic prosthesis: A systematic review and meta-analysis of comparative studies. *Ann. Med. Surg.* 2017;15:26–33. DOI: 10.1016/j.amsu.2017.01.018.
4. Keane T.J., Londono R., Turner N.J., Badylak S.F. Consequences of ineffective decellularization of biologic scaffolds on the host response. *Biomaterials.* 2012;33(6):1771–1781. DOI: 10.1016/j.biomaterials.2011.10.054.
5. Pashneh-Tala S., MacNeil S., Claeysens F. The tissue-engineered vascular graft – past, present, and future. *Tissue Eng. Part B. Rev.* 2016;22(1):68–100. DOI: 10.1089/ten.teb.2015.0100.
6. Reza M.M.S., Arzani A. A critical comparison of different residence time measures in aneurysms. *J. Biomech.* 2019;88:122–129. DOI: 10.1016/j.jbiomech.2019.03.028.
7. Meng H., Tutino V.M., Xiang J., Siddiqui A. High WSS or Low WSS? Complex interactions of hemodynamics with intracranial aneurysm initiation, growth, and rupture: toward a unifying hypothesis. *Am. J. Neuroradiol.* 2014;35(7):1254–1262. DOI: 10.3174/ajnr.A3558.
8. Li D., Ma J., Wei C., Zhao J., Yuan D., Zheng T. Hemodynamic analysis to assist treatment strategies in complex visceral arterial pathologies: Case reports and discussion from pancreaticoduodenal artery aneurysm with superior mesenteric artery occlusion. *Ann. Vasc. Surg.* 2019;59:308.e1–308.e8. DOI: 10.1016/j.avsg.2019.02.049.
9. Numata S., Itatani K., Kanda K., Doi K., Yamazaki S., Morimoto K. et al. Blood flow analysis of the aortic arch using computational fluid dynamics. *Eur. J. Cardio-Thoracic Surg.* 2016;49(6):1578–1585. DOI: 10.1093/ejcts/ezv459.
10. Roache P.J. Quantification of uncertainty in computational fluid dynamics. *Annu. Rev. Fluid. Mech.* 1997;29(1):123–160. DOI: 10.1146/annurev.fluid.29.1.123.
11. Saqr K.M., Rashad S., Tupin S., Niizuma K., Hassan T., Tominaga T. et al. What does computational fluid dynamics tell us about intracranial aneurysms? A meta-analysis and critical review. *J. Cereb. Blood Flow Metab.* 2020;40(5):1021–1039. DOI: 10.1177/0271678X19854640.
12. Sailer A.M.H., Wagemans B.A.J.M., Nelemans P.J., de Graaf R., van Zwam W.H. Diagnosing intracranial aneurysms with MR angiography. *Stroke.* 2014;45(1):119–126. DOI: 10.1161/STROKEAHA.113.003133.
13. Watton P.N., Selimovic A., Raberger N.B., Huang P., Holzapfel G.A., Ventikos Y. Modelling evolution and the evolving mechanical environment of saccular cerebral aneurysms. *Biomech. Model. Mechanobiol.* 2011;10(1):109–132. DOI: 10.1007/s10237-010-0221-y.
14. Yadav P.N., Singh G., Gupta S., Chanda A. Biomechanical modeling of cerebral aneurysm progression to estimate rupture risk. *Biomechanics.* 2023;3(1):13–28. DOI: 10.3390/biomechanics3010002.
15. Cardamone L., Valentin A., Eberth J.F., Humphrey J.D. Modelling carotid artery adaptations to dynamic alterations in pressure and flow over the cardiac cycle. *Math. Med. Biol.* 2010;27(4):343–371. DOI: 10.1093/imammb/dqq001.
16. Takano Y., Koibuchi H. J-shaped stress-strain diagram of collagen fibers: Frame tension of triangulated surfaces with fixed boundaries. *Phys. Rev. E.* 2017;95(4):042411. DOI: 10.1103/PhysRevE.95.042411.

17. Dolgov V.Y., Klyshnikov K.Y., Ovcharenko E.A., Glushkova T.V., Batrannin A.V., Agienko A.S. et al. Finite element analysis-based approach for prediction of aneurysm-prone arterial segments. *J. Med. Biol. Eng.* 2019;39(1):102–108. DOI: 10.1007/s40846-018-0422-x.
18. Клышников К.Ю., Реззова М.А., Овчаренко Е.А., Глушкова Т.В., Батранин А.В., Нуштаев Д.В. и др. Экспериментальное исследование армирующей конструкции протеза кровеносного сосуда на основе внутренней грудной артерии крупного рогатого скота. *Биофизика*. 2021;66(4):811–822.
19. Klyshnikov K.Ju., Rezvova M.A., Ovcharenko E.A., Glushkova T.V., Batrannin A.V., Nushtaev D.V. et al. Jeksperimental'noe issledovanie armirujushchej konstrukcii proteza krovenosnogo sosuda na osnove vnutrennej grudnoj arterii krupnogo rogatogo skota. *Biofizika*. 2021;66(4):811–822. (In Russ.). DOI: 10.31857/S0006302921040219.
20. Volokh K. Modeling aneurysm growth and failure. *Procedia IUTAM*. 2015;12:204–210. DOI: 10.1016/j.piutam.2014.12.022.
21. Selimovic A., Ventikos Y., Watton P.N. Modelling the evolution of cerebral aneurysms: Biomechanics, mechanobiology and multiscale modelling. *Procedia IUTAM*. 2014;10:396–409. DOI: 10.1016/j.piutam.2014.01.034.

Информация о вкладе авторов

Клышников К.Ю. – воплощение представленного метода моделирования, написание текста.
Овчаренко Е.А. – разработка дизайна исследования, написание текста.
Глушкова Т.В. – исследование механических свойств протезов.
Онищенко П.С. – исследование механических свойств протезов, описание результатов.
Реззова М.А. – анализ результатов работы, количественная оценка моделирования.
Костюнин А.Е. – определение дизайна исследования, взаимодействие со структурными подразделениями.
Акентьева Т.Н. – литературный обзор, анализ современного состояния проблемы аневризмообразования (фундаментальная часть).
Согоян Н.К. – литературный обзор, анализ современного состояния проблемы аневризмообразования (клиническая часть).
Барбаш Л.С. – курирование тематики исследования медицинских изделий для сердечно-сосудистой хирургии.

Сведения об авторах

Клышников Кирилл Юрьевич, канд. мед. наук, научный сотрудник, НИИ комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний, Кемерово, <https://orcid.org/0000-0003-3211-1250>.

E-mail: klyshku@kemcardio.ru.

Овчаренко Евгений Андреевич, канд. техн. наук, заведующий лабораторией, НИИ комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний, Кемерово, <https://orcid.org/0000-0001-7477-3979>.

E-mail: ovchea@kemcardio.ru.

Глушкова Татьяна Владимировна, канд. биол. наук, старший научный сотрудник, НИИ комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний, Кемерово, <https://orcid.org/0000-0003-4890-0393>.

E-mail: glushtv@kemcardio.ru.

Онищенко Павел Сергеевич, младший научный сотрудник, НИИ комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний, Кемерово, <https://orcid.org/0000-0003-2404-2873>.

E-mail: onisps@kemcardio.ru.

Реззова Мария Александровна, младший научный сотрудник, НИИ комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний, Кемерово, <https://orcid.org/0000-0002-4405-8904>.

E-mail: rezma@kemcardio.ru.

Костюнин Александр Евгеньевич, канд. биол. наук, научный сотрудник, НИИ комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний, Кемерово, <https://orcid.org/0000-0001-6099-0315>.

E-mail: kostae@kemcardio.ru.

Акентьева Татьяна Николаевна, младший научный сотрудник, НИИ комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний, Кемерово, <https://orcid.org/0000-0002-0033-9376>.

E-mail: akentn@kemcardio.ru.

Согоян Нерес Корюнович, сердечно-сосудистый хирург, НИИ комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний, Кемерово, <https://orcid.org/0000-0002-7116-8754>.

E-mail: nerssogoyan@gmail.com.

Барбаш Леонид Семенович, д-р мед. наук, профессор, академик РАН, главный научный сотрудник, НИИ комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний, Кемерово, <https://orcid.org/0000-0001-6981-9661>.

E-mail: director@kemcardio.ru.

Акентьева Татьяна Николаевна, e-mail: akentn@kemcardio.ru.

Поступила 03.08.2023

- tranin A.V., Nushtaev D.V. et al. Jeksperimental'noe issledovanie armirujushchej konstrukcii proteza krovenosnogo sosuda na osnove vnutrennej grudnoj arterii krupnogo rogatogo skota. *Biofizika*. 2021;66(4):811–822. (In Russ.). DOI: 10.31857/S0006302921040219.
19. Volokh K. Modeling aneurysm growth and failure. *Procedia IUTAM*. 2015;12:204–210. DOI: 10.1016/j.piutam.2014.12.022.
20. Selimovic A., Ventikos Y., Watton P.N. Modelling the evolution of cerebral aneurysms: Biomechanics, mechanobiology and multiscale modelling. *Procedia IUTAM*. 2014;10:396–409. DOI: 10.1016/j.piutam.2014.01.034.

Information on author contributions

Klyshnikov K.Yu. – implementation of the presented modeling method, writing the text.
Ovcharenko E.A. – research design development, text writing.
Glushkova T.V. – study of the mechanical properties of prostheses.
Onishchenko P.S. – study of the mechanical properties of prostheses, results description.
Rezova M.A. – result analysis, quantitative evaluation of the simulation.
Kostyutin A.E. – research design determination, interaction with structural divisions.
Akentieva T.N. – literature review, analysis of the current state of the problem of aneurysm formation (fundamental part).
Sogoyan N.K. – literature review, analysis of the current state of the problem of aneurysm formation (clinical part).
Barbarash L.S. – supervising research topics for medical devices for cardiovascular surgery.

Information about the authors

Kirill Yu. Klyshnikov, Cand. Sci. (Med.), Research Scientist, Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases, Kemerovo, <https://orcid.org/0000-0003-3211-1250>.

E-mail: klyshku@kemcardio.ru.

Evgeny A. Ovcharenko, Cand. Sci. (Tech.), Head of the Laboratory, Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases, Kemerovo, <https://orcid.org/0000-0001-7477-3979>.

E-mail: ovchea@kemcardio.ru.

Tatyana V. Glushkova, Cand. Sci. (Biol.), Senior Research Scientist, Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases, Kemerovo, <https://orcid.org/0000-0003-4890-0393>.

E-mail: glushtv@kemcardio.ru.

Pavel S. Onishchenko, Junior Research Scientist, Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases, Kemerovo, <https://orcid.org/0000-0003-2404-2873>.

E-mail: onisps@kemcardio.ru.

Maria A. Rezova, Junior Research Scientist, Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases, Kemerovo, <https://orcid.org/0000-0002-4405-8904>.

E-mail: rezma@kemcardio.ru.

Alexander E. Kostyutin, Cand. Sci. (Biol.), Research Scientist, Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases, Kemerovo, <https://orcid.org/0000-0001-6099-0315>.

E-mail: kostae@kemcardio.ru.

Tatyana N. Akentieva, Junior Research Scientist, Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases, Kemerovo, <https://orcid.org/0000-0002-0033-9376>.

E-mail: akentn@kemcardio.ru.

Nersees K. Sogoyan, Cardiovascular Surgeon, Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases, Kemerovo, <https://orcid.org/0000-0002-7116-8754>.

E-mail: nerssogoyan@gmail.com.

Leonid S. Barbarash, Dr. Sci. (Med.), Professor, Academician of the RAS, Chief Research Scientist, Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases, Kemerovo, <https://orcid.org/0000-0001-6981-9661>.

E-mail: director@kemcardio.ru.

Tatyana N. Akentieva, e-mail: akentn@kemcardio.ru.

Received August 3, 2023

Влияние физической нагрузки различной степени интенсивности на гипертрофию кардиомиоцитов и на полиплоидию миокарда крыс

И.И. Малышев¹, О.В. Альпидовская², Л.П. Романова²

¹Марийский государственный университет,
424000, Российская Федерация, Йошкар-Ола, пл. Ленина, 1

²Чувашский государственный университет имени И.Н. Ульянова (ЧГУ им. И.Н. Ульянова),
428015, Российская Федерация, Чебоксары, Московский пр., 15

Аннотация

Регулярные физические нагрузки улучшают когнитивные функции, снижают риск преждевременной смерти от сердечно-сосудистых заболеваний, инсульта, диабета и улучшают качество жизни.

Цель исследования: исследование морфологических показателей кардиомиоцитов левого желудочка (ЛЖ) сердца и пролиферативной активности кардиомиоцитов крыс при физической нагрузке разной интенсивности.

Материал и методы. В качестве опытных животных взяты беспородные самцы крыс ($n = 30$), которых разделили на три серии. Первой серии крыс давали легкую физическую нагрузку – животные плавали в ванне 15 мин. Животные второй серии находились в ванне в течение 30 мин (средняя тяжесть), третья серия – животные плавали в ванной до тех пор, пока они не начинали терять силы и тонуть (55–59 мин после нахождения животных в воде). Животных выводили из эксперимента после 10 сеансов водной нагрузки. Часть крыс (по 5 животных на серию) забивали через 30 сут после окончания эксперимента. После извлечения сердце окрашивали гематоксилином и эозином, определяли количество ДНК в ядрах кардиомиоцитов, подсчитывали двуядерные и Ki-67-позитивные клетки, измеряли диаметр кардиомиоцитов. Статистический анализ проводили в программе STATISTICA 10.0.

Результаты. При гистологическом исследовании изменения выявлялись только в миокарде ЛЖ крыс третьей серии: резко выраженные дистрофические изменения кардиомиоцитов. Встречались клетки с некробиозом, очаговые некрозы групп кардиомиоцитов. Наибольший уровень полиплоидии кардиомиоцитов имел место во второй и третьей сериях (соотношение диплоидных и тетраплоидных кардиомиоцитов в контроле соответствовало $91,6 \pm 7,4\%$; $8,2 \pm 6,3\%$). В этих сериях отмечалось и изменение количества двуядерных клеток (в контроле – $12,7 \pm 1,9\%$). Во всех сериях Ki-67 – положительные ядра не выявлены.

Заключение. Тяжелая физическая нагрузка приводит к структурным нарушениям миокарда, стойкой гипертрофии кардиомиоцитов и сопровождается снижением пролиферативной активности кардиомиоцитов.

Ключевые слова: физическая нагрузка, гипертрофия, полиплоидия, двуядерные кардиомиоциты.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование: работа выполнена без воздействования грантов и финансовой поддержки от общественных, некоммерческих и коммерческих организаций.

Соответствие принципам этики: исследование выполнено в соответствии со стандартами надлежащей клинической практики и принципами Хельсинкской декларации и одобрено этическим комитетом Марийского государственного университета (протокол № 1 от 28.04.2023 г.).

Для цитирования: Малышев И.И., Альпидовская О.В., Романова Л.П. Влияние физической нагрузки различной степени интенсивности на гипертрофию кардиомиоцитов и на полиплоидию миокарда крыс. *Сибирский журнал клинической и экспериментальной медицины*. 2024;39(1):178–183. <https://doi.org/10.29001/2073-8552-2024-39-1-178-183>.

The effect of physical activity of varying intensity on cardiomyocyte hypertrophy and myocardial polyploidy in rats

Igor I. Malyshev¹, Olga V. Alpidovskaya², Lyubov P. Romanova²

¹Mari State University,

1, Lenina pl., Yoshkar-Ola, 424000, Russian Federation

²Chuvash State University named after I.N. Ulyanova, 15, Moskovsky pr., Cheboksary, 428015, Russian Federation

Abstract

Regular exercise improves cognitive function, reduces the risk of premature death from cardiovascular disease, stroke, diabetes and improves quality of life.

Aim: To study the morphological parameters of cardiomyocytes of the left ventricle of the heart and the proliferative activity of rat cardiomyocytes during physical activity of different intensity.

Methodology and Research Methods. Outbred male rats ($n = 30$) were taken as experimental animals and divided into three series. The first series of rats were given light physical activity – the animals swam in the bath for 15 minutes. The animals of the second series were in the bath for 30 minutes (moderate severity), the third series were in the bath until they began to lose strength and sink (in 55–59 minutes). Animals were taken out of the experiment after 10 sessions of water loading. Some rats (5 animals per series) were slaughtered 30 days after the end of the experiment. After extraction, the heart was stained with hematoxylin and eosin, the amount of DNA in the nuclei of cardiomyocytes was determined, binuclear and Ki-67 positive cells were counted, and the diameter of cardiomyocytes was measured. Statistical analysis was carried out in the program "Statistica 10.0".

Results. Histological examination revealed changes only in the myocardium of the left ventricle of rats of the third series: pronounced dystrophic changes in cardiomyocytes. There were cells with necrobiosis, focal necrosis of groups of cardiomyocytes. The highest level of cardiomyocyte polyploidy occurred in the second and third series (the ratio of diploid and tetraploid cardiomyocytes in the control corresponded to $91.6 \pm 7.4\%$; $8.2 \pm 6.3\%$). In these series, there was also a change in the number of binuclear cells (in the control – $12.7 \pm 1.9\%$). In all series of Ki-67 positive nuclei were not detected.

Conclusion. Severe physical activity leads to structural disorders of the myocardium, persistent hypertrophy of cardiomyocytes and is accompanied by a decrease in the proliferative activity of cardiomyocytes.

Keywords: physical activity, hypertrophy, polyploidy, binuclear cardiomyocytes.

Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

Funding: the work was carried out without the use of grants or financial support from public, non-profit and commercial organizations.

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 Mari State University (protocol No. 1 dated April 28, 2023).

For citation: Malyshev I.I., Alpidovskaya O.V., Romanova L.P. The effect of physical activity of varying intensity on cardiomyocyte hypertrophy and myocardial polyploidy in rats. *The Siberian Journal of Clinical and Experimental Medicine*. 2024;39(1):178–183. <https://doi.org/10.29001/2073-8552-2024-39-1-178-183>.

Введение

Регулярные физические нагрузки позволяют не только улучшить общее состояние организма, но и являются средством профилактики некоторых заболеваний. Постоянная и адекватная физическая активность улучшает когнитивные функции, снижает риск преждевременной смерти от сердечно-сосудистых заболеваний, инсульта, диабета второго типа и, соответственно, улучшает качество жизни [1]. В среднем взрослый человек должен уделять физическим нагрузкам не менее 150 мин в неделю, 2 дня и более отводить на укрепление мышечной системы [1]. Профессиональные спортсмены зачастую дово-

дят интенсивность тренировок до предела с целью улучшения своих показателей. Несоблюдение баланса между нагрузкой и реабилитацией приводит к дезадаптации, что увеличивает риск возникновения различных болезней [2, 3]. Гипертрофия кардиомиоцитов и возможность различных проявлений ее репродукции является важным вопросом в кардиологической клинике. Наступление декомпенсации при заболеваниях сердца с признаками гипертрофии объясняются тем, что функционирующие в усиленном режиме кардиомиоциты не могут устойчиво обеспечить необходимое превышение уровня биосинтеза по сравнению с нормой.

Цель исследования: изучение морфологических показателей кардиомиоцитов левого желудочка сердца и пролиферативной активности кардиомиоцитов крыс при физической нагрузке разной интенсивности.

Материал и методы

В качестве опытных животных были взяты белые неподвижные полновозрелые беспородные самцы крыс ($n = 30$), имеющие вес 250–265 г. Животные были разделены на три серии. Первой серии крыс давали легкую физическую нагрузку – животных помещали в ванну с температурой воды 32 °С. Животные плавали в ванне 15 мин. Животные второй серии находились в ванне в течение 30 мин. Этую физическую нагрузку на животных мы расценивали как нагрузку средней тяжести. Животные первой и второй серий после извлечения из ванны были активными, подвижными, признаков усталости у них не отмечалось. Для воспроизведения тяжелой физической нагрузки (третья серия) животные плавали в ванной до тех пор, пока они не начинали терять силы и тонуть. Обычно это наступало через 55–59 мин после нахождения животных в воде. После извлечения из ванны животные этой группы были вялыми, некоторое время лежали. Животными всех групп было выполнено 10 сеансов водной нагрузки, после чего их сразу выводили из эксперимента (по 5 животных на серию) с применением золетилового наркоза из расчета 5 мг на 100 г в соответствии с Международными правилами проведения работ с экспериментальными животными. Часть крыс (по 5 животных на серию) забивали через 30 сут после окончания эксперимента. Контролем служили 30 животных аналогичного возраста (по 5 для каждой серии) без физической нагрузки.

Уход за животными осуществляли согласно правилам и нормам обращения с лабораторными животными («Санитарные правила по устройству, оборудованию и содержанию экспериментально-биологических клиник (вивариев)» от 06.04.1973 г.; International Guiding Principles, 2012). Исследование одобрено этическим комитетом Марийского государственного университета (протокол № 1 от 28.04.2023 г.).

После извлечения сердца фиксировали в 10% нейтральном формалине и заключали в парафин; полученные срезы окрашивали гематоксилином и эозином. Количество ДНК в ядрах кардиомиоцитов определяли в микроскопе Биолам-70 с помощью фотометрирования с использованием микрофотонасадки ФМЭЛ-1 и фотометра ФЭУ-79А в проходящем свете с запирающим светофильтром с максимумом светопропускания на длине волны 570 нм с подаваемым напряжением 900 В. Для изучения пролиферативных процессов подсчитывали двуядерные кардиомиоциты на 7 000 ядер ($\times 900$). Для оценки степени гипертрофии измеряли диаметр кардиомиоцитов.

Иммуногистохимическое исследование проводили с использованием маркера Ki-67 (Santa Cruze). Срезы толщиной 3 мкм наносили на высокоадгезивные стекла, обработанные L-polysine, и высушивали при комнатной температуре 24 ч. Окраску проводили ручным и аппаратным способами с использованием иммуногистохимических контейнеров AUTOSTAINER-360 (THERMO, Великобритания) и Leica BOND-MAX (Германия) с привлечением систем визуализации En-vision (DACO, Дания) и NovoLinc polimer (NovoCastra, Великобритания). Контролем служили неиммунизированные сыворотки кроликов и мышей, а

также срезы контрольных тканей сердца крыс. Подсчитывали 200 ядер кардиомиоцитов в 6 полях зрения.

Подсчет клеток осуществляли с применением программы SigmaScan Pro5 (США) и микроскопа Carl Zeiss Axio Scope A1 (Германия), $\times 400$. Статистический анализ проводили в программе STATISTICA 10.0 [4]. Нормальность распределения данных определяли с использованием теста Колмогорова – Смирнова и Лиллифорса. Для анализа различий между выборками использовали *t*-критерий Стьюдента или *U*-критерия Манна – Уитни. Статистически значимыми считали различия при $p < 0,05$.

Результаты

В первых двух сериях миокард животных при макроскопическом исследовании практически не отличался от миокарда контрольных животных. У животных третьей серии была выявлена дряблость сердца, расширение его полостей.

При гистологическом исследовании изменения выявлялись только в миокарде левого желудочка (ЛЖ) крыс третьей серии. Обращали на себя внимание резко выраженные дистрофические (по типу белковой и жировой) изменения кардиомиоцитов. Встречались клетки с некробиозом, с нечеткими границами, с бледно окрашенными ядрами, определялась гомогенная, без четкой исчерченности цитоплазма. В миокарде ЛЖ также имели место немногочисленные очаговые некрозы групп кардиомиоцитов без клеточной реакции. В строме сердца выявлялась резкая отечность, сосуды определялись полнокровными. Описанные признаки в комплексе свидетельствовали о напряженной работе миокарда.

У крыс всех трех серий в гистологических препаратах миокарда ЛЖ имела место гипертрофия кардиомиоцитов: от незначительной (первая серия) до резко выраженной (третья серия). У животных всех групп определялись, наряду с двуядерными кардиомиоцитами, диплоидные и тетраплоидные клетки. Наибольший уровень полипloidии кардиомиоцитов имел место во второй и третьей сериях (соотношение диплоидных и тетраплоидных кардиомиоцитов в контроле соответствовало $91,6 \pm 7,4\%$; $8,2 \pm 6,3\%$). Результаты исследования приведены в таблице 1.

В таблице 2 представлены морфологические показатели кардиомиоцитов в зависимости от интенсивности физической нагрузки через 30 сут после окончания эксперимента. Как следует из таблицы 2, в первой серии через 30 сут морфологические показатели практически не отличаются от наблюдаемых сразу после окончания опыта: диаметр ядер практически не изменился. Количество двуядерных кардиомиоцитов близко к контрольным цифрам. Число тетраплоидных ядер стало несколько выше, чем сразу после окончания эксперимента.

Во второй серии на фоне умеренной гипертрофии ядер кардиомиоцитов имело место увеличение и числа тетраплоидных клеток, и двуядерных кардиомиоцитов.

В третьей серии в условиях повышенной физической нагрузки на сердце на фоне гипертрофии ядер кардиомиоцитов и их ядер происходило повышение числа тетраплоидных клеток, но одновременно значительно (по сравнению с контролем и с первыми сериями опыта) уменьшалось число двуядерных кардиомиоцитов. Во всех сериях Ki-67 – положительные ядра не выявлены.

Таблица 1. Морфологические показатели кардиомиоцитов левого желудочка сердца крыс после физической нагрузки различной интенсивности по сериям сразу после окончания опыта**Table 1.** Morphological parameters of cardiomyocytes of the left ventricle of the heart of rats after physical activity of varying intensity in series immediately after the end of the experiment

Серия Series	Диаметр ядер кардиомиоцитов, мкм Diameter of nuclei of cardiomyocytes, μm	Число двуядерных кардиомиоцитов, % Number of 2-core cardiomyocytes, %	Диплоидные / тетраплоидные ядра кардиомиоцитов, % Diploid/tetraploid nuclei of cardiomyocytes, %	Ki-67 Позитивные ядра, % Ki-67 positive kernels, %
Контроль Control	5,2 \pm 0,8	12,7 \pm 1,9	91,6 \pm 7,4 / 8,2 \pm 6,3	0
Первая First	5,4 \pm 0,9	13,6 \pm 4,6*	88,1 \pm 4,7 / 11,6 \pm 2,8* $p < 0,05$	0
Вторая Second	5,7 \pm 0,8**	28,1 \pm 5,2**	81,7 \pm 5,3 / 18,3 \pm 4,5** $p < 0,05$	0
Третья Third	7,2 \pm 1,7***	7,2 \pm 3,7***	70,9 \pm 8,0 / 28,1 \pm 7,3*** $p < 0,05$	0

Примечание: * $p < 0,000001$. * – сравнение с контрольной серией, ** – сравнение с первой серией, *** – сравнение со второй серией.

Note: * $p < 0,000001$. * – comparison with control series, ** – comparison with series 1, *** – comparison with series 2.

Таблица 2. Морфологические показатели кардиомиоцитов левого желудочка сердца крыс после физической нагрузки различной интенсивности по сериям в опыте через 30 суток после окончания опыта**Table 2.** Morphological parameters of cardiomyocytes of the left ventricle of the heart of rats after physical activity of varying intensity in series in the experiment 30 days after the end of the experiment

Серия Series	Диаметр ядер кардиомиоцитов, мкм Diameter of nuclei of cardiomyocytes, μm	Число двуядерных кардиомиоцитов, % Number of 2-core cardiomyocytes, %	Диплоидные / тетраплоидные ядра кардиомиоцитов, % Diploid / tetraploid nuclei of cardiomyocytes, %	Ki-67 позитивные ядра, % Ki-67 positive kernels, %
Первая First	5,2 \pm 0,8*	14,2 \pm 3,4*	85,3 \pm 5,3 / 14,7 \pm 4,3 $p < 0,05$	0
Вторая Second	5,3 \pm 1,6**	23,3 \pm 3,6**	80,8 \pm 6,2 / 19,1 \pm 5,1** $p < 0,05$	0
Третья Third	6,2 \pm 1,7***	8,1 \pm 5,3***	73,4 \pm 7,3 / 27,2 \pm 6,1*** $p < 0,05$	0

Примечание: * $p < 0,000001$. * – сравнение с первой серией, сразу после физической нагрузки, ** – сравнение со второй серией сразу после физической нагрузки, *** – сравнение с третьей серией сразу после физической нагрузки.

Note: * $p < 0,000001$. * – compared to Series 1, immediately after exercise, ** – compared to Series 2, immediately after exercise, *** – compared to Series 3, immediately after exercise.

Обсуждение

Согласно данным, приведенным в таблице 1, морфологические показатели кардиомиоцитов в первой серии и контроле практически были одинаковыми. Кардиометрическое исследование установило преобладание в сердце на всем протяжении эксперимента диплоидных клеток (до 88,1% \pm 4,7 на 10-е сут эксперимента), тетраплоидных клеток было соответственно 11,7% \pm 2,8; октаплоидные и 16-плоидные ядра отсутствовали. Диаметр ядер и число двуядерных кардиомиоцитов соответствовали контролем цифрам.

Морфологические показатели второй серии свидетельствовали о том, что на фоне умеренной физической нагрузки происходила умеренная гипертрофия миокарда с увеличением диаметра ядер кардиомиоцитов, повышением числа тетраплоидных клеток; при этом фиксировались и ядра большей пloidности (в работе указывается соотношение на 10-е сут после начала эксперимента). Более чем в два раза происходило увеличение в миокарде двуядерных кардиомиоцитов.

В третьей серии на фоне выраженной гипертрофии ядер кардиомиоцитов, имело место увеличение числа тетраплоидных клеток, а также клеток большей пloidности.

Казалось бы, что увеличение генома (числа тетраплоидных кардиомиоцитов) в третьей серии должно было способствовать увеличению двуядерных кардиомиоцитов, однако фактическое уменьшение их числа показы-

вает, что произошла депрессия пролиферативных процессов. Ответ на причину такого несоответствия дает, на наш взгляд, гистологическая картина, которая свидетельствует о напряженности миокарда, что приводило к отрицательному изменению механизмов полиплоидии в миокарде опытных крыс.

Явление полиплоидии широко распространено в живой природе среди животных, растений и грибов и наблюдается даже в условиях нормального развития органа. Полиплоидия достигается или делением ядер без деления цитоплазмы или увеличением генома в ядре. Сравнение диплоидных и полиплоидных гепатоцитов в масштабе генома показывает, что полиплоидия индуцирует гены, направленные против патогенов, повреждений ДНК и окислительного стресса [5]. С биологической точки зрения полиплоидия является своеобразным эквивалентом клеточного размножения. Полиплоидия приводит к увеличению размеров клетки, увеличению размеров их ядер, появлению двуядерных клеток [6, 7].

Полиплоидия – характерная черта сердца млекопитающих [6, 9]. Увеличение функциональной нагрузки на орган сопровождается повышением пloidности [8–12]. Показано, что полиплоидная клетка более активна по сравнению с диплоидной клеткой [2, 6]. Таким образом, полиплоидизация, как и гипертрофия клеток, – реакция органа на повышение функциональной нагрузки на орган.

Происхождение двуядерных кардиомиоцитов до настоящего времени не выяснено. При отсутствии митозов кардиомиоцитов в постнатальном онтогенезе наиболее логичным объяснением образования таких клеток является деление клеток амитозом; косвенным подтверждением этому являются картины «целующихся» ядер в кардиомиоците без цитотомии, когда два ядра располагаются в непосредственной близости друг от друга; в результате этого кардиомиоцит остается тетраплоидным. То есть образование двуядерных клеток тесно связано с полиплоидией органа. В первых двух сериях полиплоидия миокарда крыс происходила двумя путями: накоплением ядерного материала в одноядерных кардиомиоцитах и образованием двуядерных клеток. Чрезмерная физическая нагрузка подавляет экспрессию генов провоспалительного цитокина $il6$, противовоспалительного $il10$, генов факторов роста, регулирующих пролиферацию – hgf (фактора роста), $fgf2$ (фактора роста фибробластов), что необходимо для стимуляции пролиферации. В условиях перенапряжения органа, что имеет место в третьей серии, на фоне гибели кардиомиоцитов полиплоидия осуществляется преимущественно благодаря гипертрофии ядер кардиомиоцитов за счет снижения числа двуядерных клеток.

В работе проведено иммуногистохимическое исследование. Во всех сериях $Ki-67$ -положительные ядра не выявлены, что частично согласуется с литературными данными [7], в которых также констатируется отсутствие маркера пролиферации. Однако, видя картины рядом расположенных ядер кардиомиоцитов, невозможно

представить, каким образом возникают такие конструкции, как только не делением ядер кардиомиоцитов. На самом деле ряд авторов наблюдали $Ki-67$ -положительно окрашенные ядра кардиомиоцитов в сердце при инфарктах миокарда [7].

Заключение

Выполненное исследование указывает на то, что наиболее благоприятное воздействие на морфологические показатели кардиомиоцитов ЛЖ сердца (в том числе и на пролиферативную активность кардиомиоцитов) у крыс оказывает физическая нагрузка средней степени интенсивности. Тяжелая физическая нагрузка приводит к стойкой гипертрофии ядер кардиомиоцитов и сопровождается снижением пролиферативной активности кардиомиоцитов. В работе показано, что даже через 30 сут после окончания опыта в миокарде ЛЖ крыс, подвергшихся тяжелой физической нагрузке, морфологические показатели кардиомиоцитов не восстанавливаются до контрольных цифр. Между тем показатели миокарда первой и второй серий через 30 сут полностью возвращаются к исходным значениям. При этом в миокарде крыс второй серии остается увеличенным по сравнению с контролем число двуядерных кардиомиоцитов.

Таким образом, в эксперименте установлено, что умеренная физическая нагрузка наиболее благоприятно воздействует на миокард крыс. Тяжелая физическая нагрузка оказывает стойкое неблагоприятное воздействие на структуру кардиомиоцитов ЛЖ сердца.

Литература / References

- Смирнова А.Д., Новицкий А.В., Шмойлова А.С., Шварц Ю.Г. Риск внезапной сердечной смерти у занимающихся силовыми нагрузками. *Российский кардиологический журнал*. 2021;26(4S):4394. Smirnova A.D., Novitsky A.V., Shmoylova A.S., Shvarts Yu.G. The risk of sudden cardiac death in those involved in power loads. *Russian Journal of Cardiology*. 2021;26(4S):4394. (In Russ.). DOI: 10.15829/1560-4071-2021-4394.
- Soligard T., Schwellnus M., Alonso J.M., Bahr R., Clarsen B., Dijkstra H.P. et al. How much is too much? (Part 1) International Olympic Committee consensus statement on load in sport and risk of injury. *Br. J. Sports Med.* 2016;50(17):1030–1041. DOI: 10.1136/bjsports-2016-096581.
- Schwellnus M., Soligard T., Alonso J.M., Bahr R., Clarsen B., Dijkstra H.P. et al. How much is too much? (Part 2) International Olympic Committee consensus statement on load in sport and risk of illness. *Br. J. Sports Med.* 2016;50(17):1043–1052. DOI: 10.1136/bjsports-2016-096572.
- Грублер Е.В., Генкин А.А. Применение критериев непараметрической статистики для оценки различий двух групп наблюдений в медико-биологических исследованиях. М.: Наука; 1973:100. Grubler E.V., Genkin A.A. Application of nonparametric statistics criteria to assess the differences between two groups of observations in biomedical research. M.: Science; 1973:100. (In Russ.).
- Андреев В.П., Цыркунов В.М., Кравчук Р.И. Клиническая морфология печени: ядерный аппарат гепатоцитов. *Гепатология и гастроэнтерология*. 2020;4(2):126–142. Andreev V.P., Tsyrkunov V.M., Kravchuk R.I. Clinical morphology of the liver: the nuclear apparatus of hepatocytes. *Hepatology and gastroenterology*. 2020;4(2):126–142. (In Russ.). DOI: 10.25298/2616-5546-2020-4-2-126-142.
- Бродский В.Я., Урываева И.В. Клеточная полипloidия. Пролиферация и дифференцировка. М.: Наука; 1981:259. Brodsky V.Ya., Uryvaeva I.V. Cellular polyploidy. Proliferation and differentiation. M.: Nauka; 1981:259. (In Russ.).
- Сухачева Т.В., Чудиновских Ю.А., Еремеева М.В., Серов Р.А., Бокерия Л.А. Пролиферативный потенциал кардиомиоцитов при гипертрофической кардиомиопатии: связь с ремоделированием миокарда. *Клеточные технологии в биологии и медицине*. 2016;(3):196–207. Sukhacheva T.V., Chudinovskikh Yu.A., Eremeeva M.V., Serov R.A., Bokерия L.A. Proliferative potential of cardiomyocytes in hypertrophic cardiomyopathy: connection with myocardial remodeling. *Cell technologies in biology and medicine*. 2016;(3):196–207. (In Russ.). URL: <http://iramm.ru/journals/ktbm/2016/9/2223/> (06.07.2023).
- Anatskaya O.V., Vinogradov A.E. Genome multiplication as adaptation to tissue survival: Evidence from gene expression in mammalian heart and liver. *Genomics*. 2007;89(1):70–80. DOI: 10.1016/j.ygeno.2006.08.014.
- Gan P., Patterson M., Sucov H.M. Cardiomyocyte polyploidy and implications for heart regeneration. *Annu. Rev. Physiol.* 2020;82:45–61. DOI: 10.1146/annurev-physiol-021119-034618.
- Gorla G.R., Malhi H., Gupta S. Polyploidy associated with oxidative injury attenuates proliferative potential of cells. *J. Cell Sci.* 2001;114(Pt.16):2943–2951. DOI: 10.1242/jcs.114.16.2943.
- Margall-Ducos G., Celton-Morizot S., Couton D., Brégerie O., Desdouets C. Liver tetraploidization is controlled by a new process of incomplete cytokinesis. *J. Cell Sci.* 2007;120(Pt. 20):3633–3639. DOI: 10.1242/jcs.016907.
- Signal S.H. Partial hepatectomy-induced polyploidy attenuates hepatocyte replication and activates cell aging events. *Am. J. Physiol.* 1999;276(5):G1260–G1272. DOI: 10.1152/ajpgi.1999.276.5.G1260.

Информация о вкладе авторов

Малышев И.И. предложил концепцию исследования, разработал его протокол.

Альпидовская О.В., Романова Л.П. сформировали выборку групп животных, вместе с Малышевым И.И. анализировали и интерпретировали данные.

Information on author contributions

Malyshev I.I. proposed the concept of the study and developed its protocol.

Alpidovskaya O.V., Romanova L.P. formed a sample of groups of animals, together with Malyshev I.I. analyzed and interpreted the data.

Alpidovskaya O.V., Romanova L.P. wrote the first version of the

Альпидовская О.В., Романова Л.П. написали первую версию рукописи, вместе с Малышевым И.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.

manuscript, together with Malyshev I.I. 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.

Сведения об авторах

Малышев Игорь Иванович, д-р мед. наук, профессор кафедры физиологии и патологии, Марийский государственный университет, Йошкар-Ола, <https://orcid.org/0000-0001-8930-5537>.

E-mail: malichev_med@mail.ru.

Альпидовская Ольга Васильевна, канд. мед. наук, доцент кафедры общей и клинической морфологии и судебной медицины, ЧГУ им. И.Н. Ульянова, Чебоксары, <https://orcid.org/0000-0003-3259-3691>.

E-mail: olavorobeva@mail.ru.

Романова Любовь Петровна, канд. биол. наук, доцент кафедры дерматовенерологии с курсом гигиены, ЧГУ им. И.Н. Ульянова, Чебоксары, <https://orcid.org/0000-0003-0556-8490>.

E-mail: samung2008@yandex.ru.

 **Малышев Игорь Иванович**, e-mail: igor.malyshev.41@mail.ru.

Поступила 12.01.2023

Information about the authors

Igor I. Malyshev, Dr. Sci. (Med.), Professor, Department of Physiology and Pathology, Mari State University, Yoshkar-Ola, <https://orcid.org/0000-0001-8930-5537>.

E-mail: malichev_med@mail.ru.

Olga V. Alpidovskaya, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, Department of General and Clinical Morphology and Forensic Medicine, Chuvash State University named after I.N. Ulyanova, Cheboksary, <https://orcid.org/0000-0003-3259-3691>.

E-mail: olavorobeva@mail.ru.

Lyubov P. Romanova, Cand. Sci. (Biol.), Associate Professor, Department of Dermatovenereology with a Hygiene Course, Chuvash State University named after I.N. Ulyanova, Cheboksary, <https://orcid.org/0000-0003-0556-8490>.

E-mail: samung2008@yandex.ru.

 **Igor I. Malyshev**, e-mail: malichev_med@mail.ru.

Received January 12, 2023



Исследование биосовместимости пористых 3D-TiNi имплантатов в условиях *in vivo*

Е.С. Марченко¹, И.И. Гордиенко², А.А. Козулин¹,
Г.А. Байгонакова¹, С.А. Борисов², А.С. Гарин¹,
С.П. Черный², Е.Л. Чойнзонов³, Д.Е. Кульбакин³

¹ Национальный исследовательский Томский государственный университет (НИ ТГУ), 634050, Российской Федерации, Томск, пр. Ленина, 36

² Уральский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации (УГМУ Минздрава России), 620028, Российской Федерации, Екатеринбург, ул. Репина, 3

³ Научно-исследовательский институт онкологии – филиал Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Томский национальный исследовательский медицинский центр» Российской академии наук (НИИ онкологии Томского НИМЦ), 634009, Российской Федерации, Томск, пер. Кооперативный, 5

Аннотация

Введение. Пористые сплавы никелида титана (TiNi), благодаря своим уникальным свойствам сверхэластичности и биосовместимости, находят широкое применение в медицине и используются в качестве костнозамещающих имплантатов, однако длительное ручное изготовление и невозможность создания точной геометрии существенно ограничивают их клиническое применение. В реконструктивной хирургии при замещении костных дефектов необходимы биосовместимые эндопротезы индивидуальной формы и сложной геометрии. Применение пористых 3D-TiNi имплантатов может стать решением многих проблем в области травматологии и костной онкологии.

Цель: оценка возможности применения пористых 3D-TiNi имплантатов в остеопластических операциях на основе исследования структуры и биосовместимости материала в условиях *in vivo*.

Материал и методы. Пористые образцы в виде конусов и индивидуального имплантата для челюстно-лицевой хирургии были получены методом селективного лазерного плавления из порошка TiNi. Для печати индивидуального имплантата для челюстно-лицевой хирургии использовали персональные данные пациента НИИ онкологии. Макроструктуру, элементный и фазовый состав пористых образцов никелида титана исследовали методами растровой микроскопии и рентгеноструктурного анализа. Оценку биосовместимости пористых образцов в виде конусов проводили в условиях *in vivo* с использованием лабораторных морских свинок, состояние которых анализировали с помощью КТ-сканирования.

Результаты. Структурные исследования пористых образцов TiNi показали, что методом селективного лазерного плавления можно получить сквозную пористую структуру с прочными контактными перемычками между частицами порошка трехфазного состава. В результате испытаний *in vivo* имплантатов в виде конусов не наблюдалось местных воспалительных изменений, отторжения и деформаций осей задних конечностей лабораторных животных. Показана принципиальная возможность изготовления индивидуального имплантата сложной геометрии из порошка TiNi методом селективного лазерного плавления, по данным МСКТ больного.

Выводы. Пористые 3D-TiNi имплантаты, полученные методом селективного лазерного плавления, показали высокую биосовместимость в условиях *in vivo*. Экспериментальное исследование подтвердило эффективность и простоту применения 3D-TiNi имплантатов, их отличную самофиксацию в костной ткани, а также аугментацию костной ткани на границе с имплантатом. Выявлено, что макроструктура, химический и фазовый состав материала имплантата близки к традиционным пористым сплавам TiNi. Показано, что метод селективного лазерного плавления позволяет создавать сложные геометрические дефекты костных тканей из TiNi.

Ключевые слова:	никелид титана, макроструктура, пористый 3D имплантат, биосовместимость, остеопластика.
Конфликт интересов:	авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
Финансирование:	исследование выполнено за счет гранта Российского научного фонда № 22-72-10037, https://rscf.ru/project/22-72-10037/ .

✉ Марченко Екатерина Сергеевна, e-mail: 89138641814@mail.ru.

Соответствие принципам этики:	исследование было выполнено согласно Правилам лабораторной практики в Российской Федерации (Приказ Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации № 199н от 01.04.2016) и «Руководству по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ». Эксперименты на животных проводили в соответствии с правилами, принятыми Европейской Конвенцией по защите позвоночных животных, используемых для экспериментальных и иных научных целей (European Convention for the Protection of Vertebrate Animals Used for Experimental and other Scientific Purposes (ETS 123). Strasbourg, 1986). Экспериментальное исследование одобрено локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО УГМУ Минздрава России (протокол № 6 от 19.06.2022 г.).
Для цитирования:	Марченко Е.С., Гордиенко И.И., Козулин А.А., Байгонакова Г.А., Борисов С.А., Гарин А.С., Черный С.П., Чойнзонов Е.Л., Кульбакин Д.Е. Исследование биосовместимости пористых 3D-TiNi имплантатов в условиях <i>in vivo</i> . <i>Сибирский журнал клинической и экспериментальной медицины</i> . 2024;39(1):184–193. https://doi.org/10.29001/2073-8552-2024-39-1-184-193 .

Study of the biocompatibility of porous 3D-TiNi implants *in vivo*

**Ekaterina S. Marchenko¹, Ivan I. Gordienko², Alexander A. Kozulin¹,
Gulsharat A. Baigonakova¹, Semen A. Borisov², Alexander S. Garin¹,
Stepan P. Cherny², Evgeny L. Choinzonov³, Denis E. Kulbakin³**

¹ National Research Tomsk State University,
36, Lenin str., Tomsk, 634050, Russian Federation

² Ural State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation,
3, Repina str., Ekaterinburg, 620028, Russian Federation

³ Cancer Research Institute – branch of the Federal State Budgetary Scientific Institution “Tomsk National Research Medical Center (NRMC) of the Russian Academy of Sciences”,
5, Cooperative per., Tomsk, 634009, Russian Federation

Abstract

Introduction. Porous TiNi alloys are widely used in medicine as osteoreplacement implants due to their unique properties of superelasticity and biocompatibility, but their clinical use is severely limited by time-consuming manual fabrication and the inability to create precise geometries. Reconstructive surgery for the replacement of bone defects requires biocompatible endoprostheses of individual shape and complex geometry. The use of porous 3D-TiNi implants can be a solution to many problems in traumatology and bone oncology.

Aim: To evaluate the possibility of using porous 3D-TiNi implants in osteoplastic surgery based on a study of the structure and biocompatibility of the material under *in vivo* conditions.

Material and Methods. Porous samples in the form of cones and a single implant for maxillofacial surgery were prepared from TiNi powder by selective laser melting. To print an individual implant for maxillofacial surgery, the personal data of the patient at the Oncology Research Institute were used. The macrostructure, elemental and phase composition of porous titanium nickelide samples were investigated using scanning microscopy and X-ray diffraction analysis. The biocompatibility of porous cone-shaped samples was evaluated *in vivo* using guinea pigs whose condition was analysed by CT scanning.

Results. Structural studies of porous titanium nickelide samples showed that selective laser melting can be used to obtain a continuous porous structure with strong contact bridges between particles of a three-phase powder. *In vivo* testing of the cone-shaped implants showed no local inflammatory changes, rejection or deformation of the hind limb axes of the experimental animals. The basic feasibility of fabricating a custom implant of complex geometry from TiNi powder using selective laser melting according to a patient's MSCT data was demonstrated.

Conclusions. Porous 3D-TiNi implants obtained by selective laser melting showed high biocompatibility under *in vivo* conditions. An experimental study confirmed the efficacy and ease of use of 3D TiNi implants, their excellent self-fixation in bone tissue, and bone tissue augmentation at the interface with the implant. The macrostructure, chemical and phase composition of the implant material was found to be close to traditional porous TiNi alloys. It was shown that the method of selective laser melting makes it possible to create complex geometric defects in bone tissue from TiNi.

Keywords: titanium nickelide, microstructure, porous 3D implant, biocompatibility, osteoplasty.

Conflict of interest: the authors do not declare a conflict of interest.

Funding:	the study was supported by the Russian Science Foundation grant No. 22-72-10037, https://rscf.ru/project/22-72-10037/ .
Adherence to ethical standards:	the study was carried out in accordance with the Rules of laboratory practice in the Russian Federation (Order of the Ministry of Health and Social Development of the Russian Federation 199 of 01.04.2016) and «Manual for experimental (pre-clinical) study of new pharmacological substances». Animal experiments were carried out in accordance with the rules adopted by the European Convention for the Protection of Vertebrate Animals Used for Experimental and other Scientific Purposes (ETS 123) (Strasbourg, 1986). The study was approved by the local ethical committee of FGBU HBS of the Russian Ministry of Health (protocol 6 from 19.06.2022).
For citation:	Marchenko E.S., Gordienko I.I., Kozulin A.A., Baigonakova G.A., Borisov S.A., Garin A.S., Cherny S.P., Choinzonov E.L., Kulbakin D.E. Study of the biocompatibility of porous 3D-TiNi implants <i>in vivo</i> . <i>The Siberian Journal of Clinical and Experimental Medicine</i> . 2024;39(1):184–193. https://doi.org/10.29001/2073-8552-2024-39-1-184-193 .

Введение

Пористые сплавы на основе TiNi на сегодняшний день активно используются в качестве материалов медицинского назначения [1–3]. Термоупругие мартенситные превращения обуславливают возможность обеспечения физико-механических свойств изделий на основе TiNi, максимально соответствующих свойствам биологических тканей [4]. Благодаря обратимым фазовым превращениям материалы из никелида титана обладают превосходной прочностью и усталостной стойкостью, что позволяет разрабатывать прочные и долговечные медицинские изделия. Наряду с фазовым составом, который определяет механические свойства сплавов TiNi и возможность реализации термомеханических эффектов памяти формы и сверхэластичности, обеспечение заданной пористой или ячеистой структуры материала будет влиять на механические характеристики материала и обеспечивать интеграцию имплантата биологической ткани [2, 5, 6].

Конструкции из пористого сплава никелида титана, полученные методом самораспространяющегося высокотемпературного синтеза, удовлетворяют всем требованиям биосовместимости, однако длительное ручное изготовление и невозможность создания точной геометрии существенно ограничивают их клиническое применение. Несмотря на превосходные функциональные свойства данных сплавов и высокую коррозионную стойкость в реконструктивной хирургии при замещении костных дефектов, необходимы биосовместимые эндопротезы индивидуальной формы и сложной геометрии, которые могли бы, имея сложную геометрическую пористую форму тонких костей при большом объеме костного дефекта, выдерживать интенсивные механические нагрузки без разрушения. В настоящее время комплексу этих требований не удовлетворяет ни одно из существующих решений. Метод селективного лазерного плавления дает возможность создавать материалы с заданной пористостью и решетчатой геометрией, которые имитируют естественную структуру кости, что позволяет улучшить остеointеграцию и потенциально снизить вероятность отказа имплантата [7, 8]. Аддитивные технологии позволяют точно контролировать размеры и свойства имплантата, что может улучшить функциональные результаты и снизить риск осложнений [9]. Используемый в данной работе метод селективного лазерного плавления является технологически новым и представляет собой инновационный подход к производству имплантатов из никелида титана,

который может предложить новые возможности и преимущества в области медицинской имплантологии [10, 11].

Цель работы: оценка возможности применения пористых 3D-TiNi имплантатов в остеопластических операциях на основе исследования структуры и биосовместимости материала в условиях *in vivo*.

Материал и методы

Пористые образцы в виде конусов и индивидуального имплантата для челюстно-лицевой хирургии были получены методом селективного лазерного плавления из никелид-титанового порошкового продукта с однородной гранулометрией и структурой с применением селективного лазерного плавления на установке Russian SLM Factory (3D SLA, Санкт-Петербург, Россия). Размеры пористых конусов выбирали, исходя из диаметра бедренной кости лабораторных животных (диаметр основания – 3,5 мм, высота – 5 мм).

Для печати индивидуального имплантата для челюстно-лицевой хирургии использовали персональные данные пациента НИИ онкологии. Для получения имплантатов с разной пористой структурой подобраны параметры печати, соответствующие пористости 55, 60 и 65%.

Важным фактором, обеспечивающим возможность печати и качество, является морфология исходного порошка. Поэтому была проведена предварительная обработка порошка в устройствах для воздушно-центробежного разделения и пневмоциркуляционного дробления с целью устранения частиц аномальной формы, дробления и приобретения сферической морфологии (ТГУ, Томск).

Макроструктуру, пористость, элементный и фазовый состав пористых образцов никелида титана исследовали методами растровой микроскопии и рентгеноструктурного анализа. Оценку биосовместимости пористых образцов в виде конусов проводили в условиях *in vivo* с использованием лабораторных морских свинок, состояние которых анализировали с помощью КТ-сканирования.

In vivo исследования были выполнены согласно Правилам лабораторной практики в Российской Федерации (Приказ Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации № 199н от 01.04.2016) и «Руководству по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ». Эксперименты на животных проводили в соответствии с правилами, принятыми Европейской Конвенцией по защите позвоночных животных, используемых для эксперимен-

тальных и иных научных целей (European Convention for the Protection of Vertebrate Animals Used for Experimental and other Scientific Purposes (ETS 123). Strasbourg, 1986). Исследования выполнялись согласно утвержденному письменному протоколу и в соответствии со Стандартными операционными процедурами исследователя (СОП); в соответствии с санитарными правилами по устройству, оборудованию и содержанию экспериментально-биологических клиник (вивариев).

Исследование выполнено на базе вивария ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России. В процессе эксперимента использовались лабораторные морские свинки линии Агути. Возраст животных к началу введения в эксперимент составил 1,5 мес., средний вес – 570 ± 80 г. В исследовании использовались 6 самцов морских свинок.

В соответствии с правилами, морские свинки содержались в отдельной комнате вивария в специальных клеточных батареях стандартной комплектации и выполненных из стали с цинко-хромовым покрытием, в индивидуальных клетках ($0,27 \text{ м}^2$ на одного животного). Каждая клетка имела свои этикетки с соответствующей маркировкой. На этикетках обозначались основные сведения о содержащихся в них лабораторных животных (линия, пол, возраст) с указанием принадлежности к лаборатории, названием эксперимента и установленного имплантата, ответственного экспериментатора, даты поступления животных, начала эксперимента и его окончания, дозы и другие пометки. В качестве подстила использовалась мелкая древесная стружка, обработанная в автоматическом режиме в воздушном стерилизаторе ГП-640 при температуре 120°C в течение 90 мин.

Морским свинкам корм давался *ad libitum*. В качестве корма использовался стерилизованный полнорационный гранулированный комбикорм, соответствующий требованиям ГОСТ Р 50258-92, ГОСТ Р 51849-2001 (с изм. № 1, п.5, п.7.) и Ветеринарно-санитарным нормам и требованиям к качеству кормов для непродуктивных животных № 13-7-3/1010 от 15.07.97 г. и изменениям к ним № 13-5-2/1600 от 06.05.99 г. Вода лабораторного качества давалась *ad libitum* в стандартных автоклавированных бутылочках со стальными крышками-носиками. Образцы

воды периодически анализировались на микробиологическое загрязнение.

До начала и весь период экспериментов животные находились в виварии при температуре воздуха $18\text{--}26^\circ\text{C}$, относительной влажности 30–70%, объеме воздухообмена (вытяжка: приток) 8 : 10, с 10-кратной сменой объема воздуха комнаты/ч, в световом режиме (день – ночь) 12 : 12 ч, цикл освещения искусственный. Уровень шума – не более 65 дБ.

От поступления животных в виварии до введения в эксперимент выдерживался карантин (адаптация) в течение 14 дней. Во время этого периода осуществлялся ежедневный осмотр внешнего состояния животных и еженедельный клинический осмотр до рандомизации. Животные с обнаруженными в ходе осмотра отклонениями в экспериментальные группы включены не были.

Животные распределялись по группам случайным образом так, чтобы индивидуальная масса животных не отличалась более чем на 10% от средней массы животных одного пола. Каждому животному был присвоен индивидуальный номер.

Результаты и обсуждение

Проведен структурно-фазовый анализ конусных 3D образцов TiNi, полученных методом селективного лазерного плавления. На электронно-микроскопических изображениях макроструктуры пористых 3D образцов видно, что морфология порового пространства связана со структурой исходного порошка никелида титана (рис. 1). Средний размер пор составляет 360 мкм. Особенностью структуры является образование контактных перемычек между частицами порошка, что обеспечивает высокую прочность и механическую стабильность материала.

Установлено, что основными элементами в составе пористых 3D образцов являются титан (~33%) и никель (~27%). Присутствие кислорода в количестве ~39% указывает на процессы окисления, которые могли произойти при высоких температурах под воздействием лазера во время плавления. Кроме того, в образцах были выявлено содержание кальция, что связано с получением исходного порошка методом гидридно-кальциевого восстановления.

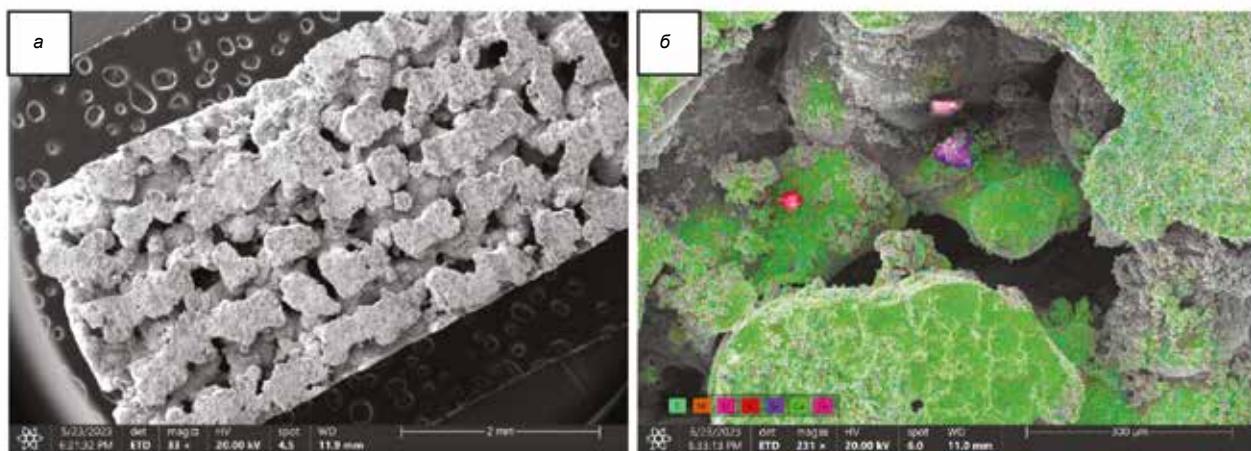


Рис. 1. РЭМ-изображение образца TiNi (а). ЭДС-картирование по элементам образца TiNi (б)
Fig. 1. SEM image of the TiNi sample (a), EDS elemental mapping of the TiNi sample (b)

Кислород и кальций должны оказать положительное влияние на биохимическую совместимость поверхности пористых 3D образцов никелида титана. Рентгено-структурный анализ был проведен на трех 3D образцах никелида титана разной пористости (образец 7 – 55%, образец 8 – 60%, образец 9 – 65%). Был определен фазовый состав образцов, состоящий из группы интерметаллидов системы Ti-Ni: TiNi(B2) , TiNi_3 и Ti_3Ni_4 (рис. 2). В образце никелида титана с пористостью 65% выявлено меньшее содержание вторичных фаз TiNi_3 и Ti_3Ni_4 . Основная доля приходится на аустенитную фазу TiNi(B2) , ответственную за мартенситные превращения, что и будет обеспечивать сплаву более высокую прочность и сверхэластичность. Поэтому для дальнейших *in vivo* испытаний были выбраны 3D образцы никелида титана с пористостью 65%.

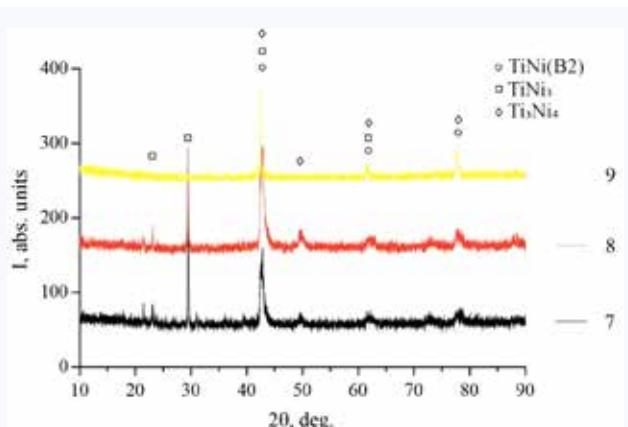


Рис. 2. Рентгенограммы пористого образца, полученного методом селективного лазерного плавления

Fig. 2. X-ray images of porous samples obtained by the SLM method

До начала *in vivo* испытаний пористых 3D образцов из никелида титана лабораторным морским свинкам проведена periоперационная антибактериальная профилактика однократно за 30 мин до операции. Обезболивание в послеоперационном периоде: нестероидные противовоспалительные средства. Под общей анестезией (золептил + ксилазин) после удаления шерсти производилась обработка операционного поля раствором антисептика. В положении на контрлатеральном боку скальпелем выполнялся разрез по наружной поверхности бедра в проекции дистальной трети.

После рассечения кожи рассекалась собственная фасция бедра. В межмышечном пространстве между передней и латеральной группой мышц путем раздвигания тканей тупым способом достигали надкостницы. Надкостница отсепаровывалась от кости. В наружной части дистального метаэпифиза бедра с помощью шаровидной фрезы и электродрели выполнялось моделирование костной полости до 4 мм в диаметре (рис. 3а). Костный дефект плотно заполнялся конусным 3D имплантатом из никелида титана, изготовленным с помощью селективного лазерного плавления, соответствующим полости размером (рис. 3б). После заполнения полости производилось послойное ушивание раны, швы на кожу (рис. 3в).

Общее состояние: все животные с первых послеоперационных суток активны, интересуются пищей, прибавляют / не теряют в массе тела.

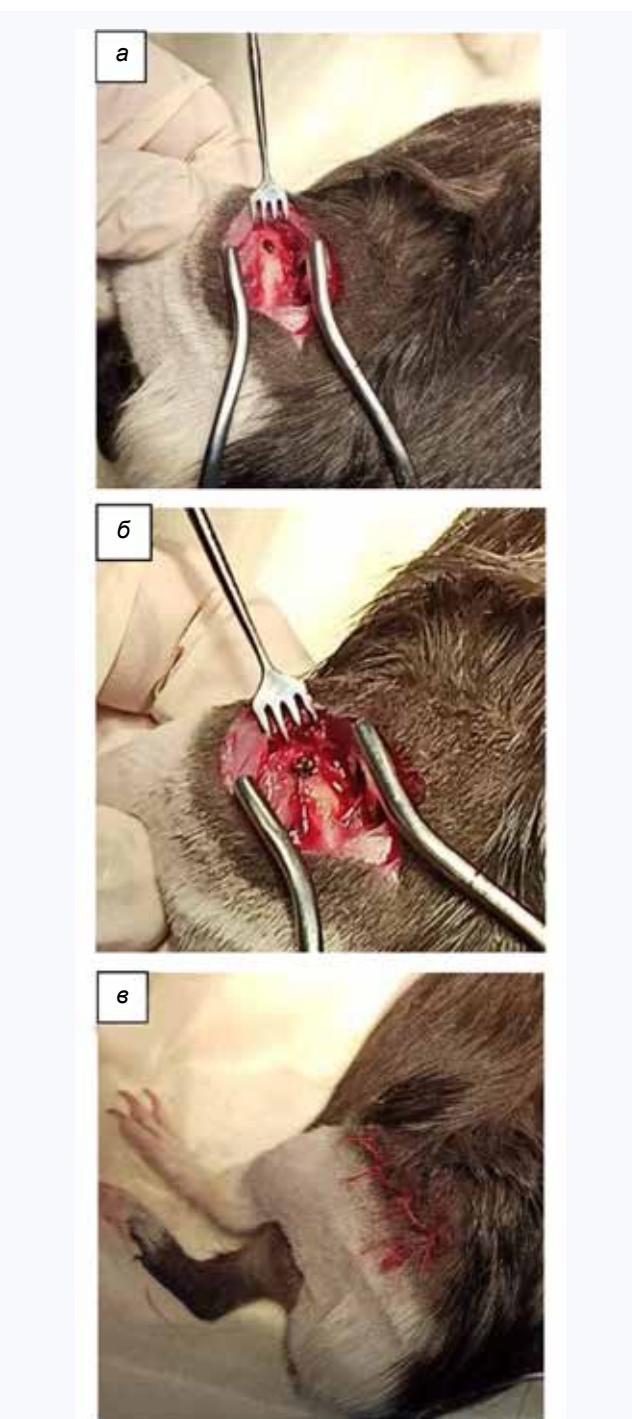


Рис. 3. Процесс операции внедрения 3D-TiNi имплантата в костную полость бедра

Fig. 3. Process of implanting the 3D-TiNi implant into the femoral bone cavity

Местные проявления: у всех животных с первых послеоперационных суток отмечалась полная опороспособность на задние конечности, полный объем движений в коленных суставах. Деформаций осей задних конечностей не отмечалось. Отторжения имплантата не наблюдалось. Местных воспалительных изменений (отек, гнойные скопления, инфильтраты, серозное отделяемое, повышение местной температуры) не отмечалось. Кожные швы сняты на 10-е сут.

Анализ образцов методом компьютерной томографии проводился на сроке 4 нед. после аугментации на аппарате Philips (Нидерланды). На томографических срезах во фронтальной плоскости при последовательном шаге среза в 0,5 мм оценивали коэффициент абсорбции костной ткани в единицах Хаунсфилда (HU). Расчет искомых величин проводили в программе RadiAnt DICOM Viewer 4.5.1. Для стратификации перифокальной костной ткани после имплантации остеопластических материалов была предложена схема перимплантных критических зон (рис. 4). Согласно предложенной схеме, выделялось семь основных точек аттестации по отношению к аугментированному имплантату:

- точка, расположенная в самом имплантате;
- две точки, расположенные вентрально от имплантата на расстоянии в 1 и 2 мм соответственно;
- две точки, расположенные дорсально от имплантата на расстоянии в 1 и 2 мм соответственно;
- две точки, расположенные кнутри от имплантата на расстоянии в 1 и 2 мм соответственно.

В совокупности четыре точки, расположенные вентрально и дорсально, соответствовали кортикальной пластинке кости, вследствие чего среднее арифметическое радиоденситометрической плотности было обозначено как CBD (Cortical bone density). Напротив, две точки, расположенные кнутри от имплантата, соответствовали трабекулярной кости, вследствие чего среднее арифметическое радиоденситометрической плотности было обозначено как TBD (Trabecular bone density). Плотность самого материала была максимальной для аттестации в данном программном обеспечении и составила 3071 HU. Уже к 4-й нед. послеоперационного периода средние арифметические значения CBD (645 HU) и среднее значение TBD (438 HU) были сопоставимы с плотностью кортикальной и трабекулярной кости метадиафизарных зон интактной костной ткани. Из данного наблюдения было установлено, что соответствие показателей денситометрической плотности перифокальной кости интактным

метадиафизарным зонам, объясняется полноценной интеграцией остеопластического материала в донорскую область.

Демонстрируются КТ-сканы в трех взаимоперпендикулярных плоскостях с выведением в фокус зоны аугментации пористого 3D образца имплантата из никелида титана в области дистального метадиафиза бедренной кости морской свинки (рис. 5). Компактная и трабекулярная кость в данной зоне имеет нормальную структуру. Кортикальная пластинка не истончена. В перифокальной зоне отсутствуют очаги разрежения костной ткани, патологические костные полости, фокусы скопления патологического содержимого. Просвет костномозгового канала равномерный, без участков сужения и расширения. Изменений в мягких тканях и в области суставной щели не отмечается.

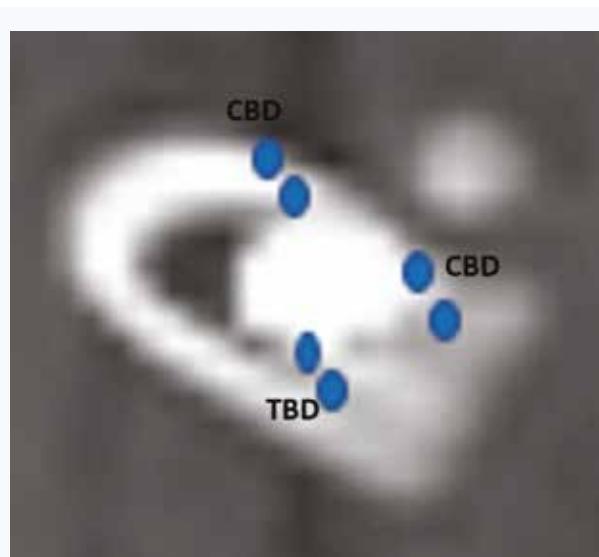


Рис. 4. Схема перимплантных критических зон
Fig. 4. Diagram of peri-implant critical zones

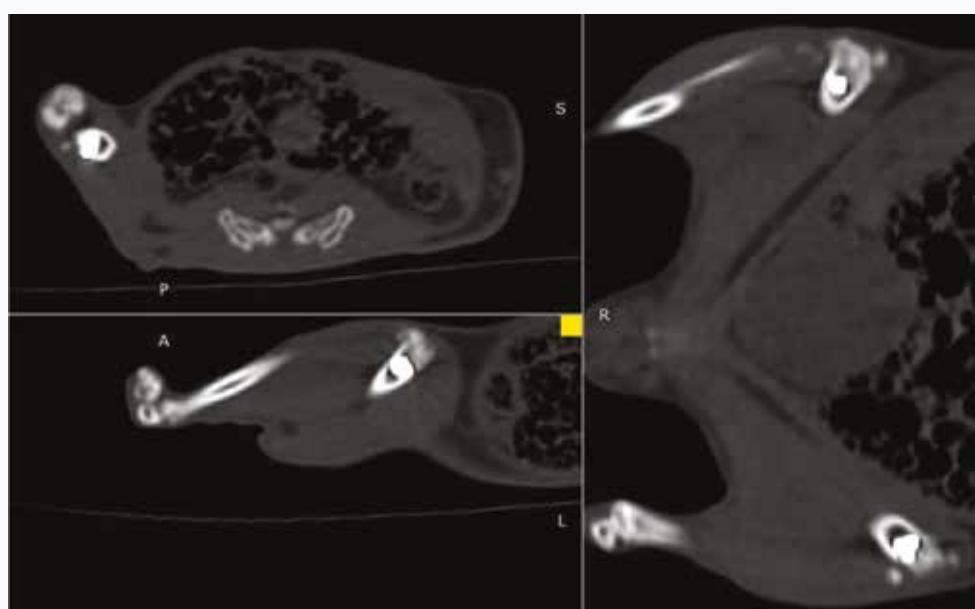


Рис. 5. КТ-сканы в трех взаимно перпендикулярных плоскостях с выведением в фокус зоны аугментации пористого 3D образца имплантата из никелида титана

Fig. 5. CT scans in three mutually perpendicular planes focusing the area of augmentation of a 3D titanium nickelide implant

Представлена 3D-модель бедренной кости с аугментацией в зону дистального метадиафиза имплантата из никелида титана в различных вариантах костного режима сканирования (рис. 6). Видимых деформаций костной ткани, изменений направленности трабекул, патологических костных полостей, очагов разрежения костной ткани не выявлено. Форма и структура костной ткани не изменена. Конгруэнтность суставной щели коленного сустава не нарушена. Окружающие мягкотканные структуры не изменены.

Локальное кровоснабжение метаэпифизарных зон не нарушено. Визуализируется решетчатая структура аугмента, с плотным заполнением ячеистых пространств имплантата трабекулярной костью (рис. 7).

На основании положительных результатов *in vivo* исследований конусных пористых 3D образцов из ни-

келида титана и выявления возможности изготовления индивидуального имплантата сложной геометрии была проведена пробная печать эндопротеза по данным мультиспиральной компьютерной томографии больного НИИ онкологии. Для этого с использованием средств твердотельного геометрического моделирования и подходов реверс-инжиниринга был получен цифровой двойник костного дефекта боковой поверхности ската носа сплава. Накладка зеркально копировала геометрию правой не поврежденной части переносицы. Была создана stl-модель костного дефекта для 3D-печати. По созданной модели из порошка никелида титана с использованием технологии селективного лазерного плавления был получен образец индивидуального пористого 3D-импланта с заданной пористостью 65% (рис. 8). Пористость создавали путем варьирования мощности лазерного источника.



Рис. 6. 3D-модель бедренной кости с аугментацией в зону дистального метадиафиза имплантата из никелида титана в различных вариантах костного режима сканирования
Fig. 6. 3D-model of the femoral bone with augmentation in the distal metadiaphysis zone of the implant made of nickel-titanium alloy in various bone scanning modes

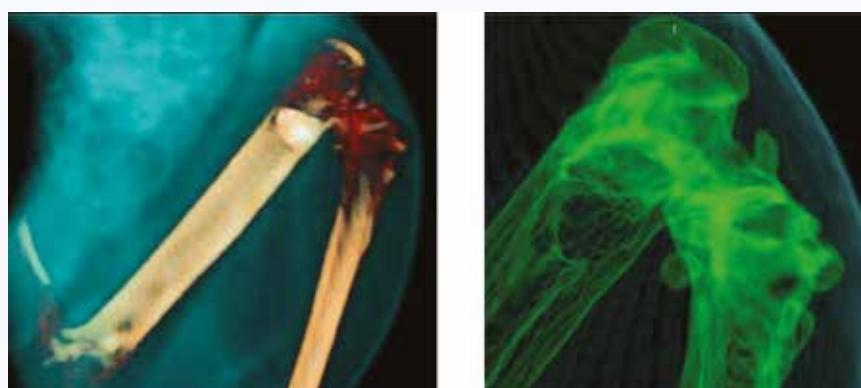


Рис. 7. 3D-модель бедренной кости с образованием в структуре напечатанного 3D-импланта из никелида титана трабекулярной костной ткани
Fig. 7. 3D-model of the femoral bone with trabecular bone tissue formation in the structure of the printed 3D implant made of nickel-titanium alloy

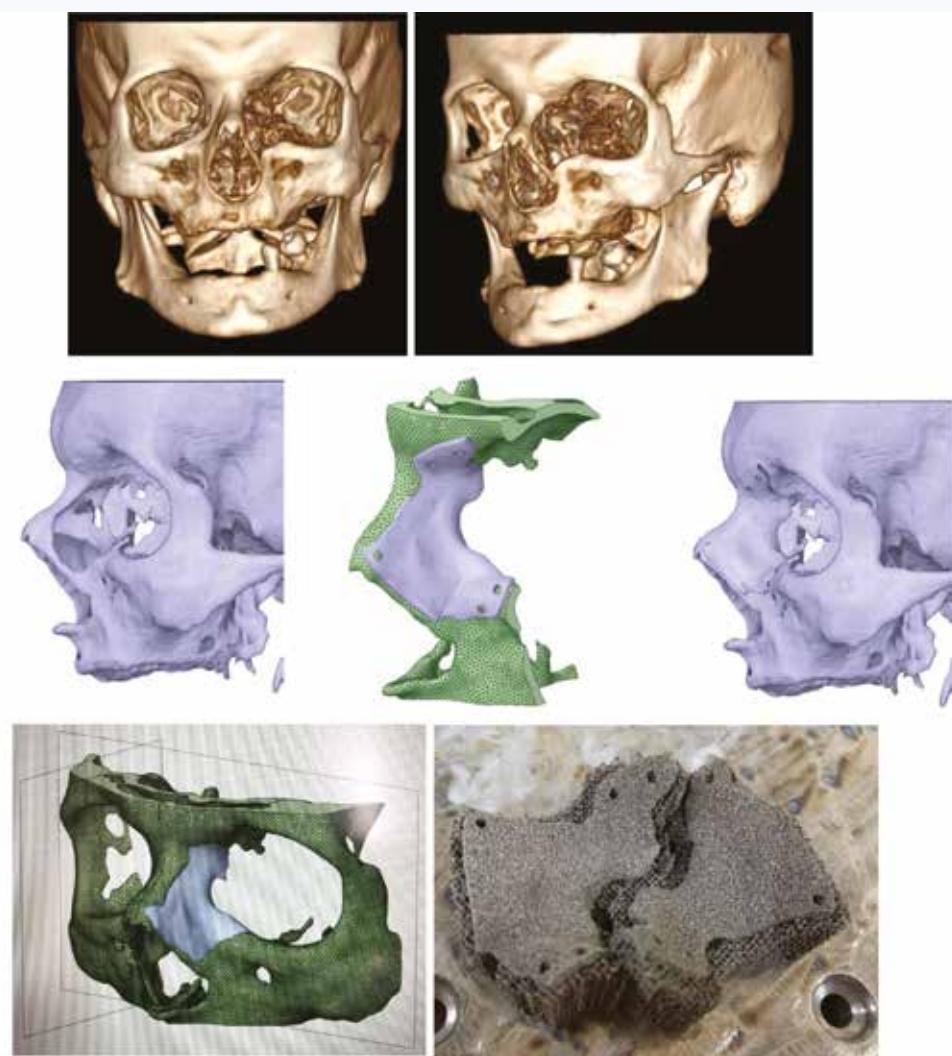


Рис. 8. Данные мультиспиральной компьютерной томографии больного. Модель черепа с дефектом переносицы. Твердотельная модель костного дефекта и напечатанный методом SLM образец индивидуального 3D-импланта из никелида титана
Fig. 1. MSCT data of the patient. Skull model with a nasal bridge defect. Solid model of the bone defect and an SLM printed sample of an individual 3D implant made of titanium nickelide

Согласно результатам растровой электронной микроскопии, установлено, что образец индивидуального пористого 3D-импланта является прочным. Визуальная оценка поровой структуры и криволинейных участков не выявила дефектов и не проплавленных зон в местах контактного плавления порошка.

Выводы

Использование 3D-TiNi имплантатов в медицине открывает большие перспективы в остеопластических операциях. В данной работе показана принципиальная возможность печати сложных геометрических дефектов костных тканей из порошка никелида титана с использованием методов компьютерного моделирования и технологии селективного лазерного плавления.

Установлено, что варьирование мощности лазерного источника и размеров ячейки сетки позволяет получать губчатые массивы из никелида титана с разной степенью пористости. Структурными методами исследования установлено, что пористые 3D образцы никелида титана со-

держат фазы $TiNi(B2)$, $TiNi_3$ и Ti_3Ni с примесью кислорода, что указывает на процесс окисления при лазерной печати. Наличие высокой объемной доли аустенитной фазы B2 в структуре 3D образцов с пористостью 65% свидетельствует о возможности сверхэластичного поведения, что наделяет имплантат уникальными биоэквивалентными свойствами. Присутствие кальция в структуре связано с получением исходного порошка методом гидридно-кальциевого восстановления. Кислород и кальций обусловливают биохимическую совместимость поверхности 3D-TiNi имплантатов.

В экспериментальном исследовании продемонстрирована простота применения пористых 3D-TiNi имплантатов в процессе оперативного вмешательства без необходимости дополнительной фиксации, что доказывается отсутствием миграции имплантата в течение 4 нед. и говорит о том, что он отлично самофиксируется в костной ткани. В результате проведения многофакторного рентгенологического исследования лабораторных животных выявлены такие положительные эффекты, как

аугментация костной ткани на границе с имплантом, по денситометрическим показателям сопоставимой с интактной костной тканью. Также определено отсутствие нарушения кровоснабжения в области установленного имплантата.

Все вышеуказанные положительные эффекты указывают на перспективные возможности в использовании 3D-TiNi имплантатов в травматологии и костной онкологии.

Литература / References

1. Zhu J., Zeng Q., Fu T. An updated review on TiNi alloy for biomedical applications. *Corrosion Reviews*. 2019;37(6):539–552. DOI: 10.1515/correv-2018-0104.
2. Topolnitskiy E., Chekalkin T., Marchenko E., Yasenchuk Y., Kang S.-B., Kang J.-H. et al. Evaluation of clinical performance of tini-based implants used in chest wall repair after resection for malignant tumors. *J. Funct. Biomater.* 2021;12(4):60. DOI: 10.3390/jfb12040060.
3. Shtin V., Novikov V., Chekalkin T., Gunther V., Marchenko E., Choynzonov E. et al. Repair of orbital post-traumatic wall defects by custom-made TiNi mesh endografts. *J. Funct. Biomater.* 2019;10(3):27. DOI: 10.3390/jfb10030027.
4. Gunther V., Marchenko E., Chekalkin T., Baigonakova G., Kang J.-H., Kim J.-S. et al. Study of structural phase transitions in quinary TiNi(Mo-FeAg)-based alloys. *Materials Research Express*. 2017;4(10):105702. DOI: 10.1088/2053-1591/aa9087.
5. Song D., Yu C., Zhang C., Kang G. Superelasticity degradation of NiTi shape memory alloy in wide ranges of temperature and loading level: Experimental observation and micromechanical constitutive model. *International Journal of Plasticity*. 2023;161:103487. DOI: 10.1016/j.ijplas.2022.103487.
6. Zhang J., Wang S., Hu P., Zhang Y., Ding H., Huang Y. A novel strategy for fabricating phase transforming NiTi shape memory alloy via multiple processes of severe plastic deformation. *Materials Letters*. 2023;355:135439. DOI: 10.1016/j.matlet.2023.135439.
7. Chang C., Huang J., Yan X., Li Q., Liu M., Deng S. et al. Microstructure and mechanical deformation behavior of selective laser melted Ti6Al4V ELI alloy porous structures. *Materials Letters*. 2020;277:128366. DOI: 10.1016/j.matlet.2020.128366.
8. Farber E., Orlov A., Borisov E., Repnin A., Kuzin S., Golubkov N. et al. TiNi alloy lattice structures with negative poisson's ratio: Computer simulation and experimental results. *Metals*. 2022;12(9):1476. DOI: 10.3390/met12091476.
9. Lu H.Z., Ma H.W., Luo X., Wang Y., Wang J., Lupoi R. et al. Microstructure, shape memory properties, and in vitro biocompatibility of porous NiTi scaffolds fabricated via selective laser melting. *Journal of Materials Research and Technology*. 2021;15(10):6797–6812. DOI: 10.1016/j.jmrt.2021.11.112.
10. Vignesh M., Ranjith Kumar G., Sathishkumar M., Manikandan M., Rajyalakshmi, G., Ramanujam R. et al. Development of biomedical implants through additive manufacturing: A review. *Journal of Materials Engineering and Performance*. 2021;30:4735–4744. DOI: 10.1007/s11665-021-05578-7.
11. Fe-Perdomo I.L., Ramos-Grez J.A., Beruvides G., Mujica R.A. Selective laser melting: lessons from medical devices industry and other applications. *Rapid Prototyping Journal*. 2021;27(10):1801–1830. DOI: 10.1108/RPJ-07-2020-0151.

Информация о вкладе авторов

Марченко Е.С., Чойзанов Е.Л., Козулин А.А., Байгонакова Г.А. – концепция, методология и дизайн исследования.

Черный С.П., Борисов С.А., Гордиенко И.И., Кульбакин Д.Е., Байгонакова Г.А. – экспериментальные исследования.

Гарин А.С., Байгонакова Г.А., Кульбакин Д.Е. – аттестация и анализ результатов экспериментальных данных.

Гарин А.С., Борисов С.А., Черный С.П. – обзор литературы, сбор и статистическая обработка данных.

Марченко Е.С., Чойзанов Е.Л., Гордиенко И.И., Байгонакова Г.А. – редактирование, анализ материалов и утверждение окончательного варианта статьи.

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

Marchenko E.S., Choyzhanov E.L., Kozulin A.A., Baygonakova G.A. – study concept, methodology and design.

Cherny S.P., Borisov S.A., Gordienko I.I., Kulbakin D.E., Baygonakova G.A. – experimental studies.

Garin A.S., Baygonakova G.A., Kulbakin D.E. – certification and analysis of experimental data results.

Garin A.S., Borisov S.A., Cherny S.P. – literature review, data collection and statistical processing.

Marchenko E.S., Choyzhanov E.L., Gordienko I.I., Baygonakova G.A. – editing, data analysis and approval of the final version of the article.

All authors gave final consent to submit the manuscript and agreed to be responsible for all aspects of the work, vouching for its accuracy and integrity.

Сведения об авторах

Марченко Екатерина Сергеевна, д-р физ.-мат. наук, доцент, заведующий лабораторией сверхэластичных биоинтерфейсов, НИ ТГУ, Томск, <https://orcid.org/0000-0003-4615-5270>.

E-mail: 89138641814@mail.ru.

Гордиенко Иван Иванович, канд. мед. наук, доцент кафедры детской хирургии, проректор по научно-исследовательской и клинической работе, УГМУ Минздрава России, Екатеринбург, <https://orcid.org/0000-3157-4579>.

E-mail: ivan-gordienko@mail.ru.

Козулин Александр Анатольевич, канд. физ.-мат. наук, доцент, НИ ТГУ, Томск, <https://orcid.org/0000-0001-6711-3577>.

E-mail: kozulyn@ftf.tsu.ru.

Байгонакова Гульшарат Аманболдыновна, канд. физ.-мат. наук, старший научный сотрудник, лаборатория сверхэластичных биоинтерфейсов, НИ ТГУ, Томск, <https://orcid.org/0000-0001-9853-2766>.

E-mail: gat27@mail.ru.

Борисов Семен Александрович, ассистент, кафедра детской хирургии, заведующий лабораторией новых биоэквивалентных и биореабсорбируемых остеопластических материалов для травматологии и ре-

Information about the authors

Ekaterina S. Marchenko, Dr. Sci. (Phys.-Math.), Associate Professor, Head of the Laboratory of Superelastic Biointerfaces, National Research Tomsk State University, Tomsk, <https://orcid.org/0000-0003-4615-5270>.

E-mail: 89138641814@mail.ru.

Ivan I. Gordienko, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, Department of Pediatric Surgery, Vice-Rector for Research and Clinical Work, Ural State Medical University, Ekaterinburg, <https://orcid.org/0000-0003-3157-4579>.

E-mail: ivan-gordienko@mail.ru.

Alexander A. Kozulin, Cand. Sci. (Phys.-Math.), Associate Professor, National Research Tomsk State University, Tomsk, <https://orcid.org/0000-0001-6711-3577>.

E-mail: kozulyn@ftf.tsu.ru.

Gulsharat A. Baigonakova, Cand. Sci. (Phys.-Math.), Senior Research Scientist, Laboratory of Superelastic Biointerfaces, National Research Tomsk State University, Tomsk, <https://orcid.org/0000-0001-9853-2766>.

E-mail: gat27@mail.ru.

Semen A. Borisov, Assistant, Department of Pediatric Surgery, Head of the Laboratory of New Bioequivalent and Bioresorbable Osteoplastic

конструктивной хирургии, УГМУ Минздрава России, Екатеринбург, <https://orcid.org/0000-0002-1783-3776>.
E-mail: drborissovs@gmail.com.

Гарин Александр Сергеевич, аспирант, инженер-исследователь лаборатории сверхэластичных биоинтерфейсов, НИ ТГУ, Томск, <https://orcid.org/0000-0001-7077-1554>.
E-mail: stik-020@mail.ru.

Черный Степан Петрович, аспирант, кафедра детской хирургии, лаборант-исследователь лаборатории новых биоэквивалентных и биорезорбируемых остеопластических материалов для травматологии и реконструктивной хирургии, УГМУ Минздрава России, Екатеринбург, <https://orcid.org/0009-0002-0129-1244>.
E-mail: stechernyy@yandex.ru.

Чойнзонов Евгений Лхамацыренович, д-р мед. наук, профессор, академик РАН, директор НИИ онкологии Томского НИМЦ, Томск, <https://orcid.org/0000-0002-3651-0665>.
E-mail: onco@tnimc.ru.

Кульбакин Денис Евгеньевич, д-р мед. наук, заведующий отделением опухолей головы и шеи, НИИ онкологии Томского НИМЦ, Томск, <https://orcid.org/0000-0003-3089-5047>.
E-mail: kulbakin_d@mail.ru.

 **Марченко Екатерина Сергеевна**, e-mail: 89138641814@mail.ru.

Materials for Traumatology and Reconstructive Surgery, Ural State Medical University, Ekaterinburg, <https://orcid.org/0000-0002-1783-3776>.
E-mail: drborissovs@gmail.com.

Alexander S. Garin, Graduate Student, Research Engineer, Laboratory of Superelastic Biointerfaces, National Research Tomsk State University, Tomsk, <https://orcid.org/0000-0001-7077-1554>.
E-mail: stik-020@mail.ru.

Stepan P. Cherny, Graduate Student, Department of Pediatric Surgery, Research Assistant, Laboratory of New Bioequivalent and Bioresorbable Osteoplastic Materials for Traumatology and Reconstructive Surgery, Ural State Medical University, Ekaterinburg, <https://orcid.org/0009-0002-0129-1244>.
Email: stechernyy@yandex.ru.

Evgeny L. Choynzonov, Dr. Sci. (Med.), Professor, Academician of the Russian Academy of Sciences, Director of the Cancer Research Institute, Tomsk NRMC, Tomsk, <https://orcid.org/0000-0002-3651-0665>.
E-mail: onco@tnimc.ru.

Denis E. Kulbakin, Dr. Sci. (Med.), Head of the Department of Head and Neck Tumors, Cancer Research Institute, Tomsk NRMC, Tomsk, <https://orcid.org/0000-0003-3089-5047>.
E-mail: kulbakin_d@mail.ru.

 **Ekaterina S. Marchenko**, e-mail: 89138641814@mail.ru.

Поступила 05.12.2023

Received December 5, 2023

Рецидивирующее течение тромбоэмболии легочной артерии и острый инфаркт миокарда без подъема сегмента ST: актуальные проблемы диагностики и лечения (клинический случай)

Т.М. Попонина¹, Ю.С. Попонина^{1,2}, В.В. Рябов^{1,2}

¹ Сибирский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации (СибГМУ Минздрава России),
634050, Российская Федерация, Томск, Московский тракт, 2

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

Аннотация

Представлен клинический случай пациента с рецидивирующим течением тромбоэмболии легочной артерии (ТЭЛА) и острым инфарктом миокарда без подъема сегмента ST (ИМБПСТ). Недооценка данных анамнеза, клинического течения немассивной ТЭЛА под маской синкопе привела к развитию массивной ТЭЛА и клинической смерти пациента. В статье обсуждаются маски немассивной ТЭЛА, принципы лечения и вторичной профилактики венозных тромбоэмбологических осложнений (ВТЭО) у пациента с острым ИМБПСТ.

Ключевые слова: тромбоэмболия легочной артерии, маски тромбоэмболии легочной артерии, острый коронарный синдром без подъема сегмента ST, инфаркт миокарда без подъема сегмента ST.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование: 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., Рябов В.В. Рецидивирующее течение тромбоэмболии легочной артерии и острый инфаркт миокарда без подъема сегмента ST: актуальные проблемы диагностики и лечения (клинический случай). Сибирский журнал клинической и экспериментальной медицины. 2024;39(1):194-201. <https://doi.org/10.29001/2073-8552-2024-39-1-194-201>.

Recurrent pulmonary embolism and non-ST elevation acute myocardial infarction: current problems of diagnosis and treatment (clinical case)

Tatiana M. Poponina¹, 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 (NRMC), Russian Academy of Sciences,
111a, Kievskaya str., Tomsk, 634012, Russian Federation

Abstract

A clinical case of a patient with recurrent pulmonary embolism (PE) and non-ST elevation acute myocardial infarction (NSTEMI) is presented. Underestimation of the history data, the clinical course of non-massive pulmonary embolism under the mask of syncope, eventually led to the development of massive pulmonary embolism and clinical death of the patient. The article

✉ Попонина Татьяна Михайловна, e-mail: posv@mail.tomsknet.ru.

discusses non-massive PE masks, principles of treatment and secondary prevention of venous thromboembolic complications in a patient with acute NSTEMI.

Keywords:	pulmonary embolism, pulmonary embolism masks, acute coronary syndrome without ST segment elevation, non-ST elevation myocardial infarction.
Conflict of interest:	the authors do not declare a conflict of interest.
Funding:	no author has a financial or property interest in any material or method mentioned.
Adherence to ethical standards:	the patient gave informed consent for diagnostic and therapeutic measures.
For citation:	Poponina T.M., Poponina Yu.S., Ryabov V.V. Recurrent course of pulmonary embolism and non-ST elevation acute myocardial infarction: current problems of diagnosis and treatment (clinical case). <i>The Siberian Journal of Clinical and Experimental Medicine</i> . 2024;39(1):194–201. https://doi.org/10.29001/2073-8552-2024-39-1-194-201 .

Введение

Тромбоэмболия легочной артерии (ТЭЛА) занимает третье место в мире по распространенности, уступая только инфаркту миокарда (ИМ) и инсульту [1]. Несмотря на внедрение в практику как национальных [2], так и европейских рекомендаций по диагностике и лечению острой легочной эмболии [3], ТЭЛА по-прежнему является одной из основных причин высокой смертности пациентов [4, 5]. Клинические признаки и симптомы острой ТЭЛА неспецифичны; выделяют 5 синдромов: легочно-плевральный, кардиальный, абдоминальный, церебральный и почечный [6]. У некоторых пациентов, поступивших с предварительным диагнозом острого коронарного синдрома (ОКС), на этапе госпитализации подтверждается наличие только ТЭЛА. Но нередко встречается сочетание ТЭЛА и ОКС.

Описание случая

Пациент К., 56 лет, доставлен в кардиологическое отделение через 3 ч от начала симптомов с жалобами на внезапно возникшую одышку смешанного характера в покое, неинтенсивный сухой кашель, общую слабость, головокружение, синкопе. Болевой синдром (резчайшая боль за грудиной и по всей грудной клетке) купирован на догоспитальном этапе (ДГЭ).

За 3 мес. до госпитализации отметил появление асимметричного отека правой стопы и голени, сухой кашель, к врачам не обращался. За 2 нед. до госпитализации возникла одышка смешанного характера при умеренной физической нагрузке, впервые потерял сознание по дороге на работу.

Транспортирован в ОГАУЗ «Областная клиническая больница» г. Томска, где было проведено инструментальное и лабораторное обследование пациента: регистрация электрокардиограммы (ЭКГ), рентгенография органов грудной клетки, магнитно-резонансная томография головного мозга для исключения мозгового инсульта, забор крови для проведения общего анализа крови и определения биохимических показателей.

Пациент был осмотрен неврологом, травматологом, терапевтом, которыми был поставлен диагноз «Черепно-мозговая травма», пациент направлен на дальнейшее обследование и лечение к участковому терапевту поликлиники по месту жительства. В связи с жалобами на одышку и кашель был направлен на бронхоскопию: патологии не найдено.

Через 2 нед. пациент вышел на работу (работает водителем): внезапно появилась резчайшая боль за грудиной и по всей грудной клетке, которая сопровождалась выраженной одышкой и потерей сознания. Бригада скорой медицинской помощи приехала через 10 мин после ее вызова; пациент очнулся до приезда бригады: сердечно-легочная реанимация (СЛР) не проводилась. На ДГЭ была зарегистрирована ЭКГ, дан клопидогрел – 300 мг, аспирин – 250 мг, нитроспрей, в/в введен морфин, нефракционированный гепарин 4000 Ед в/в, пациент доставлен в приемное отделение Регионального сосудистого центра с диагнозом «Острый коронарный синдром без подъема сегмента ST» (ОКСБПСТ).

Пациент рос и развивался соответственно возрасту. Из вредных привычек – курение по 20 сигарет в день в течение 30 лет по настоящему время. Страдает артериальной гипертензией (АГ) в течение 10 лет: максимальное повышение артериального давления (АД) – до 160–170/100 мм рт. ст., принимает лизиноприл по 10 мг/день. Случаев внезапной сердечной смерти, ТЭЛА среди родственников первой линии, со слов пациента, не было. Наследственность по сердечно-сосудистым заболеваниям не отягощена.

При поступлении: общее состояние средней степени тяжести, сознание – оглушение, нормостенического теплосложения, температура тела – 36,6 °C, кожа физиологической окраски, цианоз губ; пальпация грудной клетки – болевые точки не определяются, при сравнительной перкуссии легких – звук легочный, одинаковый на симметричных участках, дыхание жесткое, хрипов нет, частота дыхательных движений (ЧДД) – 24/мин. Периферическая сатурация крови SpO_2 – 98%. Границы сердца в пределах нормы. Тоны сердца приглушенны, ритмичные, 86 уд/мин, акцент 2-го тона на легочной артерии; АД – 104/68 мм рт. ст. Живот мягкий, не вздут, при пальпации безболезненный. Печень не увеличена, не выступает из-под нижнего края реберной дуги; размеры печени по Курлову 10–9–8 см, нижний край печени острый, ровный, мягкоэластической консистенции. Пузырные симптомы отрицательные. Асимметричный отек правой голени и правой стопы.

На ЭКГ при поступлении в приемное отделение (рис. 1): синусовый ритм, частота сердечных сокращений (ЧСС) 86 уд/мин. Синдром $S_1Q_3T_3$. Переходная зона – между V_5 и V_6 . Поворот сердца вокруг продольной оси по часовой стрелке (правым желудочком вперед). Неполная блокада правой ножки пучка Гиса; отрицательный зубец Т

в отведениях III, aVF, V₁–V₅. Изменения на ЭКГ были расценены только как проявление ОКСБПСТ, хотя имеются явные признаки перегрузки правого желудочка (ПЖ): синдром S₁Q₃T₃, описанный S. McGinn и P.D. White в 1935 г. [7]; наличие неполной блокады правой ножки пучка Гиса (rsR в V₁ и V₂, появление уширенного зубца S в V₅ и V₆); появление выраженного зубца S в V₅ и V₆, снижение амплитуды зубца R в отведениях V₅ и V₆ с уменьшением отношения R/S; смещение переходной зоны влево [8].

При эхокардиографии (ЭхоКГ) установлены дилатация правого предсердия (ПП) и ПЖ, снижение сократимости ПЖ, а также компрессия левого желудочка (ЛЖ) (прогиб межжелудочковой перегородки в полость ЛЖ). Зон гипокинеза ЛЖ не выявлено. Триkuspidальная недостаточность 2-й степени. Фракция выброса ЛЖ – 66%. Увеличение систолического давления в ПЖ (СДПЖ) до 112 мм рт. ст. В верхушке ПЖ – тромбоз? Нижняя полая вена 26 мм, не реагирует на вдох. Перикард – без изменений.

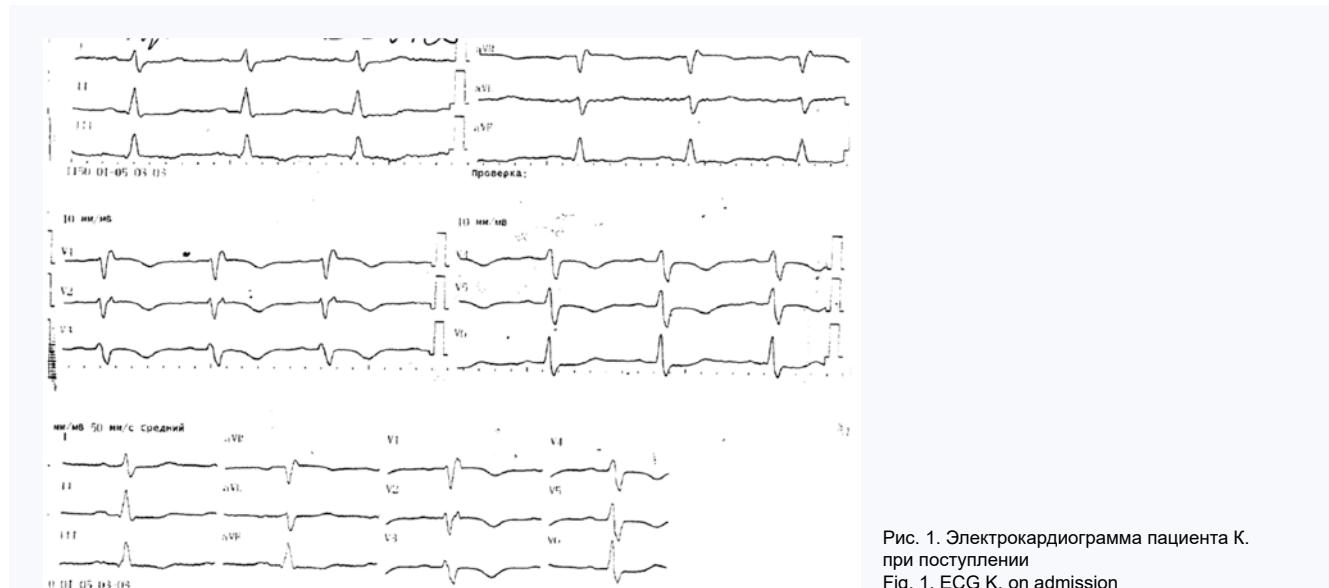


Рис. 1. Электрокардиограмма пациента К.
при поступлении
Fig. 1. ECG K. on admission

При рентгенографии органов грудной клетки найдены пневмофиброз, признаки легочной АГ 1–2-й степени и легочной венозной гипертензии 1-й степени (перераспределение кровотока в верхние отделы легких).

Проведены общеклинический и биохимический анализ крови: выявлен лейкоцитоз (21,0 × 10⁹/л), остальные показатели общего анализа крови и плазменного гемостаза находились в пределах референсных значений. Тропонин I составил 0,082 нг/мл (референсные значения 0,00–0,04 нг/мл, пороговое значение для ИМ – 0,5 нг/мл). Зарегистрировано незначительное повышение АСТ до 52,9 Ед/л (референсные значения – 0–37 Ед/л), АЛТ – до 53,4 Ед/л (референсные значения – 0–42 Ед/л), МВ-Креатинкиназы (МВ-КК) – до 31,2 Ед/л (референсные значения – 0,00–25,00 Ед/л) при нормальных значениях КК – 107,00 Ед/л (референсные значения – 38–195,00 Ед/л), а также выраженное повышение уровня глюкозы до 22,6 ммоль/л (референсные значения – 3,5–5,7 ммоль/л), креатинина – до 138 мкмоль/л (референсные значения креатинина для мужчин – 44–115 мкмоль/л) при снижении расчетной скорости клубочковой фильтрации (рСКФ) по CKD-EPI до 49 мл/мин/1,73 м². У пациента выявлено повышение уровня общего холестерина до 5,0 ммоль/л, другие показатели липидного спектра не были определены в связи с отсутствием возможностей.

С учетом наличия у пациента факторов риска ишемической болезни сердца (ИБС): мужской пол, курение, АГ, гиперхолестеринемия, сахарный диабет, гиподинамия; появления жгучих болей за грудиной с иррадиацией по всей грудной клетке, сопровождавшихся изменениями на

ЭКГ (отрицательный зубец Т в отведениях III, aVF, V₁–V₅), наличия резорбционно-некротического синдрома поставлен диагноз острого глубокого перегородочного не Q-ИМ [9], фоновое заболевание: АГ III стадии, контролируемая АГ. Риск IV (очень высокий). Гиперхолестеринемия. Впервые выявленный сахарный диабет. Хроническая болезнь почек (ХБП) IIIа стадии (креатинин – 138 мкмоль/л, рСКФ – 49 мл/мин/1,73 м²). Целевой уровень (ЦУ) систолического АД от < 140 мм рт. ст. до 130 мм рт. ст. при переносимости, ЦУ диастолического АД < 80 мм рт. ст. до 70 мм рт. ст. По шкале GRACE риск внутригоспитальной летальности для пациента составил более 11%, риск летального исхода – высокий; риск 6-месячной летальности составил от 2 до 5%, риск летального исхода – средний (145 баллов), в связи с чем пациенту экстренно была проведена инвазивная коронарная ангиография (иКАГ); выявлены гемодинамически значимые стенозы в передней нисходящей артерии (ПНА) > 75% в проксимальной трети, I диагональной артерии (I ДА) 70%, медианной артерии (МА) 70%, правой коронарной артерии (ПКА) 60% в проксимальной трети (рис. 2); выполнено чрескожное коронарное вмешательство (ЧКВ) со стентированием проксимального сегмента ПНА стентом с лекарственным покрытием «Xience Xpedition» 3 × 23 мм.

На ЭКГ, зарегистрированной через 30 мин после ЧКВ, динамики не выявлено. Проводилась общепринятая терапия острого ИМ у пациента. Через 1 сут после ЧКВ пациент чувствовал себя лучше, жалоб активно не предъявлял, в связи с чем был выведен из палаты интенсивной терапии (ПИТ) в отделение.

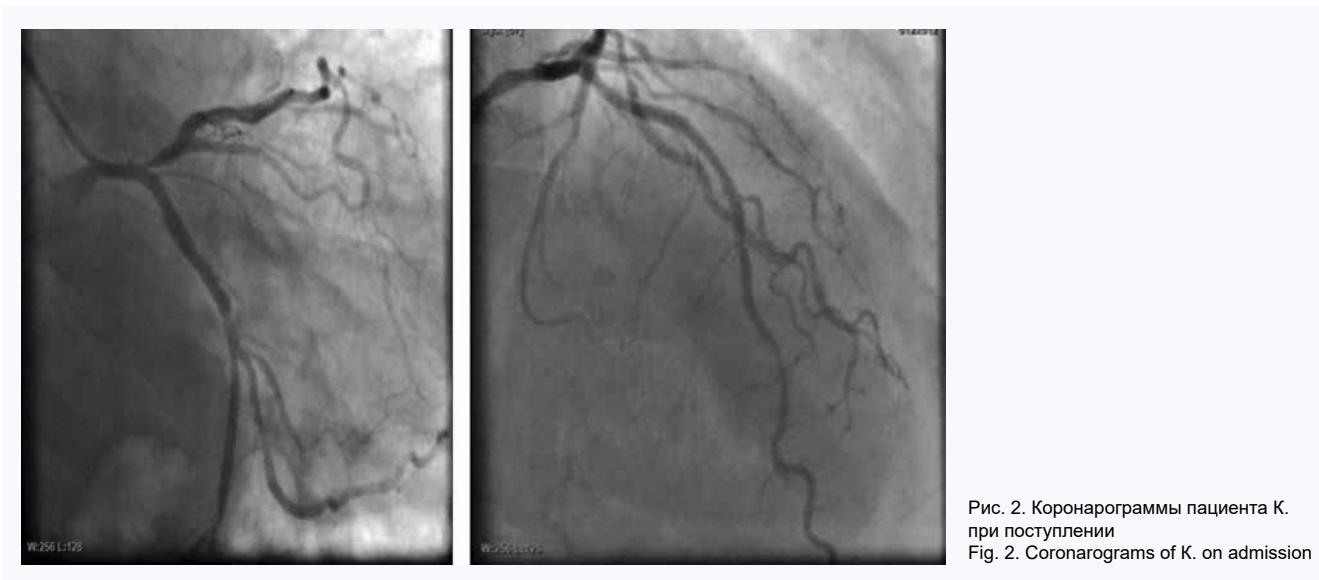


Рис. 2. Коронарограммы пациента К. при поступлении
Fig. 2. Coronarograms of K. on admission

Однако после наложения давящей повязки на место пункции бедренной артерии после проведения ЧКВ появился отек правой нижней конечности от паха до голеностопного сустава.

В этот же день пациент потерял сознание, пульсация на сонных артериях и экскурсия грудной клетки отсутствовали, была начата СЛР, сознание было восстановлено. Переведен в ПИТ для дальнейшего лечения. Общее состояние – тяжелое. Сохраняются сухой кашель, одышка в покое: ЧДД 24/мин. ЧСС 62/мин. Аускультативная картина в легких, сердце – прежняя. Выявлено увеличение печени: 12–11–10 см; симптом Плеша положительный.

На ЭКГ (рис. 3): синусовый ритм, ЧСС 62 уд/мин. В динамике – трансформация положительных зубцов Т в отрицательные в отведениях II, V₆, увеличение амплитуды отрицательных зубцов Т в отведениях III, aVF, V₁–V₅, что свидетельствовало об увеличении ЭКГ-признаков перегрузки ПЖ. С учетом синкопе, сопровождавшихся кашлем, одышкой; появления отека правой ноги (от паха до голеностопного сустава); симптомов правожелудочковой недостаточности (клинических, ЭКГ, ЭхоКГ) поставлен диагноз массивной ТЭЛА. Пациенту с ухудшением гемодинамики на фоне проводимой антикоагулянтной терапии рекомендуется проведение тромболитической терапии (I класс) [3].

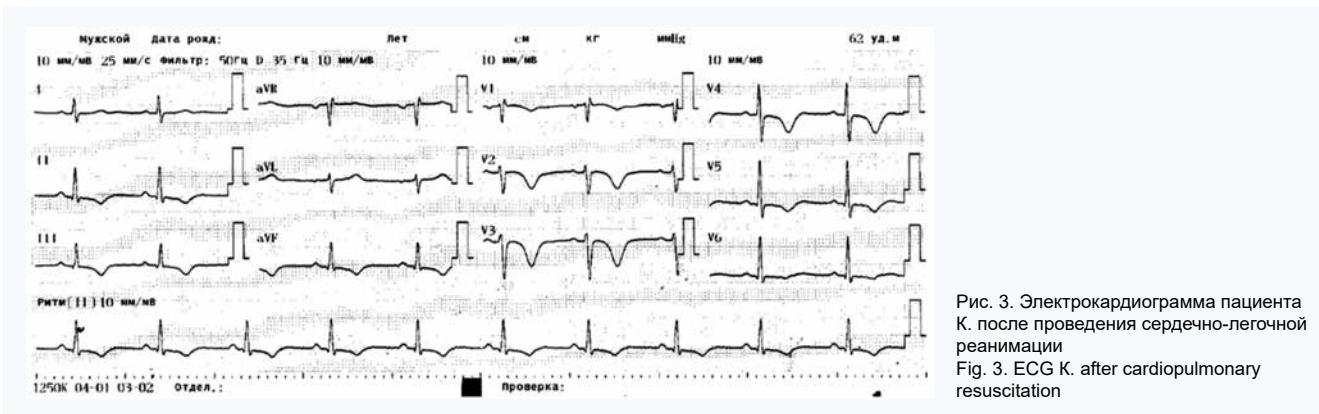


Рис. 3. Электрокардиограмма пациента К. после проведения сердечно-легочной реанимации
Fig. 3. ECG K. after cardiopulmonary resuscitation

Проведена тромболитическая терапия (ТЛТ) стрептокиназой в/в 100 000 Ед/ч в течение 15 ч. В ПИТ взята кровь: в динамике выявлено повышение МВ-КК – до 40,0 Ед/л и КК – до 1026,00 Ед/л; снижение уровня глюкозы с 22,6 ммоль/л при поступлении до 13,0 ммоль/л, креатинина – со 138 мкмоль/л до 110 мкмоль/л; Д-димер более 250 нг/мл (норма менее 250 нг/мл); количество лейкоцитов повышенено до 17,5 × 10⁹/л, остальные показатели ОАК и плазменного гемостаза – в пределах референсных значений. После окончания инфузии стрептокиназы

уменьшилась одышка: ЧДД – 20/мин, ЧСС – 68 уд/мин, АД – 120/80 мм рт. ст., сатурация О₂ – 98%. При проведении спиральной компьютерной томографии (СКТ) с контрастированием сосудов легких подтверждена массивная двусторонняя ТЭЛА с вовлечением в процесс дистальных отделов главных легочных артерий, восходящей и нисходящей ветвей с обеих сторон, а также справа верхнедолевой и ее сегментарных ветвей S₁, S₃, среднедолевой ветви, сегментарных ветвей S₆, S₈, S₁₀ и слева – верхнедолевой ветви и ветвей S₃, S₄–S₅, S₈, S₉–S₁₀, S₉.

КТ-признаки инфаркт-пневмоний в S_6 справа и S_3 слева. Легочно-артериальная гипертензия I степени. Пневмофиброз. Эмфизема (рис. 4). Выявлен источник ТЭЛА – тромбоз глубоких вен (ТГВ) правой нижней конечности (бедренно-подколенно-берцовый) при проведении ультразвукового исследования (УЗИ) вен. После проведения ТЛТ зарегистрирована ЭКГ (рис. 5) и проведена ЭхоКГ.

На ЭКГ после проведения ТЛТ (см. рис. 5) ритм синусовый, правильный, 53/мин; в динамике уменьшились степень выраженности неполной блокады правой ножки пучка Гиса, а также амплитуда зубца S в I, V_5 – V_6 и зубца T в II, III, aVF, V_2 – V_4 , трансформация отрицательных зубцов T в положительные в отведениях V_5 – V_6 , что свидетельствует об уменьшении ЭКГ-признаков перегрузки ПЖ.



Рис. 4. СКТ-ангиопульмография пациента К.
Fig. 4. CT angiopulmonography of patient K

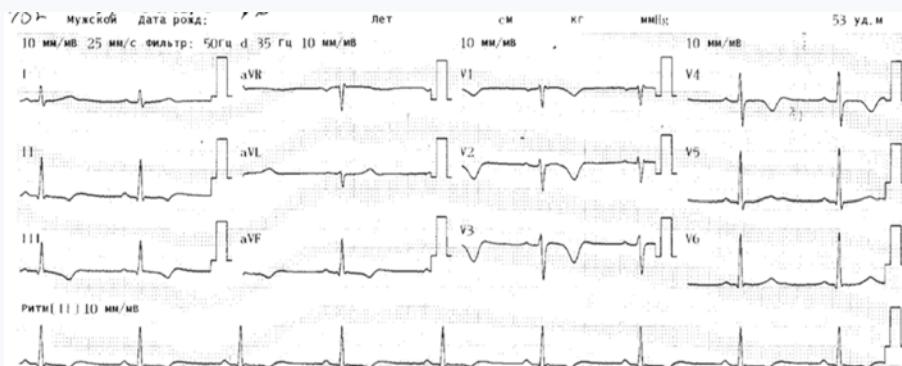


Рис. 5. Электрокардиограмма пациента К. после проведения тромболитической терапии
Fig. 5. ECG K. after after thrombolytic therapy

На ЭхоКГ после проведения ТЛТ выявлена положительная динамика: уменьшились размеры правых камер, улучшилась сократимость ПЖ, хотя она и остается сниженной; исчезла компрессия ЛЖ; снизилось СДПЖ со 112 мм рт. ст. при поступлении до 48 мм рт. ст. Уменьшилась степень трикуспидальной регургитации со 2-й до 1-й. Нижняя полая вена – 19 мм, на вдох реагирует. При проведении УЗИ сонных и бедренных артерий выявлены гемодинамически незначимые стенозы до 20–25%. Проведена оценка риска смерти пациента К. в ближайшие 30 сут: риск смерти – высокий, так как у пациента зафиксирована клиническая смерть, успешная СЛР; на фоне массивной ТЭЛА нет необходимости подсчитывать индекс PESI и определять биомаркеры у больных ТЭЛА с гипотонией и шоком; риск смерти таких пациентов – высокий. Пациенту был поставлен следующий комбинирован-

ный диагноз, сочетанные заболевания: 1. ИБС: Острый первичный глубокий перегородочный не Q-ИМ. Атеросклероз коронарных артерий (стеноз проксимальной трети ПКА 60%, стеноз проксимальной трети ПНА 75%, стеноз ИДА 70%, стеноз МА 70%). Операция: Стентирование проксимальной трети ПНА стентом «Xience Xpedition» 3 × 23 мм. 2. ТГВ правой нижней конечности. Осложнение: Массивная двусторонняя ТЭЛА, рецидивирующее течение, высокий риск смерти. Инфаркт-пневмония S_6 справа, S_3 слева. ЛВГ 1-й ст. ЛАГ 1-2-й ст. Неполная блокада правой ножки пучка Гиса. Фоновое заболевание: Гипертоническая болезнь III стадии, контролируемая АГ. Гиперхолестеринемия. Атеросклероз сонных и бедренных артерий, гемодинамически незначимый. Сахарный диабет 2-го типа, целевой уровень гликированного гемоглобина менее 6,5%. ХБП II стадии (креатинин – 110 мкмоль/л,

рСКФ – 64 мл/мин/1,73 м²). ЦУ САД от < 140 мм рт. ст. до 130 мм рт. ст. при переносимости, ЦУ ДАД от < 80 мм рт. ст. до 70 мм рт. ст. Риск 4. Интенсивная терапия: Непрямой массаж сердца, искусственная вентиляция легких мешком Амбу, тромболитическая терапия стрептокиназой.

Пациенту на госпитальном этапе после проведения ТЛТ был назначен ривароксабан по 15 мг × 2 раза в день; меропенем – по 1,0 г на физиологическом растворе в/в × 3 раза в день; продолжено лечение клопидогрелом 75 мг/день и аспирином 100 мг/день; бисопрололом 5 мг/день; рамиприлом 5 мг/день; аторвастатином 80 мг/день; пантопразолом 40 мг/день; метформином 1000 мг/день.

Пациент был выписан в удовлетворительном состоянии на 19-е сут с рекомендациями наблюдения у кардиолога и приема в амбулаторных условиях следующих препаратов: продолжить прием фиксированной комбинации клопидогрела 75 мг и аспирина 100 мг – 1 т. утром × 1 раз в день в течение 1 мес. с последующим переходом на клопидогрел 75 мг/день; продолжить прием ривароксабана – по 15 мг × 2 раза в день в течение 3 нед. от начала приема данной дозы, а затем принимать по 20 мг × 1 раз в день во время еды (долговременно); а также принимать бисопролол – по 5 мг × 1 раз в день; пантопразол – по 40 мг × 1 раз в день; метформин – по 1000 мг × 1 раз в день.

Обсуждение

Почему пациенту К. не был поставлен диагноз ТЭЛА на ДГЭ или в первые сутки поступления в кардиологическое отделение? Нередко массивная ТЭЛА развивается на фоне рецидивирующего течения тромбоэмболии мелких ветвей легочной артерии [2]. Рецидивирующее течение может проявляться немотивированными обмороками, коллапсами, повторными эпизодами одышки, как у пациента К.; опасность летального исхода существует вследствие развития в конечном итоге массивной ТЭЛА. Немассивная ТЭЛА может скрываться под масками других заболеваний, описанных А.В. Виноградовым и Ф.Е. Новиковым в 1979 г., и предшествовать развитию массивной ТЭЛА [6]:

– Повторные «немотивированные» обмороки, коллапс, нередко сочетающийся с ощущением нехватки воздуха и тахикардии.

– Повторные «пневмонии» неясной этиологии, часть которых протекает как плевропневмония. Однако в отличие от истинной пневмонии при ТЭЛА наблюдается иной порядок проявления симптомов: вначале возникает боль, а через 1–2 дня появляется лихорадка.

– Атипичные приступы стенокардии, протекающие с затруднением дыхания и последующим повышением температуры тела. При ЭКГ-контроле не выявляются признаки коронарной недостаточности. Возможно появление ЭКГ-признаков перегрузки ПЖ.

– «Беспринципная» лихорадка, не поддающаяся антибактериальной терапии.

– Пароксизмальная одышка с ощущением нехватки воздуха и тахикардии.

– Появление или прогрессирование сердечной недостаточности, резистентной к лечению.

– Появление и прогрессирование симптомов подострого или хронического легочного сердца при отсутствии анамнестических указаний на хронические заболевания бронхолегочного аппарата.

– Быстроходящие (в течение 2–3 сут) сухие плевриты, экссудативный плеврит, особенно с геморрагическим выпотом. Истинный плеврит длится обычно в течение 2–3 нед.

Описаны модифицируемые и немодифицируемые факторы риска для возникновения венозных тромбоэмболических осложнений (ВТЭО) [2, 3, 10]. Выявление факторов риска развития ВТЭО важно не только для своевременной диагностики ТЭЛА, но также для оценки риска рецидивирующего течения и выбора длительности назначения противотромботической терапии. Факторами, предрасполагающими к ТЭЛА, у пациента К. являются ТГВ; атеросклероз коронарных, сонных и бедренных артерий, верифицированный при проведении инструментального обследования; гиподинамия (работает водителем автотранспорта); курение; АГ; сахарный диабет. На амбулаторном этапе пациент описывает асимметричный отек правой стопы и голени; возникновение синкопе, сопровождавшихся приступами немотивированной одышки, кашлем, болевым синдромом в грудной клетке.

Внезапно возникшая одышка – одна из наиболее частых жалоб при ТЭЛА: одышка усиливается, если пациент из горизонтального положения встает или садится из-за уменьшения венозного возврата крови к сердцу. При наличии ТЭЛА уменьшается сердечный выброс, снижается АД, а также может возникнуть относительная коронарная недостаточность. При сердечной недостаточности одышка уменьшается, если пациент из горизонтального положения садится, а при заболеваниях легких одышка не меняется при изменении положения тела пациента.

Для оценки клинической вероятности ТЭЛА используются пересмотренная шкала Geneva и шкала P.S. Wells [3]: у пациента К. клиническая оценка вероятности ТЭЛА согласно упрощенной двухуровневой Женевской шкале – ТЭЛА вероятна (3 балла); по упрощенной версии P.S. Wells – ТЭЛА вероятна (2 балла).

Недооценены были и данные инструментального обследования. К ЭКГ-паттернам ТЭЛА относятся признаки перегрузки ПП и ПЖ; инверсия зубцов Т в отведениях V₁–V₄; QR-паттерн в отведении V₁; S₁Q₃T₃-паттерн (синдром McGinn – White); неполная или полная блокада правой ножки пучка Гиса; синусовая тахикардия; суправентрикулярные нарушения ритма вплоть до фибрилляции предсердий, которые можно объяснить перегрузкой ПП; а также нарушения атриовентрикулярной проводимости как следствие гипоксии миокарда.

Изменения на ЭКГ пациента К. были расценены только как проявление ОКСБПСТ, хотя имелись явные признаки перегрузки ПЖ, о чем подробно описано выше. К ЭхоКГ-паттернам ТЭЛА относятся расширение ПЖ; парадоксальное движение межжелудочковой перегородки (за счет объемной перегрузки ПЖ); утолщение передней стенки ПЖ и межжелудочковой перегородки; перикардиальный выпот; шунтирование крови справа налево через овальное окно [3, 11].

При поступлении в стационар пациенту К. была проведена ЭхоКГ, выявлены ЭхоКГ-паттерны перегрузки ПЖ, описанные выше, но, к сожалению, они были недооценены, как впрочем и клиническая картина пациента: наличие асимметричного отека правой голени и стопы, акцент 2-го тона на легочной артерии у пациента с АГ!

Тем не менее о сложности своевременной прижизненной диагностики ТЭЛА свидетельствуют данные А.Т. Cohen и соавт. [12]: из > 370 тыс. умерших пациентов

от ВТЭО в 2004 г. 34% больных умерли внезапно или в течение нескольких часов после острого события, прежде чем терапия могла быть начата или могла бы подействовать. В оставшейся группе у 59% больных ТЭЛА как причина смерти была диагностирована посмертно, и только у 7% умерших диагноз ТЭЛА был поставлен правильно при жизни.

Трудности диагностики ТЭЛА у пациента К. были обусловлены также наличием многососудистого поражения с гемодинамически значимыми стенозами коронарных артерий, выявленными при и-КАГ: резчайшая боль за грудиной с широкой иррадиацией, сопровождавшаяся синкопе, одышкой на ДГЭ, может быть объяснена как ТЭЛА вследствие снижения сердечного выброса, так и ИМ.

Пациенту К. с ИМ и рецидивирующей ТЭЛА назначена в стационаре тройная противотромботическая терапия. Врач должен ответить на следующие вопросы: на какой срок должна быть назначена тройная терапия пациенту К.? Как долго пациент К. должен принимать антикоагулянт? В какой дозе пациент К. должен принимать антикоагулянт через 6 мес.? Для определения длительности лечения противотромботическими препаратами рекомендуется оценка риска не только ишемических, но и геморрагических событий [3]. У пациента высок риск как ишемических событий, рассчитанный по шкале GRACE (см. выше), так и кровотечений.

Факторы риска кровотечения, согласно рекомендациям Европейского общества кардиологов, включают в себя: 1) пожилой возраст (в особенности > 75 лет); 2) предшествующее кровотечение (если оно не связано с обратимой или излечимой причиной) или анемия; 3) активное онкологическое заболевание; 4) наличие в анамнезе геморрагического или ишемического инсульта; 5) хроническое заболевание почек или печени; 6) сопутствующую антитромбоцитарную терапию или нестероидные противовоспалительные препараты (по возможности следует избегать); 7) другие серьезные острые или хронические заболевания; 8) плохой антикоагулянтный контроль [3].

У пациента имеются следующие факторы риска кровотечения: ХБП, сахарный диабет 2-го типа, антитромбоцитарная терапия, что свидетельствует о высоком риске кровотечения.

Американские эксперты для оценки риска кровотечений с целью принятия решения о продлении приема антикоагулянтов при профилактике рецидивов ВТЭО предлагают учитывать следующие факторы риска: 1) возраст > 65 лет; 2) возраст > 75 лет; 3) кровотечения в анамнезе; 4) онкологическое заболевание; 5) метастазы; 6) почечная недостаточность; 7) печеночная недостаточность; 8) тромбоцитопения; 9) наличие в анамнезе инсульта; 10) сахарный диабет; 11) анемия; 12) антиагрегантная терапия; 13) плохой антикоагулянтный контроль (для пациентов, получающих антагонисты витамина K); 14) коморбидность; 15) недавняя операция; 16) частые падения; 17) злоупотребление алкоголем; 18) прием нестероидных противовоспалительных препаратов [13]. Авторы классифицировали риск кровотечения у пациента на антикоагулянтной терапии как низкий (отсутствие факторов риска кровотечения; 0,8% годовой риск больших кровотечений), умеренный (один фактор риска кровотечения; 1,6% годовой риск большого кровотечения) или высокий (два или более фактора риска кровотечения; ≥ 6,5% годовой риск большого кровотечения) [13].

Согласно классификации американских экспертов, у пациента К. в связи с наличием сахарного диабета, приема антиагрегантной терапии высокий риск кровотечений. Риск кровотечений у пациентов следует периодически пересматривать (например, 1 раз в год у пациентов с низким риском и каждые 3 или 6 мес. у пациентов с высоким риском кровотечения) [3, 13]. В связи с наличием высокого риска как ишемических, так и геморрагических осложнений пациенту был рекомендован прием тройной противотромботической терапии в течение одного месяца с последующим переходом на двойную противотромботическую терапию в составе клопидогрела 75 мг/день и ривароксабана в дозе 20 мг/день.

У пациента с рецидивирующим течением ТЭЛА рекомендуется продолжать пероральное лечение антикоагулянтами в течение неопределенного времени, то есть более 3 мес. (класс рекомендаций I, уровень доказательности B). При решении о продолжении антикоагулянтной терапии после ТЭЛА у пациента без онкологии следует назначать уменьшенную дозировку ривароксабана (10 мг 1 раз/сут) через 6 мес. применения антикоагулянтов в терапевтических дозировках (IIaA) [3].

Почему же мы рекомендовали пациенту через 6 мес. продолжить прием ривароксабана в дозе 20 мг/день? В рандомизированном двойном слепом исследовании фазы 3 Einstein Choice 3 396 пациентов с верифицированным диагнозом ТГВ или ТЭЛА, принимавших от 6 до 12 мес. антикоагулянтную терапию, были распределены на 3 группы для приема ривароксабана один раз в сутки (в дозах 20 мг или 10 мг) или 100 мг аспирина в течение 12 мес. [14]. Риск рецидивов ВТЭО был значительно ниже в обеих группах ривароксабана, чем при применении аспирина, без значительного увеличения частоты кровотечений. В зависимости от соотношения риска рецидива ТГВ или ТЭЛА и риска кровотечения у конкретного пациента врач выбирает дозу 20 мг или 10 мг для продленной вторичной профилактики ВТЭО.

В Инструкции по медицинскому применению ривароксабана записано, что у пациентов с рецидивирующим течением ТГВ или ТЭЛА на фоне приема противотромботической терапии необходимо назначать ривароксабан в дозировке 20 мг один раз в день в качестве вторичной профилактики ВТЭО для долговременного (скорее всего пожизненного) приема [15].

Заключение

Рассмотренный в данной публикации клинический случай рецидивирующего течения ТЭЛА (от немассивной ТЭЛА под маской синкопе, нераспознанной на амбулаторном этапе, до массивной ТЭЛА и клинической смерти в стационаре после проведенного высокотехнологичного лечения (ЧКВ) в связи с развившимся ИМ) свидетельствует в очередной раз о трудностях диагностики ТЭЛА. С целью обеспечения оптимального взаимодействия госпитального и амбулаторного этапов при лечении пациентов после ТЭЛА рекомендуется разработка модели маршрутизации пациента (I класс). Рекомендован осмотр пациентов через 3–6 мес. после острой ТЭЛА (I класс). Пациентам с рецидивирующими ВТЭО, не связанными с наличием основного временного / обратимого фактора риска, рекомендуется продолжать пероральное лечение антикоагулянтами в течение неопределенного времени (I класс) [3].

Литература / References

- Raskob G.E., Angchaisuksiri P., Blanco A.N., Buller H., Gallus A., Hunt B.J. et al. Thrombosis: a major contributor to global disease burden. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2014;34(11):2363–2371. DOI: 10.1161/ATVBAHA.114.304488.
- Российские клинические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике венозных тромбоэмболических осложнений. *Флебология.* 2015;9(4):2:3–52. Russian clinical guidelines for the diagnosis, treatment and prevention of venous thromboembolic complications. *Phlebology.* 2015;9(4):2:3–52. (In Russ.).
- Konstantinides S.V., Meyer G., Becattini C., Bueno H., Geersing G.J., Harjola V.P. et al. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism developed in collaboration with the European Respiratory Society (ERS). *Eur. Respir. J.* 2019;54(3):1901647. DOI: 10.1183/13993003.01647-2019.
- Jimenez D., de Miguel-Diez J., Guijarro R., Trujillo-Santos J., Otero R., Barba R. et al. Trends in the management and outcomes of acute pulmonary embolism: analysis from the RIETE registry. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2016;67(2):162–170. DOI: 10.1016/j.jacc.2015.10.060.
- Ebner M., Kresoga K.P., Keller K., Hobohm L., Rogge N.I.J., Hasenfuß G. et al. Temporal trends in management and outcome of pulmonary embolism: a single-centre experience. *Clin. Res. Cardiol.* 2020;109(1):67–77. DOI: 10.1007/s00392-019-01489-9.
- Покровский А.В. (ред.). Клиническая ангиология: Руководство. В двух томах. Т. 2. М.: ОАО Издательство «Медицина»; 2004:888. Pokrovsky A.V. (Ed.). Clinical angiology: Manual. In two volumes. Vol. 2. Moscow: Meditsina Publishers; 2004:888. (In Russ.).
- McGinn S., White P.D. Acute cor pulmonale resulting from pulmonary embolism. *JAMA.* 1935;104(17):1473–1480. DOI: 10.1001/jama.1935.02760170011004.
- Орлов В.Н. Руководство по электрокардиографии. М.: МИА; 2020:560. Orlov V.N. Guide to electrocardiography. M.: MIA; 2020:560. (In Russ.).
- Collet J.P., Thiele H., Barbato E., Barthélémy O., Bauersachs J., Bhatt D.L. et al. 2020 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation. The Task Force for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur. Heart J.* 2021;42(14):1289–1367. DOI: 10.1093/eurheartj/ehaa575.
- Панченко Е.П., Балахонова Т.В., Данилов Н.М., Комаров А.Л., Кропачёва Е.С., Саидова М.С. и др. Диагностика и лечение тромбоэмболии легочной артерии: клинические рекомендации Евразийской ассоциации кардиологов для практических врачей (2021). *Евразийский кардиологический журнал.* 2021;(1):44–77. DOI: 10.38109/2225-1685-2021-1-44-77.
- Panchenko E.P., Balahonova T.V., Danilov N.M., Komarov A.L., Kropachyova E.S., Saidova M.A. et al. Diagnosis and Management of pulmonary embolism: Eurasian Association of Cardiology (EAC) Clinical Practice Guidelines (2021). *Eurasian Heart Journal.* 2021;(1):44–77. (In Russ.). DOI: 10.38109/2225-1685-2021-1-44-77.
- Коков Л.С. (ред.). Тромбоэмболия легочной артерии. Классическая диагностика, новейшие методы профилактики и лечения: руководство для врачей. М.: РАН, 2022:378. Kokov L.S. (ed.) Pulmonary embolism. Classical diagnostics, the latest methods of prevention and treatment. Physician's Guide. M.: RAS, 2022:378. (In Russ.).
- Cohen A.T., Agnelli G., Anderson F.A., Arcelus J.I., Bergqvist D., Brecht J.G. et al. Venous thromboembolism (VTE) in Europe – The number of VTE events and associated morbidity and mortality. *Thromb. Haemost.* 2007;98(4):756–764. DOI: 10.1160/TH07-03-0212.
- Kearon C., Akl E.A., Ornelas J., Blaivas A., Jimenez D., Bounameaux H. et al. Antithrombotic therapy for VTE disease: CHEST Guideline and Expert Panel Report. *Chest.* 2016;149(2):315–352. DOI: 10.1016/j.chest.2015.11.026.
- Weitz J.I., Lensing A.W.A., Prins M.H., Bauersachs R., Beyer-Westendorf J., Bounameaux H. et al.; EINSTEIN CHOICE Investigators. Rivaroxaban or aspirin for extended treatment of venous thromboembolism. *N. Engl. J. Med.* 2017;376(13):1211–1222. DOI: 10.1056/NEJMoa1700518.
- Бурлева Е.П., Кременевский О.М. Пролонгированная антикоагулянтная терапия венозных тромбоэмболических осложнений: решенные вопросы и спорные позиции. *Флебология.* 2019;13(1):42–51. DOI: 10.17116/flebo20191301142. Burleva E.P., Kremenevskiy O.M. Prolonged anticoagulation therapy for venous thromboembolism: Resolved issues and controversial questions. *Flebologiya.* 2019;13(1):42–51. (In Russ.). DOI: 10.17116/flebo20191301142.

Информация о вкладе авторов

Попонина Т.М., Попонина Ю.С., Рябов В.В. разработали концепцию статьи, проанализировали и интерпретировали результаты, консультировали пациента, участвовали в написании текста статьи, окончательно утвердили 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

Попонина Татьяна Михайловна, д-р мед. наук, профессор, профессор кафедры кардиологии, СибГМУ, Томск, <https://orcid.org/0000-0002-6900-6190>.
E-mail: posv@mail.tomsknet.ru.

Попонина Юлия Сергеевна, канд. мед. наук, доцент, кафедра кардиологии, СибГМУ; врач-кардиолог, отделение неотложной кардиологии, НИИ кардиологии, Томский НИМЦ, Томск, <https://orcid.org/0000-0001-8167-1778>.
E-mail: yuliyasp@yandex.ru.

Рябов Вячеслав Валерьевич, д-р мед. наук, доцент, заведующий кафедрой кардиологии, СибГМУ Минздрава России; заместитель директора по научной и лечебной работе, исполняющий обязанности заведующего отделением неотложной кардиологии, НИИ кардиологии, Томский НИМЦ, Томск, <https://orcid.org/0000-0002-4358-7329>.
E-mail: rvvt@cardio-tomsk.ru.

 Попонина Татьяна Михайловна, e-mail: posv@mail.tomsknet.ru.

Поступила 10.07.2023

- an Society of Cardiology (ESC). *Eur. Heart J.* 2021;42(14):1289–1367. DOI: 10.1093/eurheartj/ehaa575.
- Pанченко Е.П., Балахонова Т.В., Данилов Н.М., Комаров А.Л., Кропачёва Е.С., Саидова М.С. и др. Диагностика и лечение тромбоэмболии легочной артерии: клинические рекомендации Евразийской ассоциации кардиологов для практических врачей (2021). *Евразийский кардиологический журнал.* 2021;(1):44–77. DOI: 10.38109/2225-1685-2021-1-44-77.
- Panchenko E.P., Balahonova T.V., Danilov N.M., Komarov A.L., Kropachyova E.S., Saidova M.A. et al. Diagnosis and Management of pulmonary embolism: Eurasian Association of Cardiology (EAC) Clinical Practice Guidelines (2021). *Eurasian Heart Journal.* 2021;(1):44–77. (In Russ.). DOI: 10.38109/2225-1685-2021-1-44-77.
- Коков Л.С. (ред.). Тромбоэмболия легочной артерии. Классическая диагностика, новейшие методы профилактики и лечения: руководство для врачей. М.: РАН, 2022:378. Kokov L.S. (ed.) Pulmonary embolism. Classical diagnostics, the latest methods of prevention and treatment. Physician's Guide. M.: RAS, 2022:378. (In Russ.).
- Cohen A.T., Agnelli G., Anderson F.A., Arcelus J.I., Bergqvist D., Brecht J.G. et al. Venous thromboembolism (VTE) in Europe – The number of VTE events and associated morbidity and mortality. *Thromb. Haemost.* 2007;98(4):756–764. DOI: 10.1160/TH07-03-0212.
- Kearon C., Akl E.A., Ornelas J., Blaivas A., Jimenez D., Bounameaux H. et al. Antithrombotic therapy for VTE disease: CHEST Guideline and Expert Panel Report. *Chest.* 2016;149(2):315–352. DOI: 10.1016/j.chest.2015.11.026.
- Weitz J.I., Lensing A.W.A., Prins M.H., Bauersachs R., Beyer-Westendorf J., Bounameaux H. et al.; EINSTEIN CHOICE Investigators. Rivaroxaban or aspirin for extended treatment of venous thromboembolism. *N. Engl. J. Med.* 2017;376(13):1211–1222. DOI: 10.1056/NEJMoa1700518.
- Бурлева Е.П., Кременевский О.М. Пролонгированная антикоагулянтная терапия венозных тромбоэмболических осложнений: решенные вопросы и спорные позиции. *Флебология.* 2019;13(1):42–51. DOI: 10.17116/flebo20191301142. Burleva E.P., Kremenevskiy O.M. Prolonged anticoagulation therapy for venous thromboembolism: Resolved issues and controversial questions. *Flebologiya.* 2019;13(1):42–51. (In Russ.). DOI: 10.17116/flebo20191301142.

Information on author contributions

Poponina T.M., Poponina Yu.S., Ryabov V.V. developed the article concept, analyzed and interpreted the results, consulted the patient, participated in writing 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.

Information about the authors

Tatiana M. Poponina, Dr. Sci. (Med.), Professor, Cardiology Department, Siberian State Medical University, Tomsk, <https://orcid.org/0000-0002-6900-6190>.
E-mail: posv@mail.tomsknet.ru.

Yuliya S. Poponina, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, Cardiology Department, Siberian State Medical University; Cardiologist, Emergency Cardiology Department, Cardiology Research Institute, Tomsk NRMC, Tomsk, <https://orcid.org/0000-0001-8167-1778>.
E-mail: yuliyasp@yandex.ru.

Vyacheslav V. Ryabov, Dr. Sci. (Med.), Associate Professor, Head of the Cardiology Department, Siberian State Medical University; acting Head of the Emergency Cardiology Department, Cardiology Research Institute, Tomsk NRMC, Tomsk, <https://orcid.org/0000-0002-4358-7329>.
E-mail: rvvt@cardio-tomsk.ru.

 Tatiana M. Poponina, e-mail: posv@mail.tomsknet.ru.

Received July 10, 2023

Отдаленные исходы у пациентов с инфарктом миокарда 1-го и 2-го типов (данные одноцентрового регистрового исследования)

**В.И. Кинаш^{1, 2}, В.В. Кашталап^{3, 4}, Д.А. Федоров²,
А.С. Воробьев^{1, 2}, И.А. Урванцева^{1, 2}, Л.В. Коваленко²**

¹ Окружной кардиологический диспансер «Центр диагностики и сердечно-сосудистой хирургии», 628416, Российская Федерация, Ханты-Мансийский автономный округ – Югра, Сургут, просп. Ленина, 69/1

² Сургутский государственный университет (СурГУ), 628412, Российская Федерация, Ханты-Мансийский автономный округ – Югра, Сургут, просп. Ленина, 1

³ Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний (НИИ КПССЗ), 650002, Российская Федерация, Кемерово, бульвар имени академика Л.С. Барбара, стр. 6

⁴ Кемеровский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации (КемГМУ Минздрава России), 650000, Российская Федерация, Кемерово, ул. Ворошилова, 22а

Аннотация

Цель: изучить годовые исходы пациентов с подтвержденным диагнозом инфаркта миокарда (ИМ) в зависимости от его типа.

Материал и методы. Из 1 325 госпитализированных пациентов у 1 293 (97,5%) диагностирован острый коронарный синдром, у остальных – внесердечные причины болей в груди. Последующее наблюдение проводилось путем осмотра пациентов в стационаре и опроса по телефону или по электронной почте через 12 мес. после выписки. Все пациенты с ИМ проанкетированы на наличие типа личности Д. Через 12 мес. наблюдений общее количество пациентов с диагнозом ИМ составило 255 (92,1%) больных [180 (70,5%) пациентов с ИМ 1-го типа (ИМ1), 75 (29,5%) больных с ИМ 2-го типа (ИМ2)].

Результаты. Через 12 мес. наблюдений в общей группе больных осложнения развились у 53 (20,7%) пациентов (27 (15,0%) больных в группе ИМ1 и 26 (34,6%) пациентов в группе ИМ2). Общая смертность и частота повторных госпитализаций по поводу сердечной недостаточности были выше при ИМ2 по сравнению с ИМ1 [8 (10,6%) против 2 (1,1%) ($p = 0,001$) и 9 (12,0%) против 8 (4,4%) ($p = 0,03$) соответственно]. Основными предикторами неблагоприятных событий у пациентов с ИМ2 стали: ожирение, $p = 0,005$; сахарный диабет, $p = 0,006$; 2-сосудистое поражение, $p = 0,001$; 3-сосудистое поражение; $p = 0,001$; низкая приверженность к лекарственной терапии (< 6 баллов) по шкале Мориски – Грина, $p = 0,007$; тип личности Д, $p = 0,040$. У больных ИМ1 основными предикторами неблагоприятных событий стали: ожирение, $p = 0,019$; мужской пол, $p = 0,009$. Не наблюдалось статистически значимых различий в обеих группах по частоте смертности от ИМ, развитию повторного ИМ, а также таких осложнений, как подострый / поздний тромбоз стента и рестеноза в стенте.

Заключение. У пациентов с ИМ2 по сравнению с ИМ1 через 12 мес. наблюдений были выше показатели общей смертности (10,6 против 1,1%) и повторных госпитализаций по поводу декомпенсации сердечной недостаточности (12 против 4,4%).

Ключевые слова: инфаркт миокарда 1-го типа, инфаркт миокарда 2-го типа, тип личности Д, неблагоприятные сердечно-сосудистые события.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование: у авторов нет финансовой заинтересованности в представленных материалах и методах.

Соответствие принципам этики: информированное согласие получено от каждого пациента и одобрено локальным этическим комитетом при БУ ХМАО-ЮГРЫ «Окружной кардиологический диспансер «Центр диагностики и сердечно-сосудистой хирургии»» (протокол № 4 от 19.01.2021 г.).

Для цитирования: Кинаш В.И., Кашталап В.В., Федоров Д.А., Воробьев А.С., Урванцева И.А., Коваленко Л.В. Отдаленные исходы у пациентов с инфарктом миокарда 1-го и 2-го типов (данные одноцентрового регистрового исследования). *Сибирский журнал клинической и экспериментальной медицины*. 2024;39(1):202–209. <https://doi.org/10.29001/2073-8552-2024-39-1-202-209>.

✉ Кашталап Василий Васильевич, e-mail: v_kash@mail.ru.

Long-term outcomes in patients with type 1 and type 2 myocardial infarction (data from a single-center register study)

Vladimir I. Kinash^{1, 2}, Vasily V. Kashtalap^{3, 4}, Dmitry A. Fedorov²,
Anton S. Vorobiev^{1, 2}, Irina A. Urvantseva^{1, 2}, Lyudmila V. Kovalenko²

¹District Cardiology Dispensary “Center for Diagnostics and Cardiovascular Surgery”,
69/1, Lenin str., Surgut, 628416, Khanty-Mansi Autonomous Okrug – Yugra, Russian Federation

²Surgut State University (SurSU),
1, Lenin str., Surgut, 628412, Khanty-Mansiysk Autonomous Okrug – Yugra, Russian Federation

³Scientific Research Institute of Complex Problems of Cardiovascular Diseases,
Academician Barbarash boulevard, 6, Kemerovo, 650002, Russian Federation

⁴Kemerovo State Medical University (KemSMU) of the Ministry of Health of the Russian Federation,
22a, Voroshilova str., Kemerovo, 650000, Russian Federation

Abstract

Aim: To study the annual outcomes of patients with a confirmed diagnosis of myocardial infarction (MI), depending on its type.

Material and Methods. Of the 1,325 hospitalized patients, 1,293 (97.5%) were diagnosed with acute coronary syndrome; the rest had extra-cardiac causes of chest pain. Follow-up included examinations of patients in the hospital and interviewing by phone or email in 12 months after discharge. All patients with MI were tested for the presence of personality type D. After 12 months of follow-up, the total number of patients diagnosed with MI was 255 (92.1%) patients [180 (70.5%) patients with MI1, 75 (29.5%) patients with MI2].

Results. After 12 months of follow-up, in the general group of patients complications developed in 53 (20.7%) patients (27 (15.0%) patients in the IM1 group and 26 (34.6%) patients in the IM2 group). Overall mortality and the frequency of repeated hospitalizations for heart failure were higher in MI2 compared to MI1 [8 (10.6%) vs. 2 (1.1%) ($p = 0.001$) and 9 (12.0%) vs. 8 (4.4%) ($p = 0.03$), respectively]. The main predictors of adverse events in patients with MI2 were: obesity, $p = 0.005$; diabetes mellitus, $p = 0.006$; two-vessel lesion, $p = 0.001$; three-vessel lesion, $p = 0.001$; low adherence to drug therapy (< 6 points) on the Morisky-Green scale, $p = 0.007$; personality type D, $p = 0.040$. In patients with MI1, the main predictors of adverse events were: obesity, $p = 0.019$; male, $p = 0.009$. There were no statistically significant differences in both groups in the frequency of mortality from MI, the development of recurrent MI, as well as complications such as subacute/late stent thrombosis and restenosis in the stent.

Conclusion. In patients with MI2, compared with MI1, after 12 months of follow-up the indicators of total mortality (10.6% vs. 1.1%) and repeated hospitalizations due to decompensation of heart failure (12% vs. 4.4%) are higher.

Keywords: type 1 myocardial infarction, type 2 myocardial infarction, type D personality, adverse cardiovascular events.

Conflict of interest: the authors do not declare a conflict of interest.

Funding: no author has a financial or property interest in any material or method mentioned.

Adherence to ethical standards: an informed consent was obtained from each patient and approved by the local ethics committee at the BU KhMAO – YUGRA “District Cardiology Dispensary”, Center for Diagnostics and Cardiovascular Surgery (Protocol No. 4 from 19.01.2021).

For citation: Kinash V.I., Kashtalap V.V., Fedorov D.A., Vorobiev A.S., Urvantseva I.A., Kovalenko L.V. Long-term outcomes in patients with type 1 and type 2 myocardial infarction (data from a single-center register study). *The Siberian Journal of Clinical and Experimental Medicine*. 2024;39(1):202–209. <https://doi.org/10.29001/2073-8552-2024-39-1-202-209>.

Введение

Согласно IV универсальному определению инфаркта миокарда (УОИМ) 2018 г., острый инфаркт миокарда (ИМ) делится на 5 типов [1]. ИМ 1-го, атеротромботического (ИМ1), и 2-го, циркуляторного (ИМ2), типов являются двумя наиболее распространенными вариантами ИМ. ИМ1

обусловлен острым атеротромботическим событием, включающим разрыв или эрозию бляшки в коронарной артерии, тогда как в основе ИМ2 лежит несоответствие между доставкой кислорода к миокарду и его потребностью в нем, что приводит к состоянию относительной ишемии сердечной мышцы без признаков острого тромбоза коронарной артерии [1, 2].

Гетерогенные патофизиологические механизмы, которые лежат в основе развития ИМ2, сложно различать в реальных клинических условиях, поскольку все они проявляются очень похожими симптомами загрудинных болей. Данные исследований свидетельствуют о различных показателях заболеваемости и смертности от ИМ2 – от 1,6 до 74% всех случаев ИМ [3, 4]. Более того, результаты большинства исследований показали, что ранний прогноз при ИМ2 хуже, чем при ИМ1 [5–8]. При этом результаты исследования японских ученых не выявили различий в долгосрочной смертности между пациентами с ИМ1 и ИМ2, смертность пациентов в группе ИМ2 составила всего 5% случаев [9]. Частота ИМ2 в различных эпидемиологических исследованиях вариабельна из-за гетерогенности исследуемых популяций [5, 10–13]. Долгосрочный прогноз у пациентов с ИМ2 и факторы, влияющие на отдаленные исходы этого типа ИМ, требуют дальнейшего изучения.

Цель исследования: изучить годовые исходы пациентов с подтвержденным диагнозом ИМ в зависимости от его типа.

Материал и методы

Из 1 325 пациентов старше 18 лет, госпитализированных в экстренном порядке в приемное отделение БУ «Окружной кардиологический диспансер «Центр диагностики и сердечно-сосудистой хирургии» с января по ноябрь 2021 г. с клиникой острого коронарного синдрома, у 1 293 (97,5%) больных был установлен окончательный диагноз «острый коронарный синдром», еще 32 (2,4%) пациента классифицированы как больные с некардиальной болью в грудной клетке и исключены из исследования.

Общее количество пациентов с подтвержденным диагнозом ИМ составило 277 (21,4%) человек. ИМ1 был установлен у 194 (15,0%) пациентов, ИМ2 – у 83 (6,4%) больных. Инвазивная коронарная ангиография (КАГ) была выполнена 194 (100%) и 60 (72,3%) пациентам в случаях ИМ1 и ИМ2 соответственно.

Критериями диагноза ИМ1 были наличие внутрипросветного тромбоза с окклюзией коронарной артерии на уровне TIMI-0 и / или признаки нарушения целостности атеросклеротической бляшки, что сопровождалось снижением коронарного кровотока ниже уровня TIMI-3. Все остальные случаи интерпретировались как ИМ2 при доказанном наличии триггера (пускового фактора), при отсутствии тромбоза у пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС), подтвержденного согласно рекомендациям рабочей группы COVADIS [14] о коронарном спазме, а также при подтвержденной при помощи внутрисосудистого ультразвукового исследования эмболии и / или спонтанной диссекции коронарной артерии, при наличии очагов острой ишемии миокарда, по данным МРТ, и при отсутствии критического стеноза коронарных артерий.

Из исследования были исключены пациенты, поступившие не экстренно либо имевшие противопоказания к КАГ, а также пациенты с ИМ 3, 4 и 5-го типов, пациенты с терминальной стадией заболевания почек, требующие регулярного гемодиализа, а также пациенты в состоянии кардиогенного шока.

Экстренное чреспечевое коронарное вмешательство (ЧКВ) было выполнено у 172 (88,66%) ($p < 0,001$) пациентов с ИМ1 и у 37 (44,58%) пациентов с ИМ2 ($p < 0,001$). Через 12 мес. были обследованы 255 (92,1%) пациентов, из которых пациенты с ИМ1 составили 180 (70,5%)

человек, а с ИМ2 – 75 (29,5%) больных. Пациенты были осмотрены на повторном приеме в клинике либо опрошены по телефону или электронной почте. Потеря выборки составила 22 пациента (7,9%), отклик – 92,0%. С целью исключения рестеноза в ранее имплантированном стенде 204 (80,0%) больных с ИМ подверглись компьютерной томографии коронарных артерий с контрастным усилением (КТ-КАГ), среди которых пациенты с ИМ1 и ИМ2 составили 163 (91%) и 41 (54,6%) пациент соответственно.

Основными конечными точками при оценке неблагоприятных событий (МАСЕ) через 12 мес. были смертность от всех причин, смерть от ИМ, повторная госпитализация по поводу ИМ, повторная госпитализация по поводу хронической сердечной недостаточности (ХСН), поздний тромбоз и / или рестеноз в стенде.

Проверка нормальности распределения количественных данных проводилась с помощью критерия Шапиро – Уилка. Непрерывные показатели представлены средним значением и стандартным отклонением ($M \pm SD$) или медианой (M_e) и межквартильным интервалом ($Q_1; Q_3$) и сравнивались в двух независимых группах с помощью *t*-критерия Стьюдента или *U*-критерия Манна – Уитни при наличии или отсутствии нормального распределения показателей, соответственно. Все категориальные показатели описывались абсолютными или относительными (%) частотами и сравнивались в двух независимых группах с использованием χ^2 критерия или точного критерия Фишера. Для выявления предикторов повторной госпитализации по поводу ХСН и прогнозирования времени до этого неблагоприятного события в группах ИМ1 и ИМ2 построена многофакторная модель регрессии Кокса. Статистический анализ данных проводился с помощью пакета программ IBM SPSS STATISTICS 12.0.

Результаты

Средний возраст пациентов в группах ИМ2 и ИМ1 составил $62,69 \pm 10,23$ и $57,03 \pm 9,91$ ($p < 0,01$) лет соответственно. Женский пол преобладал в группе пациентов с ИМ2 – 25 (30,1%) против 34 (17,53%) ($p = 0,02$), в группе ИМ1. Пациенты с неатеротромботическим типом ИМ реже поступали в клинику в первые 12 ч после начала болевого синдрома по сравнению с пациентами с ИМ1, что составило 40 (48,19%) против 140 (72,16%) ($p < 0,001$) больных соответственно, реже отмечалась загрудинная боль при поступлении в клинику – 49 (59,04%) против 187 (96,39%) ($p < 0,001$) у пациентов с ИМ1 и проявлялась атипично у 34 (41,0%) против 7 (3,61%) ($p < 0,01$) больных с ИМ1, чаще преобладала одышка – 63 (75,90%) против 74 (38,14%) ($p < 0,001$). Реже отмечалась подъем сегмента ST, по данным электрокардиографии – 32 (38,55%) против 140 (76,16%) ($p < 0,001$), а также зоны гипо- / акинезии по результатам эхокардиографии (ЭхоКГ) – 41 (49,40%) против 149 (76,80%) ($p < 0,001$), были более высокими баллы (> 140) по шкале GRACE – 57 (68,67%) против 94 (48,45%) ($p = 0,002$).

В анамнезе у пациентов с ИМ2 чаще диагностируют сахарный диабет (СД) – 33 (39,76%) против 38 (19,59%) ($p < 0,001$) у пациентов с ИМ1, хроническую обструктивную болезнь легких – 11 (14,0%) против 4 (2,06%) ($p < 0,001$), заболевание периферических артерий (ЗПА) – 32 (38,55%) против 21 (10,82%) ($p < 0,001$), перенесенный ранее ИМ – 25 (30,12%) против 21 (10,82%) ($p < 0,001$) и острое нарушение мозгового кровообращения – 15 (18,07%) против 11 (5,67%) ($p = 0,002$) соответственно.

Показатели систолического артериального давления и частоты сердечных сокращений были выше в группе пациентов с ИМ2 по сравнению с больными с ИМ1 150,55 ($\pm 35,67$) против 134,12 ($\pm 21,23$) ($p < 0,001$) и 88,92 ($\pm 22,32$) против 79,27 ($\pm 17,07$) ($p < 0,001$) соответственно.

Лабораторные показатели демонстрируют более низкую реакцию высокочувствительного тропонина Т при поступлении у пациентов с ИМ2 – 204,0 (114,0; 475,6) против 2331,95 (1107,4; 4706,0) ($p < 0,001$) у больных с ИМ1, высокий уровень глюкозы в плазме крови – 6,34 (4,67; 8,70) против 5,01 (4,36; 6,45) ($p = 0,02$), более низкие показатели скорости клубочковой фильтрации – 81,00 (66,00; 97,50) против 94,00 (82,00; 100,00) ($p < 0,001$). Данные КАГ демонстрируют сбалансированный тип коронарного кровообращения у пациентов с ИМ2 – 51 (61,45%) против 82 (42,27%) ($p < 0,001$) у больных с ИМ1, а также низкую частоту поражения одной коронарной артерии – 7 (8,43%) против 88 (45,36%) ($p < 0,001$). Значение фракции выброса левого желудочка у пациентов с ИМ1 составило 52,00 (46,00; 56,00), а в группе ИМ2 – 51,00 (46,00; 56,00) ($p = 0,9$).

Распространенность типа личности Д, по данным анкетирования, в общей группе больных с ИМ составила 85 (30,6%) больных, при этом в группе ИМ1 тип личности Д составил 55 (28,3%), а в группе ИМ2 – 30 (36,1%) ($p < 0,05$) пациентов.

Экстренное ЧКВ было выполнено у 37 (44,58%) больных с ИМ2 против 172 (88,66%) ($p < 0,001$) у пациентов с ИМ1. Пациенты с неатеротромботическим типом ИМ реже получали терапию статинами и двойную антиагрегантную терапию (ДААТ) по сравнению с пациентами с ИМ1, что составило 47 (56,63%) против 166 (85,57%) ($p < 0,001$) и 36 (43,37%) против 172 (88,66%) ($p < 0,001$) соответственно. При этом пациенты группы ИМ2 чаще получали сартаны – 28 (33,73%) против 34 (17,53%) ($p = 0,004$) больных с ИМ1, блокаторы медленных кальциевых каналов (БКК) – 12 (14,46%) против 7 (3,61%) ($p = 0,002$), агонист имидазолиновых рецепторов моксонидин – 22 (26,51%) против 22 (11,34%) ($p = 0,002$), антиаритмические средства – 16 (19,28%) против 19 (9,79%) ($p = 0,03$), тиазидные диуретики – 12 (14,46%) против 13 (6,70%) ($p = 0,04$) пациентов с ИМ1 соответственно (табл. 1).

Таблица 1. Лечение пациентов с инфарктом миокарда 1-го и 2-го типов

Table 1. Treatment of patients with type 1 and type 2 MI

Назначаемое лечение Prescribed treatment	ИМ1 (n = 194) MI1 (n = 194)	ИМ2 (n = 83) MI2 (n = 83)	p
Экстренное ЧКВ, n (%) Emergency PCI, n (%)	172 (88,66)	37 (44,58)	< 0,001
β-блокаторы, n (%) β-blockers, n (%)	178 (91,75)	73 (87,95)	0,32
иАПФ, n (%) ACEI, n (%)	129 (66,49)	53 (36,86)	0,67
Аспирин, n (%) Aspirin, n (%)	182 (93,81)	74 (89,16)	0,18
Тикагрелор, n (%) Ticagrelor, n (%)	43 (22,16)	4 (4,82)	< 0,001
Клопидогрель, n (%) Clopydogrel, n (%)	126 (64,95)	32 (38,55)	< 0,001
ДААТ, n (%) DAPT, n (%)	172 (88,66)	36 (43,37)	< 0,001
ОАК, n (%) OAC, n (%)	24 (12,37)	17 (20,48)	0,08
БРА, n (%) ARB, n (%)	34 (17,53)	28 (33,73)	0,004
Статины, n (%) Statins, n (%)	166 (85,57)	47 (56,63)	< 0,001
БКК, n (%) CCB, n (%)	7 (3,61)	12 (14,46)	0,002
Моксонидин, n (%) Moxonidine, n (%)	22 (11,34)	22 (26,51)	0,002
Амиодарон, n (%) Amiodarone, n (%)	19 (9,79)	16 (19,28)	0,03
Тиазидные диуретики, n (%) Thiazide diuretics, n (%)	13 (6,70)	12 (14,46)	0,04
Нитраты, n (%) Nitrates, n (%)	3 (1,55)	2 (2,41)	> 0,05
Плановое АКШ, n (%) Planned CABG, n (%)	13 (6,70)	5 (6,02)	0,95
Плановое ЧКВ, n (%) Planned PCI, n (%)	30 (15,46)	15 (18,07)	0,59

Примечание: ЧКВ – чрескожное коронарное вмешательство, иАПФ – ингибиторы ангиотензинпрервращающего фермента, ДААТ – двойная антиагрегантная терапия, ОАК – оральные антикоагулянты, БРА – блокаторы рецепторов ангиотензина, БКК – блокаторы кальциевых каналов, АКШ – аортокоронарное шунтирование.

Note: PCI – percutaneous coronary intervention, ACEI – angiotensin-converting enzyme inhibitors, DAPT – dual antiplatelet therapy, OAC – oral anticoagulants, ARB – angiotensin receptor blocker, CCB – calcium channel blocker, CABG – coronary artery bypass graft.

В отдаленном периоде наблюдений (в течение 12 мес.) у пациентов с ИМ2 отмечается большая частота назначений оральных антикоагулянтов ($p < 0,001$), ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ) ($p = 0,008$),

блокаторов рецепторов ангиотензина (БРА) ($p < 0,001$), БКК дигидропиридинового ряда ($p < 0,001$), антиаритмических препаратов ($p = 0,002$), петлевых и тиазидных диуретиков ($p = 0,04$ и $p = 0,004$ соответственно) (рис. 1).

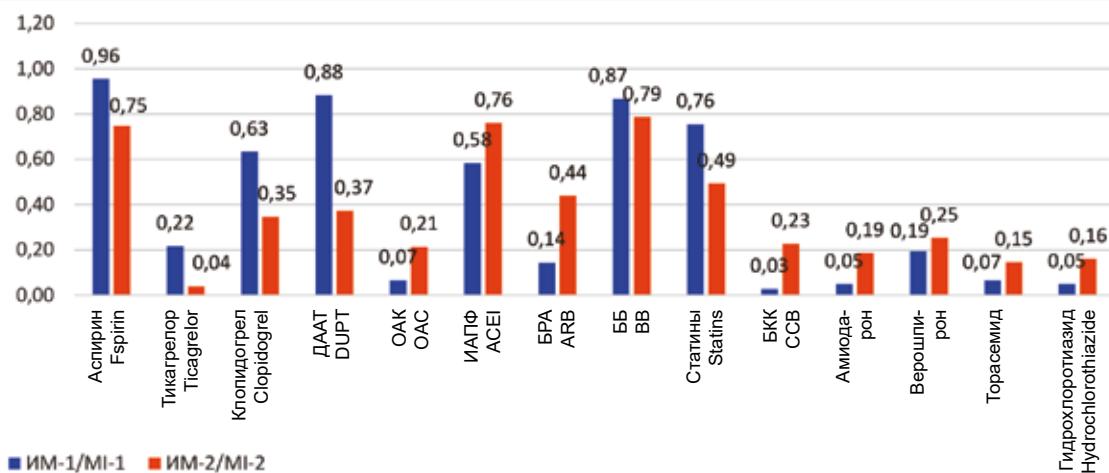


Рис. 1. Медикаментозная терапия пациентов с инфарктом миокарда 1-го и 2-го типов через 12 месяцев наблюдения

Примечание: ДААТ – двойная антиагрегантная терапия, ОАК – оральные антикоагулянты, иАПФ – ингибиторы ангиотензин превращающего фермента, БРА – блокаторы рецепторов ангиотензина, ББ – бета-блокаторы, БКК – блокаторы кальциевых каналов.

Fig. 1. Drug therapy in patients with MI1 and MI2 after 12 months of follow-up

Note: DAPT – dual antiplatelet therapy, OAC – oral anticoagulants, ACEI – angiotensin-converting enzyme inhibitors, ARB – angiotensin receptor blocker, BB – beta blocker, CCB – calcium channel blocker.

Через 12 мес. наблюдений общее количество обследованных пациентов составило 255 (92,1%) человек. Группа ИМ2 – 75 (29,5%) больных, группа ИМ1 – 180 (70,5%) человек. Неблагоприятные события развивались у 53 (20,7%) пациентов, из них 26 (34,6%) – в группе ИМ2 и 27 (15%) – в группе ИМ1 соответственно (табл. 2). Смерть от всех причин (рис. 2) и частота повторных госпитализаций по поводу ХСН была значительно выше в группе пациентов с ИМ2 по сравнению с пациентами с ИМ1 и составила 8 (10,6%) против 2 (1,1%) ($p = 0,001$) и

9 (12,0%) против 8 (4,4%) ($p = 0,03$) соответственно. Из 8 (4,4%) больных 2 (2,6%) пациента умерли от прогрессирования опухолевого процесса, у 3 (4,0%) развилось острое желудочно-кишечное кровотечение, 3 (4,0%) пациента умерли от септического шока на фоне острой легочной инфекции.

При этом не было статистически значимых различий в обеих группах по частоте смертности от ИМ, развитию повторного ИМ, а также таких осложнений, как подострый / поздний тромбоз стента и рестеноз в стенте (см. табл. 2).

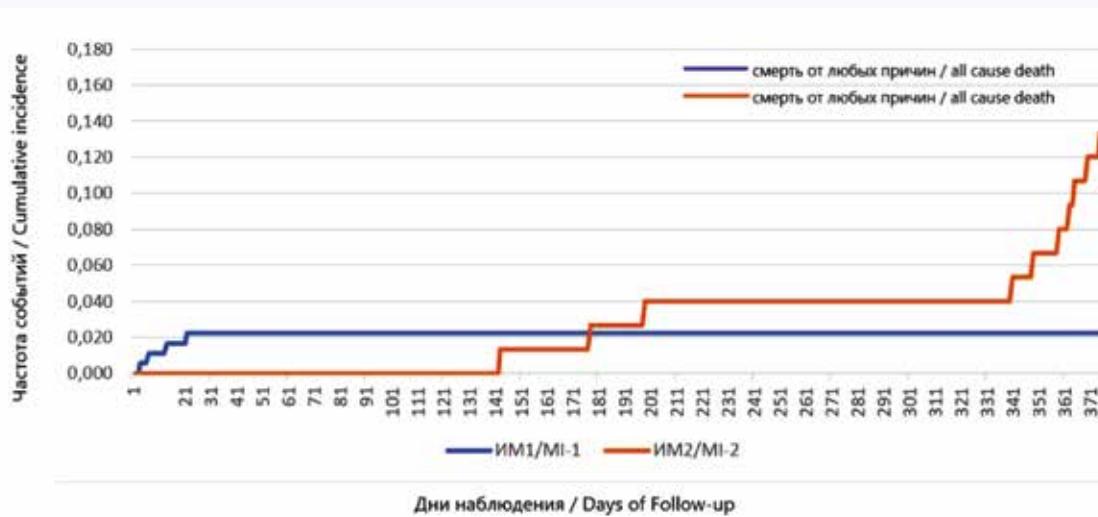


Рис. 2. Показатели смертности от любых причин в группе пациентов с инфарктом миокарда 1-го и 2-го типов
Fig. 2. All cause death in patients with MI1 and MI2

Таблица 2. Исходы в отдаленном периоде в группе больных инфарктом миокарда 1-го и 2-го типов**Table 2.** Long-term outcomes in patients with MI1 and MI2

Исходы Outcomes	ИМ1 (n = 180) MI (n = 180)	ИМ2 (n = 75) MI (n = 75)	p
Смерть от любых причин, n (%) Death from any cause, n (%)	2 (1,1)	8 (10,6)	0,001
Смерть от инфаркта миокарда, n (%) Fatal myocardial infarction, n (%)	3 (1,6)	2 (2,6)	> 0,05
Повторный инфаркт миокарда, n (%) Recurrent myocardial infarction, n (%)	8 (4,4)	5 (6,6)	> 0,05
Повторная госпитализация по поводу ХСН, n (%) Heart failure rehospitalization, n (%)	8 (4,4)	9 (12,0)	0,03
Подострый/поздний тромбоз стента, n (%) Subacute/late in-stent thrombosis, n (%)	4 (2,2)	1 (1,3)	> 0,05
Рестеноз в стенте, n (%) In-stent restenosis, n (%)	2 (1,1)	1 (1,3)	> 0,05

Проведенный многофакторный регрессионный анализ пропорционального риска Кокса показал, что основными предикторами неблагоприятных событий у пациентов с ИМ2 стали: ожирение – относительный риск (ОР) 1,892; 95% доверительный интервал (ДИ) (1,237–2,659); $p = 0,005$, сахарный диабет – ОР 0,587; 95% ДИ (1,882–17,547), $p = 0,006$; 2-сосудистое поражение – ОР 2,818; 95% ДИ (1,403–3,909), $p = 0,001$, 3-сосудистое поражение – ОР 2,765, ДИ (1,407–3,515), $p = 0,001$; низкая приверженность лекарственной терапии (< 6 баллов) по шкале Мориски – Грина – ОР 1,330; 95% ДИ (1,147–1,740), $p = 0,007$, тип личности Д – ОР 1,644; 95% ДИ (1,118–2,796), $p = 0,040$ (табл. 3).

Таблица 3. Многофакторный регрессионный анализ предикторов неблагоприятных событий у пациентов с инфарктом миокарда 2-го типа**Table 3.** Multivariate regression analysis of predictors of adverse events in patients with type 2MI

Показатели Parametres	Коэффи- циент Ratio	ОР (95% ДИ) HR (95% CI)	p
Гипертоническая болезнь Hypertension	-19,691	0,000 (0,000–0,000)	0,999
Ожирение Obesity	0,848	1,892 (1,237–2,659)	0,005
Сахарный диабет Diabetes mellitus	0,587	2,798 (1,882–17,547)	0,006
Хроническая обструктивная болезнь легких Chronic obstructive pulmonary disease	-1,002	0,246 (0,017–3,596)	0,305
Заболевание периферических артерий Peripheral artery disease	0,016	1,017 (0,455–2,271)	0,968
Мужской пол Male	0,398	1,365 (0,440– 2,782)	0,410
Женский пол Female	-1,008	1,493 (0,799–2,919)	0,072
1-сосудистое поражение Single-vessel lesion	-3,094	1,207 (1,502–3,070)	0,809
2-сосудистое поражение Two-vessel lesion	2,985	2,818 (1,403–3,909)	0,001
3-сосудистое поражение Three-vessel lesion	2,006	2,765 (1,407–3,515)	0,001
Хроническая сердечная недостаточность Chronic heart failure	0,400	0,670 (0,154–2,910)	0,593
Острое нарушение мозгового кровообращения Acute cerebrovascular accident	0,777	2,175 (0,642–7,363)	0,212

Окончание табл. 3

End of table 3

Показатели Parametres	Коэффи- циент Ratio	ОР (95% ДИ) HR (95% CI)	p
Фибрилляция предсердий Atrial fibrillation	0,856	2,353 (0,959–5,777)	0,062
< 6 баллов по шкале Мориски – Грина < 6 points on the Morisky – Green scale	1,109	1,330 (1,147–1,740)	0,007
Тип личности Д The type D personality	1,157	1,644 (1,118–2,796)	0,040

Примечание: ОР – относительный риск, ДИ – доверительный интервал.

Note: HR – hazard ratio, CI – confidence interval.

Основными предикторами неблагоприятных событий у пациентов с ИМ1, согласно регрессионному анализу риска Кокса, являются: ожирение – ОР 2,010; 95% ДИ (1,891–3,912), $p = 0,019$, мужской пол – ОР 2,320; 95% ДИ (1,894–4,913), $p = 0,009$ (табл. 4).

Таблица 4. Многофакторный регрессионный анализ предикторов неблагоприятных сердечно-сосудистых событий (МАСЕ) у пациентов с инфарктом миокарда 1-го типа**Table 4.** Multivariate regression analysis of predictors of adverse events in patients with type 1MI

Показатели Parametres	Коэффи- циент Ratio	ОР (95% ДИ) HR (95% CI)	p
Гипертоническая болезнь Hypertension	-1,204	0,456 (0,212–1,750)	0,124
Ожирение Obesity	1,314	2,010 (1,891–3,912)	0,019
Сахарный диабет Diabetes mellitus	-1,271	0,982 (0,012–2,544)	1,009
Мужской пол Male	1,556	2,320 (1,894–4,913)	0,009
Женский пол Female	-1,785	2,328 (1,030–3,738)	0,999
1-сосудистое поражение Single-vessel lesion	1,072	1,870 (0,992–3,211)	0,059
2-сосудистое поражение Two-vessel lesion	0,275	1,081 (0,904–3,005)	0,211
3-сосудистое поражение Three-vessel lesion	1,002	0,976 (0,169–1,788)	0,147
Хроническая обструктивная болезнь легких Chronic obstructive pulmonary disease	-1,375	1,980 (1,004–3,702)	0,102
Заболевание периферических артерий Peripheral artery disease	0,665	1,311 (0,517–2,619)	0,333
Хроническая сердечная недостаточность Chronic heart failure	1,060	2,207 (1,095–5,815)	0,332
Острое нарушение мозгового кровообращения Acute cerebrovascular accident	0,414	1,324 (0,899–3,113)	0,126
Фибрилляция предсердий Atrial fibrillation	-1,146	6,800 (4,029–11,032)	0,080
< 6 баллов по шкале Мориски – Грина < 6 points on the Morisky – Green scale	-0,789	1,876 (0,442–2,990)	0,077
Тип личности Д The type D personality	0,651	1,569 (0,572–2,881)	0,995

Обсуждение

Данные настоящего одноцентрового регистрового исследования иллюстрируют факт, что в течение 12 мес. после ИМ у пациентов с ИМ2 были более высокие показатели смертности от всех причин и повторных госпитализаций по

поводу декомпенсации сердечной недостаточности. Проведенные ранее исследования также демонстрируют более высокую частоту неблагоприятных событий в отдаленном периоде у пациентов с ИМ2 по сравнению с ИМ1 [6, 8]. Не было статистически значимых различий в смертности от ИМ между двумя группами, что также отмечается другими авторами [9]. Пациентам с неатером тромботическим типом ИМ реже назначали КАГ и реже выполняли ЧКВ, что также согласуется с данными других авторов [5, 12, 14].

В настоящем исследовании инвазивная КАГ выполнялась в 72,3% случаев у пациентов с ИМ2 по сравнению со 100% в случае ИМ1. ЧКВ выполнено в 44,58 и 88,66% случаев соответственно. По данным анализа коронарограмм, наше исследование демонстрирует более частое поражение двух и трех коронарных артерий у пациентов с ИМ2 в отличие от пациентов с ИМ1, что не согласуется с данными других источников [13]. При выборе медикаментозной терапии настоящее исследование демонстрирует более частое назначение ДААТ и аспирина, а также статинов у пациентов с ИМ1 в отличие от больных с ИМ2, что также согласуется с другими источниками [2, 14, 15], при этом частота назначения ацетилсалициловой кислоты в нашем исследовании достоверно не отличалась между группами.

Настоящее исследование также показало, что пациенты с ИМ2 чаще получали терапию антиаритмическими препаратами, сартанами и диуретиками, что может говорить о большей распространенности в этой группе больных фибрилляции предсердий и ХСН [14, 15]. Более частое назначение БКК дигидропиридинового ряда может говорить о большей встречаемости у этой группы пациентов вазоспастической стенокардии [5, 8, 9].

В настоящем исследовании пациенты с типом Д чаще встречались в группе больных с ИМ2. Ранее в литературе такая закономерность не выявлялась. Личность типа Д характеризуется как совместная тенденция к негативной аффективности и подавлению эмоционального выражения посредством социального торможения [16] и была включена Европейским обществом кардиологов в перечень факторов риска неблагоприятных сердечно-сосудистых событий у пациентов с ИБС [17]. Пациенты с ИБС и типом личности Д чаще отказываются от кардиологиче-

ской реабилитации [17], у них более низкая приверженность к назначенному медикаментозной терапии, а также более высокий уровень депрессивных и тревожных симптомов [18]. При этом пациенты типа Д с ИБС характеризуются более высокой частотой большого неблагоприятного сердечного события (major adverse cardiac event – MACE) [17, 18] по сравнению с пациентами без типа Д.

В нашем исследовании предикторами неблагоприятных исходов у пациентов с ИМ1 были ожирение и мужской пол, а у пациентов с ИМ2 – ожирение, сахарный диабет, многососудистое поражение коронарных артерий, по данным КАГ, низкая приверженность лекарственной терапии (<6 баллов по шкале Мориски – Грина), а также тип личности Д. Последний как фактор неблагоприятных исходов был выявлен впервые. По данным других авторов [19], основными предикторами MACE у пациентов с ИМ2 наиболее часто определялись: мужской пол, пожилой возраст (≥ 65 лет), низкий уровень гемоглобина (<12 г/дл), высокая частота сердечных сокращений (>100 уд. в мин), низкая скорость клубочковой фильтрации (<60 мл/мин/1,73 м²), высокий индекс массы тела (>25 кг/м²), низкая фракция выброса левого желудочка ($<40\%$), дислипидемия, курение.

Ограничения

Исследование является одноцентровым, наблюдательным, оно проводилось в период пандемии коронавирусной инфекции (COVID-19), что не исключает влияния этого фактора на увеличение показателей смертности и осложнений в обеих группах пациентов.

Заключение

У пациентов с ИМ2 в отдаленном периоде чаще, чем у пациентов с ИМ1 в течение 12 мес. наблюдения развиваются неблагоприятные сердечно-сосудистые события, у них выше показатели общей смертности (10,6 против 1,1%) и повторных госпитализаций по поводу декомпенсации сердечной недостаточности (12 против 4,4%). Предикторы неблагоприятных исходов у этих пациентов: наличие ожирения, сахарного диабета, многососудистое поражение коронарных артерий, низкая приверженность к назначенному терапии и тип личности Д.

Литература / References

1. 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. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2018;72:2231–2264. DOI: 10.1016/j.jacc.2018.08.1038.
2. Raphael C.E., Roger V.L., Sandoval Y., Singh M., Bell M., Lerman A. et al. Incidence, trends, and outcomes of Type 2 myocardial infarction in a community cohort. *Circulation.* 2020;141(6):454–463. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.119.043100.
3. Putot A., Jeanmichel M., Chague F., Manckoundia P., Cottin Y., Zeller M. Type 2 myocardial infarction: A geriatric population-based model of pathogenesis. *Aging Dis.* 2020;11(1):108–117. DOI: 10.14336/AD.2019.0405.
4. Sato R., Sakamoto K., Kaikita K., Tsujita K., Nakao K., Ozaki Y. et al. Long-term prognosis of patients with myocardial infarction Type 1 and Type 2 with and without involvement of coronary vasospasm. *J. Clin. Med.* 2020;9(6):1686. DOI: 10.3390/jcm9061686.
5. Rafiudeen R., Barlis P., White H.D., van Gaal W. Type 2 MI and myocardial injury in the era of high-sensitivity troponin. *Eur. Cardiol.* 2022;17:e03. DOI: 10.15420/ecr.2021.42.
6. Кинаш В.И., Воробьев А.С., Урванцева И.А., Коваленко Л.В., Каштапов В.В. Особенности клинико-анамнестических характеристик и структуры госпитальных осложнений у пациентов с различными типами инфаркта миокарда. РМЖ. 2022;9:2–6.
Kinash V.I., Vorobyev A.S., Urvantseva I.A., Kovalenko L.V., Kashtapov V.V. Features of clinical and anamnestic characteristics and structure of hospital complications in patients with various types of myocardial infarctions. *RMZH.* 2022;9:2–6. (In Russ.).
7. Curcio F., Gerundo G., Sasso G., Panicara V. et al. Type 2 myocardial infarction: is it a geriatric syndrome? *Aging Clin. Exp. Res.* 2020;32(5):759–768. DOI: 10.1007/s40520-019-01452-8.
8. Merlo A.C., Bona R.D., Ameri P., Porto I. Type 2 myocardial infarction: a diagnostic and therapeutic challenge in contemporary cardiology. *Intern. Emerg. Med.* 2022;17(2):317–324. DOI: 10.1007/s11739-021-02920.
9. Han X., Jeong M.H., Bai L., Ahn J.H., Hyun D.Y., Cho K.H. et al. Other KAMIR-NIH Registry Investigators. Long term clinical outcomes of Type 1 vs. Type 2 myocardial infarction in patients who underwent angiography: data from the Korea acute myocardial infarction-national institute of health registry. *Cardiovasc. Diagn. Ther.* 2022;12(1):55–66. DOI: 10.21037/cdt-21-434.
10. Coscia T., Nestelberger T., Boeddinghaus J., Lopez-Ayala P., Koechlin L., Miró Ò.; for the APACE Investigators. Characteristics and outcomes of Type 2 myocardial infarction. *JAMA Cardiol.* 2022;7(4):427–434. DOI: 10.1001/jamacardio.2022.0043.
11. Raphael C.E., Roger V.L., Sandoval Y., Singh M., Bell M., Lerman A. et al. Incidence, trends, and outcomes of Type 2 myocardial infarction in a community cohort. *Circulation.* 2020;141(6):454–463. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.119.043100.
12. Chapman A.R., Sandoval Y. Type 2 myocardial infarction: Evolving approaches to diagnosis and risk-stratification. *Clin. Chem.* 2021;67(1):61–69. DOI: 10.1093/clinchem/hvaa189.
13. Облавацкий Д.В., Болдуева С.А., Соловьева М.В., Винничук С.А.,

- Михайлов Р.Р. Распространенность инфаркта миокарда 2-го типа в структуре летальности по данным многопрофильного стационара за 7 лет. *Кардиология*. 2020;60(6):76–83.
14. Oblavatsky D.V., Boldueva S.A., Solovyova M.V., Vinnichuk S.A., Mikhailov R.R. Prevalence of Type 2 myocardial infarction in the structure of mortality according to the data of a multidisciplinary hospital for 7 years. *Cardiology*. 2020;60(6):76–83. (In Russ.). DOI: 10.18087/cardio.2020.6.n896.
15. Merlo A.C., Bona R.D., Ameri P., Porto I. Type 2 myocardial infarction: a diagnostic and therapeutic challenge in contemporary cardiology. *Intern. Emerg. Med.* 2022;17(2):317–324. DOI: 10.1007/s11739-021-02920-8.
16. McCarthy C.P., Kolte D., Kennedy K.F. Vaduganathan M., Wasfy J.H., Januzzi J.L. Jr. Patient characteristics and clinical outcomes of Type 1 versus Type 2 myocardial infarction. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2021;77(7):848–857. DOI: 10.1016/j.jacc.2020.12.034.
17. Сумин А.Н., Щеглова А.В. Является ли концепция личности типа Д компонентом персонализированной медицины или прогностиче-
- ским фактором при лечении сердечно-сосудистых заболеваний? *Российский кардиологический журнал*. 2020;25(9):3996.
- Sumin A.N., Shcheglova A.V. Is the concept of Type D personality a component of personalized medicine or a prognostic factor in the treatment of cardiovascular diseases? *Russian Journal of Cardiology*. 2020;25(9):3996. (In Russ.). DOI: 10.1560-4071-2020-3996.
18. Raykh O.I., Sumin A.N., Korok E.V. The influence of personality Type D on cardiovascular prognosis in patients after coronary artery bypass grafting: Data from a 5-year-follow-up study. *Int. J. Behav. Med.* 2022;29(1):46–56. DOI: 10.1007/s12529-021-09992-y.
19. Yamaguchi D., Izawa A., Matsunaga Y. The association of depression with Type D personality and coping strategies in patients with coronary artery disease. *Intern. Med.* 2020;59(13):1589–1595. DOI: 10.2169/internalmedicine.3803-19.
20. Singh A., Gupta A., DeFilippis E.M., Qamar A., Biery D.W., Almarzoq Z. et al. Cardiovascular mortality after Type 1 and Type 2 myocardial infarction in young adults. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2020;75(9):1003–1013. DOI: 10.1016/j.jacc.2019.12.052.

Информация о вкладе авторов

Кинаш В.И. – анализ данных исследования, написание статьи, утверждение окончательной версии для публикации, полная ответственность за содержание.

Кашталап В.В. – анализ данных исследования, написание статьи, корректировка статьи, утверждение окончательной версии для публикации, полная ответственность за содержание.

Федоров Д.А. – статистическая обработка данных.

Воробьев А.С. – получение данных исследования, написание статьи, корректировка статьи, утверждение окончательной версии для публикации, полная ответственность за содержание.

Урванцева И.А. – вклад в разработку концепции исследования, корректировка статьи, утверждение окончательной версии для публикации, полная ответственность за содержание.

Коваленко Л.В. – интерпретация данных исследования, написание статьи, утверждение окончательной версии для публикации, полная ответственность за содержание.

Information on author contributions

Kinash V.I. – data analysis, manuscript writing, approval of the final version, fully responsible for the content.

Kashthalap V.V. – data interpretation, manuscript writing, editing, approval of the final version, fully responsible for the content.

Fedorov D.A. – statistical data processing.

Vorobiev A.S. – data collection, manuscript writing, editing, approval of the final version, fully responsible for the content.

Urvantseva I.A. – contribution to the concept of the study, editing, approval of the final version, fully responsible for the content.

Kovalenko L.V. – data interpretation, manuscript writing, approval of the final version, fully responsible for the content.

Сведения об авторах

Кинаш Владимир Иванович, врач рентгенэндоваскулярный хирург, Центр диагностики и сердечно-сосудистой хирургии; аспирант, кафедра кардиологии, Медицинский институт, СурГУ, Сургут, <https://orcid.org/0000-0002-0209-4878>.

E-mail: vkinash597@gmail.com.

Кашталап Василий Васильевич, д-р мед. наук, доцент, заведующий отделом клинической кардиологии, НИИ КПССЗ; профессор кафедры кардиологии и сердечно-сосудистой хирургии, КемГУ Минздрава России, Кемерово, <https://orcid.org/0000-0003-3729-616X>.

E-mail: v_kash@mail.ru.

Федоров Дмитрий Алексеевич, канд. техн. наук, доцент, заведующий кафедрой информатики и вычислительной техники, заместитель директора, Политехнический институт, СурГУ, Сургут, <https://orcid.org/0000-0003-3462-8392>.

E-mail: fda.polytech@gmail.com.

Воробьев Антон Сергеевич, канд. мед. наук, доцент, врач-кардиолог, Центр диагностики и сердечно-сосудистой хирургии; доцент кафедры кардиологии, ведущий научный сотрудник, научно-образовательный центр, Медицинский институт, СурГУ, Сургут, <https://orcid.org/0000-0001-7014-2096>.

E-mail: a.s.vorobiov@gmail.com.

Урванцева Ирина Александровна, канд. мед. наук, доцент, главный врач, Центр диагностики и сердечно-сосудистой хирургии; заведующий кафедрой кардиологии, Медицинский институт, СурГУ, Сургут, <https://orcid.org/0000-0002-5545-9826>.

E-mail: urvancevalA@dumahmao.ru.

Коваленко Людмила Васильевна, д-р мед. наук, профессор, директор Медицинского института, заведующий кафедрой патофизиологии и общей патологии, Медицинский институт, СурГУ, Сургут, <https://orcid.org/0000-0001-5708-7328>.

E-mail: medsurdirector@gmail.com.

 **Кашталап Василий Васильевич**, e-mail: v_kash@mail.ru.

Поступила 19.03.2023

Information about the authors

Vladimir I. Kinash, X-ray Endovascular Surgeon, District Cardiology Hospital of the Diagnostic and Cardiovascular Surgery Center; Graduate Student, Department of Cardiology, SurSU, Surgut, <https://orcid.org/0000-0002-0209-4878>.

E-mail: vkinash597@gmail.com.

Vasili V. Kashthalap, Dr. Sci. (Med.), PhD, Associate Professor, Head of Clinical Cardiology Department, Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases; Professor, Department of Cardiology and Cardiovascular Surgery of Kemerovo State Medical University, Kemerovo, <https://orcid.org/0000-0003-3729-616X>.

E-mail: v_kash@mail.ru.

Dmitry A. Fedorov, Cand. Sci. (Techn.), PhD, Surgut State University; Associate Professor, Head of the Department of Computer Science and Computer Engineering, Deputy Director of the Polytechnic Institute of SurSU, Surgut, <https://orcid.org/0000-0003-3462-8392>.

E-mail: fda.polytech@gmail.com.

Anton S. Vorobiev, Cand. Sci. (Med.), PhD, Associate Professor, Cardiologist, District Cardiology Hospital of the Diagnostic and Cardiovascular Surgery Center; Associate Professor, Cardiology Department, Senior Research Scientist, Scientific Educational Center, Surgut State Medical Institute of Higher Education, SurSU, Surgut, <https://orcid.org/0000-0001-7014-2096>.

E-mail: a.s.vorobiov@gmail.com.

Irina A. Urvantseva, Cand. Sci. (Med.), PhD, Associate Professor, Medical Director, District Cardiology Hospital of the Diagnostic and Cardiovascular Surgery Center; Head of the Cardiology Department, Medical Institute, SurSU, Surgut, <https://orcid.org/0000-0002-5545-9826>.

E-mail: urvancevalA@dumahmao.ru.

Lyudmila V. Kovalenko, Dr. Sci. (Med.), PhD, Professor, Head of the Medical Institute, Head of the Department of Pathophysiology and General Pathology, Medical Institute, SurSU, Surgut, <https://orcid.org/0000-0001-5708-7328>.

E-mail: medsurdirector@gmail.com.

 **Vasily V. Kashthalap**, e-mail: v_kash@mail.ru.

Received March 19, 2023

Информация от редакции

Редакция журнала разработала и разместила на странице журнала
<https://www.sibjcem.ru/jour/about/submissions>

шаблоны оформления наиболее популярных типов рукописей.

При оформлении рукописей просим использовать данные шаблоны,
это упростит работу авторов и облегчит работу редакции.

Внесение изменений в публикации предыдущих выпусков

Редакция «Сибирского журнала клинической и экспериментальной медицины» уведомляет о внесении изменений в публикацию Гофман Л.С., Шендриков В.П., Мурлатова Е.Ю., Баздырев Е.Д. Вторичная организующаяся пневмония после перенесенной новой коронавирусной инфекции (обзор литературы). Сибирский журнал клинической и экспериментальной медицины. 2023;38(2):64-71. <https://doi.org/10.29001/2073-8552-2023-38-2-64-71>:

Раздел Прозрачность финансовой деятельности следует читать в следующей редакции:

«Результаты получены при поддержке Российской Федерации в лице Министерства науки и высшего образования РФ в рамках Соглашения о предоставлении из федерального бюджета грантов в форме субсидий от «30» сентября 2022 г. № 075-15-2022-1202, комплексной научно-технической программы полного инновационного цикла «Разработка и внедрение комплекса технологий в областях 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» (утвержденной распоряжением Правительства Российской Федерации от 11 мая 2022 г. № 1144-р)».



Сибирский журнал клинической и экспериментальной медицины

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКОЕ РЕЦЕНЗИРУЕМОЕ ИЗДАНИЕ

1'2024

Том 39

