

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

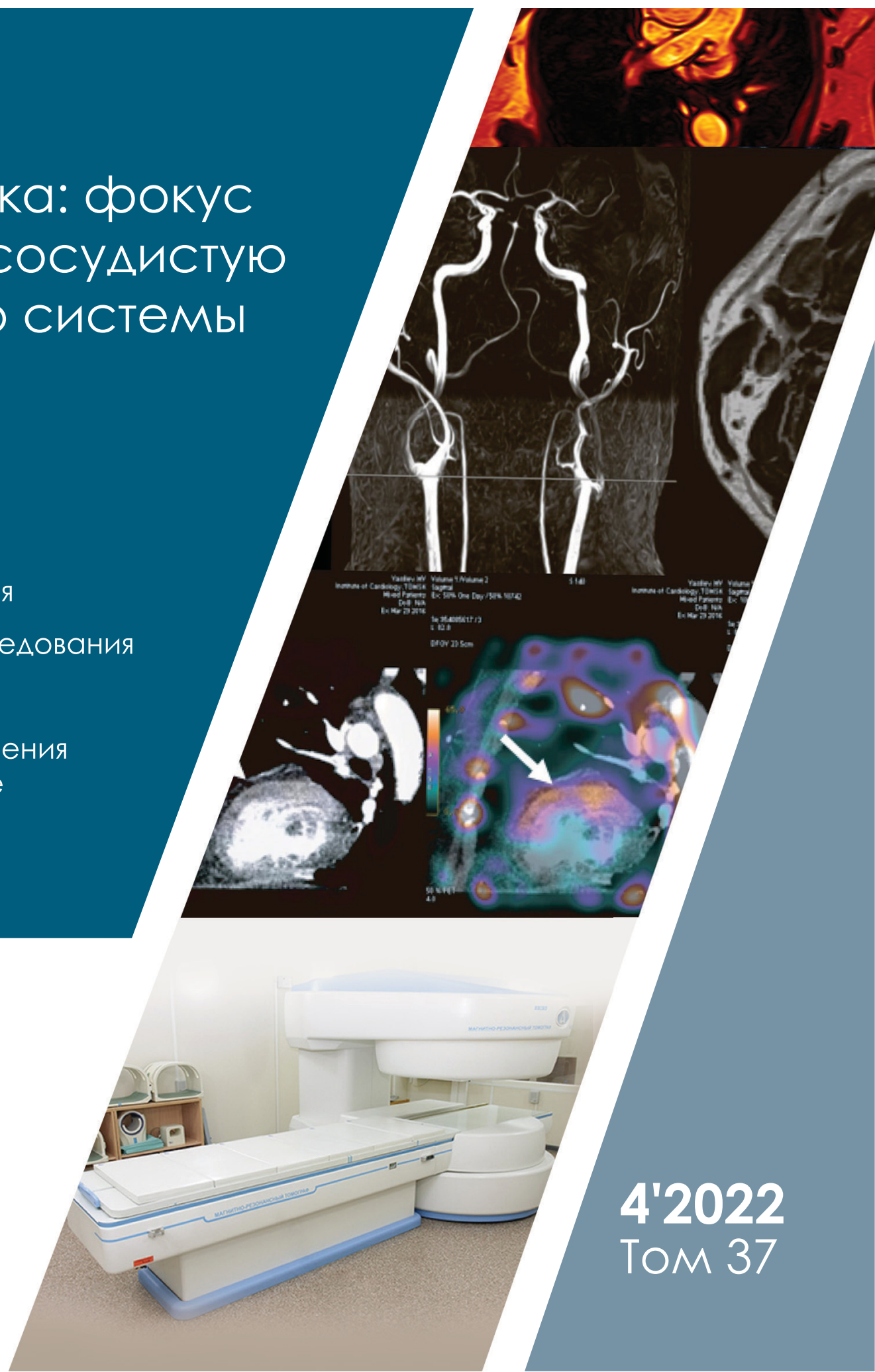
ТЕМА ВЫПУСКА

Вирусы XXI века: фокус
на сердечно-сосудистую
и дыхательную системы

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



ТОМСКИЙ НИМЦ
НИИ КАРДИОЛОГИИ



4'2022
Том 37

ISSN print 2713-2927
ISSN online 2713-265X

Научно-исследовательский институт кардиологии
Федерального государственного бюджетного научного учреждения
«Томский национальный исследовательский медицинский центр
Российской академии наук»

СИБИРСКИЙ ЖУРНАЛ КЛИНИЧЕСКОЙ И ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ МЕДИЦИНЫ

Журнал выходит ежеквартально с 1996 г.

Том 37, № 4, 2022

Cardiology Research Institute,
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 37, No. 4, 2022

СОДЕРЖАНИЕ CONTENTS

От научных редакторов выпуска

12 From the editors of the issue

ОБЗОРЫ И ЛЕКЦИИ

REVIEWS AND LECTURES

Ильичева Т.Н., Нетесов С.В., Абубакирова О.А., Гуреев В.Н.
Респираторные вирусные инфекции и их роль
в сердечно-сосудистых заболеваниях человека

14 Ilyicheva T.N., Netesov S.V., Abubakirova O.A., Gureyev V.N.
Respiratory viral infections and their role in human cardiovascular
diseases

Петров В.И., Шаталова О.В., Глазова Г.М.
Механизмы развития гипергликемии и способы ее коррек-
ции при новой коронавирусной инфекции

22 Petrov V.I., Shatalova O.V., Glazova G.M.
The mechanisms of hyperglycemia and its management in new
coronavirus infection

**Ишмурзин Г.П., Серебрякова О.А., Сюзев К.Н.,
Долганова Д.А., Гайнуллина А.Х.**
Осложнения со стороны сердечно-сосудистой системы при
респираторных вирусных инфекциях

**31 Ishmurzin G.P., Serebryakova O.A., Syuzev K.N.,
Dolganova D.A., Gainullina A.Kh.**
Cardiovascular complications of respiratory viral infections

КЛИНИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

CLINICAL INVESTIGATIONS

**Лакман И.А., Ласынова Г.Х., Гиматова Р.Р., Гареева Д.Ф.,
Давтян П.А., Тимирьянова В.М., Идрисова А.И.,
Загидуллин Н.Ш.**
Определение времени максимального риска летального
исхода и ассоциированных с ним факторов в стационаре и после
выписки у больных с COVID-19

**38 Lakman I.A., Lasynova G.Kh., Gimatova R.R., Gareeva D.F.,
Davtyan P.A., Timiryanova V.M., Idrisova A.I.,
Zagidullin N.Sh.**
Determining the time of maximum risk of death and associated
factors in patients with COVID-19 in the hospital and after discharge

Корнева Ю.С., Мичурина А.П.
Анализ летальных исходов реконвалесцентов COVID-19 в
многопрофильном стационаре

46 Korneva Y.S., Michurina A.P.
Analysis of lethal outcomes in COVID-19 convalescents in
multidisciplinary hospital

**Ярославская Е.И., Криночкин Д.В., Широков Н.Е.,
Горбатенко Е.А., Гуляева Е.П., Гаранина В.Д.,
Криночкина И.Р., Коровина И.О., Осокина Н.А., Мигачева А.В.**
Клинико-эхокардиографический профиль пациентов, пе-
ренесших пневмонию COVID-19, через год после выписки в
зависимости от глобальной продольной деформации левого
желудочка

**52 Yaroslavskaya E.I., Krinochkin D.V., Shirokov N.E.,
Gorbatenko E.A., Gulyaeva E.P., Garanina V.D.,
Krinochkina I.R., Korovina I.O., Osokina N.A., Migacheva A.V.**
Clinical and echocardiographic profile of patients one year after
COVID-19 pneumonia depending on the left ventricular global
longitudinal strain

Самойлов К.В., Букреева Е.Б., Боярко В.В., Геренг Е.А.
Особенности течения COVID-19 у пациентов с хронической
обструктивной болезнью легких, бронхиальной астмой и сопут-
ствующими сердечно-сосудистыми заболеваниями

63 Samoylov K.V., Bukreeva E.B., Boyarko V.V., Gereng E.A.
Features of COVID-19 in patients with chronic obstructive
pulmonary disease, bronchial asthma, and cardiovascular
comorbidity

**Чистякова М.В., Говорин А.В., Калинкина Т.В.,
Медведева Н.А., Кудрявцева Я.В.**
Ремоделирование правых отделов сердца
и гепатолиенальное кровообращение у больных, перенесших
коронавирусную инфекцию

**70 Chistyakova M.V., Govorin A.V., Kalinkina T.V., Medvedeva N.A.,
Kudryavtseva Y.V.**
Remodeling of the right heart and hepatolienal circulation in
patients with coronavirus infection

**Калинина Е.М., Трошина М.С., Цыганкова О.В., Латынцева Л.Д.,
Логвиненко И.И.**
Особенности нарушений сна после перенесенной
новой коронавирусной инфекции COVID-19

**77 Kalinina E.M., Troshina M.S., Tsygankova O.V., Latyntseva L.D.,
Logvinenko I.I.**
Patterns of sleep disorders after a new coronavirus infection
COVID-19

**Дунаева Н.В., Романова С.Ю., Дубина И.А., Лапин С.В.,
Рассохин В.В., Гусев Д.А.**
Встречаемость, факторы риска, тяжесть клинических
проявлений васкулита кожи у пациентов с вирусом гепатита С
и вирусом гепатита С/ВИЧ-инфекцией

**88 Dunaeva N.V., Romanova S.Yu., Dubina I.A., Lapin S.V.,
Rassokhin V.V., Gusev D.A.**
Incidence, risk factors, and severity of clinical manifestations of skin
vasculitis in patients with HCV- and HCV/HIV-infection

**Орлова Я.А., Гиноян Г.А., Плисюк А.Г., Павликова Е.П.,
Потапенко А.В., Сорокина М.П., Судоша Л.Г., Сорокина А.Г.,
Зимакова Е.И., Зарецкая И.М., Мареев В.Ю.**
Оценка переносимости вакцинации первым компонентом
Гам-КОВИД-Вак по данным одного центра

**95 Orlova Y.A., Ginoyan G.A., Plisyuk A.G., Pavlikova E.P.,
Potapenko A.V., Sorokina M.P., Sudosha L.G., Sorokina A.G.,
Zimakova E.I., Zaretskaya I.M., Mareev V.Yu.**
Assessment of vaccination tolerance to the first component of Gam-
COVID-Vac according to one site

Шелковникова Т.А., Максимова А.С., Рюмшина Н.И., Мочула О.В., Ваизов В.Х., Усов В.Ю., Анфиногенова Н.Д.
Обобщенный портрет пациента одного кардиологического центра в период пандемии COVID-19 по данным магнитно-резонансной томографии сердца с парамагнитным контрастным усилением

Блохин И.А., Соловьев А.В., Владзимирский А.В., Коденко М.Р., Шумская Ю.Ф., Гончар А.П., Гомболевский В.А.
Автоматический анализ поражения легких при COVID-19: сравнение стандартной и низкодозной компьютерной томографии

Широков Н.Е., Солдатова А.М., Криночкин Д.В., Кузнецов В.А.
Традиционные признаки механической и электрической диссинхронии как предикторы суперответа на сердечную ресинхронизирующую терапию

Кольцов А.В.
Оценка эффективности серелаксина в лечении пациентов с острой декомпенсацией сердечной недостаточности: пятилетний опыт наблюдения

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Хумаири А.Х., Удут В.В., Сперанский Д.Л., Аль-Газали М.О., Новочадов В.В.
Влияние новых производных азолоазин с потенциальной противоопухолевой активностью на энергетический обмен в культурах клеток MCF-7 и Vero

Слесарева Т.А., Груздева О.В., Тарасова О.Л., Кузьмина А.А., Алексеенко А.В., Дылева Т.Р., Долинчик Ю.А., Баздырев Е.Д., Гофман Л.С., Барбараш О.Л.
Использование 8-diff клинического анализа крови больных для оценки тяжести течения новой коронавирусной инфекции

КЛИНИЧЕСКИЕ СЛУЧАИ

Рогожкина Е.А., Джигоева О.Н., Драпкина О.М.
Кардиальные осложнения клещевого боррелиоза: клинический случай

Барсуков А.В., Борисова Е.В., Козлов П.С., Рудь С.Д., Ясеновец М.В., Ахметшин И.М.
Случай клинической манифестации неклассифицируемой кардиомиопатии в период новой коронавирусной пандемии

Воробьева О.В.
Клинический случай инфицирования SARS-CoV-2, осложненный острым респираторным дистресс-синдромом, отеком легких и сердечной недостаточностью на фоне хронического венозного застоя при хронической ревматической болезни сердца

Каменщиков Н.О., Кузнецов М.С., Дьякова М.Л., Подоксенов Ю.К., Калашникова Т.П., Тё М.А., Чурилина Е.А., Козлов Б.Н.
Ингаляционная терапия коморбидного пациента с COVID-19 высокими дозами оксида азота: клинический случай

ОРГАНИЗАЦИЯ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ И ОБЩЕСТВЕННОЕ ЗДОРОВЬЕ

Зверева Т.Н., Жидкова Е.И., Медведева К.Ю., Помешкина Е.Е., Филатова О.Е., Черенева Л.А., Агиенко А.С., Помешкина С.А.
Возможности повышения информированности населения в вопросах первичной профилактики сердечно-сосудистых заболеваний

105 Shelkovnikova T.A., Maksimova A.S., Ryumshina N.I., Mochula O.V., Vaizov V.Kh., Ussov W.Yu., Anfinogenova N.D.
Magnetic resonance imaging-derived portrait of cardiac patients in one specialized cardiovascular center during COVID-19 pandemic

114 Blokhin I.A., Solovov A.V., Vladzimirskyy A.V., Kodenko M.R., Shumskaya Y.F., Gonchar A.P., Gombolevskiy V.A.
Automated analysis of lung lesions in COVID-19: Comparison of standard and low-dose CT

124 Shirokov N.E., Soldatova A.M., Krinochkin D.V., Kuznetsov V.A.
Traditional Criteria of Mechanical and Electrical Dyssynchrony as a Predictor of Super-Response in Patients with Cardiac Resynchronization Therapy

129 Koltsov A.V.
Evaluation of the effectiveness of serelaxin in the treatment of patients with acute decompensation of heart failure: Five-year follow-up

EXPERIMENTAL INVESTIGATIONS

139 Al-Humairi A.H., Udut V.V., Speransky D.L., Al-Gazally M.E., Novochadov V.V.
Effect of new azoloazine derivatives with potential antitumor activity on energy metabolism in MCF-7 and Vero cell cultures

149 Slesareva T.A., Gruzdeva O.V., Tarasova O.L., Kuzmina A.A., Alekseenko A.V., Dyleva Y.A., Dolinchik T.R., Bazdyrev E.D., Gofman L.S., Barbarash O.L.
The use of 8-diff clinical blood testing of patients to assess the severity of the new coronavirus infection

CLINICAL CASES

161 Rogozhkina E.A., Dzhioeva O.N., Drapkina O.M.
Cardiac complications of tick-borne borreliosis: A clinical case

166 Barsukov A.V., Borisova E.V., Kozlov P.S., Rud S.D., Yasenovets M.V., Akhmetshin I.M.
A case of clinical manifestation of unclassified cardiomyopathy during the new coronavirus pandemic

174 Vorobeva O.V.
A clinical case of SARS-CoV-2 infection complicated by acute respiratory distress syndrome, pulmonary edema, and heart failure in the presence of chronic venous congestion in a patient with chronic rheumatic heart disease

180 Kamenshchikov N.O., Kuznetsov M.S., Diakova M.L., Podoksenov Y.K., Kalashnikova T.P., Tyo M.A., Churilina E.A., Kozlov B.N.
Inhalation therapy with high doses of nitric oxide in a comorbid patient with COVID-19: A clinical case

SOCIAL MEDICINE AND PUBLIC HEALTH ORGANIZING

188 Zvereva T.N., Zhidkova E.I., Medvedeva K.Yu., Pomeshkina E.E., Filatova O.E., Cherenova L.A., Agienko A.S., Pomeshkina S.A.
Possibilities to raise public awareness on primary prevention of cardiovascular diseases



Сибирский журнал клинической и экспериментальной медицины

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

ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР

Р.С. Карпов

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

д-р мед. наук, академик РАН, профессор

karpov@cardio-tomsk.ru

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

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

ЗАМЕСТИТЕЛИ ГЛАВНОГО РЕДАКТОРА

С.В. Попов

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

д-р мед. наук, академик РАН, профессор

psv@cardio-tomsk.ru

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

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

ЧЛЕНЫ РЕДАКЦИОННОЙ КОЛЛЕГИИ

Ottavio R. Alfieri

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

M.D., Ph.D., Professor

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

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

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

Н.Д. Анфиногенова

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

д-р мед. наук

cardio.intl@gmail.com

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

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

Г.В. Артамонова

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

д-р мед. наук, профессор

artamonova@kemcardio.ru

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

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

Dmitriy N. Atochin

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

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

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

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

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

И.А. Трубачева

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

д-р мед. наук

tia@cardio-tomsk.ru

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

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

НАУЧНЫЙ РЕДАКТОР

С.Е. Пекарский

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

д-р мед. наук

pekarski@cardio-tomsk.ru

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

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

С.А. Афанасьев

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

д-р мед. наук, профессор

tursky@cardio-tomsk.ru

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

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

Л.И. Афтанас

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

д-р мед. наук, академик РАН, профессор

liaftanas@gmail.com

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

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

Л.С. Барбараш

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

д-р мед. наук, академик РАН, профессор

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

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

О.Л. Барбараш

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

д-р мед. наук, академик РАН, профессор

liaftanas@gmail.com

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

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

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

д-р мед. наук

bosh@cardio-tomsk.ru

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

<http://orcid.org/0000-0001-6009-0253>**А.В. Врублевский**<https://www.cardio-tomsk.ru/employees/241>

д-р мед. наук

avr@cardio-tomsk.ru

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

<http://orcid.org/0000-0002-7981-8547>**А.А. Гарганеева**<https://www.cardio-tomsk.ru/employees/244>

д-р мед. наук, профессор

aag@cardio-tomsk.ru

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

<http://orcid.org/0000-0002-9488-6900>**В.В. Гафаров**<http://assa.bionet.nsc.ru/open/department/0d29208c-217b-11e2-ae25-0025226b781e/>

д-р мед. наук, профессор

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

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

<https://orcid.org/0000-0001-5701-7856>**Ю.И. Гринштейн**[https://krasgmu.ru/index.php?page\[common\]=user&id=1229](https://krasgmu.ru/index.php?page[common]=user&id=1229)

д-р мед. наук, профессор

grinstein.yi@mail.ru

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

<https://orcid.org/0000-0002-4621-161>**Haim Danenberg**<http://www.hadassah-med.com/doctors/prof-danenberg-haim>

M.D., Ph.D., Professor

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

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

<https://orcid.org/0000-0002-1349-9627>**А.П. Дергилев**<http://ngmu.ru/users/40578>

д-р мед. наук, профессор

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

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

<https://orcid.org/0000-0002-8637-4083>**James M. Downey**<https://www.southalabama.edu/ishr/cvsimulation/JMDCVtable.htm>

Ph.D.

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

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

<https://orcid.org/0000-0002-3430-530X>**А.В. Евтушенко**http://wiki.ssmu.ru/index.php/Евтушенко_Алексей_Валерьевич

д-р мед. наук

ave@cardio-tomsk.ru

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

<http://orcid.org/0000-0001-8475-4667>**Yi Zhang**https://www.researchgate.net/profile/Yi_Zhang240

Ph.D., Professor

zhyhenryphy@163.com

Hebei Medical University (Hebei, China)

<https://orcid.org/0000-0003-0869-3940>**В.В. Калюжин**<http://www.ssmu.ru/ru/obrazovanie/departments/goster/kalyujin/>

д-р мед. наук, профессор

kalyuzhinvv@mail.ru

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

<http://orcid.org/0000-0001-9640-2028>**Jaroslav D. Kasprzak**https://www.researchgate.net/profile/Jaroslav_Kasprzak

M.D., Ph.D., Professor

kebtkebt@gmail.com

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

<https://orcid.org/0000-0002-5850-8187>**Julia Kzhyshkowska**<https://persona.tsu.ru/home/UserProfile/7837>

д-р биол. наук, профессор

julia.kzhyshkowska@googlemail.com

Гейдельбергский университет (Гейдельберг, Германия);

Томский государственный университет (Томск, Россия)

<https://orcid.org/0000-0003-0898-3075>**И.А. Ковалев**<http://pedklin.ru/staff/kovalyov-igor-aleksandrovich>

д-р мед. наук, профессор

kovalev@pedklin.ru; kovalev64@mail.ru

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

<http://orcid.org/0000-0002-9269-0170>**Frantisek Kolar**<http://www.heartacademy.org/phpwcm/index.php?09>

M.D., Ph.D., Professor

kolar@biomed.cas.cz

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

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

С.М. Комиссарова

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

д-р мед. наук
kom_svet@mail.ru

Республиканский научно-практический центр «Кардиология»
(Минск, Республика Беларусь)
<http://orcid.org/0000-0001-9917-5932>

Р.Д. Курбанов

д-р мед. наук, академик АН Узбекистана, профессор
ravshanbek.kurbanov@minzdrav.uz
Республиканский специализированный научно-практический
медицинский центр кардиологии (Республика Узбекистан)
<https://orcid.org/0000-0001-7309-2071>

Н.П. Митьковская

<https://www.bsmu.by/page/11/350/>
д-р мед. наук, профессор
mitkovskaya1@mail.ru
Республиканский научно-практический центр «Кардиология»,
Белорусский государственный медицинский университет
(Минск, Республика Беларусь)
<https://orcid.org/0000-0002-9088-721X>

Navin C. Nanda

https://www.researchgate.net/profile/Navin_Nanda
M.D., Ph.D., Professor
wchapman@uabmc.edu
Echocardiography Laboratories at the University of Alabama
(Birmingham, USA)
<https://orcid.org/0000-0002-9657-5620>

С.А. Некрылов

<http://www.if.tsu.ru/chair2/nekrylov.htm>
д-р ист. наук, профессор
Национальный исследовательский Томский государственный
университет (Томск, Россия)
<https://www.scopus.com/authid/detail.uri?authorId=6504398728>

Eli Ovsyshcher

<https://www.semanticscholar.org/author/Eli-I-Ovsyshcher/14433397>
M.D., Ph.D., Professor
eliovsy@bgu.ac.il
Soroka University Medical Center for Cardiology (Beer-Sheva,
Israel)
<https://www.scopus.com/authid/detail.uri?authorId=6505953753>

И.В. Осипова

<http://www.agmu.ru/about/fakultet/lechebnyy-fakultet/kafedra-fakultetskoj-terapii/>
д-р мед. наук, профессор
i.v.osipova@gmail.com
Алтайский государственный медицинский университет
Министерства здравоохранения Российской Федерации
(Барнаул, Россия)
<https://www.scopus.com/authid/detail.uri?authorId=7005749604>

Natesa G. Pandian

https://www.researchgate.net/profile/Natesa_Pandian2
M.D., Professor
n.pandian@gmail.com
Heart & Vascular Institute, Hoag Hospital, Tufts University School
of Medicine, Tufts Medical Center (Boston, USA)
<https://www.scopus.com/authid/detail.uri?authorId=7102263209>

Fausto J. Pinto

<https://esc365.escardio.org/Person/345-prof-pinto-fausto-jose>
M.D., Ph.D., Professor
Academic Center of Medicine of Lisbon (Lisbon, Portugal)
<http://orcid.org/0000-0002-8034-4529>

В.П. Пузырев

<http://onco.tnimc.ru/kontakty/personalii/tnimc/puzyrev-valeriy-pavlovich/>
д-р мед. наук, академик РАН, профессор
p.valery@medgenetics.ru
Научно-исследовательский институт медицинской генетики,
Томский национальный исследовательский медицинский
центр Российской академии наук (Томск, Россия)
<http://orcid.org/0000-0002-2113-4556>

А.Н. Репин

<https://www.cardio-tomsk.ru/employees/364>
д-р мед. наук, профессор
ran@cardio-tomsk.ru
Научно-исследовательский институт кардиологии, Томский
национальный исследовательский медицинский центр
Российской академии наук (Томск, Россия)
<http://orcid.org/0000-0001-7123-0645>

В.В. Рябов

<https://www.cardio-tomsk.ru/employees/369>
д-р мед. наук
rvvt@cardio-tomsk.ru
Научно-исследовательский институт кардиологии, Томский
национальный исследовательский медицинский центр
Российской академии наук (Томск, Россия)
<http://orcid.org/0000-0002-4358-7329>

В.А. Труфакин

д-р мед. наук, академик РАН, профессор
Научно-исследовательский институт физиологии и фундамен-
тальной медицины (Новосибирск, Россия)
<https://www.scopus.com/authid/detail.uri?authorId=7004708644>

Igor Feoktistov

<https://medschool.vanderbilt.edu/pharmacology/person/igor-feoktistov-ph-d-c-sc/>
M.D, Ph.D., Professor
rvvt@cardio-tomsk.ru
Vanderbilt University (Nashville, USA)
<https://orcid.org/0000-0001-5611-7732>

Leon J. Frazin

https://www.vitals.com/doctors/Dr_Leon_Frazin.html
M.D., Ph.D.
lfrazin@aol.com
UIC College of Medicine (Chicago, USA)
<https://www.scopus.com/authid/detail.uri?authorId=6701727743>

Michal Chudzik

<https://www.pubfacts.com/author/Michal+Chudzik>
M.D., Professor
luk.szyda@gmail.com
Medical University of Lodz (Lodz, Poland)
<https://orcid.org/0000-0001-8805-9688>

Е.Л. Чойнзонов

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

д-р мед. наук, академик РАН, профессор
choynzonov@tnimc.ru

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

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

Е.В. Шляхто

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

д-р мед. наук, академик РАН, профессор
e.shlyakhto@almazovcentre.ru

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

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

Jan Janousek

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

M.D., Ph.D., Professor

jan.janousek@fnmotol.cz

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

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

ОТВЕТСТВЕННЫЙ СЕКРЕТАРЬ**С.И. Карась**

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

д-р мед. наук

ksi@cardio-tomsk.ru

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

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

РЕДАКЦИОННЫЕ КОНТАКТЫ:

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

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

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

История издания журнала	Регулярная публикация выпусков журнала началась в 1996 году после 65-летнего перерыва. Журнал включен в Перечень рецензируемых научных изданий, в которых должны быть опубликованы результаты диссертаций на соискание ученой степени кандидата и доктора медицинских наук.
Периодичность	Ежеквартально
Префикс DOI	10.29001
ISSN print	2713-2927
ISSN online	2713-265X
Свидетельство о регистрации средства массовой информации	Журнал зарегистрирован в Федеральной службе по надзору в сфере связи, информационных технологий и массовых коммуникаций (Роскомнадзор). Рег. номер: ПИ № ФС 77-78659 от 30.07.2020
Стоимость одного выпуска	Свободная цена
Условия распространения материалов	Контент доступен под лицензией Creative Commons Attribution 4.0 License
Учредитель Издатель Редакция	Научно-исследовательский институт кардиологии Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук» 634012, Российская Федерация, Томск, ул. Киевская, 111а Тел./факс: (3822) 55-84-10, e-mail: smj@cardio-tomsk.ru , http://www.cardio-tomsk.ru
Редакторы	Т.Н. Вазим
Переводчик	Н.Д. Анфиногорова
Логистик	Д.А. Дедков
Менеджер	Т.В. Тихонова
Оригинал-макет	ООО «Литбюро» 634055, Российская Федерация, Томск, ул. Королева, 4
Тираж	500 экз.
Типография	Журнал отпечатан на полиграфическом оборудовании Издательского дома Томского государственного университета 634050, Российская Федерация, Томск, пр. Ленина, 36
Выход в свет	29.12.2022



The Siberian Journal of Clinical and Experimental Medicine

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

EDITOR-IN-CHIEF

Rostislav S. Karpov

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

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

karpov@cardio-tomsk.ru

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

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

DEPUTY EDITORS-IN-CHIEF

Sergey V. Popov

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

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

psv@cardio-tomsk.ru

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

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

EDITORIAL BOARD

Ottavio R. Alfieri

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

M.D., Ph.D., Professor

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

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

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

Nina D. Anfinogenova

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

Dr. Sci. (Med.)

cardio.intl@gmail.com

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

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

Galina V. Artamonova

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

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

artamonova@kemcardio.ru

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

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

Dmitriy N. Atochin

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

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

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

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

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

Irina A. Trubacheva

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

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

tia@cardio-tomsk.ru

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

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

SCIENTIFIC EDITOR

Stanislav E. Pekarsky

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

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

pekarski@cardio-tomsk.ru

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

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

Sergey A. Afanasiev

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

Dr. Sci. (Med.), Professor

tursky@cardio-tomsk.ru

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

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

Lubomir I. Aftanas

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

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

liaftanas@gmail.com

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

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

Leonid S. Barbarash

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

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

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

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

Olga L. Barbarash

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

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

liaftanas@gmail.com

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

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

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

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

bosh@cardio-tomsk.ru

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

<http://orcid.org/0000-0001-6009-0253>**Alexander V. Vrublevskiy**<https://www.cardio-tomsk.ru/employees/241>

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

avr@cardio-tomsk.ru

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

<http://orcid.org/0000-0002-7981-8547>**Alla A. Garganeeva**<https://www.cardio-tomsk.ru/employees/244>

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

aag@cardio-tomsk.ru

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

<http://orcid.org/0000-0002-9488-6900>**Valeriy V. Gafarov**<http://assa.bionet.nsc.ru/open/department/0d29208c-217b-11e2-ae25-0025226b781e/>

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

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

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

<https://orcid.org/0000-0001-5701-7856>**Yury I. Greenstein**[https://krasgmu.ru/index.php?page\[common\]=user&id=1229](https://krasgmu.ru/index.php?page[common]=user&id=1229)

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

grinstein.yi@mail.ru

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

<https://orcid.org/0000-0002-4621-161>**Haim Danenberg**<http://www.hadassah-med.com/doctors/prof-danenberg-haim>

M.D., Ph.D., Professor

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

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

<https://orcid.org/0000-0002-1349-9627>**Alexander P. Dergilev**<http://ngmu.ru/users/40578>

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

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

Novosibirsk State Medical University (Novosibirsk, Russia)

<https://orcid.org/0000-0002-8637-4083>**James M. Downey**<https://www.southalabama.edu/ishr/cvsimulation/JMDCVtable.htm>

Ph.D.

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

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

<https://orcid.org/0000-0002-3430-530X>**Alexey V. Evtushenko**http://wiki.ssmu.ru/index.php/Евтушенко_Алексей_Валерьевич

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

ave@cardio-tomsk.ru

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

<http://orcid.org/0000-0001-8475-4667>**Yi Zhang**https://www.researchgate.net/profile/Yi_Zhang240

Ph.D., Professor

zhyhenryphy@163.com

Hebei Medical University (Hebei, China)

<https://orcid.org/0000-0003-0869-3940>**Vadim V. Kalyuzhin**<http://www.ssmu.ru/ru/obrazovanie/departments/goster/kalyujin/>

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

kalyuzhinvv@mail.ru

Siberian State Medical University (Tomsk, Russia)

<http://orcid.org/0000-0001-9640-2028>**Jaroslav D. Kasprzak**https://www.researchgate.net/profile/Jaroslav_Kasprzak

M.D., Ph.D., Professor

kebtkebt@gmail.com

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

<https://orcid.org/0000-0002-5850-8187>**Julia Kzhyshkowska**<https://persona.tsu.ru/home/UserProfile/7837>

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

julia.kzhyshkowska@googlemail.com

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

<https://orcid.org/0000-0003-0898-3075>**Igor A. Kovalev**<http://pedklin.ru/staff/kovalyov-igor-aleksandrovich>

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

д-р мед. наук, профессор

kovalev@pedklin.ru; kovalev64@mail.ru

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

<http://orcid.org/0000-0002-9269-0170>**Frantisek Kolar**<http://www.heartacademy.org/phpwcm/index.php?09>

M.D., Ph.D., Professor

kolar@biomed.cas.cz

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

<https://orcid.org/0000-0002-8723-1826>**Svetlana M. Komissarova**<https://belmedtourism.com/vrachi/kardiologiya/konsultant-kardiolog/komissarova-s.-m/>

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

kom_svet@mail.ru

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

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

Ravshanbek D. Kurbanov

M.D., Dr. Sci. (Med.)
ravshanbek.kurbanov@minzdrav.uz
Full Member of the Uzbekistan Academy of Sciences, Professor
at the Republican Specialized Cardiology Center (Tashkent,
Uzbekistan)
<https://orcid.org/0000-0001-7309-2071>

Natalya P. Mitkovskaya

<https://www.bsmu.by/page/11/350/>
M.D., Dr. Sci. (Med.), Professor
mitkovskaya1@mail.ru
Scientific and Practice Center "Cardiology",
Belarus State Medical University (Minsk, Belarus Republic)
<https://orcid.org/0000-0002-9088-721X>

Navin C. Nanda

https://www.researchgate.net/profile/Navin_Nanda
M.D., Ph.D., Professor
wchapman@uabmc.edu
Echocardiography Laboratories at the University of Alabama
(Birmingham, USA)
<https://orcid.org/0000-0002-9657-5620>

Sergey A. Nekrylov

<http://www.if.tsu.ru/chair2/nekrylov.htm>
Dr. Sci. (History), Professor
Tomsk State University (Tomsk, Russia)
<https://www.scopus.com/authid/detail.uri?authorId=6504398728>

Eli Ovsyshcher

<https://www.semanticscholar.org/author/Eli-I-Ovsyshcher/14433397>
M.D., Ph.D., Professor
eliovsy@bgu.ac.il
Soroka University Medical Center for Cardiology (Beer-Sheva,
Israel)
<https://www.scopus.com/authid/detail.uri?authorId=6505953753>

Irina V. Osipova

[http://www.agmu.ru/about/fakultet/lechebnyy-fakultet/
kafedra-fakultetskoy-terapii/](http://www.agmu.ru/about/fakultet/lechebnyy-fakultet/kafedra-fakultetskoy-terapii/)
M.D., Dr. Sci. (Med.), Professor
i.v.osipova@gmail.com
Altay State Medical University (Barnaul, Russia)
<https://www.scopus.com/authid/detail.uri?authorId=7005749604>

Natesa G. Pandian

https://www.researchgate.net/profile/Natesa_Pandian2
M.D., Professor
n.pandian@gmail.com
Heart & Vascular Institute, Hoag Hospital, Tufts University School
of Medicine, Tufts Medical Center (Boston, USA)
<https://www.scopus.com/authid/detail.uri?authorId=7102263209>

Fausto J. Pinto

<https://esc365.escardio.org/Person/345-prof-pinto-fausto-jose>
M.D., Ph.D., Professor
Academic Center of Medicine of Lisbon (Lisbon, Portugal)
<http://orcid.org/0000-0002-8034-4529>

Valeriy P. Puzyrev

[http://onco.tnimc.ru/kontakty/personalii/tnimc/puzyrev-valeriy-
pavlovich/](http://onco.tnimc.ru/kontakty/personalii/tnimc/puzyrev-valeriy-pavlovich/)
M.D., Dr. Sci. (Med.), Full Member of the Russian Academy of
Sciences, Professor
p.valery@medgenetics.ru
Research Institute for Medical Genetics, Tomsk National Research
Medical Center of the Russian Academy of Sciences (Tomsk, Russia)
<http://orcid.org/0000-0002-2113-4556>

Alexey N. Repin

<https://www.cardio-tomsk.ru/employees/364>
M.D., Dr. Sci. (Med.), Professor
ran@cardio-tomsk.ru
Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical
Center of the Russian Academy of Sciences (Tomsk, Russia)
<http://orcid.org/0000-0001-7123-0645>

Vyacheslav V. Ryabov

<https://www.cardio-tomsk.ru/employees/369>
M.D., Dr. Sci. (Med.)
rvvt@cardio-tomsk.ru
Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical
Center of the Russian Academy of Sciences (Tomsk, Russia)
<http://orcid.org/0000-0002-4358-7329>

Valery A. Trufakin

M.D., Dr. Sci. (Med.), Full Member of the Russian Academy of
Sciences, Professor
Scientific Research Institute of Physiology and Basic Medicine
(Novosibirsk, Russia)
<https://www.scopus.com/authid/detail.uri?authorId=7004708644>

Igor Feoktistov

[https://medschool.vanderbilt.edu/pharmacology/person/igor-
feoktistov-ph-d-c-sc/](https://medschool.vanderbilt.edu/pharmacology/person/igor-feoktistov-ph-d-c-sc/)
M.D, Ph.D., Professor
rvvt@cardio-tomsk.ru
Vanderbilt University (Nashville, USA)
<https://orcid.org/0000-0001-5611-7732>

Leon J. Frazin

https://www.vitals.com/doctors/Dr_Leon_Frazin.html
M.D., Ph.D.
lfrazin@aol.com
UIC College of Medicine (Chicago, USA)
<https://www.scopus.com/authid/detail.uri?authorId=6701727743>

Michal Chudzik

<https://www.pubfacts.com/author/Michal+Chudzik>
M.D., Professor
luk.szyda@gmail.com
Medical University of Lodz (Lodz, Poland)
<https://orcid.org/0000-0001-8805-9688>

Evgeny L. Choynzonov

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

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

choynzonov@tnimc.ru

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

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

Evgeny V. Shlyakhto

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

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

e.shlyakhto@almazovcentre.ru

Almazov National Medical Research Centre (Saint Petersburg, Russia)

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

Jan Janousek

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

M.D., Ph.D., Professor

jan.janousek@fnmotol.cz

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

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

EXECUTIVE SECRETARY**Sergey I. Karas**

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

Dr. Sci. (Med.)

ksi@cardio-tomsk.ru

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

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

History of publication of the journal	Regular publication of the Siberian Journal of Clinical and Experimental Medicine has been restarted in 1996 after 65-year gap. The Siberian Journal of Clinical and Experimental Medicine is included in the list of peer-reviewed journals recommended for publication of the results of doctoral theses for academic degrees of Candidate and Doctor of Medical Sciences
Frequency	Quarterly
DOI Prefix	10.29001
ISSN print	2713-2927
ISSN online	2713-265X
Mass media registration certificate	The Journal is registered in the Federal Service for Supervision of IT and Communications No. FS 77-78659, 30.07.2020
The cost of one issue	Free price
Content distribution terms	This content is licensed under a Creative Commons Attribution 4.0 License
Founder Publisher Editorial office	Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences 111a, Kievskaya str., Tomsk, 634012, Russian Federation Tel./fax 7 (8-3822) 55-84-10, e-mail: smj@cardio-tomsk.ru , http://www.cardio-tomsk.ru
Editors:	T.N. Vazim
Translator:	N.D. Anfinogenova
Logistician:	D.A. Dedkov
Manager:	T.V. Tikhonova
Original layout:	OOO "Litburo" 4, Koroleva str., Tomsk, 634055, Russian Federation
Circulation	500 copies
Printing house	Tomsk State University Publishing House 36, Lenina str., Tomsk, 634050, Russian Federation
Date of issue	Dezember 29, 2022

От редакторов выпуска

*К юбилею основателя
Томской школы кардиологов
академика РАН Р.С. Карпова*



Дорогие коллеги!

Продолжается глобальная пандемия новой коронавирусной инфекции 2019 г. (пандемия COVID-19), вызванная коронавирусом тяжелого острого респираторного синдрома 2 (SARS-CoV-2). Новый вирус был впервые идентифицирован во время вспышки в Ухане (Китай) в декабре 2019 г. Попытки сдерживания не увенчались успехом, и вирус распространился на другие районы Азии, а затем и по всему миру, включая нашу страну. Всемирная организация здравоохранения объявила вспышку чрезвычайной ситуацией международного значения в области общественного здравоохранения 30 января и пандемией 11 марта 2020 г. По состоянию на 24 ноября 2022 г. пандемия вызвала более 639 млн случаев заболевания и 6,62 млн подтвержденных смертей, что сделало ее одной из самых смертоносных в истории человечества.

Очень скоро стало понятно, что, будучи респираторным вирусом, SARS-CoV-2 вызывает серьезные нарушения в системе тромбоцитарного и плазменного гемостаза, приводит к повреждению сердечно-сосудистой системы и других органов и систем. Множество исследований показали связь между COVID-19 и повышенным риском неблагоприятных сердечно-сосудистых исходов. Поэтому необходимо более детальное знакомство кардиологов, инфекционистов, терапевтов, диагностов, иммунологов и специалистов в области цифровой трансформации с новыми знаниями в области феноменологии, патофизиологии, диагностики, лечения и профилактики вирусных инфекций, чему и посвящен четвертый номер «Сибирского журнала клинической и экспериментальной медицины» за 2022 г.

В этом выпуске представлены литературные обзоры, оригинальные исследования и клинические случаи. Работы наших авторов иллюстрируют и обобщают наблюдения в области диагностики, лечения и профилактики вирусных инфекций, прежде всего вызванных SARS-CoV-2, но не только, с фокусом на сердечно-сосудистую и респираторную систему. В выпуск вошли три обзора литературы, посвященные роли респираторных вирусных инфекций в сердечно-сосудистых заболеваниях (Т.Н. Ильичева и соавт.) и осложнениям со стороны сердечно-сосудистой системы при респираторных вирусных инфекциях (Г.П. Ишмурзин и соавт., В.И. Петров и соавт.). В.И. Петров и соавт. подняли чрезвычайно важный вопрос о механизмах развития гипергликемии и способах ее коррекции при новой коронавирусной инфекции. На основе анализа литературы авторы рассмотрели подходы не только к успешному обеспечению гликемического контроля, но и предотвращению такого грозного осложнения фармакотерапии, как гипогликемия.

Раздел клинических исследований открыла оригинальная статья И.А. Лакман и соавт. «Определение времени максимального риска летального исхода и ассоциированных с ним факторов в стационаре и после выписки у больных с COVID-19». Авторы из Уфы предложили новые подходы к эффективному планированию сроков госпитализации и интенсивной терапии, тактике ведения больного и профилактическим мероприятиям в постгоспитальный период. Данное направление исследований перекликается со статьей авторов из Санкт-Петербурга и Смоленска, в которой Ю.С. Корнева и А.П. Мичурина представили данные анализа летальных исходов реконвалесцентов COVID-19 в многопрофильном стационаре.

Работы авторов из Томска, Читы и Новосибирска посвящены феноменологии клинических проявлений COVID-19 с фокусом на сердечно-сосудистую систему (К.В. Самойлов и соавт., М.В. Чистякова и соавт.) и нарушения сна после перенесенной новой коронавирусной инфекции (Е.М. Калинина и соавт.). Клиническое исследование Я.А. Орловой и соавт. осветило вопросы, касающиеся переносимости вакцинации первым компонентом Гам-КОВИД-Вак по данным одного центра. Наши коллеги из Кемерово (Т.А. Слесарева и соавт.) поделились опытом использования клинического анализа крови больных для оценки тяжести течения COVID-19.

Три оригинальных исследования в выпуске посвящены вопросам медицинской визуализации. Так, коллектив авторов из Москвы (И.А. Блохин и соавт.) представил данные автоматического анализа поражения легких при COVID-19 и сравнения стандартной и низкодозной компьютерной томографии. Авторы разработали протокол низкодозной компьютерной томографии для пациентов с COVID-19 при полуавтоматическом расчете процента пораженной ткани и обосновали его надежность и эффективность.

Наши коллеги из Тюмени (Е.И. Ярославская и соавт.) охарактеризовали клинико-эхокардиографический профиль пациентов, перенесших пневмонию COVID-19, через год после выписки. Т.А. Шелковникова и соавт. выполнили работу на стыке медицинской визуализации, эпидемиологии и цифровой трансформации медицины и представили обобщенный портрет пациента одного кардиологического центра в период пандемии COVID-19 по данным магнитно-резонансной томографии сердца с парамагнитным контрастным усилением.

Отрадно, что выпуск смог преодолеть рамки рассмотрения вопросов, связанных только лишь с COVID-19 и другими респираторными инфекциями, и включил работу о встречаемости, факторах риска и тяжести клинических проявлений васкулита кожи у пациентов с вирусом гепатита С и вирусом гепатита С/ВИЧ-инфекцией (Н.В. Дунаева и соавт.). Авторы из Санкт-Петербурга представили данные о том, что почти у четверти больных ВГС- и ВГС/ВИЧ-инфекцией выявляются кожные проявления васкулита, при этом васкулит является системным процессом. Авторы показали, что криоглобулинемию можно считать фактором риска развития васкулита, и тяжесть клинических проявлений взаимосвязана с содержанием криоглобулинов в сыворотке крови. Это направление исследований наверняка может быть продолжено в будущем и в аспекте COVID-19.

Тематику выпуска завершили четыре клинических случая, весьма ценных с точки зрения междисциплинарного направления исследований. На примере клинического случая А.В. Барсуков и соавт. представили феноменологию клинической манифестации неклассифицируемой кардиомиопатии в период новой коронавирусной пандемии. О.В. Воробьева поделилась данными о клиническом случае инфицирования SARS-CoV-2, осложненном острым респираторным дистресс-синдромом, отеком легких и сердечной недостаточностью на фоне хронического венозного застоя при хронической ревматической болезни сердца. Н.О. Каменщиков и коллеги продемонстрировали перспективные возможности ингаляционной терапии коморбидного пациента с COVID-19 высокими дозами оксида азота. Также в выпуске блестяще представлен клинический случай авторов из Государственного научно-исследовательского центра терапии и профилактической медицины (Е.А. Рогожкина и соавт.) о кардиальных осложнениях клещевого боррелиоза.

Выпуск включил и нетематические, но весьма актуальные работы за первым авторством молодых исследователей. Среди них статья победителя Конкурса молодых ученых Н.Е. Широкова в области аритмологии, а также работа международного научного коллектива об эффектах производных азолозинов с потенциальной противоопухолевой активностью на энергетический обмен в культурах клеток (А.Х. Хумаири и соавт.).

Выпуск получился многогранным и интересным! Желаем авторам и читателям нашего журнала крепкого здоровья, творческих успехов и новых свершений в науке и практическом здравоохранении!

Искренне ваши, редакторы выпуска:



научный руководитель НИИ вакцин и сывороток имени Мечникова, заведующий кафедрой микробиологии, вирусологии и иммунологии имени академика А.А. Воробьева Первого Московского государственного медицинского университета имени И.М. Сеченова, академик РАН В.В. Зверев



ведущий научный сотрудник отделения популяционной кардиологии НИИ кардиологии Томского НИМЦ, д-р мед. наук Н.Д. Анфиногенова

<https://doi.org/10.29001/2073-8552-2022-37-4-14-21>
УДК: 616.1-02:616.2-022.6

Респираторные вирусные инфекции и их роль в сердечно-сосудистых заболеваниях человека

Т.Н. Ильичева^{1, 2}, С.В. Нетесов¹, О.А. Абубакирова³, В.Н. Гуреев²

¹ Новосибирский государственный университет,
630090, Российская Федерация, Новосибирск, ул. Пирогова, 1

² Государственный научный центр вирусологии и биотехнологии «Вектор» Роспотребнадзора,
630559, Кольцово, Новосибирская область, Российская Федерация

³ Национальный медицинский исследовательский центр имени академика Е.Н. Мешалкина,
630055, Российская Федерация, Новосибирск, ул. Речкуновская, 15

Аннотация

Острые респираторные вирусные инфекции являются наиболее распространенными заболеваниями человека. Симптомы этих инфекций варьируют от легкой простуды до тяжелого состояния, требующего искусственной вентиляции легких и поддержки сердечно-сосудистой системы. Основными факторами риска тяжелого течения болезни являются наличие высокой вирусной нагрузки, коинфекция другими патогенами, возраст от 0 до 2 лет или старше 65 лет, а также серьезные хронические заболевания и иммунодефицит. Кардиальные проявления инфекции чаще обусловлены непрямыми эффектами из-за воспалительной реакции, провоцирующей системное повышение провоспалительных цитокинов, так называемый «цитокиновый шторм». Однако также были сообщения об идентификации респираторных вирусов, выделенных непосредственно из ткани миокарда, или тестировании вирусной РНК в миокарде с помощью полимеразной цепной реакции в режиме реального времени. В этом обзоре обсуждено прямое и косвенное воздействие респираторных вирусных инфекций на иницирование сердечно-сосудистых осложнений. Мы рассмотрели сходства и различия иммунопатогенетических механизмов, связанных с COVID-19, гриппозной инфекцией, а также заболеваниями, вызываемыми энтеровирусами, респираторно-синцитиальными вирусами, метапневмовирусами, вирусами парагриппа.

Ключевые слова:	острые респираторные вирусные инфекции, сердечно-сосудистые осложнения, инфаркт миокарда, атеросклероз, «цитокиновый шторм», коронавирусы, вирусы гриппа, энтеровирусы, респираторно-синцитиальные вирусы, метапневмовирусы, вирусы парагриппа.
Конфликт интересов:	авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
Прозрачность финансовой деятельности:	работа выполнена при финансовой поддержке Минобрнауки России грантами базового финансирования № FSUS-0035-2020, FSUS-2022-0021 и Гранта РФФИ № 22-14-00146.
Для цитирования:	Ильичева Т.Н., Нетесов С.В., Абубакирова О.А., Гуреев В.Н. Респираторные вирусные инфекции и их роль в сердечно-сосудистых заболеваниях человека. <i>Сибирский журнал клинической и экспериментальной медицины</i> . 2022;37(4):14–21. https://doi.org/10.29001/2073-8552-2022-37-4-14-21 .

Respiratory viral infections and their role in human cardiovascular diseases

Tatyana N. Ilyicheva^{1, 2}, Sergey V. Netesov¹, Olga A. Abubakirova³,
Vadim N. Gureyev²

¹ Novosibirsk State University,
1, Pirogova str., Novosibirsk, 630090, Russian Federation

² State Research Center of Virology and Biotechnology “Vector”,
Koltsovo, 630559, Russian Federation

³ Meshalkin National Medical Research Center,
15, Rechkunovskaya str., Novosibirsk, 630055, Russian Federation

✉ Нетесов Сергей Викторович: Netesov.s@nsu.ru

Abstract

Acute respiratory viral infections are the most common human diseases. Symptoms of the infection vary from a slight cold to critical condition requiring artificial lung ventilation and support of cardiovascular system. Main risk factors of severe disease include high viral load, co-infection with other pathogens, age from 0 to 2 years and older than 65 years, and immunodeficiency. Cardiac manifestations of the infection are usually caused by indirect effects due to inflammatory reaction resulting in systemic increase in proinflammatory cytokines, so called cytokine storm. However, there have been reports on the identification of respiratory viruses isolated directly from the myocardial tissue, or testing of viral RNA in the myocardium using real-time polymerase chain reaction. This review discusses the direct and indirect effects of respiratory viral infections on causing cardiovascular complications. The authors discuss the similarities and differences of the immunopathogenic mechanisms associated with COVID-19, influenza infection, as well as diseases caused by enteroviruses, respiratory syncytial viruses, metapneumoviruses, and parainfluenza viruses.

Keywords:	acute respiratory viral infections, cardiovascular complications, myocardial infarction, atherosclerosis, cytokine storm, SARS-CoV-2, influenza viruses, enteroviruses, respiratory syncytial viruses, metapneumoviruses, parainfluenza viruses
Conflict of interest:	the authors do not declare a conflict of interest.
Financial disclosure:	the research was supported by the Ministry of Science and Higher Education (grants FSUS-0035-2020, FSUS-2022-0021) and Russian Science Foundation (grant №22-14-00146).
For citation:	Ilyicheva T.N., Netesov S.V., Abubakirova O.A., Gureyev V.N. Respiratory viral infections and their role in human cardiovascular diseases. <i>The Siberian Journal of Clinical and Experimental Medicine</i> . 2022;37(4):14–21. https://doi.org/10.29001/2073-8552-2022-37-4-14-21 .

Введение

Воспалительные инфекционные заболевания, поражающие сердечно-сосудистую систему, вызываются преимущественно вирусами, но могут быть вызваны другими патогенами, включая бактерии (такие как *Borrelia* spp.), простейшие (такие как *Trypanosoma cruzi*) и грибы. К наиболее часто вызывающим повреждения сердечной мышцы (миокардиты) относятся первичные кардиотропные вирусы, которые могут быть выделены из миокарда, например, аденовирусы и энтеровирусы (вирусы Коксаки А, Коксаки В и эховирусы); васкулотропные вирусы, включая парвовирус В19 (В19V, из семейства *Parvoviridae* – www.ictvonline.org); лимфотропные вирусы с пожизненной персистенцией, принадлежащие к семейству *Herpesviridae* (вирус герпеса человека 6, вирус Эпштейна – Барра и цитомегаловирус человека). Некоторые респираторные вирусы способны опосредованно вызывать миокардит в результате системной воспалительной реакции, гиперактивировав иммунную систему. К таким патогенам относятся вирусы гриппа А, гриппа В; коронавирусы (MERS-CoV, SARS-CoV и SARS-CoV-2) и некоторые другие [1]. В отношении инфаркта миокарда (ИМ) было показано, что по сравнению с другими вирусными инфекциями вирусы гриппа имеют более выраженную корреляцию с этим заболеванием [2].

Многие вирусные инфекции имеют характерное сезонное распространение. Например, вирусы гриппа преобладают в зимние месяцы, тогда как энтеровирусы, включая вирусы Коксаки А и В и эховирусы, чаще выявляются летом и осенью. Однако региональные климатические различия могут влиять на сезонные колебания вирусных инфекций. Респираторные инфекции, главным образом грипп, вносят серьезный вклад в сезонную заболеваемость и смертность от сердечно-сосудистых осложнений [3]. Энтеровирусный миокардит преобладает у подростков и взрослых пациентов мужского пола, что позволяет предположить, что исход вирус-ассоциированного заболевания сердца может зависеть от различий в иммунных ответах женщин и мужчин [4].

В данном обзоре мы обсуждаем возможные механизмы развития сердечно-сосудистых осложнений как последствия заболеваний респираторными вирусными инфекциями, вызываемыми РНК-содержащими вирусами.

Имунопатогенез респираторных вирусных инфекций

Входными воротами респираторных вирусов являются дыхательные пути человека. Адсорбция вируса на клеточной поверхности и проникновение внутрь эпителиальной клетки индуцируют различные врожденные иммунные механизмы, приводящие к индукции интерферонов типа I (IFN α/β), типа II (IFN γ) и типа III (IFN λ), а также провоспалительных цитокинов (IL-1 β , IL-6 и TNF α) и хемокинов (семейство цитокинов, которые стимулируют хемотаксис лейкоцитов и регулируют их миграцию из крови в ткани). IFN типа I и типа III связываются со своими рецепторами, это активирует тирозинкиназу 1 и сигнальные пути транскрипции, что в благоприятном случае приводит к элиминации вируса [5].

Помимо врожденного иммунитета важную роль в элиминации вируса играет адаптивная иммунная система. При заражении организма вирусом дендритные клетки захватывают вирусные антигены и перемещаются в лимфатические узлы, представляя антигены Т-клеткам. Презентация антигена происходит на молекулах МНС-I и МНС-II цитотоксическим и хелперным Т-клеткам соответственно. Активированные эффекторные цитотоксические CD8+ и хелперные CD4+ Т-клетки мигрируют из лимфатических узлов в дыхательные пути и уничтожают зараженные вирусом клетки. Цитотоксические CD8+ Т-клетки элиминируют вирус или инфицированные клетки посредством индукции IFN γ , высвобождения перфорина или гранзимов и запуска апоптоза [6]. CD4+ Т-клетки способствуют выработке IFN γ CD8+ Т-клетками и продукции вируснейтрализующих антител В-клетками. CD4+ Т-клетки дифференцируются в Th1, Th2, Th17, Т-регуляторные или Т-фолликулярные клетки в зависимости от цитокинов, продуцируемых дендритными клетками. Эти

подмножества Т-клеток оказывают специфическое влияние на механизмы противовирусного ответа [7].

Патология при вирусных респираторных заболеваниях может быть обусловлена как прямым воздействием на дыхательную систему и вынужденным разрушением зараженных клеток, так и опосредованным повреждением вследствие воспалительного «цитокинового шторма». Вирусная инфекция вызывает апоптоз или некроз инфицированных альвеолярных эпителиальных клеток, разрушает TJ белки, ответственные за прохождение ионов, воды и растворенных веществ в клетку, и повреждает эндотелий. Вирус индуцирует воспалительную реакцию организма, что привлекает макрофаги и нейтрофилы к очагу инфекции. Иммунные клетки выделяют окись азота и активные формы кислорода, которые усиливают повреждение легких. Кроме этого, увеличивается накопление вирусных и клеточных белков в альвеолах, из-за чего нарушается газообмен, вызывая тяжелую дыхательную недостаточность [8].

Механизмы повреждения миокарда при вирусной инфекции

Миокардиоциты имеют на своей поверхности ряд рецепторов, используемых вирусами для проникновения в эти клетки, а именно: $\beta 1$, $\beta 2$ и иногда $\beta 3$, DAF (фактор ускорения распада), CAR (коксаки-аденовирусный рецептор), ACE2 и другие [9]. Вирус-индуцированный локальный иммунный ответ в миокарде протекает в несколько фаз [10], хотя могут существовать вирусспецифические варианты в патогенезе вирусного миокардита. В целом начальная острая фаза инфекции характеризуется репликацией вируса в клетках миокарда, это прямое поражение миокарда. Вирус воспринимается факторами организма-хозяина, называемыми рецепторами распознавания образов (PRR). Эти факторы стимулируют выработку широкого спектра противовирусных белков, которые служат для непосредственной защиты клеток от инфекции, а также для привлечения иммунных клеток к месту инфекции и репарации тканей [11].

Помимо прямого воздействия на миокард вирусная инфекция может опосредованно повреждать эндотелиальные клетки всего сердца: системное повышение провоспалительных цитокинов, «цитокиновый шторм», может привести к эндотелиальной дисфункции, отеку эндотелия и, как результат, к повреждению сердечной мышцы [11]. На модельных животных показано [12], что иммунные клетки рекрутируются в миокард в раннюю фазу острой инфекции. Врожденные иммунные клетки прибывают первыми, нейтрофилы, естественные клетки-киллеры (NK) и макрофаги прибывают через 3–4 дня после заражения. За ними следуют клетки адаптивной иммунной системы, пик которых приходится на 7–10-й день после заражения. Вторая фаза миокардита включает как элиминацию вируса, так и иммуноопосредованное разрушение инфицированных клеток в результате высвобождения кардиомодулирующих цитокинов иммунными клетками, высвобождения цитотоксических молекул, повреждающих интактные клетки, или присутствия миокардиальных аутоантител. В зависимости от конкретного вида вируса и иммунного статуса человека заболевание может либо разрешиться, либо перейти в хроническую фазу, характеризующуюся распространенным фиброзом и стойким воспалением сердечной мышцы, в то время как у большинства пациентов с вирусным миокардитом восстанавливается нормальная

сердечная функция после перенесенной инфекции, у значительной части пациентов развивается дилатационная кардиомиопатия, а иногда и терминальная стадия сердечной недостаточности [9].

Атеросклероз и респираторные вирусные инфекции

Атеросклероз является наиболее частой причиной острого коронарного синдрома. Атеросклеротическое повреждение коронарных сосудов сердца инициируется эндотелиальной дисфункцией и накоплением липопротеинов низкой плотности в субэндотелиальном пространстве. Это стимулирует синтез молекул адгезии и хемокинов, которые привлекают макрофаги и Т-клетки в субэндотелиальное пространство. Макрофаги становятся пенистыми клетками (foam cells) (особый тип макрофагов, локализующихся в жировых отложениях на стенках кровеносных сосудов, где они поглощают липопротеины низкой плотности, что придает им пенистый вид). Со временем пенистые клетки подвергаются апоптозу или некрозу, что приводит к накоплению обломков клеток (дебриса) и образованию некротического ядра в интиме. Гладкомышечные клетки, синтезируя коллаген и эластин, образуют фиброзную покрывку, покрывающую некротическое ядро. Истончение фиброзной покрывки увеличивает вероятность ее разрыва, а такой разрыв приводит к острому коронарному синдрому, включая ИМ, и, как следствие, развитию сердечной недостаточности [13]. Похожие процессы протекают в сосудах других жизненно важных органов и тканей, вызывая острые нарушения мозгового кровообращения, почечную недостаточность, мезентериальную ишемию и другие заболевания [14].

Стабильность атеросклеротических бляшек обусловлена воспалительным процессом, протекающим в сосудистой стенке, и зависит от соотношения про- и противовоспалительных цитокинов. Исследования показали, что повышенные уровни IL-4 и IL-10 связаны со стабильными бляшками. Напротив, повышенные уровни IFN γ и TNF α связаны с нестабильными бляшками, которые склонны к разрыву. Повышенное накопление поврежденных макрофагов и гладкомышечных клеток приводит к увеличению некротического ядра, формируя необходимые условия для разрыва фиброзной покрывки и нарушения целостности атеросклеротической бляшки [9].

Разрыв атеросклеротической бляшки высвобождает некротические тромбогенные компоненты (богатые липидами макрофаги, тканевый фактор, коллаген), приводя к тромбообразованию и развитию ИМ [15]. Было показано, что инфекция вируса гриппа увеличивает накопление тканевого фактора в эндотелии сосудов. Гипоксия также увеличивает синтез тканевого фактора в сосудистом пространстве. Нарушение регуляции антикоагулянтных факторов, таких как протеин С, антитромбин и ингибитор пути тканевого фактора, также усиливает тромбообразование. Исследования показали, что инфекция вируса гриппа снижает активность протеина С, тем самым индуцируя каскад свертывания крови. Лейкоциты, высвобождая провоспалительные цитокины, индуцируют высвобождение тромбоцитарных факторов свертывания, приводя к повышенному тромбообразованию [5].

Воспалительные цитокины в кровотоке стимулируют увеличение количества рецепторов на эндотелиальных клетках сосудов для связывания, активации и адгезии тромбоцитов. Активированные тромбоциты взаимодей-

ствуют с нейтрофилами, образуя нейтрофильные внеклеточные ловушки, уничтожающие микроорганизмы. Но в то же время повышение циркулирующих нейтрофилов и тромбоцитов в кровотоке способствует тромбообразованию [16].

Недавно появилось сообщение, что некодирующие РНК человека могут способствовать прогрессированию вирусного миокардита, инициируя апоптоз кардиомиоцитов, иммунный ответ хозяина или влияя на процесс вирусной инфекции. Некодирующие РНК когда-то считались транскрипционным «мусором», однако в результате многочисленных исследований выясняется, что они являются ключевыми факторами, участвующими в регуляции клеточной дифференцировки, пролиферации, метаболизма и апоптоза, а также транскрипционных и посттранскрипционных процессов [17–20].

Таким образом, существует как прямое, так и опосредованное влияние вирусной инфекции на инициирование сердечно-сосудистых осложнений.

Гриппозная инфекция

Связь между инфекцией вирусом гриппа и нереспираторными причинами смерти была впервые выявлена в 1930-х гг. В последующих исследованиях миокардит был посмертно обнаружен в 48% случаев гриппа с летальным исходом и доказана связь между гриппозной инфекцией и ИМ [21].

Гриппозная инфекция способна привести к развитию широкого спектра сердечно-сосудистых осложнений, но наиболее распространенными являются следующие нозологии: миокардиты, нарушения ритма сердца (фибрилляция предсердий, желудочковая аритмия, атрио-вентрикулярные блокады) и сердечная недостаточность [5]. Частота развития миокардитов, вызванных пандемическим гриппом А/Н1N1, была выше, чем при сезонном гриппе [22]. Данные электрокардиографии (ЭКГ) пациентов, инфицированных гриппом А/Н1N1 pdm09, показали неспецифические изменения электрокардиограммы на 1, 4, 11 и 28-й дни после начала заболевания гриппом у молодых людей. Требуется дальнейшее обследование этой группы пациентов для определения степени риска неблагоприятного течения за счет гипоксических и ишемических изменений и определения тактики ведения пациента [23].

Существенное изменение уровня маркеров повреждения сердца в острой фазе инфекционного заболевания является индикатором сердечно-сосудистых поражений. Повышение С-реактивного белка и N-концевого пропептида натрийуретического гормона, наряду с увеличением числа лейкоцитов, коррелировало с последующей смертностью у пожилых пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями, инфицированных пандемическим вирусом гриппа А/Н1N1 в 2009 г. [22]. Показано, что медиаторы воспаления при гриппе могут усиливать дестабилизацию и разрыв атеросклеротических бляшек, приводя к ИМ, риск которого в шесть раз выше во время острой фазы (1–7-й дни) вирусной инфекции. Недавнее исследование показало, что связанная с сезонным гриппом избыточная смертность от сердечно-сосудистых заболеваний, включая ишемическую болезнь сердца, выше при инфицировании вирусом гриппа В, чем при заболеваниях, вызванных штаммами гриппа А (Н1N1 и Н3N2) [24].

В недавних модельных исследованиях показано, что вирус гриппа может реплицироваться в кардиомиоцитах

и клетках Пуркинье. При этом интерферон-индуцированный трансмембранный белок-3 играет решающую роль в контроле репликации вируса гриппа в сердце, а инфекция вирусом гриппа существенно изменяет значения IL-6, IL-1 β , TNF α в миокарде. Таким образом, воспалительные цитокины и хемокины, белки острой фазы и факторы свертывания крови являются возможными компонентами механизмов, участвующими в ИМ [25].

Вакцинация против гриппа не только снижает риск тяжелого течения болезни, но и благотворно влияет на исходы сопутствующих заболеваний. Так, показано, что риск развития острого коронарного синдрома у пожилых пациентов с хронической обструктивной болезнью легких значительно ниже, если они получили вакцину против гриппа [26]. Вакцинация также достоверно снижала риск и частоту госпитализаций из-за сердечной недостаточности или острого коронарного синдрома у пожилых пациентов с хронической болезнью почек [27]. Показано, что вакцинация против гриппа снижает уровень продукции IFN γ , IL-2 и TNF α и повышает уровень IL-4 в сыворотке при заражении вирусом гриппа. Эти результаты положительно коррелируют с выработкой противогриппозных IgG. Таким образом, профилактика гриппа с помощью вакцинации может ограничивать непрямо повреждение стенок коронарных сосудов, вызванное инфекцией [27].

COVID-19

По сравнению с сезонным гриппом последствия от заболевания COVID-19 в период 1–4-й волн пандемии были связаны с более высоким риском тромбоэмболии легочной артерии, тромбоза глубоких вен, инсульта, острого миокардита, аритмии, внезапной остановки сердца, повышенного уровня тропонина, аспартатаминотрансферазы и аланинаминотрансферазы. Избыточные показатели смертности от COVID-19, превышающие показатели сезонного гриппа, были самыми высокими в возрастной группе старше 75 лет. Риск смерти у пациентов с COVID-19 всех возрастов был почти в пять раз выше, чем у пациентов с сезонным гриппом [28].

Кроме того, среди тех, кто пережил острую фазу COVID-19, в течение первого года сохранялся значительный риск сердечно-сосудистых заболеваний, включая острые нарушения мозгового кровообращения, аритмии, воспалительные заболевания сердца, ишемическую болезнь сердца, сердечную недостаточность, тромбоэмболические осложнения и другие. Вероятность появления сердечно-сосудистой патологии не зависела от возраста, расы, пола и других факторов, включая ожирение, гипертонию, диабет, хроническое заболевание почек и гиперлипидемию. Риск осложнений были подвержены и пациенты без каких-либо сердечно-сосудистых заболеваний в анамнезе до COVID-19 [29].

Предполагаемые механизмы развития сердечно-сосудистых заболеваний в постострой фазе заболевания включают повреждение кардиомиоцитов от прямой вирусной инвазии и последующую гибель этих клеток, повреждение эндотелиальных клеток, активацию комплемента и комплемент-опосредованную коагулопатию и микроангиопатию, снижение регуляции ACE2 и нарушение регуляции ренина, повышенные уровни провоспалительных цитокинов и активацию передачи сигналов TGF- β (трансформирующий фактор роста бета), вызывающую последующий фиброз и фиброзные изменения сердечной ткани. Аномальный длительный гиперактивный

иммунный ответ, аутоиммунитет или персистенция вируса также приводились в качестве предполагаемых объяснений внелегочных (включая сердечно-сосудистые) постострых последствий COVID-19 [30]. Кроме того, была выдвинута гипотеза об интеграции генома SARS-CoV-2 в ДНК инфицированных клеток человека [31]. Для разработки стратегий профилактики и лечения сердечно-сосудистых проявлений у людей с COVID-19 требуется более глубокое понимание иммунопатогенеза этого заболевания. По мере развития стратегий лечения COVID-19 и совершенствования вакцин на фоне продолжающейся пандемии и эволюции вируса будут меняться и наши знания о патогенезе сердечно-сосудистых заболеваний.

Энтеровирусная инфекция

Энтеровирусы принадлежат к семейству *Picornaviridae*. Клиническая картина энтеровирусной инфекции может быть относительно легкой (лихорадка, ангина, конъюнктивит, тонзиллит, фарингит, инфекция нижних дыхательных путей, острый гастроэнтерит) или гораздо реже тяжелой и очень тяжелой (пневмония, менингит, энцефалит, миокардит, перикардит, некроз печени и коагулопатия). Считается, что энтеровирусы являются одной из наиболее частых причин вирусного миокардита. Энтеровирусы, которые вызывают вирусный миокардит, включают эховирусы, вирусы Коксаки А и вирусы Коксаки В (СVB). Из них СVB являются наиболее изученными [9].

Вирусная инфекция вначале проявляется через респираторные или желудочно-кишечные симптомы, в продромальный период в виде недомогания, миалгий и лихорадки. Вирусы Коксаки проникают в кардиомиоциты путем связывания с корецепторами DAF (фактор ускорения распада) и CAR (коксаки-аденовирусный рецептор) на клеточной мембране. После проникновения в клетку геном одноцепочечной плюс-РНК транслируется с образованием одного полипротеина, который затем расщепляется вирусными протеазами с образованием белков, необходимых вирусу для репликации, образования капсида и целого вириона и последующего лизиса клеток с высвобождением вирионов. Важно отметить, что вирусные протеазы также расщепляют белки организма-хозяина, ответственные за иммунный ответ. Кроме того, белки СVB нарушают передачу сигналов кальция, функцию эндоплазматического ретикула и секрецию белка, что приводит к тяжелой клеточной дисфункции. Кальциевые ионные каналы и функция эндоплазматического ретикула важны для сокращения кардиомиоцитов и межклеточной передачи сигналов, они необходимы для нормального функционирования проводящей системы и сократительных кардиомиоцитов, и нарушение этих процессов представляет собой еще один возможный путь опосредованного вирусом повреждения миокарда [32].

Механизм иммунопатогенеза миокардита, вызванного энтеровирусами, сходен с механизмом, описанным для вируса гриппа. Реакция хозяина на СVB начинается с распознавания РНК вируса несколькими PRR хозяина. К ним относятся толл-подобные рецепторы 3 (TLR3), TLR7 и TLR8. Эти рецепторы активируют сигнальные адапторные молекулы, такие как TRIF (индуцирует интерферон- β) и MyD88 (участвует в передаче сигнала от толл-подобных рецепторов), которые в конечном итоге способствуют синтезу провоспалительных цитокинов.

Ранние цитокины включают интерлейкин 1 α (IL-1 α), IL-1 β , IL-6, фактор некроза опухоли- α (TNF α) и IFN γ . Помимо других функций эти цитокины привлекают к инфицированному миокарду клетки врожденного иммунитета, такие как NK-клетки и макрофаги, затем следует рекрутирование Т-клеток. Этот цикл событий может привести к опосредованному повреждению миокарда [33]. Кроме того, СVB-инфекция может способствовать аутоиммунному повреждению сердца, возможно, за счет усиления иммунной реактивности к сердечному миозину. Эта комбинация прямого и иммуноопосредованного повреждения нередко является причиной сердечной недостаточности при энтеровирусной инфекции, что показано в мышинной модели [34].

Респираторно-синцитиальная вирусная (РСВ) инфекция

Первым сообщением о поражении миокарда при РСВ-бронхиолите был случай фатального интерстициального миокардита у ребенка в 1972 г. [35]. Другие ранние сообщения включали также развитие нарушений ритма сердца по типу атриовентрикулярной блокады второй степени. Впоследствии появились сообщения о мультифокальной предсердной тахикардии, сообщалось также о других формах суправентрикулярной тахикардии во время инфекции РСВ; они, по-видимому, возникают у пациентов со структурно нормальным сердцем и не связаны с гипоксическими повреждениями или терапией бета-агонистами [36]. Также были сообщения о случаях желудочковой тахикардии, потребовавших кардиоверсии (восстановления нормального сердечного ритма воздействием на миокард разряда тока конденсатора высокого напряжения). Другими опасными для жизни осложнениями могут быть перикардиты с гидро/гемоперикардами с последующей тампонадой сердца.

Артериальная гипотония без сердечных аритмий также была описана и была ассоциирована с признаками повреждения миокарда, на что указывают повышенные уровни сердечного тропонина I и T. Выраженная артериальная гипотония и вазоплегические шоки были впервые описаны у семи младенцев с РСВ-бронхиолитами. Повышенные уровни сердечных тропонинов были обнаружены у 35–54% новорожденных с РСВ-инфекцией, находящихся на искусственной вентиляции легких в отделениях интенсивной терапии. Впервые выделили респираторно-синцитиальный вирус из миокарда у младенца с комбинированным иммунодефицитом в 1980 г. [35].

По-видимому, иммунопатогенез РСВ-инфекции может иметь некоторые общие механизмы с описанными ранее для других вирусных инфекций [37]. Используя мышиную модель с нокаутом рецептора интерферона I типа, выяснили, что инфекция РСВ была связана с повышенными уровнями провоспалительных цитокинов в легких, включая интерлейкин (IL)-6, IL-1 β и TNF α , опосредованный через передачу сигналов интерферона I типа [38]. Эта иммунная регуляция может иметь значение при сердечных заболеваниях, поскольку у пациентов с хронической сердечной недостаточностью было показано снижение уровня интерферона- γ , который рекрутирует цитотоксические Т-клетки в ответ на вирусные патогены. Кроме того, в недавнем отчете о случаях заболеваний РСВ в Японии описаны два случая внезапной смерти от остановки сердца ранее здоровых детей раннего возраста на

фоне острого РСВ-бронхиолита и отека мозга. У обоих детей были обнаружены повышенные уровни IL-8 и значительно повышенные уровни IL-6 (более чем в 200 раз выше верхней границы нормы), вследствие чего и была выдвинута гипотеза о том, что резкое повышение уровня ИЛ-6 может коррелировать с риском внезапной смерти по типу «цитокинового шторма» [39].

В ряде исследований показано, что госпитализация по поводу тяжелого протекания респираторных заболеваний, вызванных РСВ, у 14–22% взрослых пациентов весьма целесообразна, поскольку такое течение может осложниться сердечно-сосудистыми заболеваниями, включая сердечную недостаточность, острый коронарный синдром и аритмии. В связи с этим пациенты с сердечно-сосудистыми заболеваниями представляют собой важную целевую группу, обосновывающую разработку вакцин против РСВ [39].

Метапневмовирусная инфекция

В 2001 г. в выделениях из дыхательных путей был обнаружен новый респираторный патоген, получивший название метапневмовирус человека (HMPV). Этот патоген представляет собой РНК-содержащие вирусы, недавно включенные в качестве таксономического рода в семейство *Pneumoviridae*. Эти вирусы вызывают от 7 до 19% всех случаев острой респираторно-вирусной инфекции (ОРВИ) средней тяжести у детей, частота выявления их в случаях серьезных вирусных пневмоний у взрослых составляет примерно 3%. Симптомы инфекции HMPV варьируют от легкой простуды до острого респираторного дистресс-синдрома, требующего искусственной вентиляции легких и инфузии препаратов вазоинотропной поддержки. Основными факторами риска тяжелого течения заболевания при инфицировании HMPV являются высокая вирусная нагрузка, коинфекция другими патогенами, возраст от 0 до 5 мес. или старше 65 лет, а также иммунодефицит [40]. Сравнение с ОРВИ, вызванными респираторно-синцитиальными вирусами человека, показало, что дети с HMPV имеют те же проявления и тяжесть заболевания, что и дети, поступившие в отделение интенсивной терапии с РСВ. Отмечается, что дети с HMPV обычно старше, чем дети с РСВ, у них чаще развивается пневмония и реже бронхиолит [41]. Первый подтвержденный случай острой сердечной недостаточности из-за вирусного миокардита, вызванного инфекцией HMPV у 25-летнего мужчины, был опубликован в 2015 г. [42] Через год было сообщено о метапневмовирусной инфекции, осложненной пневмонией и миоперикардитом, у 72-летней женщины [43].

Парагрипп

Вирусы парагриппа человека (HPIV) типов 1–4 являются распространенными респираторными патогенами, вызывающими заболевания верхних и нижних дыхательных путей, особенно у детей раннего возраста. HPIV относятся к семейству *Paramyxoviridae* и представляют собой оболочечные вирусы с несегментированным одноцепочечным минус-РНК-геномом. В последовательности генома закодированы шесть структурных белков, а именно N (нуклеопротеин), Р (фосфопротеин), М (матриксный белок), F (белок слияния), HN (гемагглютинин-нейраминидаза) и L (РНК-полимераза). Из них F и HN – это гликозилированные трансмембранные белки, а N, Р и L – нуклеокапсид-ассоциированные белки [44].

Показано, что заболевания, вызванные HPIV-1 и HPIV-2, чаще встречаются у детей и связаны с крупом, HPIV-3 чаще ассоциируется с бронхиолитом, бронхитом и пневмонией. Менее охарактеризован HPIV-4, но описаны случаи как легкого заболевания у детей, так и заболевания нижних дыхательных путей у детей и пожилых людей [45]. Влияние парагриппа на течение сердечно-сосудистых заболеваний было описано относительно давно [46], однако первый случай, когда HPIV-3 был обнаружен одновременно в мазке из носоглотки, тканях сердца и перикардальной жидкости, был описан в 2011 г. Это явилось прямым доказательством, что воспаление миокарда было вызвано вирусом парагриппа человека после инфекции верхних дыхательных путей [47].

Заключение

Таким образом, многие вирусные патогены могут поражать сердечно-сосудистую систему, в том числе респираторные РНК-содержащие вирусы. Патогены могут напрямую повредить миокард, инфицируя кардиомиоциты и нарушая их клеточную функцию. Они также могут вызывать косвенные повреждения, стимулируя гиперпродукцию провоспалительных цитокинов и рекрутирование иммунных клеток по типу «цитокинового шторма». Тот факт, что повреждения могут исходить как от размножения вируса в кардиомиоцитах и разрушения этих клеток, так и от разбалансировки иммунной системы, затрудняет разработку и применение эффективных методов лечения вирус-индуцированной патологии сердца. Иммуностимуляторы и препараты цитокинов иногда могут ускорить клиренс вируса и быть полезными на ранних стадиях инфекции, но повышается опасность иммуноопосредованного повреждения. И, наоборот, использование иммунодепрессантов может ослабить иммуноопосредованное повреждение, но в то же время привести к усилению вирусной репродукции и прямого повреждения сердечно-сосудистой системы.

Ключевым шагом в разработке терапевтических и профилактических средств против таких заболеваний будет выявление и понимание индивидуальных различий в параметрах иммунной системы и молекулярных механизмов патогенеза, а также мониторинг ключевых биохимических показателей больного. Тот факт, что многие инфицированные люди переносят вирусную инфекцию бессимптомно или быстро и полностью выздоравливают, в то время как у других развивается фатальный миокардит, предполагает, что существуют индивидуальные особенности ключевых механизмов иммунитета организма-хозяина, которые определяют разные исходы. Выявление и мониторинг этих особенностей сейчас становятся приоритетными направлениями исследований в медицинской вирусологии, молекулярной биологии и иммунологии.

В заключение необходимо отметить, что более четкое выявление причинно-следственных связей между вирусными инфекциями, особенностями иммунитета организма и сердечно-сосудистыми заболеваниями поможет решить вопрос как с выбором наиболее целесообразной стратегии для разработки вакцин, так и с их наиболее рациональным применением. Тем более сейчас, когда на примере SARS-CoV-2 продемонстрированы эффективность и безопасность двух новых типов быстро конструируемых вакцин на основе аденовирусных векторов и мРНК [48, 49].

Литература / References

1. Tschöpe C., Ammirati E., Bozkurt B., Caforio A.L.P., Cooper L.T., Felix S.B. et al. Myocarditis and inflammatory cardiomyopathy: current evidence and future directions. *Nat. Rev. Cardiol.* 2021;18(3):169–193. DOI: 10.1038/s41569-020-00435-x.
2. Caforio A.L.P., Pankuweit S., Arbustini E., Basso C., Gimeno-Blanes J., Felix S.B. et al. Current state of knowledge on aetiology, diagnosis, management, and therapy of myocarditis: A position statement of the European Society of Cardiology Working Group on Myocardial and Pericardial Diseases. *Eur. Heart J.* 2013;34(33):2636–2648. DOI: 10.1093/eurheartj/ehz210.
3. Смирнова М.И., Горбунов В.М., Андреева Г.Ф., Молчанова О.В., Федорова Е.Ю., Калинина А.М. и др. Влияние сезонных метеорологических факторов на заболеваемость и смертность населения от сердечно-сосудистых и бронхолегочных заболеваний. *Профилактическая медицина.* 2012;15(6):76–86. Smirnova M.I., Gorbunov V.M., Andreeva G.F., Molchanova O.V., Fedorova E.Yu., Kalinina A.M. et al. Influence of seasonal and weather factors on cardiovascular and bronchopulmonary morbidity and mortality. *The Russian Journal of Preventive Medicine.* 2012;15(6):76–86. (In Russ.).
4. Coronado M.J., Bruno K.A., Blauwet L.A., Tschöpe C., Cunningham M.W., Pankuweit S. et al. Elevated sera sST2 is associated with heart failure in men ≤ 50 years old with myocarditis. *J. Am. Heart Assoc.* 2019;8(2):e008968. DOI: 10.1161/JAHA.118.008968.
5. Gopal R., Marinelli M.A., Alcorn J.F. Immune mechanisms in cardiovascular diseases associated with viral infection. *Front. Immunol.* 2020;11:570681. DOI: 10.3389/fimmu.2020.570681.
6. Brincks E.L., Katewa A., Kucaba T.A., Griffith T.S., Legge K.L. CD8 T cells utilize TRAIL to control influenza virus infection. *J. Immunol.* 2008;181(7):4918–4925. DOI: 10.4049/jimmunol.181.7.4918.
7. Jansen J.M., Gerlach T., Elbahesh H., Rimmelzwaan G.F., Saletti G. Influenza virus-specific CD4+ and CD8+ T cell-mediated immunity induced by infection and vaccination. *J. Clin. Virol.* 2019;119:44–52. DOI: 10.1016/j.jcv.2019.08.009.
8. Kalil A.C., Thomas P.G. Influenza virus-related critical illness: Pathophysiology and epidemiology. *Crit. Care.* 2019;23(1):258. DOI: 10.1186/s13054-019-2539-x.
9. Martens C.R., Accornero F. Viruses in the heart: Direct and indirect routes to myocarditis and heart failure. *Viruses.* 2021;13(10):1924. DOI: 10.3390/v13101924.
10. Dennert R., Crijns H.J., Heymans S. Acute viral myocarditis. *Eur. Heart J.* 2008;29(17):2073–2082. DOI: 10.1093/eurheartj/ehn296.
11. Akhmerov A., Marbán E. COVID-19 and the heart. *Circ. Res.* 2020;126(10):1443–1455. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.120.317055.
12. Bassat E., Perez D.E., Tzahor E. Myocardial infarction techniques in adult mice. *Methods Mol. Biol.* 2021;2158:3–21. DOI: 10.1007/978-1-0716-0668-1_1.
13. Hedayat M., Mahmoudi M.J., Rose N.R., Rezaei N. Proinflammatory cytokines in heart failure: Double-edged swords. *Heart Fail. Rev.* 2010;15(6):543–562. DOI: 10.1007/s10741-010-9168-4.
14. Maida C.D., Norrito R.L., Daidone M., Tuttolomondo A., Pinto A. Neuroinflammatory mechanisms in ischemic stroke: focus on cardioembolic stroke, background, and therapeutic approaches. *Int. J. Mol. Sci.* 2020;21(18):6454. DOI: 10.3390/ijms21186454.
15. Yuan J., Yu M., Lin Q.W., Cao A.L., Yu X., Dong J.H. et al. Neutralization of IL-17 inhibits the production of anti-ANT autoantibodies in CVB3-induced acute viral myocarditis. *Int. Immunopharmacol.* 2010;10(3):272–276. DOI: 10.1016/j.intimp.2009.11.010.
16. Pappritz K., Savvatis K., Miteva K., Kerim B., Dong F., Fechner H. et al. Immunomodulation by adoptive regulatory T-cell transfer improves Coxsackievirus B3-induced myocarditis. *Faseb. J.* 2018;32(11):6066–6078. DOI: 10.1096/fj.201701408R.
17. Hu J., Zhu Y., Yuan Q., Yan D., Li C., Guo H. et al. Non-coding RNAs in viral myocarditis. *Sheng Wu Gong Cheng Xue Bao.* 2021;37(9):3101–3107. DOI: 10.13345/j.cjb.200698.
18. Zhang C., Xiong Y., Zeng L., Peng Z., Liu Z., Zhan H. et al. The role of non-coding RNAs in viral myocarditis. *Front. Cell. Infect. Microbiol.* 2020;10:312. DOI: 10.3389/fcimb.2020.00312.
19. Zhu P., Chen S., Zhang W., Duan G., Jin Y. Essential role of non-coding rnas in enterovirus infection: From basic mechanisms to clinical prospects. *Int. J. Mol. Sci.* 2021;22(6):1–17. DOI: 10.3390/ijms22062904.
20. Kreutzer F.P., Fiedler J., Thum T. Non-coding RNAs: Key players in cardiac disease. *J. Physiol.-London.* 2020;598(14):2995–3003. DOI: 10.1113/JP278131.
21. Ukimura A., Ooi Y., Kanzaki Y., Inomata T., Izumi T. A national survey on myocarditis associated with influenza H1N1pdm2009 in the pandemic and postpandemic season in Japan. *J. Infect. Chemother.* 2013;19(3):426–431. DOI: 10.1007/s10156-012-0499-z.
22. Li L., Liu Y., Wu P., Peng Z., Wang X., Chen T. et al. Influenza-associated excess respiratory mortality in China, 2010–2015: A population-based study. *Lancet Public Health.* 2019;4(9):e473–e481. DOI: 10.1016/S2468-2667(19)30163-X.
23. Руженцова Т.А., Хавкина Д.А., Чухляев П.В. Нарушения сердечно-сосудистой системы при гриппе и других острых респираторных вирусных инфекциях. *Медицинский алфавит.* 2020;34:17–21. DOI: 10.33667/2078-5631-2020-34-17-21. Ruzhentsova T.A., Khavkina D.A., Chukhlaev P.V. Disorders of cardiovascular system in influenza and other acute respiratory viral infections. *Medical Alphabet.* 2020;34:17–21. (In Russ.). DOI: 10.33667/2078-5631-2020-34-17-21.
24. Qi L., Li Q., Ding X.B., Gao Y., Ling H., Liu T. et al. Mortality burden from seasonal influenza in Chongqing, China, 2012–2018. *Human Vaccines Immunother.* 2020;16(7):1668–1674. DOI: 10.1080/21645515.2019.1693721.
25. Filgueiras-Rama D., Vasilijevic J., Jalife J., Noujaim S.F., Alfonso J.M., Nicolas-Avila J.A. et al. Human influenza A virus causes myocardial and cardiac-specific conduction system infections associated with early inflammation and premature death. *Cardiovasc. Res.* 2021;117(3):876–889. DOI: 10.1093/cvr/cvaa117.
26. Sung L.C., Chen C.I., Fang Y.A., Lai C.H., Hsu Y.P., Cheng T.H. et al. Influenza vaccination reduces hospitalization for acute coronary syndrome in elderly patients with chronic obstructive pulmonary disease: A population-based cohort study. *Vaccine.* 2014;32(30):3843–3849. DOI: 10.1016/j.vaccine.2014.04.064.
27. Fang Y.A., Chen C.I., Liu J.C., Sung L.C. Influenza vaccination reduces hospitalization for heart failure in elderly patients with chronic kidney disease: A population-based cohort study. *Acta Cardiol. Sin.* 2016;32(3):290–298. DOI: 10.6515/ACS20150424L.
28. Xie Y., Bowe B., Maddukuri G., Al-Aly Z. Comparative evaluation of clinical manifestations and risk of death in patients admitted to hospital with COVID-19 and seasonal influenza: cohort study. *Br. Med. J.* 2020;371:m4677. DOI: 10.1136/bmj.m4677.
29. Xie Y., Xu E., Bowe B., Al-Aly Z. Long-term cardiovascular outcomes of COVID-19. *Nat. Med.* 2022;28(3):583–590. DOI: 10.1038/s41591-022-01689-3.
30. Long-term immunological health consequences of COVID-19. London: British Society for Immunology; 2020:13.
31. Zhang L., Richards A., Khalil A., Wogram E., Ma H., Young R.A. et al. SARS-CoV-2 RNA reverse-transcribed and integrated into the human genome. *bioRxiv.* 2020. DOI: 10.1101/2020.12.12.422516.
32. Garmaroudi F.S., Marchant D., Hendry R., Luo H., Yang D., Ye X. et al. Coxsackievirus B3 replication and pathogenesis. *Future Microbiol.* 2015;10(4):629–652. DOI: 10.2217/fmb.15.5.
33. Richer M.J., Lavallée D.J., Shanina I., Horwitz M.S. Toll-like receptor 3 signalling on macrophages is required for survival following coxsackievirus B4 infection. *PLoS One.* 2009;4(1):e4127. DOI: 10.1371/journal.pone.0004127.
34. Basavalingappa R.H., Arumugam R., Lasrado N., Yalaka B., Massilamany C., Gangaplara A. et al. Viral myocarditis involves the generation of autoreactive T cells with multiple antigen specificities that localize in lymphoid and non-lymphoid organs in the mouse model of CVB3 infection. *Mol. Immunol.* 2020;124:218–228. DOI: 10.1016/j.molimm.2020.06.017.
35. Eisenhut M. Extrapulmonary manifestations of severe respiratory syncytial virus infection – A systematic review. *Crit. Care.* 2006;10(4):R107. DOI: 10.1186/cc4984.
36. Gavotto A., Ousselin A., Pidoux O., Cathala P., Costes-Martineau V., Rivière B. et al. Respiratory syncytial virus-associated mortality in a healthy 3-year-old child: A case report. *BMC Pediatr.* 2019;19(1):462. DOI: 10.1186/s12887-019-1847-2.
37. Atamna A., Babich T., Froimovici D., Yahav D., Sorek N., Ben-Zvi H. et al. Morbidity and mortality of respiratory syncytial virus infection in hospitalized adults: Comparison with seasonal influenza. *Int. J. Infect. Dis.* 2021;103:489–493. DOI: 10.1016/j.ijid.2020.11.185.
38. Bohmwald K., Espinoza J.A., Rey-Jurado E., Gómez R.S., González P.A., Bueno S.M. et al. Human respiratory syncytial virus: Infection and pathology. *Semin. Respir. Crit. Care Med.* 2016;37(4):522–537. DOI: 10.1055/s-0036-1584799.
39. Ivey K.S., Edwards K.M., Talbot H.K. Respiratory syncytial virus and associations with cardiovascular disease in adults. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2018;71(14):1574–1583. DOI: 10.1016/j.jacc.2018.02.013.
40. Esposito S., Mastrolia M.V. Metapneumovirus infections and respiratory complications. *Semin. Respir. Crit. Care Med.* 2016;37(4):512–521. DOI: 10.1055/s-0036-1584800.
41. Paget S.P., Andresen D.N., Kesson A.M., Egan J.R. Comparison of human metapneumovirus and respiratory syncytial virus in children

- admitted to a paediatric intensive care unit. *J. Paediatr. Child Health.* 2011;47(10):737–741. DOI: 10.1111/j.1440-1754.2011.02043.x.
42. Weinreich M.A., Jabbar A.Y., Malguria N., Haley R.W. New-onset myocarditis in an immunocompetent adult with acute metapneumovirus infection. *Case Rep. Med.* 2015;2015:814269. DOI: 10.1155/2015/814269.
43. Choi M.J., Song J.Y., Yang T.U., Jeon J.H., Noh J.Y., Hong K.W. et al. Acute myopericarditis caused by human metapneumovirus. *Infect. Chemother.* 2016;48(1):36–40. DOI: 10.3947/ic.2016.48.1.36.
44. Shao N., Liu B., Xiao Y., Wang X., Ren L., Dong J. et al. Genetic characteristics of human parainfluenza virus types 1–4 from patients with clinical respiratory tract infection in China. *Front. Microbiol.* 2021;12:679246. DOI: 10.3389/fmicb.2021.679246.
45. Maykowski P., Smithgall M., Zachariah P., Oberhardt M., Vargas C., Reed C. et al. Seasonality and clinical impact of human parainfluenza viruses. *Influenza Other Respir. Viruses.* 2018;12(6):706–716. DOI: 10.1111/irv.12597.
46. Бондаренко С.С., Туманов Ф.А. Влияние гриппа и парагриппа на течение ишемической болезни сердца. *Терапевтический архив.* 1992;64(3):81–83.
Bondarenko S.S., Tumanov F.A. The effect of influenza and para-influenza on the course of ischemic heart disease. *Ter. Arkh.* 1992;64(3):81–83. (In Russ.).
47. Romero-Gómez M.P., Guereta L., Pareja-Grande J., Martínez-Alarcón J., Casas I., Ruiz-Carrascoso G. et al. Myocarditis caused by human parainfluenza virus in an immunocompetent child initially associated with 2009 influenza A (H1N1) virus. *J. Clin. Microbiol.* 2011;49(5):2072–2073. DOI: 10.1128/JCM.02638-10.
48. Logunov D.Y., Dolzhikova I.V., Zubkova O.V., Tukhvatulin A.I., Shchelyakov D.V., Dzharullaeva A.S. et al. Safety and immunogenicity of an rAd26 and rAd5 vector-based heterologous prime-boost COVID-19 vaccine in two formulations: Two open, non-randomised phase 1/2 studies from Russia. *Lancet.* 2020; 396(10255):887–897. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)31866-3.
49. Ильичев А.А., Орлова Л.А., Шарабрин С.В., Карпенко Л.И. Технология мРНК как одна из перспективных платформ для разработки вакцины против SARS-CoV-2. *Вавиловский журнал генетики и селекции.* 2020;24(7):802–807. DOI: 10.18699/VJ20.676.
Ilyichev A.A., Orlova L.A., Sharabrin S.V., Karpenko L.I. mRNA technology as one of the promising platforms for the SARS-CoV-2 vaccine development. *Vavilov Journal of Genetics and Breeding.* 2020;24(7):802–807. (In Russ.). DOI: 10.18699/VJ20.676.

Информация о вкладе авторов

Ильичева Т.Н. – обзор литературы и написание статьи.
Нетесов С.В. – составление плана статьи, редакция статьи.
Абубакирова О.А. – терминологические уточнения, редакция статьи.
Гуреев В.Н. – сбор и анализ литературных источников.

Information on author contributions

Ilyicheva T.N. – literature review and writing the manuscript.
Netesov S.V. – developing the plan of the article and revising the manuscript.
Abubakirova O.A. – terminological refinements and revision of the manuscript.
Gureyev V.N. – collection and analysis of literature sources.

Сведения об авторах

Ильичева Татьяна Николаевна, д-р биол. наук, доцент, ведущий научный сотрудник, отдел зоонозных инфекций и гриппа. Государственный научный центр вирусологии и биотехнологии «Вектор» Роспотребнадзора; профессор кафедры молекулярной биологии и биотехнологии, факультет естественных наук, Новосибирский государственный университет. ORCID 0000-0002-2354-7688.

E-mail: ilicheva_tn@vector.nsc.ru.

Нетесов Сергей Викторович, д-р биол. наук, профессор, чл.-корр. РАН, заведующий лабораторией бионанотехнологии, микробиологии и вирусологии, факультет естественных наук, Новосибирский государственный университет. ORCID 0000-0002-7786-2464.

E-mail: Netesov.s@nsu.ru.

Абубакирова Ольга Александровна, врач-кардиолог, кардиохирургическое отделение сосудистой патологии и гибридных технологий, Национальный медицинский исследовательский центр имени академика Е.Н. Мешалкина Министерства здравоохранения Российской Федерации. ORCID 0000-0002-3118-5672.

E-mail: Olya_19@bk.ru.

Гуреев Вадим Николаевич, канд. пед. наук, старший научный сотрудник, информационно-аналитический отдел, Государственный научный центр вирусологии и биотехнологии «Вектор» Роспотребнадзора. ORCID 0000-0002-3460-0157.

E-mail: gureyev@ngs.ru.

✉ **Нетесов Сергей Викторович**, e-mail: Netesov.s@nsu.ru.

Information about the authors

Tatyana N. Ilyicheva, Dr. Sci. (Biol.), Associate Professor, Leading Research Scientist, Department of Zoonotic Infections and Influenza, State Research Center of Virology and Biotechnology “Vector”; Professor, Department of Molecular Biology and Biotechnology, Faculty of Natural Sciences, Novosibirsk State University. ORCID 0000-0002-2354-7688.

E-mail: ilicheva_tn@vector.nsc.ru.

Sergey V. Netesov, Dr. Sci. (Biol.), Professor, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Head of the Laboratory of Bionanotechnology, Microbiology, and Virology, Department of Natural Sciences, Novosibirsk State University. ORCID 0000-0002-7786-2464.

E-mail: Netesov.s@nsu.ru.

Olga A. Abubakirova, Cardiologist, Cardiac Surgery Department of Vascular Malformations and Hybrid Technologies, Meshalkin National Medical Research Center. ORCID 0000-0002-3118-5672.

E-mail: Olya_19@bk.ru.

Vadim N. Gureyev, Cand. Sci. (Educ.), Senior Research Scientist, Information Analysis Department, State Research Center of Virology and Biotechnology “Vector”. ORCID 0000-0002-3460-0157.

E-mail: gureyev@ngs.ru.

✉ **Sergey V. Netesov**, e-mail: Netesov.s@nsu.ru.

Received April 21, 2022

Поступила 21.04.2022

<https://doi.org/10.29001/2073-8552-2022-37-4-22-30>
УДК: 616.153.455-008.61-02-08:[616.98:578.834.1-036.21]

Механизмы развития гипергликемии и способы ее коррекции при новой коронавирусной инфекции

В.И. Петров, О.В. Шаталова, Г.М. Глазова

Волгоградский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации, 400131, Российская Федерация, Волгоград, пл. Павших Борцов, 1

Аннотация

Гипергликемия стала актуальной проблемой при новой коронавирусной инфекции, так как является предиктором тяжелого течения и плохих исходов как у больных сахарным диабетом (СД), так и у больных без диабета. В статье описаны возможные механизмы развития гипергликемии при новой коронавирусной инфекции COVID-19 с учетом особенностей патогенеза и течения заболевания, репродукции SARS-CoV-2, способы коррекции гипергликемии путем назначения различных режимов инсулинотерапии на основании проведенного обзора отечественной и зарубежной литературы.

Ключевые слова:	новая коронавирусная инфекция, COVID-19, SARS-CoV-2, гипергликемия, механизм развития, нарушения углеводного обмена, инсулинорезистентность, сахарный диабет, гликемический контроль, лечение.
Конфликт интересов:	авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
Прозрачность финансовой деятельности:	работа выполнена при финансовой поддержке гранта ФГБОУ ВО ВолгГМУ Минздрава России. Проект «Особенности фармакологической коррекции гипергликемии у больных COVID-19 и сахарным диабетом 2-го типа».
Для цитирования:	Петров В.И., Шаталова О.В., Глазова Г.М. Механизмы развития гипергликемии и способы ее коррекции при новой коронавирусной инфекции. <i>Сибирский журнал клинической и экспериментальной медицины</i> . 2022;37(4):22–30. https://doi.org/10.29001/2073-8552-2022-37-4-22-30 .

The mechanisms of hyperglycemia and its management in new coronavirus infection

Vladimir I. Petrov, Olga V. Shatalova, Ganna M. Glazova

Volgograd State Medical University,
1, Pavshikh Bortsov Sq., Volgograd, 400131, Russian Federation

Abstract

Hyperglycemia has become an urgent problem in new coronavirus infection as it is a predictor of a severe course and poor outcomes in both diabetic and non-diabetic patients. This article describes possible mechanisms of hyperglycemia development in new coronavirus infection COVID-19 taking into account peculiarities of pathogenesis and course of the disease, reproduction of SARS-CoV-2, and the ways for hyperglycemia correction by administering different insulin therapy regimens based on the review of national and foreign literature.

Keywords:	COVID-19, SARS-CoV-2, hyperglycemia, mechanism, disorders of carbohydrate metabolism, insulin resistance, diabetes mellitus, hyperglycemia management, treatment.
Conflict of interest:	the authors do not declare a conflict of interest.
Financial disclosure:	the work was carried out in a framework of research project supported by research grant from Volgograd State Medical University. The project is titled “Specific features of pharmacological correction of hyperglycemia in patients with COVID-19 and type 2 diabetes mellitus”.
For citation:	Petrov V.I., Shatalova O.V., Glazova G.M. The mechanisms of hyperglycemia and its management in new coronavirus infection. <i>The Siberian Journal of Clinical and Experimental Medicine</i> . 2022;37(4):22–30. https://doi.org/10.29001/2073-8552-2022-37-4-22-30 .

Глазова Ганна Михайловна, e-mail: ganna.glazova.91@mail.ru.

Введение

Пандемия новой коронавирусной инфекции, вызываемой SARS-CoV-2, продолжает распространяться по планете. По состоянию на начало июня 2022 г. в мире было зарегистрировано 529 410 287 подтвержденных случаев заболевания COVID-19, включая 6 296 771 случай смерти [1]. Выделяют несколько факторов, связанных с повышенным риском смертности от COVID-19. К ним относятся мужской пол, пожилой возраст (старше 65 лет), наличие артериальной гипертензии, сердечно-сосудистых заболеваний, сахарного диабета (СД), хронической обструктивной болезни легких, злокачественных новообразований [2]. При этом СД играет решающую роль в смертности госпитализированных пациентов с COVID-19 [3].

По данным британского исследования, госпитальная смертность, связанная с COVID-19, составила 23 804 пациента, из которых 31,4% имели СД 2-го типа и 1,5% – СД 1-го типа. С поправкой на возраст, пол, социальную депривацию, этническую принадлежность и географический регион, отношение шансов риска смерти, связанной с COVID-19, у госпитализированных больных составило 3,51 (95% ДИ: 3,16–3,90) у людей с СД 1-го типа и 2,03 (1,97–2,09) – у людей с СД 2-го типа по сравнению с людьми без диабета [4]. СД повышает вероятность тяжелого течения и смерти при коронавирусной инфекции [5].

Известно, что новая коронавирусная инфекция способна самостоятельно вызывать гипергликемию у пациентов, не имеющих в анамнезе данных за нарушение углеводного обмена. В дополнение к этому, применение глюкокортикоидных препаратов для лечения COVID-19 может усугублять нарушения углеводного обмена как у больных с ранее установленным СД, так и без него [6].

Установлено, что стойкая гипергликемия $\geq 10,0$ ммоль/л является одним из факторов повышенного риска смертности у пациентов с COVID-19 и СД. Повышение уровня гликемии рассматривается как предиктор развития полиорганной недостаточности и смертности среди пациентов с COVID-19 [7].

Исследование, проведенное в ОАЭ, показало, что для впервые выявленных случаев СД смертность и потребность в искусственной вентиляции легких были значительно выше по сравнению с людьми с уже существующим СД. Недавно диагностированная и ранее не диагностированная гипергликемия представляют потенциальный риск осложнений новой коронавирусной инфекции. Коррекция гликемии у госпитализированных пациентов жизненно важна в контексте пандемии COVID-19, и скрининг для выявления ранее не диагностированных случаев диабета имеет большое значение [8].

Очевидной становится проблема гипергликемии, осуществление гликемического контроля с целью предотвращения плохих исходов и снижение смертности при новой коронавирусной инфекции.

Цель данного обзора: анализ литературы, посвященной механизмам развития гипергликемии при новой коронавирусной инфекции COVID-19 и способам ее коррекции.

Материал и методы

Был произведен поиск и обзор литературы в базах данных PubMed, MEDLINE, e-library по ключевым словам: новая коронавирусная инфекция, COVID-19, SARS-CoV-2, гипергликемия, механизм развития, нарушения углеводного обмена, инсулинорезистентность,

СД, гликемический контроль, лечение, hyperglycemia, mechanism, disorders of carbohydrate metabolism, insulin resistance, diabetes mellitus, hyperglycemia management, treatment.

Механизмы развития гипергликемии при COVID-19

Гипергликемия при новой коронавирусной инфекции может быть обусловлена несколькими механизмами [6]:

1. Стрессовая гипергликемия как проявление реакции организма на болезнь.
2. Повреждение β -клеток поджелудочной железы вирусом SARS-CoV-2.
3. Аутоиммунное поражение клеток поджелудочной железы после вирусной инфекции.
4. В результате применения лекарственных препаратов глюкокортикоидов.

Стрессовая гипергликемия как проявление реакции организма на болезнь

Термин «стрессовая гипергликемия» (СГ) относится к преходящему повышению уровня глюкозы в плазме крови (обычно выше 150 мг/дл или $>8,3$ ммоль/л) во время острого заболевания, физического или психологического стресса, которое проходит, когда стрессовое состояние разрешается [9]. В частности, согласно консенсусу Американской диабетической ассоциации и Американской ассоциации клинических эндокринологов, стрессовая гипергликемия определяется как любой преходящий уровень глюкозы плазмы в стационаре > 140 мг/дл (глюкоза плазмы натощак >126 мг/дл или случайная глюкоза плазмы > 200 мг/дл) без признаков предшествующего диабета [10].

Выделяют три основных пути развития стрессовой гипергликемии:

1. Усиление печеночного глюконеогенеза под воздействием повышенного уровня контринсулярных гормонов.
2. Периферическая инсулинорезистентность.
3. Дедифференцировка β -клеток.

Болезнь может повлиять на масштабы выработки цитокинов и гормональный дисбаланс, что может привести к чрезмерной выработке глюкозы печенью, главным образом, через глюконеогенез и инсулинорезистентность (ИР). Глюконеогенез в основном индуцируется глюкагоном, но адреналин и кортизол также вносят свой вклад [6]. Во время болезни наблюдаемая ИР, главным образом, связана с неспособностью инсулина подавлять глюконеогенез в печени [9].

Периферическая ИР является следствием дефектов в пострецепторной сигнализации инсулина и даун-регуляции транспортера глюкозы GLUT-4 [9, 11]. Более того, адреналин также приводит к фосфорилированию рецептора инсулина и препятствует его тирозинкиназной активности, тем самым вызывая немедленное и длительное ингибирование секреции инсулина поджелудочной железой [12, 13]. Такие цитокины, как TNF α и интерлейкин 1, ингибируют пострецепторную сигнализацию инсулина [14].

Чем тяжелее состояние, тем более значительно выражено повышение уровня цитокинов и ИР [15, 16].

Глюкозотоксичности в контексте острого состояния способствует повышенный уровень транспортеров GLUT-1 и GLUT-3, что обеспечивает неконтролируемое проникновение глюкозы в клетки, несмотря на механизмы даун-регуляции [17, 18].

Наконец, предполагается, что гипергликемия является важным фактором, вызывающим потерю дифференцировки β -клеток, что приводит к дисфункциональной секреции инсулина [19]. Некоторые авторы также предполагают, что стрессовая гипергликемия указывает на относительный дефицит инсулина, связанный с усиленным липолизом и повышенным содержанием циркулирующих свободных жирных кислот, наблюдаемым при остром состоянии [20]. Таким образом, глюкозотоксичность, липотоксичность и воспаление вносят значительный вклад в синдром ИП при критических заболеваниях [9].

Гипергликемия вследствие вирусного поражения

Известно, что при попадании в организм SARS-CoV-2 взаимодействует со своим рецептором – ангиотензинпревращающим ферментом 2-го типа (АПФ2), который в той или иной степени экспрессируется почти во всех органах человека. В дыхательной системе АПФ2 экспрессируется в основном на альвеолярных эпителиальных клетках II типа, но слабо на поверхности эпителиальных клеток слизистой оболочки рта, носа и носоглотки, что указывает на то, что легкие являются основной мишенью SARS-CoV-2 [21, 22]. Кроме того, АПФ2 высоко экспрессируется на клетках миокарда, клетках проксимальных канальцев почек и уротелиальных клетках мочевого пузыря, на энтероцитах тонкой кишки, особенно в подвздошной кишке, а также в клетках поджелудочной железы [21–23]. Захваченный макрофагами вирус может распространяться из легких в другие органы с высокой экспрессией АПФ2 через систему кровообращения.

Согласно литературным данным, вирусы могут быть способны вызывать гибель или повреждение β -клеток поджелудочной железы посредством индукции прямого лизиса клеток, запрограммированной гибели клеток, воспаления, аутоиммунного воздействия на β -клетки, молекулярной мимикрии, дедифференцировки или трансдифференцировки [24–26]. С начала вспышки COVID-19 исследователи заинтересовались потенциальными механизмами, ведущими к повреждению или гибели β -клеток, которые могут проявляться в виде метаболической дисфункции у пациентов с COVID-19.

C. Steenblock и соавт. в своем исследовании выявили, что некоторые островки из образцов поджелудочной железы, полученных от пациентов с COVID-19, были высоко положительными в отношении фосфорилированного псевдокиназой домена киназы смешанной линии (pMLKL), являющегося отличительным признаком некроптоза [27]. Это означает, что инфекция SARS-CoV-2 может вызывать некроптотическую гибель островковых клеток, что согласуется с данными о том, что коронавирус у человека вызывает некроптоз в клетках [28].

C.T. Wu и соавт. сообщили, что у человека в первичных островках, инфицированных SARS-CoV-2, снижается содержание и секреция инсулина, а также увеличивается количество TUNEL-положительных (с фрагментированной ДНК) β -клеток *ex vivo* [29]. Кроме того, на основании проведенного фосфопротеомного масс-спектрометрического анализа было установлено, что активация апоптотической сигнализации с JNK-пути митоген-активируемой протеинкиназы (mitogen-activated protein kinase, MAPK) является потенциальным механизмом, приводящим к гибели β -клеток после заражения SARS-CoV-2 [29].

L. Yang и соавт. разработали человеческие плюрипотентные стволовые клетки (hPSC), полученные из пан-

креатических эндокриноподобных клеток, для оценки клеточного ответа на SARS-CoV-2 [30]. hPSC-полученные панкреатические эндокриноподобные клетки, инфицированные SARS-CoV-2, показали повышенный уровень транскриптов хемокинов, цитокинов и генов, связанных с апоптотической сигнализацией. Кроме того, инфицированные клетки имели повышенный уровень белка каспазы 3 [30], аналогичный обнаруженному в образцах аутопсии пациентов с COVID-19. Полученные данные позволяют предположить запуск апоптотической гибели клеток, инфицированных SARS-CoV-2.

X. Tang и соавт. показали, что экспрессия маркеров α -клеток и ацинарных клеток была повышена в β -клетках, а уровень экспрессии инсулина был снижен при заражении SARS-CoV-2 *ex vivo* [31]. В соответствии с этими результатами в образцах аутопсии, взятых у пациентов с COVID-19, наблюдалась более высокая средняя интенсивность маркера ацинарных клеток, трипсина 1 в инсулин-положительных клетках по сравнению с образцами контрольных пациентов. Процент клеток, совместно окрашенных на инсулин и трипсин 1, также был выше в образцах от пациентов с COVID-19 [31]. J.A. Müller и соавт. обнаружили лишь небольшое количество клеток, положительных как на инсулин, так и на нуклеокапсидный белок SARS-CoV-2 в образцах поджелудочной железы пациентов с COVID-19, тогда как клетки, положительные как на NKX6.1 (экспрессируется исключительно в β -клетках), так и на нуклеокапсидный белок SARS-CoV-2, были обнаружены вблизи островков или внутри скоплений клеток, инфицированных SARS-CoV-2 [32]. Полученные данные позволяют предположить, что SARS-CoV-2 или COVID-19 могут вызывать нарушение β -клеток или трансдифференцировку β -клеток в другие типы островковых клеток.

M.M.F. Qadir и соавт. обнаружили связь между тромбозом поджелудочной железы и впервые выявленным диабетом у пациентов с COVID-19 [33]. На срезах поджелудочной железы инфицированных вирусом SARS-CoV-2 нечеловекообразных приматов (НЧП), включая африканских зеленых мартышек и макаков-резусов, были выявлены множественные микротромбы в мелких венах по всей поджелудочной железе, усиленный фиброз и наличие эндотелиита с повышенным уровнем липазы в сыворотке крови по сравнению с неинфицированными из группы контроля. Аналогичные наблюдения были обнаружены у пациентов с COVID-19, в том числе в случаях впервые возникшего диабета, который был диагностирован при поступлении. I. Kusmartseva и соавт. также наблюдали множественные тромботические поражения в срезах поджелудочной железы у пациентов с COVID-19 [34]. Примечательно, что у НЧП, инфицированных SARS-CoV-2, диабет развился через 9–24 дня после инокуляции, что предполагает, что долгосрочные последствия фиброзного/тромботического поражения поджелудочной железы могут косвенно привести к дисфункции β -клеток и в дальнейшем вызвать диабет у пациентов, перенесших COVID-19 [33].

Аутоиммунное поражение клеток поджелудочной железы после вирусной инфекции

Впервые было высказано предположение, что вирусная инфекция SARS-CoV-2 может вызвать аутоиммунный процесс в отношении β -клеток [29, 31, 32]. Эта теория основана на вирусопосредованном повреждении β -клеток и высвобождении ранее изолированных антигенов,

которые вызывают активацию аутореактивных Т-лимфоцитов, что приводит к аутоиммунному ответу, который значительно повреждает оставшиеся β -клетки [35].

Таким образом, недавние исследования позволили выявить несколько прямых и косвенных механизмов разрушения β -клеток после инфицирования SARS-CoV-2 и COVID-19: некроптоз [27], апоптоз [29, 30], трансдифференцировка [31], нарушение функций β -клеток [32], микротромбоз [34] и тромбофиброз [33], что позволяет предположить потенциальные диабетогенные эффекты SARS-CoV-2 и COVID-19.

Дальнейшие исследования *in vitro* и *ex vivo* дадут больше информации о механизмах, определяющих прямое взаимодействие SARS-CoV-2 с клетками. Для понимания сложных процессов патогенеза в организме хозяина необходимы исследования *in vivo* с использованием экспериментальных моделей животных и дальнейшие исследования *in situ* на образцах пациентов. В настоящее время ограниченность моделей *in vivo* и образцов пациентов с COVID-19 является основным препятствием для изучения механизмов развития метаболических дисфункций, обусловленных COVID-19. Поэтому исследования *in vivo* с использованием новых экспериментальных моделей животных могут помочь определить точные последовательные изменения, происходящие в поджелудочной железе, а также динамику развития диабета после инфицирования SARS-CoV-2.

Гипергликемия на фоне применения глюкокортикостероидов для лечения новой коронавирусной инфекции

Стероидиндуцированная гипергликемия часто встречается у госпитализированных пациентов. Исследования показали, что у 53–70% пациентов без диабета развивается стероидиндуцированная гипергликемия [36]. Исследование, проведенное в Австралии, показало наличие у 70% ($n = 80$) госпитализированных людей без диабета не менее одного измерения уровня глюкозы в крови ≥ 10 ммоль/л [37]. Действительно, в многоцентровом ретроспективном исследовании критически больных пациентов с COVID-19 установили, что риск гипергликемии ($>7,8$ ммоль/л (>140 мг/дл)) был значительно повышен при применении стероидов (ОШ 1,521; 95% ДИ: 1,054–2,194) [38].

Назначение глюкокортикоидов в условиях инфекции COVID-19 увеличилось, главным образом, после публикации исследования RECOVERY [39]. Согласно данным исследования RECOVERY, в группе дексаметазона частота смерти была ниже, чем в группе контроля среди пациентов, получавших инвазивную вентиляцию легких (29,3 против 41,4%; отношение частот 0,64; 95% ДИ: 0,51–0,81), и среди пациентов, получавших кислород посредством неинвазивной механической вентиляции легких (23,3 против 26,2%; отношение частот 0,82; 95% ДИ: 0,72–0,94), но не среди тех, кто не получал респираторную поддержку при рандомизации (17,8 против 14,0%; отношение частот 1,19; 95% ДИ: 0,92–1,55).

Но применение глюкокортикоидов может провоцировать гипергликемию у больных без СД в анамнезе, индуцировать развитие СД и ухудшать течение раннее диагностированного СД в виде высокой гипергликемии, развития гиперосмолярного гипергликемического состояния и кетоацидоза. Это также может быть связано с повышенным риском развития диабета, в

первую очередь, из-за замедленного восстановления β -клеток [40].

Считается, что основным механизмом стероидиндуцированной дисрегуляции глюкозы является изменение функции β -клеток поджелудочной железы, стимулирование гликогенолиза в печени и снижение чувствительности к инсулину в печени, скелетных мышцах и жировой ткани [46, 47]. Кроме того, снижение потребления глюкозы и повышенный гликогенолиз в скелетных мышцах способствуют гипергликемии [41, 42].

Таким образом, существуют разные механизмы развития гипергликемии при новой коронавирусной инфекции. Непосредственно у больных COVID-19 трудно дифференцировать разновидность гипергликемии. Однако проблема гликемического контроля стоит остро, и необходимо найти эффективные и безопасные способы контроля уровня гликемии у больных новой коронавирусной инфекцией. В настоящее время данных о наиболее эффективной схеме лечения для пациентов с COVID-19 нет, но важность достижения хорошего гликемического контроля очевидна [43].

Согласно данным Американской диабетической ассоциации (ADA, 2022), для лечения персистирующей гипергликемии следует инициировать инсулинотерапию с порога $\geq 10,0$ ммоль/л (подтвержденную два раза). После начала инсулинотерапии для большинства госпитализированных больных рекомендуется целевой диапазон глюкозы 7,8–10,0 ммоль/л. Более строгие цели гликемического контроля, такие как 6,1–7,8 ммоль/л, могут быть подходящими для отдельных пациентов, если они могут быть достигнуты без значительной гипогликемии [44].

Инсулин по-прежнему считается наиболее подходящим фармакологическим средством для эффективного контроля гликемии в стационаре. Несколько схем доказали свою эффективность для достижения и поддержания гликемического контроля. Действующие клинические рекомендации Американской диабетической ассоциации (2022) рекомендуют базис-болюсные схемы введения инсулина в качестве стандартного лечения госпитализированных пациентов с гипергликемией и диабетом, находящихся вне отделения интенсивной терапии [44, 45].

Многочисленные данные поддерживают применение базис-болюсных режимов у некритических больных. Рандомизированные клинические исследования показали, что базис-болюсные схемы лечения улучшают гликемический контроль и снижают частоту госпитальных осложнений по сравнению с реактивными, или скользящими, схемами (шкалами) введения инсулина [46]. По сравнению с готовыми смесями инсулинов короткого действия и НПХ-инсулинов (70/30 инсулин НПХ/инсулин регуляр) базис-болюсный режим показал сопоставимый гликемический контроль, но значительно меньшее количество эпизодов гипогликемии у терапевтических и хирургических пациентов [47]. Режим базал плюс (базальный инсулин плюс одна инъекция прандиального инсулина) по сравнению со стандартным базис-болюсным режимом у терапевтических и хирургических пациентов с диабетом 2-го типа, получавших диету, пероральные противодиабетические средства или низкие дозы инсулина, привел к аналогичному улучшению гликемического контроля без различий в гипогликемии [48]. Что касается типов инсулина, то схемы с использованием аналогов инсулина и человеческого инсулина приводят к сходному гликемическому контролю в условиях стационара [49].

Таким образом, предпочтительным лечением для госпитализированных пациентов с COVID-19 и хорошим питанием будет режим инсулина с базальным, прандиальным и коррекционным компонентами, а для пациентов с плохим пероральным питанием или тех, у кого пероральный прием не может быть обеспечен, базальный инсулин или базальный с коррекционным компонентом [49]. Применение только режима многократных инъекций инсулина короткого действия (скользящие шкалы инсулина) в условиях стационара настоятельно не рекомендуется из-за большой вариабельности гликемии от гипогликемического до гипергликемического диапазона [44, 50, 51].

Инсулинотерапия при гипергликемии, вызванной глюкокортикоидами

Распространенность глюкокортикоидной терапии у госпитализированных пациентов может приближаться к 10%, и эти препараты могут вызывать гипергликемию у пациентов с предшествующим диабетом и без него [52]. При определении схем лечения инсулином необходимо учитывать фармакокинетические и фармакодинамические параметры глюкокортикоидов. Ежедневно принимаемые глюкокортикоиды короткого действия, такие как преднизон, достигают пиковых уровней в плазме через 4–6 ч [53], но имеют фармакологические действия, которые длятся в течение дня. Пациенты, получающие глюкокортикоиды утром, имеют непропорциональную гипергликемию в течение дня, но они часто достигают нормогликемии в течение ночи независимо от лечения [52]. У больных, принимающих стероиды один или два раза в день, стандартным подходом является введение инсулина промежуточного действия (инсулин НПХ), который обычно вводят в дополнение к ежедневному базис-болюсному режиму или в дополнение к пероральным противодиабетическим препаратам. Поскольку действие НПХ достигает пика через 4–6 ч после введения, лучше всего давать его одновременно со стероидами. Для глюкокортикоидов длительного действия, таких как дексаметазон, может потребоваться инсулин длительного действия для контроля уровня глюкозы в крови натошак. Для более высоких доз глюкокортикоидов часто необходимо увеличивать дозы прандиального и коррекционного инсулина, иногда в больших количествах, в дополнение к базальному инсулину. Необходимо проводить коррекцию доз назначаемых инсулинов в зависимости от уровня гликемии [44].

Национальная группа реагирования по диабету у госпитализированных пациентов с COVID-19 (National inpatient diabetes COVID-19 response group) опубликовала рекомендации «Дексаметазон/глюкокортикоидная терапия у пациентов с COVID-19: последствия и рекомендации по управлению уровнем глюкозы у людей с диабетом и без него» [54]. Согласно данным рекомендациям, целевой уровень глюкозы госпитализированных больных – 6,0–10,0 ммоль/л (допустимо до 12,0 ммоль/л). Для коррекции гипергликемии >12 ммоль/л у наивных по инсулину пациентов (раннее не установлен СД у больных или у пациентов с СД 2-го типа только на диетотерапии или пероральных сахароснижающих препаратах) рекомендовано назначать подкожно быстродействующие аналоги инсулина в зависимости от уровня гликемии, точной дозы инсулина или веса пациента по алгоритму, представленному в таблице 1.

Для лучшего контроля гликемии может потребоваться базальный инсулин средней продолжительности действия (НПХ). Рекомендуется использовать инсулин НПХ дважды в день, так как это дает большую гибкость при корректировке дозы [59]. Однако метаболические эффекты дексаметазона могут сохраняться до 36 ч, поэтому можно рассмотреть возможность применения базального аналогового инсулина более длительного действия. Выбор должен основываться на персонализированном подходе к фармакотерапии. Например, если имеется значительная постпрандиальная гипергликемия при использовании НПХ, а пациент ест и пьет, более подходящим может быть назначение препаратов готовых смесей инсулинов короткого действия и НПХ-инсулинов.

Пациентам, уже использующим один или два раза в день инсулин длительного действия или два раза в день инсулин НПХ, включая тех, кто находится на базис-болюсных схемах, необходимо увеличивать дозу базального инсулина на 20–40% в зависимости от достигнутого уровня гликемии.

Пациентам, принимающим дважды в день препараты готовых смесей инсулинов короткого действия и НПХ-инсулинов, необходимо продолжать их вводить и корректировать дозу на 20–40% в зависимости от достигнутого уровня гликемии.

Необходимо корректировать дозы по алгоритму, представленному в таблицах 2, 3.

Таблица 1. Корректировка доз быстродействующего инсулина

Table 1. Correction of rapid-acting insulin doses

Уровень глюкозы (ммоль/л) Glucose (mmol/L)	СДИ < 50 ЕД/день или вес < 50 кг, ЕД TDD < 50 units/day or weight < 50 kg, units	СДИ 50–100 ЕД/день или вес 50–100 кг, ЕД TDD 50–100 units/day or weight 50–100 kg, units	СДИ >100 ЕД/день или вес > 100 кг, ЕД TDD > 100 units/day or weight > 100 kg, units
12,0–14,9	2	3	4
15,0–16,9	2	3	5
17,0–18,9	3	4	5
19,0–20,9	3	5	6
21,0–22,9	4	6	7
23,0–24,9	4	7	8
25,0–27,0	5	8	9
>27	6	9	10

Примечание: СДИ – суточная доза инсулина.

Note: TDD – total daily dose.

Таблица 2. Корректировка дозы инсулина длительного действия при назначении один раз в день**Table 2.** Adjustment of once-daily long-acting insulin dose

Уровень глюкозы перед введением инсулина, ммоль/л Glucose level just before insulin dose, mmol/L	Корректировка дозы инсулина Insulin dose adjustment
< 4	Уменьшить дозу на 20% Decrease dose by 20%
4,1–6	Уменьшить дозу на 10% Decrease dose by 10%
6,1–12	Без изменений Dose adjustment is not required
12,1–18	Увеличить дозу на 10% Increase dose by 10%
>18	Увеличить дозу на 20% Increase dose by 20%

Таблица 3. Корректировка дозы НПХ-инсулина или инсулина длительного действия при назначении два раза в день**Table 3.** Twice-daily NPH or long-acting insulin dose adjustment

Уровень глюкозы, ммоль/л Glucose level, mmol/L	Непосредственно перед утренней дозой инсулина Just before morning insulin dose	Непосредственно перед вечерней дозой инсулина Just before evening insulin dose
<4	Уменьшить дозу вечернего инсулина на 20% Decrease evening insulin dose by 20%	Уменьшить дозу утреннего инсулина на 20% Decrease morning insulin dose by 20%
4,1–6	Уменьшить дозу вечернего инсулина на 10% Decrease evening insulin dose by 10%	Уменьшить дозу утреннего инсулина на 10% Decrease morning insulin dose by 10%
6,1–12	Без изменений Dose adjustment is not required	Без изменений Dose adjustment is not required
12,1–18	Увеличить дозу вечернего инсулина на 10% Increase evening insulin dose by 10%	Увеличить дозу утреннего инсулина на 10% Increase morning insulin dose by 10%
>18	Увеличить дозу вечернего инсулина на 20% Increase evening insulin dose by 20%	Увеличить дозу утреннего инсулина на 20% Increase morning insulin dose by 20%

После прекращения глюкокортикоидной терапии ИР и, соответственно, потребность в инсулине постепенно снижаются, что требует уменьшения доз инсулина и проведения контроля уровня гликемии [54].

Для коррекции гипергликемии у больных СД и COVID-19, по данным Временных методических рекомендаций «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19)» версии 16 (18.08.2022), при уровне глюкозы плазмы натощак выше 10,0 ммоль/л или глюкозы плазмы через 2 ч после еды более 13 ммоль/л, или при появлении кетонов в моче, или повышении содержания лактата крови необходимо отменить прием не инсулиновых препаратов и начать базис-болюсную инсулинотерапию (препаратами инсулина короткого и продленного действия), а при тяжелом течении новой коронавирусной инфекции вводить инсулин путем внутривенной инфузии с помощью инфузomата. Целевые показатели гликемического контроля 10–13 ммоль/л [55].

Особую группу пациентов составляют больные СД 2-го типа и COVID-19, получающие терапию глюкокортикоидами. Больные COVID-19 и СД 2-го типа отличаются более выраженной, устойчивой и трудно корректируемой гипергликемией, вследствие чего время нахождения уровня глюкозы в целевом диапазоне у них не превышает одной трети длительности непрерывного мониторинга глюкозы. По результатам исследования Л.Г. Строгина и соавт. [56] установлено, что степень гипергликемии возрастает по мере утяжеления протекания новой коронавирусной инфекции, при худшей

компенсации СД на догоспитальном этапе, при наличии ожирения, а также на фоне терапии глюкокортикостероидами. В реальной клинической практике эпизоды гипогликемии, которые возникают у пациентов с сочетанной патологией после отмены и/или прекращения действия ГКС, часто остаются не диагностированными. Поэтому ученые по результатам своего исследования рекомендуют минимум 5–6-кратное исследование уровня гликемии (с обязательным оцениванием последней в ночное время) даже стабильным больным с коморбидной патологией у госпитализированных больных после окончания лечения длительно действующими глюкокортикостероидами [56].

Согласно консенсусному решению Экспертного совета Российской ассоциации эндокринологов 2022 г. [57] относительно приема ГКС при лечении COVID-19 у пациентов с СД для поддержания гликемического контроля, предпочтение отдается инсулину НПХ, так как фармакокинетические характеристики последнего обеспечивают большую плавность при коррекции доз. Для более высоких доз ГКС может быть необходимо увеличение дозы болюсного инсулина перед основными приемами пищи и коррекционный болюс при гипергликемии. При поступлении в стационар пациентов, получающих исходно аналоги инсулина длительного и сверхдлительного действия, рекомендовано продолжить терапию данными инсулинами, добавив при необходимости инсулин короткого/ультракороткого/сверхбыстрого действия. Рекомендуется проводить гликемический контроль не менее 4 раз в сутки (натощак, перед основными приемами пищи

и перед сном) с необходимой коррекцией дозы инсулина. При неконтролируемой гипергликемии на фоне применения базис-болюсного режима инсулинотерапии подкожно следует рассмотреть возможность внутривенного введения инсулина. После отмены глюкокортикоидов рекомендовано продолжить контроль гликемии в течение суток и проводить коррекцию дозы инсулина с целью профилактики гипогликемии [57].

На основании вышеизложенных данных очевидной становится проблема тщательного гликемического контроля у больных СД 2-го типа и COVID-19, получающих терапию глюкокортикоидами, что требует разработки алгоритмов сахароснижающей терапии и мониторингов уровня глюкозы у таких пациентов.

Литература / References

1. WHO Coronavirus (COVID-19) Dashboard. URL: <https://covid19.who.int/table>
2. Parohan M., Yaghoubi S., Seraji A., Javanbakht M., Sarraf P., Djala-li M. Risk factors for mortality in patients with Coronavirus disease 2019 (COVID-19) infection: A systematic review and meta-analysis of observational studies. *Aging Male*. 2020;23(5):1416–1424. DOI: 10.1080/13685538.2020.1774748.
3. Corona G., Pizzocaro A., Vena W., Rastrelli G., Semeraro F., Isidori A. et al. Diabetes is most important cause for mortality in COVID-19 hospitalized patients: Systematic review and meta-analysis. *Rev. Endocr. Metab. Disord*. 2021;22(2):275–296. DOI: 10.1007/s11154-021-09630-8.
4. Barron E., Bakhai C., Kar P., Weaver A., Bradley D., Ismail H. et al. Associations of type 1 and type 2 diabetes with COVID-19-related mortality in England: a whole-population study. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2020;8(10):813–822. DOI: 10.1016/S2213-8587(20)30272-2.
5. Шестакова М.В., Викулова О.К., Исаков М.А., Дедов И.И. Сахарный диабет и COVID-19: анализ клинических исходов по данным Регистра сахарного диабета Российской Федерации. *Проблемы Эндокринологии*. 2020;66(1):35–46. DOI: 10.14341/probl12458. Shestakova M.V., Vikulova O.K., Isakov M.A., Dedov I.I. Diabetes and COVID-19: analysis of the clinical outcomes according to the data of the Russian diabetes registry. *Problems of Endocrinology*. 2020;66(1):35–46. (In Russ.).
6. Gerganova A., Assyov Y., Kamenov Z. Stress hyperglycemia, diabetes mellitus and COVID-19 infection: Risk factors, clinical outcomes and post-discharge implications. *Frontiers in Clinical Diabetes and Healthcare*. 2022. DOI: 10.3389/fcdhc.2022.826006.
7. Zhu L., She Z., Cheng X., Qin J., Zhang X., Cai J. et al. Association of blood glucose control and outcomes in patients with COVID-19 and pre-existing type 2 diabetes. *Cell. Metab*. 2020;31(6):1068–1077.e3. DOI: 10.1016/j.cmet.2020.04.021.
8. Hafidh K., Abbas S., Khan A., Kazmi T., Nazir Z., Aldaham T. The clinical characteristics and outcomes of COVID-19 infections in patients with diabetes at a tertiary care center in the UAE. *Dubai Diabetes and Endocrinol. J*. 2020;26(4):158–163. DOI: 10.1159/000512232.
9. Dungan K., Braithwaite S., Preiser J. Stress hyperglycaemia. *Lancet*. 2009;373(9677):1798–1807. DOI: 10.1016/S0140-6736(09)60553-5.
10. Moghissi E., Korytkowski M., DiNardo M., Einhorn D., Hellman R., Hirsch I. et al. American Association of Clinical Endocrinologists and American Diabetes Association consensus statement on inpatient glycemic control. *Diabetes Care*. 2009;32(6):1119–1131. DOI: 10.2337/dc09-9029.
11. Lang C., Dobrescu C., Mészáros K. Insulin-mediated glucose uptake by individual tissues during sepsis. *Metabolism*. 1990;39(10):1096–1107. DOI: 10.1016/0026-0495(90)90172-9.
12. Yu K., Pessin J., Czech M. Regulation of insulin receptor kinase by multisite phosphorylation. *Biochimie*. 1985;67(10–11):1081–1093. DOI: 10.1016/s0300-9084(85)80105-x.
13. Drews G., Debuyser A., Nenquin M., Henquin J. Galanin and epinephrine act on distinct receptors to inhibit insulin release by the same mechanisms including an increase in K⁺ permeability of the B-cell membrane. *Endocrinology*. 1990;126(3):1646–1653. DOI: 10.1210/endo-126-3-1646.
14. Ishizuka K., Usui I., Kanatani Y., Bukhari A., He J., Fujisaka S. et al. Chronic tumor necrosis factor-alpha treatment causes insulin resistance via insulin receptor substrate-1 serine phosphorylation and suppressor of cytokine signaling-3 induction in 3T3-L1 adipocytes. *Endocrinology*. 2007;148(6):2994–3003. DOI: 10.1210/en.2006-1702.

Заключение

Результаты всех вышеупомянутых исследований свидетельствуют о том, что гипергликемия при новой коронавирусной инфекции является сложным явлением. Патологические механизмы, лежащие в ее основе, сложны, остаются спорными и до сих пор плохо изучены. Однако очевидным становится вопрос управления гипергликемических состояний у пациентов с COVID-19, госпитализированных в инфекционные стационары, с целью снижения риска смерти, особенно в группе пациентов с СД 2-го типа, получающих терапию глюкокортикоидами, и разработка алгоритмов коррекции гипергликемии у данных больных в зависимости от применяемых глюкокортикоидов и видов инсулина.

15. Whitcomb B., Pradhan E., Pittas A., Roghmann M., Perencevich E. Impact of admission hyperglycemia on hospital mortality in various intensive care unit populations. *Crit. Care Med*. 2005;33(12):2772–2777. DOI: 10.1097/01.ccm.0000189741.44071.25.
16. Zauner A., Nimmerrichter P., Anderwald C., Bischof M., Schiefermeier M., Ratheiser K. et al. Severity of insulin resistance in critically ill medical patients. *Metabolism*. 2007;56(1):1–5. DOI: 10.1016/j.metabol.2006.08.014.
17. Vanhorebeek I., Van den Berghe G. Diabetes of injury: Tovel insights. *Endocrinol. Metab. Clin. North. Am*. 2006;35(4):859–x. DOI: 10.1016/j.ecl.2006.09.002.
18. Schetz M., Vanhorebeek I., Wouters P., Wilmer A., Van den Berghe G. Tight blood glucose control is renoprotective in critically ill patients. *J. Am. Soc. Nephrol*. 2008;19(3):571–578. DOI: 10.1681/ASN.2006101091.
19. Weir G., Aguayo-Mazzucato C., Bonner-Weir S. β -cell dedifferentiation in diabetes is important, but what is it? *Islets*. 2013;5(5):233–237. DOI: 10.4161/isl.27494.
20. Capes S., Hunt D., Malmberg K., Gerstein H. Stress hyperglycaemia and increased risk of death after myocardial infarction in patients with and without diabetes: a systematic overview. *Lancet*. 2000;355(9206):773–778. DOI: 10.1016/S0140-6736(99)08415-9.
21. Hamming I., Timens W., Bulthuis M., Lely A., Navis G., van Goor H. Tissue distribution of ACE2 protein, the functional receptor for SARS coronavirus. A first step in understanding SARS pathogenesis. *J. Pathol*. 2004;203(2):631–637. DOI: 10.1002/path.1570.
22. Zou X., Chen K., Zou J., Han P., Hao J., Han Z. Single-cell RNA-seq data analysis on the receptor ACE2 expression reveals the potential risk of different human organs vulnerable to 2019-nCoV infection. *Front. Med*. 2020;14(2):185–192. DOI: 10.1007/s11684-020-0754-0.
23. Zhang H., Li H., Lyu J., Lei X., Li W., Wu G. et al. Specific ACE2 expression in small intestinal enterocytes may cause gastrointestinal symptoms and injury after 2019-nCoV infection. *Int. J. Infect. Dis*. 2020;96:19–24. DOI: 10.1016/j.ijid.2020.04.027.
24. Mine K., Yoshikai Y., Takahashi H., Mori H., Anzai K., Nagafuchi S. Genetic susceptibility of the host in virus-induced diabetes. *Microorganisms*. 2020;8(8):1133. DOI: 10.3390/microorganisms8081133.
25. Hober D., Sauter P. Pathogenesis of type 1 diabetes mellitus: interplay between enterovirus and host. *Nat. Rev. Endocrinol*. 2010;6(5):279–289. DOI: 10.1038/nrendo.2010.27.
26. Oshima M., Knoch K., Diedisheim M., Petzold A., Cattani P., Bugliani M. et al. Virus-like infection induces human β cell dedifferentiation. *JCI Insight*. 2018;3(3). DOI: 10.1172/jci.insight.97732.
27. Steenblock C., Richter S., Berger I., Barovic M., Schmid J., Schubert U. et al. Viral infiltration of pancreatic islets in patients with COVID-19. *Nat. Commun*. 2021;12(1):3534. DOI: 10.1038/s41467-021-23886-3.
28. Meessen-Pinard M., Le Coupanec A., Desforges M., Talbot J. Pivotal role of receptor-interacting protein kinase 1 and mixed lineage kinase domain-like in neuronal cell death induced by the human neuroinvasive coronavirus OC43. *J. Virol*. 2016;91(1):e01513–e01516. DOI: 10.1128/JVI.01513-16.
29. Wu C., Lidsky P., Xiao Y., Lee I., Cheng R., Nakayama T. et al. SARS-CoV-2 infects human pancreatic β cells and elicits β cell impairment. *Cell. Metab*. 2021;33(8):1565–1576.e5. DOI: 10.1016/j.cmet.2021.05.013.
30. Yang L., Han Y., Nilsson-Payant B., Gupta V., Wang P., Duan X. et al. A human pluripotent stem cell-based platform to study SARS-CoV-2 tropism and model virus infection in human cells and organoids. *Cell. Stem. Cell*. 2020;27(1):125–136.e7. DOI: 10.1016/j.stem.2020.06.015.

31. Tang X., Uhl S., Zhang T., Xue D., Li B., Vandana J. et al. SARS-CoV-2 infection induces beta cell transdifferentiation. *Cell. Metab.* 2021;33(8):1577–1591.e7. DOI: 10.1016/j.cmet.2021.05.015.
32. Müller J., Gross R., Conzelmann C., Krüger J., Merle U., Steinhart J. et al. SARS-CoV-2 infects and replicates in cells of the human endocrine and exocrine pancreas. *Nat. Metab.* 2021;3(2):149–165. DOI: 10.1038/s42255-021-00347-1.
33. Qadir M., Bhoneley M., Beatty W., Gaupp D., Doyle-Meyers L., Fischer T. et al. SARS-CoV-2 infection of the pancreas promotes thrombocytopenia and is associated with new-onset diabetes. *JCI Insight.* 2021;6(16):e151551. DOI: 10.1172/jci.insight.151551.
34. Kusmartseva I., Wu W., Syed F., Van Der Heide V., Jorgensen M., Joseph P. et al. Expression of SARS-CoV-2 entry factors in the pancreas of normal organ donors and individuals with COVID-19. *Cell. Metab.* 2020;32(6):1041–1051.e6. DOI: 10.1016/j.cmet.2020.11.005.
35. Unnikrishnan R., Misra A. Diabetes and COVID-19: A bidirectional relationship. *Nutrition & Diabetes.* 2021;11(1):21. DOI: 10.1038/s41387-021-00163-2.
36. Cheung N. Steroid-induced hyperglycaemia in hospitalised patients: Does it matter? *Diabetologia.* 2016;59(12):2507–2509. DOI: 10.1007/s00125-016-4116-z.
37. Fong A., Cheung N. The high incidence of steroid-induced hyperglycaemia in hospital. *Diabetes Res. Clin. Pract.* 2013;99(3):277–280. DOI: 10.1016/j.diabres.2012.12.023.
38. Saand A., Flores M., Kewan T., Alqaisi S., Alwakeel M., Griffiths L. et al. Does inpatient hyperglycemia predict a worse outcome in COVID-19 intensive care unit patients? *J. Diabetes.* 2021;13(3):253–260. DOI: 10.1111/1753-0407.13137.
39. Dexamethasone in hospitalized patients with Covid-19. *N. Engl. J. Med.* 2021;384(8):693–704. DOI: 10.1056/nejmoa2021436.
40. Khunti K., Del Prato S., Mathieu C., Kahn S., Gabbay R., Buse J. COVID-19, hyperglycemia, and new-onset diabetes. *Diabetes Care.* 2021;44(12):2645–2655. DOI: 10.2337/dc21-1318.
41. Bonaventura A., Montecucco F. Steroid-induced hyperglycemia: An underdiagnosed problem or clinical inertia? A narrative review. *Diabetes Res. Clin. Pract.* 2018;139:203–220. DOI: 10.1016/j.diabres.2018.03.006.
42. Beaupere C., Liboz A., Fève B., Blondeau B., Guillemain G. Molecular mechanisms of glucocorticoid-induced insulin resistance. *Int. J. Mol. Sci.* 2021;22(2):623. DOI: 10.3390/ijms22020623.
43. Sardu C., D'onofrio N., Balestrieri M., Barbieri M., Rizzo M., Messina V. et al. Outcomes in patients with hyperglycemia affected by COVID-19: Can we do more on glycemic control? *Diabetes Care.* 2020;43(7):1408–1415. DOI: 10.2337/dc20-0723.
44. American Diabetes Association Professional Practice Committee; American Diabetes Association Professional Practice Committee; Draznin B., Aroda V., Bakris G., Benson G., Brown F., Freeman R. et al. 16. Diabetes care in the hospital: Standards of medical care in Diabetes-2022. *Diabetes Care.* 2022;45(1): S244–S253. DOI: 10.2337/dc22-S016.
5. Pérez Pérez A., Conthe Gutiérrez P., Aguilar Diosdado M., Bertomeu Martínez V., Galdos Anuncibay P., García De Casasola G. et al. Hospital management of hyperglycemia. *Med. Clin. (Barc.).* 2009;132(12):465–475. (In Span.). DOI: 10.1016/j.medcli.2009.02.001.
46. Umpierrez G., Smiley D., Jacobs S., Peng L., Temponi A., Mulligan P. et al. Randomized study of basal-bolus insulin therapy in the inpatient management of patients with type 2 diabetes undergoing general surgery (RABBIT 2 surgery). *Diabetes Care.* 2011;34(2):256–261. DOI: 10.2337/dc10-1407.
47. Bellido V., Suarez L., Rodriguez M., Sanchez C., Dieguez M., Riestra M. et al. Comparison of basal-bolus and premixed insulin regimens in hospitalized patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care.* 2015;38(12):2211–2216. DOI: 10.2337/dc15-0160.
48. Umpierrez G., Smiley D., Hermayer K., Khan A., Olson D., Newton C. et al. Randomized study comparing a Basal-bolus with a basal plus correction insulin regimen for the hospital management of medical and surgical patients with type 2 diabetes: Basal plus trial. *Diabetes Care.* 2013;36(8):2169–2174. DOI: 10.2337/dc12-1988.
49. Bueno E., Benitez A., Rufinelli J., Figueredo R., Alsina S., Ojeda A. et al. Basal-bolus regimen with insulin analogues versus human insulin in medical patients with type 2 diabetes: A randomized controlled trial in Latin America. *Endocr. Pract.* 2015;21(7):807–813. DOI: 10.4158/EP15675.OR.
50. Gentile S., Strollo F., Ceriello A. COVID-19 infection in Italian people with diabetes: Lessons learned for our future (an experience to be used). *Diabetes Res. Clin. Pract.* 2020;162:108137. DOI: 10.1016/j.diabres.2020.108137.
51. Lopez-Huamanrayme E., Garate-Chirinos D., Espinoza-Morales F., Del-Castillo-Ochoa S., Gomez-Noronha A., Salsavilca-Macavilca E. et al. Association between hyperglycemia treatment and mortality in patients with diabetes and COVID-19 in a Peruvian hospital: A retrospective cohort study. *J. Clin. Transl. Endocrinol.* 2021;26:100265. DOI: 10.1016/j.jcte.2021.100265.
52. Pichardo-Lowden A., Fan C., Gabbay R. Management of hyperglycemia in the non-intensive care patient: featuring subcutaneous insulin protocols. *Endocr. Pract.* 2011;17(2):249–260. DOI: 10.4158/EP10220.RA.
53. Roberts A., James J., Dhatariya K., Agarwal N., Brake J., Brooks C. et al. Joint British Diabetes Societies (JBDS) for Inpatient Care. Management of hyperglycaemia and steroid (glucocorticoid) therapy: A guideline from the Joint British Diabetes Societies (JBDS) for Inpatient Care group. *Diabet. Med.* 2018;35(8):1011–1017. DOI: 10.1111/dme.13675.
54. Rayman G., Lumb A., Kennon B., Cottrell C., Nagi D., Page E. et al. Dexamethasone therapy in COVID-19 patients: Implications and guidance for the management of blood glucose in people with and without diabetes. *Diabet. Med.* 2021;38(1):e14378. DOI: 10.1111/dme.14378.
55. Временные методические рекомендации «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19)». Версия 16 (18.08.2022). Temporary guidelines “Prevention, diagnosis and treatment of new coronavirus infection (COVID-19)”. Version 16 (08/18/2022). (In Russ.).
56. Стронгин Л.Г., Некрасова Т.А., Беликина Д.В., Корнева К.Г., Петров А.В. Дисгликемия при COVID-19 и сахарном диабете 2 типа: особенности гликемического профиля у госпитализированных пациентов и роль стероид-индуцированных нарушений. *Проблемы Эндокринологии.* 2022;68(2):56–65. DOI: 10.14341/probl12840.
- Strongin L.G., Nekrasova T.A., Belikina D.V., Korneva K.G., Petrov A.V. Dysglycemia in COVID-19 and Type 2 Diabetes Mellitus: Peculiarities of the Glycemic Profile in Hospitalized Patients and the Role of Steroid-Induced Disorders. *Problems of Endocrinology.* 2022;68(2):56–65. (In Russ.). DOI: 10.14341/probl12840.
57. Дедов И.И., Мокрышева Н.Г., Шестакова М.В., Никонова Т.В., Майоров А.Ю., Галстян Г.Р. и др. Контроль гликемии и выбор антигипергликемической терапии у пациентов с сахарным диабетом 2 типа и COVID-19: консенсусное решение совета экспертов Российской ассоциации эндокринологов. *Сахарный диабет.* 2022;25(1):27–49. DOI: 10.14341/DM12873.
- Dedov I.I., Mokrysheva N.G., Shestakova M.V., Nikonova T.V., Mayorov A.Yu., Galstyan G.R. et al. Glycemia control and choice of antihyperglycemic therapy in patients with type 2 diabetes mellitus and COVID-19: A consensus decision of the board of experts of the Russian association of endocrinologists. *Diabetes Mellitus.* 2022;25(1):27–49. (In Russ.). DOI: 10.14341/DM12873.

Информация о вкладе авторов

Петров В.И. – разработка концепции статьи.
Шаталова О.В. – редактирование окончательной версии текста статьи.
Глазова Г.М. – сбор первичного литературного материала, написание текста статьи.

Сведения об авторах

Петров Владимир Иванович, д-р мед. наук, профессор, академик РАН, заведующий кафедрой клинической фармакологии и интенсивной

Information on author contributions

Petrov V.I. – developing the concept of the article.
Shatalova O.V. – revising the final version of the article.
Glazova G.M. – collection of primary literary material and writing the text of the manuscript.

Information about the authors

Vladimir I. Petrov, Dr. Sci. (Med.), Professor, Full Member of the Russian Academy of Sciences, Head of the Department of Clinical Pharmacology and



терапии, Волгоградский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации. ORCID 0000-0001-5177-846X.

E-mail: brain@sprintnet.ru.

Шаталова Ольга Викторовна, д-р мед. наук, профессор кафедры клинической фармакологии и интенсивной терапии, Волгоградский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации. ORCID 0000-0002-7311-4549.

E-mail: shov_med@mail.ru.

Глазова Ганна Михайловна, аспирант кафедры клинической фармакологии и интенсивной терапии, Волгоградский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации. ORCID 0000-0002-5032-384X.

E-mail: ganna.glazova.91@mail.ru.

 **Глазова Ганна Михайловна**, e-mail: ganna.glazova.91@mail.ru.

Intensive Care, Volgograd State Medical University. ORCID: 0000-0001-5177-846X.

E-mail: brain@sprintnet.ru.

Olga V. Shatalova, Dr. Sci. (Med.), Professor, Department of Clinical Pharmacology and Intensive Care, Volgograd State Medical University. ORCID 0000-0002-7311-4549.

E-mail: shov_med@mail.ru.

Ganna M. Glazova, Postgraduate Student, Department of Clinical Pharmacology and Intensive Care, Volgograd State Medical University. ORCID 0000-0002-5032-384X.

E-mail: ganna.glazova.91@mail.ru.

 **Ganna M. Glazova**, e-mail: ganna.glazova.91@mail.ru.

Received June 29, 2022

Поступила 29.06.2022

<https://doi.org/10.29001/2073-8552-2022-37-4-31-37>
УДК: 616.1-06:616.2-022.6

Осложнения со стороны сердечно-сосудистой системы при респираторных вирусных инфекциях

Г.П. Ишмурзин, О.А. Серебрякова, К.Н. Сюзев, Д.А. Долганова,
А.Х. Гайнуллина

Казанский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации,
420012, Российская Федерация, Казань, ул. Бутлерова, 49

Аннотация

Несмотря на значительный прогресс в понимании патогенеза вирусных болезней и способов их лечения, один только вирус гриппа вызывает до 35 млн тяжелых случаев заболевания и 250–500 тыс. смертей ежегодно. Однако респираторные вирусы способны влиять не только на дыхательную систему, но и в том числе вызывать осложнения со стороны сердечно-сосудистой системы (ССС), такие как: острый коронарный синдром (ОКС), миокардиты и перикардиты, обострение хронической сердечной недостаточности (ХСН), острая сердечная недостаточность, тромбоэмболия легочной артерии и аритмии. В данном обзоре представлена информация о частоте встречаемости сердечно-сосудистых осложнений, возникших в ассоциации с перенесенными острыми респираторными вирусными инфекциями (новая коронавирусная инфекция, грипп, РС-инфекция, адено- и риновирусные инфекции), механизмах влияния респираторных вирусов на ССС. Понимание данных механизмов позволит предвидеть возможные сердечно-сосудистые осложнения у пациентов с респираторными инфекциями, как можно раньше предпринять меры для быстрого их купирования, особенно при жизнеугрожающих состояниях.

Ключевые слова:	факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний, COVID-19, грипп, РС-вирус.
Конфликт интересов:	авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
Прозрачность финансовой деятельности:	исследование не имело спонсорской поддержки. Авторы не получали гонорар за исследование.
Для цитирования:	Ишмурзин Г.П., Серебрякова О.А., Сюзев К.Н., Долганова Д.А., Гайнуллина А.Х. Осложнения со стороны сердечно-сосудистой системы при респираторных вирусных инфекциях. <i>Сибирский журнал клинической и экспериментальной медицины</i> . 2022;37(4):31–37. https://doi.org/10.29001/2073-8552-2022-37-4-31-37 .

Cardiovascular complications of respiratory viral infections

Gennady P. Ishmurzin, Olga A. Serebryakova, Kirill N. Syuzev,
Daria A. Dolganova, Aigul Kh. Gainullina

Kazan State Medical University,
49, Butlerov str., Kazan, 420012, Tatarstan, Russian Federation

Abstract

Despite significant progress in understanding the pathogenesis and treatment of viral diseases, the influenza virus alone causes up to three to five million severe cases and 250-500 thousand deaths annually. However, respiratory viruses can affect not only the respiratory system, but also cause complications in the cardiovascular system. For example, acute coronary syndrome, myocarditis, pericarditis, exacerbation of chronic heart failure, acute heart failure, pulmonary embolism, and arrhythmias. This review provides information on the incidence of cardiovascular complications that occurred in association with acute respiratory viral infections (COVID-19, influenza, respiratory syncytial virus infection, adenovirus, and rhinovirus infections), and the mechanisms of respiratory virus impact on the cardiovascular system. Understanding these mechanisms may allow to predict the potential cardiovascular complications in patients with respiratory infections and take prompt measures to prevent them as soon as possible especially in case of life-threatening events.

✉ Ишмурзин Геннадий Петрович, e-mail: ishm08@mail.ru.

Keywords:	cardiovascular risk factors, COVID-19, influenza, respiratory syncytial virus.
Conflict of interest:	the authors do not declare a conflict of interest.
Financial disclosure:	the study was not sponsored. The authors did not receive a fee for the study.
For citation:	Ishmurzin G.P., Serebryakova O.A., Syuzev K.N., Dolganova D.A., Gainullina A.Kh. Cardiovascular complications of respiratory viral infections. <i>The Siberian Journal of Clinical and Experimental Medicine</i> . 2022;37(4):31–37. https://doi.org/10.29001/2073-8552-2022-37-4-31-37 .

Введение

Несмотря на значительный прогресс в понимании патогенеза вирусных болезней и способов их лечения, вирус SARS-CoV-2 привел к 370 тыс. смертей из 18 млн случаев заболеваний в России с начала пандемии, в то время как различные штаммы вируса гриппа (А, В, С) вызывают до 3–5 млн тяжелых случаев заболевания и 250–500 тыс. смертей ежегодно.

Известные «традиционные» факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), такие как гипертония, курение, диабет и ожирение, уже не раз рассматривались в глобальных эпидемиологических исследованиях и становились темами многочисленных литературных обзоров [1]. Некоторые исследования дополнительно рассматривают взаимосвязь развития ССЗ и таких факторов, как эмоциональный стресс и загрязнение воздуха [2]. Острые респираторные инфекции, включая вирусы SARS-CoV-2, гриппа и респираторно-синцитиальный (РС) вирус, способны влиять не только на дыхательную систему, но и вызывать осложнения со стороны ССС, в том числе: острый коронарный синдром, миокардиты и перикардиты, обострение хронической сердечной недостаточности, острую сердечную недостаточность, тромбоэмболию легочной артерии и нарушения ритма. Однако их влияние на возникновение ССЗ и течение уже имеющихся сопутствующих ССЗ недостаточно раскрываются в исследованиях [3].

В данном обзоре мы приводим данные о частоте встречаемости сердечно-сосудистых осложнений, возникших в ассоциации с перенесенными острыми респираторными вирусными инфекциями (новая коронавирусная инфекция, грипп, РС-инфекция, адено- и риновирусные инфекции), а также описываем основные патофизиологические механизмы, лежащие в основе возникновения данных осложнений.

SARS-CoV-2

SARS-CoV-2 – респираторный вирус, передающийся воздушно-капельным, аэрозольным и контактным путями. С начала пандемии в России было зарегистрировано 18 млн случаев новой коронавирусной инфекции (SARS-CoV-2), из них 373 тыс. случаев летального исхода, смертность от SARS-CoV-2 составила 2%. ССЗ как непосредственная причина смерти у пациентов с новой коронавирусной инфекцией выявляются в 7% случаев, а наличие сопутствующих ССЗ увеличивает смертность в 10 раз [4, 5].

Вирус SARS-CoV-2 способен вызывать такие ССЗ, как миокардит, нарушения ритма сердца, острый коронарный синдром и тромбоэмболии различной локализации. Были описаны клинические случаи манифестации SARS-CoV-2 именно с симптомов поражения ССС. Также для детей характерно поражение сосудов, проявляющееся в виде синдрома Кавасаки. Частота встречаемости различных осложнений со стороны ССС представлена в таблице.

Анализ литературы показал, что сердечно-сосудистые осложнения возникают в 2–10 раз чаще у пациентов, находящихся в тяжелом состоянии на искусственной вентиляции легких. Наиболее частыми осложнениями являются нарушения ритма сердца. При SARS-CoV-2 возможно развитие как тахи-, так и брадиаритмий. Наиболее часто развивается фибрилляция предсердий, реже встречаются желудочковые экстрасистолии и пароксизмальные наджелудочковые тахикардии. Гипоксия и электролитные нарушения, развивающиеся из-за поражения легких, развития острого респираторного дистресс-синдрома, predisposing к развитию аритмий [6]. Другими частыми осложнениями SARS-CoV-2 являются тромботические осложнения вен любых локализаций, в частности тромбоэмболия легочной артерии (ТЭЛА). В проспективном когортном исследовании аутопсийного материала у 4 из 12 (34%) пациентов причиной смерти явилась ТЭЛА, у 7 из 12 (58%) был обнаружен тромбоз глубоких вен (ТГВ), не диагностированный при жизни [7]. Тромбоз также может приводить к острой артериальной недостаточности [8]. Сравнительно более редким осложнением является острый коронарный синдром (ОКС). Проявления ОКС могут варьировать от подъема сегмента ST до острого инфаркта миокарда и могут быть первыми симптомами коронавирусной инфекции [9].

Несмотря на весь спектр сердечно-сосудистых осложнений, возникающих после SARS-CoV-2, есть основания полагать, что в ряде случаев повреждение миокарда проходит или бессимптомно или остается не диагностированным. Так, при комплексном обследовании 1597 спортсменов после перенесенной SARS-CoV-2 частота клинически выраженного миокардита составила 0,31%, после проведения МРТ-диагностики сердца частота миокардита увеличилась в 7,4 раза [10]. Около 78% пациентов, перенесших SARS-CoV-2 не менее чем 2 нед. назад, получивших отрицательный результат на наличие вируса SARS-CoV-2 и не имеющих респираторных симптомов, имели различные изменения на МРТ сердца, в том числе позднее накопление гадолиния и выпот в полости перикарда [11].

Предполагаемые механизмы поражения ССС при SARS-CoV-2 включают прямую клеточную цитотоксичность, повреждение эндотелия и его последующего тромбогенного состояния, нарушение регуляции ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) и нарушение регуляции иммунного ответа. Роль каждого механизма в патофизиологии возникновения поражения ССС при SARS-CoV-2 до сих пор полностью не определена.

Прямое влияние вируса SARS-CoV-2 на ССС обусловлено тропностью вируса, которая реализуется за счет связывания вирусного S-белка с рецепторами ангиотензин-превращающего фермента 2 (АПФ2), высоко экспрессирующимися на поверхности пневмоцитов II типа, а также энтероцитов тонкого кишечника, кардиомиоцитов и эндотелиальных клеток артерий и вен (рис. 1).

Таблица. Частота встречаемости сердечно-сосудистых осложнений у больных COVID-19 по данным разных исследований (в скобках указано количество человек с тяжелой степенью COVID-19, потребовавшей перевода в отделение реанимации)

Table. The incidence of cardiovascular complications in patients with COVID-19 according to different studies (numbers in parentheses indicate the number of people with severe COVID-19 who required transfer to the intensive care unit)

Автор, год Author, year	Страна Country	Количество человек Number of people	Миокардит, % Myocarditis, %	НРС, % Arrhythmias, %	ТЭЛА, % PTE, %	ОКС, % ACS, %	СН, % HF, %
T. Guo, 2020 [12]	Китай China	184	–	–	–	11,2% (–)	–
Fei Zhou, 2020 [13]	Китай China	191	–	–	–	1% (59%)	12% (52%)
P. Goyal, 2020 [14]	США U.S.A.	393	–	1,9% (18,5%)	–	11% (19,2%)	–
B.J.R. Buckley, 2021 [15]	США U.S.A.	718 365	5% (–)	–	–	–	–
J. Pillarisetti, 2022 [16]	США U.S.A.	81 844	–	6,97% (–)	–	1,34% (–)	4,4% (–)
D. Wang, 2020 [17]	Китай China	138	2% (22,2%)	6.9% (44,4%)	–	–	–
Q. Deng, 2020 [18]	Китай China	112	12,5% (–)	–	–	0,7% (–)	–
B. Malas, 2020 [19]	США U.S.A.	8271	–	–	13% (19%)	–	–
A. Kollias, 2021 [20]	Греция Greece	3973	–	–	32% (–)	–	–

Примечание: НРС – нарушение ритма сердца, ТЭЛА – тромбоэмболия легочной артерии, ОКС – острый коронарный синдром, СН – сердечная недостаточность.

Note: PTE – pulmonary thromboembolism, ACS – acute coronary syndrome, HF – heart failure.

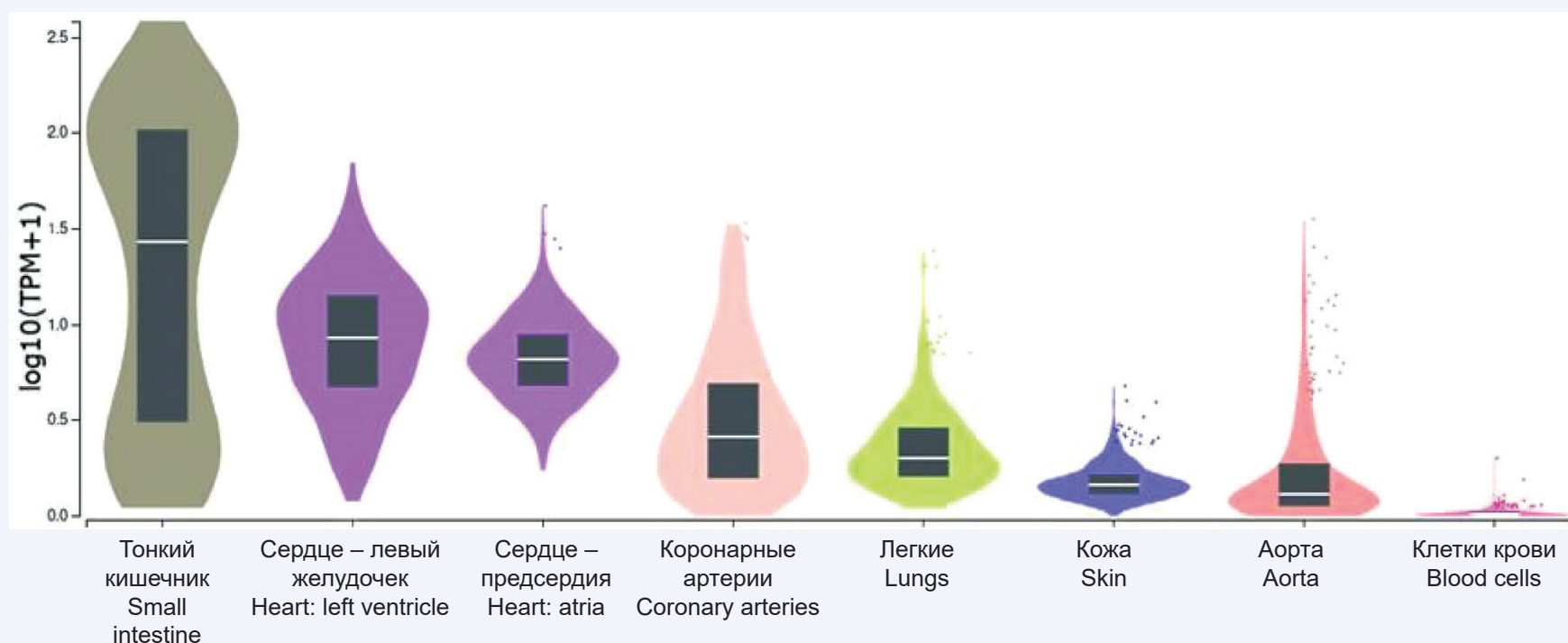


Рис. 1. Распределение экспрессии гена, кодирующего рецептор АПФ2, с которым взаимодействует вирус SARS-CoV-2 в разных тканях. Рисунок создан при помощи портала Genotype-Tissue Expression (GTEx)

Fig. 1. Distribution of expression for the gene encoding the ACE2 receptor SARS-CoV-2 virus interacts in different tissues. Figure created using the Genotype-Tissue Expression Portal (GTEx)

Активация вирусного S-белка опосредуется чаще всего трансмембранной сериновой протеазой 2 (TSP2), хотя возможно взаимодействие с другими протеазами, например, в кардиомиоцитах, поскольку экспрессия TSP2 там минимальна [21].

Тропизм вируса к кардиомиоцитам подтверждается как *in vitro*, так и *in vivo*. Исследования, проведенные на клеточных линиях плюрипотентных кардиомиоцитов, полученных из стволовых клеток, показывают, что SARS-CoV-2 способен непосредственно инфицировать кардиомиоциты через рецептор АПФ2. Наличие активированной

каспазы-3 в культуре клеток свидетельствовало о вирус-индуцированном апоптозе. Сократительная активность кардиомиоцитов прекращалась через 72 ч после инфицирования [22]. *In vivo* тропизм вируса к сердечной ткани подтверждается многочисленными исследованиями, обнаруживающими вирус SARS-CoV-2 в аутопсии сердечной ткани пациентов, умерших от новой коронавирусной инфекции. В некоторых случаях миокардит устанавливался только посмертно. Обнаруживались также артериит, тромбоваскулит, перикардит и эндокардит [23, 24]. Еще одним доказательством прямого цитопатическо-

го действия SARS-CoV-2 является обнаружение вирусных частиц в кардиомиоцитах и клетках эндокарда при помощи электронной микроскопии [25, 26].

Кроме того, в настоящее время представлено множество теорий непрямого поражения миокарда, каждая из которых имеет свою доказательную базу. Повреждение миокарда возможно из-за гипоксии и нарушения соотношения между потребностями миокарда и его снабжением кислородом. Другим фактором, вызывающим повреждение миокарда, является цитокиновый шторм. Проникнув в клетку, вирус начинает реплицироваться и продуцировать множество вирусных нуклеокапсидов, а нагруженные вирусными частицами клетки высвобождают множество различных цитокинов: интерлейкины (ИЛ-1, ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-120 и ИЛ-12), фактор некроза опухоли α (ФНО- α), интерфероны (ИФН), CXCL-10, хемоаттрактантный белок моноцитов 1 (MCP-1) и воспалительный белок макрофагов 1 α (MIP-1 α). Цитокины служат хемоаттрактантами для нейтрофилов, CD4 и CD8 Т-клеток, которые, активируясь, опосредуют повреждение окружающих клеток.

Гиперпродукция цитокинов приводит к кратковременному положительному инотропному эффекту, сменяющемуся отрицательным инотропным эффектом за счет стимулирования цитокинами синтеза NO-синтазы, увеличения активных форм кислорода, десенситизации бета-адренорецепторов. NO-синтаза дополнительно активируется с помощью цГМФ протеинкиназу и фосфодиэстеразу II, которые, в свою очередь, дополнительно участвуют в снижении чувствительности бета-адренорецепторов и фосфорилировании тропонина I, что также дополнительно снижает чувствительность миофиламентов к ионам Са [27]. Еще одним механизмом сердечно-сосудистых осложнений является массивное тромбообразование, характерное для SARS-CoV-2. За любым повреждением эндотелия следует дегрануляция телец Вайбеля – Паладе и высвобождение из них фактора фон Виллебранда с последующим тромбообразованием. Тромботические осложнения при новой коронавирусной инфекции встречаются гораздо чаще, чем при других респираторных инфекциях, однако причина этого достоверно неизвестна. Аритмогенное действие вируса обуславливается способностью вируса образовывать белки виропорины, которые встраиваются в клетку хозяина и служат ионным каналом, способствуя утечке иона K⁺ из клетки, развитию гипокалиемии и нарушению формирования потенциала действия кардиомиоцитов. Виропоринами могут служить оболочечный белок E, а также белки 3a, 4a и 8a SARS-CoV-2 [28]. К изменению длительности потенциала действия и развитию аритмий приводит и гипоксия за счет снижения рН и увеличения уровня внеклеточного калия, и системное воспаление за счет влияния провоспалительных цитокинов на ионные каналы.

Грипп

По данным центра по контролю и профилактике заболеваний США, ежегодно гриппом заболевают от 9 до 41 млн человек, приводя к смерти 12–54 тыс. человек ежегодно. Таким образом, смертность при гриппе варьирует от 0,1 до 1%. Вирус гриппа также способен оказывать патогенное действие на ССС. Пандемия гриппа А (H1N1) 2009 г. стала причиной 201 200 смертей от респираторных заболеваний во всем мире, причем еще 83 300 смертей (41%) были связаны с сердечно-сосудистыми осложнениями. 83% этих смертельных случаев

приходится на людей старше 65 лет. Исследования подтверждают значительный рост смертности, связанной с ССС, у инфицированных вирусом гриппа. Например, в исследовании J.C. Kwong и соавт. коэффициенты заболеваемости острым инфарктом миокарда в течение 7 дней после обнаружения гриппа В и гриппа А составили 10,11 и 5,17 соответственно [29, 30].

Анализ смертности за 40 лет с 1959 по 1999 г. также показал, что пики ишемической болезни сердца и цереброваскулярной болезни совпадали с пиками пневмонии и гриппа [31]. Наибольшему риску смерти от сердечно-сосудистых явлений, связанных с перенесенной инфекцией гриппа, подвержены люди в возрасте старше 65 лет. Риск также оказался выше после перенесенного штамма В по сравнению со штаммами гриппа А (H1N1, H3N2) [32].

Многочисленные серии клинических случаев сообщают о миокардите, ассоциированном с гриппом, с частотой встречаемости до 10%. Средний возраст больных составляет 30–33 года, сообщается также о случаях миокардита у детей. Более чем в половине случаев наблюдалось фульминантное течение, в ряде случаев осложненное кардиогенным шоком, смертность в среднем составляет 14–27% [33–36].

Инфицирование вирусом гриппа А также может осложняться нарушениями ритма. В отличие от вируса SARS-CoV-2, который наиболее часто вызывает наджелудочковые нарушения ритма, у инфицированных вирусом гриппа чаще встречаются желудочковые нарушения ритма и полная атриовентрикулярная блокада, которые чаще всего являются осложнением фульминантного миокардита [37–40]. Перикардит также может являться осложнением гриппа в среднем в 1–7% случаев и способен возникать как самостоятельно, так и в виде осложнения миокардита, то есть в виде миоперикардита [41].

Механизм, лежащий в основе возникновения сердечно-сосудистых осложнений при гриппе, может быть схож с таковым при SARS-CoV-2: возникновение дисфункции эндотелия и его тромбогенного состояния. Исследования на животных моделях доказывают склонность к повышенной коагуляции и формированию тромбов у животных, инфицированных вирусом гриппа. Однако склонность к коагуляции ниже, чем при инфицировании вирусом SARS-CoV-2, фактор фон Виллебранда при гриппе повышается в среднем на 123–211% от нормы, при SARS-CoV-2 – до 565% у пациентов с тяжелой вирусной пневмонией [42, 43].

Теоретически возможно прямое воздействие вируса на кардиомиоциты. Вирусная РНК, также как и при SARS-CoV-2, обнаруживается в аутопсийном материале миокарда людей, умерших от осложнений вируса гриппа [41].

Однако есть ряд особенностей, о которых необходимо упомянуть. Вирус гриппа способен усугублять течение атеросклероза и приводить к нестабильности атеросклеротических бляшек, тем самым увеличивая риск ОКС, несколькими механизмами. Во-первых, за счет усиления, индуцируемого окисленным липопротеином низкой плотности (ox-LDL), апоптоза эндотелиоцитов через активации передачи сигналов р53 [44]. Во-вторых, вирус гриппа усиливает экспрессию матриксных металлопротеаз в атеросклеротических бляшках, которые, в свою очередь, разрушая внеклеточный матрикс, делают атеросклеротические бляшки нестабильными.

Вакцинация от гриппа снижает вероятность госпитализации по поводу СН у пожилых пациентов с хронической болезнью почек, а также снижает риск ОКС у пожилых пациентов с хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ) [45, 46]. А метаанализ показывает, что вакцинация от гриппа снижает смертность от всех причин на 25% [47].

Другие вирусы

Потенциально опасным этиологическим триггером миокардита и кардиомиопатии является аденовирус. Он имеет общий с кардиотропным вирусом Коксаки рецептор (Coxsackievirus and adenovirus receptor, CAR), связываясь с которым, аденовирус способен проникать в кардиомиоциты, реплицироваться в них и, в конечном итоге, вызывать лизис клеток. При исследовании биопсийного материала 624 пациентов с диагнозом «острый миокардит» ДНК аденовируса обнаруживался в 23% случаев. Среди 149 биопсийных материалов пациентов с диагнозом «дилатационная кардиомиопатия» аденовирус выявлялся у 14% пациентов.

Другим этиологическим триггером, вызывающим острые респираторные вирусные инфекции (ОРВИ), является РС вирус, представляющий наибольшую опасность для детей до 2 лет и пожилых людей. Наличие сопутствующих ССЗ является фактором риска для РС инфекции у пожилых людей. Частота сопутствующих ССЗ у госпитализированных по поводу РС инфекции достигает 52%, в том числе частота ХСН 21%, ишемическая болезнь сердца, по разным данным, – от 28 до 43% [48–50]. Частота сердечно-сосудистых осложнений РС инфекции – от 14 до 24,6%, чаще всего обнаруживалась

декомпенсация ХСН, острый инфаркт миокарда и впервые возникшая фибрилляция предсердий [48, 51, 52]. Вероятно, сердечно-сосудистые осложнения возникают за счет непрямого воздействия вируса, а именно перенапряжения правого желудочка при легочной гипертензии, воздействия провоспалительных цитокинов и свободных радикалов на эндотелий.

Самой частой причиной сезонной ОРВИ является риновирус. Нет достаточных данных о сердечно-сосудистых осложнениях, связанных с риновирусной инфекцией, существуют только единичные клинические случаи, сообщающие о развитии миокардита и дальнейшем развитии кардиомиопатии. Этиологическая роль риновируса в развитии миокардита в клинических случаях предполагалась на основании ПЦР тестирования. Существенным ограничением исследования является отсутствие результатов эндомикардиальной биопсии [53, 54].

Также единичные клинические случаи развития миокардита представляются в отношении парагриппа и метапневмовируса [55, 56].

Заключение

Многочисленные исследования показывают, что наибольшую опасность для ССС представляют вирусы SARS-CoV-2 и вирус гриппа. Острые респираторные инфекции разделяют некоторые общие универсальные механизмы поражения ССС, которые включают в себя гипоксию, системное воспаление и перенапряжение правого желудочка при легочной гипертензии. Однако отдельные особенные для определенных вирусов механизмы, по всей видимости, обеспечивают отличия в спектре и частоте сердечно-сосудистых осложнений.

Литература / References

1. Flora G.D., Nayak M.K. A Brief review of cardiovascular diseases, associated risk factors and current treatment regimes. *Curr. Pharm. Des.* 2019;25(38):4063–4084. DOI: 10.2174/1381612825666190925163827.
2. Khayyam-Nekouei Z., Neshatdoost H., Yousefy A., Sadeghi M., Manshaee G. Psychological factors and coronary heart disease. *ARYA Atheroscler.* 2013;9(1):102–111.
3. Dhainaut J.-F., Claessens Y.-E., Janes J., Nelson D.R. Underlying disorders and their impact on the host response to infection. *Clin. Infect. Dis.* 2005;41(7):S481–S489. DOI: 10.1086/432001.
4. Elezkurtaj S., Greuel S., Ihlow J., Michaelis E. G., Bischoff P., Kunze C.A. et al. Causes of death and comorbidities in hospitalized patients with COVID-19. *Sci. Rep.* 2021;11(1):4263. DOI: 10.1038/s41598-021-82862-5.
5. Ketcham S.W., Bolig T.C., Molling D.J., Sjoding M.W., Flanders S.A., Prescott H.C. Causes and Circumstances of Death among Patients Hospitalized with COVID-19: A Retrospective Cohort Study. *Ann. A. Thorac. Soc.* 2021;18(6):1076–1079. DOI: 10.1513/AnnalsATS.202011-1381RL.
6. Gopinathannair R., Merchant F.M., Lakkireddy D.R., Etheridge S.P., Feigofsky S., Han J.K. et al. COVID-19 and cardiac arrhythmias: A global perspective on arrhythmia characteristics and management strategies. *J. Interv. Card. Electrophysiol.* 2020;59(2):329–336. DOI: 10.1007/s10840-020-00789-9.
7. Wichmann D., Sperhake J.P., Lütgehetmann M., Steurer S., Edler C., Heinemann A. et al. Autopsy Findings and Venous Thromboembolism in Patients with COVID-19: A Prospective Cohort Study. *Ann. Intern. Med.* 2020;173(4):268–277. DOI: 10.7326/M20-2003.
8. Bellosta R., Luzzani L., Natalini G., Pegorer M.A., Attisani L., Cossu L.G. et al. Acute limb ischemia in patients with COVID-19 pneumonia. *J. Vasc. Surg.* 2020;72(6):1864–1872. DOI: 10.1016/j.jvs.2020.04.483.
9. Stefanini G.G., Montorfano M., Trabattini D., Andreini D., Ferrante G., Ancona M. et al. ST-Elevation Myocardial infarction in patients with COVID-19: Clinical and angiographic outcomes. *Circulation.* 2020;141(25):2113–2116. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.120.047525.
10. Daniels C.J., Rajpal S., Greenshields J.T., Rosenthal G. L., Chung E.H., Terrin M. et al. Prevalence of clinical and subclinical myocarditis in competitive athletes with recent SARS-CoV-2 Infection: Results from the big ten COVID-19 cardiac registry. *JAMA Cardiol.* 2021;6(9):1078–1087. DOI: 10.1001/jamacardio.2021.2065.
11. Puntmann V.O., Carerj M.L., Wieters I., Fahim M., Arendt C., Hoffmann J. et al. Outcomes of cardiovascular magnetic resonance imaging in patients recently recovered from coronavirus disease 2019 (COVID-19). *JAMA Cardiol.* 2020;5(11):1265–1273. DOI: 10.1001/jamacardio.2020.3557.
12. Guo T., Fan Y., Chen M., Wu X., Zhang L., He T. et al. Cardiovascular implications of fatal outcomes of patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19). *JAMA Cardiol.* 2020;5(7):811–818. DOI: 10.1001/jamacardio.2020.1017.
13. Zhou F., Yu T., Du R., Fan G., Liu Y., Liu Z. et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: A retrospective cohort study. *Lancet.* 2020;395(10229):1054–1062. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)30566-3.
14. Goyal P., Choi J.J., Pinheiro L.C., Schenck E. J., Chen R., Jabri A. et al. Clinical characteristics of COVID-19 in New York City. *N. Engl. J. Med.* 2020;382(24):2372–2374. DOI: 10.1056/NEJMc2010419.
15. Buckley B.J.R., Harrison S.L., Fazio-Eynullayeva E., Underhill P., Lane D.A., Lip G.Y.H. Prevalence and clinical outcomes of myocarditis and pericarditis in 718,365 COVID-19 patients. *Eur. J. Clin. Invest.* 2021;51(11):e13679. DOI: 10.1111/eci.13679.
16. Pillarisetti J., Cheema M.S., Haloot J., Panday M., Badin A., Mehta A. et al. Cardiac complications of COVID-19: Incidence and outcomes. *Indian. Heart J.* 2022;74(3):170–177. DOI: 10.1016/j.ihj.2022.04.008.
17. Wang D., Hu B., Hu C., Zhu F., Liu X., Zhang J. et al. Clinical characteristics of 138 hospitalized patients with 2019 novel coronavirus-infected pneumonia in Wuhan, China. *JAMA.* 2020;323(11):1061–1069. DOI: 10.1001/jama.2020.1585.
18. Deng Q., Hu B., Zhang Y., Wang H., Zhou X., Hu W. et al. Suspected myocardial injury in patients with COVID-19: Evidence from front-line

- clinical observation in Wuhan, China. *Int. J. Cardiol.* 2020;311:116–121. DOI: 10.1016/j.ijcard.2020.03.087.
19. Malas M.B., Naazie I.N., Elsayed N., Mathlouthi A., Marmor R., Clary B. Thromboembolism risk of COVID-19 is high and associated with a higher risk of mortality: A systematic review and meta-analysis. *EClinicalMedicine.* 2020;29:100639. DOI: 10.1016/j.eclinm.2020.100639.
20. Kollias A., Kyriakoulis K.G., Lagou S., Kontopantelis E., Stergiou G.S., Syrigos K. Venous thromboembolism in COVID-19: A systematic review and meta-analysis. *Vasc. Med.* 2021;26(4):415–425. DOI: 10.1177/1358863X21995566.
21. Bristow M.R., Zisman L.S., Altman N.L., Gilbert E.M., Lowes B.D., Minobe A. et al. Dynamic regulation of SARS-Cov-2 binding and cell entry mechanisms in remodeled human ventricular myocardium. *JACC Basic. Transl. Sci.* 2020;5(9):871–883. DOI: 10.1016/j.jacbts.2020.06.007.
22. Sharma A., Garcia G. Jr., Wang Y., Plummer J. T., Morizono K., Arumugaswami V. et al. Human iPSC-derived cardiomyocytes are susceptible to SARS-CoV-2 infection. *Cell Rep. Med.* 2020;1(4):100052. DOI: 10.1016/j.xcrm.2020.100052.
23. Lindner D., Fitzek A., Bräuninger H., Aleshcheva G., Edler C., Meissner K. et al. Association of cardiac infection with SARS-CoV-2 in confirmed COVID-19 autopsy cases. *JAMA Cardiol.* 2020;5(11):1281–1285. DOI:10.1001/jamacardio.2020.3551.
24. Kogan E., Berezovskiy Y., Blagova O., Kukleva A., Semyonova L., Gretsov E. et al. Morphologically, immunohistochemically and PCR proven lymphocytic viral peri-, endo-, myocarditis in patients with fatal COVID-19. *Diagn. Pathol.* 2022;17(1):31. DOI: 10.1186/s13000-022-01207-6.
25. Basso C., Leone O., Rizzo S., De Gaspari M., van der Wal A.C., Aubry M.C. et al. Pathological features of COVID-19-associated myocardial injury: a multicentre cardiovascular pathology study. *Eur. Heart J.* 2020;41(39):3827–3835. DOI: 10.1093/eurheartj/ehaa664.
26. Dolhnikoff M., Ferreira Ferranti J., de Almeida Monteiro R.A., Duarte-Neto A.N., Soares Gomes-Gouvêa M., Viu Degaspere N. et al. SARS-CoV-2 in cardiac tissue of a child with COVID-19-related multisystem inflammatory syndrome. *Lancet Child Adolesc. Health.* 2020;4(10):790–794. DOI: 10.1016/S2352-4642(20)30257-1.
27. Prabhu S.D. Cytokine-induced modulation of cardiac function. *Circ. Res.* 2004;95(12):1140–1153. DOI: 10.1161/01.RES.0000150734.79804.92.
28. McClenaghan C., Hanson A., Lee S.J., Nichols C.G. Coronavirus proteins as ion channels: Current and potential research. *Front. Immunol.* 2020;11:573339. DOI: 10.3389/fimmu.2020.573339.
29. Kwong J.C., Schwartz K.L., Campitelli M.A., Chung H., Crowcroft N.S., Karnauchow T. et al. Acute myocardial infarction after laboratory-confirmed influenza infection. *N. Engl. J. Med.* 2018;378(4):345–353. DOI: 10.1056/NEJMoa1702090.
30. Nguyen J.L., Yang W., Ito K., Matte T.D., Shaman J., Kinney P.L. Seasonal influenza infections and cardiovascular disease mortality. *JAMA Cardiol.* 2016;1(3):274–281. DOI: 10.1001/jamacardio.2016.0433.
31. Reichert T.A., Simonsen L., Sharma A., Pardo S.A., Fedson D.S., Miller M.A. Influenza and the winter increase in mortality in the United States, 1959–1999. *Am. J. Epidemiol.* 2004;160(5):492–502. DOI:10.1093/aje/kwh227.
32. Qi L., Li Q., Ding X.B., Gao Y., Ling H., Liu T. et al. Mortality burden from seasonal influenza in Chongqing, China, 2012–2018. *Hum. Vaccin. Immunother.* 2020;16(7):1668–1674. DOI: 10.1080/21645515.2019.1693721.
33. Kumar K., Guirgis M., Zieroth S., Lo E., Menkis A.H., Arora R.C. et al. Influenza myocarditis and myositis: case presentation and review of the literature. *Can. J. Cardiol.* 2011;27(4):514–522. DOI: 10.1016/j.cjca.2011.03.005.
34. Ukimura A., Satomi H., Ooi Y., Kanzaki Y. Myocarditis Associated with Influenza A H1N1pdm2009. *Influenza Res. Treat.* 2012;2012:351979. DOI: 10.1155/2012/351979.
35. Dolader P., Balcells J., Gran F. Influenza myocarditis in paediatric patients. *Cardiol. Young.* 2021;1–3. DOI: 10.1017/S1047951121004777.
36. Purdy A., Ido F., Sterner S., Tesoriero E., Matthews T., Singh A. Myocarditis in COVID-19 presenting with cardiogenic shock: A case series. *Eur. Heart J. Case Rep.* 2021;5(2):ytab028. DOI: 10.1093/ehjcr/ytab028.
37. Madjid M., Connolly A.T., Nabutovsky Y., Safavi-Naeini P., Razavi M., Miller C.C. Effect of high influenza activity on risk of ventricular arrhythmias requiring therapy in patients with implantable cardiac defibrillators and cardiac resynchronization therapy defibrillators. *Am. J. Cardiol.* 2019;124(1):44–50. DOI: 10.1016/j.amjcard.2019.04.011.
38. Cheng W.L., Lin C.S. Transient atrioventricular block as a complication of influenza a virus: A case report. *J. Acute Med.* 2021;11(3):102–104. DOI: 10.6705/j.jacme.202109_11(3).0004.
39. Rivera-Guzmán N., Del Olmo-Arroyo F., Robles-Arías C.M., Rodríguez-Cintrón W. Transient AV block as a hemodynamic complication of the influenza a virus: A case report. *P.R. Health Sci. J.* 2016;35(3):173–175.
40. Beinart R., Morganti K., Ruskin J., Mela T. H1N1 influenza A virus induced atrioventricular block. *J. Cardiovasc. Electrophysiol.* 2011;22(6):711–713. DOI: 10.1111/j.1540-8167.2010.01931.x.
41. Estabragh Z.R., Mamas M.A. The cardiovascular manifestations of influenza: a systematic review. *Int. J. Cardiol.* 2013;167(6):2397–2403. DOI: 10.1016/j.ijcard.2013.01.274.
42. Goshua G., Pine A.B., Meizlish M.L., Chang C.H., Zhang H., Bahel P. et al. Endotheliopathy in COVID-19-associated coagulopathy: evidence from a single-centre, cross-sectional study. *Lancet Haematol.* 2020;7(8):e575–e582. DOI: 10.1016/S2352-3026(20)30216-7.
43. Van Wissen M., Keller T.T., van Gorp E.C., Gerdes V.E., Meijers J.C., van Doornum G.J. et al. Acute respiratory tract infection leads to procoagulant changes in human subjects. *J. Thromb. Haemost.* 2011;9(7):1432–1434. DOI: 10.1111/j.1538-7836.2011.04340.x
44. Suo J., Zhao L., Wang J., Zhu Z., Zhang H., Gao R. Influenza virus aggravates the ox-LDL-induced apoptosis of human endothelial cells via promoting p53 signaling. *J. Med. Virol.* 2015;87(7):1113–1123. DOI: 10.1002/jmv.24166.
45. Fang Y.A., Chen C.I., Liu J.C., Sung L.C. Influenza vaccination reduces hospitalization for heart failure in elderly patients with chronic kidney disease: A population-based cohort study. *Acta Cardiol. Sin.* 2016;32(3):290–298. DOI: 10.6515/acs201504241.
46. Sung L.C., Chen C.I., Fang Y.A., Lai C.H., Hsu Y.P., Cheng T.H. et al. Influenza vaccination reduces hospitalization for acute coronary syndrome in elderly patients with chronic obstructive pulmonary disease: A population-based cohort study. *Vaccine.* 2014;32(30):3843–3849. DOI: 10.1016/j.vaccine.2014.04.064.
47. Yedlapati S.H., Khan S.U., Talluri S., Lone A.N., Khan M.Z., Khan M.S. et al. Effects of influenza vaccine on mortality and cardiovascular outcomes in patients with cardiovascular disease: A systematic review and meta-analysis. *J. Am. Heart Assoc.* 2021;10(6):e019636. DOI: 10.1161/JAHA.120.019636.
48. Volling C., Hassan K., Mazzulli T., Green K., Al-Den A., Hunter P. et al. Respiratory syncytial virus infection-associated hospitalization in adults: A retrospective cohort study. *BMC Infect. Dis.* 2014;14:665. DOI: 10.1186/s12879-014-0665-2.
49. Walsh E.E., Peterson D.R., Falsey A.R. Risk factors for severe respiratory syncytial virus infection in elderly persons. *J. Infect. Dis.* 2004;189(2):233–238. DOI: 10.1086/380907.
50. Dowell S.F., Anderson L.J., Gary H.E. Jr., Erdman D.D., Plouffe J.F., File T.M. et al. Respiratory syncytial virus is an important cause of community-acquired lower respiratory infection among hospitalized adults. *J. Infect. Dis.* 1996;174(3):456–462. DOI: 10.1093/infdis/174.3.456.
51. Chuaychoo B., Ngamwongwan S., Kaewnaphan B., Athipanyasilp N., Horthongkham N., Kantakamalakul W. et al. Clinical manifestations and outcomes of respiratory syncytial virus infection in adult hospitalized patients. *J. Clin. Virol.* 2019;117:103–108. DOI: 10.1016/j.jcv.2019.07.001.
52. Lee N., Lui G.C., Wong K.T., Li T.C., Tse E.C., Chan J.Y. et al. High morbidity and mortality in adults hospitalized for respiratory syncytial virus infections. *Clin. Infect. Dis.* 2013;57(8):1069–1077. DOI: 10.1093/cid/cit471.
53. Cebeci B., Oğuz D., Ataoğlu E., Eleveli M., Yolcu C. Rhinovirus as a rare cause of acute onset dilated cardiomyopathy due to myocarditis in a newborn: case report and review of the literature. *Turk. J. Pediatr.* 2022;64(1):142–146. DOI: 10.24953/turkjped.2020.3664.
54. Chow J., Murphy J., Subedi A., Jyothidasan A. Rhinovirus-associated dilated cardiomyopathy. *IDCases.* 2020;19:e00702. DOI: 10.1016/j.idcr.2020.e00702.
55. Choi M.J., Song J.Y., Yang T.U., Jeon J.H., Noh J.Y., Hong K.W. et al. Acute myopericarditis caused by human Metapneumovirus. *Infect. Chemother.* 2016;48(1):36–40. DOI: 10.3947/ic.2016.48.1.36.
56. Romero-Gómez M.P., Guereta L., Pareja-Grande J., Martínez-Alarcón J., Casas I., Ruiz-Carrascoso G. et al. Myocarditis caused by human parainfluenza virus in an immunocompetent child initially associated with 2009 influenza A (H1N1) virus. *J. Clin. Microbiol.* 2011;49(5):2072–2073. DOI: 10.1128/JCM.02638-10.

Информация о вкладе авторов

Ишмурзин Г.П. участвовал в разработке концепции статьи, собрал первичный литературный материал, участвовал в написании текста, подготовил окончательную версию текста.

Серебрякова О.А. участвовала в разработке концепции статьи, написании и редактировании текста, предложила иллюстративный материал, участвовала в подготовке окончательной версии текста.

Сюзев К.Н. участвовал в разработке концепции статьи, собрал первичный литературный материал, участвовал в написании текста.

Долганова Д.А. участвовала в разработке структуры статьи, написании и редактировании текста, формировании табличного материала.

Гайнуллина А.Х. участвовала в разработке структуры статьи, написании и редактировании текста, формировании табличного материала.

Сведения об авторах

Ишмурзин Геннадий Петрович, канд. мед. наук, доцент кафедры внутренних болезней, Казанский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации. ORCID 0000-0002-0962-5790.

E-mail: ishm08@mail.ru.

Серебрякова Ольга Александровна, студент педиатрического факультета, Казанский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации. ORCID 0000-0002-2608-7904.

E-mail: serebryakova@gmail.com.

Сюзев Кирилл Николаевич, младший научный сотрудник, кафедра общей патологии, Казанский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации. ORCID 0000-0003-3061-3150.

E-mail: grop2019@gmail.com.

Долганова Дарья Александровна, студент педиатрического факультета, Казанский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации. ORCID 0000-0001-5444-6145.

E-mail: dasha_777_dasha@mail.ru.

Гайнуллина Айгуль Халилевна, студент педиатрического факультета, Казанский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации. ORCID 0000-0001-5196-2566.

E-mail: aygul.gaynullina.99@mail.ru.

 **Ишмурзин Геннадий Петрович**, e-mail: ishm08@mail.ru.

Information on author contributions

Ishmurzin G.P. contributed to developing the concept of the article, collected primary literary material, participated in writing the text, and prepared the final version of the manuscript for publication.

Serebryakova O.A. contributed to developing the concept of the article, writing and editing the text, proposed illustrative material, and participated in the preparation of the final version of the manuscript.

Syuzev K.N. contributed to developing the concept of the article, collection of primary literature material, and writing the manuscript.

Dolganova D.A. contributed to developing the article structure, writing and editing the text, and creating the tabular material.

Gainullina A.Kh. contributed to developing the article structure, writing and editing the text, and creating the tabular material.

Information about the authors

Gennady P. Ishmurzin, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, Department of Internal Medicine, Kazan State Medical University. ORCID 0000-0002-0962-5790.

E-mail: ishm08@mail.ru.

Olga A. Serebryakova, Medical Student, Faculty of Pediatrics, Kazan State Medical University. ORCID 0000-0002-2608-7904.

E-mail: serebryakova@gmail.com.

Kirill N. Syuzev, Junior Research Scientist, Department of General Pathology, Kazan State Medical University. ORCID 0000-0003-3061-3150.

E-mail: grop2019@gmail.com.

Darya A. Dolganova, Medical Student, Faculty of Pediatrics, Kazan State Medical University. ORCID 0000-0001-5444-6145.

E-mail: dasha_777_dasha@mail.ru.

Aigul Kh. Gainullina, Medical Student, Faculty of Pediatrics, Kazan State Medical University. ORCID 0000-0001-5196-2566.

E-mail: aygul.gaynullina.99@mail.ru.

 **Ishmurzin Gennady Petrovich**, e-mail: ishm08@mail.ru.

Received June 30, 2022

Поступила 30.06.2022

<https://doi.org/10.29001/2073-8552-2022-37-4-38-45>
УДК: 616.98:578.834.1-036.21]-036.869/.88

Определение времени максимального риска летального исхода и ассоциированных с ним факторов в стационаре и после выписки у больных с COVID-19

И.А. Лакман¹, Г.Х. Ласынова², Р.Р. Гиматова¹, Д.Ф. Гареева², П.А. Давтян²,
В.М. Тимирьянова¹, А.И. Идрисова², Н.Ш. Загидуллин²

¹ Уфимский университет науки и технологии,
450076, Российская Федерация, Уфа, ул. З. Валиди, 32

² Башкирский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации,
450008, Российская Федерация, Уфа, ул. Ленина, 3

Аннотация

В связи с достаточно специфическим течением COVID-19 актуальным представляется вопрос, на какой день после начала госпитализации следует ожидать максимальный риск летального исхода у больных как во время госпитализации, так и после выписки.

Цель исследования: определение времени максимального риска летального исхода во время госпитализации пациентов с COVID-19, а также после выписки из стационара.

Материал и методы. Ретроспективно были исследованы 2410 пациентов, госпитализированных с диагнозом COVID-19. Летальность до 28 дней нахождения в стационаре составила 131 пациент, а смертность после выписки из стационара в период до 28 дней после выписки – 9. Для определения времени максимального риска летального исхода после госпитализации пациентов с COVID-19, а также после выписки из стационара в период до 28 дней использовали математическую модель ускоренной жизни (АФТ).

Результаты. Без учета влияния патологических значений других факторов риска летальный исход у пациентов наступает на 9–11-й день от начала госпитализации. Возраст старше 60 лет, повышенные значения Д-димера, глюкозы, мочевины, креатинина, АСТ и С-реактивного белка являлись факторами риска ($p < 0,01$), укорачивающими время до летального исхода, кроме общего белка, который удлинял данный период. Максимальный риск смерти у пациентов после выписки из стационара наступал на 13–25-й день, причем повышение креатинина и уменьшение МНО были ассоциированы с меньшим временем до смерти.

Заключение. Определены периоды максимального риска смерти при госпитализации больных с COVID-19 как в стационаре (9–11 дней), так и после выписки из него (13–25 дней), а также факторы, влияющие на данные периоды.

Ключевые слова:	COVID-19, постковидный период, максимальный риск смерти, госпитальная смертность, отдаленная смертность.
Конфликт интересов:	авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
Прозрачность финансовой деятельности:	исследование выполнено при финансовой поддержке гранта РНФ № 22-18-20123 «Методика оценки глобального экономического бремени болезни с учетом отдаленных последствий для здоровья и качества жизни населения (на примере новой коронавирусной инфекции)».
Соответствие принципам этики:	исследование было выполнено в соответствии со стандартами надлежащей клинической практики и принципами Хельсинкской декларации и одобрено этическим комитетом Башкирского государственного медицинского университета (№ 11, 2020 г.).
Для цитирования:	Лакман И.А., Ласынова Г.Х., Гиматова Р.Р., Гареева Д.Ф., Давтян П.А., Тимирьянова В.М., Идрисова А.И., Загидуллин Н.Ш. Определение времени максимального риска летального исхода и ассоциированных с ним факторов в стационаре и после выписки у больных с COVID-19. <i>Сибирский журнал клинической и экспериментальной медицины</i> . 2022;37(4):38–45. https://doi.org/10.29001/2073-8552-2022-37-4-38-45 .

Лакман Ирина Александровна, e-mail: Lackmania@mail.ru.

Determining the time of maximum risk of death and associated factors in patients with COVID-19 in the hospital and after discharge

Irina A. Lakman¹, Gulnaz Kh. Lasynova², Regina R. Gimatova¹,
Diana F. Gareeva², Paruir A. Davtyan², Venera M. Timiryanova¹,
Alina I. Idrisova², Naufal Sh. Zagidullin^{1, 2}

¹ Ufa University of Science and Technology
32, Zaki Validi str., Ufa, 450076, Russian Federation

² Bashkir State Medical University, Ministry of Healthcare of the Russian Federation,
3, Lenina str., Ufa, 450008, Russian Federation

Abstract

Due to the rather specific course of COVID-19, the question of what day after the start of hospitalization should be expected to be the maximum risk of death in patients both during hospitalization and after discharge is relevant.

Aim. The aim of the study was to determine the time of maximum risk of death during hospitalization of patients with COVID-19 as well as after their discharge from the hospital.

Methodology and Research Methods. A total of 2,410 patients hospitalized with a diagnosis of COVID-19 were retrospectively studied. In-hospital 28-day mortality rate was 131 patients, and 28-day mortality rate after discharge from the hospital was 9. The accelerated failure time model (AFT) was used to determine the time of maximum risk of death in patients with COVID-19 after hospitalization as well as after discharge from the hospital during the period up to 28 days.

Results. Without taking into account the influence of pathological values of other risk factors, lethal outcomes in patients occurred on days 9–11 after admission to hospital. Age over 60 years and the elevated levels of D-dimer, glucose, urea, creatinine, AST, and C-reactive protein were the risk factors ($p < 0.01$) that shortened the time to death, except for total protein, which lengthened this period. The maximum risk of death in patients after discharge from the hospital occurred on days 13–25, and an increase in creatinine and a decrease in INR were associated with a shorter time to death.

Conclusion. The periods of maximum risk of death as well as the factors affecting these periods in patients with COVID-19 were determined for both hospital stay (days 9–11) and time after discharge from hospital (days 13–25).

Keywords:	COVID-19, long-term COVID-19, maximum risk of death, hospital mortality, long-term mortality.
Conflict of interest:	the authors do not declare a conflict of interest.
Financial disclosure:	The study was supported by the Russian Science Foundation grant “Methodology for assessing the global economic burden of the disease, taking into account long-term consequences for the health and quality of life of the population (on the example of a new coronavirus infection)” No. 22-18-20123.
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 Bashkir State Medical University (No. 11, 2020).
For citation:	Lakman I.A., Lasynova G.Kh., Gimatova R.R., Gareeva D.F., Davtyan P.A., Timiryanova V.M., Idrisova A.I., Zagidullin N.Sh. Determining the time of maximum risk of death and associated factors in patients with COVID-19 in the hospital and after discharge. <i>The Siberian Journal of Clinical and Experimental Medicine</i> . 2022;37(4):38–45. https://doi.org/10.29001/2073-8552-2022-37-4-38-45 .

Введение

Вирусная пандемия COVID-19 вызвала значительную перегрузку системы здравоохранения и привела к нарушению качества жизни, поражению легких, росту госпитализации и смертельному исходу у 1–3% пациентов [1]. Широкое распространение среди населения и высокий риск развития осложнений для новой коронавирусной инфекции сформировали интерес ученых в области разра-

ботки моделей оценки риска ее неблагоприятного исхода. Существует достаточно большое число исследований, в которых сделана попытка предсказать неблагоприятный исход для пациентов, госпитализированных вследствие COVID-19 [2]. Во многом целью таких работ является выявление предикторов риска неблагоприятного исхода с последующей его стратификацией [3]. В подавляющем количестве исследований в качестве конечной точки рассматривается госпитальная смертность [4, 5]. Существуют

также исследования, в которых в качестве конечного неблагоприятного события при госпитализации рассматривается перевод пациентов на неинвазивную или инвазивную вентиляцию легких [6, 7]. Есть ряд исследований, в которых строится модель предсказания летального исхода для больных, находящихся только в отделении интенсивной терапии [8]. Более того, по данным Y. Xie и соавт. [9], COVID-19 может приводить к увеличению риска летального исхода и после выписки из стационара в течение последующего года наблюдения, поэтому было бы важно проанализировать максимальные временные риски смертельного исхода и после выписки из стационара.

Во многих исследованиях при COVID-19 определяются факторы риска летального исхода, такие как возраст, пол, уровень креатинина, поражения легких, сатурация кислорода, изменения на электрокардиограмме, биомаркеры в крови и другие [10, 11]. При этом используются различные инструменты статистического моделирования: логистические регрессии [5], модели пропорциональных рисков Кокса [12] или современные инструменты, основанные на применении методов глубокого обучения (deep learning) и моделей выживаемости [13].

Несмотря на то, что получено множество моделей по стратификации рисков смерти для данных пациентов, актуальным является вопрос, на какой день после начала госпитализации следует ожидать для конкретного пациента максимальный риск летального исхода. Это актуально и в отношении планирования сроков госпитализации, даты выписки и времени нахождения в интенсивной терапии. Имеются данные о том, что максимальный риск смертельного исхода приходится на 10–20-й дни госпи-

тализации, а не на первые, как, например, при инфаркте миокарда или инсультах [14]. Данный анализ возможно осуществить с помощью так называемой модели ускоренной жизни (AFT). Модель уже применялась в исследованиях, связанных с COVID-19, в основном для прогнозирования длительности госпитализации [15, 16].

Цель исследования: определение времени максимального риска летального исхода во время госпитализации пациентов с COVID-19, а также после выписки из стационара до 28 дней наблюдения в зависимости от наличия у него соответствующих факторов риска.

Материал и методы

Дизайн исследования ретроспективный неконтролируемый, сплошной, открытый (рис. 1). В нем ретроспективно были исследованы 2410 последовательных пациентов, которые были госпитализированы с диагнозом COVID-19 в COVID-госпиталь БГМУ (г. Уфа) в период с 1 мая по 31 декабря 2020 г. В исследование были включены пациенты от 18 лет и старше с подтвержденным заболеванием COVID-19 и наличием пневмонии. Критериями невключения были: хроническая болезнь почек (ХБП) IV-V стадии, актуальные (в течение последних трех лет) злокачественные новообразования, острый коронарный синдром, инсульт в остром периоде, выраженные иммунодефицитные состояния, а также хроническая сердечная недостаточность III–IV стадии по NYHA. Диагностика и лечение пациентов осуществлялись согласно рекомендациям Министерства здравоохранения Российской Федерации на тот момент времени (№ 8 от 03.09.2020 г.).



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

Данные о пациентах собирались с помощью цифровой медицинской информационной системы «Промед», в которой на всей территории региона ведется запись, регистрация и хранение электронных данных пациентов (анамнез, лабораторные анализы, выписки, справки о смерти). Кроме того, в данной системе осуществляется регистрация обращений, госпитализаций, медицинских

событий и в отдаленном периоде после госпитализации.

Для определения времени максимального риска летального исхода после госпитализации пациентов с COVID-19, а также после выписки из стационара невозможно использовать стандартные модели выживаемости, предполагающие пропорциональность рисков. Для решения подобных задач применима временная модель

ускоренного отказа – модель ускоренной жизни (AFT – The Accelerated Failure Time Model) [17]:

$$\log(T) = X\beta + \sigma\varepsilon,$$

где T – вектор времени выживания, учитывающий матрицу данных X , β , – коэффициенты, подлежащие оценке методом максимального правдоподобия, σ – параметр масштаба остаточной компоненты ε , причем $\varepsilon \sim F$, где F – векторная стандартная функция распределения.

Для того чтобы получить достоверные результаты моделирования, необходимо подобрать закон распределения и провести процедуру параметризации таким образом, чтобы оценки коэффициентов модели при факторах риска получились бы надежными, а сама модель была пригодной к прогнозированию. Далее для модели AFT методом максимального правдоподобия рассматривали четыре варианта подбора закона распределения времени до наступления летального исхода (T): логнормальное, экспоненциальное, Вейбулла, лог-логистическое, с последующим отбором наиболее подходящего из них на основе информационных критериев. В качестве информационных критериев рассматривались критерии Акайке и Шварца, в основе расчета которых использовалось значение логарифмической функции правдоподобия исследуемых моделей. Выбирали модель, значения информационных критериев для которой были бы минимальными. Все расчеты проводились с использованием статистического пакета R.

Для модели определения времени максимального риска летального исхода во время госпитализации анализировался период не более 28 дней от начала госпитализации, при этом конечной точкой исследования являлась смерть пациента, а если пациент выписывался/умирал ранее 28 дней, то данный случай считался цензурированным нулем. Всего был 131 летальный случай в пределах 28 дней госпитализации (5,4%). Для определения времени максимального риска летального исхода после выписки из стационара в течение 28 дней рассматривали данные 2260 пациентов и наблюдали смертельный исход у 9 пациентов (0,4%). После выписки из стационара пациентов, выживших в период до 28 дней после выписки, также считали цензурированным нулем, и под процедуру цензурирования попал один случай смерти, не связанный с COVID-19 (травма). В обоих моделях в качестве факторов риска (количество переменных $k = 31$) рассматривали клинико-демографические, а также лабораторные данные, полученные при поступлении пациента в стационар. В исследовании под факторами риска понимали «факторы ускорения» (acceleration factors), которые определяют эффект сопутствующих переменных (ковариат) на время максимального «риска смерти». Также следует отметить, что причина смерти в стационаре определялась по результатам вскрытия, и во всех случаях COVID-19 был основной причиной смерти (медицинская помощь осуществлялась в COVID-госпитале). После выписки причиной большей части смертей была кардиоваскулярная патология (во многих случаях вскрытие не осуществлялось).

При построении моделей AFT придерживались определенной схемы исследования. На первом этапе все непрерывные факторы риска бинаризовались по принципу «0», если в пределах, и «1», если показатель выше/ниже контрольных значений. На втором этапе строили четыре варианта унивариантных моделей для оценки значимости влияния каждого фактора на исход. При этом

для дальнейшего анализа отбирались те факторы риска, у которых коэффициент в модели статистически значимо отличался от нуля при $p < 0,05$. На третьем этапе строились мультифакторные AFT-модели только со статистически значимыми факторами риска, отобранными на втором этапе. В данных моделях также выполнялся подбор функции распределения для периода смертельного исхода. На четвертом этапе, исходя из минимума значений информационных критериев Акайке и Шварца, выбиралась модель с наиболее подходящим законом распределения, проводилась интерпретация результатов моделирования.

Исследование было выполнено в соответствии со стандартами надлежащей клинической практики и принципами Хельсинкской декларации и одобрено этическим комитетом Башкирского государственного медицинского университета (№ 11, 2020 г.).

Результаты и обсуждение

В таблице 1 представлены клинико-демографические параметры пациентов. Анализы пациентов представлены на момент госпитализации.

Таблица 1. Клинико-демографические параметры пациентов
Table 1. Clinical and demographic parameters of patients

Параметры Parameters	Медиана (Q ₁ ; Q ₃) или % Median (Q ₁ ; Q ₃) or %
N	2410
Пол, м/ж Gender, m/f	1044 (43,3)/1366 (56,7)
Возраст, лет Age, years	59 (48; 67)
<i>Клинические исследования:</i> Clinical studies:	
SpO ₂ , %	97 (95; 98)
Повреждение ткани легких по данным КТ, % Lung tissue damage according to CT data, %	40 (28; 52)
<i>Сопутствующие заболевания:</i> Concomitant diseases:	
АГ, n (%)	958 (39,8)
HTN, n (%)	
СД, n (%)	311 (12,9)
DM, n (%)	
ХСН, n (%)	229 (9,5)
CHF, n (%)	
ИБС, n (%)	254 (10,5)
CHD, n (%)	
ХБП, n (%)	95 (3,9)
СКД, n (%)	
ХОБЛ + БА, n (%)	87 (3,6)
COPD + BA, n (%)	
Инсульт в анамнезе, n (%) History of stroke, n (%)	46 (1,9)
<i>Лабораторные обследования:</i> Laboratory examinations:	
Гб, г/л	133 (123; 142)
HGB, g/L	
Лейкоциты, *10 ⁹	5,83 (4,34; 8,29)
WBC, *10 ⁹	
Тромбоциты, *10 ⁹	192 (152; 253)
Platelets, *10 ⁹	
Эритроциты, *10 ¹²	4,58 (4,26; 4,94)
RBC, *10 ¹²	
Нейтрофилы, *10 ⁹	3,9 (2,6; 6,5)
Neutrophils, *10 ⁹	
Лимфоциты, *10 ⁹	1,11 (0,82; 1,59)
Lymphocytes, *10 ⁹	
Моноциты, *10 ⁹	0,35 (0,19; 0,57)
Monocytes, *10 ⁹	
Эозинофилы, *10 ⁹	0,013 (0,005; 0,033)
Eosinophils, *10 ⁹	
СОЭ, мм/сек	31 (20; 43)
ESR, mm/sec	

Окончание табл. 1
End of table 1

Параметры Parameters	Медиана (Q ₁ ; Q ₃) или % Median (Q ₁ ; Q ₃) or %
СРБ, ммоль/л CRP, mmol/L	27,4 (6; 60,4)
Общий белок, г/л Protein, g/L	41,9 (38,8; 45,4)
Глюкоза, ммоль/л Glucose, mmol/L	5,76 (4,69; 7,55)
КФК, Ед/л СРК, Units/L	111,5 (63; 225)
Мочевина, ммоль/л Urea, mmol/L	5,5 (4,4; 7,11)
Креатинин, нг/мл Creatinine, ng/mL	90,7 (81; 103)
Д-димеры, нг/мл D-dimers, ng/mL	231 (0; 430)
МНО INR	1,02 (0,96; 1,11)
Тромбопластин, с Thromboplastin, sec	13,8 (13,1; 14,9)
Натрий, ммоль/л Sodium, mmol/L	143 (141; 144)
Калий, ммоль/л Potassium, mmol/L	4,2 (3,9; 4,5)
Общий билирубин, мкмоль/л Total bilirubin, mmol/L	8 (6,1; 11,5)
Железо сыворотки, мкмоль/л Serum iron, mmol/L	8,3 (4,8; 13, 8)
АСТ, Ед/л AST, Units/L	28,8 (21,6; 41,3)
АЛТ, Ед/л ALT, Units/L	28,8 (19,6; 45,1)
Ферритин, мкг/л Ferritin, mcg/L	379 (191; 500)
Конечные точки: Endpoints:	
Госпитальная смертность, <i>n</i> (%) Hospital mortality, <i>n</i> (%)	131 (5,4)
Постгоспитальная 28-дневная смертность, <i>n</i> (%) Post-hospital 28-day mortality, <i>n</i> (%)	9 (0,4)

Примечание: КТ – компьютерная томография, АГ – артериальная гипертензия, СД – сахарный диабет, ХСН – хроническая сердечная недостаточность, ИБС – ишемическая болезнь сердца, ХБП – хроническая болезнь почек, ХОБЛ + БА – хроническая обструктивная болезнь почек + бронхиальная астма, Гб – гемоглобин, СОЭ – скорость оседания эритроцитов, СРБ – С-реактивный белок, КФК – креатинфосфокиназа, МНО – международное нормализованное отношение, АСТ – аспартатаминотрансфераза, АЛТ – аланинаминотрансфераза.

Note: CT – computed tomography, HTN – hypertension, DM – diabetes mellitus, CHF – chronic heart failure, CHD – coronary heart disease, CKD – chronic kidney disease, COPD + BA – chronic obstructive pulmonary disease + bronchial asthma, HGB – hemoglobin, WBC – white blood cell count, RBC – red blood cells, ESR – erythrocyte sedimentation rate, CRP – C-reactive protein, CPK – creatine phosphokinase, INR – international normalized ratio, AST – aspartate aminotransferase, ALT – alanine aminotransferase.

Параметризация унивариантных моделей при подборе различных функций распределения для времени выживания *T* позволила получить следующие результаты: коэффициенты при факторах риска при оценке моделей с учетом различных вариантов законов распределения практически не отличались; статистически значимое изолированное влияние при уровне значимости $p < 0,001$ оказывали факторы риска: возраст > 60 лет, Д-димер > 250 нг/мл, МНО 0,82–1,18, активированное частичное тромбопластиновое время 11–16 с, лейкоциты $< 4–9 \times 10^9$ Ед/л, гемоглобин < 120 г/л, тромбоциты $< 150 \times 10^9$ Ед/л, лимфоциты $< 1,2 \times 10^9$ Ед/л, нейтрофилы < 2 или $> 5,5 \times 10^9$ Ед/л, K^+ $< 3,4$ ммоль/л, Na^+ < 135 ммоль/л, общий белок > 64 г/л, глюкоза $> 6,3$ ммоль/л, мочевина $> 7,3$ ммоль/л, креатинин > 115 мкмоль/л для женщин и 120 мкмоль/л для мужчин, АСТ > 35 Ед/л, КФК > 175 Ед/л, СРБ > 10 мг/л, а при уровне значимости $p < 0,05$ – женский пол, эритроциты $< 3,8 \times 10^{12}$ Ед/л, СОЭ > 20 мм/ч, общий билирубин $> 17,1$ мкмоль/л, железо сыворотки < 11 мкмоль/л, ферритин < 10 мкг/л или > 250 мкг/л.

Далее были построены АФТ-модели с подбором варианта распределения со статистически значимыми факторами риска, отобранными на предыдущем этапе. Факторы риска, которые в мультифакторных моделях были незначимы при $p > 0,05$, были удалены. В таблице 2 представлены значения информационных критериев Акайке и Шварца, а также значения функции правдоподобия для мультифакторных моделей с подбором функции распределения с соответствующим ей p -уровнем.

Так как наименьшее значение информационных критериев наблюдалось для модели АФТ с распределением Вейбулла, то она и была принята за базовую модель. Результаты оценки сведены в таблицу 3, где указаны значения коэффициента (дней максимального риска) при факторах риска со стандартной ошибкой (*SE*), значением *Z*-статистики и p -уровнем.

Без учета влияния патологических значений факторов риск смерти у пациентов наступает на 9–11-й день от начала госпитализации («свободный член», см. табл. 3). Каждый из перечисленных в таблице 3 факторов риска укорачивает время до летального исхода в среднем на день, кроме общего белка, который, наоборот, удлиняет. Например, если пациент старше 60 лет, у него белок в сыворотке крови > 64 г/л, глюкоза $> 6,3$ ммоль/л, СРБ > 10 мг/л, то для него максимальный риск смерти будет на 8–11-й день от начала госпитализации.

Таблица 2. Сравнение метрик качества многофакторных моделей АФТ

Table 2. Comparison of quality metrics of multivariate AFT models

Модель АФТ, Распределение AFT Model, Distribution	Информационные критерии Information criteria		Значение функции правдоподобия (L) The value of the likelihood function	p -уровень (L) p -level (L)
	Акайке AIC	Шварца BIC		
Лог-логистическое Log-logistic	1589,9	1676,6	-779,9	<0,001
Вейбулла Weibull	1586,4	1665,8	-786,2	<0,001
Экспоненциальное Exponential	1596,7	1654,6	-788,3	<0,001
Логнормальное Lognormal	1598,1	1673,3	-786,1	<0,001

Примечание:

Note: AIC – Akaike information criterion, BIC – Bayesian information criterion (or Schwarz information criterion), AFT model – accelerated failure time model.

Таблица 3. Результаты AFT-модели с распределением Вейбулла по определению периода максимального риска смерти во время госпитализации пациентов с COVID-19

Table 3. Results of the AFT model with Weibull distribution for determining the period of maximum risk of death during hospitalization of patients with COVID-19

Факторы риска Risk factor	Коэффициент ± SE Coefficient ± SE	Z-статистика Z	p-уровень p-level
Свободный член Intercept	10,28 ± 0,81	12,69	<0,001
Возраст старше 60 лет Age over 60 years	-0,89 ± 0,24	-3,67	<0,001
Д-димер > 250 нг/мл D-dimer > 250 ng/mL	-1,19 ± 0,25	-4,66	<0,001
Нейтрофилы < 2 или > 5,5 × 10 ⁹ Ед/л Neutrophils < 2 or > 5.5 × 10 ⁹ units/L	-1,01 ± 0,22	-4,58	<0,001
Уровень белка > 64 г/л Protein > 64 g/L	0,99 ± 0,23	4,33	<0,001
Глюкоза > 6,3 ммоль/л Glucose > 6.3 mmol/L	-0,97 ± 0,24	-4,07	<0,001
Мочевина > 7,3 ммоль/л Urea > 7.3 mmol/L	-1,09 ± 0,25	-4,4	<0,001
Креатинин > 115 для женщин и >120 мкмоль/л для мужчин Creatinine > 115 for women and >120 mmol/L for men	-0,88 ± 0,22	-3,95	<0,001
АСТ > 35 Ед/л AST > 35 Units/L	-0,83 ± 0,20	-4,14	< 0,001
С-реактивный белок > 10 мг/л C-reactive protein > 10 mg/L	-0,99 ± 0,33	-2,97	0,003

Примечание: АСТ – аспартатаминотрансфераза.

Note: AFT model – accelerated failure time model, AST – aspartate aminotransferase.

Полученные результаты соответствуют исследованию G. Thiruvengadam и соавт. [17], в котором также на основе AFT-моделирования выявлены факторы, увеличивающие срок госпитализации, такие как креатинин > 140 мкмоль/л, Д-димер > 0,55 мг/мл, отношение нейтрофилов/лимфоциты > 3, возраст старше 60 лет. W. Liang и соавт. показали влияние соотношения нейтрофилов к лейкоцитам на повышенный риск смерти при госпитализации с COVID-19. Также показано, что сахарный диабет и ХБП увеличивают риск летального исхода при госпитализации, что согласуется с полученными нами результатами [5]. В исследовании Y. Allenbach и соавт. также продемонстрировано, что повышенный уровень СРБ увеличивает риск смерти в период до 14 дней от начала госпитализации (ОШ = 1,63) [6].

Аналогичным образом была получена модель AFT с логнормальным распределением для оценки риска летального исхода в период 28 дней после выписки из стационара по поводу лечения COVID-19 (табл. 4).

Как видно, без учета влияния факторов максимальный риск смерти у пациентов, переболевших COVID-19, наступает на 13–25-й день после выписки из стационара. При этом если уровень креатинина был при поступлении выше 120 мкмоль/л, то время до смерти в среднем укорачивалось на 5 дней (6–22 дней), а если уровень МНО был больше нормы, то это уменьшало данный период в среднем на 3 дня (8–23-й день).

Таблица 4. AFT-модель с распределением Вейбулла по определению времени максимального риска смерти в период 28 дней после выписки пациентов с COVID-19

Table 4. The AFT model with Weibull distribution for determining the time of maximum risk of death in the period of 28 days after discharge of patients with COVID-19

Факторы риска Risk factors	Коэффициент ± SE Coefficient ± SE	Z-статистика Z	p-уровень p-level
Свободный член Intercept	18,88 ± 5,76	3,28	0,001
Креатинин > 115 для женщин и > 120 мкмоль/л для мужчин Creatinine > 115 for women and > 120 mmol/L for men	-4,79 ± 2,27	-2,11	0,035
МНО 0,821,18 INR 0.821.18	-3,01 ± 1,65	-1,83	0,068

Примечание: МНО – международное нормализованное отношение.

Note: AFT model – accelerated failure time model, INR – international normalized ratio.

Данные результаты косвенно согласуются с исследованием L.J. Motloch и соавт. [18] о том, что в случае нарушения со стороны системы свертываемости крови, прямая антикоагулянтная терапия в постковидный период (до года) позволяют существенно сократить риск летального исхода.

Заключение

Проведенный анализ показал, что на этапе госпитализации больного с COVID-19, а также после его выписки можно прогнозировать критические дни для наступления летального исхода с учетом наличия или отсутствия определенных факторов риска. Данные результаты могут позволить эффективно планировать сроки госпитализации и период нахождения в интенсивной терапии, определиться с датами выписки для конкретного больного. Модели выживаемости в период до 28 дней после выписки из стационара полезны с точки зрения ведения больного в постгоспитальный период и определения тактики профилактических мероприятий.

Ограничения исследования

Проведенное исследование являлось одноцентровым. Также в рассматриваемый период сбора информации о пациентах, госпитализированных с COVID-19 с 1 мая по 31 декабря 2020 г., менялись протоколы лечения, утвержденные Министерством здравоохранения Российской Федерации.

Литература / References

1. Shi Sh., Qin M., Shen B., Cai Y., Liu T., Yang F. et al. Association of cardiac injury with mortality in hospitalized patients with COVID-19 in Wuhan, China. *JAMA Cardiol.* 2020;5(7):802–810. DOI: 10.1001/jamacardio.2020.0950.
2. Figliozzi S., Masci P.G., Ahmadi N., Tondi L., Koutli E., Aimo A. et al. Predictors of adverse prognosis in COVID-19: A systematic review and meta-analysis. *Eur. J. Clin. Invest.* 2020;50(10):e13362. DOI: 10.1111/eci.3362.
3. Chowdhury M.E.H., Rahman T., Khandakar A., Al-Madeed S., Zughair S.M., Doi S.A.R. et al. An early warning tool for predicting mortality risk of COVID-19 patients using machine learning. *Cognit. Comput.* 2021;1–16. DOI: 10.1007/s12559-020-09812-7.
4. Yadaw A.S., Li Y.C., Bose S., Iyengar R., Bunyavanich S., Pandey G. Clinical features of COVID – 19 mortality: development and validation of a clinical prediction model. *Lancet Digit. Health.* 2020;2(10):e516–e525. DOI: 10.1016/S2589-7500(20)30217-X.
5. Bushman D., Davidson A., Pathela P., Greene S.K., Weiss D., Reddy V. et al. Risk factors for death among hospitalized patients aged 21–64 years diagnosed with COVID-19—New York City, March 13 – April 9, 2020. *J. Racial. Ethn. Health Disparities.* 2021;9(4):1584–1599. DOI: 10.1007/s40615-021-01098-1.
6. Allenbach Y., Saadoun D., Maalouf G., Vieira M., Hellio A., Bodaert J. et al. Development of a multivariate prediction model of intensive care unit transfer or death: A French prospective cohort study of hospitalized COVID-19 patients. *Observational Study. PLoS One.* 2020;15(10):e0240711. DOI: 10.1371/journal.pone.0240711.
7. Лакман И.А., Мусин Т.И., Галиуллина А.Р., Багманова З.А., Гумеров Р.М., Давтян П.А. и др. Факторы риска перевода больных с COVID-9 на искусственную вентиляцию легких в ретроспективном нерандомизированном исследовании. *Вестник Российской академии медицинских наук.* 2022;77(1):33–42. DOI: 10.15690/vramn1673. Lakman I.A., Musin T.I., Galiullina A.R., Bagmanova Z.A., Gumerov R.M., Davtyan P.A. et al. Risk factors for switching patients with covid-19 to artificial ventilation lungs in a retrospective non-randomized study. *Annals of the Russian Academy of Medical Sciences.* 2022;77(1):33–42. (In Russ.). DOI: 10.15690/vramn1673.
8. Grasselli G., Greco M., Zanella A., Albano G., Antonelli M., Bellani G. et al. Risk factors associated with mortality among patients with COVID-19 in intensive care units in Lombardy, Italy. *JAMA Intern. Med.* 2020;180(10):1345–1355. DOI: 10.1001/jamainternmed.2020.3539.
9. Xie Y., Xu E., Bowe B., Ziyad A.-A. Long-term cardiovascular outcomes of COVID-19. *Nat. Med.* 2022;28:583–590. DOI: 10.1038/s41591-022-01689-3.
10. Motloch L.J., Jirak P., Gareeva D., Davtyan P., Gumerov R., Lakman I. et al. Cardiovascular biomarkers for prediction of in-hospital and 1-year post-discharge mortality in patients with COVID-19 pneumonia. *Front. Med.* 2022;9:906665. DOI: 10.3389/fmed.2022.906665.
11. Parohan M., Yaghoubi S., Seraji A., Javanbakht M.H., Sarraf P., Djali M. Risk factors for mortality in patients with Coronavirus disease 2019 (COVID-19) infection: A systematic review and meta-analysis of observational studies. *Aging Male.* 2020;23(5):1416–1424. DOI: 10.1080/13685538.2020.1774748.
12. Dong Y.M., Sun J., Li Y.X., Chen Q., Liu Q.Q., Sun Zh. et al. Development and Validation of a Nomogram for Assessing Survival in Patients With COVID-19 Pneumonia. *Clin. Infect. Dis.* 2021;72(4):652–660. DOI: 10.1093/cid/ciaa963.
13. Atlam M., Torkey H., Fishawy N.E., Salem H. Coronavirus disease 2019 (COVID-19): Survival analysis using deep learning and Cox regression model. *Pattern Anal. Appl.* 2021;24(3):993–1005. DOI: 10.1007/s10044-021-00958-0.
14. Liang W., Liang H., Ou L., Chen B., Chen A., Li C. et al. Development and validation of a clinical risk score to predict the occurrence of critical illness in hospitalized patients with COVID-19. *JAMA Intern. Med.* 2020;180(8):1081–1089. DOI: 10.1001/jamainternmed.2020.2033.
15. Vekaria B., Overton C., Wisniowski A., Ahmad S., Aparicio-Castro A., Curran-Sebastian J. et al. Hospital length of stay for COVID-19 patients: Data-driven methods for forward planning. *BMC Infect. Dis.* 2021;21(1):700. DOI: 10.1186/s12879-021-06371-6.
16. Thiruvengadam G., Ramanujam R., Marappa L. Modeling the recovery time of patients with coronavirus disease 2019 using an accelerated failure time model. *J. Int. Med. Res.* 2021;49(8):3000605211040263. DOI: 10.1177/03000605211040263.
17. Chiou S.H., Kang S., Yan J. Fitting accelerated failure time models in routine survival analysis with R package aftgee. *Journal of Statistical Software.* 2014;61(11):1–23. DOI: 10.18637/jss.v061.i11.
18. Motloch L.J., Jirak P., Moritz M., Fiedler L., Davtyan P.A., Lakman I.A. et al. Early antithrombotic post-discharge therapy using prophylactic DOAC or dipyridamole improves long-term survival and cardiovascular outcomes in hospitalized COVID-19 survivors. *Front. Cardiovasc. Med.* 2022;9:916156. DOI: 10.3389/fcvm.2022.916156.

Информация о вкладе авторов

Лакман И.А., Загидуллин Н.Ш. предложили концепцию исследования и разработали его протокол.

Гареева Д.Ф., Давтян П.А. сформировали выборку пациентов, вместе с Лакман И.А. анализировали и интерпретировали данные.

Загидуллин Н.Ш. с Ласыновой Г.Х., Гиматовой Р.Р. написали первую версию рукописи, вместе с Тимирьяновой В.М., Идрисовой А.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.

Сведения об авторах

Лакман Ирина Александровна, канд. техн. наук, заведующий лабораторией исследования социально-экономических проблем регионов, Уфимский университет науки и технологии. ORCID 0000-0001-9876-9202. E-mail: Lackmania@mail.ru.

Ласынова Гульназ Хайбулловна, аспирант, кафедра пропедевтики внутренних болезней, Башкирский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации. ORCID 0000-0001-5193-2164. E-mail: Lasynova1987@mail.ru.

Гиматова Регина Рустэмовна, магистрант, Уфимский университет науки и технологии, ORCID 0000-0003-0896-6128. E-mail: gimatovaaa.r@gmail.com.

Information on author contributions

Lakman I.A. and Zagidullin N.Sh. proposed the concept of the study and developed its protocol.

Gareeva D.F. and Davtyan P.A. formed a sample of patients and together with Lakman I.A. analyzed and interpreted the data.

Zagidullin N.Sh. with Lasynova G.Kh. and Gimatova R.R. wrote the first version of the manuscript, together with Timiryanova V.M. and Idrisova A.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.

Information about the authors

Irina A. Lakman, Cand. Sci. (Tech.), Head of the Laboratory for the Study of Socio-Economic Problems of the Regions, Ufa University of Science and Technology. ORCID 0000-0001-9876-9202. E-mail: Lackmania@mail.ru.

Gulnaz K. Lasynova, Post-Graduate Student, Department of Propaedeutics of Internal Diseases, Bashkir State Medical University. ORCID 0000-0001-5193-2164. E-mail: Lasynova1987@mail.ru.

Regina R. Gimatova, Master's Student, Ufa University of Science and Technology. ORCID 0000-0003-0896-6128. E-mail: gimatovaaa.r@gmail.com.

Гареева Диана Фирдавиевна, канд. мед. наук, доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней, Башкирский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации, врач-кардиолог. ORCID 0000-0002-1874-8661.

E-mail: d.f.gareeva@mail.ru.

Давтян Паруйр Артакович, ассистент, кафедра пропедевтики внутренних болезней, Башкирский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации. ORCID 0000-0002-5972-6418.

E-mail: davtyanparuir@gmail.com.

Тимирьянова Венера Маратовна, д-р экон. наук, старший научный сотрудник, Уфимский университет науки и технологии. ORCID 0000-0002-1004-0722.

E-mail: 79174073127@mail.ru.

Идрисова Алина Ильшатовна, студент, Башкирский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации. ORCID 0000-0001-8959-2740.

E-mail: dr.alinaidrisova@gmail.com.

Загидуллин Науфаль Шамилович, д-р мед. наук, профессор, директор Научно-исследовательского института кардиологии; заведующий кафедрой пропедевтики внутренних болезней, Башкирский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации. ORCID 0000-0003-2386-6707.

E-mail: znaufal@mail.ru.

Лакман Ирина Александровна, e-mail: Lackmania@mail.ru.

Diana F. Gareeva, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, Cardiologist, Department of Propaedeutics of Internal Diseases, Bashkir State Medical University. ORCID 0000-0002-1874-8661.

E-mail: d.f.gareeva@mail.ru.

Paruyr A. Davtyan, Assistant Professor, Department of Propaedeutics of Internal Diseases, Bashkir State Medical University. ORCID 0000-0002-5972-6418

E-mail: davtyanparuir@gmail.com.

Venera M. Timiryanova, Dr. Sci. (Economy), Senior Research Scientist, Ufa University of Science and Technology. ORCID 0000-0002-1004-0722.

E-mail: 79174073127@mail.ru.

Alina I. Idrisova, Medical Student, Bashkir State Medical University, ORCID 0000-0001-8959-2740.

E-mail: dr.alinaidrisova@gmail.com.

Naufal Sh. Zagidullin, Dr. Sci. (Med.), Professor, Director of the Research Institute of Cardiology; Head of the Department of Propaedeutics of Internal Diseases, Bashkir State Medical University. ORCID 0000-0003-2386-6707.

E-mail: znaufal@mail.ru.

Irina A. Lakman, e-mail: Lackmania@mail.ru.

Received July 16, 2022

Поступила 16.07.2022

<https://doi.org/10.29001/2073-8552-2022-37-4-46-51>
УДК: 616.98:578.834.1]-036.82/.88:314.14:614.21

Анализ летальных исходов реконвалесцентов COVID-19 в многопрофильном стационаре

Ю.С. Корнева^{1, 2, 3}, А.П. Мичурина¹

¹ Городская больница № 26,
196247, Российская Федерация, Санкт-Петербург, ул. Костюшко, 2

² Смоленский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации,
214018, Российская Федерация, Смоленск, ул. Крупской, 28

³ Северо-Западный государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации,
195067, Российская Федерация, Санкт-Петербург, Пискаревский пр-т, 47

Аннотация

Состояние здоровья реконвалесцентов COVID-19 является серьезной проблемой для системы здравоохранения, поскольку после эпизода заражения наблюдается частая декомпенсация имеющихся заболеваний и высокая летальность, что требует анализа не только причин смерти, но и времени возникновения осложнений для выполнения профилактических мероприятий и потенциального сокращения летальности.

Цель: провести клинико-патологоанатомический анализ летальных исходов реконвалесцентов новой коронавирусной инфекции (НКВИ) в многопрофильном стационаре.

Материал и методы. Проанализирована медицинская документация 67 умерших пациентов с эпизодом документально подтвержденной НКВИ в анамнезе. По нозологическому принципу все пациенты были поделены на 5 групп.

Результаты. В нашем исследовании летальный исход наступал в абсолютном большинстве случаев в течение 1–2 мес. ($\chi^2 = 15,53$; $p = 0,001$; $df = 1$), далее частота прогредиентно снижалась с течением времени. Количество умерших от остро возникших и декомпенсировавшихся хронических заболеваний сердца составило 63%, что может быть связано со спецификой стационара. Число запущенных онкологических заболеваний составило 21% в нашей выборке, что также необходимо оценивать как негативное влияние пандемии. В настоящем исследовании они наблюдались в совокупности у 45% пациентов, что, вероятно, обусловлено профилем стационара. Частота встречаемости тромбоэмболии легочной артерии (ТЭЛА) и других тромботических осложнений была значимо выше у женщин ($\chi^2 = 30,73$; $p < 0,001$; $df = 1$). Сравнивая время между выздоровлением после НКВИ и наступлением летального исхода, замечено, что тромботические осложнения чаще наступали либо сразу, либо в течение 1–2 мес. Иногда пациент уже имел сформированный инфаркт легкого, но в этих случаях интервал был более продолжительным (46 мес.), что говорит о начале тромбообразования еще в период острого заболевания.

Заключение. На раннем этапе необходим анализ базовой информации об эпидемиологии постковидного синдрома с учетом возрастных особенностей и коморбидного фона. Учитывая высокую частоту летальных исходов, чаще всего связанных с тромботическими событиями либо нарушениями со стороны сердечно-сосудистой системы, необходимо спланировать клинико-лабораторные тесты, соответствующие реестры и клинические испытания, чтобы должным образом оценить эти риски и подготовиться к долгосрочным последствиям перенесенного COVID-19.

Ключевые слова:	реконвалесценты, COVID-19, причины смерти, сердечно-сосудистые осложнения.
Конфликт интересов:	авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
Прозрачность финансовой деятельности:	никто из авторов не имеет финансовой заинтересованности в представленных материалах или методах.
Для цитирования:	Корнева Ю.С., Мичурина А.П. Анализ летальных исходов реконвалесцентов COVID-19 в многопрофильном стационаре. <i>Сибирский журнал клинической и экспериментальной медицины</i> . 2022;37(4):46–51. https://doi.org/10.29001/2073-8552-2022-37-4-46-51 .

Analysis of lethal outcomes in COVID-19 convalescents in multidisciplinary hospital

Yulia S. Korneva^{1,2}, Anna P. Michurina¹

¹ St. Petersburg State Healthcare Institution City Hospital No. 26, 2, Kostushko str., St. Petersburg, 196247, Russian Federation

² Smolensk State Medical University, 28, Krupskaya str., Smolensk, 214019, Russian Federation

³ North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, 47, Piskarevskij prospect, St. Petersburg, 195067, Russian Federation

Abstract

Health status of COVID-19 convalescents poses a serious burden on the healthcare system due to frequent decompensation of existing diseases and high mortality after episode of infection. This requires an analysis of not only the causes of death, but also the time of occurrence of complications in order to implement preventive measures and potentially reduce mortality

Aim. The aim of the study was to carry out a clinical and pathoanatomical analysis of fatal outcomes in convalescents of COVID-19 in a multidisciplinary hospital.

Material and Methods. The medical documentation of 67 deceased patients with a documented history of COVID-19 was analyzed. Patients were divided into five groups based on the nosological principle.

Results. The study showed that the absolute majority of fatal outcomes occurred within one to two months ($\chi^2 = 15.53$; $p = 0.001$; $df = 1$); after that, the mortality rate gradually decreased over time. The rate of patients who died from acute and chronic decompensated cardiac diseases was 63%, which may be attributed to the specifics of the hospital. The number of neglected oncological diseases was 21% in our sample, which also should be considered a negative impact of the pandemic. In our study, the neglected oncological diseases were observed in 45% of patients, which was probably due to the profile of the hospital. The incidence rate of pulmonary embolism and other thrombotic complications was significantly higher in women ($\chi^2 = 30.73$; $p < 0.001$; $df = 1$). While comparing the time between recovery from COVID-19 and onset of death, we found that thrombotic complications occurred more often either immediately or within one to two months after recovery from COVID-19; sometimes patients already had a formed lung infarction, but in these cases the interval was longer (four to six months), which suggested the beginning of thrombosis during the acute stage of disease.

Conclusion. At the early stage, it is necessary to analyze basic information about the epidemiology of post-COVID-19 syndrome taking into account patient age and comorbidities. Given the high frequency of deaths, most often associated with thrombotic events or disorders of the cardiovascular system, it is necessary to plan clinical and laboratory tests, appropriate registries and clinical trials in order to properly assess these risks and prepare for the long-term consequences of COVID-19.

Keywords:	convalescents, COVID-19, causes of death, cardiovascular complications.
Conflict of interest:	the authors do not declare a conflict of interest.
Financial disclosure:	no author has a financial or property interest in any material or method mentioned.
For citation:	Korneva Y.S., Michurina A.P. Analysis of lethal outcomes in COVID-19 convalescents in multidisciplinary hospital. <i>The Siberian Journal of Clinical and Experimental Medicine</i> . 2022;37(4):46–51. https://doi.org/10.29001/2073-8552-2022-37-4-46-51 .

Введение

Первая жертва новой коронавирусной инфекции SARS-CoV-2 (НКВИ) в мире была зарегистрирована 11 марта 2020 г., после чего количество летальных исходов начало расти в геометрической прогрессии. По мере того как накапливался опыт борьбы с данной болезнью, возникло понимание развития ее возможных осложнений не только в раннем периоде, но и отсроченного характера. Известно, что имеется значимое влияние на вероятность тяжелых последствий после острого COVID-19, которые также зависят от первоначального эпизода заболевания [1]. Механизмы, лежащие в основе этого влияния, изучены не до конца. Многие вирусы способны вызывать отдаленные проявления, и с этой точки зрения

феномен затяжного COVID-19 не вызывает удивления. Вирус SARS-CoV-2 отличается воздействием сразу на несколько систем организма за счет вероятной персистенции в организме, формирования гипервоспалительного иммунного ответа, аутоиммунизации, нейротропного действия вируса и образования микротромбов [2]. Точно так же, как существует неоднородность клинической картины и исходов в остром периоде данной инфекции, отсроченные исходы, наблюдаемые после заболевания Covid-19, также различны [3]. Следовательно, состояние здоровья реконвалесцентов НКВИ является серьезной проблемой для системы здравоохранения, поскольку после эпизода заражения SARS-CoV-2 наблюдается частая повторная обращаемость за медицинской помощью, декомпенсация имеющихся заболеваний, возникновение «новых»

патологий в постгоспитальном периоде и высокая летальность (в 8,3 раза выше в течение первого года, чем в остальной популяции [4]), что требует анализа не только причин смерти, но и времени возникновения осложнений для выполнения профилактических мероприятий и потенциального сокращения летальности.

Цель: провести клинко-патологоанатомический анализ летальных исходов реконвалесцентов НКВИ в многопрофильном стационаре.

Материал и методы

Были проанализированы истории болезней и протоколы вскрытий, выполненных в 2021 г. в патологоанатомическом отделении СПб ГБУЗ «Городская больница № 26». Из 2290 аутопсий у 67 умерших в анамнезе был документально подтвержденный эпизод НКВИ. Время между эпизодом НКВИ с выздоровлением, верифицированным отрицательным ПЦР-тестом и настоящей госпитализацией, составляло от нескольких дней до 10 мес. (в среднем 1,2 мес.). Анализировали основную причину смерти, осложнения, наличие коморбидных состояний. По нозологическому принципу все пациенты были разделены на 5 групп.

Группа 1: пациенты, причиной смерти которых стала острая сосудистая катастрофа (инфаркт миокарда, острая коронарная недостаточность, инфаркт головного мозга, гангрена кишечника).

Группа 2: пациенты с наличием хронической сердечной патологии, причиной смерти которых стала декомпенсация застойной сердечной недостаточности. Данная группа была разбита на 2 подгруппы: 2а – за счет тромбоэмболии ветвей легочной артерии; 2б – без тромбоэмболии легочной артерии (ТЭЛА).

Группа 3: пациенты, причиной смерти которых стала пневмония.

Группа 4: пациенты с запущенной онкологической патологией.

Группа 5: пациенты с заболеваниями желудочно-кишечного тракта.

Для статистической обработки данных использовали описательные статистики. Статистическая обработка данных выполнена в пакете STATISTICA 10.0. Исследуемые категориальные показатели описывали абсолютными (n) и относительными (%) частотами встречаемости. Количественные показатели представляли средними значениями (M) и минимаксными диапазонами ($min-max$). Статистически значимые различия в частоте встречаемости событий и факторов между группами выявляли с помощью хи-квадрат критерия Пирсона с пороговым уровнем значимости $p = 0,05$.

Результаты и обсуждение

Несмотря на то, что пандемия продолжается уже более 2 лет, медицинское сообщество до сих пор не пришло к консенсусу относительно термина, определяющего состояние после COVID-19 [5]. Поэтому сложно проанализировать распространенность его последствий в популяции, что также ограничивает результаты нашего исследования, ведь документально подтвержденные реконвалесценты, включенные в анализ, являются лишь вершиной айсберга. Было продемонстрировано, что повышенный риск смерти от COVID-19 не ограничивается его начальным эпизодом. По данным литературы, риск 12-месячной смертности среди взрослых в возрасте до

65 лет, госпитализированных с COVID-19, увеличился на 233% [5]. В нашем исследовании летальный исход наступал в абсолютном большинстве случаев в течение 1–2 мес. ($\chi^2 = 15,53$; $p = 0,001$; $df = 1$), далее частота прогредиентно снижалась с течением времени, хотя по другим данным, 12% реконвалесцентов COVID-19 погибали в среднем в течение 140 дней [4]; некоторые приводят цифры в 9% летальных исходов из всех вновь поступивших в стационар реконвалесцентов в течение 60 дней [6]. Противоречивы данные о риске их смерти в зависимости от возраста: считается, что он гораздо выше для пациентов старше 70 лет [4], мы не заметили такой явной тенденции, всего 58% пациентов были старше 70 лет. В то же время в своем исследовании R.D. Mitrani и соавт. пришли к выводу, что пациенты с тяжелой формой COVID-19 в возрасте до 65 лет имеют более высокий риск летального исхода, чем пациенты в возрасте 65 лет и старше [7].

В группу 1 вошли 14 пациентов ($M : Ж = 7 : 7$), среди них у 6 причиной смерти был острый, у 2 – повторный инфаркт миокарда, у 1 – острая коронарная недостаточность. Следует отметить, что у 2 из них через 1 мес. после НКВИ определялась пневмония, вероятно, усугубившая гипоксию миокарда. У 2 пациентов возникла гангрена кишечника на фоне тромбоза брюшного отдела аорты, причем у обоих наблюдались тромботические осложнения в других органах: у одного выявлена ТЭЛА мелких и крупных ветвей, а у другого – инфаркты почек. Два пациента скончались от внутримозгового кровоизлияния, 1 – от инфаркта головного мозга. Средний возраст пациентов составил 68,7 лет (от 50 до 87 лет). Время смерти после перенесенной НКВИ составило в среднем 2,6 мес. (от 1 до 6 мес.), но наиболее часто смерть наступала в течение 1 мес., 85% смертей приходились на первые 4 мес.

Группа 2а состояла из 17 пациентов ($M : Ж = 8 : 9$), средний возраст – 76,1 лет (от 60 до 92 лет), в качестве основного заболевания у которых фигурировал постинфарктный либо атеросклеротический кардиосклероз, часто сопровождающийся наличием порока аортального клапана атеросклеротической этиологии. У 1 пациента была выявлена хроническая аневризма сердца. Следует отметить, что у 1 пациентки 79 лет, госпитализированной через 1 мес. после выздоровления, был обнаружен псевдомембранозный колит, диагностированный в качестве сочетанного заболевания с атеросклеротической болезнью сердца за счет интоксикации, вызвавшей декомпенсацию застойной сердечной недостаточности. Тромботические либо тромбоэмболические осложнения не были зафиксированы в этой группе. Смерть наступила в среднем через 2,8 мес. после перенесенной НКВИ, однако размах сроков ее наступления был куда более обширным – от 0 до 10 мес., также наиболее часто летальный исход наступал через 1 мес., а в течение 4 мес. погибали около 80% пациентов.

Группа 2б включила 11 пациентов, из них 10 женщин (средний возраст – 76,0 лет, от 51 до 89 лет), у которых в качестве основного заболевания был вынесен постинфарктный либо атеросклеротический кардиосклероз, но при этом была обнаружена ТЭЛА (чаще мелких ветвей) либо ее последствия в виде инфаркта легких, что стало причиной декомпенсации застойной сердечной недостаточности. Причем у 9 пациентов описывали либо «организованные тромбоэмболы», либо наличие инфаркта легкого без указания на ТЭЛА. У 1 пациента из данной группы сохранялась неразрешенная пневмония после

НКВИ при отрицательном ПЦР-тесте. Тромбоэмболических осложнений в других органах описано не было. Летальный исход наступал в среднем через 2,4 мес. после эпизода НКВИ (от 0 до 7 мес.), также наиболее часто через 1 мес. (72% пациентов).

Пятерых пациентов из группы 3 (М : Ж = 3 : 2) объединяло наличие пневмонии, вынесенной в качестве основного заболевания, вероятно, регрессирующей со времен эпизода коронавирусной инфекции. У 31-летнего пациента посмертной находкой помимо пневмонии стала дилатационная кардиомиопатия с тромбозом полости левого желудочка и инфарктом почки. Аналогичное повреждение сердечной мышцы с дилатацией полостей наблюдалось у 45-летнего мужчины с пневмонией в фазе разрешения. У мужчины 54 лет помимо пневмонии выявлен синдром Гийена – Барре, энцефалит и гломерулонефрит, таким образом, данная группа по большому счету объединила пациентов с заболеваниями, являющимися непосредственными осложнениями COVID-19. Следует отметить, что также наблюдался наибольший возрастной размах (от 31 до 70 лет), в то же время в группе с меньшим средним возрастом (53,6 лет) смерть пациентов наступала наиболее быстро – 3 пациентов умерли практически сразу после выписки из стационара, где проходили лечение по поводу НКВИ, остальные – в течение первых 2 мес.

Группа 4 включила 11 пациентов (М : Ж = 5 : 6) с запущенными онкологическими заболеваниями самой различной локализации (средний возраст – 69,0 лет, от 37 до

90 лет). У 3 онкологических пациентов была обнаружена ТЭЛА, у 2 – с признаками организации и формированием инфаркта легкого, 1 из которых страдал абсцессом легкого, осложнившим течение острой НКВИ; у 1 пациента помимо ТЭЛА также были обнаружены инфаркты селезенки; у другого пациента – инфаркты почек, селезенки и головного мозга. Смерть наступала в среднем через 2,6 мес. после эпизода НКВИ (от 0 до 6 мес.), наиболее часто – через 1 мес., у 80% летальный исход фиксировался в течение первых 4 мес.

Группа 5 представлена 9 пациентами (7 из них женщины; средний возраст 63,5 лет, от 52 до 88 лет) с локализацией основного патологического процесса в желудочно-кишечном тракте: 4 – с декомпенсированными циррозами печени (3 из них вирусной этиологии), 1 – с панкреонекрозом (пациент с ВИЧ-инфекцией); 1 пациентка умерла от кровотечения из острых эрозий желудка на фоне декомпенсации хронической почечной недостаточности, вызванной мочекаменной болезнью, 1 – с перфорацией дивертикула сигмовидной кишки. В эту же группу были включены 2 пациентки, умершие от псевдомембранозного колита как следствия антибиотикотерапии во время госпитализации с коронавирусной инфекцией. Смерть наступала в среднем через 1,9 мес. после эпизода НКВИ (от 0 до 7 мес.), наиболее часто через 1 мес., но следует отметить, что 77,8% пациентов умерли в течение первого месяца после выздоровления от COVID-19. Сводные данные по изучаемым группам приведены на рисунках 1, 2.

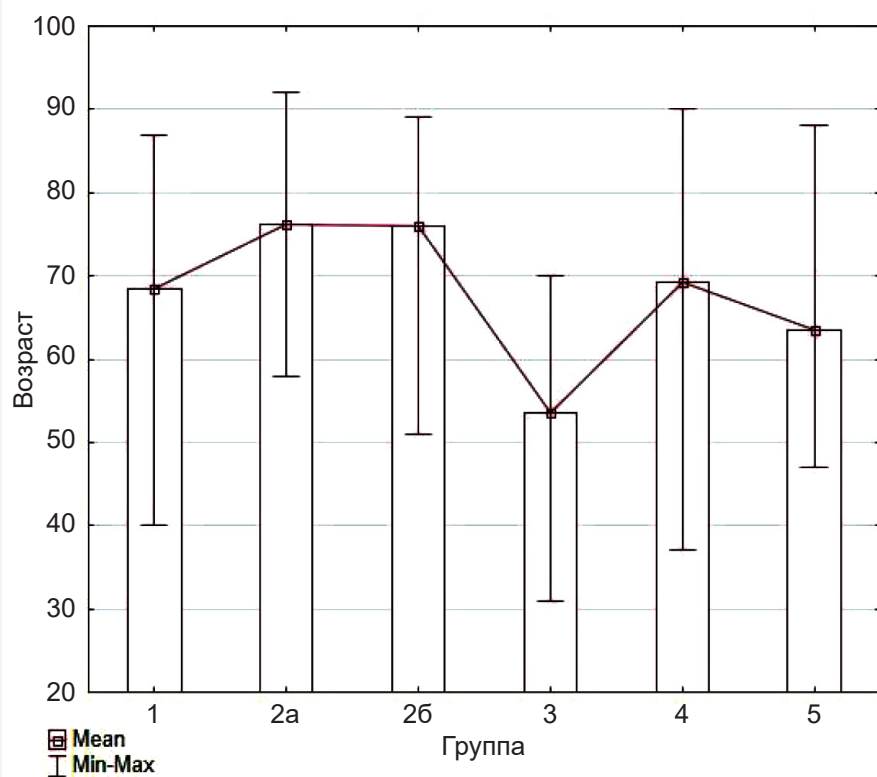


Рис. 1. Сравнение возрастов пациентов в исследуемых группах реконвалесцентов новой коронавирусной инфекции
Fig. 1. Comparison of patient ages in the groups of individuals who recovered from COVID-19

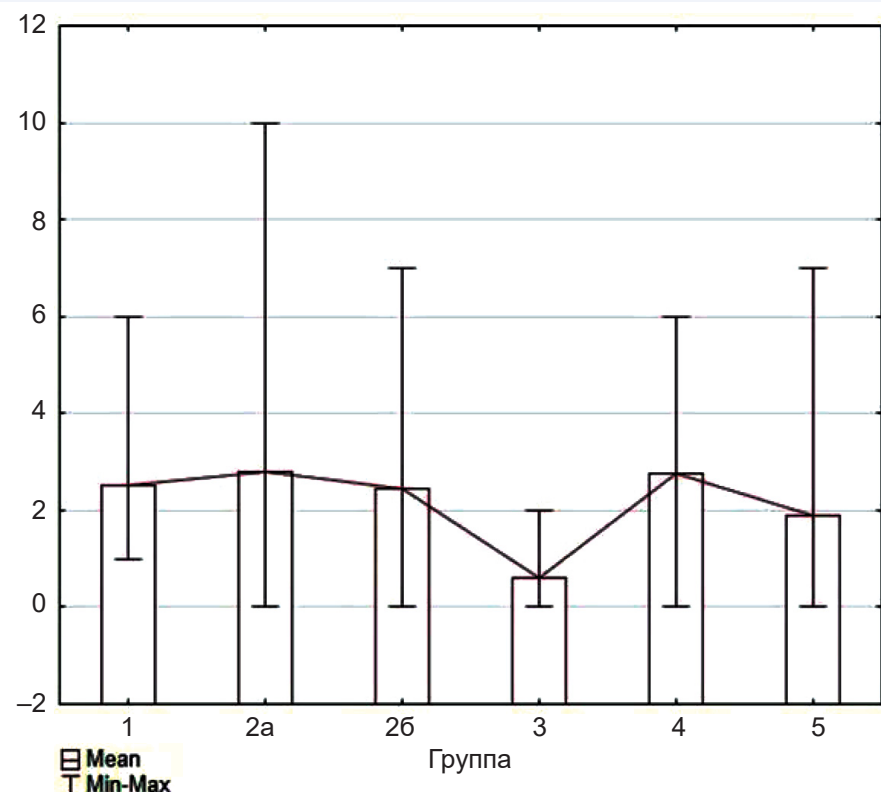


Рис. 2. Время между выздоровлением после новой коронавирусной инфекции и летальным исходом у пациентов исследуемых групп
Fig. 2 The time between recovery from COVID-19 and patient deaths in the study groups

Частота встречаемости коморбидной патологии представлена в таблице, за исключением нескольких пациентов абсолютное большинство также имели выраженный атеросклероз аорты и магистральных артерий.

Пандемия COVID-19 спровоцировала реорганизацию медицинской помощи по всему миру. Эпидемиологическая ситуация и вытекающие из нее потребности в области здравоохранения повлияли на возможность организации медицинской помощи онкологическим больным [8]: большинство больниц предприняли усилия по

ограничению амбулаторных посещений, сокращению госпитализаций и отмене неотложных операций для предотвращения перекрестного заражения. Врачи проявляли большую осторожность по отношению к онкологическим больным и часто отменяли назначения или откладывали лечение неоперабельных пациентов [9], что привело к росту числа запущенных онкологических заболеваний, которые составили 21% в нашей выборке, что также необходимо оценивать как негативное влияние пандемии.

Таблица. Частота встречаемости n (%) коморбидной патологии в группах реконвалесцентов новой коронавирусной инфекции
Table. Comparison of the frequency of comorbid pathology in the groups of patients who recovered from COVID-19

Патология Pathology	Группа Group					
	Группа 1 Group 1	Группа 2a Group 2a	Группа 2b Group 2b	Группа 3 Group 3	Группа 4 Group 4	Группа 5 Group 5
Артериальная гипертензия Hypertension	11 (84,6%)	17 (100%)	11 (100%)	3 (60,0%)	10 (90%)	5 (55,6%)
Сахарный диабет Diabetes mellitus	3 (21,4%)	6 (35,0%)	4 (36,3%)	0 (0%)	2 (18,1%)	2 (22,2%)
Хроническая почечная недостаточность Chronic kidney disease	4 (28,6%)	3 (17,6%)	2 (18,1%)	2 (40,0%)	0 (0%)	3 (33,3%)
Хроническая обструктивная болезнь легких Chronic obstructive pulmonary disease	10 (77%)	14 (82,3%)	7 (63,6%)	1 (20,0%)	7 (63,6%)	39 (33%)
Тромботические осложнения Thrombotic complications	3 (23,1%)	0 (0%)	11 (100%)	1 (20,0%)	3 (27,2%)	0 (0%)
Пневмония Pneumonia	2 (14,2%)	0 (0%)	1 (9%)	5 (100%)	1 (5%)	0 (0%)
Онкологические заболевания Oncological diseases	1 (7,1%)	0 (0%)	1 (9%)	0 (0%)	11 (100%)	0 (0%)

Биологическое повреждение и физиологический стресс от COVID-19 являются значительными. По данным A.G. Mainous и соавт., почти 80% смертей, связанных с COVID-19, происходят по причинам, отличным от респираторных или сердечно-сосудистых (однако следует принимать во внимание, что данное исследование не учитывало тромбоземболические осложнения) [5]. Доказано, что благодаря тропности вируса около 2030% пациентов, госпитализированных с COVID-19, имеют признаки поражения миокарда [10], в нашем исследовании этот показатель куда выше: от остро возникших и декомпенсировавшихся хронических заболеваний сердца умерли 63% пациентов, что может быть связано со спецификой стационара.

Несмотря на то, что COVID-19 является респираторным заболеванием, обращает на себя внимание связанное с ним повышение риска венозных и артериальных тромботических и тромбоземболических осложнений [11]. В нашем исследовании они наблюдались в совокупности у 45% пациентов. Частота встречаемости ТЭЛА и других тромботических осложнений была значимо выше у женщин ($\chi^2 = 30,73$; $p < 0,001$; $df = 1$). Наиболее частыми изменениями гемостаза при COVID-19 являются тромбоцитопения и повышение уровня D-димера, которые связаны с более вероятным риском смерти. Было описано, что пожилые пациенты и пациенты с сопутствующими заболеваниями имеют более высокий риск госпитальной смертности, и в этих двух группах пациентов также наблюдаются более высокие уровни D-димера [6]. Сравнивая время между выздоровлением после НКВИ и наступлением летального исхода, замечено, что тромботические осложнения чаще наступали либо сразу, либо в течение 1–2 мес.; иногда пациент уже имел сформированный инфаркт легкого, но в этих случаях интервал был

более продолжительный (4–6 мес.), что говорит о начале тромбообразования еще в период острого заболевания. Современные данные свидетельствуют о том, что коагулопатия, ассоциированная с COVID-19, представляет собой комбинацию ДВС-синдрома низкой степени тяжести и легочной тромботической микроангиопатии, которая может оказать значительное влияние на органную дисфункцию у большинства пациентов с тяжелым заболеванием [13], поэтому описанные в протоколах «организованные тромбоземболы» в ветвях легочной артерии вполне могут оказаться первичными тромбозами. Принимая во внимание клинические последствия повышенного значения D-димера, можно рассмотреть вопрос о госпитализации пациента при отсутствии других серьезных симптомов, поскольку это указывает на больший риск осложнений [12]. Помимо 12 пациентов в группе 4 по 1 пациенту с онкологическими заболеваниями было выявлено в группах 1 и 2b, что подчеркивает усугубление риска сердечно-сосудистых осложнений после перенесенной коронавирусной инфекции.

Заключение

Реконвалесценты COVID-19 оказывают серьезную нагрузку на систему здравоохранения. На раннем этапе требуется анализ базовой информации об эпидемиологии постковидного синдрома с учетом возрастных особенностей и коморбидного фона. Учитывая высокую частоту летальных исходов, чаще всего связанных с тромботическими событиями либо нарушениями со стороны сердечно-сосудистой системы, необходимо спланировать клинико-лабораторные тесты, соответствующие реестры и клинические испытания, чтобы должным образом оценить эти риски и подготовиться к долгосрочным последствиям перенесенного COVID-19.

Литература

1. Mainous A.G., Rooks B.J., Orlando F.A. Risk of new hospitalization post COVID-19 infection for non-COVID-19 conditions. *J. Am. Board Fam. Med.* 2021;34:907–913. DOI: 10.3122/jabfm.2021.05.210170.
2. Хасанова Д.Р., Житкова Ю.В., Васкаева Г.Р. Постковидный синдром: обзор знаний о патогенезе, нейропсихиатрических проявлениях и перспективах лечения. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика.* 2021;13(3):93–98. DOI: 10.14412/2074-2711-2021-3-93-98.
3. Desai A.D., Lavelle M., Boursiquot B.C., Wan E.Y. Long-term complications of COVID-19. *Am. J. Physiol. Cell Physiol.* 2022;322(1):C1–C11. DOI: 10.1152/ajpcell.00375.2021.
4. Ayoubkhani D., Khunti K., Nafilyan V., Maddox T., Humberstone B., Diamond I. et al. Post-covid syndrome in individuals admitted to hospital with covid-19: Retrospective cohort study. *BMJ.* 2021;372:n693. DOI: 10.1136/bmj.n693.
5. Методические рекомендации «Медицинская реабилитация при Long-COVID-инфекции». *Терапия.* 2022;1(Приложение):1–147. DOI: 10.18565/therapy.2022.1suppl.1-147.

6. Donnelly J.P., Wang X.Q., Iwashyna T.J., Prescott H.C. Readmission and death after initial hospital discharge among patients with COVID-19 in a large multihospital system. *JAMA*. 2021;325(3):304–306. DOI: 10.1001/jama.2020.21465. PMID:33315057.
7. Mainous A.G., Rooks B.J., Wu V., Orlando F.A. COVID-19 post-acute sequelae among adults: 12 month mortality risk. *Front. Med. (Lausanne)*. 2021;8:778434. DOI: 10.3389/fmed.2021.778434.
8. Konieczny M., Cipora E., Sawicka J., Fal A. Patient Satisfaction with oncological care during the SARS-CoV-2 virus pandemic. *Int. J. Environ. Res. Public Health*. 2021;18(8):4122. DOI: 10.3390/ijerph18084122.
9. Zhao H., Du S., Cai J., Mao Y. Recommendations for medical care of oncological patients during the COVID-19 epidemic: Experiences from China. *Updates Surg*. 2020;72(2):235–236. DOI: 10.1007/s13304-020-00791-w.
10. Mitrani R.D., Dabas N., Goldberger J.J. COVID-19 cardiac injury: Implications for long-term surveillance and outcomes in survivors. *Heart Rhythm*. 2020;17(11):1984–1990. DOI: 10.1016/j.hrthm.2020.06.026.
11. Hadid T., Kafri Z., Al-Katib A. Coagulation and anticoagulation in COVID-19. *Blood Rev*. 2021;47:100761. DOI: 10.1016/j.blre.2020.100761.
12. Gómez-Mesa J.E., Galindo-Coral S., Montes M.C., Muñoz Martin A.J. Thrombosis and coagulopathy in COVID-19. *Curr. Probl. Cardiol*. 2021;46(3):100742. DOI: 10.1016/j.cpcardiol.2020.100742.
13. Levi M., Thachil J., Iba T., Levy J.H. Coagulation abnormalities and thrombosis in patients with COVID-19. *Lancet Haematol*. 2020;7(6):e438–e440. DOI: 10.1016/S2352-3026(20)30145-9.

References

1. Mainous A.G., Rooks B.J., Orlando F.A. Risk of new hospitalization post COVID-19 infection for non-COVID-19 conditions. *J. Am. Board Fam. Med*. 2021;34:907–913. DOI: 10.3122/jabfm.2021.05.210170.
2. Khasanova D.R., Zhitkova Yu.V., Vaskaeva G.R. Post-covid syndrome: A review of pathophysiology, neuropsychiatric manifestations and treatment perspectives. *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2021;13(3):93–98. (In Russ.). DOI: 10.14412/2074-2711-2021-3-93-98.
3. Desai A.D., Lavelle M., Boursiquot B.C., Wan E.Y. Long-term complications of COVID-19. *Am. J. Physiol. Cell Physiol*. 2022;322(1):C1–C11. DOI: 10.1152/ajpcell.00375.2021.
4. Ayoubkhani D., Khunti K., Nafilyan V., Maddox T., Humberstone B., Diamond I. et al. Post-covid syndrome in individuals admitted to hospital with covid-19: Retrospective cohort study. *BMJ*. 2021;372:n693. DOI: 10.1136/bmj.n693.
5. Methodological recommendations “Medical rehabilitation for Long-COVID infection”. *Therapy*. 2022;1(Suppl.):1–147. (In Russ.). DOI: 10.18565/therapy.2022.1suppl.1-147.
6. Donnelly J.P., Wang X.Q., Iwashyna T.J., Prescott H.C. Readmission and death after initial hospital discharge among patients with COVID-19 in a large multihospital system. *JAMA*. 2021;325(3):304–306. DOI: 10.1001/jama.2020.21465. PMID:33315057.
7. Mainous A.G., Rooks B.J., Wu V., Orlando F.A. COVID-19 post-acute sequelae among adults: 12 month mortality risk. *Front. Med. (Lausanne)*. 2021;8:778434. DOI: 10.3389/fmed.2021.778434.
8. Konieczny M., Cipora E., Sawicka J., Fal A. Patient Satisfaction with oncological care during the SARS-CoV-2 virus pandemic. *Int. J. Environ. Res. Public Health*. 2021;18(8):4122. DOI: 10.3390/ijerph18084122.
9. Zhao H., Du S., Cai J., Mao Y. Recommendations for medical care of oncological patients during the COVID-19 epidemic: Experiences from China. *Updates Surg*. 2020;72(2):235–236. DOI: 10.1007/s13304-020-00791-w.
10. Mitrani R.D., Dabas N., Goldberger J.J. COVID-19 cardiac injury: Implications for long-term surveillance and outcomes in survivors. *Heart Rhythm*. 2020;17(11):1984–1990. DOI: 10.1016/j.hrthm.2020.06.026.
11. Hadid T., Kafri Z., Al-Katib A. Coagulation and anticoagulation in COVID-19. *Blood Rev*. 2021;47:100761. DOI: 10.1016/j.blre.2020.100761.
12. Gómez-Mesa J.E., Galindo-Coral S., Montes M.C., Muñoz Martin A.J. Thrombosis and coagulopathy in COVID-19. *Curr. Probl. Cardiol*. 2021;46(3):100742. DOI: 10.1016/j.cpcardiol.2020.100742.
13. Levi M., Thachil J., Iba T., Levy J.H. Coagulation abnormalities and thrombosis in patients with COVID-19. *Lancet Haematol*. 2020;7(6):e438–e440. DOI: 10.1016/S2352-3026(20)30145-9.

Информация о вкладе авторов

Корнева Ю.С., Мичурина А.П. – идея и концепция, сбор и анализ материала.

Корнева Ю.С. – написание статьи.

Мичурина А.П. – окончательное утверждение рукописи для публикации.

Information on author contributions

Korneva Yu.S. and Michurina A.P. – idea and concept of study, data collection, and data analysis.

Korneva Yu.S. – writing the manuscript.

Michurina A.P. – final approval of the manuscript for publication.

Сведения об авторах

Корнева Юлия Сергеевна, канд. мед. наук, доцент кафедры патологической анатомии, Смоленский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации; доцент кафедры патологической анатомии, Северо-Западный государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации; врач-патологоанатом патологоанатомического отделения, Городская больница № 26. ORCID 0000-0002-8080-904X.

E-mail: ksu1546@yandex.ru.

Мичурина Анна Павловна, заведующий патологоанатомическим отделением, Городская больница № 26.

E-mail: selektioner@inbox.ru.

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

Information about the authors

Yulia S. Korneva, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, Department of Pathological Anatomy, Smolensk State Medical University; Associate Professor, Department of Pathological Anatomy, North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov; Pathologist, Pathology Department, St. Petersburg State Healthcare Institution City Hospital No. 26. ORCID 0000-0002-8080-904X.

E-mail: ksu1546@yandex.ru.

Anna P. Michurina, Head of the Pathology Department, St. Petersburg State Healthcare Institution City Hospital No. 26.

E-mail: selektioner@inbox.ru.

 **Yulia S. Korneva**, E-mail: ksu1546@yandex.ru.

Received July 28, 2022

Поступила 28.07.2022

<https://doi.org/10.29001/2073-8552-2022-37-4-52-62>

УДК: 616.98:578.834.1-036.21]-06:616.24-002-073.43-8-036.8

Клинико-эхокардиографический профиль пациентов, перенесших пневмонию COVID-19, через год после выписки в зависимости от глобальной продольной деформации левого желудочка

Е.И. Ярославская¹, Д.В. Криночкин¹, Н.Е. Широков¹, Е.А. Горбатенко¹,
Е.П. Гуляева¹, В.Д. Гаранина¹, И.Р. Криночкина^{2, 3}, И.О. Коровина³,
Н.А. Осокина¹, А.В. Мигачева¹

¹ Тюменский кардиологический научный центр, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук,

625026, Российская Федерация, Тюмень, ул. Мельникайте, 111

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

³ Областная клиническая больница № 1,

625023, Российская Федерация, Тюмень, ул. Котовского, 55

Аннотация

Обоснование. Актуальным является исследование влияния осложненного течения новой коронавирусной инфекции на сердечно-сосудистую систему пациента в отдаленные сроки после выписки из стационара.

Цель и масштаб исследования: сравнить клинические и эхокардиографические показатели лиц, перенесших доказанную пневмонию COVID-19, через год после выписки в зависимости от величины глобальной продольной деформации левого желудочка (ЛЖ) (LV GLS).

Материал и методы. 116 пациентов, перенесших пневмонию COVID-19, обследованы через год \pm 3 нед. после выписки, средний возраст – $49,0 \pm 14,4$ года (от 19 до 84 лет); 50,4% из них мужчины. Параметры глобальной и сегментарной продольной миокардиальной деформации ЛЖ изучены у 80 обследованных с оптимальным качеством визуализации при эхокардиографии (ЭхоКГ). Пациенты разделены на группы в зависимости от величины LV GLS: группа 1 – с нормальным LV GLS ($< -20\%$) – 35 человек, группа 2 – с угнетенным LV GLS ($\geq -20\%$) – 45 человек. Группы не различались по возрасту ($p = 0,145$), тяжести поражения легких при госпитализации ($p = 0,691$), длительности госпитализации ($p = 0,626$) и частоте нахождения в отделениях реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) ($p = 0,420$).

Результаты. Нарушение LV GLS через год после выписки выявлено у 57,5% пациентов с оптимальным качеством визуализации, при этом фракция выброса (ФВ) ЛЖ у всех пациентов была нормальной. В группе 2 преобладали мужчины (71,1 против 28,6%; $p < 0,001$), в этой группе чаще диагностировали сочетание ишемической болезни сердца (ИБС) и артериальной гипертензии (АГ) (22 против 6%; $p = 0,040$). Не было значимых межгрупповых различий по ФВ ЛЖ. В группе 2 значимо хуже был не только LV GLS ($-17,6 \pm 1,9$ против $-21,8 \pm 1,2\%$; $p < 0,001$), но и параметры диастолической функции – меньше индекс объема опорожнения левого предсердия ($1,3 \pm 0,3$ против $1,4 \pm 0,3$ мл/м²; $p = 0,052$), ниже скорость латеральной части фиброзного кольца митрального клапана e' ($10,8 \pm 4,4$ против $12,8 \pm 4,0$ см/с; $p = 0,045$).

Выводы. Угнетение LV GLS через год после пневмонии COVID-19 выявлено у 57,5% пациентов с нормальной ФВ ЛЖ. В группе с нарушенным LV GLS преобладали мужчины, чаще выявлялась ИБС в сочетании с АГ, а показатели диастолической функции ЛЖ были хуже в сравнении с группой с нормальным LV GLS.

Ключевые слова:	COVID-19, пневмония, сердечно-сосудистые заболевания, эхокардиография, деформация миокарда, стрейн.
Конфликт интересов:	авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
Прозрачность финансовой деятельности:	никто из авторов не имеет финансовой заинтересованности в представленных материалах или методах.

Ярославская Елена Ильинична, e-mail: yaroslavskaya@gmail.com.

Соответствие принципам этики:	информированное согласие получено от каждого пациента. Исследование одобрено локальным этическим комитетом Тюменского кардиологического научного центра Томского НИМЦ (протокол № 159 от 23.07.2020 г.).
Для цитирования:	Ярославская Е.И., Криночкин Д.В., Широков Н.Е., Горбатенко Е.А., Гультяева Е.П., Гаранина В.Д., Криночкина И.Р., Коровина И.О., Осокина Н.А., Мигачева А.В. Клинико-эхокардиографический профиль пациентов, перенесших пневмонию COVID-19, через год после выписки в зависимости от глобальной продольной деформации левого желудочка. <i>Сибирский журнал клинической и экспериментальной медицины</i> . 2022;37(4):52–62. https://doi.org/10.29001/2073-8552-2022-37-4-52-62 .

Clinical and echocardiographic profile of patients one year after COVID-19 pneumonia depending on the left ventricular global longitudinal strain

Elena I. Yaroslavskaya¹, Dmitry V. Krinochkin¹, Nikita E. Shirokov¹,
Elena A. Gorbatenko¹, Elena P. Gulyaeva¹, Valeria D. Garanina¹,
Inna R. Krinochkina^{2, 3}, Irina O. Korovina³, Nadezhda A. Osokina¹,
Anastasia V. Migacheva¹

¹ Tyumen Cardiology Research Center, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences, 111, Melnikaite str., Tyumen, 625026, Russian Federation

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

³ Regional Clinical Hospital No. 1, 55, Kotovsky str., Tyumen, 625023, Russian Federation

Abstract

Background. Studying the impact of complicated course of new coronavirus infection on the cardiovascular system in the long term after patient discharge from hospital is of high significance.

Purpose. To compare the clinical and echocardiographic parameters of persons with history of verified COVID-19 pneumonia one year after discharge from hospital depending on the value of left ventricular (LV) global longitudinal strain (GLS).

Material and Methods. A total of 116 patients (50.4% men) aged 49.0 ± 14.4 years (from 19 to 84 years) with history of verified COVID-19 pneumonia were examined one year \pm three weeks after discharge. The parameters of left ventricular global and segmental longitudinal strain were studied in 80 patients with optimal quality of echocardiographic visualization. Patients were divided into groups depending on the LV GLS value: group 1 included 35 patients with normal LV GLS ($< -20\%$); group 2 comprised 45 patients with impaired LV GLS ($\geq -20\%$). The groups did not differ in age ($p = 0.145$), severity of lung injury during hospitalization ($p = 0.691$), duration of hospitalization ($p = 0.626$), and frequency of stay in the intensive care unit ($p = 0.420$).

Results. Abnormal values of LV GLS one year after discharge were found in 57.5% of patients with optimal visualization quality while the LV ejection fraction (EF) was normal in all patients. The majority of patients in group 2 were men (71.1% vs 28.6%, $p < 0.001$). A combination of coronary artery disease (CAD) and hypertension (AH) was more often diagnosed in this group (22% vs 6%, $p = 0.040$). The values of LV EF did not differ between the groups. The values of LV GLS were significantly worse in patients of group 2 ($-17.6 \pm 1.9\%$ vs $-21.8 \pm 1.2\%$, $p < 0.001$). Moreover, the parameters of diastolic function including the left atrial emptying volume index (1.3 ± 0.3 mL/m² vs 1.4 ± 0.3 mL/m², $p = 0.052$) and velocity of the lateral part of the mitral valve fibrous ring e' (10.8 ± 4.4 cm/s vs 12.8 ± 4.0 cm/s, $p = 0.045$) were also lower in this group.

Conclusions. The LV GLS was impaired in 57.5% patients with normal LV EF one year after COVID-19 pneumonia. In the group with impaired LV GLS, men predominated; coronary artery disease was more often detected in combination with AH; and parameters of LV diastolic function were worse compared with the corresponding parameters in the group of patients with normal LV GLS.

Keywords:	COVID-19, pneumonia, cardiovascular disease, echocardiography, myocardial strain.
Conflict of interest:	the authors do not declare a conflict of interest.
Financial disclosure:	no author has a financial or property interest in any material or method mentioned.

Adherence to ethical standards:	informed consent was obtained from all patients. The study was approved by the Local Ethics Committee of Tyumen Cardiology Research Center of Tomsk NRMC (protocol No. 159 from 23.07.2020).
For citation:	Yaroslavskaya E.I., Krinochkin D.V., Shirokov N.E., Gorbatenko E.A., Gulyaeva E.P., Garanina V.D., Krinochkina I.R., Korovina I.O., Osokina N.A., Migacheva A.V. Clinical and echocardiographic profile of patients one year after COVID-19 pneumonia depending on the left ventricular global longitudinal strain. <i>The Siberian Journal of Clinical and Experimental Medicine</i> . 2022;37(4):52–62. https://doi.org/10.29001/2073-8552-2022-37-4-52-62 .

Введение

COVID-19 имеет широкий спектр сердечных проявлений в ходе острой фазы заболевания. В частности, повышенный уровень тропонина колеблется от 8 до 28%, однако признаки явной систолической дисфункции миокарда при этом выявляются редко, гораздо чаще определяется субклиническая дисфункция миокарда в виде снижения глобальной продольной деформации левого желудочка (ЛЖ) (LV GLS, left ventricular longitudinal strain) – в период госпитализации ее демонстрируют до 80% пациентов [1]. Было доказано, что LV GLS является сильным независимым предиктором смертности в госпитальном периоде [2] и, следовательно, может иметь решающее значение для выделения группы риска при последующем наблюдении. Мы представляем первые данные, касающиеся отдаленных последствий действия новой коронавирусной инфекции на сердечно-сосудистую систему через год после выписки из стационара. Ранее мы установили, что у лиц, перенесших пневмонию COVID-19, через год после выписки из стационара LV GLS и параметры деформации апикальных и частично средних сегментов миокарда ЛЖ демонстрируют отрицательную динамику в сравнении с данными, полученными через 3 мес. после выписки [3]. Необходимо изучить частоту и клиническое значение поражения миокарда в отдаленные сроки после заболевания. Для этого мы сравнили результаты обследования пациентов, разделив их на группы в зависимости от величины показателя LV GLS через год после выписки.

Цель: сравнить клинические и эхокардиографические показатели лиц, перенесших доказанную пневмонию COVID-19, в зависимости от величины глобальной продольной деформации ЛЖ (LV GLS) через год после выписки.

Материал и методы

Исследование представляет собой промежуточный этап «Перспективного наблюдения пациентов, перенесших COVID-19-ассоциированную пневмонию», соответствует этическим стандартам Хельсинкской декларации с поправками 2000 г. и «Правилам клинической практики в Российской Федерации», 2003 г. Протокол исследования одобрен локальным этическим комитетом – № 159 от 23.07.2020 г., зарегистрирован в международном реестре клинических исследований (ClinicalTrials.gov Identifier: NCT04501822). Набор пациентов осуществлялся с апреля 2020 г. по июль 2021 г. Все обследованные дали письменное информированное согласие на участие. Критерии включения: документированный диагноз COVID-19-ассоциированной пневмонии, желание пациента участвовать в наблюдении. Критерии невключения: хронические заболевания в стадии обострения, в анамнезе онкологические заболевания длительностью менее

5 лет, туберкулез и другие заболевания, сопровождающиеся пневмофиброзом, ВИЧ, гемодинамически значимые пороки сердца, хронические гепатиты. Критерии исключения: неудовлетворительная визуализация при эхокардиографии (ЭхоКГ), дилатационная, рестриктивная и гипертрофическая кардиомиопатия, беременность, выявленные за период наблюдения, онкологические заболевания, отказ от участия. Исключены 13 пациентов: 3 по беременности, 2 в связи с отъездом на вахту в другой регион, 2 в связи с выявленными после 1-го визита онкологическими заболеваниями, 6 отказались от участия в связи с нежеланием проходить компьютерную томографию (КТ) легких в динамике. В исследование включены 116 пациентов, перенесших доказанную пневмонию COVID-19, через 3 мес. ± 2 нед. после выписки из стационара, в возрасте от 19 до 84 лет (средний возраст – $49,0 \pm 14,4$ года), из которых 50,4% мужчины. Характеристика общей группы обследованных до разделения на подгруппы, методология и ограничения исследования описаны нами ранее [3].

Данные о госпитализации получены из выписок из истории заболевания. Тяжесть поражения легких оценивали в соответствии с действующими рекомендациями [4], анализировали максимальный объем поражения легких. По данным КТ, при госпитализации у 31,3% пациентов отмечались поражения легкой степени, у 33,3% – среднетяжелые, у 29,3% – тяжелые, у 6,1% – критические. Лечение в отделениях реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) прошли 14,2% пациентов. Через год после выписки всем обследуемым проводилась КТ легких, ЭхоКГ с использованием ультразвуковой диагностической системы экспертного класса Vivid S70. Данные ЭхоКГ проанализированы на рабочей станции IntelliSpace Cardiovascular с программой TomTec (Philips, США). Линейные размеры полостей и толщины стенок сердца, объемы камер, систолическую функцию желудочков оценивали в соответствии с рекомендациями с учетом гендерных различий и индексации к площади поверхности тела [5]. Для расчета пикового систолического давления в легочной артерии (рСДЛА) суммировали пиковый градиент давления трикуспидальной регургитации и давление в правом предсердии, оцененное по методу C. Otto и соавт. [6, 7]. Параметры глобальной и сегментарной продольной миокардиальной деформации ЛЖ изучены у 80 обследованных с оптимальным качеством визуализации. Показатели продольной деформации ЛЖ оценивали в записи в режиме AFI (Automatic Functional Imaging) [5, 8]. Нижней границей нормы считали значение глобальной продольной деформации (LV GLS) более -20% [5]. В группу 1 с нормальным LV GLS ($< -20\%$) вошли 35 человек, в группу 2 с нарушенным LV GLS ($\geq -20\%$) – 45 человек. Результаты обследования внесены в электронную базу

данных (свидетельство о государственной регистрации № 2021622535 от 18.11.2021 г.).

Данные пациентов в период госпитализации с пневмонией COVID-19 приведены в таблице 1.

Таблица 1. Сравнение клинических данных госпитализации пациентов, перенесших COVID-19-ассоциированную пневмонию, в зависимости от величины глобальной продольной деформации левого желудочка

Table 1. Comparison of clinical data of hospitalization in patients with COVID-19-associated pneumonia depending on the value of left ventricle global longitudinal strain

Показатели Parameters		Группа с нормальным LV GLS ($< -20\%$), $n = 35$ Group with normal LV GLS ($< -20\%$), $n = 35$	Группа с нарушенным LV GLS ($\geq -20\%$), $n = 45$ Group with impaired LV GLS ($\geq -20\%$), $n = 45$	p
Длительность стационарного лечения Duration of hospitalization	дни days	14,2 ± 4,9	15,5 ± 6,7	0,626
Поражение легких легкой степени Mild pneumonia	n (%)	7 (21,9)	14 (32,6)	0,308
Поражение легких средней тяжести Moderate pneumonia	n (%)	13 (40,6)	17 (39,5)	0,923
Тяжелое поражение легких Severe pneumonia	n (%)	8 (25,0)	7 (16,3)	0,352
Критическое поражение легких Critical pneumonia	n (%)	4 (12,5)	5 (11,6)	0,906
Лечение в ОРИТ Intensive care unit admission	n (%)	5 (14,7)	4 (8,9)	0,420

Группы не различались по возрасту, тяжести поражения легких в период госпитализации, длительности госпитализации и частоте нахождения пациентов в ОРИТ.

Статистический анализ проводили с помощью пакета прикладных программ SPSS 21 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA) и STATISTICA 12.0. Нормальность распределения количественных показателей проверяли по критерию Колмогорова – Смирнова. Нормально распределенные количественные показатели представляли средним значением и стандартным отклонением ($M \pm SD$), в случае распределения, отличного от нормального, – медианой (Me) и интерквартильным диапазоном [Q_1 – Q_3]. Дихотомические категориальные показатели описывали абсолютными (n) и относительными (в %) частотами встречаемости. Выявление статистически значимых межгрупповых различий показателей проводили для нормально распределенных количественных показателей с помощью критерия Стьюдента для независимых групп, при отсутствии нормальности – с помощью критерия Манна – Уитни. Для выявления

статистически значимых различий между категориальными показателями использовали χ^2 -критерий Пирсона. Критическим уровнем значимости считали $p = 0,05$.

Результаты

В отличие от группы 1 большинство пациентов группы 2 было представлено мужчинами, площадь поверхности тела (ППТ) в этой группе была больше (табл. 2). По возрасту, индексу массы тела, частоте ожирения и сердечно-сосудистых заболеваний группы не различались. Также не было значимых различий по частоте, структуре и стажу артериальной гипертензии (АГ), хронической сердечной недостаточности (ХСН), частоте нарушений сердечного ритма и гликемического профиля. В группе 2 чаще диагностировали ишемическую болезнь сердца (ИБС), в том числе в сочетании с АГ. Разрешение симптомов пневмонии, по данным КТ, наблюдалось у большинства пациентов обеих групп, статистической значимости различия по этому признаку группы не показали.

Таблица 2. Сравнение клинических характеристик лиц, перенесших COVID-19-ассоциированную пневмонию, через год после выписки из стационара в зависимости от величины глобальной продольной деформации левого желудочка

Table 2. Comparison of clinical characteristics of patients with COVID-19-associated pneumonia, one year after discharge, depending on the value of global longitudinal LV strain

Показатели Parameters		Группа с нормальным LV GLS ($< -20\%$), $n = 35$ Group with normal LV GLS ($< -20\%$), $n = 35$	Группа с нарушенным LV GLS ($\geq -20\%$), $n = 45$ Group with impaired LV GLS ($\geq -20\%$), $n = 45$	p
Возраст Age	лет years	50,9 ± 12,9	46,1 ± 15,9	0,148
Мужской пол Male	n (%)	10 (28,6)	32 (71,1)	<0,001
Рост Height	см cm	166,3 ± 7,8	171,3 ± 17,7	0,003
Вес Weight	кг kg	75,8 ± 13,1	87,8 ± 18,6	0,002
Индекс массы тела Body mass index	кг/м ² kg/m ²	27,42 ± 4,65	28,79 ± 5,03	0,217
Площадь поверхности тела Body surface area	м ² m ²	1,8 ± 0,2	2,0 ± 0,2	<0,001

Окончание табл. 2
End of table 2

Показатели Parameters		Группа с нормальным LV GLS ($< -20\%$), $n = 35$ Group with normal LV GLS ($< -20\%$), $n = 35$	Группа с нарушенным LV GLS ($\geq -20\%$), $n = 45$ Group with impaired LV GLS ($\geq -20\%$), $n = 45$	p
Избыточная масса тела Overweight	n (%)	14 (40)	19 (42,2)	0,841
Ожирение Obesity	n (%)	8 (22,9)	18 (40)	0,104
Сердечно-сосудистые заболевания Cardiovascular diseases	n (%)	21 (60)	28 (62,2)	0,723
Нарушения сердечного ритма Heart rhythm disorders	n (%)	16 (46)	19 (43)	0,822
ХСН CHF	n (%)	12 (36)	15 (35)	0,894
Функциональный класс ХСН по NYHA Functional NYHA class of CHF	I n (%)	10 (83,3)	9 (60)	0,236
	II n (%)	2 (16,7)	5 (33,3)	0,408
	III n (%)	0 (0)	1 (6,7)	1,000
Стаж ХСН CHF duration	лет years	1 [1–4]	5 [1–21]	0,374
Артериальная гипертензия Hypertension	n (%)	20 (57)	27 (60)	0,797
Стаж артериальной гипертензии Hypertension duration	лет years	4 [1–10]	9 [5–12]	0,166
Степень артериальной гипертензии Degree of hypertension	1 n (%)	4 (11)	4 (9)	0,724
	2 n (%)	10 (29)	12 (27)	0,850
	3 n (%)	6 (17)	11 (24)	0,428
ИБС CAD	n (%)	2 (6)	10 (22)	0,040
ИБС в сочетании с АГ CAD in combination with AH	n (%)	2 (6)	10 (22)	0,040
Нарушения гликемического профиля/ Glycemic profile disorders	n (%)	4 (11)	5 (13)	1,000
Сахарный диабет 2-го типа Diabetes mellitus	n (%)	3 (75)	5 (83)	0,707
Нарушение теста толерантности к глюкозе Abnormal glucose tolerance test	n (%)	1 (25)	1 (17)	0,857
Нормализация данных компьютерной томографии Normalization of computed tomography data	n (%)	21 (70)	21 (51)	0,112

Примечание: ХСН – хроническая сердечная недостаточность, АГ – артериальная гипертензия, ИБС – ишемическая болезнь сердца.

Note: CHF – chronic heart failure, AH – arterial hypertension, CAD – coronary artery disease.

Средние эхокардиографические параметры левых отделов сердца представлены в таблице 3. В группе 2 отмечена тенденция к меньшей толщине задней стенки ЛЖ. После индексации к ППТ эта тенденция усилилась, а конечно-диастолический размер, длина и ударный объем ЛЖ в группе 2 оказались меньше, как и показатель сердечного индекса. Не было значимых межгрупповых различий по массе миокарда ЛЖ, типу геометрии и фракции выброса (ФВ) ЛЖ. Среди пациентов этого этапа исследования не было лиц со снижением ФВ ЛЖ, а также

с митральной регургитацией 2-й степени и выше. Группа 2 отличалась меньшим объемом опорожнения ЛП, более низкой скоростью ФК МК е' и меньшим интегралом линейной скорости потока в выносящем тракте ЛЖ.

При оценке правых отделов сердца (табл. 4) были выявлены значимые межгрупповые различия структурных и функциональных параметров правого желудочка (ПЖ): в группе 2 его площадь, поперечные размеры и индексы сферичности были больше, а фракция изменения площади ПЖ и скорость S' трикуспидального кольца – ниже.

Таблица 3. Сравнение эхокардиографических параметров левых отделов сердца лиц, перенесших COVID-19-ассоциированную пневмонию, через год после выписки из стационара в зависимости от величины глобальной продольной деформации левого желудочка

Table 3. Comparison of echocardiographic parameters of the left heart in patients with COVID-19-associated pneumonia one year after discharge, depending on the value of the global longitudinal LV strain

Показатели Parameters		Группа с нормальным LV GLS ($< -20\%$), $n = 35$ Group with normal LV GLS ($< -20\%$), $n = 35$	Группа с нарушенным LV GLS ($\geq -20\%$), $n = 45$ Group with impaired LV GLS ($\geq -20\%$), $n = 45$	p
ВТЛЖ LV outflow tract	мм mm	30,8 ± 2,7	32,4 ± 4,3	0,064
	мм/м ² mm/m ²	16,9 ± 1,6	16,3 ± 1,8	0,134

Продолжение табл. 3
End of table 3

Показатели Parameters		Группа с нормальным LV GLS (< -20%), n = 35 Group with normal LV GLS (< -20%), n = 35	Группа с нарушенным LV GLS (≥ -20%), n = 45 Group with impaired LV GLS (≥ -20%), n = 45	p	
Межжелудочковая перегородка Interventricular septum	мм mm	9,9 ± 1,2	10,3 ± 1,5	0,180	
	мм/м ² mm/m ²	5,4 ± 0,6	5,2 ± 0,7	0,221	
Задняя стенка ЛЖ LV posterior wall	мм mm	9,1 ± 1,0	9,5 ± 0,9	0,097	
	мм/м ² mm/m ²	5,0 ± 0,5	4,8 ± 0,5	0,057	
Конечно-диастолический размер ЛЖ LV end-diastolic diameter	мм mm	46,7 ± 2,9	47,4 ± 2,4	0,196	
	мм/м ² mm/m ²	25,5 ± 1,8	23,9 ± 2,1	0,001	
Конечно-диастолическая длина ЛЖ LV end-diastolic length	мм mm	82,3 ± 6,7	82,8 ± 7,3	0,755	
	мм/м ² mm/m ²	45,0 ± 3,4	41,7 ± 3,9	< 0,001	
Конечно-диастолический объем (КДО) ЛЖ LV end-diastolic volume	мл mL	86,8 ± 22,9	95,4 ± 23,6	0,106	
	мл/м ² mL/m ²	46,8 ± 9,7	47,7 ± 9,7	0,708	
Увеличение КДО ЛЖ/LV end-diastolic volume increase	n (%)	4 (11)	2 (4)	0,396	
Конечно-систолический объем (КСО) ЛЖ LV end-systolic volume	мл mL	25,1 ± 7,1	28,7 ± 8,2	0,038	
	мл/м ² mL/m ²	13,5 ± 3,0	14,3 ± 3,4	0,265	
Увеличение КСО ЛЖ LV end-systolic volume increase	n (%)	0 (0)	1 (2)	0,375	
УО ЛЖ LV stroke volume	мл mL	62,1 ± 15,4	59,9 ± 14,8	0,532	
УИ ЛЖ LV stroke volume index	мл/м ² mL/m ²	33,7 ± 7,3	30,2 ± 8,0	0,043	
Минутный объем сердца Cardiac minute output	л/мин L/min	4,0 ± 1,1	3,9 ± 1,1	0,619	
Сердечный индекс Cardiac index	л/мин/ м ² L/min/ m ²	2,2±0,6	2,0±0,5	0,059	
Масса миокарда ЛЖ по формуле «площадь-длина» LV mass by area-length formula	г g	141,4 ± 31,2	153,1 ± 31,7	0,104	
	г/м ² g/m ²	76,6 ± 12,9	76,5 ± 11,8	0,989	
Тип геометрии ЛЖ/ Type of LV geometry	Норма Normal geometry	n (%)	31(89)	40 (89)	1,000
	Концентрическое ремоделирование/ Concentric remodeling	n (%)	1 (3)	2 (4)	0,711
	Концентрическая гипертрофия/ Concentric hypertrophy	n (%)	0 (0)	0 (0)	–
	Эксцентрическая гипертрофия/ Eccentric hypertrophy	n (%)	3 (9)	3 (7)	0,748
Фракция выброса ЛЖ 2D Simpson (EF) LV ejection fraction	%	71,4 ± 3,6	70,0 ± 4,5	0,131	
Время кровотока в ВТЛЖ time of LVOT flow	мс ms	301,7 ± 29,7	284,6 ± 29,2	0,013	
Время замедления кровотока в ВТЛЖ Deceleration time of LVOT flow	мс ms	219,6 ± 25,0	201,2 ± 30,7	0,005	
Интеграл линейной скорости кровотока в ВТЛЖ LVOT velocity time integral	мс ms	21,3 ± 3,2	18,9 ± 4,6	0,013	
Время изоволюмического расслабления ЛЖ (IVRT) LV isovolumic relaxation time	мс ms	99,6 ± 22,8	102,0 ± 26,1	0,673	
Время изоволюмического сокращения ЛЖ (IVCT) LV isovolumic contraction time	мс ms	66,3 ± 21,2	70,5 ± 17,5	0,346	
Время замедления (DT) Deceleration time	мс ms	208,7 ± 56,5	197,4 ± 65,4	0,441	
Скорость раннего наполнения ЛЖ (E) Peak mitral inflow velocity during early diastole (E)	см/с cm/s	75,2 ± 16,8	70,5 ± 15,5	0,200	
Скорость позднего наполнения ЛЖ (A)/ Peak mitral inflow velocity at atrial contraction (A)	см/с cm/s	70,6 ± 16,5	65,8 ± 21,2	0,278	

Окончание табл. 3
End of table 3

Показатели Parameters		Группа с нормальным LV GLS (< -20%), n = 35 Group with normal LV GLS (< -20%), n = 35	Группа с нарушенным LV GLS (≥ -20%), n = 45 Group with impaired LV GLS (≥ -20%), n = 45	p	
Пиковая скорость латеральной части митрального кольца (e' late) Mitral annular velocity by tissue Doppler	см/с cm/s	12,8 ± 4,0	10,8 ± 4,4	0,045	
Пиковая скорость септальной части митрального кольца (e' sept) Mitral septal velocity by tissue Doppler	см/с cm/s	9,0 ± 2,8	8,5 ± 3,2	0,531	
Митральная регургитация до 2-й степени Mild to moderate mitral regurgitation	n (%)	20 (57)	25 (55)	0,750	
Скорость кровотока в правой верхней легочной вене Pulmonary vein velocity волна S diastolic wave	волна S systolic wave	см/с cm/s	65,2 ± 9,8	60,2 ± 9,1	0,021
	см/с cm/s	43,6 ± 6,5	40,2 ± 7,3	0,031	
Переднезадний размер ЛП LA anterior-posterior dimension	мм mm	35,0 ± 3,7	36,0 ± 4,4	0,313	
	мм/м ² mm/m ²	19,1 ± 1,6	18,1 ± 2,0	0,015	
Объем ЛП максимальный Maximum LA volume	мл mL	45,9 ± 11,3	47,5 ± 15,5	0,604	
	мл/м ² mL/m ²	24,9 ± 5,1	23,6 ± 6,4	0,347	
Объем ЛП минимальный Minimum LA volume	мл mL	18,4 ± 5,3	20,7 ± 12,0	0,302	
	мл/м ² mL/m ²	9,7 [7,7–12,1]	9,1 [6,9–11,2]	0,271	
Общий объем опорожнения ЛП LA emptying volume	мл mL	2,6 ± 0,5	2,5 ± 0,6	0,711	
	мл/м ² mL/m ²	1,4 ± 0,3	1,3 ± 0,3	0,052	
Фракция опорожнения ЛП LA emptying fraction	%	94,1 ± 1,7	94,2 ± 2,1	0,871	
Толщина эпикардиальной жировой ткани Epicardial fat thickness	мм mm	7,0 [5,0–7,0]	7,0 [5,0–7,0]	0,473	

Примечание: GLS_a – глобальная продольная деформация ЛЖ, ЛЖ – левый желудочек, ВТЛЖ – выносящий тракт ЛЖ, КДО – конечно-диастолический объем, КСО – конечно-систолический объем, УО – ударный объем, УИ – ударный индекс, ЛП – левое предсердие.

Note: LV – left ventricular, EF – ejection fraction, LVOT – left ventricular outflow tract, IVRT – isovolumic relaxation time, IVCT – isovolumic contraction time, DT – deceleration time, E – peak mitral inflow velocity during early diastole, A – peak mitral inflow velocity at atrial contraction, e' sept – mitral septal velocities by tissue Doppler, LA – left atrium.

Таблица 4. Сравнение эхокардиографических параметров правых отделов сердца лиц, перенесших COVID-19-ассоциированную пневмонию, через год после выписки из стационара в зависимости от величины глобальной продольной деформации левого желудочка

Table 4. Comparison of echocardiographic parameters of the right heart in patients with COVID-19-associated pneumonia one year after discharge depending on the value of left ventricular global longitudinal strain

Показатели Parameters		Группа с нормальным LV GLS (< -20%), n = 35 Group with normal LV GLS (< -20%), n = 35	Группа с нарушенным LV GLS (≥ -20%), n = 45 Group with impaired LV GLS (≥ -20%), n = 45	p
Максимальный объем правого предсердия/ Maximum right atrial volume	мл, mL	30,5 ± 10,1	34,7 ± 9,1	0,059
	мл/м ² mL/m ²	16,5 ± 4,9	17,3 ± 3,8	0,421
Максимальная длина правого предсердия Maximum right atrial length	мм mm	48,5 ± 4,9	49,4 ± 6,2	0,498
	мм/м ² mm/m ²	26,5 ± 2,6	18,1 ± 2,4	0,526
Максимальная ширина правого предсердия Maximum right atrial width	мм, mm	33,8 ± 4,7	36,0 ± 4,8	0,047
	мм/м ² mm/m ²	18,5 ± 2,6	18,1 ± 2,4	0,526
Переднезадний размер ПЖ RV anteroposterior size	мм, mm	25,0 ± 2,0	25,4 ± 2,3	0,426
	мм/м ² mm/m ²	13,7 ± 1,1	12,9 ± 1,6	0,009
Увеличение переднезаднего размера ПЖ RV anteroposterior dilatation	n (%)	0 (0)	1 (2)	0,375
Диастолическая площадь ПЖ RV diastolic area	см ² cm ²	14,6 ± 6,1	15,2 ± 3,1	0,578
	см ² /м ² cm ² /m ²	8,0 ± 3,6	7,6 ± 1,5	0,570
Увеличение диастолической площади ПЖ Increase in RV diastolic area	n (%)	0 (0)	0 (0)	-

Окончание табл. 4
End of table 4

Показатели Parameters		Группа с нормальным LV GLS (< -20%), n = 35 Group with normal LV GLS (< -20%), n = 35	Группа с нарушенным LV GLS (≥ -20%), n = 45 Group with impaired LV GLS (≥ -20%), n = 45	p
Увеличение индекса диастолической площади ПЖ Increase in RV diastolic area index	n (%)	0 (0)	0 (0)	-
Систолическая площадь ПЖ RV systolic area	см ² cm ²	5,9 ± 1,7	7,1 ± 1,9	0,006
	см ² /м ² cm/m ²	3,19 ± 0,8	3,53 ± 0,91	0,082
Увеличение систолической площади ПЖ Increase in RV systolic area	n (%)	0 (0)	0 (0)	-
Увеличение индекса систолической площади ПЖ Increase in RV systolic area index	n (%)	0 (0)	0 (0)	-
Фракция изменения площади ПЖ (RV FAC) RV fraction of area change	%	57,7 ± 8,3	53,3 ± 9,3	0,031
TAPSE tricuspid annular plane systolic excursion	мм mm	23,1 ± 2,2	22,9 ± 1,9	0,629
Снижение TAPSE Decrease in TAPSE	n (%)	0 (0)	0 (0)	-
Базальный поперечный размер ПЖ Basal RV diameter	мм mm	29,1 ± 4,5	32,7 ± 4,0	<0,001
Увеличение базального поперечного размера ПЖ Increase of basal RV diameter	n (%)	0 (0)	1 (2)	0,375
Средний поперечный размер ПЖ Mid RV diameter	мм mm	24,4 ± 4,1	27,3 ± 4,7	0,005
Увеличение среднего поперечного размера ПЖ Increase of mid RV diameter	n (%)	1 (3)	2 (4)	0,711
Длина ПЖ в 4-камерной позиции RV length in a four-chamber view	мм mm	63,2 ± 9,0	64,8 ± 7,9	0,416
Увеличение длины ПЖ Increase in RV length	n (%)	1 (3)	1 (2)	0,857
Индекс сферичности ПЖ базальный Basal RV sphericity index	мм mm	0,5 ± 0,1	0,5 ± 0,1	0,014
Индекс сферичности ПЖ средний Mid RV sphericity index	мм mm	0,4 ± 0,1	0,4 ± 0,1	0,035
Проксимальный размер выводного тракта ПЖ по короткой оси (RVOT Prox)/RVOT Proximal size	мм mm	27,7 ± 2,5	28,1 ± 2,9	0,516
Увеличение RVOT Prox Increase in RVOT Prox	n (%)	0 (0)	0 (0)	-
Дистальный размер выводного тракта ПЖ по короткой оси (RVOT Distal) RVOT Distal	мм mm	21,1 ± 2,6	21,9 ± 3,0	0,205
Увеличение RVOT Distal Increase in RVOT Distal	n (%)	2 (6)	3 (7)	0,887
Толщина стенки ПЖ RV wall thickness	мм mm	4,2 ± 0,5	4,4 ± 0,6	0,126
Гипертрофия ПЖ RV hypertrophy	n (%)	0 (0)	2 (4)	0,502
Диаметр ствола легочной артерии Pulmonary artery diameter	мм mm	18,5 ± 1,7	19,1 ± 2,0	0,160
Трикуспидальная регургитация ≥ 2-й степени Tricuspid regurgitation ≥ grade 2	n (%)	5 (14)	7 (15)	0,870
Трикуспидальная регургитация 0–1-й степени Mild tricuspid regurgitation	n (%)	30 (86)	35 (78)	0,252
рСДЛА по Otto C. Pulmonary artery systolic pressure estimated by Otto C. (PAPs)	мм рт. ст. mm Hg	23,4 ± 5,0	23,3 ± 5,6	0,927
Скорость S' трикуспидального кольца Tricuspid ring velocity S'	см/с cm/s	12,9 ± 2,4	11,5 ± 2,2	0,008
Время ускорения кровотока в легочной артерии Pulmonary artery acceleration time	мс ms	116,8 ± 18,4	113,5 ± 17,6	0,436
Интеграл кровотока в выводном тракте ПЖ RVOT velocity time integral	см cm	16,7 ± 3,9	16,0 ± 3,5	0,440

Примечание: ПЖ – правый желудочек (парастеральная позиция, длинная ось ЛЖ), RV FAC – фракция изменения площади ПЖ, TAPSE – амплитуда смещения фиброзного кольца трикуспидального клапана, RVOT Prox – проксимальный отдел выводного тракта ПЖ по короткой оси, RVOT Distal – дистальный отдел выводного тракта ПЖ по короткой оси, рСДЛА – расчетное систолическое давление в легочной артерии.

Note: RV – right ventricle (parasternal view, long axis), RV FAC – right ventricular fraction of area change, TAPSE – tricuspid annular plane systolic excursion, RVOT Prox – proximal RV outflow tract (parasternal view, short axis), RVOT Distal – distal RV outflow tract in short axis, PAPs – systolic pulmonary artery pressure estimated by Otto C.

Частота снижения глобальной продольной деформации ЛЖ в отдаленные сроки после заболевания составила 57,5%. Средние показатели LV GLS в группе 2 были значимо хуже, чем в группе 1 ($-17,6 \pm 1,9$ против $-21,8 \pm 1,2\%$; $p < 0,001$).

Обсуждение

При оценке правых отделов сердца в группе 2 были выявлены структурные отличия ПЖ: площадь, поперечные размеры и индексы сферичности ПЖ были больше, чем в группе 1. При этом и показатели систолической функции ПЖ в группе 2 были хуже, что выражалось в более низкой фракции изменения площади ПЖ и более низкой скорости $S_{\text{т}}^{\text{трикуспидального кольца}}$. Показатели диастолической функции ЛЖ в группе 2 также были хуже, о чем говорят меньший объем опорожнения ЛП и более низкая скорость фиброзного кольца митрального клапана e' . Интеграл линейной скорости потока в ВТЛЖ, отражающий его насосную функцию, также был ниже в группе 2 в сравнении с группой 1. Несмотря на то, что в этой группе индексы конечно-диастолического размера (КДР) и длины ЛЖ были меньше, значимых различий по ФВ ЛЖ мы не получили.

Согласно данным магнитно-резонансной томографии (МРТ), частота снижения показателя общей продольной деформации у реконвалесцентов после COVID-19 увеличивается с 2% ранее 3 мес. от окончания заболевания до 30% в период от 3 до 6 мес. [9]. Аналогичные цифры были получены S. Mahajan и соавт. при трансторакальной ЭхоКГ через 1–1,5 мес. после выписки: снижение LV GLS наблюдалось у 29,9% со средним значением $-19,7 \pm 4,6\%$ [10]. Полученная нами частота снижения LV GLS в отдаленные сроки после заболевания составила 57,5%, что значительно превышает данные S. Mahajan и соавт., а также частоту ухудшения LV GLS при МРТ [9]. Однако следует отметить, что такое сравнение является достаточно грубым – и в силу низкой сопоставимости клинических характеристик пациентов (не у всех наблюдаемых S. Mahajan и соавт. течение COVID-19 было симптомным, тогда как все наши пациенты прошли стационарное лечение и имели подтвержденный диагноз пневмонии), и из-за разных сроков наблюдения после заболевания (в работе S. Mahajan и соавт. – через 1–3 мес., в нашем исследовании – через 12 мес.).

Среднее значение LV GLS у наших пациентов (общая группа до разделения) через 3 мес. после выписки составило $-20,3 \pm 2,2\%$ и в динамике через год значимо ухудшилось в сравнении с данными обследования через 3 мес. после выписки ($-20,3 \pm 2,2$ против $-19,4 \pm 2,7\%$; $p = 0,001$) [3]. В наблюдении китайских коллег 46 перенесших COVID-19 пациентов значение LV GLS через 3 мес. после выписки составило $-26,6 \pm 4,4\%$ [11], что лучше полученного нами, несмотря на более старший возраст

китайских пациентов (59 ± 13 лет) и более частое их нахождение в ОРИТ (18,9%). Вклад в различия результатов наших исследований могло внести различие вендоров [12] – коллеги пользовались системой Philips Medical Systems, Andover, MA, USA.

Когортное проспективное наблюдение ECHOVID-19 92 пациентов M.C.H. Lassen и соавт. через 2 мес. после госпитализации в сравнении с госпитальными данными не выявило значимого улучшения показателя LV GLS ($-17,4 \pm 2,9$ vs $-17,6 \pm 3,3\%$; $p = 0,6$) [13]. Это хуже значений, полученных нами, что, возможно, объясняется тем, что пациенты датского наблюдения были значительно старше $-62,5 \pm 12,1$ года.

Одноцентровое наблюдение 40 пациентов в Нидерландах F.M.A van den Heuvel и соавт. в течение 4 мес. после выписки из стационара в сравнении с данными госпитализации выявило тенденцию к увеличению LV GLS ($-18,5$ vs $-19,1\%$; $p = 0,07$). Положительная динамика, возможно, объясняется тем, что исследуемая когорта была хотя и старше наших пациентов, но с меньшей коморбидностью [14]. Однако полученные коллегами величины также не достигают нормальных значений.

В целом при анализе данных литературы по вопросу деформации миокарда в восстановительном периоде после COVID-19 обращает на себя внимание отсутствие единого подхода к формированию дизайна исследований, что закономерно приводит к разнородности обследованного контингента и трудностям в сопоставлении результатов различных исследований. Однако очевидно, что пациентам, у которых даже через год после перенесенной пневмонии выявлено снижение LV GLS при сохранной ФВ ЛЖ, требуется тщательное наблюдение для профилактики развития или своевременного выявления в будущем таких состояний, как сердечная недостаточность, дисфункция ЛЖ или аритмия.

Полученные данные говорят о необходимости дальнейшего изучения сердечно-сосудистого статуса переболевших пневмонией COVID-19 с увеличением числа наблюдений, проведением субгруппового анализа для выявления предикторов нарушения деформационных свойств миокарда с учетом проводимого в остром периоде заболевания лечения, влияния сопутствующих сердечно-сосудистых заболеваний и т. д.

Выводы

Угнетение LV GLS через год после пневмонии COVID-19 выявлено у 57,5% при нормальной ФВ ЛЖ. В группе с нарушенным LV GLS преобладали мужчины, чаще выявлялась ИБС в сочетании с АГ, а показатели диастолической функции ЛЖ были хуже в сравнении с группой с нормальным LV GLS. Патогенез нарушений LV GLS в отдаленном периоде после COVID-19 остается предметом последующего изучения.

Литература

1. Shmueli H., Shah M., Ebinger J.E., Nguyen L.C., Chernomordik F., Flint N. et al. Left ventricular global longitudinal strain in identifying subclinical myocardial dysfunction among patients hospitalized with COVID-19. *Int. J. Cardiol. Heart Vasc.* 2021;32:100719. DOI: 10.1016/j.ijcha.2021.100719.
2. Wibowo A., Pranata R., Astuti A., Tiksnadi B.B., Martanto E., Martha J.W. et al. Left and right ventricular longitudinal strains are associated with poor outcome in COVID-19: A systematic review and meta-analysis. *J. Intensive Care.* 2021;9(1):9. DOI: 10.1186/s40560-020-00519-3.
3. Ярославская Е.И., Криночкин Д.В., Широков Н.Е., Горбатенко Е.А., Криночкина И.Р., Гуляева Е.П. и др. Сравнение клинических и эхокардиографических показателей пациентов, перенесших пневмонию COVID-19, через три месяца и через год после выписки. *Кардиология.* 2022;62(1):13–23. DOI: 10.18087/cardio.2022.1.n1859.
4. Лучевая диагностика коронавирусной болезни (COVID-19): организация, методология, интерпретация результатов; сост. С.П. Морозов, Д.Н. Проценко, С.В. Сметанина и др. Вып. 65. М.: ГБУЗ «НПКЦ ДиТ ДЗМ»; 2020:60.
5. Lang R.M., Badano L.P., Mor-Avi V., Armstrong A., Ernande L., Flachskampf F.A. et al. Recommendations for cardiac chamber quantification

by echocardiography in adults: An update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *Eur. Heart J. Cardiovasc. Imaging*. 2015;16(3):233–270. DOI: 10.1093/ehjci/jev014.

6. Рыбакова М.К., Митьков В.В., Балдин Д.Г. Эхокардиография от М.К. Рыбаковой: руководство с приложением DVD-ROM; изд. 2-е. М.: Издательский дом Видар-М; 2018:600.
7. Otto C.M., Pearlman A.S. Textbook of clinical echocardiography. Philadelphia: WB Saunders Co; 1995:418.
8. Voigt J.U., Pedrizzetti G., Lysyansky P., Marwick T.H., Houle H., Baumann R. et al. Definition for a common standard for 2D speckle tracking echocardiography: a consensus document of the EACVI/ASE/Industry Task Force to standardize deformation imaging. *Eur. Heart J. Cardiovasc. Imaging*. 2015;16(1):1–11. DOI: 10.1093/ehjci/jeu184.
9. Ramadan M.S., Bertolino L., Zampino R., Durante-Mangoni E., Monaldi Hospital Cardiovascular Infection Study Group. Cardiac sequelae after coronavirus disease 2019 recovery: A systematic review. *Clin. Microbiol. Infect.* 2021;27(9):1250–1261. DOI: 10.1016/j.cmi.2021.06.015.
10. Mahajan S., Kunal S., Shah B., Garg S., Palleda G.M., Bansal A. et

al. Left ventricular global longitudinal strain in COVID-19 recovered patients. *Echocardiography*. 2021;38(10):1722–1730. DOI: 10.1111/echo.15199.

11. Xie Y., Wang L., Li M., Li H., Zhu S., Wang B. et al. Biventricular longitudinal strain predict mortality in COVID-19 patients. *Front. Cardiovasc. Med.* 2021;7:632434. DOI: 10.3389/fcvm.2020.632434.
12. Nagata Y., Takeuchi M., Mizukoshi K., Wu V.C., Lin F.C., Negishi K. et al. Intervendor variability of two-dimensional strain using vendor-specific and vendor-independent software. *J. Am. Soc. Echocardiogr.* 2015;28(6):630–641. DOI: 10.1016/j.echo.2015.01.021.
13. Lassen M.C.H., Skaarup K.G., Lind J.N., Alhakak A.S., Sengeløv M., Nielsen A.B. et al. Recovery of cardiac function following COVID-19 – ECHOVID-19: A prospective longitudinal cohort study. *Eur. J. Heart Fail.* 2021;23(11):1903–1912. DOI: 10.1002/ejhf.2347.
14. Van den Heuvel F.M.A., Vos J.L., van Bakel B., Duijnhouwer A.L., van Dijk A.P.J., Dimitriu-Leen A.C. et al. Comparison between myocardial function assessed by echocardiography during hospitalization for COVID-19 and at 4 months follow-up. *Int. J. Cardiovasc. Imaging*. 2021;37(12):3459–3467. DOI: 10.1007/s10554-021-02346-5.

References

1. Shmueli H., Shah M., Ebinger J.E., Nguyen L.C., Chernomordik F., Flint N. et al. Left ventricular global longitudinal strain in identifying subclinical myocardial dysfunction among patients hospitalized with COVID-19. *Int. J. Cardiol. Heart Vasc.* 2021;32:100719. DOI: 10.1016/j.ijcha.2021.100719.
2. Wibowo A., Pranata R., Astuti A., Tiksnadi B.B., Martanto E., Martha J.W. et al. Left and right ventricular longitudinal strains are associated with poor outcome in COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *J. Intensive Care*. 2021;9(1):9. DOI: 10.1186/s40560-020-00519-3.
3. Yaroslavskaya E.I., Krinochkin D.V., Широков Н.Е., Gorbatenko E.A., Krinochkina I.R., Gulyaeva E.P. et al. Comparison of clinical and echocardiographic parameters of patients with COVID-19 pneumonia three months and one year after discharge. *Kardiologiya*. 2022;62(1):13–23. (In Russ.). DOI: 10.18087/cardio.2022.1.n1859.
4. Radiation diagnosis of coronavirus disease (COVID-19): Organization, methodology, interpretation of the results; comp. S.P. Morozov, D.N. Protsenko, S.V. Smetanina et al. 65. Moscow: GBUZ "NPKTs DiT DZM"; 2020:60. (In Russ.).
5. Lang R.M., Badano L.P., Mor-Avi V., Armstrong A., Ernande L., Flachskampf F.A. et al. Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults: An update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *Eur. Heart J. Cardiovasc. Imaging*. 2015;16(3):233–270. DOI: 10.1093/ehjci/jev014.
6. Rybakova M.K., Mitkov V.V., Baldin D.G. Echocardiography from M.K. Rybakova: Manual with DVD-ROM; ed. 2nd. M.: Publishing house Vidar-M; 2018:600. (In Russ.).
7. Otto C.M., Pearlman A.S. Textbook of clinical echocardiography. Philadelphia: WB Saunders Co.; 1995:418.

8. Voigt J.U., Pedrizzetti G., Lysyansky P., Marwick T.H., Houle H., Baumann R. et al. Definition for a common standard for 2D speckle tracking echocardiography: a consensus document of the EACVI/ASE/Industry Task Force to standardize deformation imaging. *Eur. Heart J. Cardiovasc. Imaging*. 2015;16(1):1–11. DOI: 10.1093/ehjci/jeu184.
9. Ramadan M.S., Bertolino L., Zampino R., Durante-Mangoni E., Monaldi Hospital Cardiovascular Infection Study Group. Cardiac sequelae after coronavirus disease 2019 recovery: A systematic review. *Clin. Microbiol. Infect.* 2021;27(9):1250–1261. DOI: 10.1016/j.cmi.2021.06.015.
10. Mahajan S., Kunal S., Shah B., Garg S., Palleda G.M., Bansal A. et al. Left ventricular global longitudinal strain in COVID-19 recovered patients. *Echocardiography*. 2021;38(10):1722–1730. DOI: 10.1111/echo.15199.
11. Xie Y., Wang L., Li M., Li H., Zhu S., Wang B. et al. Biventricular longitudinal strain predict mortality in COVID-19 patients. *Front. Cardiovasc. Med.* 2021;7:632434. DOI: 10.3389/fcvm.2020.632434.
12. Nagata Y., Takeuchi M., Mizukoshi K., Wu V.C., Lin F.C., Negishi K. et al. Intervendor variability of two-dimensional strain using vendor-specific and vendor-independent software. *J. Am. Soc. Echocardiogr.* 2015;28(6):630–641. DOI: 10.1016/j.echo.2015.01.021.
13. Lassen M.C.H., Skaarup K.G., Lind J.N., Alhakak A.S., Sengeløv M., Nielsen A.B. et al. Recovery of cardiac function following COVID-19 – ECHOVID-19: A prospective longitudinal cohort study. *Eur. J. Heart Fail.* 2021;23(11):1903–1912. DOI: 10.1002/ejhf.2347.
14. Van den Heuvel F.M.A., Vos J.L., van Bakel B., Duijnhouwer A.L., van Dijk A.P.J., Dimitriu-Leen A.C. et al. Comparison between myocardial function assessed by echocardiography during hospitalization for COVID-19 and at 4 months follow-up. *Int. J. Cardiovasc. Imaging*. 2021;37(12):3459–3467. DOI: 10.1007/s10554-021-02346-5.

Информация о вкладе авторов

Ярославская Е.И. – разработка концепции и дизайна исследования, организация обследования пациентов.

Криночкин Д.В. – формирование гипотезы.

Криночкин Д.В., Широков Н.Е., Ярославская Е.И. – получение, анализ и интерпретация данных эхокардиографии.

Горбатенко Е.А. – статистическая обработка данных.

Гуляева Е.П., Гаранина В.Д. – клиническое кардиологическое обследование и консультирование пациентов после выписки.

Криночкина И.Р., Коровина И.О. – ведение пациентов в условиях моногоспиталя в остром периоде заболевания, получение клинических данных пульмонологического обследования и консультирование пациентов после выписки.

Коровина И.О. – систематизация и анализ данных госпитального периода. Осокина Н.А. – систематизация данных эхокардиографии.

Мигачева А.В. – систематизация данных клинического наблюдения пациентов после выписки.

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

Information on author contributions

Yaroslavskaya E.I. – contribution to study concept, study design, and organization of patients examination.

Krinochkin D.V. – generation of hypothesis.

Krinochkin D.V., Широков Н.Е., and Yaroslavskaya E.I. – acquisition, analysis and interpretation of echocardiography data.

Gorbatenko E.A. – statistical data processing.

Gulyaeva E.P. and Garanina V.D. – clinical cardiological examination and counseling of patients after hospital discharge.

Krinochkina I.R. and Korovina I.O. – management of patients in monohospital during the acute period of disease, obtaining clinical data from a pulmonary examination, and counseling of patients after hospital discharge.

Korovina I.O. – systematization and analysis of data obtained during hospital period.

Osokina N.A. – systematization of echocardiography data.

Migacheva A.V. – systematization of data of clinical observation in patients after hospital discharge. 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

Ярославская Елена Ильинична, д-р мед. наук, профессор, ведущий научный сотрудник, заведующий лабораторией инструментальной диагностики научного отдела инструментальных методов исследования, врач ультразвуковой диагностики, Тюменский кардиологический научный центр, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук. ORCID 0000-0003-1436-8853.

E-mail: yaroslavskaya@gmail.com.

Криночкин Дмитрий Владиславович, канд. мед. наук, заведующий отделением УЗИ, старший научный сотрудник, лаборатория инструментальной диагностики научного отдела инструментальных методов исследования, Тюменский кардиологический научный центр, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук. ORCID 0000-0003-4993-056X.

E-mail: krin@infarkta.net.

Широков Никита Евгеньевич, канд. мед. наук, научный сотрудник, лаборатория инструментальной диагностики научного отдела инструментальных методов исследования, Тюменский кардиологический научный центр, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук. ORCID 0000-0002-4325-2633.

E-mail: shirokovne@infarkta.net.

Горбатенко Елена Александровна, младший научный сотрудник, лаборатория инструментальной диагностики научного отдела инструментальных методов исследования, Тюменский кардиологический научный центр, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук. ORCID 0000-0003-0858-2933.

E-mail: elena@infarkta.net.

Гультяева Елена Павловна, канд. мед. наук, заведующий консультативным отделением, Тюменский кардиологический научный центр, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук. ORCID 0000-0002-5061-9210.

E-mail: Gultyayeva@infarkta.net.

Гаранина Валерия Дмитриевна, врач-терапевт, Тюменский кардиологический научный центр, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук. ORCID 0000-0002-9232-5034.

E-mail: Gultyayeva@infarkta.net.

Криночкина Инна Рафаиловна, канд. мед. наук, доцент кафедры терапии с курсами эндокринологии, ультразвуковой и функциональной диагностики института непрерывного профессионального развития, Тюменский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации; врач-пульмонолог, Областная клиническая больница № 1. ORCID 0000-0002-4787-8342.

E-mail: irk65@mail.ru.

Коровина Ирина Олеговна, врач-пульмонолог, Областная клиническая больница № 1. ORCID 0000-0002-8146-459X.

E-mail: irinakorovina91@bk.ru.

Осокина Надежда Александровна, лаборант-исследователь, лаборатория инструментальной диагностики научного отдела инструментальных методов исследования, Тюменский кардиологический научный центр, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук. ORCID 0000-0002-3928-8238.

E-mail: osokina569@gmail.com.

Мигачева Анастасия Викторовна, лаборант-исследователь, лаборатория инструментальной диагностики научного отдела инструментальных методов исследования, Тюменский кардиологический научный центр, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук. ORCID 0000-0002-0793-2703.

E-mail: dragenit@gmail.com.

 **Ярославская Елена Ильинична**, e-mail: yaroslavskaya@gmail.com.

Information about the authors

Elena I. Yaroslavskaya, Dr. Sci. (Med.), Professor, Leading Research Scientist, Sonographer, Head of the Laboratory of Instrumental Diagnostics, Scientific Department of Instrumental Research Methods, Tyumen Cardiology Research Center, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences. ORCID 0000-0003-1436-8853.

E-mail: yaroslavskaya@gmail.com.

Dmitry V. Krinochkin, Cand. Sci. (Med.), Head of the Department of Ultrasound Diagnostics, Senior Research Scientist, Laboratory of Instrumental Diagnostics, Scientific Department of Instrumental Research Methods, Tyumen Cardiology Research Center, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences. ORCID 0000-0003-4993-056X.

E-mail: krin@infarkta.net.

Nikita E. Shirokov, Cand. Sci. (Med.), Research Scientist, Laboratory of Instrumental Diagnostics, Scientific Department of Instrumental Research Methods, Tyumen Cardiology Research Center, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences. ORCID 0000-0002-4325-2633.

E-mail: shirokovne@infarkta.net.

Elena A. Gorbatenko, Junior Research Scientist, Laboratory of Instrumental Diagnostics, Scientific Department of Instrumental Research Methods, Tyumen Cardiology Research Center, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences. ORCID 0000-0003-0858-2933.

E-mail: elena@infarkta.net.

Elena P. Gulyaeva, Cand. Sci. (Med.), Head of Consulting Department, Tyumen Cardiology Research Center, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences. ORCID 0000-0002-5061-9210.

E-mail: Gulyaeva@infarkta.net.

Valeria D. Garanina, Internist, Tyumen Cardiology Research Center, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences. ORCID 0000-0002-9232-5034.

E-mail: Gulyaeva@infarkta.net.

Inna R. Krinochkina, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, Department of Therapy with Courses of Endocrinology, Ultrasound and Functional Diagnostics, Institute for Continuous Professional Development, Tyumen State Medical University; Pulmonologist, Regional Clinical Hospital No. 1. ORCID 0000-0002-4787-8342.

E-mail: irk65@mail.ru.

Irina O. Korovina, Pulmonologist, Regional Clinical Hospital No. 1. ORCID 0000-0002-8146-459X.

E-mail: irinakorovina91@bk.ru.

Nadezhda A. Osokina, Research Assistant, Laboratory of Instrumental Diagnostics, Scientific Department of Instrumental Research Methods, Tyumen Cardiology Research Center, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences. ORCID 0000-0002-3928-8238.

E-mail: osokina569@gmail.com.

Anastasia V. Migacheva, Research Assistant, Laboratory of Instrumental Diagnostics, Scientific Department of Instrumental Research Methods, Tyumen Cardiology Research Center, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences. ORCID 0000-0002-0793-2703.

E-mail: dragenit@gmail.com.

 **Elena I. Yaroslavskaya**, e-mail: yaroslavskaya@gmail.com.

Received March 01, 2022

Поступила 01.03.2022

<https://doi.org/10.29001/2073-8552-2022-37-4-63-69>

УДК: 616.23/.24-002.2:616.248:616.1]-02:[616.98:578.834.1-036.21]-036

Особенности течения COVID-19 у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких, бронхиальной астмой и сопутствующими сердечно-сосудистыми заболеваниями

К.В. Самойлов¹, Е.Б. Букреева^{1, 2}, В.В. Боярко^{1, 2}, Е.А. Геренг¹

¹ Сибирский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации, 634050, Российская Федерация, Томск, Московский тракт, 2

² Городская клиническая больница № 3 имени Б.И. Альперовича, 634045, Российская Федерация, Томск, ул. Нахимова, 3

Аннотация

Цель работы: выявить особенности течения Covid-19 у пациентов, страдающих хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ), бронхиальной астмой (БА) и сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ).

Материал и методы. В ретроспективное исследование отобраны 58 пациентов с новой коронавирусной инфекцией, которые были разделены на 3 группы: 1-я группа – 12 пациентов с ХОБЛ/ССЗ; 2-я группа – 15 пациентов с БА/ССЗ; 3-я группа – 31 пациент только с ССЗ. Всем больным проводилось общеклиническое обследование, общее и биохимическое исследования крови, коагулограмма, мультиспиральная компьютерная томография (МСКТ), определялся уровень сывороточного ферритина.

Результаты. Выраженность одышки была больше у больных с ХОБЛ/ССЗ по сравнению с пациентами с БА/ССЗ и пациентами без бронхолегочной патологии. Частота десатурации была наименьшей в группе БА/ССЗ по сравнению с группой ХОБЛ/ССЗ. Более низкий уровень сатурации наблюдался в группе ХОБЛ/ССЗ относительно БА/ССЗ. Степень поражения легочной ткани также преобладала в группе ХОБЛ/ССЗ по сравнению с больными без бронхолегочной патологии. Больные только с ССЗ продемонстрировали наименьший уровень лейкоцитов по сравнению со всеми исследуемыми группами. Однако уровень тромбоцитов преобладал в группе ССЗ по сравнению с группой с ХОБЛ/ССЗ. Сывороточный ферритин у больных с ХОБЛ/ССЗ был выше, чем в группе БА/ССЗ.

Заключение. У пациентов с ХОБЛ наблюдалось более тяжелое течение коронавирусной инфекции за счет выраженности одышки, низких показателей сатурации, высоких значений ферритина, а также большей выраженности поражения легких по данным компьютерной томографии. У больных БА имело место менее тяжелое течение коронавирусной инфекции, что проявлялось меньшей выраженностью одышки, высокими показателями сатурации, редкими эпизодами десатурации и низкими значениями ферритина.

Ключевые слова:	COVID-19, хроническая обструктивная болезнь легких, бронхиальная астма, сердечно-сосудистые заболевания, SARS-CoV-2, новая коронавирусная инфекция.
Конфликт интересов:	авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
Прозрачность финансовой деятельности:	никто из авторов не имеет финансовой заинтересованности в представленных материалах или методах.
Соответствие принципам этики:	информированное согласие получено от каждого пациента. Исследование одобрено этическим комитетом СибГМУ Минздрава России (протокол № 9130/1 от 26.05.2022 г.).
Для цитирования:	Самойлов К.В., Букреева Е.Б., Боярко В.В., Геренг Е.А. Особенности течения COVID-19 у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких, бронхиальной астмой и сопутствующими сердечно-сосудистыми заболеваниями. <i>Сибирский журнал клинической и экспериментальной медицины</i> . 2022;37(4):63–69. https://doi.org/10.29001/2073-8552-2022-37-4-63-69 .

Features of COVID-19 in patients with chronic obstructive pulmonary disease, bronchial asthma, and cardiovascular comorbidity

Kirill V. Samoylov¹, Ekaterina B. Bukreeva^{1, 2}, Valentina V. Boyarko^{1, 2},
Elena A. Gereng¹

¹ Siberian State Medical University,
2, Moskovsky tract, Tomsk, 634055, Russian Federation

² City Clinical Hospital No. 3 named after B.I. Alperovich,
3, Nakhimova str., Tomsk, 634045, Russian Federation

Abstract

Aim. The aim of the study was to identify the features of a new coronavirus infection in patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD), bronchial asthma (BA), and cardiovascular disease (CVD).

Materials and Methods. The retrospective study included 58 patients with novel coronavirus infection, which were divided into four groups: group 1 comprised 12 patients with COPD and CVD; group 2 comprised 15 patients with BA and CVD; and group 3 comprised 31 patients with CVD only. All patients underwent a clinical examination, complete blood count, biochemical blood examination, coagulation testing, serum ferritin test, and multi-slice computed tomography.

Results. The severity of dyspnea was greater in patients with COPD/CVD compared with BA/CVD, and in patients without bronchopulmonary pathology. The frequency of desaturation was the lowest in BA/CVD group compared with COPD/CVD and COPD/BA/CVD. A lower level of saturation was observed in COPD/CVD group in comparison with BA/CVD. The extent of lung damage also prevailed in group with COPD/CVD compared with patients without bronchopulmonary pathology. Patients with CVD only demonstrated the lowest level of leukocytes in contrast with all other study groups. However, the platelet count prevailed in the CVD group compared with the COPD/CVD group. Serum ferritin in patients with COPD/CVD was higher than in the AD/CVD group.

Conclusion. Patients with COPD had more severe coronavirus infection due to severity of dyspnea, low saturation indicators, high values of ferritin, and greater severity of lung damage according to computed tomography. Patients with asthma were prone to a less severe course of coronavirus infection due to less dyspnea, rare episodes of desaturation, high saturation rates, and low ferritin values.

Keywords:	COVID-19, chronic obstructive pulmonary disease, bronchial asthma, cardiovascular disease, SARS-CoV-2, new coronavirus infection.
Conflict of interest:	the authors do not declare a conflict of interest.
Financial disclosure:	no author has a financial or property interest in any material or method mentioned.
Adherence to ethical standards:	informed consent was obtained from all patients. The study was approved by the Ethics Committee of Siberian State Medical University (protocol No. 9130/1 from 26.05.2022).
For citation:	Samoylov K.V., Bukreeva E.B., Boyarko V.V., Gereng E.A. Features of COVID-19 in patients with chronic obstructive pulmonary disease, bronchial asthma, and cardiovascular comorbidity. <i>The Siberian Journal of Clinical and Experimental Medicine</i> . 2022;37(4):63–69. https://doi.org/10.29001/2073-8552-2022-37-4-63-69 .

Введение

Респираторный тракт человека является одной из первых и ключевых зон, вовлекающихся в патологический процесс при новой коронавирусной инфекции, вызванной SARS-CoV-2. Для проникновения в клетку вирус использует рецепторы ангиотензинпревращающего фермента II типа (АПФ₂), которые локализованы на эндотелии сосудов, эпителиальных клетках дыхательных путей и альвеолоцитах 2-го типа [1]. Репликация вируса сопровождается повреждением тканей и развитием воспалительной реакции с участием широкого спектра цитокинов (IL-6, IFN-γ, фактор некроза опухоли α и др.) [2]. Все вышеописанное приводит к поражению легочной парен-

химы и развитию клинических симптомов, типичных для коронавирусной инфекции.

Согласно данным литературы, при новой коронавирусной инфекции частота хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) в качестве сопутствующего заболевания описывается реже по сравнению с другими коморбидными нозологиями (сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) и сахарный диабет) лишь у 1,1–4,6% исследованных пациентов [3–5]. Вместе с тем коронавирусная инфекция у больных ХОБЛ чаще приводила к госпитализации по сравнению с другой коморбидной патологией, а также имела более тяжелое течение, большую летальность и сопровождалась более тяжелым течением [6, 7].

По данным литературы, частота встречаемости бронхиальной астмы (БА) у больных Covid-19 варьирует в достаточно широком диапазоне – от отсутствия до 9% [4, 5, 8]. Наличие астмы у больных Covid-19 не было ассоциировано с более частой госпитализацией [9], тяжелым течением, повышенной летальностью [10, 11]. Некоторыми авторами показано, что у госпитализированных больных БА уровень сатурации при дыхании комнатным воздухом оставался высоким, кроме того, у них определялись низкие значения С-реактивного белка (СРБ) и ферритина [12].

Артериальная гипертензия и другие ССЗ встречаются чаще прочих патологий при Covid-19 [5, 13], особенно в более старшей возрастной группе [14], нередко в сочетании с ХОБЛ [15] или БА [16]. По данным многих авторов, ССЗ утяжеляют течение новой коронавирусной инфекции [17] и могут формировать некоторые особенности клинической картины у таких больных.

Таким образом, представляется актуальным сравнительный анализ влияния сочетанной коморбидной патологии (ХОБЛ, БА, ССЗ) на течение новой коронавирусной инфекции в реальной клинической практике.

Цель исследования: выявить особенности течения новой коронавирусной инфекции у пациентов, страдающих ХОБЛ, БА и сердечно-сосудистой патологией.

Материал и методы

В ходе ретроспективного исследования были отобраны 58 пациентов (26 мужчин (44,8%) и 32 женщины (55,2%); средний возраст $67,4 \pm 9,2$ лет), которые полностью соответствовали критериям включения. Все больные проходили лечение на базе инфекционного отделения ОГАУЗ «Городская клиническая больница № 3» в г. Томске с 1 июня 2020 по 1 августа 2021 гг. с подтвержденным диагнозом: новая коронавирусная инфекция, вызванная SARS-CoV-2. Абсолютное большинство пациентов, которые поступали в стационар инфекционного отделения, имели сопутствующие ССЗ, что ограничило формирование группы больных без этой патологии.

В связи с тем, что ХОБЛ относится преимущественно к заболеваниям второй половины жизни, и ее наличие достаточно прочно ассоциировано с развитием ССЗ, было принято решение модифицировать критерии включения в пользу пациентов более старшего возраста и наличия у всех больных сердечно-сосудистой патологии.

Критерии включения в исследование: наличие положительного результата полимеразной цепной реакции (ПЦР) на выявление рибонуклеиновой кислоты (РНК) SARS-CoV-2 при поступлении в стационар и подтвержденной по результатам мультиспиральной компьютерной томографии (МСКТ) пневмонии; возраст больного старше 40 лет; для пациентов с ХОБЛ или БА документально подтвержденный анамнез заболевания на основании данных предыдущих госпитализаций.

У всех пациентов с ХОБЛ имело место стабильное течение заболевания, они находились на базисной терапии длительно действующими бронходилататорами (GOLD 2021).

БА у всех пациентов была частично контролируемая на фоне базисной терапии в соответствии со степенью тяжести (GINA 2021), у всех – вне обострения.

Критерии исключения: наличие онкологических, гематологических и аутоиммунных заболеваний в анамнезе, инфицирование вирусом иммунодефицита человека, положительные результаты маркеров вирусных гепатитов,

цирроз печени, случай острой хирургической патологии на момент нахождения в стационаре, хроническая сердечная недостаточность 3-й стадии по Стражеско – Василенко или 4-го функционального класса по NYHA, симптоматическая артериальная гипертензия, подписанный отказ от госпитализации.

Всем больным при поступлении и в динамике проводились: общеклиническое обследование, общее и биохимическое исследования крови, коагулограмма, МСКТ на аппарате Toshiba – Aquilion 64, определялся уровень сывороточного ферритина, оценивался уровень лейкоцитов, тромбоцитов, лимфоцитов, СРБ, фибриноген, протромбиновый индекс (ПТИ) и международное нормализованное отношение (МНО) на момент поступления и через 1 нед. Все пациенты получали терапию согласно временным методическим рекомендациям по профилактике, диагностике и лечению новой коронавирусной инфекции.

Пациенты с коронавирусной инфекцией были разделены на 3 группы:

– 1-я группа: ХОБЛ с сопутствующими ССЗ – 12 пациентов (10 мужчин, 2 женщины, средний возраст $68,9 \pm 9,7$ лет): у 6 больных – группа «В»; у 4 пациентов группа «С», у 2 пациентов – группа «D».

– 2-я группа: БА смешанного генеза с сопутствующими ССЗ – 15 человек (2 мужчин, 13 женщин, средний возраст $67 \pm 8,1$ лет): астма легкой степени тяжести – 1 пациент; средней степени – 14 больных.

– 3-я группа: больные, имеющие только ССЗ, – 31 пациент (14 мужчин, 17 женщин, средний возраст $66,4 \pm 9,8$ лет).

В рамках ССЗ подразумеваются гипертоническая болезнь (ГБ), ишемическая болезнь сердца (ИБС) и хроническая сердечная недостаточность (ХСН). У включенных в исследование пациентов были выявлены: ГБ 2–3-й стадии, ИБС в форме стабильной стенокардии 2–3-й функциональный класс (ФК), тяжесть ХСН соответствовала 2–3-му ФК по NYHA. Более подробная характеристика ССЗ в выделенных группах больных приведена на рисунке 1. ГБ имела место у 100% пациентов.

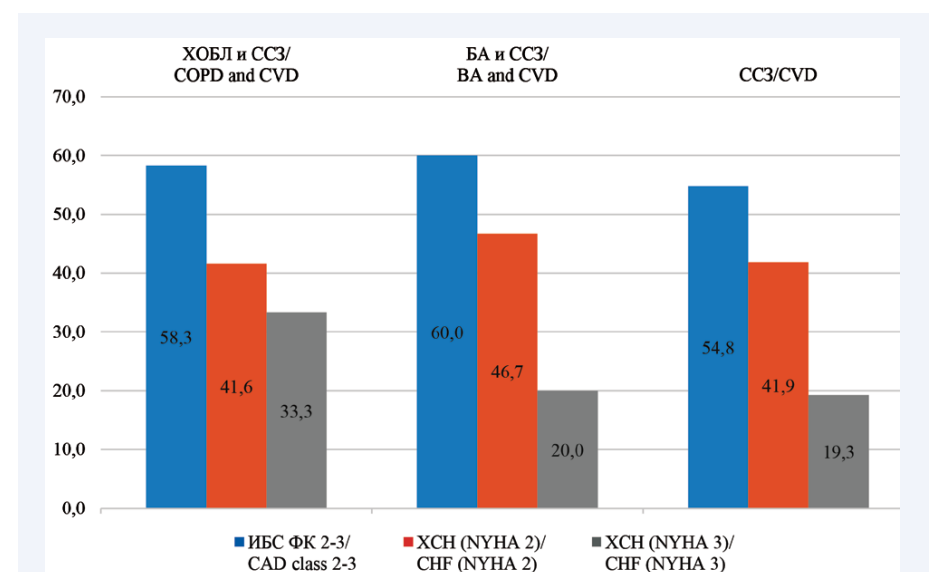


Рис. 1. Частота ИБС и ХСН в исследуемых группах, %
Fig. 1. Frequency of coronary artery disease (CAD) and chronic heart failure (CHF) in different groups of patients, %

Клиническая тяжесть коронавирусной инфекции устанавливалась на основании выраженности и длительности лихорадки, степени проявления астеновегетативного синдрома (головная боль, слабость), выраженности одышки (по десятибалльной шкале Борга: 1 балл принят за отсутствие одышки, а 10 – за ее максимальную выраженность) и кашля (оценка по пятибалльной системе, где

1 – отсутствие кашля, 5 – мучительный кашель), наличия боли в грудной клетке, уровня сатурации на протяжении всей госпитализации и результатов компьютерной томографии грудной клетки.

Статистическая обработка результатов проводилась с помощью программы STATISTICA 10.0 и Microsoft Excel (StatSoft Inc., США). Для статистического описания результатов вычислялась медиана (*Me*) и интерквартильный промежуток *Me* [*Q1*; *Q3*]. Анализ качественных показателей осуществлялся при помощи точного теста Фишера. С целью сравнительного анализа количественных показателей использовался непараметрический критерий Манна – Уитни. Результаты считали достоверными при уровне статистической значимости $p < 0,05$.

Результаты

Согласно представленным выше критериям клинической тяжести, всем больным была выставлена соответствующая степень основного заболевания (табл. 1). В рамках данного исследования наблюдались только среднетяжелые и тяжелые формы коронавирусной инфекции. Легко протекающие случаи COVID-19 у пациентов из представленных групп не были зарегистрированы.

В ходе сравнения больных из 1-й и 2-й группы относительно группы пациентов без бронхолегочной патологии (3-я группа) были получены убедительные данные в пользу более легкого течения коронавирусной инфекции

у пациентов, коморбидных по БА/ССЗ ($p = 0,045$). Больные с ХОБЛ/ССЗ не имели различий в степени тяжести относительно больных с ССЗ.

Таблица 1. Распределение больных из исследуемых групп по степени тяжести, *n* (%)

Table 1. Distribution of patients from study groups according to severity, *n* (%)

Степень тяжести COVID-19 Severity of COVID-19	Группы больных Groups of patients			<i>p</i>
	1-я группа (ХОБЛ/ССЗ) Group 1 (COPD/CVD)	2-я группа (БА/ССЗ) Group 2 (BA/CVD)	3-я группа (ССЗ) Group 3 (CVD)	
Средняя степень Moderate severity	4 (33,3)	11 (73,3)	13 (41,9)	$p [1; 2] = 0,037$
Тяжелая степень Severe COVID-19	8 (66,7)	4 (26,7)	18 (58,1)	$p [1; 3] = 0,045$

Межгрупповой анализ продемонстрировал склонность к утяжелению основного заболевания у больных с ХОБЛ/ССЗ относительно БА/ССЗ ($p = 0,037$).

У каждого пациента наблюдался лихорадочный синдром, однако достоверных различий в его выраженности и длительности между группами больных выявлено не было (табл. 2).

Таблица 2. Характеристика лихорадочного синдрома у госпитализированных больных на момент поступления, *Me* [*Q1*; *Q3*]

Table 2. Characteristics of fever syndrome in hospitalized patients at the time of admission, *Me* [*Q1*; *Q3*]

Показатели Indicators	Группы больных Groups of patients		
	1-я группа (ХОБЛ/ССЗ) Group 1 (COPD/CVD)	2-я группа (БА/ССЗ) Group 2 (BA/CVD)	3-я группа (ССЗ) Group 3 (CVD)
Выраженность лихорадки (в градусах Цельсия) Fever severity (in Celsius degrees)	38,65 [38,20; 39,25] $p = 0,1238$	38,50 [37,90; 39,15] $p = 0,0781$	38,40 [38,05; 39,15]
Продолжительность лихорадки (в днях) Fever duration (in days)	10,00 [9,50; 12,50] $p = 0,1386$	7,00 [8,55; 9,00] $p = 0,0984$	9,50 [8,00; 10,00]

Примечание: *p* – уровень статистически значимых различий по сравнению с больными с сердечно-сосудистыми заболеваниями.

Note: *p* – level of statistically significant differences compared with patients with cardiovascular diseases (CVD).

Астено-вегетативный синдром (головокружение, слабость, нарушение сна, лабильность настроения) определялось у 80% из 58 всех госпитализированных, а в группе с ХОБЛ/ССЗ эти симптомы наблюдались у всех пациентов. Различий между группами в выраженности синдрома не выявлено.

Продуктивный кашель также отмечался у каждого поступившего в стационар, его выраженность и продолжительность не имели различий между сравниваемыми группами.

Все больные предъявляли жалобы на одышку различного характера. Наибольшая выраженность одышки наблюдалась в первые сутки у больных с ХОБЛ/ССЗ относительно пациентов с БА/ССЗ ($p = 0,0040$) и пациентов без бронхолегочной патологии из 3-й группы ($p = 0,0024$). Тяжесть диспноэ не имела статистически значимых различий в остальные дни госпитализации (рис. 2).

Степень снижения сатурации на момент госпитализации была статистически значима только у больных с ХОБЛ/ССЗ по сравнению с БА/ССЗ ($p = 0,0363$), и группой с ССЗ ($p = 0,0477$) (табл. 3). Эпизоды десатурации наблюдались только на первой неделе госпитализации.

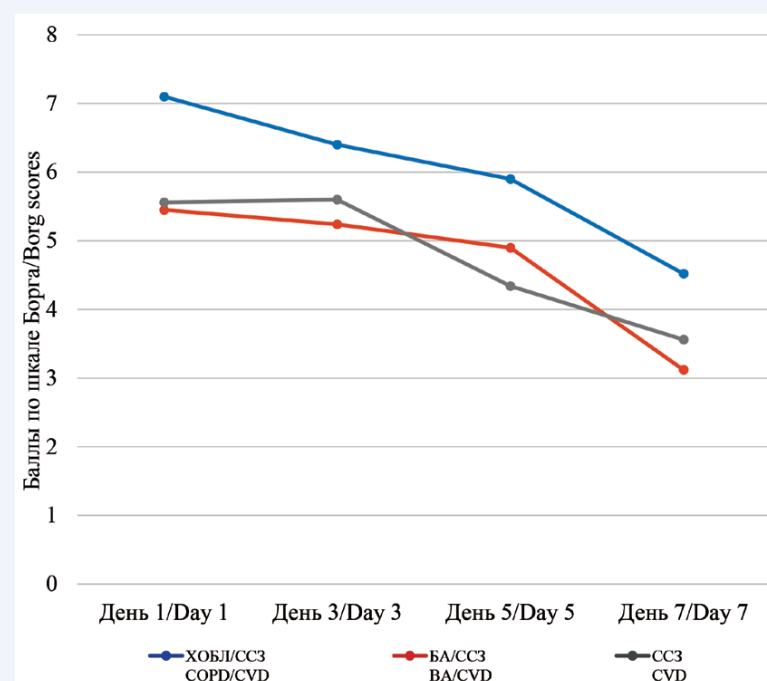


Рис. 2. Сравнительная характеристика выраженности одышки в различных группах за первую неделю госпитализации, *Me*
Fig. 2. Comparative characteristics of dyspnea severity in different patient groups during the first week of hospitalization, *Me*

Частота снижения оксигенации менее 94% за первую неделю была выше у больных с ХОБЛ/ССЗ (9 больных из 12) по сравнению с группой больных БА/ССЗ (4 больных из 15, $p = 0,0165$) и больными из 3-й группы с ССЗ ($p = 0,0082$ ХОБЛ/ССЗ).

На момент поступления, по данным МСКТ, больший объем поражения легких наблюдался у больных с ХОБЛ/ССЗ по сравнению с пациентами без хронической патологии легких ($p = 0,0111$). При дальнейшем межгрупповом анализе статистически значимых различий выявлено не было (табл. 4).

Согласно данным клинико-лабораторных исследований, имелись различия в выраженности воспалительного синдрома (табл. 5). Так, значения лейкоцитов на момент поступления в стационар были наименьшими у пациентов с ССЗ при сравнении со всеми наблюдаемыми группами: ХОБЛ/ССЗ ($p = 0,012$) и БА/ССЗ ($p = 0,0078$). Кроме того, установлено различие в показателях сывороточного ферритина: больные с БА/ССЗ имели более низкие значения по сравнению с группой ХОБЛ/ССЗ ($p = 0,020$). Однако группы исследуемых больных не различались по уровню СРБ.

Таблица 3. Уровень насыщения крови кислородом у госпитализированных больных на момент поступления, $Me [Q_1; Q_3]$

Table 3. Saturation level in hospitalized patients at the time of admission, $Me [Q_1; Q_3]$

Показатели Indicators	Группы больных Groups of patients			p
	1-я группа (ХОБЛ/ССЗ) Group 1 (COPD/CVD)	2-я группа (БА/ССЗ) Group 2 (BA/CVD)	3-я группа (ССЗ) Group 3 (CVD)	
Сатурация, % Saturation, %	92,00 [88,50; 96,25] $p = 0,0477$	97,00 [96,25; 97,00] $p = 0,2525$	96,00 [94,00; 97,00]	$p \{1; 2\} = 0,0363$

Примечание: p – уровень статистически значимых различий по сравнению с больными сердечно-сосудистыми заболеваниями. В последней графе значение p отражает уровень статистически значимых различий между теми группами, номера которых указаны в фигурных скобках.

Note: p – level of statistically significant differences compared with patients with cardiovascular diseases. In the last column, the p value corresponds to the level of statistically significant differences between those groups, the numbers of which are indicated in curly brackets.

Таблица 4. Распределение пациентов сравниваемых групп в зависимости от степени поражения легких, по данным компьютерной томографии, n (%)

Table 4. Distribution of patients in compared groups depending on the degree of lung injury according to computed tomography data, n (%)

Степень поражения легких Degree of lung injury	Группы больных Groups of patients			p
	1-я группа (ХОБЛ/ССЗ) Group 1 (COPD/CVD)	2-я группа (БА/ССЗ) Group 2 (BA/CVD)	3-я группа (ССЗ) Group 3 (CVD)	
КТ1 СТ1	2 (16,7)	9 (60)	19 (61,2)	$p [1; 3] = 0,0111$
КТ2 СТ2	7 (58,3)	3 (20)	8 (25,9)	
КТ3 СТ3	2 (16,7)	3 (20)	4 (13,9)	
КТ4 СТ4	1 (8,3)	0	0	

Таблица 5. Лабораторные показатели на момент поступления в стационар у пациентов сравниваемых групп, $Me [Q_1; Q_3]$

Table 5. Laboratory parameters at the time of admission to the hospital in patients of compared groups, $Me [Q_1; Q_3]$

Показатели Parameters	Группы больных Groups of patients			p
	1-я группа (ХОБЛ/ССЗ) Group 1 (COPD/CVD)	2-я группа (БА и ССЗ) Group 2 (BA/CVD)	3-я группа (ССЗ) Group 3 (CVD)	
Тромбоциты, $10^9/л$ Platelets, $10^9/L$	176,00 [125,5; 200,00] $p = 0,0327$	223,00 [157,00; 248,00] $p = 0,6553$	216,00 [176,00; 245,00]	–
Лейкоциты, $10^9/л$ Leukocyte, $10^9/L$	11,50 [8,85; 13,07] $p = 0,0120$	11,10 [8,20; 13,20] $p = 0,0078$	7,9 [6,35; 9,4]	–
Лимфоциты, $10^9/л$ Lymphocytes, $10^9/L$	18,00 [11,50; 27,75] $p = 0,3566$	21,00 [19,00; 25,5] $p = 0,5862$	24,00 [16,00; 30,50]	–
СРБ, мг/л CRP, mg/l	47,90 [9,10; 116,30] $p = 0,9543$	24,00 [9,30; 62,70] $p = 0,3041$	48,00 [12,00; 98,00]	–
Ферритин, мкг/л Ferritin, $\mu g/L$	733,42 [592,12; 828,41] $p = 0,9271$	384,70 [172,47; 483,00] $p = 0,2288$	205,63 [76,72; 587,54]	$p [1; 2] = 0,020$
Фибриноген, г/л Fibrinogen, g/L	4,07 [3,47; 5,1] $p = 0,7173$	3,70 [3,29; 4,23] $p = 0,8391$	3,95 [3,31; 4,36]	–
ПТИ, % PTI, %	87,00 [85,97; 94,25] $p = 0,1029$	93,50 [86,25; 107,00] $p = 0,7431$	97,50 [86,00; 105,00]	–
МНО INR	1,05 [1,02; 1,11] $p = 0,0672$	1,08 [0,92; 1,10] $p = 0,2395$	1,02 [0,95; 1,05]	–

Окончание табл. 5
End of table 5

Показатели Parameters	Группы больных Groups of patients			p
	1-я группа (ХОБЛ/ССЗ) Group 1 (COPD/CVD)	2-я группа (БА и ССЗ) Group 2 (BA/CVD)	3-я группа (ССЗ) Group 3 (CVD)	
Тромбоциты, 10 ⁹ /л Platelets, 10 ⁹ /L	176,00 [125,5; 200,00] p = 0,0327	223,00 [157,00; 248,00] p = 0,6553	216,00 [176,00; 245,00]	–
Лейкоциты, 10 ⁹ /л Leukocyte, 10 ⁹ /L	11,50 [8,85; 13,07] p = 0,0120	11,10 [8,20; 13,20] p = 0,0078	7,9 [6,35; 9,4]	–
Лимфоциты, 10 ⁹ /л Lymphocytes, 10 ⁹ /L	18,00 [11,50; 27,75] p = 0,3566	21,00 [19,00; 25,5] p = 0,5862	24,00 [16,00; 30,50]	–
СРБ, мг/л CRP, mg/L	47,90 [9,10; 116,30] p = 0,9543	24,00 [9,30; 62,70] p = 0,3041	48,00 [12,00; 98,00]	–
Ферритин, мкг/л Ferritin, mkg/L	733,42 [592,12; 828,41] p = 0,9271	384,70 [172,47; 483,00] p = 0,2288	205,63 [76,72; 587,54]	p [1; 2] = 0,020
Фибриноген, г/л Fibrinogen, g/L	4,07 [3,47; 5,1] p = 0,7173	3,70 [3,29; 4,23] p = 0,8391	3,95 [3,31; 4,36]	–
ПТИ, % PTI, %	87,00 [85,97; 94,25] p = 0,1029	93,50 [86,25; 107,00] p = 0,7431	97,50 [86,00; 105,00]	–
МНО INR	1,05 [1,02; 1,11] p = 0,0672	1,08 [0,92; 1,10] p = 0,2395	1,02 [0,95; 1,05]	–

Статистически значимые различия при межгрупповом анализе были выявлены и в уровне тромбоцитов, где последний был выше у больных с ССЗ по сравнению с группой ХОБЛ/ССЗ ($p = 0,0327$). Прочие лабораторные показатели (количество лимфоциты, уровень СРБ, фибриноген, ПТИ и МНО) достоверно не отличались в разных группах.

Обсуждение

Полученные в ходе исследования данные о наличии сопутствующих заболеваний бронхолегочной системы и степени тяжести новой коронавирусной инфекции соотносятся с опубликованными результатами других авторов. При продолжении исследования и увеличении количества пациентов данные могут быть уточнены и детализированы.

Преобладание одышки в сочетании с более низким показателем оксигенации крови у пациентов из группы ХОБЛ/ССЗ отчасти может быть объяснено повышенным уровнем экспрессии АПФ₂ в бронхиальном и альвеолярном эпителии [20]. В отношении БА имеются убедительные данные о влиянии ингаляционных глюкокортикостероидов на уменьшение экспрессии АПФ₂ в мокроте больных пациентов, что может объяснять меньший процент тяжелых форм коронавирусной инфекции.

На данный момент не вызывает сомнений, что сывороточный ферритин может быть использован как маркер более тяжелого течения или неблагоприятного прогноза при коронавирусной инфекции. В рамках данного исследова-

ования более низкие значения ферритина у больных с БА соотносятся с более легким течением основного заболевания.

Высокий уровень лейкоцитов во всех наблюдаемых группах с бронхолегочной патологией может быть обусловлен особенностями течения и лечения ХОБЛ и/или БА. Так, например, использование ингаляционных глюкокортикостероидов способствует развитию стероидного лейкоцитоза. В случае ХОБЛ не исключена реактивация эндогенной бактериальной инфекции на фоне вирусного поражения легких. Все вышеперечисленное может затруднять трактовку количества лейкоцитов как фактора бактериального воспаления или маркера тяжести вирусной инфекции.

Заключение

У всех обследованных пациентов со среднетяжелым и тяжелым течением Covid-19 имели место ССЗ, у 100 % была артериальная гипертензия.

При сочетании ССЗ с ХОБЛ наблюдалось более тяжелое течение коронавирусной инфекции за счет выраженности одышки, низких показателей сатурации, высоких значений ферритина, а также большей выраженности поражения легких, по данным компьютерной томографии.

При сочетании с БА имело место менее тяжелое течение коронавирусной инфекции, что проявлялось меньшей выраженностью одышки, высокими показателями сатурации, редкими эпизодами десатурации и низкими значениями ферритина.

Литература / References

1. Beyerstedt S., Casaro E.B., Rangel É.B. COVID-19: Angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2) expression and tissue susceptibility to SARS-CoV-2 infection. *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.* 2021;40(5):905–919. DOI: 10.1007/s10096-020-04138-6.
2. Azkur A.K., Akdis M., Azkur D., Sokolowska M., van de Veen W., Brüngen M.C. et al. Immune response to SARS-CoV-2 and mechanisms of immunopathological changes in COVID-19. *Allergy.* 2020;75(7):1564–1581. DOI: 10.1111/all.14364.
3. Feng Y., Ling Y., Bai T., Xie Y., Huang J., Li J. et al. COVID-19 with Different Severities: A Multicenter Study of Clinical Features. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2020;201(11):1380–1388. DOI: 10.1164/rccm.202002-0445OC.
4. Kalyanaraman Marcello R., Dolle J., Grami S., Adule R., Li Z., Tatem K. et al. Characteristics and outcomes of COVID-19 patients in New York City's public hospital system. *PLoS One.* 2020;15(12):e0243027. DOI: 10.1371/journal.pone.0243027.
5. Guan W.J., Ni Z.Y., Hu Y., Yu Q., Liu W., Pu J. et al. Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China. *N. Engl. J. Med.* 2020;382(18):1708–1720. DOI: 10.1056/NEJMoa2002032.
6. Gerayeli F.V., Milne S., Cheung C., Li X., Yang C.W.T., Tam A. et al. COPD and the risk of poor outcomes in COVID-19: A systematic review and meta-analysis. *EClinicalMedicine.* 2021;33:100789. DOI: 10.1016/j.eclinm.2021.100789.
7. Wu F., Zhou Y., Wang Z., Xie M., Shi Z., Tang Z. et al. Clinical characteristics of COVID-19 infection in chronic obstructive pulmonary dis-

- ease: A multicenter, retrospective, observational study. *J. Thorac. Dis.* 2020;12(5):1811–1823. DOI: 10.21037/jtd-20-1914.
8. Richardson S., Hirsch J.S., Narasimhan M., Crawford J.M., McGinn T., Davidson K.W. et al. Presenting characteristics, comorbidities, and outcomes among 5700 patients hospitalized with COVID-19 in the New York City area. *JAMA.* 2020;323(20):2052–2059. DOI: 10.1001/jama.2020.6775.
 9. Chhiba K.D., Patel G.B., Vu T.H.T., Chen M.M., Guo A., Kudlaty E. et al. Prevalence and characterization of asthma in hospitalized and nonhospitalized patients with COVID-19. *J Allergy Clin. Immunol.* 2020;146(2):307–314.e4. DOI: 10.1016/j.jaci.2020.06.010.
 10. Liu S., Cao Y., Du T., Zhi Y. Prevalence of Comorbid Asthma and Related Outcomes in COVID-19: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J. Allergy Clin. Immunol. Pract.* 2021;9(2):693–701. DOI: 10.1016/j.jaip.2020.11.054.
 11. Luo J., Chen Y.L., Chen W., Duncan D.A., Hussain H., Sohail B. et al. Pre-existing asthma as a comorbidity does not modify cytokine responses and severity of COVID-19. *Allergy Asthma Clin. Immunol.* 2021;17(1):67. DOI: 10.1186/s13223-021-00569-8.
 12. Beurrier A., Jutant E.M., Jevnikar M., Boucly A., Pichon J., Pre-da M. et al. Characteristics and outcomes of asthmatic patients with COVID-19 pneumonia who require hospitalisation. *Eur. Respir. J.* 2020;56(5):2001875. DOI: 10.1183/13993003.01875-2020.
 13. Yang J., Zheng Y., Gou X., Pu K., Chen Z., Guo Q. et al. Prevalence of comorbidities and its effects in patients infected with SARS-CoV-2: A systematic review and meta-analysis. *Int. J. Infect. Dis.* 2020;94:91–95. DOI: 10.1016/j.ijid.2020.03.017.
 14. Zhou F., Yu T., Du R., Fan G., Liu Y., Liu Z. et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: A retrospective cohort study. *Lancet.* 2020;395(10229):1054–1062. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)30566-3.
 15. Müllerova H., Agusti A., Erqou S., Mapel D.W. Cardiovascular comorbidity in COPD: Systematic literature review. *Chest.* 2013;144(4):1163–1178. DOI: 10.1378/chest.12-2847.
 16. Lee H.M., Truong S.T., Wong N.D. Association of adult-onset asthma with specific cardiovascular conditions. *Respir. Med.* 2012;106(7):948–953. DOI: 10.1016/j.rmed.2012.02.017.
 17. Matsushita K., Ding N., Kou M., Hu X., Zhang L., Huo P. et al. The Relationship of COVID-19 Severity with Cardiovascular Disease and Its Traditional Risk Factors: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Glob. Heart.* 2020;15(1):64. DOI: 10.5334/gh.814.
 18. Jacobs M., Van Eeckhoutte H.P., Wijnant S.R.A., Janssens W., Joos G.F., Brusselle G.G. et al. Increased expression of ACE2, the SARS-CoV-2 entry receptor, in alveolar and bronchial epithelium of smokers and COPD subjects. *Eur. Respir. J.* 2020;56(2):2002378. DOI: 10.1183/13993003.02378-2020.
 19. Peters M.C., Sajuthi S., Deford P., Christenson S., Rios C.L., Montgomery M.T. et al. COVID-19-related genes in sputum cells in asthma. Relationship to demographic features and corticosteroids. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2020;202(1):83–90. DOI: 10.1164/rccm.202003-0821OC.
 20. Dahan S., Segal G., Katz I., Hellou T., Tietel M., Bryk G. et al. Ferritin as a marker of severity in COVID-19 patients: A fatal correlation. *Isr. Med. Assoc. J.* 2020;22(8):494–500.

Информация о вкладе авторов

Самойлов К.В. – разработка концепции и дизайна, отбор клинических случаев для включения в исследование, написание текста рукописи, подготовка окончательной версии текста.

Букреева Е.Б. – разработка концепции и дизайна, написание и редактирование текста рукописи, проверка критически важного интеллектуального содержания, подготовка окончательной версии текста.

Боярко В.В. – разработка концепции и дизайна, проверка критически важного интеллектуального содержания, подготовка и редактирование окончательной версии текста.

Геренг Е.А. – разработка концепции и дизайна, участие в доработке исходного варианта рукописи.

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

Сведения об авторах

Самойлов Кирилл Владимирович, студент VI курса, Сибирский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации. ORCID 0000-0002-8477-8551.

E-mail: samoilov.krl@gmail.com.

Букреева Екатерина Борисовна, д-р мед. наук, профессор, профессор кафедры пропедевтики внутренних болезней с курсом терапии педиатрического факультета, Сибирский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации. ORCID 0000-0002-7699-5492.

E-mail: kbukreeva@mail.ru.

Боярко Валентина Владимировна, канд. мед. наук, доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней с курсом терапии педиатрического факультета, Сибирский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации. ORCID 0000-0002-5700-1640.

E-mail: vvboyarko@mail.ru.

Геренг Елена Андреевна, д-р мед. наук, доцент, профессор кафедры морфологии и общей патологии, Сибирский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации. ORCID 0000-0001-7226-0328.

E-mail: e-gereng@mail.ru.

 **Самойлов Кирилл Владимирович**, e-mail: samoilov.krl@gmail.com.

Information on author contributions

Samoylov K.V. – development of study concept and design, selection of clinical cases for inclusion in the study, writing the text of the manuscript, and preparation of the final version of the manuscript for publication.

Bukreeva E.B. – development of study concept and design, writing and editing the manuscript, revision of essential intellectual content, and preparation of the final version of the manuscript for publication.

Boyarko V.V. – development of study concept and design, revision of essential intellectual content, editing, and preparation of the final version of the manuscript for publication.

Gereng E.A. – development of study concept and design, contribution to revision of the original version of the manuscript.

All the authors approved the submission of the manuscript and agreed to be responsible for all the aspects of the work guaranteeing their accuracy and impeccability.

Information about the authors

Kirill V. Samoylov, 6th Year Student, Siberian State Medical University, Tomsk, Russian Federation. ORCID 0000-0002-8477-8551.

E-mail: samoilov.krl@gmail.com.

Ekaterina B. Bukreeva, Dr. Sci. (Med.), Professor, Department of Propaedeutics of Internal Diseases with a Course of Therapy, Siberian State Medical University, Tomsk, Russian Federation. ORCID 0000-0002-7699-5492.

E-mail: kbukreeva@mail.ru.

Valentina V. Boyarko, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, Department of Propaedeutics of Internal Diseases with a Course of Therapy, Siberian State Medical University, Tomsk, Russian Federation. ORCID 0000-0002-5700-1640.

E-mail: vvboyarko@mail.ru.

Elena A. Gereng, Dr. Sci. (Med.), Associate Professor, Professor of the Department of Morphology and General Pathology, Siberian State Medical University, Tomsk, Russian Federation. ORCID 0000-0001-7226-0328.

E-mail: e-gereng@mail.ru.

 **Kirill V. Samoylov**, e-mail: samoilov.krl@gmail.com.

Received May 26, 2022

Поступила 26.05.2022

<https://doi.org/10.29001/2073-8552-2022-37-4-70-76>
УДК: 616.98:578.834.1-036.21]-06:616.123-005

Ремоделирование правых отделов сердца и гепатолиенальное кровообращение у больных, перенесших коронавирусную инфекцию

М.В. Чистякова, А.В. Говорин, Т.В. Калинин, Н.А. Медведева,
Я.В. Кудрявцева

Читинская государственная медицинская академия Министерства здравоохранения Российской Федерации, 672000, Российская Федерация, Чита, ул. Горького, 39а

Аннотация

Цель: изучить состояние правых отделов сердца и гепатолиенального кровообращения у пациентов через 3 мес. после COVID-19.

Материал и методы. 87 больным (средний возраст – 36,2 года), пролеченным по поводу COVID-19, через 3 мес. провели эхокардиографию (ЭхоКГ), изучили гепатолиенальный кровоток. Пациентов разделили на группы: 1-я – с КТ 0; 2-я – с двухсторонней пневмонией КТ 1–2, 3-я – с КТ 3–4. Контрольная группа – 22 пациента, не переносивших COVID-19.

Результаты. У пациентов в 1-й группе увеличивалась диастолическая скорость транстрикуспидального потока на 24% по сравнению с контрольной группой, $p < 0,001$. Во всех группах снижалось отношение диастолических скоростей E/A и Em/Am, наибольшие нарушения установлены в 3-й группе. В 3-й группе повышалось систолическое давление в легочной артерии, увеличивался правый желудочек, фиброзное кольцо и правая ветвь легочной артерии, диаметр нижней полой, воротной и селезеночной вен. Отмечалось снижение скорости потока в селезеночной вене (14%), увеличивался размер печени и селезенки. Установлены корреляционные взаимосвязи между повышенным давлением в легочной артерии и функциональными показателями сердца, гепатолиенального кровотока; между морфофункциональными параметрами сердца и показателями воротной вены, $p < 0,001$.

Заключение. Через 3 мес. после COVID-19 у пациентов с легким и умеренным течением заболевания формировалось скрытое нарушение диастолической функции правого желудочка. У больных с тяжелым течением вирусной пневмонии также отмечалось повышение давления в легочной артерии, формировалась дилатация правого желудочка, правой ветви легочной артерии, селезеночной и воротной вен со снижением скорости потока в селезеночной вене, а также увеличивались печень и селезенка.

Ключевые слова:	легочная гипертензия, правые отделы сердца, гепатолиенальное кровообращение, коронавирусная инфекция.
Конфликт интересов:	авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
Прозрачность финансовой деятельности:	исследование не имело спонсорской поддержки.
Соответствие принципам этики:	было получено информированное согласие от пациентов; исследование было одобрено этическим комитетом Читинской государственной медицинской академии Министерства здравоохранения Российской Федерации (протокол № 117 от 10.11.21 г.).
Для цитирования:	Чистякова М.В., Говорин А.В., Калинин Т.В., Медведева Н.А., Кудрявцева Я.В. Ремоделирование правых отделов сердца и гепатолиенальное кровообращение у больных, перенесших коронавирусную инфекцию. <i>Сибирский журнал клинической и экспериментальной медицины</i> . 2022;37(4):70–76. https://doi.org/10.29001/2073-8552-2022-37-4-70-76 .

Remodeling of the right heart and hepatolienal circulation in patients with coronavirus infection

Marina V. Chistyakova, Anatoly V. Govorin, Tatiana V. Kalinkina,
Natalia A. Medvedeva, Yana V. Kudryavtseva

Chita State Medical Academy,
39a, Gorky str., Chita, 672090, Russian Federation

Abstract

Aim. To study the condition of the right heart and hepatolienal circulation in patients three months after COVID-19.

Material and Methods. A total of 87 patients aged on average 36.2 years who were treated for COVID-19 three months before underwent echocardiography and the study of hepatolienal blood flow. Patients were divided into groups: group 1 comprised patients with CT 0; group 2 comprised patients with bilateral pneumonia CT 1–2, and group 3 comprised patients with CT 3–4. Control group comprised 22 patients who did not undergo COVID–19.

Results. In patients of group 1, the diastolic velocity of the transtricuspid flow increased by 24% compared to the control $p < 0.001$. The ratio of diastolic velocities E/A and Em/Am decreased in all groups, and the greatest abnormalities were found in group 3. In group 3, systolic pressure in the pulmonary artery increased; the right ventricle, fibrous ring, right branch of the pulmonary artery, and diameters of the inferior vena cava, portal vein, and splenic veins increased. There was a decrease in the flow rate in the splenic vein (14%), and sizes of the liver and spleen increased. Correlations were established between increased pressure in the pulmonary artery and functional parameters of the heart and hepatolienal blood flow as well as between morpho-functional parameters of the heart and indicators of the portal vein, $p < 0.001$.

Conclusion. Three months after the coronavirus infection, patients with mild and moderate severity of the disease developed subclinical abnormalities in the diastolic function of the right ventricle. In patients with severe viral pneumonia, there was also increased pressure in pulmonary artery; the dilatations of the right ventricle, pulmonary artery, splenic vein, and portal veins developed along with a decrease in the flow rate in the splenic vein and increases in the liver and spleen.

Keywords:	pulmonary hypertension; right heart; hepatolienal circulation; coronavirus infection..
Conflict of interest:	the authors do not declare a conflict of interest.
Financial disclosure:	the study had no sponsorship.
Adherence to ethical standards:	informed consent was obtained from patients; The study was approved by the Ethics Committee of the Chita State Medical Academy (Protocol No. 117 dated 10.11.21).
For citation:	Chistyakova M.V., Govorin A.V., Kalinkina T.V., Medvedeva N.A., Kudryavtseva Y.V. Remodeling of the right heart and hepatolienal circulation in patients with coronavirus infection. <i>The Siberian Journal of Clinical and Experimental Medicine</i> . 2022;37(4):70–76. https://doi.org/10.29001/2073-8552-2022-37-4-70-76 .

Введение

Коронавирусная инфекция (COVID-19) приводит к высокой заболеваемости и смертности во всем мире [1–7]. Это инфекционное контагиозное заболевание нередко вызывает полиорганную дисфункцию, рецепторы SARS-Co-V-2 обнаружены в легких, миокарде, эпителии желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), печени и в других органах с преимущественным поражением микрососудистого русла [2–9]. Происходит инфильтрация сосудистой стенки иммунными клетками с нарушением целостности эндотелиального монослоя и его адгезивных свойств, а также развивается повышенное тромбообразование и гибель эндотелиальных клеток [3–5]. В результате выраженного иммунного ответа у ряда пациентов может возникать «цитокиновый шторм» с развитием тяжелого миокардита и прогрессирующей сердечной недостаточности [2, 4, 10, 11]. У умерших больных выявляется воспаление и некроз кардиомиоцитов, разрушение саркомеров, регистрируется высокая вирусная нагрузка в миокарде [2–5].

При тяжелом течении коронавирусной инфекции у больных возникает дисфункция правого желудочка вследствие повышенной постнагрузки, давления в легочной артерии и высокого сопротивления сосудов лег-

ких [12]. Показана низкая выживаемость пациентов с COVID-19 при увеличении размера правого желудочка и нарушении его сократительной функции [13]. Между тем известно, что ремоделирование, дисфункция правого желудочка и повышение давления в легочной артерии являются нередкими осложнениями, встречающимися после выписки из стационара больных с коронавирусной инфекцией [14–16].

Показано также поражение внутривенной сети кровеносных сосудов у пациентов с COVID-19 [7]. По данным биопсии установлено массивное расширение ветвей воротной вены, тромбоз просвета, эндотелит в синусоидах и некроз гепатоцитов [7–10]. На нарушение кровообращения в печени у больных с коронавирусной инфекцией указывает и изменение мембранного белка межклеточной адгезии CD 34, а также развитие диффузной сети синусоид [11].

Поражение внутренних органов, включая сердце и органы ЖКТ, может быть также и вследствие агрессивного лечения, применяемого для борьбы с COVID-19 [10, 11]. Между тем практически нет данных о том, как долго сохраняются кардиогемодинамические нарушения у пациентов, перенесших коронавирусную инфекцию.

Цель исследования: изучение состояния правых отделов сердца и гепатолиенального кровообращения у пациентов через 3 мес. после перенесенной коронавирусной инфекции.

Материал и методы

87 больным, пролеченным по поводу коронавирусной инфекции, через 3 мес. (медиана составила 98 дней) после постановки диагноза провели доплер-эхокардиографию (ДэхоКГ) и ультразвуковое исследование сосудов гепатолиенального кровотока (УЗИ сосудов). Вирусный генез поражения был лабораторно подтвержден (носоглоточный ПЦР РНК коронавируса SARS-CoV-2 положительный). Набор больных осуществляли в период с июня по ноябрь 2020 г. В исследование включали пациентов от 18 до 48 лет, перенесших заболевание различной степени выраженности, до болезни все были практически здоровы, хронические заболевания, патологию сердечно-сосудистой системы отрицали на момент болезни, всем была проведена компьютерная томография (КТ).

Всех пациентов разделили на 3 группы: 1-я – без осложнений (с поражением верхних дыхательных путей), 31 пациент, из них 24 женщины и 7 мужчин лечились амбулаторно (по данным КТ поражения легких выявлено не было); 2-я – 37 больных с осложнением двухсторонней полисегментарной вирусно-бактериальной пневмонией: КТ 1 (до 25% – 19 человек), КТ 2 (25–50% – 18 пациентов), из них 29 женщин и 8 мужчин; 3-я группа – 19 больных с тяжелым течением: КТ 3 (11 человек), КТ 4 (8 пациентов), из них 13 женщин и 6 мужчин. В 3-й группе большинство больных 12 (63%) имели избыточный вес, индекс массы тела (ИМТ) составил 25,2 (22,8; 27,3) кг/м², тогда как в 1-й группе – 22,5 (21,7; 23,4) кг/м² ($p = 0,001$), во 2-й 23,4 (21,6; 24,8) кг/м² ($p = 0,04$). Больные 2-й и 3-й групп были пролечены в моногоспитале. Средний возраст пациентов 1-й группы составил 35,5 (23;46) года, 2-й – 36 (27; 43,5) лет, 3-й – 36,9 (35,2; 48) лет. Пациенты 1-й группы принимали противовирусные препараты, витамин С, диазолин. Больные 2-й и 3-й групп получали антибиотики группы макролидов, цефалоспорины III поколения, антикоагулянты, отхаркивающие и противовирусные препараты. Кроме того, 21 (57%) пациенту 2-й и всем больным 3-й группы был назначен гидроксихлорохин по схеме. Необходимо отметить, что согласно действующим методическим рекомендациям МЗ РФ [17], препарат гидроксихлорохин исключен из перечня рекомендуемой терапии на всех стадиях заболевания. Временные рамки проведения данного наблюдательного исследования соответствовали периоду, когда действовали более ранние версии рекомендаций [18]. Контрольную группу составили 22 здоровых добровольца соответствующего возраста, которые не переносили коронавирусную инфекцию, невакцинированные от COVID-19 и имевшие отрицательный результат данных ПЦР на коронавирус.

Выполняли ДэхоКГ и тканевую ДэхоКГ на аппарате Vivid E 95 по стандартной методике с учетом рекомендаций по количественной оценке структуры и функции камер сердца [19]. Тканевую миокардиальную ДэхоКГ проводили из апикального доступа на уровне двух, четырех камер, доплеровский спектр регистрировали от фиброзных колец митрального, трикуспидального клапанов и сегментов желудочков, рассчитывали следующие индексы: Sm – систолическое сокращение миокарда, максимальную скорость первого негативного пика Em,

максимальную скорость второго негативного пика Am, отношение Em/Am, время перед сокращением миокарда IVS, время релаксации IVR. Расчет систолического давления в легочной артерии основывался на определении пиковой скорости трикуспидальной регургитации [19].

Исследование сосудов гепатолиенального кровотока проводили на аппарате Vivid E95. Изучали косой вертикальный размер правой доли, диаметр левой доли печени и площадь селезенки. Для изучения скорости потока в воротной, селезеночной и нижней полой венах датчик располагался перпендикулярно реберной дуге и перемещался от мечевидного отростка до изображения ворот печени и в противоположном направлении. Селезеночную вену также дополнительно лоцировали в области ворот селезенки [20].

Статистическую обработку данных проводили с использованием пакета статистических программ STATISTICA 10. Количественные показатели представлены медианами и межквартильными интервалами. При сравнении трех независимых выборок количественных показателей использовали критерий Краскела – Уоллиса, для попарных апостериорных сравнений групп – критерий Манна – Уитни с поправкой Бонферрони. Статистически значимые взаимосвязи между количественными показателями выявляли с помощью коэффициента корреляции Спирмена. Результаты считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты

При обследовании пациентов через 3 мес. ([92; 103] дня) после постановки диагноза COVID-19 практически у всех больных с легким течением (83,8%), умеренной тяжестью (83,7%) и тяжелым течением (94,7%) были жалобы на астенический синдром, усталость, снижение работоспособности и нарушение сна. У некоторых пациентов отмечались загридинные боли: в 1-й группе – у 4 (13%), во 2-й – у 11 (29,7%), в 3-й группе – у 11 (57%) больных; одышка смешанного характера была установлена у 7 (22,5%), 15 (40,5%) и 12 (63%) пациентов соответственно. Сердцебиение и перебои в работе сердца беспокоили 3 (9,6%) больных, перенесших заболевания в легкой степени, 11 (29,7%) со средней степенью и 15 (78%) пациентов с тяжелым течением. Артериальная гипертензия выявлена у 4 (12,9%) пациентов 1-й группы, 5 (13,5%) – 2-й и 9 (47%) – 3-й группы больных.

По данным ДэхоКГ было установлено увеличение медианы конечного диастолического размера правого желудочка у больных 3-й группы по сравнению с контрольной группой. Медиана максимального диаметра правой ветви легочной артерии увеличивалась у пациентов 3-й группы по сравнению с контрольной группой и 1-й группой (табл. 1).

Медианы ранней пиковой диастолической скорости транстрикуспидального потока (E) и скорости потока на фиброзном кольце трикуспидального клапана (Em) снижались у пациентов во 2-й и 3-й группах, а медианы поздних пиковых диастолических скоростей (A) и (Am), напротив, увеличивались в сравнении с контрольной группой, причем у больных с умеренной степенью заболевания медиана показателя Am была больше, чем при легкой, а у пациентов с тяжелым течением заболевания она была больше, чем у больных с умеренной степенью. У пациентов 1-й группы отмечалось увеличение медианы диастолической скорости транстрикуспидального потока второго пика (A) на 24% в сравнении с контрольной группой (см. табл. 1).

Таблица 1. Данные эхокардиографии у пациентов, перенесших COVID-19, $Me [Q_{25}; Q_{75}]$

Table 1. Echocardiography data in patients who suffered from COVID-19, $Me [Q_{25}; Q_{75}]$

Название параметра Parameter name	Контроль, $n = 22$ Control group, $n = 22$	1-я группа КТ 0, $n = 3$ Group 1 CT 0, $n = 31$	2-я группа КТ 1-2, $n = 37$ Group 2 CT 1-2 $n = 37$	3-я группа КТ 3-4 Group 3 CT 3-4, $n = 19$	p	
					Критерий Краскела – Уоллиса Kruskall – Wallis test	Критерий Манна – Уитни Mann – Whitney test
КДР ПЖ, мм RV EDD, mm	26,3 (22,2; 28,0)	26 (25,0; 27,2)	27 (25,5; 29,9)	30,5 (25;30,7)	< 0,001	$p_{к-3} < 0,000$
ТК E, см/с TV E, cm/s	0,52 (0,45; 0,62)	0,53 (0,5;0,66)	0,51 (0,43; 0,62)	0,49 (0,43; 0,61)	< 0,01	$p_{к-2} < 0,04$ $p_{к-3} < 0,01$
ТК A, см/с TV A, cm/s	0,28 (0,28; 0,30)	0,37 (0,32; 0,46)	0,36 (0,29; 0,38)	0,42 (0,28; 0,46)	< 0,001	$p_{к-1} < 0,001$ $p_{к-2} < 0,003$ $p_{к-3} < 0,001$
ТК E/A TV E/A	1,56 (1,58;2,0)	1,3 (1,05; 1,6)	1,3 (1,36; 1,34)	1,21 (0,9; 1,27)	< 0,001	$p_{к-1} < 0,001$ $p_{к-2} < 0,001$ $p_{к-3} < 0,000$
IVR, мс	166 (98;178)	157 (125; 171)	141 (101; 198)	188,5 (124; 207,5)	< 0,001	$p_{к-3} = 0,009$ $p_{2-3} = 0,004$
Давление в ЛА, мм рт. ст. Pulmonary artery pres- sure, mmHG	26 (23,5;28)	30,5 (24; 34,7)	31,5 (29;35,7)	36,3 (34;37,9)	< 0,001	$p_{к-2} < 0,001$ $p_{к-3} < 0,000$ $p_{1-3} < 0,001$ $p_{2-3} < 0,000$
Em, см/с Em, cm/s	14 (13;17)	14 (11;15)	13 (11;15)	12 (9;14)	< 0,001	$p_{к-2} < 0,001$ $p_{к-3} < 0,000$
Am, см/с Am, cm/s	12 (10;14)	11 (9;12)	15 (14;18)	17 (9;18)	< 0,001	$p_{к-2} < 0,000$ $p_{к-3} < 0,000$ $p_{1-2} < 0,000$ $p_{2-3} < 0,001$
Em/Am	1,2 (1,1;1,2)	0,92 (0,84; 1,24)	0,72 (0,65; 0,82)	0,7 (0,72; 1,06)	< 0,001	$p_{к-1} < 0,000$ $p_{к-2} < 0,000$ $p_{к-3} < 0,001$ $p_{2-3} < 0,03$
ДЛА, мм D PA, mm	26 (24,5;27,5)	26,2 (26;26,7)	27 (27,7;28,5)	28 (27;30,5)	< 0,01	$p_{к-3} = 0,01$ $p_{1-3} = 0,01$
Правая ветвь ЛА, мм PA right branch, mm	13 (12,2;13,7)	14 (13,2; 14,8)	14 (13,7;15)	14,5 (13,7; 15,2)	< 0,01	$p_{к-3} < 0,01$ $p_{1-3} = 0,01$

Примечание: КДР ПЖ, мм – конечный диастолический размер правого желудочка, ТК E, см/с – ранняя диастолическая скорость на трикуспидальном клапане, ТК A, см/с – поздняя диастолическая скорость на трикуспидальном клапане, ТК E/A – отношение диастолических скоростей на трикуспидальном клапане, IVR, мс – время изоволюметрической релаксации правого желудочка; давление в ЛА, мм рт. ст. – систолическое давление в легочной артерии, Em, см/с – ранняя диастолическая скорость на латеральном фиброзном кольце трикуспидального клапана, Am, см/с – поздняя диастолическая скорость на латеральном фиброзном кольце трикуспидального клапана, Em/Am отношение диастолических скоростей на латеральном фиброзном кольце трикуспидального клапана, ДЛА, мм – максимальный диаметр фиброзного кольца легочной артерии, правая ветвь ЛА, мм – правая ветвь легочной артерии. $p_{к-1}$ – статистическая значимость различий между 1-й группой и показателями лиц контрольной группы, $p_{к-2}$ – статистическая значимость различий между 2-й группой и показателями в контрольной группе, $p_{к-3}$ – статистическая значимость различий между 3-й группой и показателями в контрольной группе, p_{1-2} – статистическая значимость различий между показателями пациентов 1-й и 2-й групп, p_{1-3} – статистическая значимость различий между 1-й и 3-й группами, p_{2-3} – статистическая значимость различий между 2-й и 3-й группами.

Note: RV EDD – right ventricular end diastolic dimension; TV E – early diastolic velocity on the tricuspid valve; TV A – late diastolic velocity on the tricuspid valve; TV E/A – ratio of diastolic velocities on the tricuspid valve; IVR – time of isovolumetric relaxation of the right ventricle; pulmonary artery pressure – systolic pressure in the pulmonary artery; Em – early diastolic velocity on the lateral fibrous ring of the tricuspid valve; Am – late diastolic velocity on the lateral fibrous ring of the tricuspid valve; Em/Am – ratio of diastolic velocities on the lateral fibrous ring of the tricuspid valve; DLA – maximum diameter of the fibrous ring of the pulmonary artery; PA – pulmonary artery. $p_{к-1}$ – statistical significance of differences between indicators in group 1 and control persons; $p_{к-2}$ – statistical significance of differences between indicators in group 2 and control persons; $p_{к-3}$ – statistical significance of differences between indicators in group 3 and control persons; p_{1-2} – statistical significance of differences between indicators of groups 1 and 2; p_{1-3} – statistical significance of differences between groups 1 and 3; p_{2-3} – statistical significance of differences between groups 2 and 3.

Кроме того, установлено снижение отношения E/A и Em/Am в изучаемых группах по сравнению с контрольной группой; у больных с КТ 3-4 медиана показателя Em/Am была меньше, чем у пациентов с КТ 1-2. Всего больных со снижением отношения Em/Am менее единицы было 13 (42%) в 1-й, 23 (62,1%) – во 2-й и 18 (95%) – в 3-й группе соответственно. Медиана времени изоволюметрической релаксации правого желудочка у больных с тяжелым течением была больше по сравнению со 2-й и контрольной группами.

Медиана систолического давления в легочной артерии у больных с умеренным течением заболевания уве-

личивалась в сравнении с контрольной группой, наибольшее ее значение установлено у больных в группе с КТ 3–4 (табл. 2). Повышение систолического давления в легочной артерии (более 35 мм рт. ст.) было зарегистрировано у 7 (37%) больных с тяжелым течением заболевания и у 6 (16,2%) пациентов с умеренной степенью.

Таким образом, можно предположить, что нарушение диастолической функции правого желудочка формируется уже у пациентов, перенесших коронавирусную инфекцию в легкой степени, а более выраженные изменения установлены у больных с тяжелым течением заболевания. При изучении показателей гепатолиенального

кровотока было выявлено увеличение диаметра нижней полой и воротной вен у пациентов 2-й и 3-й групп по сравнению с контролем. У больных с тяжелым течением

заболевания диаметр нижней полой, селезеночной и воротной вен был наибольшим по сравнению с изучаемыми группами (см. табл. 2).

Таблица 2. Показатели доплерографии сосудов у больных, перенесших COVID-19, Me [Q₂₅; Q₇₅]

Table 2. Indicators of vascular dopplerography in patients who suffered from COVID-19, Me [Q₂₅; Q₇₅]

Название параметра Parameter name	Контроль, n = 22 Control group, n = 22	1-я группа КТ 0, n = 31 Group 1 СТ 0, n = 31	2-я группа КТ 1-2, n = 37 Group 2 СТ 1-2, n = 37	3-я группа КТ 3-4, n = 19 Group 3 СТ 3-4, n = 19	p	
					Критерий Краскела – Уоллиса Kruskall –Wallis test	Критерий Манна – Уитни Mann –Whitney test
D НПВ, мм IVCD, mm	18 (16,5;20)	17 (16;20,5)	19 (15,5;22,3)	20,5 (20;26,5)	< 0,001	$p_{к-2} < 0,03$ $p_{к-3} < 0,01$ $p_{1-3} < 0,01$ $p_{2-3} < 0,01$
D СВ, мм SVD, mm	6,2 (5,1;6,3)	6 (6;6,8)	6,3 (4,8;6,9)	7,2 (6,1;8,2)	0,006	$p_{к-3} = 0,003$ $p_{1-3} < 0,04$ $p_{2-3} < 0,01$
VCB, см/с SVV, cm/s	18 (17,2;18,5)	18,4 (17,1;24,5)	18 (17;19,5)	15,5 (11,9;19,7)	< 0,001	$p_{к-3} < 0,001$
Площадь селезенки, см ² Spleen area, cm ²	38 (27,5;44)	39,7 (40;43)	43,5 (29,7;55)	48 (36,2;54)	< 0,001	$p_{к-3} < 0,001$ $p_{1-3} < 0,001$ $p_{2-3} = 0,01$
D ВВ, мм VVD, mm	10,1 (10;11,3)	10,7 (10,1;13,5)	10,9 (9,5;12,9)	11,3 (10,5;12,7)	< 0,001	$p_{к-2} = 0,03$ $p_{к-3} < 0,001$ $p_{1-3} = 0,01$ $p_{2-3} = 0,001$
Печень правая доля, мм Liver, mm	13,8 (10,4;15,3)	14 (12,9;14,3)	13,2 (12,5;14,5)	14,9 (13,4;16,5)	< 0,001	$p_{к-3} < 0,001$ $p_{1-3} < 0,001$ $p_{2-3} < 0,001$

Примечание: D НПВ, мм – диаметр нижней полой вены, D СВ, мм – диаметр селезеночной вены, VCB, см/с – пиковая скорость потока в селезеночной вене, площадь селезенки, см², D ВВ, мм – диаметр воротной вены, печень: правая доля, мм. $p_{к-2}$ – статистическая значимость различий между 2-й группой и показателями лиц контроля, $p_{к-3}$ – статистическая значимость различий между 3-й группой и показателями лиц контроля, p_{1-2} – статистическая значимость различий между показателями пациентов 1-й и 2-й групп, p_{1-3} – статистическая значимость различий между 1-й и 3-й группами, p_{2-3} – статистическая значимость различий между 2-й и 3-й группами.

Note: IVCD – inferior vena cava diameter; SVD – splenic vein diameter; SVV – peak flow rate in the splenic vein; VV D – portal vein diameter; Liver – right lobe of the liver. $p_{к-1}$ – statistical significance of differences between indicators in group 1 and control persons; $p_{к-2}$ – statistical significance of differences between indicators in group 2 and control persons; $p_{к-3}$ – statistical significance of differences between indicators in group 3 and control persons; p_{1-2} – statistical significance of differences between 1 and 2 groups; p_{1-3} – statistical significance of differences between groups 1 and 3; p_{2-3} – statistical significance of differences between groups 2 and 3.

У пациентов с КТ 3–4 отмечалось снижение скорости в селезеночной вене на 14% в сравнении с контрольной группой. Кроме того, у больных с тяжелым течением заболевания была увеличена площадь селезенки и размер правой доли печени в сравнении с параметрами 1-й и 2-й групп.

Был также проведен анализ корреляционных взаимосвязей между систолическим давлением в легочной артерии, показателями гепатолиенального кровотока и функциональными параметрами сердца. Установлена статистически значимая корреляционная связь между уровнем давления в легочной артерии и максимальной систолической скоростью Sm движения латерального фиброзного кольца трикуспидального клапана ($r = 0,63$; $p < 0,001$), диаметром селезеночной вены ($r = 0,61$; $p < 0,001$), скоростью в воротной вене ($r = 0,53$; $p < 0,001$), размером правой доли печени ($r = 0,59$; $p < 0,001$). Конечный диастолический размер правого желудочка взаимосвязан с диаметром воротной вены ($r = 0,86$; $p < 0,001$), размером правой доли печени ($r = 0,68$; $p < 0,001$). Отношение диастолических скоростей на фиброзном кольце трехстворчатого клапана Em/Am имеет корреляционную связь с диаметром воротной вены ($r = 0,95$; $p < 0,001$), размером правой доли печени ($r = 0,44$; $p < 0,001$).

Обсуждение

Данное исследование показывает, что больных, перенесших коронавирусную инфекцию, через 3 мес. беспокоят боли в области сердца, одышка смешанного характера, повышение артериального давления, астенический синдром. По данным ЭхоКГ при легком течении заболевания установлено скрытое нарушение диастолического наполнения правого желудочка. У пациентов с умеренной стадией диастолическая дисфункция правого желудочка наиболее выражена, кроме того, в этой группе формируется дилатация нижней полой и воротной вен. Более выраженные изменения зарегистрированы у больных с тяжелым течением коронавирусной инфекции: выявлена дилатация правого желудочка, правой ветви легочной артерии, а также повышение давления в легочной артерии. В этой группе увеличивался диаметр вен гепатолиенального кровотока – нижней полой, воротной и селезеночной. Отмечалось снижение потока в селезеночной вене, увеличивался также размер печени и селезенки. Таким образом, чем тяжелее протекало заболевание, тем больше выражены структурно-функциональные расстройства правых отделов сердца, ремоделирование венозного гепатолиенального кровообращения и повышение давления в легочной артерии.

Можно предположить, что данные нарушения возникают в результате воспаления и повреждения эндотелия сосудов [3, 4, 6, 12]. Не исключено и прямое влияние вирусов на кардиомиоциты с возникновением фиброза миокарда [5, 12], что проявляется повышенной жесткостью и формированием нарушения диастолической функции правого желудочка, которое регистрируется уже у больных с легкой и умеренной степенью тяжести заболевания. У пациентов с тяжелым течением, вероятно, в основе легочной гипертензии, ремоделирования правого желудочка, легочной артерии и изменения гепатолиенального кровообращения лежит длительно сохраняющийся эндотелит малого круга и венозного русла большого круга кровообращения вследствие активности факторов воспаления, цитокинов и иммунных комплексов, с развитием микроангиопатий, тромбозов микроциркуляторного русла [2, 7, 12]. Кроме того, возможно, и постковидные изменения в легких (формирование фиброза) также способствуют сохранению легочной гипертензии после выздоровления, а, следовательно, и дисфункции правых отделов сердца и застойных проявлений в гепатолиенальной системе. Не исключено и отрицательное влияние гипоксии, применение для лечения токсичных препаратов, таких

как гидроксихлорохин, противовирусных средств, антибиотиков, а также наличие избыточного веса у большинства тяжелых больных, что также может быть причиной кардиогемодинамических изменений [7].

Установленные корреляционные взаимосвязи, вероятно, подтверждают, что повышение давления в системе легочной артерии взаимосвязано с нарушением функциональных показателей правого желудочка, а также ремоделированием гепатолиенального кровообращения. А изменение морфофункциональных параметров правых отделов сердца связано с нарушением венозного кровообращения в системе воротной вены.

Заключение

Через 3 мес. после COVID-19 у пациентов с легким и умеренным течением заболевания формировалось скрытое нарушение диастолической функции правого желудочка. У больных с тяжелым течением вирусной пневмонии также отмечалось повышение давления в легочной артерии, формировалась дилатация правого желудочка, правой ветви легочной артерии, селезеночной и воротной вен со снижением скорости потока в селезеночной вене, а также увеличивалась печень и селезенка.

Литература

- Capotosto L., Nguyen B.L., Ciardi M.R., Mastroianni C., Vitarelli A. Heart, COVID-19, and echocardiography. *Echocardiography*. 2020;37(9):1454–1464. DOI: 10.1111/echo.14834.
- Shi S., Qin M., Shen B., Cai Y., Liu T., Yang F. et al. Association of cardiac injury with mortality in hospitalized patients with COVID-19 in Wuhan, China. *JAMA Cardiol*. 2020;5(7):802–810. DOI: 10.1001/jamacardio.2020.0950.
- Xu Z., Shi L., Wang Y., Zhang J., Huang L., Zhang C. et al. Pathological findings of COVID-19 associated with acute respiratory distress syndrome. *Lancet Respir. Med*. 2020;8(4):420–422. DOI: 10.1016/S2213-2600(20)30076-X.
- Marini J.J., Gattinoni L. Management of COVID-19 respiratory distress. *JAMA*. 2020;323(22):2329. DOI: 10.1001/jama.2020.6825.
- Wu C., Chen X., Cai Y., Xia J., Zhou X., Xu S. et al. Risk factors associated with acute respiratory distress syndrome and death in patients with coronavirus disease 2019 pneumonia in Wuhan, China. *JAMA Intern. Med*. 2020;180(7):934. DOI: 10.1001/jamainternmed.2020.0994.
- Zeng J., Liu Y., Yuan J., Wang F., Wu W., Li L. et al. First case of COVID-19 complicated with fulminant myocarditis: A case report and insights. *Infection*. 2020;48(5):773–777. DOI: 10.1007/s15010-020-01424-5.
- Плотникова Е.Ю., Баранова Е.Н., Карягина М.С., Воросова О.А., Краснов К.А. Случай тяжелого поражения печени при COVID-19. *Медицинский совет*. 2021;(5):84–91. DOI: 10.21518/2079-701X-2021-5-84-91.
- Duarte-Neto A., Monteiro R., Silva L., Malheiros D., Oliveira E., Theodoro-Filho J. et al. Pulmonary and systemic involvement of COVID-19 assessed by ultrasound-guided minimally invasive autopsy. *Histopathology*. 2020;77(2):186–197. DOI: 10.1111/his.14160.
- Varga Z., Flammer A.J., Steiger P., Haberecker M., Andermatt R., Zinkernagel A.S. et al. Endothelial cell infection and endotheliitis in COVID-19. *Lancet*. 2020;395(10234):1417–1418. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)30937-5.
- Винокуров А.С., Никифорова М.В., Оганесян А.А., Винокурова О.О., Юдин А.Л., Юматова Е.А. COVID-19. Поражение печени – особенности визуализации и возможные причины. *Медицинская визуализация*. 2020;2(3):26–36. DOI: 10.24835/1607-0763-2020-3-26-36.
- Zhou F., Yu T., Du R., Fan G., Liu Y., Liu Z. et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: A retrospective cohort study. *Lancet*. 2020;395(10229):1054–1062. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)30566-3.
- Цыганова Е.В., Глухоедова Н.В., Жиленкова А.С., Федосеева Т.И., Ющук Е.Н., Сметнева Н.С. COVID-19 и особенности вовлечения сердечно-сосудистой системы. *Терапевтический архив*. 2021;93(9):1091–1099. DOI: 10.26442/00403660.2021.09.201036.
- Diaz-Arocutipa C., Chinchay J., Argulian E. Association between right ventricular dysfunction and mortality in COVID-19 patients: A systematic review and meta-analysis. *Clin. Cardiol*. 2021;44(10):1360–1370. DOI: 10.1002/clc.23719.
- Guo T., Fan Y., Chen M., Wu X., Zhang L., He T. et al. Cardiovascular implications of fatal outcomes of patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19). *JAMA Cardiol*. 2020;5(7):811–818. DOI: 10.1001/jamacardio.2020.1017.
- Dweck M.R., Bularga A., Hahn R.T., Bing R., Lee K.K., Chapman A.R. et al. Global evaluation of echocardiography in patients with COVID-19. *Eur. Heart J. Cardiovasc. Imaging*. 2020;21(9):949–958. DOI: 10.1093/ehjci/jeaa178.
- Чистякова М.В., Зайцев Д.Н., Говорин А.В., Медведева Н.А., Курохтина А.А. «Постковидный» синдром: морфофункциональные изменения и нарушения ритма сердца. *Российский кардиологический журнал*. 2021;26(7):4485. DOI: /10.15829/1560-4071-2021-4485.
- Временные методические рекомендации Министерства здравоохранения Российской Федерации «Профилактика диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции COVID-19». Версия 13 от 14.10.2021. URL: <https://static.0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attaches/000/058/211/original/BMP-13.pdf>
- Временные методические рекомендации Министерства здравоохранения Российской Федерации «Профилактика диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции COVID-19». Версия 6 от 28.04.2020. URL: https://static.1.rosminzdrav.ru/system/attachments/attaches/000/050/116/original/28042020_MR_COVID-19_v6.pdf
- Mitchell C., Rahko P., Blauwet L., Canaday B., Finstuen J., Foster M. et al. Guidelines for performing a comprehensive transthoracic echocardiographic examination in adults: Recommendations from the American Society of Echocardiography. *J. Am. Soc. Echocardiogr*. 2019;32(1):1–64. DOI: 10.1016/j.echo.2018.06.004.
- Морозова Т.С., Гришина И.Ф., Постникова Т.Н., Гурикова И.А. Ультразвуковая диагностика синдрома портальной гипертензии у больных хроническими диффузными заболеваниями печени (обзор литературы). *Гастроэнтерология*. 2013;7(112):118–128.

References

- Capotosto L., Nguyen B.L., Ciardi M.R., Mastroianni C., Vitarelli A. Heart, COVID-19, and echocardiography. *Echocardiography*. 2020;37(9):1454–1464. DOI: 10.1111/echo.14834.
- Shi S., Qin M., Shen B., Cai Y., Liu T., Yang F. et al. Association of cardiac injury with mortality in hospitalized patients with COVID-19 in Wuhan, China. *JAMA Cardiol*. 2020;5(7):802–810. DOI: 10.1001/jamacardio.2020.0950.

3. Xu Z., Shi L., Wang Y., Zhang J., Huang L., Zhang C. et al. Pathological findings of COVID-19 associated with acute respiratory distress syndrome. *Lancet Respir. Med.* 2020;8(4):420–422. DOI: 10.1016/S2213-2600(20)30076-X.
4. Marini J.J., Gattinoni L. Management of COVID-19 respiratory distress. *JAMA.* 2020;323(22):2329. DOI: 10.1001/jama.2020.6825.
5. Wu C., Chen X., Cai Y., Xia J., Zhou X., Xu S. et al. Risk factors associated with acute respiratory distress syndrome and death in patients with coronavirus disease 2019 pneumonia in Wuhan, China. *JAMA Intern. Med.* 2020;180(7):934. DOI: 10.1001/jamainternmed.2020.0994.
6. Zeng J., Liu Y., Yuan J., Wang F., Wu W., Li L. et al. First case of COVID-19 complicated with fulminant myocarditis: A case report and insights. *Infection.* 2020;48(5):773–777. DOI: 10.1007/s15010-020-01424-5.
7. Plotnikova E.Yu., Baranova E.N., Karyagina M.S., Vorosova O.A., Krasnov K.A. Case of severe liver damage in COVID-19. *Medical Council.* 2021;(5):84–91. (In Russ.). DOI: 10.21518/2079-701X-2021-5-84-91.
8. Duarte-Neto A., Monteiro R., Silva L., Malheiros D., Oliveira E., Theodoro-Filho J. et al. Pulmonary and systemic involvement of COVID-19 assessed by ultrasound-guided minimally invasive autopsy. *Histopathology.* 2020;77(2):186–197. DOI: 10.1111/his.14160.
9. Varga Z., Flammer A.J., Steiger P., Haberecker M., Andermatt R., Zinkernagel A.S. et al. Endothelial cell infection and endotheliitis in COVID-19. *Lancet.* 2020;395(10234):1417–1418. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)30937-5.
10. Vinokurov A.S., Nikiforova M.V., Oganessian A.A., Vinokurova O.O., Yudin A.L., Yumatova E.A. COVID-19. Liver damage – visualization features and possible causes. *Medical Visualization.* 2020;2(3):26–36. (In Russ.). DOI: 10.24835/1607-0763-2020-3-26-36.
11. Zhou F., Yu T., Du R., Fan G., Liu Y., Liu Z. et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: A retrospective cohort study. *Lancet.* 2020;395(10229):1054–1062. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)30566-3.
12. Tsyganova E.V., Glukhodedova N.V., Zhilenkova A.S., Fedoseeva T.I., Iushchuk E.N., Smetneva N.S. COVID-19 and features of cardiovascular involvement. *Ter. Arkh.* 2021;93(9):1091–1099. (In Russ.). DOI: 10.2644/2/00403660.2021.09.201036.
13. Diaz-Arocutipa C., Chinchay J., Argulian E. Association between right ventricular dysfunction and mortality in COVID-19 patients: A systematic review and meta-analysis. *Clin. Cardiol.* 2021;44(10):1360–1370. DOI: 10.1002/clc.23719.
14. Guo T., Fan Y., Chen M., Wu X., Zhang L., He T. et al. Cardiovascular implications of fatal outcomes of patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19). *JAMA Cardiol.* 2020;5(7):811–818. DOI: 10.1001/jamacardio.2020.1017.
15. Dweck M.R., Bularga A., Hahn R.T., Bing R., Lee K.K., Chapman A.R. et al. Global evaluation of echocardiography in patients with COVID-19. *Eur. Heart J. Cardiovasc. Imaging.* 2020;21(9):949–958. DOI: 10.1093/ehjci/jeaa178.
16. Chistyakova M.V., Zaitsev D.N., Govorin A.V., Medvedeva N.A., Kurokhtina A.A. Post-COVID-19 syndrome: morpho-functional abnormalities of the heart and arrhythmias. *Russian Journal of Cardiology.* 2021;26(7):4485. (In Russ.). DOI: 10.15829/1560-4071-2021-4485.
17. Temporary methodological recommendations of the Ministry of Health of the Russian Federation “Prevention, diagnosis and treatment of new coronavirus infection COVID-19”. Version 13 from 14.10.2021. URL: <https://static-0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attaches/000/058/211/original/BMP-13.pdf>
18. Temporary methodological recommendations of the Ministry of Health of the Russian Federation “Prevention, diagnosis and treatment of new coronavirus infection COVID-19”. Version 6 from 04/28/2020. URL: https://static-1.rosminzdrav.ru/system/attachments/attaches/000/050/116/original/28042020_MR_COVID-19_v6.pdf. (19.09.22).
19. Mitchell C., Rahko P., Blauwet L., Canaday B., Finstuen J., Foster M. et al. Guidelines for performing a comprehensive transthoracic echocardiographic examination in adults: Recommendations from the American Society of Echocardiography. *J. Am. Soc. Echocardiogr.* 2019;32(1):1–64. DOI: 10.1016/j.echo.2018.06.004.
20. Morozova T.S., Grishina I.F., Postnikova T.N., Guricova E.A. Ultrasound diagnosis of portal hypertension syndrome in patients with chronic diffuse liver diseases (literature review). *Gastroenterology.* 2013;7(112):118–128. (In Russ.).

Информация о вкладе авторов

Чистякова М.В., Говорин А.В., Медведева Н.А. – дизайн исследования, выполнение исследования, интерпретация данных, написание первого варианта статьи.

Калинкина Т.В., Кудрявцева Я.В. – интерпретация данных, написание рукописи.

Сведения об авторах

Чистякова Марина Владимировна, д-р мед. наук, профессор кафедры функциональной и ультразвуковой диагностики, Читинская государственная медицинская академия Министерства здравоохранения Российской Федерации. ORCID 0000-0001-6280-0757.

E-mail: m.44444@yandex.ru.

Говорин Анатолий Васильевич, д-р мед. наук, профессор, заслуженный врач РФ, заслуженный ректор Читинской государственной медицинской академии Министерства здравоохранения Российской Федерации. ORCID 0000-0003-1340-9190.

E-mail: govorav@mail.ru.

Калинкина Татьяна Владимировна, канд. мед. наук, доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней, Читинская государственная медицинская академия Министерства здравоохранения Российской Федерации. ORCID 0000-0001-7927-7368.

E-mail: kalink-tatyana@yandex.ru.

Медведева Наталья Александровна, аспирант кафедры функциональной и ультразвуковой диагностики, Читинская государственная медицинская академия Министерства здравоохранения Российской Федерации. ORCID 0000-0002-3602-4034.

E-mail: medv-95@mail.ru.

Кудрявцева Яна Витальевна, аспирант кафедры функциональной и ультразвуковой диагностики, Читинская государственная медицинская академия Министерства здравоохранения Российской Федерации. ORCID 0000-0002-9082-1114.

E-mail: jo.water.103@yandex.ru.

Чистякова Марина Владимировна, e-mail: m.44444@yandex.ru.

Поступила 23.09.2022

Information on author contributions

Chistyakova M.V., Govorin A.V., Medvedeva N.A. – study design, research implementation, data interpretation, and writing the first version of the article.

Kalinkina T.V. and Kudryavtseva Y.V. – data interpretation and writing the manuscript.

Information about the authors

Marina V. Chistyakova, Dr. Sci. (Med.), Professor, Department of Functional and Ultrasound Diagnostics, Chita State Medical Academy. ORCID 0000-0001-6280-0757.

E-mail: m.44444@yandex.ru.

Anatoly V. Govorin, Dr. Sci. (Med.), Professor, Honored Doctor of the Russian Federation, Honored Rector, Chita State Medical Academy. ORCID 0000-0003-1340-9190.

E-mail: govorav@mail.ru.

Tatiana V. Kalinkina, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, Department of Propaedeutics of Internal Diseases, Chita State Medical Academy. ORCID 0000-0001-7927-7368.

E-mail: kalink-tatyana@yandex.ru.

Natalia A. Medvedeva, Postgraduate Student, Department of Functional and Ultrasound Diagnostics, Chita State Medical Academy of the Ministry of Health of the Russian Federation. ORCID 0000-0002-3602-4034.

E-mail: medv-95@mail.ru.

Yana V. Kudryavtseva, Postgraduate Student, Department of Functional and Ultrasound Diagnostics, Chita State Medical Academy. ORCID 0000-0002-9082-1114.

E-mail: jo.water.103@yandex.ru.

Marina V. Chistyakova, E-mail: m.44444@yandex.ru.

Received September 23, 2022

<https://doi.org/10.29001/2073-8552-2022-37-4-77-86>
УДК: 616.8-009.836-02: [616.98:578.834.1-036.21]-06

Особенности нарушений сна после перенесенной новой коронавирусной инфекции COVID-19

Е.М. Калинина^{1, 2}, М.С. Трошина¹, О.В. Цыганкова^{1, 3}, Л.Д. Латынцева¹,
И.И. Логвиненко¹

¹ Научно-исследовательский институт терапии и профилактической медицины – филиал Федерального исследовательского центра Института цитологии и генетики Сибирского отделения Российской академии наук, 630089, Российская Федерация, Новосибирск, ул. Б. Богаткова, 175/1

² ООО «Клиника Санитас+», 630099, Российская Федерация, Новосибирск, ул. Вокзальная магистраль, 16

³ Новосибирский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации, 630091, Российская Федерация, Новосибирск, Красный проспект, 52

Аннотация

Введение. Нарушения сна ухудшают многие аспекты жизни. COVID-19 усугубляет данную проблему в рамках «постковидного синдрома», одной из частых жалоб которого являются расстройства сна.

Цель: оценить встречаемость нарушений сна после перенесенной инфекции COVID-19 и наличие ассоциаций «постковидных» нарушений сна и тяжести COVID-19.

Материал и методы. Выполнено одномоментное исследование, в которое вошли 115 пациентов поликлинического отделения НИИТПМ – филиала ИЦиГ СО РАН в возрасте 26–74 года (средний возраст 54,22 ± 12,48 года), перенесших COVID-19 от 2 до 11 мес. назад. Проводилось анкетирование (анкета оценки сна Шпигеля, шкала тревоги и депрессии HADS, международная шкала оценки тяжести синдрома беспокойных ног СБН), осмотр врачом-сомнологом, скрининговая ночная компьютерная пульсоксиметрия. При индексе десатураций ≥ 5 в час проводилась ночная сомнография на WAtch PAT 200/ полисомнография. Пациенты разделялись на группы в зависимости от наличия нарушений сна, степени тяжести COVID-19, возраста.

Результаты. Самым распространенным «постковидным» расстройством сна стал СБН ($n = 63$; 75%). Первичная инсомния была диагностирована только у пациентов после среднетяжелого течения COVID-19 ($n = 3$; 9%). У пациентов с «постковидным» расстройством сна ($n = 40$) было меньшее время сна в рабочие дни (7,00 [6,00; 7,50] vs. 7,50 [6,50; 8,00] ч; $p = 0,021$) и выше средний балл депрессии (5,00 [3,00; 7,00] vs. 3,00 [1,00; 6,00] баллов; $p = 0,006$), чем у пациентов без ухудшения качества сна. Только у пациентов 26–59 лет шанс снижения качества сна после среднетяжелой инфекции COVID-19 был значимо выше в 11,6 раза, чем после легкой (95% доверительный интервал (ДИ): 1,42–94,32; $p = 0,007$).

Выводы. У пациентов 26–59 лет, перенесших среднетяжелую инфекцию COVID-19, шансы ухудшения качества сна достоверно выше, чем после легкого течения заболевания. При этом самым частым «постковидным» расстройством сна является СБН. С учетом важного значения расстройств сна пациенты трудоспособного возраста после среднетяжелой инфекции COVID-19 нуждаются в наблюдении со стороны врачей с целью своевременной коррекции возникающих жалоб.

Ключевые слова:	COVID-19, «постковидный синдром», нарушения сна, инсомния, синдром беспокойных ног, апноэ сна.
Конфликт интересов:	авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
Прозрачность финансовой деятельности:	исследование выполнено в рамках бюджетной темы «Формирование когорт детского, подросткового, молодого населения для изучения механизмов и особенностей жизненного цикла человека в российской популяции». Рег. № 122031700115-7.
Для цитирования:	Калинина Е.М., Трошина М.С., Цыганкова О.В., Латынцева Л.Д., Логвиненко И.И. Особенности нарушений сна после перенесенной новой коронавирусной инфекции COVID-19. <i>Сибирский журнал клинической и экспериментальной медицины</i> . 2022;37(4):19–28. https://doi.org/10.29001/2073-8552-2022-37-4-19-28 .

✉ Трошина Мария Сергеевна, e-mail: mari_tr@mail.ru.

Patterns of sleep disorders after a new coronavirus infection COVID-19

Ekaterina M. Kalinina^{1, 2}, Maria S. Troshina¹, Oksana V. Tsygankova^{1, 3},
Lyudmila D. Latyntseva¹, Irina I. Logvinenko¹

¹ Research Institute of Internal and Preventive Medicine – Branch of the Institute of Cytology and Genetics, Siberian Branch of Russian Academy of Sciences,
175/1, B. Bogatkova str., Novosibirsk, 630089, Russian Federation

² OOO Klinika Sanitas+,
16, Vokzalnaya Magistral str., Novosibirsk, 630099, Russian Federation

³ Novosibirsk State Medical University,
52, Krasnyi Prospekt str., Novosibirsk, 630091, Russian Federation

Abstract

Background. Sleep disorders have a negative impact on many aspects of life. COVID-19 exacerbates this problem in the context of the post-COVID syndrome where sleep disorder is one of the common complaints.

Objective. We aimed to assess the frequency of sleep disorders after COVID-19 and the presence of associations between post-COVID sleep disorders and the severity of COVID-19.

Material and methods. A cross-sectional study was carried out in Novosibirsk. It included 115 people aged 26 to 74 years (an average age of 54.22 ± 12.48 years) after recovery from COVID-19, which occurred two to eleven months before. Patients underwent questionnaire survey (Spiegel sleep score questionnaire, HADS Anxiety and Depression Scale, International Restless Legs Syndrome (RLS) Severity Scale), examination by a somnologist, and screening night computer pulse oximetry. If an index of desaturations was more than five per hour, we performed overnight somnography by WATCH PAT 200 or polysomnography. Patients were divided into groups depending on the presence of sleep disorders, COVID-19 severity, and their age. Statistical analysis included a descriptive analysis. Odds ratio was assessed by determining the risk measure for dichotomous variables in the contingency table.

Results. RLS was the most common post-COVID sleep disorder ($n = 63, 75\%$). However, primary insomnia was diagnosed only in patients with moderate-to-severe course of COVID-19 ($n = 3, 9\%$). There were 40 patients with post-COVID sleep disorder; they had significantly lower sleep time on workdays (7.00 [6.00; 7.50] vs. 7.50 [6.50; 8.00] hours, $p = 0.021$) and significantly higher mean HADS depression score (5.00 [3.00; 7.00] vs. 3.00 [1.00; 6.00] points, $p = 0.006$) compared with the corresponding parameters in patients without deterioration of sleep quality. The chance of reduced sleep quality was 11.6 times higher after moderate-to-severe COVID-19 infection than that after mild infection only in patients aged 26–59 years (95% confidence interval 1.42–94.32, $p = 0.007$).

Conclusion. The chance of worsening sleep quality was significantly higher after a moderate-to-severe COVID-19 infection than after mild infection in 26-59-year-old old patients. At the same time, RLS was the most common post-COVID sleep disorder according to our study. Given the importance of sleep disorders, working-age patients after moderate-to-severe COVID-19 infection require active monitoring by doctors in order to timely correct emerging complaints.

Keywords:	COVID-19, post-COVID syndrome, sleep disorders, insomnia, restless leg syndrome, sleep apnea.
Conflict of interest:	the authors do not declare a conflict of interest.
Financial disclosure:	the study was supported by State Budget theme no. 122031700115-7 “Formation of cohorts of children, adolescents, young people to study the mechanisms and features of the human life cycle in the Russian population”.
For citation:	Kalinina E.M., Troshina M.S., Tsygankova O.V., Latyntseva L.D., Logvinenko I.I. Patterns of sleep disorders after a new coronavirus infection COVID-19. <i>The Siberian Journal of Clinical and Experimental Medicine</i> . 2022;37(4):19–28. https://doi.org/10.29001/2073-8552-2022-37-4-19-28 .

Введение

Глобальная пандемия новой коронавирусной инфекции, вызываемой вирусом SARS-CoV-2 (COVID-19), уже привела к более 318 млн подтвержденных случаев заболевания и более 6 млн смертей¹. Все больше данных появляется о патогенезе этой инфекции и о факторах, приводящих к более тяжелому течению заболевания [1]. Однако после выздоровления возможно появление нового спектра жалоб на слабость, быструю утомляемость, одышку, головные боли, нарушения сна. Эти долгосрочные последствия COVID-19, получившие название «постковидный синдром»², остаются малоизученными.

Согласно рекомендациям Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) от 6 октября 2021 г., состояние после COVID-19 развивается у лиц с анамнезом вероятной или подтвержденной инфекции, вызванной вирусом SARS-CoV-2, как правило, в течение 3 мес. от момента дебюта COVID-19 и характеризуется наличием симптомов на протяжении не менее 2 мес., а также невозможностью их объяснения альтернативным диагнозом³. Нарушения сна во многих исследованиях входят в пятерку самых часто встречающихся симптомов «постковидного синдрома» и сохраняются у пациентов более года [2]. При этом трудно недооценить клиническое значение расстройств сна, которые оказывают негативное влияние на социальные аспекты, показатели экономической деятельности, повышают риски возникновения сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), а также ухудшают течение уже существующих [3, 4]. На данный момент остается неясным наличие ассоциаций расстройств сна со степенью тяжести течения коронавирусной инфекции, хотя есть информация, что пациенты, перенесшие более тяжелое течение COVID-19, находятся в зоне повышенного риска развития «постковидного синдрома» [5, 6]. Также неизвестна и причина нарушений сна после COVID-19 [7, 8].

Цель работы: оценка встречаемости нарушений сна после COVID-19, выявление их ассоциаций со степенью тяжести COVID-19.

Материал и методы

В одномоментное наблюдательное исследование были включены 115 амбулаторных пациентов поликлинического отделения НИИТГПМ – филиала ИЦиГ СО РАН (г. Новосибирск) в возрасте 26–74 года (средний возраст $54,22 \pm 12,48$ года, в том числе 73 (63,5%) женщины). Критерии включения в исследование: перенесенная инфекция COVID-19, подтвержденная наличием РНК вируса в мазке со слизистой носоглотки/ротоглотки методом полимеразной цепной реакции во время заболевания и/или выявлением антител класса IgG к коронавирусу SARS-CoV-2; подписанное информированное согласие (протокол этического комитета № 71 от 10.11.2020 г.). В исследование не были включены пациенты с сопутствующими острыми или хроническими заболеваниями в фазе обострения или неполной ремиссии, активным опухолевым процессом, алкогольной или наркотической зависимостью, тяжелыми заболеваниями печени (цирроз) и почек (ХБП С3b и выше), тяжелой сердечно-сосудистой патологией.

Пациентам было проведено анкетирование для оценки медицинской истории артериальной гипертензии, выявления нарушений сна (анкета балльной оценки субъективных характеристик сна Шпигеля, при наборе менее 22 баллов отмечалось наличие нарушений сна), для оценки наличия тревоги и/или депрессии (шкала тревоги и депрессии HADS), синдрома беспокойных ног (СБН, Международная шкала оценки тяжести СБН)⁴. Все пациенты были осмотрены врачом-сомнологом, были проведены антропометрия, измерение артериального давления (АД), скрининговая ночная компьютерная пульсоксиметрия прибором PulseOx 7500 (SPO medical, Израиль). При индексе десатураций более 5 в час дополнительно проводилась ночная сомнография на WAtch PAT 200 (Itamar Medical Ltd., Израиль) или полисомнография (Нейроспектр-СМ, Россия). Диагноз обструктивного апноэ сна был выставлен по результатам WAtch PAT сомнографии или полисомнографии при индексе апноэ-гипопноэ более 5 в час. При наборе более 10 баллов по Международной шкале оценки тяжести СБН выставлялся соответствующий диагноз. Тревога и депрессия оценивались по шкале тревоги и депрессии HADS, диагноз тревоги и/или депрессии выставлялся если сумма баллов, по какой-либо из частей шкалы составила 8 баллов и более. По степени тяжести течения коронавирусной инфекции (определялась в соответствии с российскими методическими рекомендациями «Временные методические рекомендации. Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19)» от 07.05.2021 г.) распределение было следующим: 13 человек (11,3%) – тяжелая степень, 71 человек (61,7%) – средняя степень, 31 человек (27,0%) – легкая степень течения коронавирусной инфекции. Также в ходе анализа пациенты были разделены на возрастные подгруппы по классификации ВОЗ: 18–59 лет (объединенная группа молодого и среднего возраста) и 60–74 года (пожилой возраст).

Статистическую обработку полученных результатов, включая создание базы данных и автоматизированную проверку качества подготовки информации, проводили с использованием пакета SPSS v.20.0. Статистические оценки включали дескриптивный анализ числовых характеристик признаков. Описание количественных признаков при нормальном распределении значений выполняли с помощью среднего арифметического \pm стандартное отклонение, при распределении, отличном от нормального, в виде медианы и квартилей ($Me [Q_1; Q_3]$). Нормальность распределения количественных признаков проверяли с помощью критерия Колмогорова – Смирнова. Для сравнения количественных показателей в группах использовали критерий Манна – Уитни, если показатель имел отличное от нормального распределение, критерий Стьюдента – для независимых групп, если распределение показателя не отличалось от нормального. Сравнение частот встречаемости в группах выполняли с помощью таблиц сопряженности с использованием критерия χ^2 . Также по таблицам сопряженности рассчитывали отношение шансов и его 95% доверительный интервал (ДИ). За критический уровень значимости при проверке статистических гипотез принимали $p = 0,05$.

¹ <https://covid19.who.int/>

² https://www.who.int/publications/i/item/WHO-2019-nCoV-Post_COVID-19_condition-Clinical_case_definition-2021.1

³ https://www.who.int/publications/i/item/WHO-2019-nCoV-Post_COVID-19_condition-Clinical_case_definition-2021.1

⁴ <http://irlssg.org/diagnostic-criteria/>

Результаты

В общей выборке пациентов (вне зависимости от степени тяжести перенесенной COVID-19) 84 участникам (среди них 58 (69,0%) женщин,) был выставлен предварительный диагноз инсомнии на основании оценки жалоб и осмотра врача-сомнолога, который подтверждался, исходя из набранного количества баллов по анкете Шпигеля (менее 22 – нарушение сна есть, ≥ 22 – нарушений сна нет). Из 84 человек у 44 человек (28 (63,6%) женщин) коронавирусная инфекция никак не повлияла на ранее существующие нарушения сна. 31 человек (24 (77,4%) женщины) отметили ухудшение симптомов после коронавирусной инфекции. У 9 человек (6 (66,7%) женщин) жалобы на нарушения сна появились впервые.

Для дифференциальной диагностики первичной инсомнии и других расстройств сна у 84 человек с предварительно диагностированной инсомнией мы выделили следующие категории, которые сочетались у ряда пациентов: синдром обструктивного апноэ сна (СОАС), СБН, тревога и/или депрессия. СБН встречался у 63 человек (75%, 44 женщины), апноэ сна у 49 человек (58,3%, 29 женщин), тревога и/или депрессия – у 27 человек

(32,1%, 21 женщина). При этом СОАС легкой степени тяжести встречался у 24 человек (28,6%), средней степени – у 20 человек (23,8%), тяжелой степени – у 5 человек (6,0%).

Так как пациентов с тяжелой степенью тяжести COVID-19 было 13 человек, то для дальнейшего анализа те, кто имел среднюю и тяжелую степень заболевания были объединены в одну группу. Основные характеристики выборки пациентов в зависимости от тяжести течения COVID-19 представлены в таблице 1.

Пациенты с легким и среднетяжелым течением COVID-19 в анамнезе достоверно не отличались по возрасту и срокам выздоровления после коронавирусной инфекции. У последних был статистически значимо выше индекс массы тела, чем у пациентов с легким течением. Далее в анализ расстройств сна мы включали только тех пациентов, у которых жалобы появились впервые, или произошло ухудшение качества сна после перенесенной COVID-19. Случаи, когда жалобы на нарушение сна были до болезни и остались прежними, не учитывались. В таблице 2 представлена характеристика пациентов в зависимости от качества сна, имеющая место после выздоровления от COVID-19.

Таблица 1. Характеристики пациентов в зависимости от тяжести течения перенесенного ранее COVID-19

Table 1. Characteristics of patients depending on the severity of the previous COVID-19

Параметры Parameters	Пациенты с легким течением COVID-19, n = 31 Patients with mild COVID-19, n = 31	Пациенты со средним и тяжелым течением COVID-19, n = 84 Patients with moderate-to-severe COVID-19, n = 84	p
Возраст, лет Age, years, M \pm SD	55,03 \pm 12,44	53,93 \pm 12,56	0,676
Время после дебюта коронавирусной инфекции до включения в исследование, мес. Time after the onset of coronavirus infection before inclusion in the study, months, Me [25; 75]	5,0 [4,0; 6,0]	4,3 [3,0; 6,0]	0,113
Сменный график работы, n (%) Working in shifts, n (%)	4 (12,9)	15 (17,9)	0,778
Время сна в рабочие дни, ч Sleep time on working days, hours, Me [25; 75]	7,00 [6,00; 8,00]	7,00 [6,00; 8,00]	0,800
Время сна в выходные дни, ч Sleep time on weekends, hour, Me [25; 75]	8,00 [7,50; 9,00]	8,00 [8,00; 9,00]	0,604
Анкета Шпигеля, балл The Spiegel questionnaire, score, M \pm SD	20,10 \pm 3,37	19,96 \pm 2,86	0,834
Депрессия, балл Depression, score, Me [25; 75]	4,00 [2,00; 6,00]	3,00 [2,00; 6,75]	0,874
Тревога, балл Anxiety, score, M \pm SD	4,52 \pm 3,55	4,74 \pm 3,83	0,779
Шкала Эпфорта, балл Epworth scale, score, M \pm SD	6,32 \pm 3,84	6,42 \pm 4,37	0,912
Глюкоза плазмы, ммоль/л Plasma glucose, mmol/L, Me [25; 75]	6,0 [5,6; 6,8]	6,3 [5,7; 6,9]	0,534
Общий холестерин плазмы, мг/дл Total plasma cholesterol, mg/dL, M \pm SD	217,58 \pm 51,43	209,61 \pm 48,50	0,443
ЧСС, ударов/минуту HR, beats/minute, M \pm SD	67,94 \pm 9,28	68,27 \pm 10,23	0,868
САД, мм рт. ст. SBP, mm Hg, M \pm SD	126,98 \pm 16,24	128,91 \pm 15,27	0,557

Окончание табл. 1
End of table 1

Параметры Parameters	Пациенты с легким течением COVID-19, <i>n</i> = 31 Patients with mild COVID-19, <i>n</i> = 31	Пациенты со средним и тяжелым течением COVID-19, <i>n</i> = 84 Patients with moderate-to-severe COVID-19, <i>n</i> = 84	<i>p</i>
ДАД, мм рт. ст. DBP, mm Hg, <i>Me</i> [25; 75]	80,00 [75,00; 90,00]	80,00 [75,63; 85,50]	0,811
ИМТ, кг/м ² BMI, kg/m ² , <i>M</i> ± <i>SD</i>	27,75 ± 5,38	30,27 ± 5,88	0,040
Средняя сатурация за ночь, % Average saturation per night, % <i>M</i> ± <i>SD</i>	95,03 ± 2,52	95,05 ± 2,08	0,962
Индекс апноэ-гипопноэ, количество эпизодов в час Apnea-hypopnea index, number of episodes per hour, <i>Me</i> [25; 75]	7,20 [1,00; 15,60]	7,45 [2,08; 16,45]	0,427
Минимальная сатурация, % Minimum saturation, %, <i>Me</i> [25; 75]	87,00 [79,00; 90,00]	87,00 [79,00; 90,00]	0,626
Нарушения сна до COVID-19, <i>n</i> (%) Sleep disorders before COVID-19, <i>n</i> (%)	16 (51,6)	59 (70,2)	0,079
Нарушения сна после COVID-19, <i>n</i> (%) Sleep disorders after COVID-19, <i>n</i> (%)	20 (64,5)	64 (76,2)	0,240
Ухудшение качества сна после COVID-19, <i>n</i> (%) Deterioration in sleep quality after COVID-19, <i>n</i> (%)	8 (25,8)	32 (38,1)	0,273

Примечание: ДАД, САД – диастолическое, систолическое артериальное давление, ИМТ – индекс массы тела, ЧСС – частота сердечных сокращений.

Note: DBP and SBP – diastolic and systolic blood pressure, respectively, BMI – body mass index, HR – heart rate.

Таблица 2. Характеристика пациентов в зависимости от наличия нарушений сна после перенесенной COVID-19

Table 2. Characteristics of patients depending on the presence of sleep disorders after the previous COVID-19

Параметры Parameters	Пациенты с ухудшением качества сна после COVID-19, <i>n</i> = 40 Patients with impaired sleep quality after COVID-19, <i>n</i> = 40	Пациенты без ухудшения качества сна после COVID-19, <i>n</i> = 75 Patients without deterioration of sleep quality after COVID-19, <i>n</i> = 75	<i>P</i>
Возраст, лет Age, years, <i>M</i> ± <i>SD</i>	56,68 ± 12,32	52,92 ± 12,46	0,643
Мужской пол, <i>n</i> (%) Male gender, <i>n</i> (%)	32 (42,7)	10 (25,0)	0,070
Степень тяжести COVID-19, <i>n</i> (%) Severity of COVID-19, <i>n</i> (%)			
Легкая Mild	8 (20,0)	23 (30,7)	0,273
Среднетяжелая Moderate-to-severe	32 (80,0)	52 (69,3)	
Время после дебюта коронавирусной инфекции до включения в исследование, мес. Time after the onset of coronavirus infection before inclu- sion in the study, months, <i>Me</i> [25; 75]	4,5 [3,6; 6,0]	4,5 [3,5; 6,0]	0,557
Сменный график работы, <i>n</i> (%) Working in shifts, <i>n</i> (%)	8 (20,0)	11 (14,7)	0,599
Время сна в рабочие дни, ч Sleep time on working days, hours, <i>Me</i> [25; 75]	7,00 [6,00; 7,50]	7,50 [6,50; 8,00]	0,021
Время сна в выходные дни, ч Sleep time on weekends, hours, <i>Me</i> [25; 75]	8,00 [7,00; 9,00]	8,00 [8,00; 9,00]	0,141
Анкета Шпигеля, балл The Spiegel questionnaire, score, <i>M</i> ± <i>SD</i>	18,58 ± 2,32	20,76 ± 3,04	0,229
Депрессия, балл Depression, score, <i>Me</i> [25; 75]	5,00 [3,00; 7,00]	3,00 [1,00; 6,00]	0,006

Окончание табл. 2
End of table 2

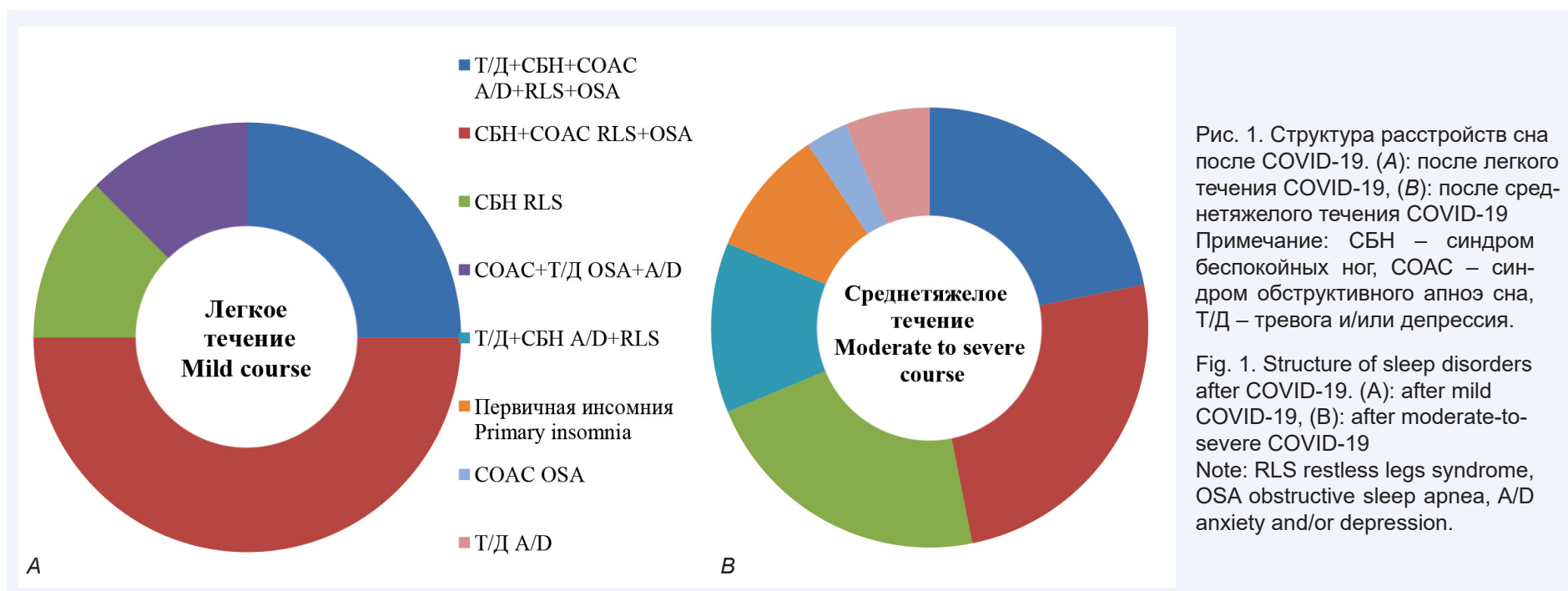
Параметры Parameters	Пациенты с ухудшением качества сна после COVID-19, n = 40 Patients with impaired sleep quality after COVID-19, n = 40	Пациенты без ухудшения качества сна после COVID-19, n = 75 Patients without deterioration of sleep quality after COVID-19, n = 75	P
Тревога, балл Anxiety, score, M ± SD	5,90 ± 3,90	4,03 ± 3,51	0,500
Шкала Эпворта, балл Epworth scale, score, M ± SD	6,95 ± 4,81	6,10 ± 3,86	0,148
Глюкоза плазмы, ммоль/л Plasma glucose, mmol/L, Me [25; 75]	6,2 [5,7; 6,6]	6,1 [5,6; 6,9]	0,890
Общий холестерин плазмы, мг/дл Total plasma cholesterol, mg/dL, M ± SD	214,74 ± 47,28	210,17 ± 50,45	0,986
ЧСС, уд./мин HR, beats per minute, M ± SD	68,50 ± 9,80	68,03 ± 10,08	0,874
САД, мм рт. ст. SBP, mm Hg, M ± SD	130,58 ± 15,60	127,22 ± 15,41	0,900
ДАД, мм рт. ст. DBP, mm Hg, Me [25; 75]	80,00 [80,00; 87,00]	80,00 [75,00; 90,00]	0,432
ИМТ, кг/м ² BMI, kg/m ² , M ± SD	30,06 ± 5,26	29,34 ± 6,14	0,397
Средняя сатурация за ночь, % Average saturation per night, % M ± SD	95,11 ± 2,24	95,01 ± 2,19	0,572
Индекс апноэ-гипопноэ, количество эпизодов в час Apnea-hypopnea index, number of episodes per hour, Me [25; 75]	7,25 [2,08; 14,98]	7,40 [1,30; 16,60]	0,960
Минимальная сатурация, % Minimum saturation, %, Me [25; 75]	86,00 [78,00; 89,00]	87,00 [81,00; 90,00]	0,295

Примечание: ДАД, САД – диастолическое, систолическое артериальное давление, ИМТ – индекс массы тела, ЧСС – частота сердечных сокращений.

Note: DBP and SBP – diastolic and systolic blood pressure, respectively, BMI body mass index, HR – heart rate.

У пациентов с ухудшением качества сна было достоверно ниже время сна в рабочие дни, был выше средний балл депрессии по шкале HADS, чем у пациентов без ухудшения качества сна. На рисунке 1 представлена структура расстройств сна у пациентов с анамнезом новой коронавирусной инфекции. Как при легком, так и при

среднетяжелом течении COVID-19, среди расстройств сна чаще всего встречались комбинация СБН и СОАС и сочетание всех трех причин: тревога и/или депрессия, СБН и СОАС. Однако «постковидная» первичная инсомния была диагностирована только у пациентов со среднетяжелым течением COVID-19 в анамнезе.



При оценке отношения шансов нами не было выявлено значимой ассоциации между степенью тяжести течения коронавирусной инфекции и ухудшением качества сна в общей выборке ($p = 0,273$). Следующим шагом мы оценили отношение шансов ухудшения качества сна после перенесенной коронавирусной инфекции в разных возрастных группах. У пациентов 26–59 лет шанс снижения качества сна после среднетяжелой инфекции COVID-19 был в 11,6 раза выше, чем после легкой (95% ДИ: 1,42–94,32; $p = 0,007$). В этой же возрастной группе при разделении по полу у женщин был достоверно выше шанс снижения качества сна после среднетяжелой инфекции COVID-19 (отношение шансов 15,00; 95% ДИ: 1,72–130,76; $p = 0,006$).

В возрасте до 59 лет у пациентов после среднетяжелой инфекции COVID-19 чаще всего встречался СБН, как и в общей выборке, у пожилых пациентов (60–74 года) не было статистически значимых различий в качестве сна после среднетяжелой или легкой инфекции COVID-19 ($p = 0,330$) (рис. 2).

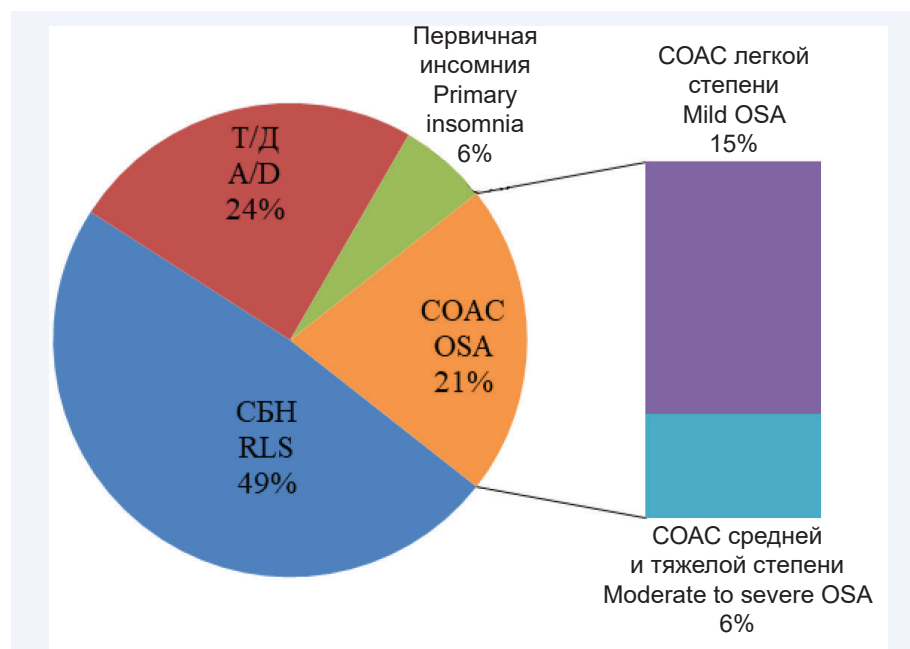


Рис. 2. Структура расстройств сна после среднетяжелой инфекции COVID-19 в возрастной группе до 59 лет

Примечание: СБН – синдром беспокойных ног, СОАС – синдром обструктивного апноэ сна, Т/Д – тревога и/или депрессия.

Fig. 2. Structure of sleep disorders after a moderate-to-severe COVID-19 in the age group of patients under 59 years

Note: RLS – restless legs syndrome, OSA – obstructive sleep apnea, A/D – anxiety and/or depression.

В таблице 3 представлена структура расстройств сна в зависимости от половой принадлежности. Расстройства сна у мужчин чаще представлены СБН и СОАС, а у женщин – СБН и тревогой и/или депрессией. Только у двух женщин был выставлен диагноз первичной инсомнии. При этом у мужчин имела место тенденция к более частой встречаемости СОАС, чем у женщин ($p = 0,064$).

Таблица 3. Структура расстройств сна после перенесенной среднетяжелой инфекции COVID-19 в возрастной группе до 59 лет

Table 3. Structure of sleep disorders after a moderate-to-severe COVID-19 in the age group up to 59 years

Расстройства сна Sleep disorders	Среднетяжелое течение COVID-19 Moderate-to-severe COVID-19		p
	Мужчины, $n = 6$ Men, $n = 6$	Женщины, $n = 15$ Women, $n = 15$	
Синдром беспокойных ног, n (%) Restless leg syndrome, n (%)	5 (83,3)	11 (73,3)	0,550

Окончание табл. 3
End of table 3

Расстройства сна Sleep disorders	Среднетяжелое течение COVID-19 Moderate-to-severe COVID-19		p
	Мужчины, $n = 6$ Men, $n = 6$	Женщины, $n = 15$ Women, $n = 15$	
Синдром обструктивного апноэ сна, n (%) Obstructive sleep apnea, n (%)	4 (66,7)	3 (20,0)	0,064
Легкой степени, n (%) Mild, n (%)	2 (33,3)	3 (20,0)	0,450
Средней степени, n (%) Moderate, n (%)	1 (16,7)	0	0,286
Тяжелой степени, n (%) Severe, n (%)	1 (16,7)	0	0,286
Тревога и/или депрессия, n (%) Anxiety and/or depression, n (%)	2 (33,3)	6 (40,0)	0,590
Первичная инсомния, n (%) Primary insomnia, n (%)	0	2 (13,3)	0,500

Обсуждение

Постинфекционные осложнения не являются специфической особенностью COVID-19 и встречались ранее, например, был описан поствирусный синдром после атипичной пневмонии, вызванной вирусом SARS. В основном пациенты жаловались на усталость, но многие также отмечали нарушения сна: трудности засыпания, СБН, СОАС и дневную сонливость [9]. Данные по распространенности различных симптомов после новой коронавирусной инфекции COVID-19 отличаются в различных исследованиях. S. Lopez-Leon и соавт. (2021) опубликовали метаанализ 15 исследований и выделили 55 долгосрочных последствий COVID-19, среди которых самыми распространенными были усталость и головная боль (58 и 44% соответственно) [10]. Нарушения сна встречались у 11% (1036 человек из 46070), у 8% был отдельно описан синдром апноэ сна (34 человека из 404), 12% (182 из 1501 пациентов) и 13% (2288 из 45896 обследованных) жаловались на депрессию и тревогу соответственно. В когортном исследовании, проведенном в городе Ухань (Китай) ($n = 1733$, 52% мужчин), самыми распространенными симптомами после перенесенной коронавирусной инфекции оставались также усталость или мышечная слабость (63%, 1038 человек из 1655), а второй по частоте жалобой были расстройства сна (26%, 437 из 1655) [5]. В нашем исследовании частота жалоб на ухудшение качества сна после COVID-19 (40 человек, 34,8%) была чуть выше. Различия в данных могут быть вызваны разными методами диагностики нарушений сна, а также тем, что у части пациентов они существовали до COVID-19, и инфекция никак не повлияла на их частоту. В нашей работе мы не включали таких пациентов в группу с «постковидным» ухудшением качества сна. Важным отличием проведенного нами исследования является то, что пациенты не только проходили анкетирование, но и осматривались врачом-сомнологом.

СБН – это сенсомоторное расстройство, поражающее 5–10% взрослого населения и существенно снижающее

качество сна, в частности, вызывая трудности засыпания. На сегодняшний день дисфункция дофаминергической системы считается наиболее вероятной причиной возникновения СБН [11]. В литературе описаны случаи возникновения СБН в сочетании с нарушениями сна во время COVID-19 [12]. В нашей работе СБН также оказался самым распространенным расстройством сна как в общей выборке, так и в группе молодых пациентов (26–59 лет) с анамнезом среднетяжелого течения COVID-19. Возможный механизм заключается в том, что проницаемость гематоэнцефалического барьера нарушается во время инфекции COVID-19 из-за воздействия провоспалительных цитокинов (IL-1 β , IL-6, TNF α и IL-17), которых тем больше, чем тяжелее протекает инфекция [13]. Также не исключена роль дефицита железа, потому что при более тяжелом течении инфекции COVID-19 снижается уровень гемоглобина [14], однако оценка данных взаимосвязей не входила в задачи нашего исследования.

Апноэ сна – второе по встречаемости нарушение сна в нашем исследовании. Многие работы описывают связь СОАС с COVID-19, учитывая, что оба заболевания имеют схожие факторы риска: ожирение, мужской пол, возраст старше 60 лет, кардиометаболические заболевания [15]. Например, у пациентов с подтвержденной инфекцией COVID-19 ($n = 4668$) В.Е. Cade и соавт. (2020) была продемонстрирована более высокая смертность пациентов с СОАС (11,7%) по сравнению с контрольной группой (6,9%) [16]. Однако недостаточно информации по поводу ухудшения течения или впервые выявленному СОАС после перенесенной инфекции. Только в работе V. Chorgha и соавт. (2021) при анализе последствий COVID-19 спустя 60 дней после выписки из стационара учитывалась частота первого использования СРАР-терапии: 34 человека из 488 сообщили о том, что впервые начали использовать СРАР-терапию после COVID-19. В то же время в исследовании не уточнялось, был ли установлен диагноз СОАС до заболевания или после, беспокоили ли пациентов проблемы со сном [17].

Тревога и/или депрессия как причина расстройства сна в нашей работе встречались в 32,1% случаев, в основном у женщин. В работе M. Kamal и соавт. (2021) при анализе последствий после коронавирусной инфекции тревога встречалась у 38%, а депрессия – у 28,6%, что сопоставимо с нашими данными. Кроме того, в этом исследовании тяжесть всех симптомов «постковидного синдрома» была ассоциирована с тяжестью течения коронавирусной инфекции [18]. Первичная инсомния встречалась у 7% (6 человек) после COVID-19 в нашем исследовании. При этом лишь 4 человека описали ухудшение или возникновение нарушения сна после COVID-19. В общей популяции распространенность инсомнии достигает 9–15%. Известно, что женщины страдают инсомнией в 1,5 раза чаще мужчин, что также совпадает с нашими данными [19]. Сравнить частоту распространенности первичной инсомнии после COVID-19 с результатами других исследований затруднительно, так как в большинстве работ в качестве симптома «постковидного синдрома» выделялись только нарушения сна (sleep disorder/difficulties), а диагностика непосредственно инсомнии не проводилась.

В работе M. Taquet и соавт. (2021) были проанализированы электронные медицинские карты 44779 пациентов, перенесших COVID-19, на предмет установления *de novo* какого-либо психиатрического или неврологиче-

ского диагноза [20]. Самыми частыми диагнозами стали тревожные расстройства, первичная инсомния и деменция. Вероятность первого диагноза инсомнии в течение 14–90 дней после диагностирования COVID-19 составляла 1,9% (95% ДИ: 1,6–2,2), что чаще, чем после других заболеваний (грипп, другие респираторные инфекции, кожные инфекции, холециститиаз, уролитиаз, перелом крупной кости) (отношение рисков 1,85–3,29; $p < 0,0001$). Около 60% случаев инсомнии не сопровождалось одновременным диагнозом тревожного расстройства. В нашем исследовании у 7% обследованных был установлен диагноз первичной инсомнии, однако кроме тревожного расстройства мы также проводили дифференциальную диагностику между первичной инсомнией, СБН и СОАС.

Нарушения сна во время COVID-19 легко объяснить самим инфекционным процессом. Цитокиновый шторм может привести к воспалению и повреждению ткани центральной нервной системы [8]. Во время любых острых респираторных инфекций наблюдается снижение качества сна. Более того, респираторные инфекции влияют как на объективный, так и на субъективный сон по разным причинам: во время болезни существует необходимость проводить больше времени в постели, в то же время увеличивается количество пробуждений, по крайней мере, в первые дни, когда симптомы инфекции сильны. Во время заболевания пациенты также сообщают об ухудшении качества сна, увеличении трудностей засыпания, более беспокойном и менее глубоком сне [7], однако причина «постковидного синдрома» и «постковидных» нарушений сна до сих пор остается неизвестной. Некоторый вклад в возникновение и развитие симптомов могли внести такие социальные факторы, как изоляция от семьи и друзей, угроза смерти. В то же время есть мнение, что симптомы нарушения сна и поведенческие симптомы могли возникнуть в результате прямого воздействия коронавируса. Известно, что коронавирус проникает через гематоэнцефалический барьер, хотя пока не были найдены частицы SARS-CoV-2 внутри нервных клеток людей, болеющих COVID-19 [8].

В нашей работе не было выявлено значимой ассоциации между степенью тяжести течения коронавирусной инфекции и ухудшением качества сна в общей выборке, однако в возрастной группе 26–59 лет шанс снижения качества сна после среднетяжелой инфекции COVID-19 был в 11,6 раза выше, чем после легкой. Наши данные частично совпадают с данными других работ. Например, С.А. Goldstein и соавт. (2021) не обнаружили связи между нарушениями сна (апноэ сна, СБН, инсомния) и клиническими исходами после COVID-19 (потребностью в вазопрессорах, искусственной вентиляции легких, продолжительностью пребывания в стационаре или смертью) [6], в то же время в другой работе, уже упомянутой выше, тяжесть всех «постковидных» симптомов была ассоциирована с тяжестью течения коронавирусной инфекции [18]. Ограничением нашего исследования является небольшое количество человек в выборке ($n = 115$), что актуализирует необходимость проведения крупных клинических протоколов, в том числе с участием лиц молодого и среднего возраста.

Заключение

У пациентов до 59 лет шанс ухудшения качества сна после среднетяжелой инфекции COVID-19 достоверно

выше, чем после легкой. При этом самым частым «постковидным» расстройством сна, по данным нашего исследования, является СБН. Также у пациентов с «постковидным» снижением качества сна достоверно выше средний балл депрессии, меньше время сна в рабочие дни. С учетом негативного влияния расстройств сна на соци-

альные и экономические аспекты жизни пациенты трудоспособного возраста после среднетяжелой инфекции COVID-19 нуждаются в активном наблюдении со стороны врачей-терапевтов и сомнологов с целью своевременной коррекции возникающих жалоб, в том числе с целью профилактики возникновения ССЗ.

Литература / References

1. Старичкова А.А., Цыганкова О.В., Хидирова Л.Д., Старичков А.А., Литвиненко П.И. Кардиометаболические нарушения при SARS-CoV-2-инфекции и постковидном синдроме. *Лечащий врач*. 2022;25(3):49–58. DOI: 10.51793/OS.2022.25.3.008. Starichkova A.A., Tsygankova O.V., Khidirova L.D., Starichkov A.A., Litvinenko P.I. Cardiometabolic disorders in SARS-CoV-2 infection and post-covid syndrome. *Lechaschi Vrach*. 2022;(3):49–58. (In Russ.). DOI: 10.51793/OS.2022.25.3.008.
2. Alkodaymi M.S., Omrani O.A., Fawzy N.A., Shaar B.A., Almamlouk R., Riaz M. et al. Prevalence of post-acute COVID-19 syndrome symptoms at different follow-up periods: a systematic review and meta-analysis. *Clin. Microbiol. Infect.* 2022;28(5):657–666. DOI: 10.1016/j.cmi.2022.01.014.
3. Botteman M.F., Ozminkowski R.J., Wang S., Pashos C.L., Schaefer K., Foley D.J. Cost effectiveness of long-term treatment with eszopiclone for primary insomnia in adults: a decision analytical model. *CNS Drugs*. 2007;21(4):319–334. DOI: 10.2165/00023210-200721040-00005.
4. Цыганкова О.В., Калинина Е.М., Латынцева Л.Д., Воевода М.И. Успешный опыт коррекции рефрактерной артериальной гипертонии и морбидного ожирения у пациента с синдромом обструктивного апноэ сна тяжелой степени. *Российский кардиологический журнал*. 2018;(5):74–80. DOI: 10.15829/1560-4071-2018-5-74-80. Tsygankova O.V., Kalinina E.M., Latyntseva L.D., Voevoda M.I. Successful correction of refractory arterial hypertension and morbid obesity in patient with severe obstructive apnea syndrome. *Russian Journal of Cardiology*. 2018;(5):74–80. (In Russ.). DOI: 10.15829/1560-4071-2018-5-74-80.
5. Huang C., Huang L., Wang Y., Li X., Ren L., Gu X. et al. 6-month consequences of COVID-19 in patients discharged from hospital: A cohort study. *Lancet*. 2021;397(10270):220–232. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)32656-8.
6. Goldstein C.A., Rizvydeen M., Conroy D.A., O'Brien L.M., Gupta G., Somers E.C. et al. The prevalence and impact of pre-existing sleep disorder diagnoses and objective sleep parameters in patients hospitalized for COVID-19. *J. Clin. Sleep Med*. 2021;17(5):1039–1050. DOI: 10.5664/jcsm.9132.
7. Lasselin J., Ingre M., Regenbogen C., Olsson M.J., Garke M., Brytting M. et al. Sleep during naturally occurring respiratory infections: A pilot study. *Brain Behav. Immun*. 2019;79:236–243. DOI: 10.1016/j.bbi.2019.02.006.
8. Meinhardt J., Radke J., Dittmayer C., Franz J., Thomas C., Mothes R. et al. Olfactory transmucosal SARS-CoV-2 invasion as a port of central nervous system entry in individuals with COVID-19. *Nat. Neurosci*. 2021;24(2):168–175. DOI: 10.1038/s41593-020-00758-5.
9. Moldofsky H., Patcai J. Chronic widespread musculoskeletal pain, fatigue, depression and disordered sleep in chronic post-SARS syndrome; a case-controlled study. *BMC Neurol*. 2011;11:37. DOI: 10.1186/1471-2377-11-37.
10. Lopez-Leon S., Wegman-Ostrosky T., Perelman C., Sepulveda R., Rebolledo P.A., Cuapio A. et al. More than 50 long-term effects of COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *Sci. Rep*. 2021;11(1):16144. DOI: 10.1038/s41598-021-95565-8.
11. Connor J.R., Wang X.S., Allen R.P., Beard J.L., Wiesinger J.A., Felt B.T. et al. Altered dopaminergic profile in the putamen and substantia nigra in restless leg syndrome. *Brain*. 2009;132(9):2403–2412. DOI: 10.1093/brain/awp125.
12. Mohiuddin O., Khan A.A., Shah S.M.I., Malick M.D.Z., Memon S.F., Jaless S. et al. New-onset restless leg syndrome in a COVID-19 patient: A case report with literature review. *Pan. Afr. Med J*. 2021;38:318. DOI: 10.11604/pamj.2021.38.318.28836.
13. Najjar S., Najjar A., Chong D.J., Pramanik B.K., Kirsch C., Kuzniecky R.I. et al. Central nervous system complications associated with SARS-CoV-2 infection: integrative concepts of pathophysiology and case reports. *J. Neuroinflammation*. 2020;17(1):231. DOI: 10.1186/s12974-020-01896-0.
14. Taneri P.E., Gómez-Ochoa S.A., Llanaj E., Raguindin P.F., Rojas L.Z., Roa-Díaz Z.M. et al. Anemia and iron metabolism in COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *Eur. J. Epidemiol*. 2020;35(8):763–773. DOI: 10.1007/s10654-020-00678-5.
15. Tufik S. Obstructive sleep apnea as a comorbidity to Covid-19. *Sleep Sci*. 2020;13(3):181–182. DOI: 10.5935/1984-0063.20200064.
16. Cade B.E., Dashti H.S., Hassan S.M., Redline S., Karlson E.W. Sleep apnea and COVID-19 mortality and hospitalization. *Am. J. Respir. Crit. Care Med*. 2020;202(10):1462–1464. DOI: 10.1164/rccm.202006-2252LE.
17. Chopra V., Flanders S.A., O'Malley M., Malani A.N., Prescott H.C. Sixty-day outcomes among patients hospitalized with COVID-19. *Ann. Intern. Med*. 2021;174(4):576–578. DOI: 10.7326/M20-5661.
18. Kamal M., Abo Omirah M., Hussein A., Saeed H. Assessment and characterisation of post-COVID-19 manifestations. *Int. J. Clin. Pract*. 2021;75(3):e13746. DOI: 10.1111/ijcp.13746.
19. Lichstein K.L., Taylor D.J., McCrae C.S., Petrov M.E. Insomnia: Epidemiology and risk factors. In: Kryger M.H., Roth T., Dement W.C. (eds.). Principles and practice of sleep medicine. 6th ed. Philadelphia: Elsevier; 2016:761–768.
20. Taquet M., Luciano S., Geddes J.R., Harrison P.J. Bidirectional associations between COVID-19 and psychiatric disorder: Retrospective cohort studies of 62 354 COVID-19 cases in the USA. *Lancet Psychiatry*. 2021;8(2):130–140. DOI: 10.1016/S2215-0366(20)30462-4.

Информация о вкладе авторов

Латынцева Л.Д., Логвиненко И.И. предложили концепцию исследования и разработали его протокол.

Калинина Е.М., Трошина М.С., Латынцева Л.Д. осуществляли набор пациентов, проводили общеклинический осмотр, анкетирование.

Калинина Е.М. проводила осмотр в качестве врача-сомнолога, интерпретировала данные анкет, проводила сомнографию/полисомнографию.

Трошина М.С., Логвиненко И.И., Калинина Е.М. создали базу данных пациентов.

Трошина М.С., Цыганкова О.В. проводили статистический анализ данных. Трошина М.С., Калинина Е.М. написали первый вариант рукописи, вместе с Цыганковой О.В., Логвиненко 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, ругаясь за их точность и безупречность.

Information on author contribution:

L.D. Latyntseva and I.I. Logvinenko proposed research concept and developed study protocol.

E.M. Kalinina, M.S. Troshina, and L.D. Latyntseva recruited patients and performed a general clinical examination and patient survey.

E.M. Kalinina worked as somnologist, interpreted questionnaire data, and performed somnography/polysomnography.

M.S. Troshina, I.I. Logvinenko, and E.M. Kalinina made a patient database.

M.S. Troshina and O.V. Tsygankova performed statistical data analysis.

M.S. Troshina and E.M. Kalinina wrote the first draft of the manuscript and, together with O.V. Tsygankova and I.I. Logvinenko, contributed to manuscript revision.

All authors gave their final consent to submit the manuscript and agreed to bear responsibility for all aspects of work vouching for their accuracy and integrity.

Сведения об авторах

Калинина Екатерина Михайловна, врач-эндокринолог, врач-сомнолог, Научно-исследовательский институт терапии и профилактической медицины – филиал Федерального исследовательского центра Института цитологии и генетики Сибирского отделения Российской академии наук; врач-эндокринолог, врач-сомнолог, ООО «Клиника Санитас+». ORCID 0000-0001-7267-706X.

E-mail: gegega@mail.ru.

Трошина Мария Сергеевна, аспирант, младший научный сотрудник, лаборатория генетических и средовых детерминант жизненного цикла человека, Научно-исследовательский институт терапии и профилактической медицины – филиал Федерального исследовательского центра Института цитологии и генетики Сибирского отделения Российской академии наук. ORCID 0000-0002-5424-652X.

E-mail: mari_tr@mail.ru.

Цыганкова Оксана Васильевна, д-р мед. наук, профессор кафедры неотложной терапии с эндокринологией и профпатологией, Новосибирский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации; старший научный сотрудник, лаборатория клинических биохимических и гормональных исследований терапевтических заболеваний, Научно-исследовательский институт терапии и профилактической медицины – филиал Федерального исследовательского центра Института цитологии и генетики Сибирского отделения Российской академии наук. ORCID 0000-0003-0207-7063.

E-mail: oksana_c.nsk@mail.ru.

Латынцева Людмила Дмитриевна, канд. мед. наук., заслуженный врач Российской Федерации, заведующий терапевтическим отделением клиники Научно-исследовательского института терапии и профилактической медицины – филиала Федерального исследовательского центра Института цитологии и генетики Сибирского отделения Российской академии наук; старший научный сотрудник, лаборатория неотложной кардиологии, Научно-исследовательский институт терапии и профилактической медицины – филиал Федерального исследовательского центра Института цитологии и генетики Сибирского отделения Российской академии наук. ORCID 0000-0003-1913-5231.

E-mail: ludmilanov2010@mail.ru.

Логвиненко Ирина Ивановна, д-р мед. наук, профессор, главный научный сотрудник, лаборатория профилактической медицины, Научно-исследовательский институт терапии и профилактической медицины – филиал Федерального исследовательского центра Института цитологии и генетики Сибирского отделения Российской академии наук. ORCID 0000-0003-1348-0253.

E-mail: 111157@mail.ru.

 **Трошина Мария Сергеевна**, e-mail: mari_tr@mail.ru.

Information about the authors

Ekaterina M. Kalinina, Endocrinologist, Somnologist, Research Institute of Internal and Preventive Medicine – Branch of the Institute of Cytology and Genetics, Siberian Branch of Russian Academy of Sciences; Endocrinologist, Somnologist, ООО Клиника Санитас+. ORCID 0000-0001-7267-706X.

E-mail: gegega@mail.ru.

Maria S. Troshina, Post-Graduate Student in Cardiology, Junior Research Scientist, Laboratory of Genetic and Environmental Determinants of the Human Life Cycle, Research Institute of Internal and Preventive Medicine – Branch of the Institute of Cytology and Genetics, Siberian Branch of Russian Academy of Sciences. ORCID 0000-0002-5424-652X.

E-mail: mari_tr@mail.ru.

Oksana V. Tsygankova, Dr. Sci. (Med.), Professor, Department of Emergency Medicine, Endocrinology, and Occupational Disease, Novosibirsk State Medical University; Senior Research Scientist, Laboratory of Clinical Biochemical and Hormonal Studies on Internal Diseases, Research Institute of Internal and Preventive Medicine – Branch of the Institute of Cytology and Genetics, Siberian Branch of Russian Academy of Sciences. ORCID 0000-0003-0207-7063.

E-mail: oksana_c.nsk@mail.ru.

Lyudmila D. Latyntseva, Cand. Sci. (Med.), Head of the Department of Internal Medicine, Hospital of Research Institute of Internal and Preventive Medicine – Branch of the Institute of Cytology and Genetics, Siberian Branch of Russian Academy of Sciences; Senior research Scientist, Laboratory of emergency Cardiology, Research Institute of Internal and Preventive Medicine – Branch of the Institute of Cytology and Genetics, Siberian Branch of Russian Academy of Sciences. ORCID 0000-0003-1913-5231.

E-mail: ludmilanov2010@mail.ru.

Irina I. Logvinenko, Dr. Sci. (Med.), Professor, Chief Research Scientist, Laboratory of Preventive Medicine, Research Institute of Internal and Preventive Medicine – Branch of the Institute of Cytology and Genetics, Siberian Branch of Russian Academy of Sciences. ORCID 0000-0003-1348-0253.

E-mail: 111157@mail.ru.

 **Maria S. Troshina**, e-mail: mari_tr@mail.ru.

Received July 05, 2022

Поступила 05.07.2022.

<https://doi.org/10.29001/2073-8552-2022-37-4-87-94>
УДК: 616.5-005-02:616.36-002:[616.98:578.828НIV]-06

Встречаемость, факторы риска, тяжесть клинических проявлений васкулита кожи у пациентов с вирусом гепатита С и вирусом гепатита С/ВИЧ-инфекцией

Н.В. Дунаева^{1, 2}, С.Ю. Романова³, И.А. Дубина¹, С.В. Лапин¹,
В.В. Рассохин^{1, 5}, Д.А. Гусев^{2, 4}

¹ Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова, 197022, Российская Федерация, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, 6/8

² Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова, 197341, Российская Федерация, Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, 2

³ Центр по профилактике и борьбе со СПИД и инфекционными заболеваниями, 190103, Российская Федерация, Санкт-Петербург, наб. Обводного канала, 179

⁴ Клиническая инфекционная больница имени С.П. Боткина, 195067, Российская Федерация, Санкт-Петербург, пр. Пискаревский, 49

⁵ Институт экспериментальной медицины, 197022, Российская Федерация, Санкт-Петербург, ул. Академика Павлова, 12

Аннотация

Вирусы гепатита С (ВГС) и иммунодефицита человека (ВИЧ) способны выступить в качестве агентов, запускающих развитие васкулита.

Цель работы: изучить встречаемость, факторы риска и тяжесть клинических проявлений васкулита кожи у больных ВГС- и ВГС/ВИЧ-инфекцией.

Материал и методы. Обследован 331 пациент (254 – с ВГС- и 77 – с ВГС/ВИЧ-инфекцией), направленные в специализированный гепатологический Центр для противовирусной терапии ВГС-инфекции.

Результаты. Васкулит с поражением кожи выявлен в 21% (95% ДИ 17–25%) случаев, $n = 69/331$: среди инфицированных ВГС – в 20% (95% ДИ 15–25%), среди ко-инфицированных – в 25% случаев (95% ДИ 16–35%), $\chi^2 = 0,892$; $p = 0,345$. У большинства больных с васкулитами, инфицированных ВГС, была выявлена криоглобулинемия (94%, $n = 47/50$), в то время как у больных ВГС/ВИЧ-инфекцией с явлениями васкулита криоглобулинемия была отмечена в 63% случаев ($n = 12/19$), $\chi^2 = 10,568$; $p = 0,001$. Логистический регрессионный анализ показал, что предикторами васкулита были криоглобулинемия (ОШ = 6,928; 95% ДИ 3,245–14,790; $p < 0,001$), цирроз печени (ОШ = 2,015; 95% ДИ 1,062–3,824; $p = 0,032$), длительность течения ВГС-инфекции (ОШ = 1,057; 95% ДИ 1,021–1,094; $p = 0,002$), возраст (ОШ = 1,029; 95% ДИ 1,002–1,057; $p = 0,033$), повышение аланинаминотрансферазы (ОШ = 0,433; 95% ДИ 0,229–0,820; $p = 0,010$) при коррекции модели по полу, наличию ВИЧ-инфекции, повышению билирубина. Константа уравнения регрессии $-4,398$ ($p < 0,001$). Интенсивность кожных высыпаний была сопоставима у пациентов с ВГС- и ВГС/ВИЧ-инфекцией ($\chi^2 = 6,741$; $p = 0,081$) и имела высокую корреляцию с криокритом как у больных с ВГС-инфекцией ($r = 0,788$; $p < 0,001$), так и у больных ВГС/ВИЧ-инфекцией ($r = 0,909$; $p = 0,001$).

Заключение. Среди больных ВГС- и ВГС/ВИЧ-инфекцией в 20–25% случаев выявляются кожные проявления васкулита. Основным фактором риска развития васкулита является криоглобулинемия. Интенсивность клинических проявлений тесно связана с количеством криоглобулинов в сыворотке крови.

Ключевые слова:	васкулит, криоглобулинемия, вирус гепатита С, вирус иммунодефицита человека.
Конфликт интересов:	авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
Прозрачность финансовой деятельности:	исследование не имело финансовой поддержки.
Соответствие принципам этики:	все стадии исследования соответствовали законодательству Российской Федерации, международным этическим нормам и нормативным документам исследовательских организаций.

✉ Дунаева Наталья Викторовна, e-mail: nvch@mail.ru.

Для цитирования:

Дунаева Н.В., Романова С.Ю., Дубина И.А., Лапин С.В., Рассохин В.В., Гусев Д.А. Встречаемость, факторы риска, тяжесть клинических проявлений васкулита кожи у пациентов с вирусом гепатита С и вирусом гепатита С/ВИЧ-инфекцией. *Сибирский журнал клинической и экспериментальной медицины*. 2022;37(4):87–94. <https://doi.org/10.29001/2073-8552-2022-37-4-87-94>.

Incidence, risk factors, and severity of clinical manifestations of skin vasculitis in patients with HCV- and HCV/HIV-infection

Natalia V. Dunaeva^{1, 2}, Svetlana Yu. Romanova³, Irina A. Dubina¹,
Sergey V. Lapin¹, Vadim V. Rassokhin^{1, 5}, Denis A. Gusev^{2, 4}

¹ Pavlov First Saint Petersburg State Medical University,
6/8 Lev Tolstoy str., Saint Petersburg, 197022, Russian Federation

² Almazov National Medical Research Centre,
2, Akkuratova str., Saint Petersburg, 197341, Russian Federation

³ Center for Prevention and Control of AIDS and Infectious Diseases,
179, Obvodny kannal emb., Saint Petersburg, 190103, Russian Federation

⁴ S.P. Botkin Clinical Infectious Diseases Hospital,
49, Piskarevskiy ave., Saint Petersburg, 195067, Russian Federation

⁵ Institute of Experimental Medicine,
12, Akademik Pavlov str., Saint Petersburg, 197022, Russian Federation

Abstract

Introduction. Several viruses including hepatitis C virus (HCV) and human immunodeficiency virus (HIV) can induce vasculitis.

Aim. We aimed to study the incidence, risk factors, and severity of skin vasculitis in patients with HCV and HCV/HIV co-infection.

Patients and Methods. The study group included 331 patients (254 patients with HCV and 77 patients with HCV/HIV co-infection) referred to a specialized hepatology center for antiviral therapy of HCV infection.

Results. Skin vasculitis was found in 21% (95% CI: 17–25%) of cases, $n = 69/331$. Skin vasculitis was observed in 20% of patients infected with HCV (95% CI: 15–25%) and in 25% of HIV/HCV co-infected patients (95% CI: 16–35%), $\chi^2 = 0,892$, $p = 0,345$. Most patients with vasculitis infected with HCV had cryoglobulinemia (94%, $n = 47/50$), meanwhile, in HIV/HCV co-infected patients, cryoglobulinemia was found in 63% cases ($n = 12/19$), $\chi^2 = 10.568$, $p = 0.001$. Multiple regression analysis showed that skin vasculitis was related with cryoglobulinemia (OR = 6,928, 95% CI: 3.245–14.790, $p < 0.001$), liver cirrhosis (OR = 2.015, 95% CI: 1.062–3.824, $p = 0.032$), duration of overt HCV infection (OR = 1.057, 95% CI: 1.021–1.094, $p = 0.002$), patients age (OR = 1.029, 95% CI: 1.002–1.057, $p = 0.033$) and inversely related with plasma alanine transaminase (OR 0.433, 95% CI: 0.229–0.820, $p = 0.010$). The statistical model was normalized for gender, HIV-positivity and bilirubin levels, and regression equation constant was 4.398 ($p < 0.001$). The intensity of skin rashes was comparable in HCV infected and HCV/HIV co-infected patients ($\chi^2 = 6.741$, $p = 0.081$), and was highly correlated with cryoglobulin levels both in HCV infected ($r = 0.788$, $p < 0.001$), and HCV/HIV co-infected patients ($r = 0.909$, $p = 0.001$).

Conclusion. Skin vasculitis was found in 20–25% of cases among patients with HCV infection and HCV/HIV co-infection. Cryoglobulinemia was the main factor associated with skin vasculitis, and severity of skin lesions was closely related with cryoglobulin levels.

Keywords: skin vasculitis, cryoglobulinemia, hepatitis C virus, human immunodeficiency virus.

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

Financial disclosure: the study had no financial support.

Adherence to ethical standards: all stages of the research corresponded to the legislation of the Russian Federation, international ethical standards and regulatory documents of research organizations.

For citation: Dunaeva N.V., Romanova S.Yu., Dubina I.A., Lapin S.V., Rassokhin V.V., Gusev D.A. Incidence, risk factors, and severity of clinical manifestations of skin vasculitis in patients with HCV- and HCV/HIV-infection. *The Siberian Journal of Clinical and Experimental Medicine*. 2022;37(4):87–94. <https://doi.org/10.29001/2073-8552-2022-37-4-87-94>.

Введение

Васкулит является патологическим процессом, в основе которого лежит воспаление стенок кровеносных сосудов [1]. Вирус гепатита С (ВГС) и вирус иммунодефицита человека (ВИЧ) рассматриваются в качестве этиологических агентов, способных запустить развитие васкулита. Поражение кожи в виде пальпируемых высыпаний с разной интенсивностью – наиболее часто регистрируемое проявление васкулита у инфицированных ВГС. Частота регистрации кожного васкулита у больных ВГС-инфекцией до настоящего времени плохо изучена и колеблется от 2 до 28% [2–6]. В основном васкулит кожи связывают с предварительно развившейся ВГС-ассоциированной криоглобулинемией. Показано, что у больных хроническим гепатитом С и криоглобулинемией частота геморрагических высыпаний может достигать 43–68% [7, 8], а при диагностированном криоглобулинемическом системном васкулите, наряду с другими симптомами, кожные геморрагические высыпания диагностируются у 83–86% пациентов [7, 9, 10]. Вклад вируса иммунодефицита человека (ВИЧ) в развитие васкулитов у ко-инфицированных пациентов требует уточнения, поскольку единичные опубликованные к настоящему моменту исследования разнородны и противоречивы [4, 6].

Цель исследования: изучить встречаемость, факторы риска и тяжесть клинических проявлений васкулита кожи у больных ВГС- и ВГС/ВИЧ-инфекцией.

Материал и методы

Проведено выборочное нерандомизированное исследование с включением 331 пациента (254 – с ВГС- и 77 – с ВГС/ВИЧ-инфекцией), направленных в гепатологическое отделение Центра по профилактике и борьбе со СПИД и инфекционными заболеваниями Санкт-Петербурга для этиотропного лечения хронического гепатита С.

Критериями включения были: отсутствие на момент включения серологических маркеров вирусных гепатитов В и Д (HBsAg, HBeAg, HDVAb), верифицированных аутоиммунных или онкологических заболеваний, текущих оппортунистических заболеваний, злоупотребления алкоголем, отсутствие в прошлом противовирусной терапии хронического гепатита С.

Аналізу подлежали возраст пациента на момент включения в исследование, половая принадлежность, предположительный срок инфицирования, генотипическая структура ВГС-инфекции, количество ВГС в мл плазмы (вирусная нагрузка), наличие цирротической трансформации печени, наличие криоглобулинемии и уровень криокрита (отношения объема криопреципитата к общему объему сыворотки), наличие ВИЧ-инфекции, стадия и фаза ВИЧ-инфекции по принятой в Российской Федерации классификации [11], показатели аланинаминотрансферазы (АЛАТ) и билирубина, наличие и выраженность кожных геморрагических высыпаний, наличие артралгий, периферической полиневропатии, синдрома Рейно и ксерофтальмии.

Наличие и интенсивность геморрагических высыпаний оценивали в баллах: 0 баллов – отсутствие геморрагических высыпаний, 1 балл – наличие менее 10 геморрагических элементов, 2 балла – более 10 элементов на нижних конечностях, 3 балла – распространенные геморрагические высыпания с выходом за пределы нижних конечностей, 4 балла – язвенно-некротические изменения кожи. Наличие артралгий в течение последнего месяца до включения в исследование фиксировали на основа-

нии жалоб пациента, наличие полиневропатии диагностировали на основании жалоб и осмотра невролога, синдром Рейно на основании жалоб и холодной пробы, ксерофтальмию – на основании жалоб, осмотра офтальмолога и проведения теста Ширмера без предварительной анестезии.

Маркеры вирусных гепатитов (HCVAb, HBsAg, HBeAg, HDVAb) определяли методом твердофазного иммуноферментного анализа («Вектор», Россия), исследование рибонуклеиновой кислоты (РНК) ВГС в плазме крови проводили методом качественной и количественной полимеразно-цепной реакции с последующей верификацией генотипа вируса («Амплиценс», Россия), исследование РНК ВИЧ типа 1 в плазме крови – методом полимеразной цепной реакции с гибридизационно-флуоресцентной детекцией («Амплиценс® ВИЧ-Монитор-FRT», Россия), стадию фиброза печени оценивали по Metavir (методом чрескожной биопсии печени или фиброэластографии на аппарате FibroScan® 502 (Echosens, Франция)). Криоглобулины определяли полуколичественным визуальным методом, оптимизированным для условий клинко-диагностических лабораторий [12].

Все стадии исследования соответствовали законодательству Российской Федерации, международным этическим нормам и нормативным документам исследовательских организаций.

Статистический анализ данных выполнялся с использованием пакета SPSS 26.0. Проверку распределения количественных переменных на нормальность проводили при помощи теста Колмогорова – Смирнова, при необходимости с поправкой Лиллефорса, а также теста Шапиро – Уилка. В связи с тем, что распределения отличались от нормального, количественные показатели представлены медианами (Me), межквартильными промежутками $Me [Q_{25}; Q_{75}]$, минимаксными диапазонами. Качественные показатели представлены абсолютной и относительной (в %) частотами встречаемости. Доверительные интервалы рассчитывали по методу Уилсона. Анализ качественных переменных проводили с использованием χ^2 -критерия Пирсона. Сравнение количественных показателей в независимых группах пациентов осуществляли по критерию Манна – Уитни. Для определения силы и направления связи количественных показателей использовали ранговый коэффициент корреляции Спирмена. Для выявления предикторов развития васкулита кожи применяли множественный логистический регрессионный анализ с пошаговым включением показателей в модель. Критический уровень значимости принимали равным 0,05.

Результаты исследования

В обследованной группе пациентов васкулит с поражением кожи встречался в 21% (95% ДИ 17–25%) случаев, $n = 69/331$: среди инфицированных ВГС – в 20% (95% ДИ 15–25%), $n = 50/254$; среди ко-инфицированных – в 25% (95% ДИ 16–35%), $n = 19/77$, $\chi^2 = 0,892$; $p = 0,345$. Практически у всех больных ВГС-инфекцией с наличием кожных геморрагических высыпаний была выявлена криоглобулинемия (94%, $n = 47/50$), в то время как у больных ВГС/ВИЧ-инфекцией с явлениями васкулита криоглобулинемия определялась значимо реже – в 63% ($n = 12/19$), $\chi^2 = 10,568$; $p = 0,001$.

Сравнительный анализ демографических данных показал, что пациенты с внешними проявлениями васкулита были старше, чем пациенты без проявлений васкулита

(50 [41; 60] против 42 [34; 52] лет, $U = 12288,5$; $z = 4,596$; $p < 0,001$), среди них чаще встречались представительницы женского пола (63 против 50%, $\chi^2 = 3,931$; $p = 0,047$), медиана длительности инфицирования ВГС у пациентов с васкулитом была в 2 раза больше (16 [8; 21] против 7 [3; 15] лет, $U = 12402,5$; $z = 4,762$; $p < 0,001$). Пациенты с васкулитом чаще были инфицированы 1 и 2 генотипами, среди них бóльший процент пациентов достиг стадии цирроза печени, чаще фиксировалась криоглобулинемия (а также ее более высокие уровни). Пациенты не различались по основным биохимическим показателям (АЛАТ, билирубин) и наличию, стадии и фазе ВИЧ-инфекции. Общая клиническая характеристика пациентов с кожными проявлениями васкулита (группа 1) и без них (группа 2) представлена в таблице 1.

Таблица 1. Общая клиническая характеристика пациентов ($n = 331$)
Table 1. General clinical characteristics of patients ($n = 331$)

Показатели Parameters	Группа 1, $n = 69$ Group 1, $n = 69$	Группа 2, $n = 262$ Group 2, $n = 262$	Данные статистики Statistics data
Генотип ВГС ($n = 228$), n (%): HCV genotype ($n = 228$), n (%):			
1	37 (68)	97 (56)	$\chi^2 = 6,920$, $p = 0,031$
2	8 (15)	16 (9)	
3	9 (17)	61 (35)	
Количество ВГС в мл плазмы (вирусная нагрузка), МЕ/мл, $Me [Q_{25}; Q_{75}]$ HCV viral load, IU/mL, $Me [Q_{25}; Q_{75}]$ Мин-макс Min-max	$5,5 \cdot 10^5$ [$5,9 \cdot 10^4$; $1,7 \cdot 10^6$] $4036-5,4 \cdot 10^6$	$7,4 \cdot 10^5$ [$2,2 \cdot 10^5$; $2,0 \cdot 10^6$] 249– $3,8 \cdot 10^7$	$U = 1855,0$ $z = -0,879$ $p = 0,380$
Цирроз печени, n (%) Cirrhosis, n (%)	31 (45)	55 (21)	$\chi^2 = 16,270$, $p < 0,001$
Криоглобулинемия, n (%) Cryoglobulinemia, n (%)	59 (86)	108 (41)	$\chi^2 = 42,850$, $p < 0,001$
Уровень криокрита ($n = 167$), n (%) Cryocrit level ($n = 167$), n (%)			$\chi^2 = 21,111$, $p < 0,001$
1-4%	16 (27)	58 (54)	
5-9%	13 (22)	31 (29)	
$\geq 10\%$	30 (51)	19 (17)	
Наличие ВИЧ-инфекции, n (%) HIV infection, n (%)	19 (28)	58 (22)	$\chi^2 = 0,892$, $p = 0,345$
Стадии ВИЧ-инфекции, n (%) Stages of HIV infection, n (%)			$\chi^2 = 1,172$, $p = 0,619$
3	1 (5)	1 (1)	
4а	12 (63)	30 (52)	
4б	2 (11)	9 (16)	
4в	4 (21)	18 (31)	
Фаза прогрессирования ВИЧ-инфекции, n (%) The phases of HIV progression, n (%)	2 (11)	15 (26)	$\chi^2 = 1,957$, $p = 0,162$
ВААРТ, n (%) HAART, n (%)	16 (84)	50 (86)	$\chi^2 = 0,047$, $p = 0,829$
АЛАТ, МЕ/мл, $Me [Q_{25}; Q_{75}]$ ALAT, IU/mL, $Me [Q_{25}; Q_{75}]$ Мин-макс Min-max	41 [26;76] 8–222	51 [25;93] 7–957	$U = 8042,0$ $z = -1,409$ $p = 0,159$
Повышение АЛАТ, n (%) Increase in ALAT, n (%)	36 (52)	154 (59)	$\chi^2 = 1,042$, $p = 0,307$
Билирубин, мкмоль/л, $Me [Q_{25}; Q_{75}]$ Bilirubin, $\mu\text{mol/L}$, $Me [Q_{25}; Q_{75}]$ Мин-макс Min-max	13 [8;21] 3–171	12 [9;18] 2–238	$U = 9389,0$ $z = 0,496$ $p = 0,620$

Окончание табл. 1
End of table 1

Показатели Parameters	Группа 1, $n = 69$ Group 1, $n = 69$	Группа 2, $n = 262$ Group 2, $n = 262$	Данные статистики Statistics data
Повышение билирубина, n (%) Increase in bilirubin, n (%)	16 (23)	48 (18)	$\chi^2 = 0,830$, $p = 0,362$

Примечание: ВГС – вирус гепатита С, ВИЧ – вирус иммунодефицита человека, ВААРТ – высокоактивная антиретровирусная терапия, АЛАТ – аланинаминотрансфераза.

Note: HCV – hepatitis C virus, HIV – human immunodeficiency virus, HAART – highly active antiretroviral therapy, ALAT – alanine aminotransferase.

Логистический регрессионный анализ показал, что независимыми предикторами наличия кожных проявлений васкулита были: развившаяся криоглобулинемия (ОШ = 6,928; 95% ДИ 3,245–14,790; $p < 0,001$), наличие цирротической трансформации печени (ОШ = 2,015; 95% ДИ 1,062–3,824; $p = 0,032$), длительность течения ВГС-инфекции (ОШ = 1,057; 95% ДИ 1,021–1,094; $p = 0,002$), возраст (ОШ = 1,029; 95% ДИ 1,002–1,057; $p = 0,033$), повышение АЛАТ (ОШ = 0,433; 95% ДИ 0,229–0,820; $p = 0,010$) при коррекции модели по полу, наличию ВИЧ-инфекции, повышению билирубина. Константа уравнения регрессии –4,398 ($p < 0,001$). Модель объяснила 33,2% (Nagelkerke R^2) дисперсии в развитии кожных проявлений васкулита и корректно классифицировала 80,9% случаев.

Высыпания локализовались в основном на коже нижних конечностей, усиливались после переохлаждения, длительного нахождения на ногах, физической нагрузки, авиаперелетов. В большинстве случаев (60%) дебютом высыпаний было появление единичных спонтанно разрешавшихся геморрагических элементов, которым пациенты не придавали значения. В последующем интенсивность поражения кожи увеличивалась, частота появления высыпаний нарастала, высыпания начинали оставлять за собой гиперпигментацию.

Пациенты с хронической ВГС- и ВГС/ВИЧ-инфекциями значимо не различались по интенсивности кожных проявлений васкулита (табл. 2).

Таблица 2. Интенсивность кожных проявлений геморрагического васкулита в различных группах больных ($n = 69$)

Table 2. Intensity of cutaneous manifestations of hemorrhagic vasculitis in various groups of patients ($n = 69$)

Интенсивность высыпаний Rash intensity	ВГС ($n = 50$) HCV ($n = 50$)	ВГС/ВИЧ ($n = 19$) HCV/HIV ($n = 19$)	Данные статистики Statistics data
Менее 10 элементов на нижних конечностях, n (%) Less than 10 elements on the legs, n (%)	11 (22)	10 (53)	$\chi^2 = 6,741$, $p = 0,081$
Более 10 элементов в пределах нижних конечностей, n (%) More than 10 elements on the legs, n (%)	22 (44)	6 (31)	
Распространённые высыпания, n (%) Rash on the legs and outside the legs, n (%)	14 (28)	3 (16)	
Наличие язв, n (%) Ulcers, n (%)	3 (6)	0	

Интенсивность кожных высыпаний, по данным корреляционного анализа Спирмена, имела высокую связь с наличием и количеством криоглобулинов (криокритом) как у больных с ВГС-инфекцией ($r = 0,788$; $p < 0,001$), так и у больных ВГС/ВИЧ-инфекцией ($r = 0,909$; $p = 0,001$).

Биопсия кожи была выполнена 10 пациентам с криоглобулинемией. Светооптическое исследование во всех случаях показало альтеративно-экссудативный геморрагический васкулит с преимущественным поражением сосудов артериального и капиллярного типа в виде десквамации эндотелия, разрыхления и нарушения целостности стенок, с разной степени распространенности лейкоцитарной (нейтрофильные и эозинофильные гранулоциты) инфильтрацией стенок и отеком окружающей клетчатки, деструкции отдельных измененных сосудов, в некоторых случаях с разной степенью пролиферации эндотелия. Изменения преимущественно располагались в дерме, в более тяжелых случаях также в подлежащей жировой клетчатке. Придатки кожи (сальная и потовые железы), как правило, изменению не подвергались.

Кожные высыпания часто сочетались с наличием у пациентов других внепеченочных проявлений ВГС: с артралгиями – в 73%, полиневропатией – в 39%, синдромом Рейно – в 15%, ксерофтальмией – в 10% случаев. Все вышеуказанные проявления у пациентов без кожных проявлений васкулита встречались значимо реже: слабость – в 61% ($\chi^2 = 35,455$; $p < 0,001$), снижение работоспособности – в 37% ($\chi^2 = 53,878$; $p < 0,001$), артралгии – в 35% ($\chi^2 = 31,798$; $p < 0,001$), полиневропатия – в 8% ($\chi^2 = 44,473$; $p < 0,001$), синдром Рейно – в 2% ($\chi^2 = 22,668$; $p < 0,001$), ксерофтальмия – в 3% ($\chi^2 = 5,345$; $p = 0,021$) случаев.

Обсуждение

Проведенное исследование показало высокую частоту развития васкулита с поражением кожных покровов как у пациентов с ВГС-инфекцией – 20% (95% ДИ 15–25%), так и у ко-инфицированных пациентов – 25% (95% ДИ 16–35%), $p = 0,345$. Согласно данным литературы, кожные проявления васкулита встречаются у 2–28% больных хроническим гепатитом С [2–6] и у 1–10% ко-инфицированных [4, 6]. Мы формировали выборку в специализированном Центре из пациентов, направленных для решения вопроса о противовирусной терапии хронической ВГС-инфекции, что теоретически могло несколько зависить результат в сравнении с генеральной популяцией инфицированных ВГС и ВГС/ВИЧ в регионе, но в концентрированном виде подчеркнуть важность изучаемой проблемы.

Среди обследованных нами больных ВГС-инфекцией с кожными проявлениями васкулита в 94% случаев была выявлена криоглобулинемия, среди ко-инфицированных – в 63% случаев. Криоглобулинемия – патологическое состояние, при котором в крови обнаруживаются иммуноглобулины, выпадающие в осадок при снижении температуры менее 37 °С [13]. Более 70% случаев развившейся криоглобулинемии связывают с наличием в организме ВГС [10]. Синтез криоглобулинов у больных хроническим гепатитом С в настоящее время объясняют возможностью ВГС связываться, проникать и персистировать в В-лимфоцитах [14, 15], а также с повышением продукции фактора активации В-лимфоцитов [16, 17]. Криоглобулинемия классифицируется на три типа (I, II

и III) в зависимости от состава иммуноглобулинов: I тип является моноклональным и не характерен для вирусных инфекций, II тип состоит из поли- и моноклональных иммуноглобулинов, III тип – только из поликлональных иммуноглобулинов [18]. Хронический гепатит С сопровождается развитием II или III типов криоглобулинемии [10, 19, 20]. Криоглобулинемические иммунные комплексы способны связываться с C1q рецепторами на эндотелиоцитах сосудов за счет предварительного связывания с их лигандом – C1q белком сыворотки или за счет содержащегося в составе криопреципитата ядерного протеина ВГС (ядерный протеин ВГС тропен к C1q рецепторам) и запускать каскад иммунновоспалительных реакций [21, 22]. Наиболее часто при морфологических исследованиях биоптатов кожных покровов у больных с хроническим гепатитом С регистрируют именно криоглобулинемический васкулит, реже узелковый периартериит [23].

Основным фактором риска развития кожных проявлений васкулита у наших пациентов была криоглобулинемия (ОШ = 6,928; 95% ДИ 3,245–14,790; $p < 0,001$), что вполне закономерно с учетом вышесказанного. Остальные факторы риска (длительность течения ВГС-инфекции, наличие цирроза, возраст) имели меньшую величину эффекта. Ко-инфицирование ВИЧ в нашем исследовании не было фактором риска увеличения частоты развития васкулита у больных ВГС-инфекцией. Ранее М. Ramos-Casals и соавт. высказывали предположение, что ВИЧ-инфекция может даже ослаблять клиническое и иммунологическое проявление криоглобулинемии у части пациентов, не имеющих высокой вирусной нагрузки для обоих вирусов [6]. Корреляционная связь между количеством криоглобулинов в сыворотке крови и интенсивностью высыпаний, выявленная в проведенном исследовании, представляется закономерной – чем больше криоглобулинов в кровотоке, тем больше их связывается с сосудистой стенкой, и тем интенсивнее становится воспалительная реакция. В более ранних исследованиях уровень криокрита был связан с развитием жизнеугрожающих проявлений васкулита [6] и расценен как фактор риска наступления летального исхода во времени [8].

Светооптическое исследование биоптатов части пациентов, включенных в исследование, выявило альтеративно-экссудативный геморрагический васкулит разной степени выраженности. Выявленные повреждения были типичны для криоглобулинемического васкулита. Нужно отметить, что гистологические признаки повреждения кожных покровов при ВГС-ассоциированном криоглобулинемическом васкулите сходны с наблюдаемыми при идиопатическом криоглобулинемическом васкулите [9].

Кожные проявления васкулита у наших пациентов часто сопровождалось обнаружением других внепеченочных проявлений ВГС-инфекции, что объясняется общими патогенетическими моментами и требует дальнейшего изучения и динамического наблюдения пациентов с внепеченочными манифестациями ВГС- и ВГС/ВИЧ-инфекции, назначения противовирусной терапии гепатита С и антиретровирусной терапии ВИЧ.

Заключение

Таким образом, результаты проведенного исследования показали, что среди пациентов, направляемых для решения вопроса о терапии ВГС-инфекции в специализированный гепатологический центр, кожные

проявления васкулита регистрируются с высокой частотой: 20% (95% ДИ 15–25%) – среди инфицированных только ВГС и 25% (95% ДИ 16–35%) – среди ко-инфицированных ВГС/ВИЧ. Основным фактором риска развития васкулита кожи является криоглобулинемия (ОШ = 6,928; 95% ДИ 3,245–14,790; $p < 0,001$), в меньшей степени – наличие цирротической трансформации печени (ОШ = 2,015; 95% ДИ 1,062–3,824; $p = 0,032$), длительность течения ВГС-инфекции (ОШ = 1,057; 95%

ДИ 1,021–1,094; $p = 0,002$), возраст (ОШ = 1,029; 95% ДИ 1,002–1,057; $p = 0,033$), обратно связано повышение АЛАТ (ОШ = 0,433; 95% ДИ 0,229–0,820; $p = 0,010$). Интенсивность кожных высыпаний не различается у инфицированных ВГС и ВГС/ВИЧ, но имеет высокую корреляцию с наличием и количеством криоглобулинов (криокритом) как у больных с ВГС-инфекцией ($r = 0,788$; $p < 0,001$), так и у больных ВГС/ВИЧ-инфекцией ($r = 0,909$; $p = 0,001$).

Литература

1. Беляева И.Б., Зоткин Е.Г., Лила А.М., Мазуров В.И., Онущенко И.А. Диффузные болезни соединительной ткани: руководство для врачей. М.: Медицинская книга; 2011:248.
2. Karlsberg P.L., Lee W.M., Casey D.L., Cockerell C.J., Cruz P.D. Jr. Cutaneous vasculitis and rheumatoid factor positivity as presenting signs of hepatitis C virus-induced mixed cryoglobulinemia. *Arch. Dermatol.* 1995;131(10):1119–1123.
3. Cacoub P., Poynard T., Ghillani P., Charlotte F., Olivi M., Piette J.C. et al. Extrahepatic manifestations of chronic hepatitis C. MULTIVIRC Group. Multidepartment Virus C. *Arthritis Rheum.* 1999;42(10):2204–2212. DOI: 10.1002/1529-0131(199910)42:10<2204::AID-ANR24>3.0.CO;2-D.
4. Cacoub P., Renou C., Rosenthal E., Cohen P., Loury I., Loustaud-Ratti V. et al. Extrahepatic manifestations associated with hepatitis C virus infection. A prospective multicenter study of 321 patients. The GERMIVIC. Groupe d'Etude et de Recherche en Medecine Interne et Maladies Infectieuses sur le Virus de l'Hepatitis C. *Medicine (Baltimore)*. 2000;79(1):47–56. DOI: 10.1097/00005792-200001000-00005.
5. Stefanova-Petrova D.V., Tzvetanska A.H., Naumova E.J., Mihailova A.P., Hadjiev E.A., Dikova R.P. et al. Chronic hepatitis C virus infection: prevalence of extrahepatic manifestations and association with cryoglobulinemia in Bulgarian patients. *World J. Gastroenterol.* 2007;13(48):6518–6528. DOI: 10.3748/wjg.v13.i48.6518.
6. Ramos-Casals M., Forn X., Brito-Zerón P., Vargas A., Ruiz M., Laguno M. et al. Cryoglobulinemia associated with hepatitis C virus: influence of HCV genotypes, HCV-RNA viraemia and HIV coinfection. *J. Viral Hepat.* 2007;14(10):736–742. DOI: 10.1111/j.1365-2893.2007.00866.x.
7. Aguiar M.F., Faria-Janes A.L., Garcia-Brandes G.I., Takemi-Emori C., Ferraz M.L.G., Andrade L.E.C. et al. Prevalence of cryoglobulinemia and cryoglobulinemic vasculitis in chronically HCV-infected Brazilian patients. *Ann. Hepatol.* 2019;18(5):685–692. DOI: 10.1016/j.aohep.2019.04.010.
8. Della Rossa A., Tavoni A., D'Ascanio A., Catarsi E., Marchi F., Bencivelli W. et al. Mortality rate and outcome factors in mixed cryoglobulinemia: the impact of hepatitis C virus. *Scand. J. Rheumatol.* 2010;39(2):167–170. DOI: 10.3109/03009740903313639.
9. Terrier B., Sène D., Dechartres A., Saadoun D., Ortonne N., Rouvier P. et al. Systemic vasculitis in patients with hepatitis C virus infection with and without detectable mixed cryoglobulinemia. *J. Rheumatol.* 2011;38(1):104–110. DOI: 10.3899/jrheum.100191.
10. Dammacco F., Lauletta G., Vacca A. The wide spectrum of cryoglobulinemic vasculitis and an overview of therapeutic advancements. *Clin. Exp. Med.* 2022;1–18. DOI: 10.1007/s10238-022-00808-1.
11. Клинические рекомендации. ВИЧ-инфекция у взрослых. URL: https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/79_1
12. Неустроева Ю.А., Тихомирова Т.А., Дунаева Н.В., Лапин С.В., Тотьлян А.А. Оптимизация полуколичественного метода выявления криоглобулинов в условиях клинико-диагностической лаборатории. *Клиническая лабораторная диагностика*. 2007;(1):37–41.
13. Константинова Н.А. Криоглобулины и патология. М.: Медицина; 1999:176.
14. Muratori L., Gibellini D., Lenzi M., Cataleta M., Muratori P., Morelli M.C. et al. Quantification of hepatitis C virus-infected peripheral blood mononuclear cells by in situ reverse transcriptase-polymerase chain reaction. *Blood*. 1996;88(7):2768–2774.
15. Bernardin F., Tobler L., Walsh I., Williams J.D., Busch M., Delwart E. Clearance of hepatitis C virus RNA from the peripheral blood mononuclear cells of blood donors who spontaneously or therapeutically control their plasma viremia. *Hepatology*. 2008;47(5):1446–1452. DOI: 10.1002/hep.22184.
16. Toubi E., Gordon S., Kessel A., Rosner I., Rozenbaum M., Shoenfeld Y. et al. Elevated serum B-Lymphocyte activating factor (BAFF) in chronic hepatitis C virus infection: association with autoimmunity. *J. Autoimmun.* 2006;27(2):134–139. DOI: 10.1016/j.jaut.2006.07.005.
17. Liao T.L., Chen Y.M., Hsieh S.L., Tang K.T., Chen D.Y., Yang Y.Y. et al. Hepatitis C Virus-Induced Exosomal MicroRNAs and Toll-Like Receptor 7 Polymorphism Regulate B-Cell Activating Factor. *mBio*. 2021;12(6):e0276421. DOI: 10.1128/mBio.02764-21.
18. Brouet J.C., Clauvel J.P., Danon F., Klein M., Seligmann M. Biologic and clinical significance of cryoglobulins. A report of 86 cases. *Am. J. Med.* 1974;57(5):775–788. DOI: 10.1016/0002-9343(74)90852-3.
19. Minopetrou M., Hadziyannis E., Deutsch M., Tampaki M., Georgiadou A., Dimopoulou E. et al. Hepatitis C virus (HCV)-related cryoglobulinemia: cryoglobulin type and anti-HCV profile. *Clin. Vaccine Immunol.* 2013;20(5):698–703. DOI: 10.1128/CI.00720-12.
20. Дунаева Н.В., Мазинг А.В., Лапин С.В., Гусев Д.А. Частота регистрации смешанной криоглобулинемии и ее значение в развитии внепеченочных проявлений при хроническом гепатите С и при коинфекции хроническим гепатитом С/ВИЧ-инфекция. *Инфекционные болезни: новости, мнения, обучение*. 2022;11(2):69–76. DOI: 10.33029/2305-3496-2022-11-2-69-76.
21. Sansonno D., Tucci F.A., Ghebrehiwet B., Lauletta G., Peerschke E.I., Conteduca V. et al. Role of the receptor for the globular domain of C1q protein in the pathogenesis of hepatitis C virus-related cryoglobulin vascular damage. *J. Immunol.* 2009;183(9):6013–6020. DOI: 10.4049/jimmunol.0902038.
22. Sansonno D., Carbone A., De Re V., Dammacco F. Hepatitis C virus infection, cryoglobulinemia, and beyond. *Rheumatology (Oxford)*. 2007;46(4):572–578. DOI: 10.1093/rheumatology/kei425.
23. Saadoun D., Terrier B., Semoun O., Sene D., Maisonobe T., Musset L. et al. Hepatitis C virus-associated polyarteritis nodosa. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2011;63(3):427–435. DOI: 10.1002/acr.20381.
24. Ramos-Casals M., Robles A., Brito-Zerón P., Nardi N., Nicolás J.M., Forn X. et al. Life-threatening cryoglobulinemia: clinical and immunological characterization of 29 cases. *Semin. Arthritis Rheum.* 2006;36(3):189–196. DOI: 10.1016/j.semarthrit.2006.08.005.

References

1. Belyaeva I.B., Zotkin E.G., Lila A.M., Mazurov V.I., Onushchenko I.A. Karlsberg P.L., Lee W.M., Casey D.L., Cockerell C.J., Cruz P.D. Jr. Cutaneous vasculitis and rheumatoid factor positivity as presenting signs of hepatitis C virus-induced mixed cryoglobulinemia. *Arch. Dermatol.* 1995;131(10):1119–1123.
2. Karlsberg P.L., Lee W.M., Casey D.L., Cockerell C.J., Cruz P.D. Jr. Cutaneous vasculitis and rheumatoid factor positivity as presenting signs of hepatitis C virus-induced mixed cryoglobulinemia. *Arch. Dermatol.* 1995;131(10):1119–1123.
3. Cacoub P., Poynard T., Ghillani P., Charlotte F., Olivi M., Piette J.C. et al. Extrahepatic manifestations of chronic hepatitis C. MULTIVIRC Group. Multidepartment Virus C. *Arthritis Rheum.* 1999;42(10):2204–2212. DOI: 10.1002/1529-0131(199910)42:10<2204::AID-ANR24>3.0.CO;2-D.
4. Cacoub P., Renou C., Rosenthal E., Cohen P., Loury I., Loustaud-Ratti V. et al. Extrahepatic manifestations associated with hepatitis C virus infection. A prospective multicenter study of 321 patients. The GERMIVIC. Groupe d'Etude et de Recherche en Medecine Interne et Maladies Infectieuses sur le Virus de l'Hepatitis C. *Medicine (Baltimore)*. 2000;79(1):47–56. DOI: 10.1097/00005792-200001000-00005.
5. Stefanova-Petrova D.V., Tzvetanska A.H., Naumova E.J., Mihailova A.P., Hadjiev E.A., Dikova R.P. et al. Chronic hepatitis C virus infection: prevalence of extrahepatic manifestations and association with cryoglobuli-

- nemia in Bulgarian patients. *World J. Gastroenterol.* 2007;13(48):6518–6528. DOI: 10.3748/wjg.v13.i48.6518.
6. Ramos-Casals M., Forns X., Brito-Zerón P., Vargas A., Ruiz M., Laguno M. et al. Cryoglobulinaemia associated with hepatitis C virus: influence of HCV genotypes, HCV-RNA viraemia and HIV coinfection. *J. Viral. Hepat.* 2007;14(10):736–742. DOI: 10.1111/j.1365-2893.2007.00866.x.
 7. Aguiar M.F., Faria-Janes A.L., Garcia-Brandes G.I., Takemi-Emori C., Ferraz M.L.G., Andrade L.E.C. et al. Prevalence of cryoglobulinemia and cryoglobulinemic vasculitis in chronically HCV-infected Brazilian patients. *Ann. Hepatol.* 2019;18(5):685–692. DOI: 10.1016/j.aohep.2019.04.010.
 8. Della Rossa A., Tavoni A., D’Ascanio A., Catarsi E., Marchi F., Bencivelli W. et al. Mortality rate and outcome factors in mixed cryoglobulinaemia: the impact of hepatitis C virus. *Scand. J. Rheumatol.* 2010;39(2):167–170. DOI: 10.3109/03009740903313639.
 9. Terrier B., Sène D., Dechartres A., Saadoun D., Ortonne N., Rouvier P. et al. Systemic vasculitis in patients with hepatitis C virus infection with and without detectable mixed cryoglobulinemia. *J. Rheumatol.* 2011;38(1):104–110. DOI: 10.3899/jrheum.100191.
 10. Dammacco F., Lauletta G., Vacca A. The wide spectrum of cryoglobulinemic vasculitis and an overview of therapeutic advancements. *Clin. Exp. Med.* 2022;1–18. DOI: 10.1007/s10238-022-00808-1.
 11. Clinical recommendations. HIV infection in adults. URL: https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/79_1. (In Russ.).
 12. Neustroeva Iu.A., Tikhomirova T.A., Dunaeva N.V., Lapin S.V., Totolian A.A. Optimization of semiquantitative method for detection of cryoglobulins in a clinical diagnostic laboratory. *Klinicheskaya Laboratornaya Diagnostika.* 2007;(1):37–41. (In Russ.).
 13. Konstantinova N.A. Cryoglobulins and pathology. Moscow: Meditsina; 1999:176. (In Russ.).
 14. Muratori L., Gibellini D., Lenzi M., Cataleta M., Muratori P., Morelli M.C. et al. Quantification of hepatitis C virus-infected peripheral blood mononuclear cells by in situ reverse transcriptase-polymerase chain reaction. *Blood.* 1996;88(7):2768–2774.
 15. Bernardin F., Tobler L., Walsh I., Williams J.D., Busch M., Delwart E. Clearance of hepatitis C virus RNA from the peripheral blood mononuclear cells of blood donors who spontaneously or therapeutically control their plasma viremia. *Hepatology.* 2008;47(5):1446–1452. DOI: 10.1002/hep.22184.
 16. Toubi E., Gordon S., Kessel A., Rosner I., Rozenbaum M., Shoenfeld Y. et al. Elevated serum B-Lymphocyte activating factor (BAFF) in chronic hepatitis C virus infection: association with autoimmunity. *J. Autoimmun.* 2006;27(2):134–139. DOI: 10.1016/j.jaut.2006.07.005.
 17. Liao T.L., Chen Y.M., Hsieh S.L., Tang K.T., Chen D.Y., Yang Y.Y. et al. Hepatitis C Virus-Induced Exosomal MicroRNAs and Toll-Like Receptor 7 Polymorphism Regulate B-Cell Activating Factor. *mBio.* 2021;12(6):e0276421. DOI: 10.1128/mBio.02764-21.
 18. Brouet J.C., Clauvel J.P., Danon F., Klein M., Seligmann M. Biologic and clinical significance of cryoglobulins. A report of 86 cases. *Am. J. Med.* 1974;57(5):775–788. DOI: 10.1016/0002-9343(74)90852-3.
 19. Minopetrou M., Hadziyannis E., Deutsch M., Tampaki M., Georgiadou A., Dimopoulou E. et al. Hepatitis C virus (HCV)-related cryoglobulinemia: cryoglobulin type and anti-HCV profile. *Clin. Vaccine Immunol.* 2013;20(5):698–703. DOI: 10.1128/CI.00720-12.
 20. Dunaeva N.V., Mazing A.V., Lapin S.V., Gusev D.A. Incidence of mixed cryoglobulinemia and its significance in the development of extrahepatic manifestations in chronic hepatitis C and co-infection chronic hepatitis C/HIV infection. *Infectious Diseases: News, Opinions, Training.* 2022;11(2):69–76. (In Russ.). DOI: 10.33029/2305-3496-2022-11-2-69-76. 21.
 21. Sansonno D., Tucci F.A., Ghebrehiwet B., Lauletta G., Peerschke E.I., Conteduca V. et al. Role of the receptor for the globular domain of C1q protein in the pathogenesis of hepatitis C virus-related cryoglobulin vascular damage. *J. Immunol.* 2009;183(9):6013–6020. DOI: 10.4049/jimmunol.0902038.
 22. Sansonno D., Carbone A., De Re V., Dammacco F. Hepatitis C virus infection, cryoglobulinaemia, and beyond. *Rheumatology (Oxford).* 2007;46(4):572–578. DOI: 10.1093/rheumatology/kel425.
 23. Saadoun D., Terrier B., Semoun O., Sene D., Maisonneuve T., Musset L. et al. Hepatitis C virus-associated polyarteritis nodosa. *Arthritis Care Res. (Hoboken).* 2011;63(3):427–435. DOI: 10.1002/acr.20381.
 24. Ramos-Casals M., Robles A., Brito-Zerón P., Nardi N., Nicolás J.M., Forns X. et al. Life-threatening cryoglobulinemia: clinical and immunological characterization of 29 cases. *Semin. Arthritis Rheum.* 2006;36(3):189–196. DOI: 10.1016/j.semarthrit.2006.08.005.

Информация о вкладе авторов

Дунаева Н.В. – дизайн исследования, сбор данных, интерпретация данных, статистическая обработка данных и написание первого варианта статьи.

Романова С.Ю. – сбор данных.

Дубина И.А. – определение криоглобулинов в сыворотке.

Лапин С.В. – определение криоглобулинов в сыворотке и редактирование рукописи.

Рассохин В.В. – дизайн исследования и редактирование рукописи.

Гусев Д.А. – дизайн исследования и редактирование рукописи.

Сведения об авторах

Дунаева Наталья Викторовна, канд. мед. наук, доцент, старший научный сотрудник, лаборатория хронических вирусных инфекций, Научно-исследовательский центр, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова; доцент кафедры инфекционных болезней, Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова. ORCID 0000-0002-9504-0827.

E-mail: nvch@mail.ru.

Романова Светлана Юрьевна, канд. мед. наук, заведующий отделением хронических гепатитов, Центр по профилактике и борьбе со СПИД и инфекционными заболеваниями. ORCID 0000-0002-7479-1023.

E-mail: romanova_su@mail.ru.

Дубина Ирина Александровна, врач клинической лабораторной диагностики, лаборатория диагностики аутоиммунных заболеваний, Научно-методический центр по молекулярной медицине, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова. ORCID 0000-0001-5256-7066.

E-mail: befunny2008@mail.ru.

Лапин Сергей Владимирович, канд. мед. наук, заведующий лабораторией диагностики аутоиммунных заболеваний, Научно-методиче-

Information on author contributions

Dunaeva N.V. – study design, primary data collection, data interpretation, statistical data processing, and writing the first draft of the article.

Romanova S.Yu. – primary data collection.

Dubina I.A. – determination of cryoglobulins.

Lapin S.V. – determination of cryoglobulins and editing the manuscript.

Rassokhin V.V. – study design and editing the manuscript.

Gusev D.A. – study design and editing the manuscript.

Information about the authors

Natalia V. Dunaeva, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, Senior Research Scientist, Laboratory of Chronic Viral Infections, Research Center, Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, Saint Petersburg; Associate Professor, Department of Infectious Diseases, Almazov National Medical Research Centre. ORCID 0000-0002-9504-0827.

E-mail: nvch@mail.ru.

Svetlana Yu. Romanova, Cand. Sci. (Med.), Head of the Department, Department of Chronic Hepatitis, Center for Prevention and Control of AIDS and Infectious Diseases. ORCID 0000-0002-7479-1023.

E-mail: romanova_su@mail.ru.

Irina A. Dubina, M.D., Clinical Pathologist, Laboratory for Diagnostics of Autoimmune Diseases, Center for Molecular Medicine, Pavlov First Saint Petersburg State Medical University. ORCID 0000-0001-5256-7066.

E-mail: befunny2008@mail.ru.

Sergey V. Lapin, Cand. Sci. (Med.), Head of the Laboratory, Laboratory for Diagnostics of Autoimmune Diseases, Center for Molecular Medicine, Pavlov First Saint Petersburg State Medical University. ORCID 0000-0002-4998-3699.

E-mail: autoimmun@mail.ru.



ский центр по молекулярной медицине, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова. ORCID 0000-0002-4998-3699.

E-mail: autoimmun@mail.ru.

Расохин Вадим Владимирович, д-р мед. наук, доцент, профессор кафедры социально значимых инфекций и фтизиопульмонологии, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова; заведующий лабораторией хронических вирусных инфекций, Институт экспериментальной медицины. ORCID 0000-0002-1159-0101.

E-mail: ras-doc@mail.ru.

Гусев Денис Александрович, д-р мед. наук, профессор, главный врач Клинической инфекционной больницы имени С.П. Боткина; заведующий кафедрой инфекционных болезней, Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова. ORCID 0000-0001-9202-3231.

E-mail: gusevden-70@mail.ru.

 **Дунаева Наталья Викторовна**, e-mail: nvch@mail.ru.

Vadim V. Rassokhin, Dr. Sci. (Med.), Associate Professor, Professor, Department, Department of the Socially Significant Infections and Phthisiopulmonology, Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, Saint Petersburg; Head of the Laboratory, Laboratory of the Chronic Viral Infections, Institute of Experimental Medicine. ORCID 0000-0002-1159-0101.

E-mail: ras-doc@mail.ru.

Denis A. Gusev, Dr. Sci. (Med.), Professor, Chief Physician, S.P. Botkin Clinical Infectious Diseases Hospital; Head of the Department, Department of the Infectious Diseases, Almazov National Medical Research Centre. ORCID 0000-0001-9202-3231.

E-mail: gusevden-70@mail.ru.

 **Natalia V. Dunaeva**, e-mail: nvch@mail.ru.

Received October 11, 2022

Поступила 11.10.2022

<https://doi.org/10.29001/2073-8552-2022-37-4-95-104>
УДК: 616.9-085.371:578.834.1]:615.032.73.035.4.036

Оценка переносимости вакцинации первым компонентом Гам-КОВИД-Вак по данным одного центра

Я.А. Орлова^{1,2}, Г.А. Гинойн², А.Г. Плисюк^{1,2}, Е.П. Павликова^{1,2},
А.В. Потапенко^{1,2}, М.П. Сорокина¹, Л.Г. Судоша¹, А.Г. Сорокина^{1,2},
Е.И. Зимакова², И.М. Зарецкая¹, В.Ю. Мареев^{1,2}

¹ Медицинский научно-образовательный центр Московского государственного университета имени М.В. Ломоносова, 119991, Российская Федерация, Москва, Ломоносовский пр., 27, корп. 10

² Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова, факультет фундаментальной медицины, 119992, Российская Федерация, Москва, Ломоносовский пр., 27, корп. 1

Аннотация

Цель: оценить переносимость вакцинации первым компонентом Гам-КОВИД-Вак («СПУТНИК V»), частоту и характер развития неблагоприятных событий после иммунизации (НСИ) в зависимости от пола, возраста, наличия избыточного веса и хронических заболеваний.

Материал и методы. В исследование включали пациентов мужского и женского пола, кому было выполнено введение первого компонента вакцины Гам-КОВИД-Вак в Медицинском научно-образовательном центре Московского государственного университета (МНОЦ МГУ). В дальнейшем через 14 дней был проведен дистанционный опрос респондентов на предмет развития неблагоприятных явлений, потребовавших использования медикаментозного лечения или консультаций врача.

Результаты. В исследование были включены 732 участника. Две трети респондентов (65,8%) заявили о развитии НСИ: боли в месте инъекции (46,9%), лихорадка (25,5%), мышечные (29,9%) и головные (27%) боли. При этом женщины отмечали возникновение НСИ чаще мужчин (72,4 против 57,5%; $p < 0,05$), их продолжительность также была дольше. Пациенты старше 60 лет реже отмечали лихорадку по сравнению с пациентами до 40 лет (21,0 против 31,1%; $p < 0,031$). Молодой возраст и женский пол являлись предикторами развития НСИ после вакцинации первым компонентом вакцины «СПУТНИК V». Ожирение и наличие заявленных хронических неинфекционных заболеваний (ХНИЗ) в анамнезе не были ассоциированы с возникновением НСИ.

Выводы. Неблагоприятные события после введения первого компонента Гам-КОВИД-Вак («СПУТНИК V») носили кратковременный характер и легко переносились пациентами как молодого, так и пожилого возраста.

Ключевые слова:	SARS-CoV-2, COVID-19, вакцинация, Гам-КОВИД-Вак, нежелательное событие после иммунизации.
Конфликт интересов:	конфликт интересов не заявлен.
Прозрачность финансовой деятельности:	исследование выполнено в рамках государственного задания МНОЦ МГУ.
Соответствие принципам этики:	данное клиническое исследование было проведено в соответствии с правилами Качественной Клинической Практики Международной Конференции по Гармонизации (ICH GCP), этическими принципами, изложенными в Директиве Европейского Союза 2001/20/ЕС, и требованиями национального Российского законодательства. Клиническое исследование было одобрено локальным этическим комитетом МНОЦ МГУ (протокол № 7/21 от 12.07.2021 г.).
Для цитирования:	Орлова Я.А., Гинойн Г.А., Плисюк А.Г., Павликова Е.П., Потапенко А.В., Сорокина М.П., Судоша Л.Г., Сорокина А.Г., Зимакова Е.И., Зарецкая И.М., Мареев В.Ю. Оценка переносимости вакцинации первым компонентом Гам-КОВИД-Вак по данным одного центра. <i>Сибирский журнал клинической и экспериментальной медицины</i> . 2022;37(4):95–104. https://doi.org/10.29001/2073-8552-2022-37-4-95-104 .

Гинойн Гор Арутюнович, e-mail: gor.ginoyan@gmail.com.

Assessment of vaccination tolerance to the first component of Gam-COVID-Vac according to one site

Yana A. Orlova^{1, 2}, Gor A. Ginoyan², Alina G. Plisyuk^{1, 2}, Elena P. Pavlikova^{1, 2}, Anton V. Potapenko^{1, 2}, Marina P. Sorokina¹, Lyudmila G. Sudosha¹, Anna G. Sorokina^{1, 2}, Ekaterina I. Zimakova², Irina M. Zaretskaya¹, Vyacheslav Yu. Mareev^{1, 2}

¹ Medical Research and Education Center, M.V. Lomonosov Moscow State University, 27/10, Lomonosovsky prospect, Moscow, 119991, Russian Federation

² Faculty of Basic Medicine, M.V. Lomonosov Moscow State University, 27/1, Lomonosovsky prospect, Moscow, 119992, Russian Federation

Abstract

Aim. To assess the tolerability of vaccination with the first component of Gam-COVID-Vac (Sputnik V), the frequency and nature of adverse events following immunization (AEFI) depending on gender, age, obesity, and chronic diseases.

Material and Methods. The study included male and female patients who received the first component of the Gam-COVID-Vac vaccine at MSU Medical Center. Subsequently, after 14 days, a remote survey of respondents was conducted to collect the data regarding the development of adverse events requiring the use of drug treatment or medical care.

Results. The study included 732 participants. Two-thirds of the respondents (65.8%) reported the development of AEFI: pain at the injection site (46.9%), fever (25.5%), muscle pain (29.9%), and headache (27%). At the same time, women noted the occurrence of AEFI more often than men (72.4% vs 57.5%, $p < 0.05$), and AEFI duration was also longer. Patients over 60 years of age reported less fever than patients under 40 years of age (21.0% vs 31.1%; $p < 0.031$). Young age and female gender were independent predictors of AEFI after vaccination with the first component of the Sputnik V vaccine. Obesity and a history of reported chronic non-infectious diseases did not correlate with the occurrence of AEFI.

Conclusion. Adverse events after the administration of the first component of Gam-COVID-Vac (Sputnik V) were of short duration and were easily tolerated by both young and old patients.

Keywords:	SARS-CoV-2, COVID-19, vaccination, Gam-COVID-Vac, adverse reactions after immunization.
Conflict of interest:	no conflict of interest is declared.
Financial disclosure:	the study was carried out within the the state task of the Moscow State University Medical Center.
Adherence to ethical standards:	this clinical study was conducted in accordance with the Good Clinical Practice of the International Conference on Harmonization (ICH GCP), the ethical principles set forth in the Directive of the European Union 2001/20/EC and the requirements of the national law system of the Russian Federation. The clinical study was approved by the Local Ethics Committee of the MSU Medical Center.
For citation:	Orlova Y.A., Ginoyan G.A., Plisyuk A.G., Pavlikova E.P., Potapenko A.V., Sorokina M.P., Sudosha L.G., Sorokina A.G., Zimakova E.I., Zaretskaya I.M., Mareev V.Yu. Assessment of vaccination tolerance to the first component of Gam-COVID-Vac according to one site. <i>The Siberian Journal of Clinical and Experimental Medicine</i> . 2022;37(4):95–104. https://doi.org/10.29001/2073-8552-2022-37-4-95-104 .

Введение

Пандемия новой коронавирусной инфекции стала сложным испытанием даже для самых надежных систем здравоохранения. Ускоренная разработка вакцин в условиях ограниченного времени на II и III фазы клинических испытаний привела к возникновению ряда этических проблем [1]. Целевыми группами населения для вакцинации являются люди старше 65 лет и пациенты с коморбидными заболеваниями как наиболее уязвимые в отношении тяжелого течения COVID-19 [2]. В то же время первоначальные клинические испытания проводились на относительно молодом и здоровом населении [1]. Использо-

вание полученных данных на людях старшей возрастной группы и пациентах с коморбидными заболеваниями требует дальнейшего изучения.

Цель исследования: оценка переносимости вакцинации первым компонентом Гам-КОВИД-Вак («СПУТНИК V») в зависимости от пола, возраста, наличия ожирения и хронических заболеваний.

Материал и методы

Одномоментное когортное исследование было проведено в соответствии с правилами Качественной Клинической Практики Международной Конференции по

Гармонизации (ICH GCP), этическими принципами, изложенными в Директиве Европейского Союза 2001/20/ЕС, и требованиями национального Российского законодательства. Клиническое исследование было одобрено локальным этическим комитетом МНОЦ МГУ (протокол 7/21 от 12.07.2021 г.).

Критериями включения были:

– прохождение пациентами вакцинации первым компонентом Гам-КОВИД-Вак («СПУТНИК V») в МНОЦ МГУ в период с июня по сентябрь 2021 г.;

– подписанное согласие пациента на участие в исследовании.

Критерий невключения:

– отказ от участия в исследовании.

После ознакомления с порядком проведения исследования, вероятными рисками, возможностью выхода из исследования на любом этапе участники подписывали добровольное информированное согласие и заносили свои данные в индивидуальную анкету. В дальнейшем проводилась вакцинация респондентов первым компонентом вакцины Гам-КОВИД-Вак («СПУТНИК V»). Через 2 нед. проводился дистанционный опрос, включающий сведения о возрасте, поле, росте, весе, наличии хронических заболеваний, а также о характере и длительности неблагоприятных событий после иммунизации (НСИ), возникшей необходимости применения медикаментозных средств и потребности в медицинской помощи.

Статистическую обработку результатов проводили с использованием пакета статистических программ IBM SPSS STATISTICS. Для описания количественных показателей в случае их нормального распределения использовано среднее значение (*M*) и стандартное отклонение (*SD*). Гипотезу о нормальном распределении изучаемого показателя проверяли с помощью критерия Колмогорова-Смирнова. Категориальные показатели представлены абсолютными (*N*) и относительными (в %) частотами встречаемости. Сравнение категориальных показателей в независимых группах респондентов проводили с помощью критерия хи-квадрат и точного критерия Фишера. Для проверки гипотезы о равенстве средних значений исследуемых показателей в нескольких группах в зависимости от типа распределения показателей применяли либо дисперсионный анализ (ANOVA), либо его непараметрический аналог – тест Крускала – Уоллиса. Достоверность различий между несколькими сравниваемыми группами вычисляли с помощью критериев Тьюки, Шеффе, Ньюмана – Кейлса. Выявление независимой связи изучаемых показателей с различными факторами проводили путем построения моделей множественного линейного и логистического регрессионного анализа. Пороговым уровнем статистической значимости при проверке гипотез считали $p = 0,05$.

Результаты

В период с 28.06.2021 по 20.08.2021 гг. в исследование были включены 732 респондента (55,8% женщин, средний возраст – $38,3 \pm 17,6$ лет), соответствующих критериям включения/невключения и давших добровольное информированное согласие на участие. Для всех были получены данные об их демографических характеристиках и НСИ. Для 340 респондентов получена информация об индексе массы тела (ИМТ) и наличии хронических заболеваний. Значения основных характеристик пациентов представлены в таблице 1.

Таблица 1. Характеристика пациентов при включении в исследование
Table 1. Patient characteristics at a time of inclusion in the study

Исходные параметры Baseline parameters	Значение Value
Возраст, <i>M</i> (<i>SD</i>) Age, <i>M</i> (<i>SD</i>), <i>n</i> = 732	40,96 ± 18,34
Женщины, <i>N</i> (%) Women, <i>N</i> (%), <i>n</i> = 732	409 (55,8)
ИМТ, <i>M</i> (<i>SD</i>) BMI, <i>M</i> (<i>SD</i>), <i>n</i> = 340	24,63 ± 4,85
Ожирение, <i>N</i> (%) Obesity, <i>N</i> (%), <i>n</i> = 340	51 (15,0)
Любые хронические заболевания, <i>N</i> (%) Any chronic diseases, <i>N</i> (%), <i>n</i> = 340	77 (22,6)
Сердечно-сосудистые заболевания, <i>N</i> (%) Cardiovascular diseases, <i>N</i> (%), <i>n</i> = 340	14 (4,1)
Заболевания почек, <i>N</i> (%) Kidney diseases, <i>N</i> (%), <i>n</i> = 340	16 (4,7)
Заболевания лёгких, <i>N</i> (%) Lung diseases, <i>N</i> (%), <i>n</i> = 340	16 (4,7)
Аутоиммунные заболевания, <i>N</i> (%) Autoimmune diseases, <i>N</i> (%), <i>n</i> = 340	29 (8,5)
Сахарный диабет, <i>N</i> (%) Diabetes mellitus, <i>N</i> (%), <i>n</i> = 340	11 (3,2)

Всего 482 (65,8%) из 732 респондентов сообщили о НСИ после вакцинации. Частота появления и характер симптомов после вакцинации первым компонентом «СПУТНИК V» представлены в таблицах 2 и 3 соответственно.

Таблица 2. Частота встречаемости симптомов
Table 2. Frequency of symptom occurrence

Симптомы Symptoms	Частота Frequency
Боль в месте инъекции, <i>N</i> (%) Pain at the injection site, <i>N</i> (%)	343 (46,9)
Головная боль, <i>N</i> (%) Headache, <i>N</i> (%)	198 (27,0)
Любое повышение температуры выше 37,0 °С, <i>N</i> (%) Any temperature rise above 37.0 °C	391 (53,4)
Повышение температуры 37,38 °С, <i>N</i> (%) Temperature rise to 37.038.0 °C, <i>N</i> (%)	225 (30,7)
Повышение температуры более 38 °С, <i>N</i> (%) Temperature above 38.0 °C, <i>N</i> (%)	165 (25,5)
Повышение температуры более 40,0 °С, <i>N</i> (%) Temperature above 40.0 °C, <i>N</i> (%)	1 (0,01)
Мышечные боли, <i>N</i> (%) Muscle pain, <i>N</i> (%)	219 (29,9)

Таблица 3. Частота обращаемости за медицинской помощью и лекарственными препаратами

Table 3. Frequency of seeking medical care and relieving drugs

Симптомы Symptoms	Частота (%) Frequency (%)
Симптомы потребовали приема лекарственных препаратов (жаропонижающих, обезболивающих, противоаллергических), <i>N</i> (%) Symptoms required administration of relieving drugs (anti-fever, pain, and allergy medications), <i>N</i> (%)	471 (64,3)
Симптомы потребовали обращения за медицинской помощью, <i>N</i> (%) Symptoms required medical care, <i>N</i> (%)	11 (1,5)

Более трети респондентов (34,2%) не предъявляли жалоб после вакцинации. Еще почти треть составляли те, кто испытывал какие-либо симптомы не более суток (30,6%). 41 респондент (5,6%) испытывал дискомфортные симптомы более 3 дней.

Всего медицинская помощь потребовалась 11 участникам исследования: 10 женщинам и 1 мужчине. Основными причинами обращений стали боли в месте инъекции, фебрильная лихорадка, мышечные и головные боли. Госпитализация не понадобилась ни одному пациенту.

Пол и переносимость вакцинации

Среди участников исследования о нежелательных явлениях после вакцинации сообщили 296 (72,4%) женщин и 186 (57,5%) мужчин. Исходные параметры в зависимости от пола представлены в таблицах 4, 5.

Таблица 4. Характеристика нежелательных явлений в зависимости от пола

Table 4. Characteristics of adverse reactions depending on gender

Симптомы Symptoms	Женщины Women (n = 409)	Мужчины Men (n = 323)	p
Боль в месте инъекции, N (%) Pain at the injection site, N (%)	222 (54,3)	121 (37,4)	0,004
Головная боль, N (%) Headache, N (%)	135 (33,0)	63 (19,5)	< 0,001
Любое повышение температуры выше 37,0 °С, N (%) Any temperature rise above 37.0 °C	244 (59,7)	146 (45,2)	< 0,001
Повышение температуры 37,0–38,0 °С, N (%) Temperature rise to 37.0–38.0 °C, N (%)	136 (33,3)	89 (27,5)	0,107
Повышение температуры более 38,0 °С, N (%) Temperature above 38.0 °C, N (%)	108 (26,4)	57 (17,6)	0,006
Повышение температуры более 40,0 °С, N (%) Temperature above 40.0 °C, N (%)	0 (0)	1 (0,03)	0,441
Мышечные боли, N (%) Muscle pain, N (%)	150 (36,6)	69 (21,4)	< 0,001

Таблица 5. Частота обращаемости за медицинской помощью и лекарственными препаратами в зависимости от пола

Table 5. Frequency of seeking medical care and relieving drugs depending on gender

	Женщины Women (n = 409)	Мужчины Men (n = 323)	p
Симптомы потребовали приема лекарственных препаратов (жаропонижающих, обезболивающих, противоаллергических), N (%) Symptoms required administration of relieving drugs (anti-fever, pain, and allergy medications), N (%)	183 (44,4)	78 (24,1)	< 0,001
Симптомы потребовали обращения за медицинской помощью, N (%) Symptoms required medical care, N (%)	10 (2,4)	1 (0,3)	0,028

По нашим данным, имела место статистически значимая разница в частоте возникновения НСИ в зависимости от пола. Так, женщины в среднем чаще отмечали НСИ, чем мужчины: 72,4 против 57,5% ($p < 0,05$). При этом женщины сообщали о большем количестве поствакцинальных симптомов: чаще регистрировались жалобы на мышечные и головные боли и боль в месте инъекции: 36,6; 33,0 и 54,3% против 21,4; 19,5 и 37,4% соответственно ($p < 0,05$). Женщины чаще обращались за медицинской помощью и принимали лекарственные препараты после вакцинации по сравнению с мужчинами (см. табл. 5).

Возраст и переносимость вакцинации

В этом разделе проанализированы данные 732 человек. Испытуемые были поделены на 3 группы по возрасту (449 человек – до 40 лет, 164 человека – от 40 до 60 лет, 119 человек – старше 60 лет).

Исходные параметры в разных возрастных группах представлены в таблицах 6, 7.

Таблица 6. Характеристика симптомов в зависимости от возраста

Table 6. Characteristics of adverse reactions depending on age

	До 40 лет Younger than 40 y.o. (n = 449)	40–60 лет 40–60 y.o. (n = 164)	Старше 60 лет Older than 60 y.o. (n = 119)	p
Респонденты, испытывавшие нежелательные явления, N (%) Respondents who experienced the AEFI, N (%)	302 (67,2)	108 (65,9)	72 (60,5)	0,391
Симптомы Symptoms				
Боль в месте инъекции, N (%) Pain at the injection site, N (%)	215 (47,8)	73 (44,5)	55 (46,2)	0,751
Головная боль, N (%) Headache, N (%)	120 (26,7)	50 (30,5)	28 (23,5)	0,417
Любое повышение температуры выше 37,0 °С, N (%) Any temperature rise above 37.0 °C	248 (55,2)	92 (56,1)	51 (42,9)	< 0,001
Повышение температуры 37–38 °С, N (%) Temperature rise to 37.0–38.0 °C, N (%)	149 (33,2)	51 (31,1)	25 (21,0)	0,031
Повышение температуры более 38 °С, N (%) Temperature above 38.0 °C, N (%)	99 (22,0)	40 (24,4)	26 (21,8)	0,814
Повышение температуры более 40,0 °С, N (%) Temperature above 40.0 °C, N (%)	0 (0)	1 (0,06)	0 (0)	0,224
Мышечные боли, N (%) Muscle pain, N (%)	137 (30,5)	52 (31,7)	30 (25,2)	0,444

Таблица 7. Частота обращаемости за медицинской помощью и лекарственными препаратами в зависимости от возраста
Table 7. Frequency of seeking medical care and relieving drugs depending on age

	До 40 лет Younger than 40 y.o. (n = 449)	40–60 лет 40–60 y.o. (n = 164)	Старше 60 лет Older than 60 y.o. (n = 119)	p
Симптомы потребовали приема лекарственных препаратов (жаропонижающих, обезболивающих, противоаллергических), N (%) Symptoms required administration of relieving drugs (anti-fever, pain, and allergy medications), N (%)	160 (35,6)	58 (35,3)	43 (36,1)	0,991
Симптомы потребовали обращения за медицинской помощью, N (%) Symptoms required medical care, N (%)	9 (2,0)	2 (1,2)	0 (0)	0,111

Статистически значимой разницы по частоте возникновения нежелательных явлений между возрастными группами выявлено не было. В данной выборке лица старше 60 лет реже сталкивались с повышением температуры после вакцинации по сравнению с более молодыми респондентами.

Избыточный вес и переносимость вакцинации

В этот раздел анализа были включены 340 респондентов с данными по ИМТ: испытуемые были поделены на 2 группы по значению ИМТ (51 человек с ИМТ выше 30 и 289 человек с ИМТ ниже 30). Статистически значимых отличий в общем количестве НСИ между группами выявлено не было ($p = 0,195$). Исходные параметры в обеих группах пациентов представлены в таблицах 8, 9.

У пациентов с ИМТ > 30 кг/м² повышение температуры тела до фебрильных цифр происходило значительно реже, чем у пациентов с нормальным и/или низким ИМТ.

Хронические неинфекционные заболевания (ХНИЗ) и переносимость вакцинации

В этот раздел анализа были включены 340 респондентов, у которых была доступна информация о наличии ХНИЗ. Испытуемые были поделены на 2 группы по наличию хронических заболеваний (77 с хроническими заболеваниями и 263 без хронических заболеваний). Всего сообщили о нежелательных явлениях 49 (63,6%) респондентов с ХНИЗ и 180 (68,4%) без ХНИЗ.

Исходные параметры в зависимости от наличия коморбидных состояний представлены в таблицах 10, 11.

Таблица 8. Характеристика симптомов в зависимости от индекса массы тела**Table 8.** Characteristics of adverse reactions depending on body mass index (BMI)

Симптомы Symptoms	ИМТ ниже 30 BMI less than 30 (n = 289)	ИМТ выше 30 BMI higher than 30 (n = 51)	p
Боль в месте инъекции, N (%) Pain at the injection site, N (%)	143 (49,5)	21 (41,2)	0,291
Головная боль, N (%) Headache, N (%)	82 (28,4)	10 (19,6)	0,233
Любое повышение температуры выше 37,0 °С, N (%) Any temperature rise above 37.0 °C	171 (59,2)	19(37,3)	0,650
Повышение температуры 37–38 °С, N (%) Temperature rise to 37.0–38.0 °C, N (%)	95 (32,9)	15 (29,4)	0,746
Повышение температуры более 38 °С, N (%) Temperature above 38.0 °C, N (%)	76 (26,3)	4 (7,8)	0,004
Повышение температуры более 40,0 °С, N (%) Temperature above 40.0 °C, N (%)	0 (0)	0 (0)	1,000
Мышечные боли, N (%) Muscle pain, N (%)	84 (29,1)	13 (25,5)	0,737

Таблица 9. Частота обращаемости за медицинской помощью и лекарственными препаратами в зависимости от наличия ожирения**Table 9.** Frequency of seeking medical care and relieving drugs depending on the presence of obesity

	ИМТ ниже 30 BMI less than 30 (n = 289)	ИМТ выше 30 BMI higher than 30 (n = 51)	p
Симптомы потребовали приема лекарственных препаратов (жаропонижающих, обезболивающих, противоаллергических), N (%) Symptoms required administration of relieving drugs (anti-fever, pain, and allergy medications), N (%)	118 (40,8)	11 (21,5)	0,349
Симптомы потребовали обращения за медицинской помощью, N (%) Symptoms required medical care, N (%)	5 (1,7)	0 (0)	1,000

Таблица 10. Характеристика симптомов в зависимости от наличия хронических неинфекционных заболеваний**Table 10.** Characteristics of adverse reactions depending on the presence of chronic non-infectious diseases (CNID)

Симптомы Symptoms	Есть ХНИЗ CNID present (n = 77)	Нет ХНИЗ CNID absent (n = 263)	p
Боль в месте инъекции, N (%) Pain at the injection site, N (%)	35 (45,5)	129 (71,6)	0,606

Окончание табл. 10
End of table 10

Симптомы Symptoms	Есть ХНИЗ CNID present (n = 77)	Нет ХНИЗ CNID absent (n = 263)	p
Головная боль, N (%) Headache, N (%)	19 (38,7)	73 (40,6)	0,663
Любое повышение температуры выше 37,0 °С, N (%) Any temperature rise above 37.0 °C	37 (48,1)	153 (58,2)	0,795
Повышение температуры 37-38 °С, N (%) Temperature rise to 37.0-38.0 °C, N (%)	21 (42,8)	89 (49,4)	0,333
Повышение температуры более 38 °С, N (%) Temperature above 38.0 °C, N (%)	16 (32,6)	64 (35,5)	0,647
Повышение температуры более 40,0 °С, N (%) Temperature above 40.0 °C, N (%)	0 (0)	0 (0)	0,226
Мышечные боли, N (%) Muscle pain, N (%)	21 (42,8)	76 (42,2)	0,886

Таблица 11. Частота обращаемости за медицинской помощью и лекарственными препаратами в зависимости от наличия хронических неинфекционных заболеваний

Table 11. Frequency of seeking medical care and relieving drugs depending on the presence of chronic non-infectious diseases (CNID)

	Есть ХНИЗ CNID present (n = 77)	Нет ХНИЗ CNID absent (n = 263)	p
Симптомы потребовали приема лекарственных препаратов (жаропонижающих, обезболивающих, противоаллергических), N (%) Symptoms required administration of relieving drugs (anti-fever, pain, and allergy medications), N (%)	30 (39,0)	99 (37,6)	0,894
Симптомы потребовали обращения за медицинской помощью, N (%) Symptoms required medical care, N (%)	1 (1,2)	4 (1,5)	1,000

Статистически значимых различий между группами пациентов выявлено не было.

Также мы сделали попытку оценить влияние конкретных нозологий на частоту возникновения нежелательных реакций (табл. 12).

Мы не нашли каких-либо статистически значимых различий по частоте возникновения и тяжести симптомов у

лиц в зависимости от наличия или отсутствия заявленных хронических заболеваний. Однако малое количество пациентов, а также вероятность недообследованности пациентов ограничивают возможность сделать выводы.

Проведение регрессионного анализа показало, что предикторами развития НСИ были женский пол и возраст (табл. 13).

Таблица 12. Частота симптомов в зависимости от наличия отдельных коморбидных заболеваний

Table 12. Frequency of adverse reactions depending on the presence of certain comorbid chronic non-infectious diseases (CNID)

Нозология	Число респондентов с НСИ Respondents with AEFI		N, без нозологии N, with no diseases	p
	Есть заболевание CNID present	Нет заболевания CNID absent		
Сердечно-сосудистые заболевания (n = 14), N (%) Cardiovascular diseases (n = 14), N (%)	7 (50,0)	222 (68,1)	326	0,157
Заболевания легких (n = 16), N (%) Lung diseases (n = 14), N (%)	11 (67,7)	218 (67,3)	324	0,903
Заболевания почек (n = 16), N (%) Kidney diseases (n = 16), N (%)	10 (62,5)	219 (67,6)	324	0,672
Аутоиммунные заболевания (n = 29), N (%) Autoimmune diseases (n = 29), N (%)	21 (72,4)	208 (66,9)	311	0,543
Сахарный диабет (n = 11), N (%) Diabetes mellitus (n = 11), N (%)	5 (45,5)	224 (68,1)	329	0,115
Всего с ХНИЗ (n = 77), N (%) Total with CNID (n = 77), N (%)	49 (63,6)	180 (68,4)	263	0,490

Таблица 13. Предикторы неблагоприятных событий после иммунизации

Table 13. Predictors of adverse events after immunization

	ОШ OR	ДИ 95% CI 95%	p
Пол (Ж/М) Gender (F/M)	3,7	2,4–5,6	< 0,001
Возраст Age	0,79	0,64–0,96	0,020
Ожирение Obesity	1,17	0,61–2,25	0,646
ХНИЗ CNID	1,23	0,70–2,24	0,458

Обсуждение

По результатам проведенного анализа выявлено, что женщины чаще мужчин отмечали возникновение НСИ. Также у женщин продолжительность НСИ превосходила 3 сут чаще, чем у мужчин (8,8 против 1,5%; $p < 0,001$). Возможно, в основе полученных различий лежат особенности иммунной системы разных полов. Широко известно, что женщины более склонны к иммунной гиперреактивности. Это, например, проявляется в повышенной частоте аутоиммунных заболеваний среди женского населения [3]. Также наши результаты могут объясняться тем, что женщины, как правило, более осознанно подходят к вопросам своего здоровья и самочувствия, склонны обращаться за медицинской помощью при необходимости и сообщать о своих симптомах [4].

Литературные данные по особенностям НСИ в зависимости от пола достаточно противоречивы. Так, в исследовании F.C. Zhu и соавт. не было обнаружено какой-либо разницы в частоте возникновения симптомов между мужчинами и женщинами [5], а H.G. Rosenblum и соавт. сообщили, что женщины испытывали побочные эффекты чаще, чем мужчины [6].

Малое количество публикаций о корреляциях между эффективностью и безопасностью иммунизации и полом отмечается на протяжении десятилетий и не связано только с пандемией COVID-19. Отсутствие публикаций с дифференциацией по полу в исследованиях вакцин от COVID-19 приводит к тому, что недостаточно данных для аргументированной мотивации населения к вакцинации, информации о ее пользе и безопасности [7], что, в свою очередь, может повлиять на приемлемость, использование и, следовательно, на охват и эффективность формирования популяционного иммунитета [8]. Предоставление информации о гендерной специфике в открытом доступе видится наиболее выгодным решением, способным помочь устранить ошибочные представления и смягчить колебания в отношении вакцинации [9].

Активность иммунного ответа на вакцинацию, по литературным данным, коррелирует с возрастом [10]. Учитывая, что пожилые люди в большей степени восприимчивы к инфекции SARS-CoV-2 [2], особенно актуально изучение безопасности вакцины в этой популяции. В нашем исследовании частота возникновения НСИ несколько падала с возрастом (67,2% – у лиц до 40 лет, 65,9% – у лиц 40–60 лет, 60,5% – у лиц старше 60 лет). При этом тяжесть реакций была примерно одинаковой среди всех возрастных групп. Единственное различие заключалось в том, что пожилые люди были менее склонны к повышению температуры после вакцинации. Общая частота возникновения НСИ после вакцинации была выше среди вакцинированных в возрасте 16–55 лет, чем среди пациентов более старшего возраста, что согласуется с результатами других исследований [11]. Так, результаты опубликованного метаанализа показали, что частота местных и системных побочных эффектов у пожилых людей была ниже, чем у молодых. Таким образом, авторы обосновывают безопасность применения новых вакцин для пожилых людей. В другом метаанализе показатели противовирусных антител в молодой группе были выше, чем в старшей возрастной группе; при этом большинство побочных эффектов, таких как лихорадка, сыпь, утомляемость и боль в области инъекций, лучше переносились молодыми [12].

Эффективность вакцинации от COVID-19 у людей с избыточным весом также крайне актуальна. Показано,

что ожирение является основным фактором риска заболеваемости и смертности для пациентов с COVID-19 [13], поэтому необходима специфическая программа вакцинации для этой подгруппы. В литературе представлены противоречивые данные по этой проблеме. В исследовании I. Iguacel и соавт. изучалась связь между возможными явлениями после вакцинации и избыточным весом вакцинированных: был выявлен повышенный риск возникновения побочных эффектов (фебрильная лихорадка, рвота, диарея и озноб) у лиц без избыточного веса (с недостаточным и нормальным весом) по сравнению с лицами с избыточным весом (включая ожирение) после поправки на возраст и пол [14, 15]. В другом исследовании также большинство НСИ определялись чаще у лиц с нормальным весом по сравнению с лицами с избыточным весом. Тем не менее, пол и возраст были наиболее важными переменными для прогнозирования возможных побочных эффектов, возникающих при использовании вакцин от COVID-19 на основе мРНК (Pfizer-BioNTech и Moderna) и на основе вирусного вектора (Johnson & Johnson). Фактически, при корректировке на пол и возраст связь развития поствакцинальных симптомов с весом исчезала [15].

В нашем исследовании проанализированы данные 51 человека с избыточной массой тела. Статистически значимой разницы по частоте и тяжести симптомов у лиц с ИМТ выше 30 по сравнению с лицами с ИМТ ниже 30 выявлено не было. Однако требуются исследования на более широких выборках, так как данные по этой теме, представленные в литературе, все еще довольно противоречивы.

Широко изучается вклад ХНИЗ в развитие НСИ после вакцинации. В частности, широко распространены предположения о повышении риска развития сердечно-сосудистых событий у пациентов с ХНИЗ, особенно у коморбидных пациентов [16].

В нашем исследовании наблюдались 77 пациентов, имеющих диагностированные ранее ХНИЗ. Полученные данные не показали увеличения частоты и тяжести симптомов в группе с ХНИЗ. Только 1 пациент обратился за медицинской помощью (1,2%) в связи с развившимися симптомами, для сравнения, среди пациентов без ХНИЗ за помощью обратились 4 человека (1,5%). Показаний для госпитализации в стационар выявлено не было. В исследовании F.T.T. Lai и соавт. с 883 416 пациентами также не было обнаружено связи между вакцинацией (первая доза) и побочными явлениями среди пациентов с коморбидностью по сравнению с людьми без ХНИЗ, те же закономерности оказались справедливыми для отдельных категорий хронических заболеваний [17].

В настоящее время вопрос о том, влияет ли коморбидность на частоту возникновения НСИ после вакцинации против COVID-19, окончательно не решен [18]. Вероятно, риск осложнений COVID-19 у этой категории пациентов может существенно превосходить риск последствий вакцинации, но имеющиеся результаты исследований не позволяют пока делать точных выводов. В нашем исследовании мы не нашли статистически значимой разницы в частоте развития нежелательных реакций в группах с ХНИЗ и без них, но мы были ограничены количеством исследуемых, поэтому для уточнения результатов требуется работа на большей выборке пациентов.

Ограничения исследования включают небольшой размер выборки, один центр проведения исследования, потенциальную систематическую ошибку из-за того, что

о симптомах сообщают сами пациенты. Формат исследования также не позволил отделить новые жалобы, появившиеся после вакцинации, от жалоб, которые могли быть до вакцинации (например, головная боль).

Выводы

Две трети респондентов при опросе сообщили о развитии нежелательных событий после вакцинации первым компонентом. Наиболее частыми жалобами были боль в месте инъекции (46,9%) и лихорадка (53,4%). Подавляющее большинство симптомов прошло в течение первых 3 сут, и только 5,6% НСИ продолжались более 3 сут. 1,5% респондентов обратились за медицинской помощью, но госпитализации не потребовалось.

Обнаружена статистически значимая разница в частоте возникновения и длительности нежелательных явлений в зависимости от пола. Женщины испытывали побочные реакции чаще, чем мужчины 72,4 против 57,5% ($p < 0,05$). Женщины чаще мужчин сообщали о длительности НСИ в течение 2–3 дней – 33,0 и 26,3% соответственно ($p = 0,028$). Доля тех, кто испытывал симптомы более 3 дней, составляла 8,8% среди женщин против 1,5% среди мужчин ($p < 0,001$).

При анализе частоты возникновения нежелательных событий и их тяжести в зависимости от возраста было выявлено, что лица старше 60 лет реже сталкивались с появлением субфебрильной температуры после вакцинации по сравнению с более молодыми респондентами (21,0 против 33,2 и 31,1%; $p < 0,031$). Регрессионный анализ показал, что молодой возраст и женский пол являлись независимыми предикторами развития НСИ по-

сле вакцинации первым компонентом вакцины «СПУТНИК V».

ИМТ выше 30 и наличие заявленных ХНИЗ в анамнезе не были статистически значимо связаны с возникновением нежелательных событий в поствакцинальном периоде в нашей выборке.

Приложение 1. Анкета для вакцинировавшихся первым компонентом вакцины

1. Развились ли у Вас какие-либо симптомы после вакцинации? – Да/нет.

Если да, то какие именно:

Боль в месте укола

Головная боль

Повышение температуры 37–38 °С

Повышение температуры более 38 °С

Повышение температуры более 40 °С

Мышечные боли

Другие – Да/нет. Если да, то какие именно.

2. Сколько времени длились эти симптомы?

1 день

2–3 дня

Более 3 дней.

3. Потребовали ли эти симптомы приема лекарственных препаратов (жаропонижающих, обезболивающих, противоаллергических)? – Да/нет.

4. Потребовали ли эти симптомы обращения за медицинской помощью? – Да/нет.

Литература / References

1. Wibawa T. COVID-19 vaccine research and development: Ethical issues. *Trop. Med. Int. Health.* 2021;26(1):14–19. DOI: 10.1111/tmi.13503.
2. Mueller A.L., McNamara M.S., Sinclair D.A. Why does COVID-19 disproportionately affect older people? *Aging (Albany NY).* 2020;12(10):9959–9981. DOI: 10.18632/aging.103344.
3. Taneja V. Sex hormones determine immune response. *Front. Immunol.* 2018;9:1931. DOI: 10.3389/fimmu.2018.01931.
4. Kroenke K., Spitzer R.L. Gender differences in the reporting of physical and somatoform symptoms. *Psychosom. Med.* 1998;60(2):150–155. DOI: 10.1097/00006842-199803000-00006.
5. Zhu F.C., Guan X.H., Li Y.H. Immunogenicity and safety of a recombinant adenovirus type-5-vectored COVID-19 vaccine in healthy adults aged 18 years or older: a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2 trial. *Lancet.* 2020;396(10249):479–488. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)31605-6.
6. Rosenblum H.G., Hadler S.C., Moulia D., Shimabukuro T.T., Su J.R., Tepper N.K. et al. Use of COVID-19 vaccines after reports of adverse events among adult recipients of Janssen (Johnson & Johnson) and mRNA COVID-19 vaccines (Pfizer-BioNTech and Moderna): Update from the Advisory Committee on Immunization Practices – United States, July 2021. *MMWR Morb. Mortal. Wkly Rep.* 2021;70(32):1094–1099. DOI: 10.15585/mmwr.mm7032e4.
7. Vassallo A., Shajahan S., Harris K., Hallam L., Hockham C., Womersley K. et al. Sex and gender in COVID-19 vaccine research: Substantial evidence gaps remain. *Front. Glob. Womens Health.* 2021;2:761511. DOI: 10.3389/fgwh.2021.761511.
8. Shirin H., Goodman T. Critical sex and gender considerations for equitable research, development and delivery of COVID-19 vaccines. URL: <https://cdn.who.int/media/docs/default-source/immunization/sage/covid/gender-covid-19-vaccines-sage-background-paper.pdf>
9. Steinberg J.R., Turner B.E., Weeks B.T., Magnani C.J., Wong B.O., Rodriguez F. et al. Analysis of female enrollment and participant sex by Burden of disease in US Clinical Trials between 2000 and 2020. *JAMA Netw. Open.* 2021;4(6):e2113749. DOI: 10.1001/jamanetworkopen.2021.13749.
10. Lord J.M. The effect of ageing of the immune system on vaccination responses. *Hum. Vaccin. Immunother.* 2013;9(6):1364–1367. DOI: 10.4161/hv.24696.
11. Chen M., Yuan Y., Zhou Y., Deng Z., Zhao J., Feng F. et al. Safety of SARS-CoV-2 vaccines: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Infect. Dis. Poverty.* 2021;10(1):94. DOI: 10.1186/s40249-021-00878-5.
12. Wang J., Tong Y., Li D., Li J., Li Y. The impact of age difference on the efficacy and safety of COVID-19 vaccines: A systematic review and meta-analysis. *Front. Immunol.* 2021;12:758294. DOI: 10.3389/fimmu.2021.758294.
13. Cai Z., Yang Y., Zhang J. Obesity is associated with severe disease and mortality in patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19): A meta-analysis. *BMC Public Health.* 2021;21(1):1505. DOI: 10.1186/s12889-021-11546-6.
14. Pellini R., Venuti A., Pimpinelli F., Abril E., Blandino G., Campo F. et al. Initial observations on age, gender, BMI and hypertension in antibody responses to SARS-CoV-2 BNT162b2 vaccine. *EClinicalMedicine.* 2021;36:100928. DOI: 10.1016/j.eclinm.2021.100928.
15. Iguacel I., Maldonado A.L., Ruiz-Cabello A.L., Casaus M., Moreno L.A., Martínez-Jarreta B. Association between COVID-19 vaccine side effects and body mass index in Spain. *Vaccines (Basel).* 2021;9(11):1321. DOI: 10.3390/vaccines9111321.
16. Barnett K., Mercer S.W., Norbury M., Watt G., Wyke S., Guthrie B. Epidemiology of multimorbidity and implications for health care, research, and medical education: A cross-sectional study. *Lancet.* 2012;380(9836):37–43. DOI: 10.1016/S0140-6736(12)60240-2.
17. Lai F.T.T., Huang L., Chui C.S.L., Wan E.Y.F., Li X., Wong C.K.H. et al. Multimorbidity and adverse events of special interest associated with Covid-19 vaccines in Hong Kong. *Nat. Commun.* 2022;13(1):411. DOI: 10.1038/s41467-022-28068-3.
18. Marengoni A., Onder G. Guidelines, polypharmacy, and drug-drug interactions in patients with multimorbidity. *BMJ.* 2015;350:h1059. DOI: 10.1136/bmj.h1059.

Информация о вкладе авторов

Орлова Я.А., Гинойн Г.А., Плисюк А.Г. – концепция и дизайн.
 Сорокина М.П., Зимакова Е.И., Судоша Л.Г., Потапенко А.В., Зарецкая И.М. – сбор и анализ данных.
 Гинойн Г.А., Плисюк А.Г., Сорокина А.Г., Потапенко А.В. – статистическая обработка данных.
 Орлова Я. А., Сорокина А.Г., Гинойн Г.А., Плисюк А.Г. – написание статьи.
 Мареев В.Ю., Павликова Е.П., Сорокина М.П., Судоша Л.Г., Зимакова Е.И. – исправление статьи.
 Все авторы – утверждение окончательного варианта статьи.

Сведения об авторах

Орлова Яна Артуровна, д-р мед. наук, руководитель отдела возраст-ассоциированных заболеваний; заведующий кафедрой терапии факультета фундаментальной медицины, Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова. ORCID 0000-0002-8160-5612.

E-mail: 5163002@bk.ru.

Гинойн Гор Артурович, клинический ординатор по специальности «терапия», факультет фундаментальной медицины, Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова. ORCID 0000-0002-7018-4146.

E-mail: gor.ginoyan@gmail.com.

Плисюк Алина Геннадьевна, канд. мед. наук, старший научный сотрудник, отдел возраст-ассоциированных заболеваний, Медицинский научно-образовательный центр, Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова; доцент кафедры терапии, факультет фундаментальной медицины, Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова. ORCID 0000-0003-2015-4712.

E-mail: apl.cardio@yandex.ru.

Павликова Елена Петровна, д-р мед. наук, руководитель отдела внутренних болезней, Медицинский научно-образовательный центр, Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова; профессор кафедры внутренних болезней, факультет фундаментальной медицины, Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова. ORCID 0000-0001-7693-5281.

E-mail: elena.pavlikova@inbox.ru.

Потапенко Антон Валерьевич, канд. мед. наук, старший научный сотрудник, отдел внутренних болезней, Медицинский научно-образовательный центр, Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова; преподаватель кафедры внутренних болезней, факультет фундаментальной медицины, Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова. ORCID 0000-0002-9820-4276.

E-mail: potapenkoanv@gmail.com.

Сорокина Марина Павловна, заведующий санитарно-эпидемиологическим отделом, Медицинский научно-образовательный центр, Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова. ORCID 0000-0002-0001-6032.

E-mail: msorokina@mc.msu.ru.

Судоша Людмила Генриховна, заместитель главного врача по клинико-экспертной работе, Медицинский научно-образовательный центр, Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова. ORCID 0000-0003-0620-6299.

E-mail: Sudoshal@yandex.ru.

Сорокина Анна Григорьевна, научный сотрудник, отдел возраст-ассоциированных заболеваний, Медицинский научно-образовательный центр, Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова; ассистент кафедры внутренних болезней, факультет фундаментальной медицины, Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова. ORCID 0000-0003-2310-936X.

E-mail: drsorokinaag@gmail.com.

Зимакова Екатерина Игоревна, аспирант кафедры внутренних болезней, факультет фундаментальной медицины, Московский госу-

Information on author contributions

Orlova Ya.A., Ginoyan G.A., and Plisyuk A.G. – study concept and design.
 Sorokina M.P., Zimakova E.I., Sudosha L.G., and Potapenko A.V. – data collection and analysis.
 Ginoyan G.A., Plisyuk A.G., and Sorokina A.G. – statistical processing of data.
 Orlova Ya.A., Sorokina A.G., Ginoyan G.A., Plisyuk A.G. – drafting the manuscript.
 Mareev V.Yu., Pavlikova E.P., Sorokina M.P., Sudosha L.G., Zimakova E.I. – article correction.
 All authors – approval of the final version of the manuscript for publication.

Information about the authors

Yana A. Orlova, Dr. Sci. (Med.), Head of the Department of Age-Associated Diseases, Moscow Research and Education Center, Head of the Department of Therapy, Faculty of Basic Medicine, M.V. Lomonosov Moscow State University. ORCID 0000-0002-8160-5612.

E-mail: 5163002@bk.ru

Gor A. Ginoyan, Medical Resident in Internal Diseases, Faculty of Basic Medicine, M.V. Lomonosov Moscow State University. ORCID 0000-0002-7018-4146.

E-mail: gor.ginoyan@gmail.com.

Alina G. Plisyuk, Cand. Sci. (Med.), Senior Research Scientist, Department of Age-Associated Diseases, Moscow Research and Education Center; Senior Lecturer, Department of Therapy, Faculty of Basic Medicine, M.V. Lomonosov Moscow State University. ORCID 0000-0003-2015-4712.

E-mail: apl.cardio@yandex.ru.

Elena P. Pavlikova, Dr. Sci. (Med.), Head of the Department of Internal Medicine, Moscow Research and Education Center; Professor, Department of Internal Medicine, Faculty of Basic Medicine, M.V. Lomonosov Moscow State University. ORCID 0000-0001-7693-5281.

E-mail: elena.pavlikova@inbox.ru.

Anton V. Potapenko, Cand. Sci. (Med.), Senior Research Scientist, Department of Internal Medicine, Moscow Research and Education Center; Lecturer, Department of Internal Medicine, Faculty of Basic Medicine, M.V. Lomonosov Moscow State University. ORCID 0000-0002-9820-4276.

E-mail: potapenkoanv@gmail.com.

Marina P. Sorokina, Head of the Sanitary and Epidemiological Department, Moscow Research and Educational Center, M.V. Lomonosov Moscow State University. ORCID 0000-0002-0001-6032.

E-mail: msorokina@mc.msu.ru.

Lyudmila G. Sudosha, Deputy Chief Physician for Clinical and Expert Work, Moscow Research and Education Center, M.V. Lomonosov Moscow State University. ORCID 0000-0003-0620-6299.

E-mail: Sudoshal@yandex.ru.

Anna G. Sorokina, Research Scientist, Department of Age-Associated Diseases, Moscow Research and Education Center; Assistant Professor, Department of Internal Medicine, Faculty of Basic Medicine, M.V. Lomonosov Moscow State University. ORCID 0000-0003-2310-936X.

E-mail: drsorokinaag@gmail.com.

Ekaterina I. Zimakova, Postgraduate Student, Department of Internal Diseases, Faculty of Basic Medicine, M.V. Lomonosov Moscow State University; General Practitioner, Moscow Research and Education Center, M.V. Lomonosov Moscow State University. ORCID 0000-0002-1972-9497.

E-mail: zimakova@rector.msu.ru.

Irina M. Zaretskaya, Research Scientist, Department of Scientific Programs and Innovative Technologies, Moscow Research and Education Center, M.V. Lomonosov Moscow State University. ORCID 0000-0002-6878-1400.

E-mail: ir.zar@yandex.ru.



дарственный университет имени М.В. Ломоносова; врач-терапевт, поликлиника Медицинского научно-образовательного центра, Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова. ORCID 0000-0002-1972-9497.

E-mail: zimakova@rector.msu.ru.

Зарецкая Ирина Михайловна, научный сотрудник, отдел научных программ и инновационных технологий, Медицинский научно-образовательный центр, Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова. ORCID 0000-0002-6878-1400.

E-mail: ir.zar@yandex.ru.

Мареев Вячеслав Юрьевич, д-р мед. наук, профессор, главный научный сотрудник, Медицинский научно-образовательный центр Московского государственного университета имени М.В. Ломоносова; профессор кафедры терапии, факультет фундаментальной медицины, Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова. ORCID 0000-0002-7285-2048.

E-mail: prof_mareev@ossn.ru.

 **Гиноян Гор Арутюнович**, e-mail: gor.ginoyan@gmail.com.

Поступила 10.07.2022

Vyacheslav Yu. Mareev, Dr. Sci. (Med.), Professor, Chief Research Scientist, Moscow Research and Education Center; Professor, Department of Therapy, Faculty of Fundamental Medicine, M.V. Lomonosov Moscow State University. ORCID 0000-0002-7285-2048.

E-mail: prof_mareev@ossn.ru.

 **Gor A. Ginoyan**, e-mail: gor.ginoyan@gmail.com.

Received July 10, 2022

<https://doi.org/10.29001/2073-8552-2022-37-4-105-113>
УДК: 616.98:578.834.1-036.21-06:616.12-073.86-052

Обобщенный портрет пациента одного кардиологического центра в период пандемии COVID-19 по данным магнитно-резонансной томографии сердца с парамагнитным контрастным усилением

Т.А. Шелковникова, А.С. Максимова, Н.И. Рюмшина, О.В. Мочула,
В.Х. Ваизов, В.Ю. Усов, Н.Д. Анфиногенова

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

Аннотация

Цель: изучить влияние пандемии коронавирусной инфекции (COVID-19) на обобщенный портрет пациента специализированного кардиологического центра по данным магнитно-резонансной томографии (МРТ) сердца.

Материал и методы. В исследование были включены ретроспективные данные 987 пациентов, которым была проведена МРТ сердца с парамагнитным контрастным усилением (ПМКУ) в отделении рентгеновских и томографических методов диагностики кардиологического центра с 01.01.2019 по 01.06.2022 г. Данные получали из электронных медицинских записей, хранящихся в модуле учета инструментальных исследований, выполняемых в кардиологической клинике. Данные содержали информацию о виде и характеристиках протокола исследования, выдавшем направление подразделения, клинических и демографических характеристиках пациентов, диагнозе. Учитывали пол, возраст, режим обращения (амбулаторный, стационарный), количественные данные и неструктурированные текстовые данные МРТ сердца. МРТ сердца с ПМКУ сердца проводилось по стандартной методике на магнитно-резонансном томографе Vantage Titan (Toshiba) 1,5 Тл с ЭКГ-синхронизацией.

Результаты. Доля МРТ-исследований сердца в общем числе МРТ-исследований возросла за исследуемый период. Максимальное число выявленных патологий сердца пришлось на 2021 г. Значительно возросло количество и доля выявляемых фиброзно-дистрофических изменений миокарда, которые, вероятно, являются следствием перенесенных воспалительных процессов в сердце (от 67,17% в 2019 г. до 84,14% в 2022 г.). Пик по количеству пациентов в каждой возрастной группе пришелся на 2021 г. и был наиболее выражен у пациентов в возрасте 60–69 лет из группы риска тяжелого течения и осложнений, связанных с COVID-19. В 2020 г. значительно снизилось число выявляемых миокардитов в острой фазе течения: до 10% среди мужчин и 13% среди женщин с последующим постепенным увеличением частоты встречаемости в 2021 г. Доля амбулаторных обращений значительно возросла в 2020 г., но в 2021 г. вышла на допандемийный уровень 2019 г.

Заключение. Пандемия COVID-19 вызвала рост потребности в МРТ-визуализации сердца. У пациентов, выздоровевших после COVID-19, персистировали и появлялись новые симптомы поражения миокарда, что может свидетельствовать о хроническом поражении сердца. Основным, ассоциированным с COVID-19 проявлением МРТ с ПМКУ был региональный фиброз миокарда, в связи с чем необходим дальнейший контроль за пациентами для оценки вероятности ремоделирования левого желудочка.

Ключевые слова:	коронавирусная инфекция, пандемия, магнитно-резонансная томография сердца, парамагнитное контрастное усиление, здравоохранение.
Конфликт интересов:	авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
Прозрачность финансовой деятельности:	исследование выполнено за счет гранта Российского научного фонда (проект № 22-15-00313).
Для цитирования:	Шелковникова Т.А., Максимова А.С., Рюмшина Н.И., Мочула О.В., Ваизов В.Х., Усов В.Ю., Анфиногенова Н.Д. Обобщенный портрет пациента одного кардиологического центра в период пандемии COVID-19 по данным магнитно-резонансной томографии сердца с парамагнитным контрастным усилением. <i>Сибирский журнал клинической и экспериментальной медицины.</i> 2022;37(4):105–113. https://doi.org/10.29001/2073-8552-2022-37-4-105-113 .

Анфиногенова Нина Джоновна, e-mail: cardio.intl@cardio-tomsk.ru.

Magnetic resonance imaging-derived portrait of cardiac patients in one specialized cardiovascular center during COVID-19 pandemic

Tatiana A. Shelkovich, Aleksandra S. Maksimova,
Nadezhda I. Ryumshina, Olga V. Mochula, Valery Kh. Vaizov,
Wladimir. Yu. Ussov, Nina D. Anfinogenova

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

Abstract

Purpose. The objective of the study was to elucidate the impact of COVID-19 pandemic on cardiac magnetic resonance imaging (CMR)-derived portrait of a patient in one specialized cardiovascular center.

Material and Methods. The study comprised 987 patients who underwent CMR with paramagnetic contrast enhancement in cardiovascular center from 01.01.2019 to 01.06.2022. Data were obtained from electronic medical records stored in the electronic module keeping track of instrumental studies. Data contained information on type and characteristics of protocol, referring department, clinical and demographic patient characteristics, and diagnosis. Gender, age, type of visit (ambulatory, in-hospital), instrumental data, and unstructured text were analyzed. Contrast-enhanced CMR was performed according to standard method using 1.5-Tesla MRI system Vantage Titan 1.5T (Toshiba Medical Systems) with ECG-synchronization.

Results. Proportion of CMR among all MRI studies increased during the study period. Maximum number of cardiac diseases was detected in 2021. Incidence of fibrosis-dystrophic myocardial changes increased from 67.17% in 2019 to 84.14% in 2022 potentially due to the past cardiac inflammation. Patient numbers in each age group peaked in 2021, and the highest incidence rate was observed in the group of 60-69-year-old patients with high risk for severe COVID-19 course and complications. In 2020, the incidence of acute myocarditis significantly decreased to 10% in men and 13% in women and then gradually increased in 2021. The rate of ambulatory visits significantly increased in 2020, but returned to the pre-pandemic level in 2021.

Conclusion. COVID-19 pandemic increased the need for CMR. Patients with history of COVID-19 had persistent and newly occurring symptoms of myocardial damage suggesting chronic cardiac involvement. Regional myocardial fibrosis was the main COVID-19-associated presentation on contrast-enhanced CMR. Continuous follow-up of patients is required to assess their risk for the left ventricular remodeling.

Keywords:	coronavirus infection, cardiac magnetic resonance imaging, paramagnetic contrast enhancement, healthcare.
Conflict of interest:	the authors declare no conflict of interest associated with this publication.
Financial disclosure:	the Authors thank the Russian Science Foundation for support of this work (#22-15-00313).
For citation:	Shelkovich T.A, Maksimova A.S., Ryumshina N.I., Mochula O.V., Vaizov V.Kh., Ussov W.Yu., Anfinogenova N.D. Magnetic resonance imaging-derived portrait of cardiac patients in one specialized cardiovascular center during COVID-19 pandemic. <i>The Siberian Journal of Clinical and Experimental Medicine</i> . 2022;37(4):105–113. https://doi.org/10.29001/2073-8552-2022-37-4-105-113 .

Введение

Новая коронавирусная инфекция изменила профиль пациентов, обращающихся за первичной медицинской помощью. За последние три года произошел рост обращений в медицинские учреждения с жалобами на нарушения в работе сердца [1]. Как правило, пациенты отмечают недавнее респираторное заболевание, нередко подтвержденный случай коронавирусной инфекции (COVID-19), вызванный вирусом SARS-CoV-2. О возможных механизмах поражения сердечно-сосудистой системы опубликовано много работ [2], однако точный патофизиологический механизм до конца не понятен. С самого начала эпидемии представлены многочисленные данные

магнитно-резонансной томографии (МРТ), свидетельствующие о повреждении при COVID-19 за счет ряда клеточных и циркулирующих факторов не только собственно легочной паренхимы [3], но и стенки легочных сосудов, аорты и миокарда [4, 5], головного мозга [6]. Кроме того, с появлением успешной вакцинации бремя острой коронавирусной инфекции уменьшается [7], но остается значительное число пациентов с постоянными симптомами даже спустя месяцы после заражения COVID-19. Национальные институты здравоохранения выделяют средства на исследования этого нового и, вероятно, хронического заболевания [8].

Диагностический алгоритм при COVID-19, как правило, направлен на исключение воспалительных изменений в

миокарде. В то же время отмечается прогрессивное увеличение частоты встречаемости других нозологий, например, кардиомиопатии. Методом выбора инструментальной диагностики кардиологической патологии, согласно рекомендациям Российского и Европейского кардиологических обществ и Американской ассоциации сердца, является МРТ сердца с контрастным усилением [9]. С помощью МРТ сердца с парамагнитным контрастным усилением (ПМКУ) удалось установить, что поражение сердца среди пациентов с томографически документированным поражением легких встречается примерно в 37% случаев [6]. Из этих пациентов с поражением сердца большинство (более 85%) составляют пациенты с множественными очаговыми повреждениями [5]. Вместе с тем вирулентность вируса SARS-CoV-2 и клиническая манифестация COVID-19 изменяются во времени, что требует непрерывного мониторинга и разработки максимально эффективной стратегии и тактики применения диагностических процедур.

Цель работы: изучение влияния пандемии коронавирусной инфекции (COVID-19) на МРТ-портрет пациента кардиологической клиники.

Материал и методы

Наблюдательное когортное ретроспективное исследование было выполнено в соответствии со стандартами надлежащей клинической практики (Good Clinical Practice) и принципами Хельсинкской Декларации. Учитывая ретроспективный наблюдательный характер изучения деидентифицированных данных, получения информированного согласия пациентов на участие в данном исследовании не требовалось. Исследование проводили на базе отделения рентгеновских и томографических методов диагностики кардиологической клиники, которое является единственным профильным подразделением в городе, где проводят МРТ сердца с ПМКУ.

Всего с января 2019 по июнь 2022 г. было проведено 8137 МРТ-исследований. Из этих исследований были отобраны 987 пациентов, которым было выполнено МРТ-исследование сердца с ПМКУ. Критериями включения пациентов в исследование были возраст от 1 до 90 лет, показания для проведения МРТ сердца с ПМКУ и выполненное МРТ сердца с ПМКУ в период с января 2019 по июнь 2022 г. Критериями исключения были противопоказания для назначения ПМКУ, наличие имплантированного искусственного водителя ритма, ферромагнитные клипсы в головном и спинном мозге, металлические инородные тела в орбите, вживленные автоматические дозаторы лекарств, выраженная аритмия, крупные протезы суставов, первый триместр беременности, клаустрофобия.

Всем пациентам, включенным в исследование, было проведено МРТ сердца с ПМКУ по стандартной методике на магнитно-резонансном томографе Vantage Titan (Toshiba) 1,5 Тл с ЭКГ-синхронизацией, синхронизацией по дыханию и получением изображений миокарда по короткой и длинным осям до и после введения гадолиний-содержащего контрастного препарата гадобутрола (Гадовист, Гадобускан). Толщина срезов составляла 5–7 мм при отсутствии промежутков между ними, с записью в матрицу 256 × 256. Протокол МРТ-исследования включал T1-, T2-взвешенные последовательности и последовательность с подавлением сигнала от жировой ткани для оценки состояния миокарда, динамические SSFP-последовательности для оценки объемов и функции левого желудочка, градиентные последовательности инверсия–

восстановление (GR-IR) для выявления участков патологического контрастирования. Время инверсии подбиралось индивидуально (в среднем $TI = 300 \pm 10$ мс). Оценка измененных участков в миокарде осуществлялась с учетом 17-сегментной системы топической характеристики миокарда левого желудочка.

Для создания «МРТ-портрета» кардиологического пациента были проанализированы электронные медицинские документы, содержащие заключения о проведенных МРТ-исследованиях с ПМКУ. При этом использовались данные исследований электронных медицинских записей, хранящихся в электронном модуле учета инструментальных исследований, выполняемых в кардиологической клинике.

Полученные электронные медицинские данные содержали информацию о виде и характеристиках протокола исследования, подразделении, выдавшем направление, клинических и демографических характеристиках пациентов, диагнозе. Учитывали пол, возраст, режим обращения (амбулаторный, стационарный), количественные данные и неструктурированные текстовые данные МРТ сердца.

Обработку изображений выполнили с использованием научно-исследовательского оборудования «Медицинская геномика» на базе Центра коллективного пользования eFilm 3.4 (MergeHealth, 2010) и Centricity Universal Viewer v.6.0 (GE, 2020).

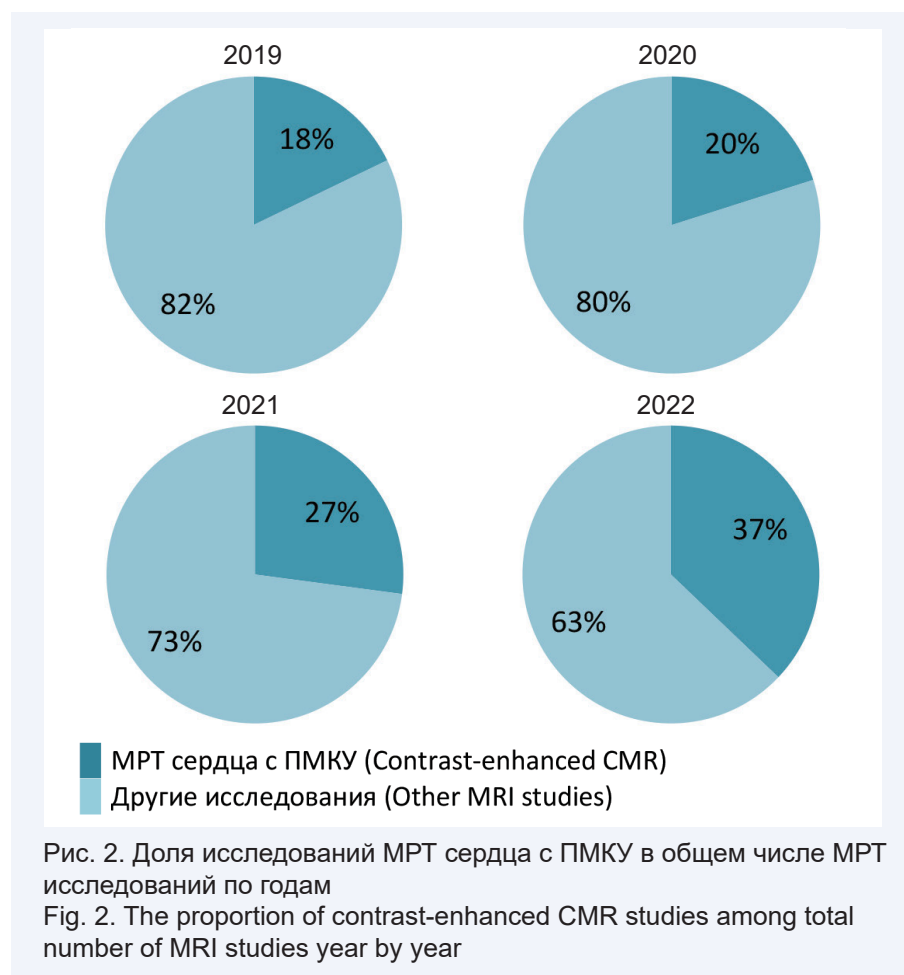
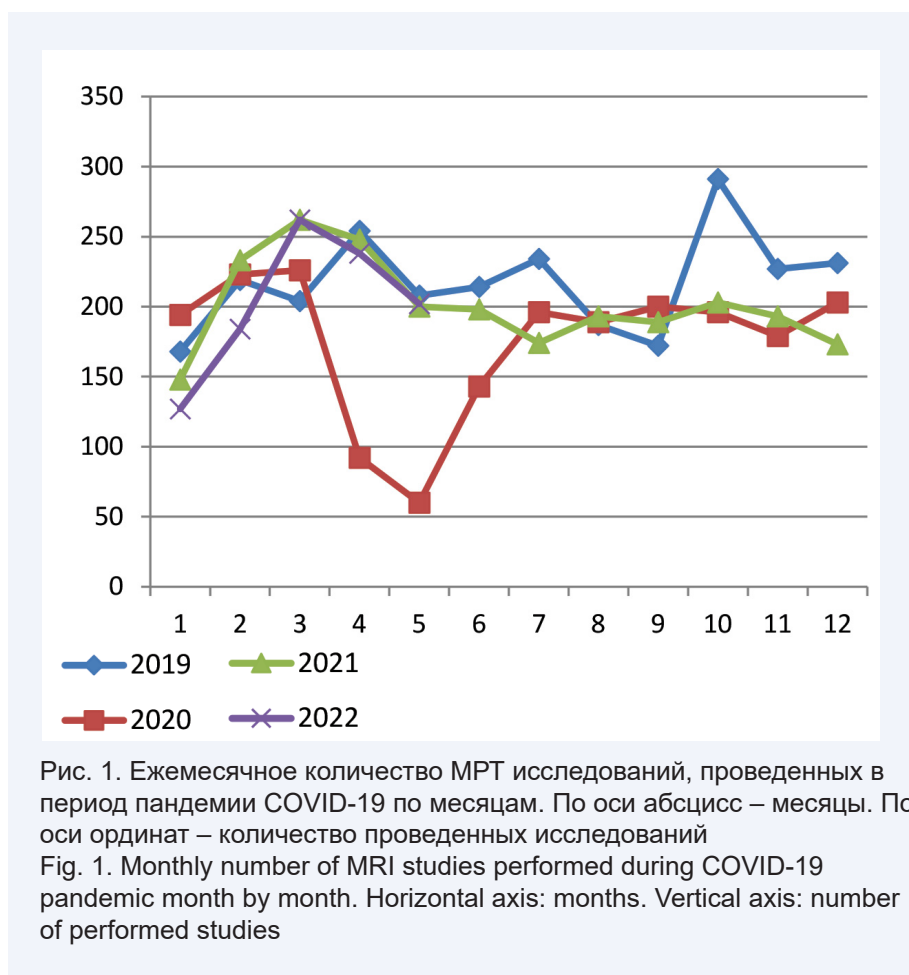
Статистическая обработка полученных данных проведена с помощью пакета STATISTICA 10, графики и диаграммы построены с помощью пакета Excel 2010. Категориальные показатели описаны абсолютными и относительными (в %) частотами. Выявление статистически значимых различий по категориальным показателям между независимыми группами проводилось с помощью многопольных таблиц сопряженности по χ^2 -критерию Пирсона. При проверке всех статистических гипотез пороговый уровень значимости принят равным 0,05.

Исследование, включая дизайн, сбор информации, анализ, интерпретацию данных и публикацию результатов исследования, выполнено за счет гранта Российского научного фонда (проект № 22-15-00313).

Результаты

Заболеваемость COVID-19 на уровне популяции характеризуется волнообразным течением. При этом наибольшее негативное влияние на поток пациентов в нашем институте оказала первая волна коронавирусной инфекции (апрель – май 2020 г.), когда было зарегистрировано резкое снижение ($p < 0,001$) общего количества проведенных исследований, очевидно, ввиду ограничительных мероприятий, самоизоляции, снижения объемов плановой госпитализации и т. д. (рис. 1).

Из общего количества исследований ($n = 8137$) нами были отобраны пациенты только кардиологического профиля, проходившие МРТ сердца с ПМКУ в период пандемии и непосредственно перед ее началом ($n = 987$). Из 987 пациентов, включенных в исследование, 198 пациентов (20,1%) прошли МРТ сердца в 2019 г., 232 пациента (23,5%) – в 2020 г., 330 пациентов (33,4%) – в 2021 г., 227 пациентов (23%) – в течение первых шести месяцев 2022 г. Кроме очевидного возрастания абсолютного числа обращений, доля исследований МРТ сердца в общем числе МРТ исследований отделения возросла и продолжала увеличиваться ($p < 0,05$) (рис. 2).



Отмечен рост обращений пациентов амбулаторного звена. Из общего числа пациентов в 2019 г. амбулаторно обращались 32 (16%), в 2020 г. – 68 (29%), в 2021 г. – 57 (17%), за шесть месяцев 2022 г. – 40 (18%) пациентов (рис. 3).

Доля мужчин в общей группе пациентов, которым было проведено МРТ-исследование сердца, составила 58,59% в 2019 г., 51,72% – в 2020 г., 56,36% – в 2021 г. и значительно увеличилась до 73,13% за первые шесть месяцев 2022 г. В обеих группах значительно увеличилось и продолжило возрастать к 2022 г. количество случаев фиброзно-дистрофических изменений миокарда, выяв-

ленных по данным МРТ с контрастированием (наличие мелких очагов патологического накопления контрастного препарата в интрамиокардиальных и субэпикардиальных отделах, без связи с определенным бассейном кровоснабжения) как среди мужчин (от 52,57% в 2019 г. до 81,03% в 2022 г.), так и среди женщин (от 62,20% в 2019 г. до 87,39% в 2022 г.). При этом число выявленных миокардитов в острой фазе течения резко снизилось в 2020 г. до 10% среди мужчин и до 13% среди женщин среди общего числа выявляемых патологий сердца с последующим постепенным увеличением в 2021 г. (рис. 4).

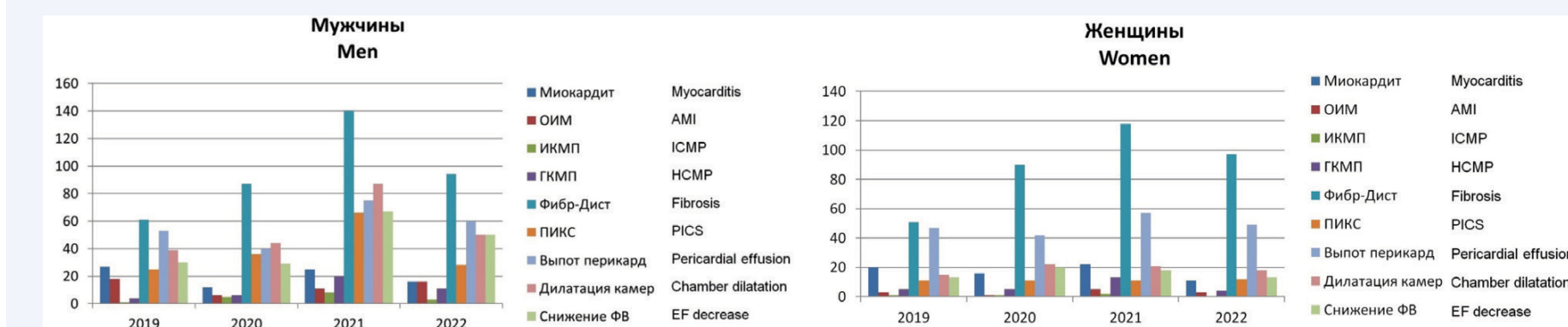
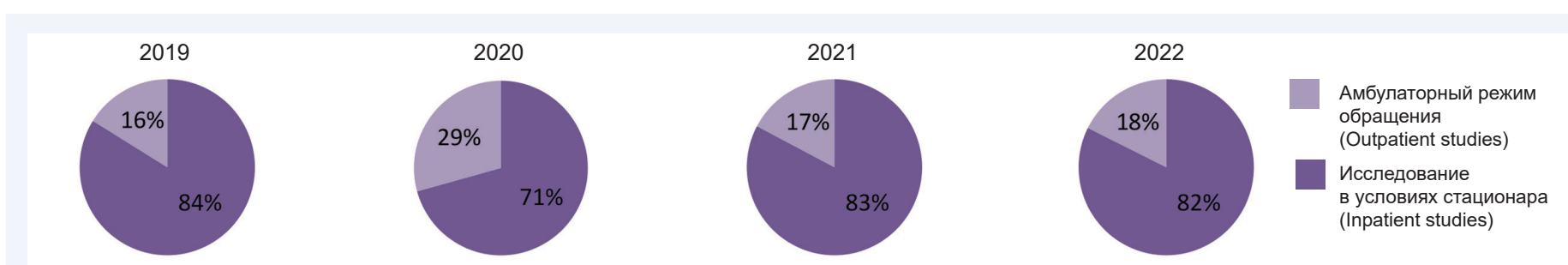


Рис. 4. Распределение сердечно-сосудистых заболеваний и патологических изменений миокарда в период пандемии COVID-19 у мужчин и женщин. По оси ординат – количество пациентов. По оси абсцисс – годы

Fig. 4. Distribution of cardiovascular diseases and myocardial pathologies in men and women during COVID-19 pandemic. Vertical axis: number of patients. Horizontal axis: years

Примечание: ОИМ – острый инфаркт миокарда, ИКМП – ишемическая кардиомиопатия, ГКМП – гипертрофическая кардиомиопатия, ПИКС – постинфарктный кардиосклероз, Фибр-Дист – фиброзно-дистрофические изменения, ФВ – фракция выброса.

Note: AMI – acute myocardial infarction, ICMP – ischemic cardiomyopathy, HCMP – hypertrophic cardiomyopathy, PICS – postinfarction cardiosclerosis, EF – ejection fraction.

Необходимо отметить, что подавляющее большинство пациентов, выздоровевших после COVID-19 и направленных на МРТ-сердца, сообщали о сердечных симптомах.

Анализ возрастных показателей продемонстрировал, что пик количества пациентов в каждой возрастной группе приходился на 2021 г. (рис. 5) и был наиболее выражен в группе 60–69 лет, включавшей пациентов из группы риска тяжелого течения и осложнений, связанных с COVID-19. В 2019 г. на долю пациентов возраста 60–69 лет приходилось 11,90% от всех проведенных исследований МРТ сердца, в 2020 г. – 15,95%, в 2021 г. – 24,56% и в 2022 г. – 18,73%.

Основными единицами сердечно-сосудистой патологии, выявленной при МРТ сердца с контрастированием, были миокардит, острый инфаркт миокарда (ОИМ), ишемическая кардиомиопатия (ИКМП), гипертрофическая кардиомиопатия (ГКМП), постинфарктный кардиосклероз (ПИКС) и фиброзно-дистрофические изменения миокар-

да (ФДИ) (рис. 6). ФДИ характеризовались наличием очагов фиброза некоронарогенного генеза (рис. 7).

Мы проанализировали и сравнили распределение данных патологических состояний сердца по годам в период пандемии COVID-19. На представленной диаграмме видно, что пик каждой из выявляемых патологий (кроме ОИМ) приходится на 2021 г. Кроме этого, значительно возросло количество пациентов с ФДИ, которые, в свою очередь, могут быть следствием перенесенных воспалительных процессов миокарда: 67,17% от общего числа МРТ исследований сердца в 2019 г., 76,29% – в 2020 г., 78,18% – в 2021 г. и 84,14% до июня 2022 г. ($p < 0,05$).

В протоколах исследований пациентов с очагами фиброза некоронарогенного генеза отмечены важные патологические параметры, характеризующие работу сердца, такие как перикардиальный выпот, дилатация камер сердца и снижение сократительной функции левого желудочка. Распределение данных патологических изменений в группе пациентов с ФДИ представлено на рисунке 8.

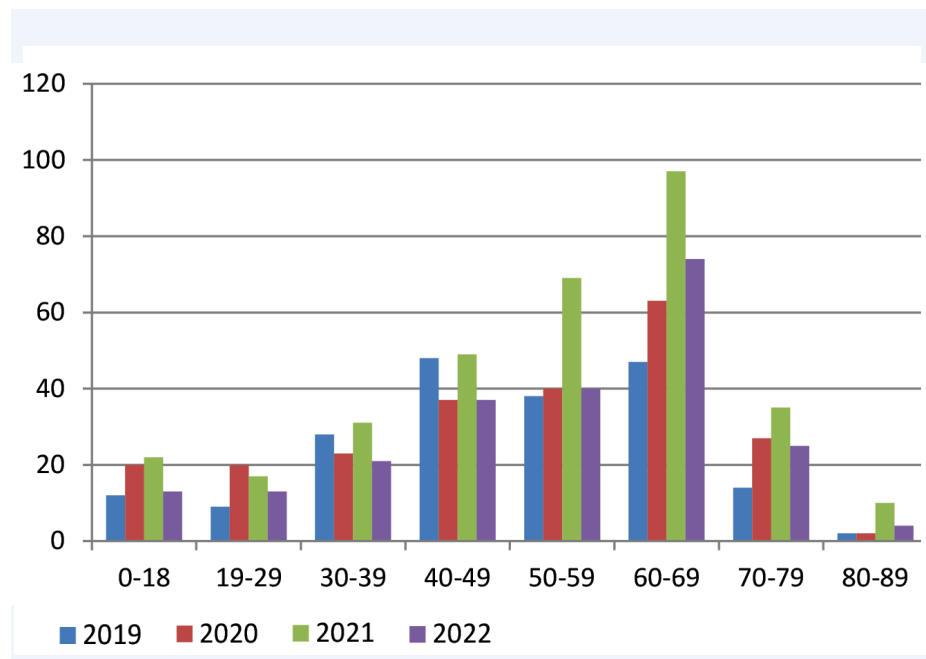


Рис. 5. Распределение по возрасту среди пациентов в период пандемии COVID-19. Ось ординат – количество пациентов. Ось абсцисс – возрастные группы
Fig. 5. Distribution of patient ages during COVID-19 pandemic. Vertical axis: number of patients. Horizontal axis: age groups

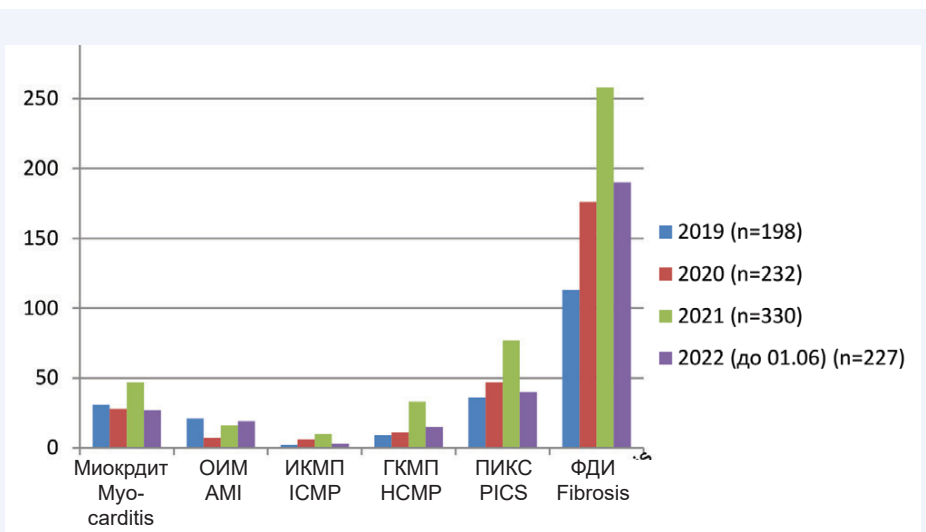


Рис. 6. Распределение сердечно-сосудистых заболеваний в период пандемии COVID-19
Fig. 6. Distribution of cardiovascular diseases during COVID-19 pandemic
Примечание: ОИМ – острый инфаркт миокарда, ИКМП – ишемическая кардиомиопатия, ГКМП – гипертрофическая кардиомиопатия, ПИКС – постинфарктный кардиосклероз, ФДИ – фиброзно-дистрофические изменения.
Note: AMI – acute myocardial infarction, ICMP – ischemic cardiomyopathy, HCMP – hypertrophic cardiomyopathy, PICS – postinfarction cardiosclerosis.

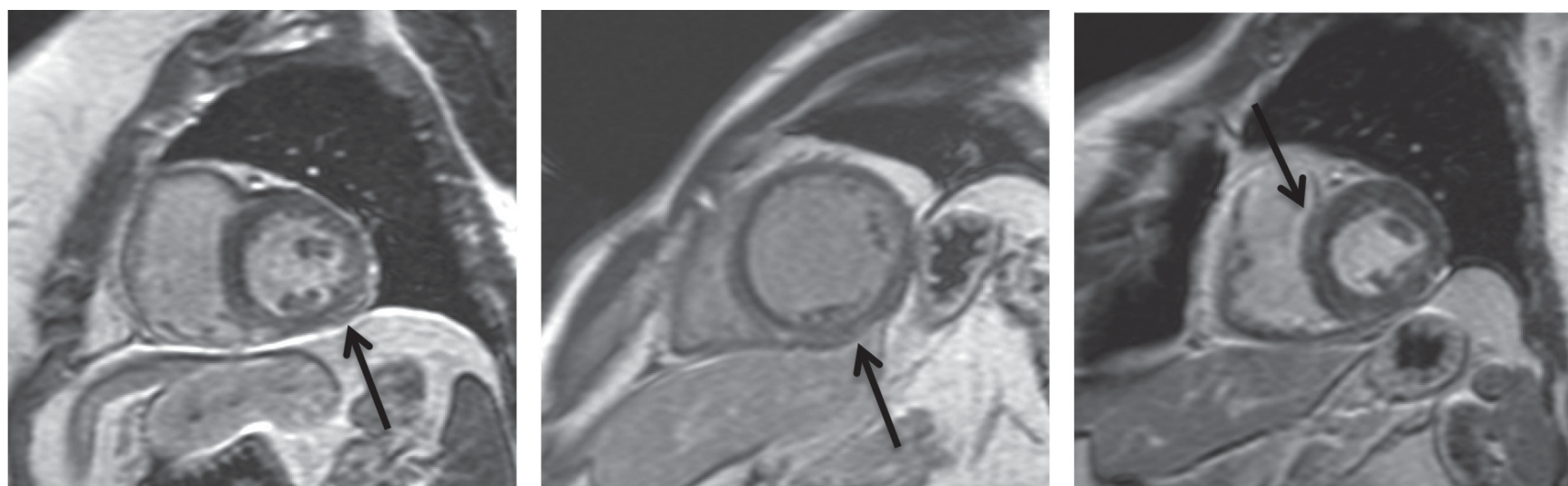


Рис. 7. МРТ сердца с контрастированием у пациентов с фиброзно-дистрофическими изменениями после перенесенного COVID-19. Стрелками указаны участки патологического накопления контрастного препарата в интрамуральных и субэпикардиальных отделах миокарда
Fig. 7. Cardiac MRI with contrast enhancement in patients with cardiac fibrosis after COVID-19. The arrows indicate the areas of pathological accumulation of the contrast agent in the intramural and subepicardial regions of the myocardium



Обсуждение

Глобальная пандемия COVID-19 оказала беспрецедентное давление на систему здравоохранения. Во время первой волны вирусных инфекций был зафиксирован спад в большинстве областей здравоохранения, включая плановые процедуры, скрининг, в том числе обследования с использованием МРТ [10].

Неудивительно, что в первые месяцы пандемии и в нашем центре наблюдалось значительное снижение объема диагностических МРТ-исследований (см. рис. 1).

При анализе МРТ-исследований, выполненных в 2019–2022 гг., обращает на себя внимание значительный рост процедур визуализации миокарда. Это согласуется с данными мировой статистики и подтверждает необходимость исследований сердца в связи с прямым (в меньшей степени) и косвенным (через системную воспалительную реакцию) воздействием вируса SARS-CoV-2 на сердечно-сосудистую систему. Кроме того, одной из серьезных проблем является повреждение сердца, связанное с приемом лекарств, назначаемых в ходе лечения COVID-19, особенно при использовании противовирусных препаратов. Еще одна немаловажная и мало изученная проблема – это возможные лекарственные взаимодействия между противовирусными препаратами и пероральными антикоагулянтами [11].

Наше исследование подтвердило влияние возраста и пола пациентов на риск развития сердечно-сосудистых осложнений, что также согласуется с литературными данными [12]. Анализ возрастных показателей показал, что сердечно-сосудистая патология чаще выявляется в группе пациентов 60–69 лет.

Оценка воспалительных изменений миокарда по данным магнитного резонанса сердца в нашем центре проводилась с использованием согласованных критериев Лейк–Луиза [13] – отек, гиперемия, некроз или рубец – на основе оценки интенсивности сигнала на T2-взвешенных изображениях (ВИ), в режимах раннего и отсроченного контрастирования миокарда. Данные критерии были выявлены на основе ограниченного числа опубликованных исследований, и на тот момент диагностическая точность оценивалась в 78%, чувствительность – в 67% и специфичность – в 91%. Несмотря на то, что МР-критерии миокардита, а также методы их оценки были предметом обсуждения, их роль в значительной степени подтверждена, в том числе исследованиями *in vivo* [14].

Однако характеристика ткани для выявления отека при помощи МРТ миокарда с использованием только ин-

тенсивности сигнала имеет некоторые недостатки. Когда воспалительные процессы становятся более распространенными (чаще встречается после первых нескольких дней, когда миокардит переходит из острого состояния в подострое), интенсивность сигналов T2-ВИ и контрастирование также становятся более однородными до такой степени, что отдельные поражения больше не могут быть легко обнаружены при качественном обзоре.

Так, в нашем исследовании признаки активного воспалительного процесса в миокарде по данным МРТ были определены только у 24,3% пациентов из общего количества направленных на исследование в 2019 г., с постепенным снижением числа таких больных до 9,4% к 2022 г., несмотря на то, что подавляющее большинство пациентов, выздоровевших после COVID-19, сообщили о сердечных симптомах. Это явление может быть вызвано двумя причинами. Во-первых, возможно, что симптомы в грудной клетке были вызваны остаточным заболеванием легких, но для подтверждения этого предположения необходимы дальнейшие исследования. Во-вторых, поскольку средняя продолжительность между появлением клинических симптомов и сканированием МРТ составляла 1–2 мес., исследование могло быть выполнено в подострую стадию (на фоне регресса отека). В настоящее время предложены новые методики МРТ сердца – картирование времени релаксации T1 и T2, определение фракции внеклеточного объема, которые, возможно, расширят диагностические возможности этого метода у больных с миокардитом [15]. T1- и T2-картирование позволяют количественно оценить диффузные изменения в миокарде (диффузный отек, фиброз). К сожалению, методы картирования в нашем центре не применялись.

У подавляющего большинства пациентов, которым проводилась МРТ сердца в нашем центре, выявлены мелкие очаги фиброза миокарда некоронарогенного генеза, что согласуется с ранее опубликованными данными [5, 6]. У части пациентов (см. рис. 7) в данной группе обследованных отмечено расширение полостей сердца, наличие перикардиального выпота и/или нарушение сократительной функции левого желудочка. Выявленные изменения могут быть исходом перенесенного ранее воспалительного процесса и могут свидетельствовать о начальном периоде ремоделирования сердца. Так, литературные источники сообщают, что ремоделирование ткани миокарда может предшествовать функциональному ремоделированию левого желудочка [8]. Наши результаты согласуются с этим выводом, поскольку нарушения были

выявлены в основном в структуре сердечной мышцы, а не в функции левого желудочка у большинства обследованных. Необходимо длительное наблюдение за пациентами данной группы, а МРТ сердца с контрастированием является чувствительным инструментом для мониторинга дальнейшего прогресса выздоровления.

Необходимо отметить, что на фоне пандемии COVID-19 нами отмечен рост, хоть и не столь выраженный, другой сердечно-сосудистой патологии (ГКМП, ИКМП и др.), что не исключает отрицательного влияния SARS-CoV-2 или побочных эффектов применения лекарственных препаратов, используемых для лечения COVID-19, на течение основного заболевания, что также требует дальнейшего изучения. Интересно, что повышение количества диагностических процедур и выявленной доли патологических изменений со стороны сердечно-сосудистой системы нами отмечено на третий год пандемии COVID-19, что также может свидетельствовать в пользу хронического течения данного заболевания.

Ограничения исследования

Ограничением нашего исследования явилась невозможность использования протокола картирования, связанная с ограниченными возможностями медицинского оборудования в центре. У большинства включенных в исследование пациентов ранее были умеренные проявления COVID-19, поэтому наш отчет, охватывающий пациентов с тяжелым и критическим течением заболевания, не может отразить весь спектр манифестации данной патологии. Таким образом, выявленная в нашем исследовании

доля пациентов с поражением сердца не может быть экстраполирована на более широкую популяцию и другие когорты пациентов. Тем не менее, это исследование демонстрирует феномен поражения сердца после COVID-19, полученные результаты могут быть полезными, поскольку способствуют формированию настороженности врачей, так как гиподиагностика поражений сердца более вероятна у пациентов с легкой формой инфекции SARS-CoV-2. Наконец, нами было проведено одномоментное наблюдательное МРТ-исследование, в то время как более длительное наблюдение будет полезно для оценки состояния миокарда в динамике, особенно учитывая возможность формирования хронической кардиологической патологии у пациентов, перенесших COVID-19 в легкой и умеренной форме.

Выводы

Пандемия COVID-19 вызвала рост потребности в визуализации сердца с помощью МРТ, так как заражение вирусом SARS-CoV-2 ассоциировано с увеличением частоты встречаемости впервые диагностированной и прогрессированием ранее существовавшей сердечно-сосудистой патологии. У пациентов, выздоровевших после COVID-19, сохраняются либо появляются симптомы поражения сердца, что может свидетельствовать о хроническом поражении сердца. Основным проявлением МРТ с контрастированием, по данным нашего исследования, был региональный фиброз миокарда, в связи с чем необходим дальнейший контроль за пациентами для оценки вероятности ремоделирования левого желудочка.

Литература

1. Аншелес А.А., Сергиенко В.Б., Сеницын В.Е., Вахромеева М.Н., Кокков А.Н., Завадовский К.В. и др. Анализ восстановления объемов диагностических исследований кардиологических заболеваний в Российской Федерации во время пандемии COVID-19: результаты Российского сегмента международного исследования INCAPS COVID 2 под эгидой Международного агентства по атомной энергии. *Российский кардиологический журнал*. 2022;27(9):5170. DOI: 10.15829/1560-4071-2022-5170.
2. Петриков С.С., Иванников А.А., Васильченко М.К., Эсауленко А.Н., Алиджанова Х.Г. COVID-19 и сердечно-сосудистая система. Часть 1. Патофизиология, патоморфология, осложнения, долгосрочный прогноз. *Журнал им. Н.В. Склифосовского «Неотложная медицинская помощь»*. 2021;10(1):14–26. DOI: 10.23934/2223-9022-2021-10-1-14-26.
3. Усов В.Ю., Нуднов Н.В., Игнатенко Г.А., Гуляев В.М., Первак М.Б., Шелковникова Т.А. и др. Первичная и проспективная визуализация грудной клетки при магнитно-резонансной томографии у пациентов с вирусным поражением легких при COVID-19. *Медицинская визуализация*. 2020;24(4):11–26. DOI: 10.24835/1607-0763-2020-4-11-26.
4. Кобелев Е., Берген Т.А., Таркова А.Р., Васильцева О.Я., Каменская О.В., Усов В.Ю. и др. COVID-19 как причина хронической легочной гипертензии: патофизиологическое обоснование и возможности инструментальной диагностики. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2021;20(5):2844. DOI: 10.15829/1728-8800-2021-2844.
5. Шелковникова Т.А., Пушникова Е.Ю., Баев А.Е., Рябов В.В., Усов В.Ю. МР-томографические варианты картины повреждения миокарда и легких у пациентов, перенесших новую коронавирусную инфекцию (COVID-19) – два типичных клинических примера. *Сибирский журнал клинической и экспериментальной медицины*. 2022;37(1):135–141. DOI: 10.29001/2073-8552-2022-37-1-135-141.
6. Усов В.Ю., Игнатенко Г.А., Нуднов Н.В., Берген Т.А., Гуляев В.М., Первак М.Б. и др. Расширенная МРТ органов грудной клетки и головного мозга в диагностике поражения легких, миокарда и головного мозга при COVID-19. *Университетская клиника*. 2021;(1):144–145.
7. Baden L.R., El Sahly H.M., Essink B., Kotloff K., Frey S., Novak R. et al. Efficacy and safety of the mRNA-1273 SARS-CoV-2 vaccine. *N. Engl. J. Med.* 2021;384(5):403–416. DOI: 10.1056/NEJMoa2035389.
8. Dixit N.M., Churchill A., Nsair A., Hsu J.J. Post-acute COVID-19 syndrome and the cardiovascular system: What is known? *Am. Heart J. Plus.* 2021;5:100025. DOI: 10.1016/j.ahjo.2021.100025.
9. Petersen S.E., Friedrich M.G., Leiner T., Elias M.D., Ferreira V.M., Fenski M. et al. Cardiovascular magnetic resonance for patients with COVID-19. *JACC Cardiovasc. Imaging.* 2022;15(4):685–699. DOI: 10.1016/j.jcmg.2021.08.021.
10. Keizman E., Ram E., Kachel E., Sternik L., Raanani E. The impact of COVID-19 pandemic on cardiac surgery in Israel. *J. Cardiothorac. Surg.* 2020. DOI: 10.21203/rs.3.rs-49936/v1.
11. Higgins V., Sohaei D., Diamandis E.P., Prassas I. COVID-19: From an acute to chronic disease? Potential long-term health consequences. *Crit. Rev. Clin. Lab. Sci.* 2021;58(5):297–310. DOI: 10.1080/10408363.2020.1860895.
12. Vakili S., Savardashtaki A., Jamalnia S., Tabrizi R., Nematollahi M.H., Jafarinia M. et al. Laboratory findings of COVID-19 infection are conflicting in different age groups and pregnant women: A literature review. *Arch. Med. Res.* 2020;51(7):603–607. DOI: 10.1016/j.arcmed.2020.06.007.
13. Friedrich M.G., Sechtem U., Schulz-Menger J., Holmvang G., Alakija P., Cooper L.T. et al. Cardiovascular magnetic resonance in myocarditis: A JACC White Paper. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2009;53(17):1475–1487. DOI: 10.1016/j.jacc.2009.02.007.
14. Lagan J., Schmitt M., Miller C.A. Clinical applications of multi-parametric CMR in myocarditis and systemic inflammatory diseases. *Int. J. Cardiovasc. Imaging.* 2018;34(1):35–54. DOI: 10.1007/s10554-017-1063-9.
15. Liguori C., Farina D., Vaccher F., Ferrandino G., Bellini D., Carbone I. Myocarditis: Imaging up to date. *Radiol. Med.* 2020;125(11):1124–1134. DOI: 10.1007/s11547-020-01279-8.

References

1. Ansheles A.A., Sergienko V.B., Sinitsyn V.E., Vakhromeeva M.N., Kokov A.N., Zavadovsky K.V. et al. Analysis of the restoration of cardiology diagnostics scope in the Russian federation during the COVID-19 pandemic: Results of the Russian segment of the INCAPS COVID 2 study under the auspices of the International Atomic Energy Agency. *Russian Journal of Cardiology*. 2022;27(9):5170. DOI: 10.15829/1560-4071-2022-5170. (In Russ.).
2. Petrikov S.S., Ivannikov A.A., Vasilchenko M.K., Esaulenko A.N., Alidzhanova Kh.G. COVID-19 and cardiovascular system. Part 1. Pathophysiology, pathomorphology, complications, long-term prognosis. *Russian Sklifosovsky Journal of "Emergency Medical Care"*. 2021;10(1):14–26. DOI: 10.23934/2223-9022-2021-10-1-14-26. (In Russ.).
3. Ussov W.Yu., Nudnov N.V., Ignatenko G.A., Gulyaev V.M., Pervak M.B., Shelkovnikova T.A. et al. Primary and prospective imaging of the chest using magnetic resonance imaging in patients with viral lung damage in COVID-19. *Medical Visualization*. 2020;24(4):11–26. DOI: 10.24835/1607-0763-2020-4-11-26. (In Russ.).
4. Kobelev E., Bergen T.A., Tarkova A.R., Vasil'tseva O.Ya., Kamenskaya O.V., Usov V.Yu. et al. COVID-19 as a cause of chronic pulmonary hypertension: Pathophysiological rationale and potential of instrumental investigations. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2021;20(5):2844. DOI: 10.15829/1728-8800-2021-2844. (In Russ.).
5. Shelkovnikova T.A., Pushnikova E.Yu., Baev A.E., Ryabov V.V., Ussov W.Yu. Magnetic resonance syndromes of myocardial damage in patients after new coronavirus infection (COVID-19) - two typical clinical cases. *Siberian Journal of Clinical and Experimental Medicine*. 2022;37(1):135–141. DOI: 10.29001/2073-8552-2022-37-1-135-141. (In Russ.).
6. Ussov W.Yu., Ignatenko G.A., Nudnov N.V., Bergen T.A., Gulyaev V.M., Pervak M.B. et al. Comprehensive MRI of the chest and brain in the diagnosis of injury to thoracic organs, myocardium, and brain in COVID-19. *The University Clinic*. 2021;(1):144–145. (In Russ.).
7. Baden L.R., El Sahly H.M., Essink B., Kotloff K., Frey S., Novak R. et al. Efficacy and safety of the mRNA-1273 SARS-CoV-2 vaccine. *N. Engl. J. Med.* 2021;384(5):403–416. DOI: 10.1056/NEJMoa2035389.
8. Dixit N.M., Churchill A., Nsair A., Hsu J.J. Post-acute COVID-19 syndrome and the cardiovascular system: What is known? *Am. Heart J. Plus*. 2021;5:100025. DOI: 10.1016/j.ahjo.2021.100025.
9. Petersen S.E., Friedrich M.G., Leiner T., Elias M.D., Ferreira V.M., Fenski M. et al. Cardiovascular magnetic resonance for patients with COVID-19. *JACC Cardiovasc. Imaging*. 2022;15(4):685–699. DOI: 10.1016/j.jcmg.2021.08.021.
10. Keizman E., Ram E., Kachel E., Sternik L., Raanani E. The impact of COVID-19 pandemic on cardiac surgery in Israel. *J. Cardiothorac. Surg.* 2020. DOI: 10.21203/rs.3.rs-49936/v1.
11. Higgins V., Sohaei D., Diamandis E.P., Prassas I. COVID-19: from an acute to chronic disease? Potential long-term health consequences. *Crit. Rev. Clin. Lab. Sci.* 2021;58(5):297–310. DOI: 10.1080/10408363.2020.1860895.
12. Vakili S., Savardashtaki A., Jamalnia S., Tabrizi R., Nematollahi M.H., Jafarinia M. et al. Laboratory findings of COVID-19 infection are conflicting in different age groups and pregnant women: A literature review. *Arch. Med. Res.* 2020;51(7):603–607. DOI: 10.1016/j.arcmed.2020.06.007.
13. Friedrich M.G., Sechtem U., Schulz-Menger J., Holmvang G., Alakija P., Cooper L.T. et al. Cardiovascular magnetic resonance in myocarditis: A JACC White Paper. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2009;53(17):1475–1487. DOI: 10.1016/j.jacc.2009.02.007.
14. Lagan J., Schmitt M., Miller C.A. Clinical applications of multi-parametric CMR in myocarditis and systemic inflammatory diseases. *Int. J. Cardiovasc. Imaging*. 2018;34(1):35–54. DOI: 10.1007/s10554-017-1063-9.
15. Liguori C., Farina D., Vaccher F., Ferrandino G., Bellini D., Carbone I. Myocarditis: Imaging up to date. *Radiol. Med.* 2020;125(11):1124–1134. DOI: 10.1007/s11547-020-01279-8.

Информация о вкладе авторов

Шелковникова Т.А. – вклад в концепцию, дизайн, анализ и интерпретацию данных, проверку важного интеллектуального содержания, написание и рецензию рукописи, окончательное утверждение рукописи для публикации.

Максимова А.С. – вклад в концепцию, дизайн, анализ и интерпретацию данных, проверку важного интеллектуального содержания, написание и рецензию рукописи, окончательное утверждение рукописи для публикации.

Рюмшина Н.И. – вклад в концепцию, дизайн, анализ и интерпретацию данных, проверку важного интеллектуального содержания, написание и рецензию рукописи, окончательное утверждение рукописи для публикации.

Мочула О.В. – вклад в концепцию, дизайн, анализ и интерпретацию данных, проверку важного интеллектуального содержания, написание и рецензию рукописи, окончательное утверждение рукописи для публикации.

Ваизов В.Х. – вклад в концепцию, дизайн, анализ и интерпретацию данных, проверку важного интеллектуального содержания, написание и рецензию рукописи, окончательное утверждение рукописи для публикации.

Усов В.Ю. – вклад в концепцию, дизайн, анализ и интерпретацию данных, проверку важного интеллектуального содержания, написание и рецензию рукописи, окончательное утверждение рукописи для публикации.

Анфиногенова Н.Д. – вклад в концепцию, дизайн, анализ и интерпретацию данных, проверку важного интеллектуального содержания, написание и рецензию рукописи, общее руководство проектом, окончательное утверждение рукописи для публикации.

Все авторы согласились быть ответственными за все аспекты работы, будучи уверенными в тщательности и добросовестном выполнении представленного исследования.

Сведения об авторах

Шелковникова Татьяна Александровна, канд. мед. наук, старший научный сотрудник, отделение рентгеновских и томографических методов диагностики, Научно-исследовательский институт кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук. ORCID 0000-0001-8089-2851.

E-mail: ffly@mail.ru.

Information on author contributions

Shelkovnikova T.A. – contribution to study concept, study designs, data analysis, data interpretation, revision of essential intellectual content, writing and revising the manuscript, and final approval of the manuscript for publication.

Maksimova S.A. – contribution to study concept, study designs, data analysis, data interpretation, revision of essential intellectual content, writing and revising the manuscript, and final approval of the manuscript for publication.

Ryumshina N.I. – contribution to study concept, study designs, data analysis, data interpretation, revision of essential intellectual content, writing and revising the manuscript, and final approval of the manuscript for publication.

Mochula O.V. – contribution to study concept, study designs, data analysis, data interpretation, revision of essential intellectual content, writing and revising the manuscript, and final approval of the manuscript for publication.

Vaizov V.Kh. – contribution to study concept, study designs, data analysis, data interpretation, revision of essential intellectual content, writing and revising the manuscript, and final approval of the manuscript for publication.

Ussov W.Yu. – contribution to study concept, study designs, data analysis, data interpretation, revision of essential intellectual content, writing and revising the manuscript, and final approval of the manuscript for publication.

Anfinogenova N.D. – contribution to study concept, study designs, data analysis, data interpretation, revision of essential intellectual content, writing and revising the manuscript, general supervision of project, and final approval of the manuscript for publication.

Authors agreed to be responsible for all aspects of work vouching its integrity.

Information about the authors

Tatiana A. Shelkovnikova, M.D., Cand. Sci. (Med.), Senior Research Scientist, Department of Radiology and Tomography, Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences. ORCID 0000-0001-8089-2851.

E-mail: ffly@mail.ru.

Максимова Александра Сергеевна, канд. мед. наук, научный сотрудник, отделение рентгеновских и томографических методов диагностики, Научно-исследовательский институт кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук. ORCID 0000-0002-4871-3283.

E-mail: asmaksimova@yandex.ru.

Рюмшина Надежда Игоревна, канд. мед. наук, научный сотрудник, отделение рентгеновских и томографических методов диагностики, Научно-исследовательский институт кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук. ORCID 0000-0002-6158-026X.

E-mail: n.rumshina@list.ru.

Мочула Ольга Витальевна, канд. мед. наук, научный сотрудник, отделение рентгеновских и томографических методов диагностики, Научно-исследовательский институт кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук. ORCID 0000-0002-7502-7502.

E-mail: mochula.olga@gmail.com.

Ваизов Валерий Харисович, канд. мед. наук, врач функциональной диагностики, младший научный сотрудник, отделение функциональной и ультразвуковой диагностики, Научно-исследовательский институт кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук. ORCID 0000-0003-0004-7717.

E-mail: vaizov@mail.ru.

Усов Владимир Юрьевич, д-р мед. наук, профессор, ведущий научный сотрудник, отделение рентгеновских и томографических методов диагностики, Научно-исследовательский институт кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук. ORCID 0000-0002-7352-6068.

Анфиногенова Нина Джоновна, д-р мед. наук, ведущий научный сотрудник, отделение популяционной кардиологии, Научно-исследовательский институт кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук. ORCID 0000-0003-1106-0730.

E-mail: cardio.intl@gmail.com.

 **Анфиногенова Нина Джоновна**, e-mail: cardio.intl@gmail.com.

Aleksandra S. Maksimova, M.D., Cand. Sci. (Med.), Research Scientist, Department of Radiology and Tomography, Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences. ORCID 0000-0002-4871-3283.

E-mail: asmaksimova@yandex.ru.

Nadezhda I. Ryumshina, M.D., Cand. Sci. (Med.), Research Scientist, Department of Radiology and Tomography, Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences. ORCID 0000-0002-6158-026X.

E-mail: n.rumshina@list.ru.

Olga V. Mochula, M.D., Cand. Sci. (Med.), Research Scientist, Department of Radiology and Tomography, Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences. ORCID 0000-0002-7502-7502.

E-mail: mochula.olga@gmail.com.

Valery Kh. Vaizov, M.D., Cand. Sci. (Med.), Research Scientist, Department of Functional Diagnostics and Ultrasound, Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences. ORCID 0000-0003-0004-7717.

E-mail: vaizov@mail.ru.

Wladimir Yu. Ussov, M.D., Dr. Sci. (Med.), Leading Research Scientist, Department of Radiology and Tomography, Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences. ORCID 0000-0002-7352-6068.

Nina D. Anfinogenova, Dr. Sci. (Med.), Leading Research Scientist, Department of Cardiovascular Epidemiology, Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences. ORCID 0000-0003-1106-0730.

E-mail: cardio.intl@gmail.com.

 **Nina D. Anfinogenova**, e-mail: cardio.intl@gmail.com.

Received October 31, 2022

Поступила 31.10.2022

<https://doi.org/10.29001/2073-8552-2022-37-4-114-123>
УДК: 616.98:578.834.1-036.21-06:616.24-073.756.8

Автоматический анализ поражения легких при COVID-19: сравнение стандартной и низкодозной компьютерной томографии

И.А. Блохин¹, А.В. Соловьев¹, А.В. Владзимирский¹, М.Р. Коденко^{1, 3},
Ю.Ф. Шумская^{1, 4}, А.П. Гончар¹, В.А. Гомболевский²

¹ Научно-практический клинический центр диагностики и телемедицинских технологий Департамента здравоохранения города Москвы,

127051, Российская Федерация, Москва, ул. Петровка, 24, стр. 1

² Институт искусственного интеллекта (AIRI),

105064, Российская Федерация, Москва, р. 19, Нижний Сусальный пер., 5

³ Московский государственный технический университет имени Н.Э. Баумана (национальный исследовательский университет),

105005, Российская Федерация, Москва, ул. 2-я Бауманская, 5, к. 1

⁴ Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет),

119991, Российская Федерация, Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2

Аннотация

Введение. В определении степени поражения легочной паренхимы при COVID-19 особую роль играет метод компьютерной томографии (КТ) органов грудной клетки (ОГК). При этом субъективность оценки объема поражения легких по шкале КТ 0–4 при COVID-19 и постепенное внедрение низкодозной КТ (НДКТ) требуют изучения точности полуавтоматической сегментации легких при НДКТ по сравнению с КТ.

Цель исследования: сравнить точность расчета объема пораженной легочной ткани между КТ и НДКТ при COVID-19 с помощью полуавтоматической программы сегментации.

Материал и методы. Ретроспективное исследование выполнено на данных ранее проведенного проспективного многоцентрового исследования, зарегистрированного на ClinicalTrials.gov, NCT04379531. Данные КТ и НДКТ обработаны в программе 3D Slicer с расширениями Lung CT Segmenter и Lung CT Analyzer, пороговым методом определены объем легких и объем пораженной легочной ткани.

Результаты. Выборка 84 пациента с признаками COVID-19-ассоциированной пневмонии. Средний возраст составил $50,6 \pm 13,3$ лет, медиана индекса массы тела – $28,15 \text{ кг/м}^2$ [24,85; 31,31]. Для стандартного протокола КТ эффективная доза составила $10,1 \pm 3,26$ мЗв, для разработанного протокола НДКТ – $2,64$ мЗв [1,99; 3,67]. При анализе абсолютных значений объема поражения легочной ткани в кубических сантиметрах между КТ и НДКТ с помощью критерия Вилкоксона выявлены статистически значимые различия (p -value < 0,001). При анализе процента поражения легочной ткани (объем пораженной ткани/объем легких) между КТ и НДКТ критерий Вилкоксона статистически значимых различий не выявил (p -value = 0,95).

Заключение. Надежность разработанного протокола НДКТ для пациентов с COVID-19 при полуавтоматическом расчете процента пораженной ткани в 3D Slicer с расширениями Lung CT Segmenter и Lung CT Analyzer сравнима со стандартным протоколом КТ ОГК.

Ключевые слова:	компьютерная томография, COVID-19, грудная клетка, полуавтоматическая сегментация, низкодозная компьютерная томография.
Конфликт интересов:	авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
Прозрачность финансовой деятельности:	никто из авторов не имеет финансовой заинтересованности в представленных материалах или методах.
Соответствие принципам этики:	получено одобрение в независимом этическом комитете Московского регионального отделения Российского общества рентгенологов и радиологов (МРО РОРР), протокол заседания от № 03/2020. Все пациенты подписали одобренное НЭК информированное добровольное согласие на проведение сканирования по двум протоколам за одно посещение кабинета компьютерной томографии.

Шумская Юлия Федоровна, e-mail: ShumskayaYF@zdrav.mos.ru.

Для цитирования:

Блохин И.А., Соловьев А.В., Владзимирский А.В., Коденко М.Р., Шумская Ю.Ф., Гончар А.П., Гомболевский В.А. Автоматический анализ поражения легких при COVID-19: сравнение стандартной и низкодозной компьютерной томографии. *Сибирский журнал клинической и экспериментальной медицины*. 2022;37(4):114–123. <https://doi.org/10.29001/2073-8552-2022-37-4-113-123>.

Automated analysis of lung lesions in COVID-19: comparison of standard and low-dose CT

Ivan A. Blokhin¹, Alexander V. Solovev¹, Anton V. Vladzimirskyy¹,
Maria R. Kodenko^{1, 3}, Yuliya F. Shumskaya^{1, 4}, Anna P. Gonchar¹,
Victor A. Gombolevskiy²

¹ Clinical Research and Practical Center for Diagnostics and Telemedicine Technologies of the Moscow Health Department, 24, p. 1, Petrovka str., Moscow, 127051, Russian Federation

² Artificial Intelligence Research Institute (AIRI), 5, Nizhniy Susalny lane, p. 19, Moscow, 105064, Russian Federation

³ Bauman Moscow State Technical University, 5, 2nd Baumanskaya str., bldg. 1, Moscow, 105005, Russian Federation

⁴ I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Health of Russia (Sechenov University), 8, Trubetskaya str., p. 2, Moscow, 119991, Russian Federation

Abstract

Introduction. Chest computed tomography (CT) plays a prominent role in determining the extent of pulmonary parenchymal lesions in COVID-19. At the same time, subjectivity of lung lesion volume assessment using 0-4 CT scale in COVID-19 and gradual introduction of low-dose CT (LDCT) requires an investigation of semi-automated lung segmentation accuracy in LDCT compared to CT.

Study Objective. To compare the accuracy of affected lung tissue volume calculation between CT and LDCT in COVID-19 using a semi-automatic segmentation program.

Material and Methods. The retrospective study was performed on data from the earlier prospective multicenter study registered at ClinicalTrials.gov, NCT04379531. CT and LDCT data were processed in 3D Slicer software with Lung CT Segmenter and Lung CT Analyzer extensions, and the volume of affected lung tissue and lung volume were determined by thresholding.

Results. The sample size was 84 patients with signs of COVID-19-associated pneumonia. Mean age was 50.6 ± 13.3 years, and the median body mass index (BMI) was $28.15 [24.85; 31.31]$ kg/m². The effective doses were 10.1 ± 3.26 mSv for the standard CT protocol and 2.64 mSv [$1.99; 3.67$] for the developed LDCT protocol. The analysis of absolute lung lesion volume in cubic centimeters with Wilcoxon Signed Ranks Test revealed a statistically significant difference between CT and LDCT (p -value < 0.001). No statistically significant differences were found in the relative values of lung tissue lesion volume (lesion volume/lung volume) between CT and LDCT using Wilcoxon Signed Ranks Test (p -value = 0.95).

Conclusion. The reliability of developed LDCT protocol in COVID-19 for the semi-automated calculation of affected tissue percentage was comparable to the standard chest CT protocol when using 3D Slicer with Lung CT Segmenter and Lung CT Analyzer extensions.

Keywords:	computed tomography, COVID-19, thorax, semi-automatic segmentation, low-dose computed tomography.
Conflict of interest:	the authors do not declare a conflict of interest.
Financial disclosure:	no author has a financial or property interest in any material or method mentioned.
Adherence to ethical standards:	study was approved by the Independent Ethics Committee of the Moscow Regional Branch of the Russian Society of Radiologists and Radiographers, Protocol No. 03/2020. All patients signed an informed consent form to be scanned using two protocols per visit to the clinic.
For citation:	Blokhin I.A., Solovev A.V., Vladzimirskyy A.V., Kodenko M.R., Shumskaya Y.F., Gonchar A.P., Gombolevskiy V.A. Automated analysis of lung lesions in COVID-19: Comparison of standard and low-dose CT. <i>The Siberian Journal of Clinical and Experimental Medicine</i> . 2022;37(4):114–123. https://doi.org/10.29001/2073-8552-2022-37-4-113-123 .

Введение

Всемирная организация здравоохранения 11 марта 2020 г. объявила пандемию COVID-19 [1]. На данный момент золотым стандартом диагностики COVID-19 является полимеразная цепная реакция (ПЦР) мазка из носо- и ротоглотки [2], но анализ может быть ложноотрицательным [3]. Важнейшую роль в диагностике COVID-19 взяла на себя компьютерная томография (КТ) органов грудной клетки (ОГК), позволяющая установить вероятность наличия заболевания [4–6]. Данный метод также актуален для оценки динамики заболевания и выявления осложнений [7]. Таким образом, КТ ОГК является важным методом визуализации легких для оценки объема их поражения у пациентов с COVID-19 [8].

Единственными ранними КТ-признаками, указывающими на COVID-19, являются участки матового стекла в задних и периферических отделах легких [9–11]. На данный момент на территории Российской Федерации применяется визуальная полуколичественная шкала оценки поражения легочной паренхимы КТ 0–4, при этом принята следующая градация процента поражения легочной ткани: КТ 0 – отсутствие признаков поражения легких, КТ 1 – < 25%, КТ 2 – 25–50%, КТ 3 – 50–75%, КТ 4 – > 75% поражения [12]. При этом врачи-рентгенологи часто сталкиваются с проблемой измерения объема поражения легких при COVID-19, так как визуальный способ оценки субъективен [13].

Из-за массивного использования КТ ОГК в период борьбы с COVID-19 [14] возникла необходимость применения низкодозных протоколов, для уменьшенной дозовой нагрузки на организм пациента при сохранении диагностической ценности исследования [15, 16]. Так, по результатам проспективного исследования Н. Sakane и соавт. НДКТ не ассоциирована с повреждениями ДНК, в отличие от стандартной КТ, после которой увеличивалось количество двуниевых разрывов ДНК и хромосомных aberrаций [17].

В обзоре литературы S. Tofighi и соавт. [18] и в проспективных исследованиях [3, 19–22] изучалось использование НДКТ при COVID-19 и был сделан вывод, что НДКТ имеет сопоставимую со стандартной КТ эффективность в диагностике признаков COVID-19-ассоциированной пневмонии. Однако применение НДКТ чревато увеличением шумовой составляющей и снижением отношения «сигнал – шум» [23]. В ряде исследований отмечено негативное влияние уменьшения отношения «сигнал – шум», связанного с использованием НДКТ, на точность автоматической оценки эмфиземы легких путем оценки денситометрических показателей вокселей, то есть пороговым методом [24, 25]. Предложено несколько решений, в том числе алгоритмы искусственного интеллекта для улучшения качества изображения [26, 27]. Однако использование алгоритмов сегментации и точность обработки данных НДКТ при COVID-19 требует дополнительного изучения.

Цель исследования: сравнить точность полуавтоматической сегментации объема поражения легочной ткани между стандартным протоколом КТ ОГК и разработанным протоколом НДКТ ОГК при COVID-19.

Гипотезы исследования

Отсутствуют статистически значимые различия между абсолютным объемом поражения легочной ткани, сегментированной полуавтоматическим методом, между стандартным протоколом КТ и разработанным протоколом НДКТ с мягкотканым кернелом.

Отсутствуют статистически значимые различия между процентом поражения легочной ткани, сегментированной полуавтоматическим методом, между КТ и НДКТ с мягкотканым кернелом.

Материал и методы

Пациенты

Ретроспективное исследование выполнено на материалах ранее проведенного проспективного многоцентрового исследования «LDCT in COVID-19 Pneumonia: a Prospective Moscow Study», зарегистрированного в международной базе данных «ClinicalTrials.gov», NCT04379531 25-04-2020 [22]. Получено одобрение в независимом этическом комитете Московского регионального отделения Российского общества рентгенологов и радиологов (МРО РОРР), протокол заседания от № 03/2020.

Все пациенты подписали одобренное независимым этическим комитетом информированное добровольное согласие на проведение двух лучевых методов исследования за одно посещение кабинета компьютерной томографии, с информированием о суммарной более высокой лучевой нагрузке и возможной низкой диагностической ценности одного из исследований.

В исследование включены пациенты, направленные для выполнения КТ ОГК в медицинские организации города Москвы в связи с подозрением на COVID-19-ассоциированную пневмонию.

Протокол сканирования

Всем пациентам проведена одномоментная КТ ОГК на аппаратах Toshiba Aquilion 64 (Canon, Япония) с использованием стандартного протокола КТ ОГК, представленного производителем, и разработанного низкодозного протокола для COVID-19 [28].

Низкодозный протокол КТ для COVID-19 реализован путем настройки стандартной для данной модели томографа системы SUREExposure 3D, модулирующей ток трубки в угловом и продольном направлениях. При этом учитываются указанный пользователем параметр качества изображения (шум изображения, выраженный в виде стандартного отклонения [SD]) и общая рентгеновская плотность пациента [29]. Для НДКТ ток автоматически регулировался по всей длине сканирования в пределах 10–500 мА при том, что уровень шума при срезах 5,0 мм составлял 36 (стандартное отклонение [SD]).

Для КТ ОГК ток автоматически регулировался по всей длине сканирования в пределах 40–500 мА при условии, что уровень шума при срезах 5,0 мм составлял 10 (стандартное отклонение).

Дополнительные параметры сканирования (одинаковые как для стандартной КТ, так и для НДКТ): напряжение – 120 кВ; время вращения – 0,5 с; направление – наружу (от ног к голове); модуляция XY – включена; коллимация – 64*0,5 мм; шаг спирали – 53,0; сканирование проводится на пиковой глубине вдоха; время сканирования – в среднем 6 с (зависит от индивидуальных конституциональных особенностей пациента). Исследования проводились без контрастного усиления.

Реконструкция изображений

Реконструкция изображений идентична для стандартной КТ и НДКТ. Параметры реконструкции: матрица 512*512; D-FOV – 350 мм; длина сканирования – 300 мм (в зависимости от индивидуальных особенностей тело-

сложения); ядро (кERNEL) реконструкции – FC51 (легкие) и FC07 (мягкие ткани); толщина среза – 1,0 мм; инкремент – 1,0 мм. Для автоматического анализа использовались изображения, реконструированные с мягкотканым ядром FC07, поскольку использование легочного ядра может исказить количественный денситометрический анализ [30].

Полуавтоматический анализ объема пораженной ткани

Полуавтоматическая сегментация объема пораженной легочной ткани при COVID-19, по данным КТ и НДКТ, проводилась с использованием 3D Slicer 4.11.20210226 revision 29738 built 2021-03-01 на операционной системе Windows 10 с использованием расширений (модулей) Lung CT Segmenter и Lung CT Analyzer, версий 2.36. Платформа 3D Slicer [31] широко используется для обработки медицинских изображений [32]. Lung CT Segmenter и Analyzer – это расширения 3D Slicer для сегментации и пространственной реконструкции инфильтрированных

участков легких на основе заданных пороговых значений КТ-плотности (HU) [33].

На первом этапе обработки данных для сегментации легких было использовано расширение Lung CT Segmenter, где выполнена разметка легких и трахеи посредством установки семи «меток» (шесть на легкое и одна на просвет трахеи). Общий объем затраченного времени на сегментацию легких с данным расширением составил до 60 с на одно исследование. На втором этапе полученная после сегментации маска легких загружалась в Lung CT Analyzer для автоматической сегментации объема пораженной легочной ткани по заданным стандартным порогам КТ-плотности. Общий объем затраченного времени с данным расширением на одно исследование составил до 10 с (рис. 1).

Был выполнен статистический анализ сопоставимости объема поражения легких между стандартным протоколом КТ и разработанным протоколом НДКТ всех успешно обработанных случаев.

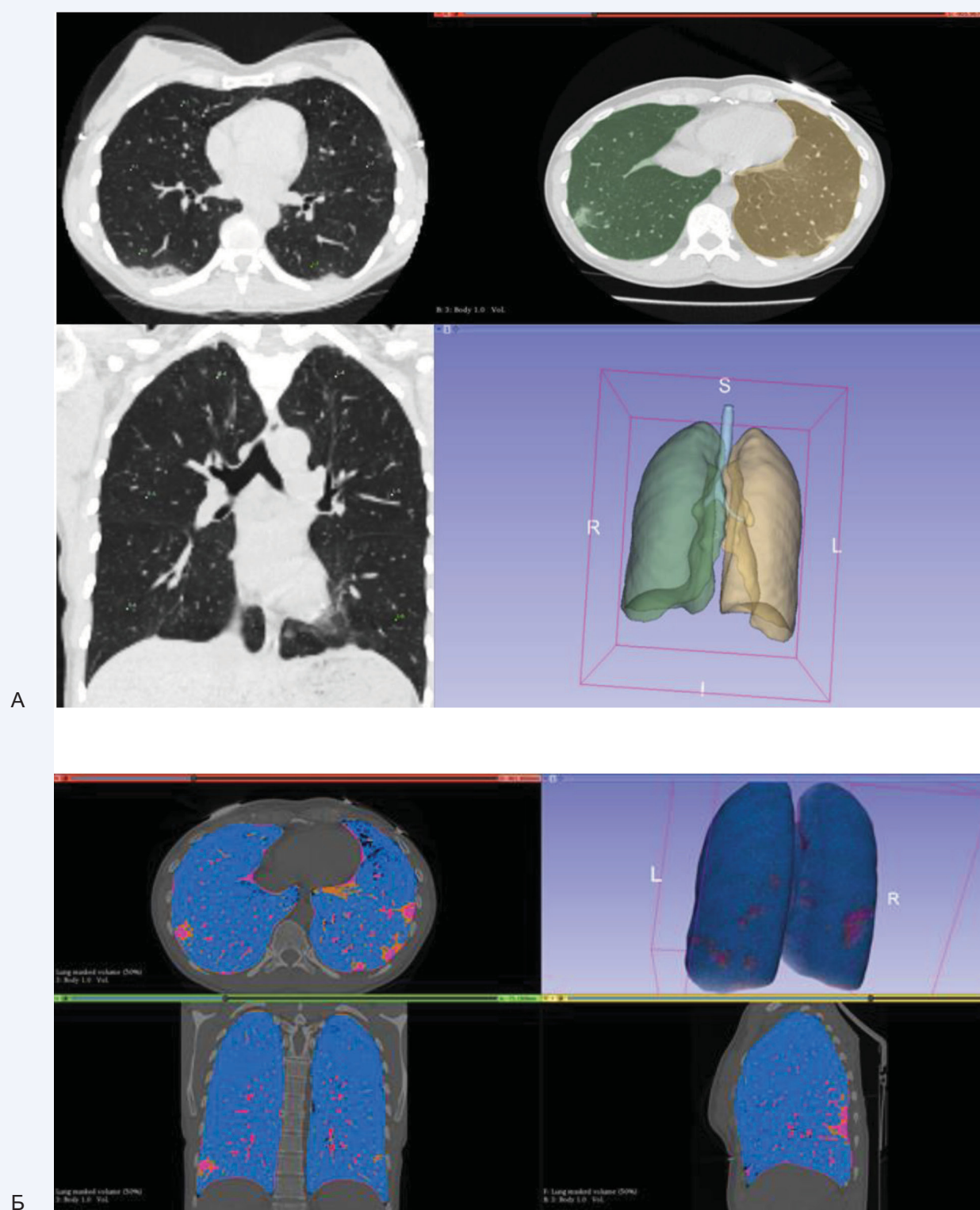


Рис. 1. Пример работы с программой сегментации легких:

А) Пример полуавтоматической сегментации легких на изображениях КТ с установкой «меток»;

Б) Автоматическая сегментация пораженной легочной ткани по заданным порогам плотности

Fig. 1. Workflow using the lung segmentation program:

А) Example of semi-automatic lung segmentation on CT images with tagging;

Б) Automatic segmentation of affected lung tissue according to specified density thresholds

Критерии исключения:

1. Пациенты без признаков COVID-19-ассоциированной пневмонии (КТ 0).
2. Ошибка полуавтоматической сегментации при стандартном протоколе КТ.

Статистический анализ

Статистическая обработка была выполнена с помощью программного пакета R 4.2.0. В статистический анализ были включены пациенты с парой исследований КТ-НДКТ с признаками COVID-19-ассоциированной пневмонии, успешно обработанных расширениями 3D Slicer. Для представления количественных показателей были использованы среднее значение (M), стандартное отклонение (SD), если показатель имел нормальное распределение, или медиана (Me) и межквартильный промежуток [$Q1$; $Q3$] в противном случае. Проверка нормальности распределения данных выполнялась с помощью критерия Шапиро – Уилка. Для сравнения данных объема всей сегментированной легочной ткани, абсолютного объема и процента пораженной легочной ткани при КТ и НДКТ, реконструированных в мягкотканном ядре использовались парный t -критерий Стьюдента (для нормально

распределенных количественных показателей) и критерий Вилкоксона (при отсутствии нормальности). В качестве порогового уровня статистической значимости было принято значение 0,05 (двустороннее).

Результаты

Проанализированы данные 230 пациентов, из них 100 пациентов имели признаки COVID-19-ассоциированной пневмонии и были включены в исследование. В 3D Slicer были успешно обработаны 84 (29 мужчин и 55 женщин), что указывает на высокую эффективность программного пакета. Результаты теста на проверку нормальности распределения данных представлены в таблице 1.

Средний возраст пациентов составил $50,6 \pm 13,3$ лет, медиана индекса массы тела – $28,15 \text{ кг/м}^2$ [24,85; 31,31].

Для КТ средний CTDI составил $13,9 \pm 4,2$ мГр, DLP – $592,12 \pm 191,62$ мГр*см, эффективная доза – $10,1 \pm 3,26$ мЗв.

Для НДКТ медиана CTDI составила 3,7 мГр [2,6; 4,9], DLP – 155 мГр*см [116,8; 215,8], эффективная доза – 2,64 мЗв [1,99; 3,67].

Характеристика данных полуавтоматической сегментации легких представлена в таблице 2.

Таблица 1. Результаты теста Шапиро – Уилка на нормальность распределения данных

Table 1. Shapiro – Wilk's test results for the normality of the data distribution

Параметры Parameters	Результаты Results
Возраст Age	$W = 0,99; p\text{-value} = 0,9$
ИМТ BMI	$W = 0,93; p\text{-value} < 0,001$
Объем пораженной легочной ткани, определенный для стандартного протокола КТ, см ³ The volume of the affected lung tissue, determined for the standard CT protocol, cm ³	$W = 0,86; p\text{-value} < 0,001$
Объем пораженной легочной ткани, определенный для разработанного протокола НДКТ, см ³ The volume of affected lung tissue determined for the developed LDCT protocol, cm ³	$W = 0,89; p\text{-value} < 0,001$
Объем всей сегментированной легочной ткани определенный для стандартного протокола КТ, см ³ The volume of all segmented lung tissue defined for the standard CT protocol, cm ³	$W = 0,99; p\text{-value} = 0,78$
Объем всей сегментированной легочной ткани, определенный для разработанного протокола НДКТ, см ³ The volume of the entire segmented lung tissue determined for the developed LDCT protocol, cm ³	$W = 0,99; p\text{-value} = 0,7$
Процент поражения легочной ткани (объем пораженной ткани/объем легких) при стандартном протоколе КТ, см ³ Percentage of lung tissue affected (volume affected/lung volume) on standard CT protocol, cm ³	$W = 0,75; p\text{-value} < 0,001$
Процент поражения легочной ткани (объем пораженной ткани/объем легких) при разработанном протоколе НДКТ, см ³ Percentage of lung tissue damage (volume of affected tissue/lung volume) in the developed LDCT protocol, cm ³	$W = 0,78; p\text{-value} < 0,001$
CTDI для стандартного протокола КТ CTDI for standard CT protocol	$W = 0,97; p\text{-value} = 0,09$
CTDI для разработанного протокола НДКТ CTDI for the developed LDCT protocol	$W = 0,71; p\text{-value} < 0,001$
DLP для стандартного протокола КТ DLP for standard CT protocol	$W = 0,99; p\text{-value} = 0,47$
DLP для разработанного протокола НДКТ DLP for the developed LDCT protocol	$W = 0,74; p\text{-value} < 0,001$
Эффективная доза для стандартного протокола КТ Effective dose for standard CT protocol	$W = 0,99; p\text{-value} = 0,47$
Эффективная доза для разработанного протокола НДКТ Effective dose for the developed LDCT protocol	$W = 0,87; p\text{-value} < 0,001$

Таблица 2. Данные полуавтоматической сегментации легких при стандартном протоколе компьютерной томографии и разработанном протоколе низкодозной компьютерной томографии

Table 2. Semi-automated lung segmentation data for the standard CT protocol and the developed LDCT protocol

Параметры Parameters	Показатели
Объем пораженной легочной ткани, КТ, см ³ The volume of the affected lung tissue, CT, cm ³	581,5 [454; 724,2]
Объем пораженной легочной ткани, НДКТ, см ³ The volume of the affected lung tissue, LDCT, cm ³	531 [419,8; 726,2]

Окончание табл. 2
End of table 2

Параметры Parameters	Показатели
Объем всей сегментированной легочной ткани, КТ, см ³ The volume of the entire segmented lung tissue, CT, cm ³	4681 ± 1251
Объем всей сегментированной легочной ткани, НДКТ, см ³ The volume of the entire segmented lung tissue, LDCT, cm ³	4388 ± 1197,4
Процент поражения легочной ткани (объем пораженной ткани/объем легких), КТ, см ³ Percentage of lung tissue damage (volume of affected tissue/lung volume), CT, cm ³	11,56 [8,1; 17,8]
Процент поражения легочной ткани (объем пораженной ткани/объем легких), НДКТ, см ³ Percentage of lung tissue damage (volume of affected tissue/lung volume), LDCT, cm ³	12 [8; 18,6]

При сравнении значений объема сегментированной легочной ткани для КТ и НДКТ с помощью парного *t*-критерия Стьюдента получены статистически значимые различия (средняя разница показателей – 292,9 см³ (95% ДИ 220,4–365,5), *p*-value < 0,001).

При анализе абсолютных значений объема поражения легочной ткани в кубических сантиметрах между КТ и НДКТ с помощью критерия Вилкоксона выявлена статистически значимая разница (медиана разницы 30 см³ (95% ДИ 11,5–50 см³), *p*-value < 0,001).

При анализе процента поражения легочной ткани (объем пораженной ткани/объем легких) статистически значимые различия между КТ и НДКТ (рис. 2) с помощью критерия Вилкоксона не выявлены (медиана для разницы между группами – 0,03 (95% ДИ –0,54–0,48), *p*-value = 0,95).

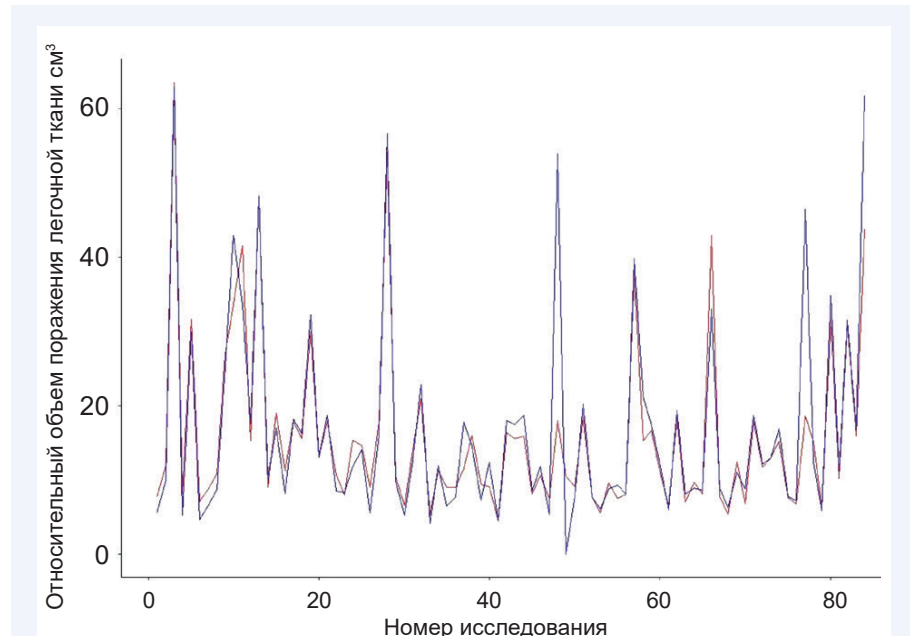


Рис. 2. Процент пораженной легочной ткани (объем пораженной ткани/объем легких) для стандартного протокола компьютерной томографии (красный цвет) и разработанного протокола низкодозной компьютерной томографии (синий цвет)

Fig. 2. Affected lung volume percentage segmented for the standard CT protocol (in red) and the developed LDCT protocol (in blue)

Обсуждение

В данной работе была выполнена обработка данных КТ и НДКТ ОГК полуавтоматическим методом с использованием программы 3D Slicer. При анализе абсолютных значений объема поражения легочной ткани между стандартным протоколом КТ и разработанным протоколом НДКТ отмечены статистически значимые различия. При этом анализ процента поражения легочной ткани (объем

пораженной ткани/объем легких) между КТ и НДКТ показал отсутствие статистически значимых различий. Полученные данные позволяют сделать вывод о возможности использования полуавтоматического метода для обработки данных НДКТ и оценки объема пораженной легочной ткани в процентах.

Анализ литературы показал отсутствие подобных исследований, что позволяет сделать вывод об уникальности проведенного исследования сравнения точности полуавтоматической сегментации объема пораженной ткани при COVID-19 между стандартной КТ и НДКТ по разработанному протоколу.

В исследовании R. Bumm и соавт. были протестированы модули Lung CT Analyzer и Lung CT Segmenter на 20 КТ (9 мужчин, 3 женщины) со среднетяжелой и тяжелой формами COVID-19, был сделан вывод, что эти расширения для 3D Slicer могут быть использованы при анализе легочных инфильтратов любой этиологии [33]. В нашем исследовании с большим размером выборки эти модули использованы для работы с протоколами КТ и НДКТ.

В исследовании E. Lanza и соавт. 3D Slicer применялся для полуавтоматической сегментации и количественного анализа данных КТ ОГК с целью определения необходимости оксигенотерапии при COVID-19. Денситометрические показатели легочной паренхимы в соответствии с различными интервалами единиц Хаунсфилда (HU) включали нормальную (от –501 до –900 HU), и пораженную (от –500 до 100 HU) ткань. Объем выборки составил 222 пациента (163 мужчины, 59 женщин), средний возраст – 66 лет. Процент пораженной ткани выше 23% был предиктором интубации (*p* < 0,001) [35]. В связи с тем, что в нашем исследовании показана надежность разработанного протокола НДКТ для определения процента пораженной легочной паренхимы при COVID-19, появляется возможность использования КТ с пониженной дозой лучевой нагрузки в клинической практике для маршрутизации пациентов.

В исследовании L. Berta и соавт. на тему сегментации при COVID-19 была проведена автоматическая сегментация стандартной КТ ОГК с использованием четырех инструментов, включая 3D Slicer с расширением Chest Imaging Platform. После качественной и количественной оценки полученной сегментации с расчетом коэффициента Дайса авторы пришли к выводу, что ни одна из выбранных ими программ не обеспечила надежной и полностью автоматической разметки КТ ОГК. При этом для 3D Slicer и QUIBIM получены наибольшие средние значения качества автоматической сегментации при независимой оценке четырьмя врачами-рентгенологами. Выборка

составила 55 пациентов (41 мужчина, 14 женщин) средний возраст – 56 лет [36].

Внедрение технологических инноваций ускорилось из-за ограничений, связанных с COVID-19, что привело к увеличению дистанционной интерпретации изображений, использованию искусственного интеллекта для анализа изображений. Возможность применения полуавтоматического сегментирования легких на НДКТ-исследованиях позволит использовать искусственный интеллект, до этого успешно апробированный на КТ-исследованиях [37, 38] вкуче со снижением лучевой нагрузки на пациентов. Ввиду не всегда присутствующей согласованности между врачами-рентгенологами [39] применение алгоритмов для сегментирования и анализа объемов поражения на НДКТ-исследованиях пациентов с COVID-19 позволит объективизировать данные. В эпоху COVID-19 использование телемедицинских технологий в лучевой диагностике, в том числе и с использованием искусственного интеллекта, широко распространено и оправдано [40–42].

Полученные результаты позволяют говорить о возможности перехода к изучению клинического эффекта применения полуавтоматического анализа объема

поражения легочной ткани с помощью разработанного низкодозного протокола. Следует отметить, что аспекты практического применения требуют дополнительного изучения в ходе проспективного исследования.

Ограничения настоящего исследования: ретроспективный дизайн, малый размер выборки пациентов, использование только одной программы для сегментации. Также важным ограничением является исключение из исследования пациентов без признаков вирусной пневмонии (КТ 0) в связи с чем нельзя оценить ложноположительные срабатывания вследствие сниженного уровня «сигнал-шум».

Заключение

В настоящем исследовании выполнено сравнение точности полуавтоматической сегментации объема поражения легочной ткани между стандартным протоколом КТ ОГК и разработанным протоколом НДКТ ОГК при COVID-19. Показано, что надежность разработанного протокола НДКТ при полуавтоматическом расчете процента пораженной ткани в 3D Slicer с расширениями Lung CT Segmenter и Lung CT Analyzer сравнима со стандартным протоколом КТ ОГК.

Литература

1. Lai C.-C., Shih T.-P., Ko W.-C., Tang H.-J., Hsueh P.-R. Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) and coronavirus disease-2019 (COVID-19): The epidemic and the challenges. *Int. J. Antimicrob. Agents.* 2020;55(3):105924. DOI: 10.1016/j.ijantimicag.2020.105924.
2. Be Jaegere T.M.H., Krdzalic J., Fasen B.A.C.M., Kwee R.M.; COVID-19 CT Investigators South-East Netherlands (CISEN) study group. Radiological society of north america chest ct classification system for reporting COVID-19 pneumonia: Interobserver variability and correlation with reverse-transcription polymerase chain reaction. *Radiol. Cardiothorac. Imaging.* 2020;2(3):e200213. DOI: 10.1148/ryct.2020200213.
3. Samir A., El-Husseiny R.M., Sweed R.A., El-Maaboud N.A.E.-M.A., Masoud M. Ultra-low-dose chest CT protocol during the second wave of COVID-19 pandemic: A double-observer prospective study on 250 patients to evaluate its detection accuracy. *Egypt. J. Radiol. Nucl. Med.* 2021;52(1):136. DOI: 10.1186/s43055-021-00512-2.
4. Prokop M., van Everdingen W., van Rees Vellinga T., Quarles van Ufford H., Stöger L., Beenen L. et al. CO-RADS: A categorical CT assessment scheme for patients suspected of having COVID-19-definition and evaluation. *Radiol.* 2020;296(2):E97–E104. DOI: 10.1148/radiol.2020201473.
5. Yang R., Li X., Liu H., Zhen Y., Zhang X., Xiong Q. et al. Chest ct severity score: An imaging tool for assessing severe covid-19. *Radiol. Cardiothorac. Imaging.* 2020;2(2):e200047. DOI: 10.1148/ryct.2020200047.
6. Colombi D., Bodini F.C., Petrini M., Maffi G., Morelli N., Milanese G. et al. Well-aerated lung on admitting chest CN to predict adverse outcome in COVID-19 pneumonia. *Radiol.* 2020;296(2):E86–E96. DOI: 10.1148/radiol.2020201433.
7. Priority medical devices list for the COVID-19 response and associated technical specifications: Interim guidance. URL: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/336745/WHO-2019-nCoV-MedDev-TS-O2T.V2-eng.pdf> (22.11.2022).
8. Lee E.Y.P., Ng M.Y., Khong P.L. COVID-19 pneumonia: what has CT taught us? *Lancet Infect. Dis.* 2020;20(4):384–385. DOI: 10.1016/S1473-3099(20)30134-1.
9. Xia T., Li J., Gao J., Xu X. Small solitary ground-glass nodule on CT as an initial manifestation of coronavirus disease 2019 (COVID-19) pneumonia. *Korean. J. Radiol.* 2020;21(5):545. DOI:10.3348/kjr.2020.0240.
10. Li B., Li X., Wang Y., Han Y., Wang Y., Wang C. et al. Diagnostic value and key features of computed tomography in Coronavirus Disease 2019. *Emerg. Microbes Infec.* 2020;9(1):787–793. DOI: 10.1080/22221751.2020.1750307.
11. Parekh M., Donuru A., Balasubramanya R., Kapur S. Review of the chest CT differential diagnosis of ground-glass opacities in the COVID era. *Radiol.* 2020;297(3):E289–E302. DOI: 10.1148/radiol.2020202504.
12. Лучевая диагностика коронавирусной болезни (COVID-19): организация, методология, интерпретация результатов; 2 изд. URL: <https://tele-med.ai/biblioteka-dokumentov/luchevaya-diagnostika-koronavirusnoj-bolezni-covid-19-organizaciya-metodologiya-interpretaciya-rezultatov2> (22.11.2022)
13. Huang L., Han R., Ai T., Yu P., Kang H., Tao Q. et al. Serial quantitative chest CT assessment of COVID -19: A deep learning approach. *Radiol. Cardiothorac. Imaging.* 2020;2(2):e200075. DOI: 10.1148/ryct.2020200075.
14. Морозов С.П., Кузьмина Е.С., Ледихова Н.В., Владзимирский А.В., Трофименко И.А., Мокиенко О.А. и др. Мобилизация научно-практического потенциала службы лучевой диагностики г. Москвы в пандемию COVID-19. *Digital Diagnostics.* 2020;1(1):5–12. DOI: 10.17816/DD51043.
15. Prasad K.N., Cole W.C., Haase G.M. Radiation protection in humans: Extending the concept of as low as reasonably achievable (Alara) from dose to biological damage. *BJR.* 2004;77(914):97–99. DOI: 10.1259/bjr/88081058.
16. Preface, executive summary and glossary. *Ann. ICRP.* 2007;37(2–4):9–34. DOI: 10.1016/j.icrp.2007.10.003.
17. Sakane H., Ishida M., Shi L., Fukumoto W., Sakai C., Miyata Y. et al. Biological effects of low-dose chest CT on chromosomal DNA. *Radiology.* 2020;295(2):439–445. DOI: 10.1148/radiol.2020190389.
18. Tofighi S., Najafi S., Johnston S.K., Gholamrezanezhad A. Low-dose CT in COVID-19 outbreak: Radiation safety, image wisely, and image gently pledge. *Emerg. Radiol.* 2020;27(6):601–605. DOI: 10.1007/s10140-020-01784-3.
19. Tabatabaei S.M.H., Talari H., Gholamrezanezhad A., Farhood B., Rahimi H., Razzaghi R. et al. A low-dose chest CT protocol for the diagnosis of COVID-19 pneumonia: A prospective study. *Emerg. Radiol.* 2020;27(6):607–615. DOI: 10.1007/s10140-020-01838-6.
20. Schulze-Hagen M., Hübel C., Meier-Schroers M., Yüksel C., Sander A. et al. Low-dose chest CT for the diagnosis of COVID-19. *Deutsches Ärzteblatt International.* 2020;117(22–23):389–395. DOI: 10.3238/arztebl.2020.0389.
21. Aslan S., Bekçi T., Çakır İ.M., Ekiz M., Yavuz İ., Şahin A.M. Diagnostic performance of low-dose chest CT to detect COVID-19: A Turkish population study. *Diagn. Interv. Radiol.* 2021;27(2):181–187. DOI: 10.5152/dir.2020.20350.
22. Blokhin I., Gombolevskiy V., Chernina V., Gusev M., Gelezhe P., Aleshina O. et al. Inter-observer agreement between low-dose and standard-dose CT with soft and sharp convolution kernels in COVID-19 pneumonia. *J. Clin. Med.* 2022;11(3):669. DOI: 10.3390/jcm11030669.
23. Усанов М.С., Кульберг Н.С., Морозов С.П. Разработка алгоритма анизотропной нелинейной фильтрации данных компьютерной томографии с применением динамического порога. *Компьютерные исследования и моделирование.* 2019;11(2):233–248. DOI: 10.20537/2076-7633-2019-11-2-233-248.
24. Schilham A.M.R., van Ginneken B., Gietema H., Prokop M. Local noise weighted filtering for emphysema scoring of low-dose CT imag-

- es. *IEEE Trans. Med. Imaging*. 2006;25(4):451–463. DOI: 10.1109/TMI.2006.871545.
25. Николаев А.Е., Чернина В.Ю., Блохин И.А., Шапиев А.Н., Гончар А.П., Гомболевский В.А. и др. Перспективы использования комплексной компьютер-ассистированной диагностики в оценке структур грудной клетки. *Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова*. 2019;(12):91–99. DOI: 10.17116/hirurgia201912191.
 26. Bai T., Wang B., Nguyen D., Jiang S. Probabilistic self-learning framework for low-dose CT denoising. *Med. Phys.* 2021;48(5):2258–2270. DOI: 10.1002/mp.14796.
 27. Tang C., Li J., Wang L., Li Z., Jiang L., Cai A. et al. Unpaired low-dose CT denoising network based on cycle-consistent generative adversarial network with prior image information. *Comput. Math. Methods Med.* 2019;2019:1–11. DOI: 10.1155/2019/8639825.
 28. Gombolevskiy V., Morozov S., Chernina V., Blokhin I., Vassileva J. A phantom study to optimise the automatic tube current modulation for chest CT in COVID-19. *Eur. Radiol. Exp.* 2021;5(1):21. DOI: 10.1186/s41747-021-00218-0.
 29. Maldjian P.D., Goldman A.R. Reducing radiation dose in body CT: primer on dose metrics and key CT technical parameters. *Am. Jour. of Rent.* 2013;200(4):741–747. DOI: 10.2214/AJR.12.9768.
 30. Gierada D.S., Bierhals A.J., Choong C.K., Bartel S.T., Ritter J.H., Das N.A. et al. Effects of CT section thickness and reconstruction kernel on emphysema quantification. *Acad. Radiol.* 2010;17(2):146–156. DOI: 10.1016/j.acra.2009.08.007.
 31. Fedorov A., Beichel R., Kalpathy-Cramer J., Finet J., Fillion-Robin J.-C., Pujol S. et al. 3D slicer as an image computing platform for the Quantitative Imaging Network. *Magn. Reson. Imaging*. 2012;30(9):1323–1341. DOI: 10.1016/j.mri.2012.05.001.
 32. Kikinis R., Pieper S.D., Vosburgh K.G. 3D slicer: F platform for subject-specific image analysis, visualization, and clinical support. In: F.A. Jolesz by ed. *Intraoperative imaging and image-guided therapy*. New York: Springer; 2014:277–289. DOI: 10.1007/978-1-4614-7657-3_19.
 33. Bumm R., Lasso A., Kawel-Böhm N., Wäckerlin A., Ludwig P., Furrer M. First results of spatial reconstruction and quantification of COVID-19 chest CT infiltrates using lung CT analyzer and 3D slicer. *Brit. J. Surg.* 2021;108(4):znab202.077. DOI: 10.1093/bjs/znab202.077.
 34. Kaza E., Dunlop A., Panek R., Collins D.J., Orton M., Symonds-Taylor R. et al. Lung volume reproducibility under ABC control and self-sustained breath-holding. *J. Appl. Clin. Med. Phys.* 2017;18(2):154–162. DOI: 10.1002/acm2.12034.
 35. Lanza E., Muglia R., Bolengo I., Santonocito O.G., Lisi C., Angelotti G. et al. Quantitative chest CT analysis in COVID-19 to predict the need for oxygenation support and intubation. *Eur. Radiol.* 2020;30(12):6770–6778. DOI: 10.1007/s00330-020-07013-2.
 36. Berta L., Rizzetto F., De Mattia C., Lizio D., Felisi M., Colombo P.E. et al. Automatic lung segmentation in COVID-19 patients: Impact on quantitative computed tomography analysis. *Phys. Medica*. 2021;87:115–122. DOI: 10.1016/j.ejmp.2021.06.001.
 37. Ozsahin I., Sekeroglu B., Musa M.S., Mustapha M.T., Uzun Ozsahin D. Review on diagnosis of covid-19 from chest CT images using artificial intelligence. *Comput. Math. Methods Med.* 2020;2020:1–10. DOI: 10.1155/2020/9756518.
 38. Shi F., Wang J., Shi J., Wu Z., Wang Q., Tang Z. et al. Review of artificial intelligence techniques in imaging data acquisition, segmentation, and diagnosis for COVID-19. *IEEE Rev. Biomed. Eng.* 2021;14:4–15. DOI: 10.1109/RBME.2020.2987975.
 39. Кульберг Н.С., Решетников Р.В., Новик В.П., Елизаров А.Б., Гусев М.А., Гомболевский В.А. и др. Вариабельность заключений при интерпретации КТ-снимков: один за всех и все за одного. *Digital Diagnostics*. 2021;2(2):105–118. DOI: 10.17816/DD60622.
 40. Boufarasse Y.B., Ettahir A., Bekkali D., Bennani J. Teleradiology and AI as solution to overcome the COVID-19 pandemic impact during the lockdowns in Africa. *Health Sci. J.* 2020;14(6):771. DOI: 10.36648/1791-809X.14.6.771.
 41. Tan B.S., Dunnick N.R., Gangi A., Goergen S., Jin Z.Y., Neri E. et al. RSNA International Trends: A global perspective on the COVID-19 pandemic and radiology in late 2020. *Radiol.* 2021;299(1):E193–E203. DOI: 10.1148/radiol.2020204267.
 42. Martín-Noguerol T., Lopez-Ortega R., Ros P.R., Luna A. Teleworking beyond teleradiology: Managing radiology departments during the COVID-19 outbreak. *Eur. Radiol.* 2021;31(2):601–604. DOI: 10.1007/s00330-020-07205-w.
 1. Lai C.-C., Shih T.-P., Ko W.-C., Tang H.-J., Hsueh P.-R. Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) and coronavirus disease-2019 (COVID-19): The epidemic and the challenges. *Int. J. Antimicrob. Agents*. 2020;55(3):105924. DOI: 10.1016/j.ijantimicag.2020.105924.
 2. Be Jaegere T.M.H., Krdzalic J., Fasen B.A.C.M., Kwee R.M.; COVID-19 CT Investigators South-East Netherlands (CISEN) study group. Radiological society of north america chest ct classification system for reporting COVID-19 pneumonia: Interobserver variability and correlation with reverse-transcription polymerase chain reaction. *Radiol. Cardiothorac. Imaging*. 2020;2(3):e200213. DOI: 10.1148/ryct.2020200213.
 3. Samir A., El-Husseiny R.M., Sweed R.A., El-Maaboud N.A.E.-M.A., Masoud M. Ultra-low-dose chest CT protocol during the second wave of COVID-19 pandemic: A double-observer prospective study on 250 patients to evaluate its detection accuracy. *Egypt. J. Radiol. Nucl. Med.* 2021;52(1):136. DOI: 10.1186/s43055-021-00512-2.
 4. Prokop M., van Everdingen W., van Rees Vellinga T., Quarles van Ufford H., Stöger L., Beenen L. et al. CO-RADS: A categorical CT assessment scheme for patients suspected of having COVID-19-definition and evaluation. *Radiol.* 2020;296(2):E97–E104. DOI: 10.1148/radiol.2020201473.
 5. Yang R., Li X., Liu H., Zhen Y., Zhang X., Xiong Q. et al. Chest ct severity score: An imaging tool for assessing severe covid-19. *Radiol. Cardiothorac. Imaging*. 2020;2(2):e200047. DOI: 10.1148/ryct.2020200047.
 6. Colombi D., Bodini F.C., Petrini M., Maffi G., Morelli N., Milanese G. et al. Well-aerated lung on admitting chest CN to predict adverse outcome in COVID-19 pneumonia. *Radiol.* 2020;296(2):E86–E96. DOI: 10.1148/radiol.2020201433.
 7. Priority medical devices list for the COVID-19 response and associated technical specifications: Interim guidance. URL: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/336745/WHO-2019-nCoV-MedDev-TS-O2T.V2-eng.pdf> (22.11.2022).
 8. Lee E.Y.P., Ng M.Y., Khong P.L. COVID-19 pneumonia: what has CT taught us? *Lancet Infect. Dis.* 2020;20(4):384–385. DOI: 10.1016/S1473-3099(20)30134-1.
 9. Xia T., Li J., Gao J., Xu X. Small solitary ground-glass nodule on CT as an initial manifestation of coronavirus disease 2019 (COVID-19) pneumonia. *Korean. J. Radiol.* 2020;21(5):545. DOI:10.3348/kjr.2020.0240.
 10. Li B., Li X., Wang Y., Han Y., Wang Y., Wang C. et al. Diagnostic value and key features of computed tomography in Coronavirus Disease 2019. *Emerg. Microbes Infec.* 2020;9(1):787–793. DOI: 10.1080/22221751.2020.1750307.
 11. Parekh M., Donuru A., Balasubramanya R., Kapur S. Review of the chest CT differential diagnosis of ground-glass opacities in the COVID era. *Radiol.* 2020;297(3):E289–E302. DOI: 10.1148/radiol.2020202504.
 12. Radiation diagnostics of coronavirus disease (COVID-19): organization, methodology, interpretation of results; 2nd ed. (In Russ.). URL: <https://tele-med.ai/biblioteka-dokumentov/luhevaya-diagnostika-koronavirusnoj-bolezni-covid-19-organizaciya-metodologiya-interpretaciya-rezultatov2> (22.11.2022)
 13. Huang L., Han R., Ai T., Yu P., Kang H., Tao Q. et al. Serial quantitative chest CT assessment of COVID-19: A deep learning approach. *Radiol. Cardiothorac. Imaging*. 2020;2(2):e200075. DOI: 10.1148/ryct.2020200075.
 14. Morozov S.P., Kuzmina E.S., Ledikhova N.V., Vladzmyrskyy A.V., Trofimenko I.A., Mokienko O.A. et al. Mobilizing the academic and practical potential of diagnostic radiology during the COVID-19 pandemic in Moscow. *Digital Diagnostics*. 2020;1(1):5–12. (In Russ.). DOI: 10.17816/DD51043.
 15. Prasad K.N., Cole W.C., Haase G.M. Radiation protection in humans: Extending the concept of as low as reasonably achievable (ALARA) from dose to biological damage. *BJR*. 2004;77(914):97–99. DOI: 10.1259/bjr/88081058.
 16. Preface, executive summary and glossary. *Ann. ICRP*. 2007;37(2–4):9–34. DOI: 10.1016/j.icrp.2007.10.003.
 17. Sakane H., Ishida M., Shi L., Fukumoto W., Sakai C., Miyata Y. et al. Biological effects of low-dose chest CT on chromosomal DNA. *Radiology*. 2020;295(2):439–445. DOI: 10.1148/radiol.2020190389.
 18. Tofighi S., Najafi S., Johnston S.K., Gholamrezanezhad A. Low-dose CT in COVID-19 outbreak: Radiation safety, image wisely, and image gently pledge. *Emerg. Radiol.* 2020;27(6):601–605. DOI: 10.1007/s10140-020-01784-3.
 19. Tabatabaei S.M.H., Talari H., Gholamrezanezhad A., Farhood B., Rahimi H., Razzaghi R. et al. A low-dose chest CT protocol for the diag-

- nosis of COVID-19 pneumonia: A prospective study. *Emerg. Radiol.* 2020;27(6):607–615. DOI: 10.1007/s10140-020-01838-6.
20. Schulze-Hagen M., Hübel C., Meier-Schroers M., Yüksel C., Sander A. et al. Low-dose chest CT for the diagnosis of COVID-19. *Deutsches Ärzteblatt International.* 2020;117(22–23):389–395. DOI: 10.3238/arztebl.2020.0389.
21. Aslan S., Bekçi T., Çakır İ.M., Ekiz M., Yavuz İ., Şahin A.M. Diagnostic performance of low-dose chest CT to detect COVID-19: A Turkish population study. *Diagn. Interv. Radiol.* 2021;27(2):181–187. DOI: 10.5152/dir.2020.20350.
22. Blokhin I., Gomboleviskiy V., Chernina V., Gusev M., Gelezhe P., Aleshtina O. et al. Inter-observer agreement between low-dose and standard-dose CT with soft and sharp convolution kernels in COVID-19 pneumonia. *J. Clin. Med.* 2022;11(3):669. DOI: 10.3390/jcm11030669.
23. Usanov M.S., Kulberg N.S., Morozov S.P. Development of anisotropic nonlinear noise-reduction algorithm for computed tomography data with context dynamic threshold. *Computer Research and Modeling.* 2019;11(2):233–248. (In Russ.). DOI: 10.20537/2076-7633-2019-11-2-233-248.
24. Schilham A.M.R., van Ginneken B., Gietema H., Prokop M. Local noise weighted filtering for emphysema scoring of low-dose CT images. *IEEE Trans. Med. Imaging.* 2006;25(4):451–463. DOI: 10.1109/TMI.2006.871545.
25. Nikolaev A.E., Chernina V.Yu., Blokhin I.A., Shapiey A.N., Gonchar A.P., Gomboleviskiy V.A. et al. The future of computer-aided diagnostics in chest computed tomography. *Pirogov Russian Journal of Surgery.* 2019;(12):91–99. (In Russ.). DOI: 10.17116/hirurgia201912191.
26. Bai T., Wang B., Nguyen D., Jiang S. Probabilistic self-learning framework for low-dose CT denoising. *Med. Phys.* 2021;48(5):2258–2270. DOI: 10.1002/mp.14796.
27. Tang C., Li J., Wang L., Li Z., Jiang L., Cai A. et al. Unpaired low-dose ct denoising network based on cycle-consistent generative adversarial network with prior image information. *Comput. Math. Methods Med.* 2019;2019:1–11. DOI: 10.1155/2019/8639825.
28. Gomboleviskiy V., Morozov S., Chernina V., Blokhin I., Vassileva J. A phantom study to optimise the automatic tube current modulation for chest CT in COVID-19. *Eur. Radiol. Exp.* 2021;5(1):21. DOI: 10.1186/s41747-021-00218-0.
29. Maldjian P.D., Goldman A.R. Reducing radiation dose in body CT: primer on dose metrics and key ct technical parameters. *Am. Jour. of Rent.* 2013;200(4):741–747. DOI: 10.2214/AJR.12.9768.
30. Gierada D.S., Bierhals A.J., Choong C.K., Bartel S.T., Ritter J.H., Das N.A. et al. Effects of CT section thickness and reconstruction kernel on emphysema quantification. *Acad. Radiol.* 2010;17(2):146–156. DOI: 10.1016/j.acra.2009.08.007.
31. Fedorov A., Beichel R., Kalpathy-Cramer J., Finet J., Fillion-Robin J.-C., Pujol S. et al. 3D slicer as an image computing platform for the Quantitative Imaging Network. *Magn. Reson. Imaging.* 2012;30(9):1323–1341. DOI: 10.1016/j.mri.2012.05.001.
32. Kikinis R., Pieper S.D., Vosburgh K.G. 3D slicer: F platform for subject-specific image analysis, visualization, and clinical support. In: F.A. Jolesz by ed. *Intraoperative imaging and image-guided therapy.* New York: Springer; 2014:277–289. DOI: 10.1007/978-1-4614-7657-3_19.
33. Bumm R., Lasso A., Kawel-Böhm N., Wäckerlin A., Ludwig P., Furrer M. First results of spatial reconstruction and quantification of COVID-19 chest CT infiltrates using lung CT analyzer and 3D slicer. *Brit. J. Surg.* 2021;108(4):znab202.077. DOI: 10.1093/bjs/znab202.077.
34. Kaza E., Dunlop A., Panek R., Collins D.J., Orton M., Symonds-Taylor R. et al. Lung volume reproducibility under ABC control and self-sustained breath-holding. *J. Appl. Clin. Med. Phys.* 2017;18(2):154–162. DOI: 10.1002/acm2.12034.
35. Lanza E., Muglia R., Bolengo I., Santonocito O.G., Lisi C., Angelotti G. et al. Quantitative chest CT analysis in COVID-19 to predict the need for oxygenation support and intubation. *Eur. Radiol.* 2020;30(12):6770–6778. DOI: 10.1007/s00330-020-07013-2.
36. Berta L., Rizzetto F., De Mattia C., Lizio D., Felisi M., Colombo P.E. et al. Automatic lung segmentation in COVID-19 patients: Impact on quantitative computed tomography analysis. *Phys. Medica.* 2021;87:115–122. DOI: 10.1016/j.ejmp.2021.06.001.
37. Ozsahin I., Sekeroglu B., Musa M.S., Mustapha M.T., Uzun Ozsahin D. Review on diagnosis of COVID-19 from chest CT images using artificial intelligence. *Comput. Math. Methods in Med.* 2020;2020:1–10. DOI: 10.1155/2020/9756518.
38. Shi F., Wang J., Shi J., Wu Z., Wang Q., Tang Z. et al. Review of artificial intelligence techniques in imaging data acquisition, segmentation, and diagnosis for covid-19. *IEEE Rev. Biomed. Eng.* 2021;14:4–15. DOI: 10.1109/RBME.2020.2987975.
39. Kulberg N.S., Reshetnikov R.V., Novik V.P., Elizarov A.B., Gusev M.A., Gomboleviskiy V.A. et al. Inter-observer variability between readers of CT images: all for one and one for all. *Digital Diagnostics.* 2021;2(2):105–118. (In Russ.). DOI: 10.17816/DD60622.
40. Boufarasse Y.B., Ettahir A., Bekkali D., Bennani J. Teleradiology and AI as solution to overcome the COVID-19 pandemic impact during the lockdowns in Africa. *Health Sci. J.* 2020;14(6):771. DOI: 10.36648/1791-809X.14.6.771.
41. Tan B.S., Dunnick N.R., Gangi A., Goergen S., Jin Z.Y., Neri E. et al. RSNA International Trends: A global perspective on the COVID-19 pandemic and radiology in late 2020. *Radiol.* 2021;299(1):E193–E203. DOI: 10.1148/radiol.2020204267.
42. Martín-Noguerol T., Lopez-Ortega R., Ros P.R., Luna A. Teleworking beyond teleradiology: Managing radiology departments during the COVID-19 outbreak. *Eur. Radiol.* 2021;31(2):601–604. DOI: 10.1007/s00330-020-07205-w.

Информация о вкладе авторов

Блохин И.А. – разработка концепции, сбор материала, анализ полученных данных, подготовка текста, редактирование.

Соловьев А.С. – разработка концепции, сбор материала, редактирование.

Владимирский А.В. – разработка концепции, редактирование.

Коденко М.Р. – анализ полученных данных, подготовка текста, редактирование.

Шумская Ю.Ф. – анализ полученных данных, подготовка текста, редактирование.

Гончар А.П. – подготовка текста, анализ полученных данных, редактирование.

Гомболеviskiy В.А. – разработка концепции, редактирование, 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

Шумская Юлия Федоровна, младший научный сотрудник, отдел научных медицинских исследований, Научно-практический клинический центр диагностики и телемедицинских технологий Департамента здравоохранения города Москвы Министерства здравоохранения Российской Федерации

Information on author contributions

Blokhin I.A. – concept development, material collection, data analysis, text preparation, and editing the manuscript.

Solovev A.S. – concept development, material collection, and editing the manuscript.

Vladimirskyy A.V. – concept development and editing the manuscript.

Kodenko M.R. – data analysis, text preparation, and editing the manuscript.

Shumskaya Y.F. – data analysis, text preparation, and editing the manuscript.

Gonchar A.P. – text preparation, data analysis, and editing the manuscript.

Gomboleviskiy V.A. – concept development, editing, and 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 impeccability.

Information about the authors

Yuliya F. Shumskaya, Junior Research Scientist, Medical Research Department, Clinical Research and Practical Center for Diagnostics and Telemedicine Technologies of the Moscow Health Department; Laboratory Technician, Department of Hospital Therapy No. 1, I.M. Sechenov First

Федерации; лаборант, кафедра госпитальной терапии № 1; Институт клинической медицины имени Н.В. Склифосовского, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет). ORCID 0000-0002-8521-4045.

E-mail: ShumskayaYF@zdrav.mos.ru.

Блохин Иван Андреевич, младший научный сотрудник, сектор исследований в лучевой диагностике, Научно-практический клинический центр диагностики и телемедицинских технологий Департамента здравоохранения города Москвы Министерства здравоохранения Российской Федерации. ORCID 0000-0002-2681-9378.

E-mail: i.blokhin@npcmr.ru.

Соловьёв Александр Владимирович, младший научный сотрудник, отдел научных медицинских исследований, Научно-практический клинический центр диагностики и телемедицинских технологий Департамента здравоохранения города Москвы Министерства здравоохранения Российской Федерации. ORCID 0000-0003-4485-2638.

E-mail: a.solovev@npcmr.ru.

Владимирский Антон Вячеславович, д-р мед. наук, заместитель директора по научной работе, Научно-практический клинический центр диагностики и телемедицинских технологий Департамента здравоохранения города Москвы Министерства здравоохранения Российской Федерации. ORCID 0000-0002-2990-7736.

E-mail: a.vladimirsky@npcmr.ru.

Коденко Мария Романовна, младший научный сотрудник, отдел научных медицинских исследований, Научно-практический клинический центр диагностики и телемедицинских технологий Департамента здравоохранения города Москвы Министерства здравоохранения Российской Федерации. ORCID 0000-0002-0166-3768.

E-mail: m.kodenko@npcmr.ru.

Гончар Анна Павловна, младший научный сотрудник, сектор исследований в лучевой диагностике, Научно-практический клинический центр диагностики и телемедицинских технологий Департамента здравоохранения города Москвы Министерства здравоохранения Российской Федерации. ORCID 0000-0001-5161-6540.

E-mail: a.gonchar@npcmr.ru.

Гомболевский Виктор Александрович, канд. мед. наук, директор ключевых исследовательских программ, Институт искусственного интеллекта (AIRI). ORCID 0000-0003-1816-1315.

E-mail: g_victor@mail.ru.

 **Шумская Юлия Федоровна**, e-mail: ShumskayaYF@zdrav.mos.ru.

Moscow State Medical University, Ministry of Health of Russia (Sechenov University). ORCID 0000-0002-8521-4045.

E-mail: ShumskayaYF@zdrav.mos.ru.

Ivan A. Blokhin, Junior Research Scientist, Diagnostic Radiology Research Sector, Clinical Research and Practical Center for Diagnostics and Telemedicine Technologies of the Moscow Health Department. ORCID 0000-0002-2681-9378.

E-mail: i.blokhin@npcmr.ru.

Alexander V. Solovev, Junior Research Scientist, Medical Research Department, Clinical Research and Practical Center for Diagnostics and Telemedicine Technologies of the Moscow Health Department. ORCID 0000-0003-4485-2638.

E-mail: a.solovev@npcmr.ru.

Anton V. Vladzimirskyy, Dr. Sci. (Med.), Deputy Director for Research, Clinical Research and Practical Center for Diagnostics and Telemedicine Technologies of the Moscow Health Department. ORCID 0000-0002-2990-7736.

E-mail: a.vladimirsky@npcmr.ru.

Maria R. Kodenko, Junior Research Scientist, Medical Research Department, Clinical Research and Practical Center for Diagnostics and Telemedicine Technologies of the Moscow Health Department; Bauman Moscow State Technical University. ORCID 0000-0002-0166-3768.

E-mail: m.kodenko@npcmr.ru.

Anna P. Gonchar, Junior Research Scientist, Medical Research Department, Clinical Research and Practical Center for Diagnostics and Telemedicine Technologies of the Moscow Health Department. ORCID 0000-0001-5161-6540.

E-mail: a.gonchar@npcmr.ru.

Victor A. Gombolevskiy, M.D., Ph.D., MPH, Head of Key Research Programs, Artificial Intelligence Research Institute (AIRI). ORCID 0000-0003-1816-1315.

E-mail: g_victor@mail.ru.

 **Yuliya F. Shumskaya**, e-mail: ShumskayaYF@zdrav.mos.ru.

Received October 14, 2022

Поступила 14.10.2022.

<https://doi.org/10.29001/2073-8552-2022-37-4-124-128>
УДК: 616.12-008.318:615.222

Traditional Criteria of Mechanical and Electrical Dyssynchrony as a Predictor of Super-Response in Patients with Cardiac Resynchronization Therapy

Nikita E. Shirokov, Anna M. Soldatova, Dmitry V. Krinochkin, **Vadim A. Kuznetsov**

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

Abstract

Aim: To evaluate clinical and morpho-functional predictors of super-response to cardiac resynchronization therapy (CRT) in patients with heart failure and reduced ejection fraction (HFrEF) in the short-term period after implantation.

Material and Methods. The study enrolled 86 patients (88.4% men, 54.0 ± 8.9 years mean age, New York Heart Association (NYHA) class II–IV). Patients were examined at baseline and in dynamics (mean follow-up was 10.6 ± 3.6 months). According to the change in left ventricular (LV) end-systolic volume (ESV) patients were divided into two groups: Group I ($n = 19$) with a decrease in LV ESV $\geq 30\%$ (super-responders (SR)) and Group II ($n = 67$) – decrease in LV ESV $< 30\%$ (non-super-responders (non-SR)). Parameters of mechanical dyssynchrony (MD) were assessed in the two groups including LV pre-ejection period, interventricular mechanical delay (IVMD), intraventricular delay (IVD).

Results. At baseline, traditional parameters of MD were higher in SR: LV pre-ejection period (156.8 ± 35.4 ms vs 135.0 ± 35.6 ms; $p = 0.021$) and IVMD ($73.0 [43.0; 108.0]$ ms vs $47.0 [19.5; 70.0]$ ms; $p = 0.017$). Logistic regression results showed that female gender (HR 7.048; 95% CI 1.496–33.206; $p = 0.014$) and QRS width (HR 1.017; 95% CI 1.000–1.034; $p = 0.048$) had an independent association with super-response.

Conclusion. In patients with HFrEF, more severe mechanical and electrical dyssynchrony is associated with super-response to CRT in a short-term follow-up period.

Keywords:	mechanical dyssynchrony, super-response, cardiac resynchronization therapy.
Conflict of interest:	the authors do not declare a conflict of interest.
Financial disclosure:	no author has a financial or property interest in any material or method mentioned.
Adherence to ethical standards:	the study was conducted in accordance with the ethical standards of the Local Institutional Review Board and with the 1964 Helsinki declaration and its later amendments. The study protocol was approved by the institutional review board. All patients gave their written informed consent before the study.
For citation:	Shirokov N.E., Soldatova A.M., Krinochkin D.V., Kuznetsov V.A. Traditional Criteria of Mechanical and Electrical Dyssynchrony as a Predictor of Super-Response in Patients with Cardiac Resynchronization Therapy. <i>The Siberian Journal of Clinical and Experimental Medicine</i> . 2022;37(4):124–128. https://doi.org/10.29001/2073-8552-2022-37-4-124-128 .

Традиционные признаки механической и электрической диссинхронии как предикторы суперответа на сердечную ресинхронизирующую терапию

Н.Е. Широков, А.М. Солдатова, Д.В. Криночкин, **В.А. Кузнецов**

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

Аннотация

Цель: выявить морфофункциональные особенности сердца у больных с хронической сердечной недостаточностью (ХСН) и развитием суперответа на сердечную ресинхронизирующую терапию (СРТ) при коротком периоде наблюдения.

Широков Никита Евгеньевич, e-mail: shirokovne@infarkta.net.

Материал и методы. В исследование были включены 86 пациентов (88,4% мужчин, средний возраст – $54,0 \pm 8,9$ года) с II–IV функциональным классом ХСН по NYHA. Обследование пациентов проводилось исходно перед постановкой кардиостимулятора и в динамике (срок наблюдения составил $10,6 \pm 3,6$ мес.). В соответствии с ответом на СРТ пациенты были разделены на две группы: I гр. ($n = 19$) с уменьшением конечно-систолического объема (КСО) левого желудочка (ЛЖ) $\geq 30\%$ от исходного (суперреспондеры) и II гр. ($n = 67$) – уменьшение КСО ЛЖ $< 30\%$ (несуперреспондеры).

Результаты. Исходно параметры механической диссинхронии были выше у суперреспондеров (период аортального предызгнания (период аортального предызгнания ($156,8 \pm 35,4$ мс и $135,0 \pm 35,6$ мс; $p = 0,020$); механическая межжелудочковая задержка ($73,0 [43,0; 108,0]$ мс vs $47,0 [19,5; 70,0]$ мс; $p = 0,017$). Сочетание женского пола (ОШ 7,048; 95% ДИ 1,496–33,206; $p = 0,014$) и ширины QRS (ОШ 1,017; 95% ДИ 1,000–1,034; $p = 0,048$) имело независимую связь с развитием суперответа на СРТ.

Заключение. У пациентов с ХСН более выраженная механическая и электрическая диссинхрония ЛЖ ассоциируются с суперответом на СРТ при коротком периоде наблюдения.

Ключевые слова:	механическая диссинхрония, суперответ, сердечная ресинхронизирующая терапия.
Конфликт интересов:	авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
Прозрачность финансовой деятельности:	никто из авторов не имеет финансовой заинтересованности в представленных материалах или методах.
Соответствие принципам этики:	исследование было выполнено в соответствии со стандартами надлежащей клинической практики Локального этического комитета и принципами Хельсинкской декларации (1964 г.). До включения в исследование у всех участников было получено письменное информированное согласие.
Для цитирования:	Широков Н.Е., Солдатова А.М., Криночкин Д.В., Кузнецов В.А. Традиционные признаки механической и электрической диссинхронии как предикторы суперответа на сердечную ресинхронизирующую терапию. <i>Сибирский журнал клинической и экспериментальной медицины</i> . 2022;37(4):124–128. https://doi.org/10.29001/2073-8552-2022-37-4-124-128 .

Introduction

Asynchronous left ventricular (LV) function in patients with heart failure and reduced ejection fraction (HFrEF) with the presence of left bundle branch block (LBBB) and wide QRS complex are recognized as the main criteria for the selection to cardiac resynchronization therapy (CRT) by the current guidelines [1]. CRT is associated with the potential reversibility of cardiac remodeling [2]. Improvement of long-term survival in patients with HFrEF following CRT implantation are proportional to the degree of improvement of LV systolic function. Patients with pronounced reverse remodeling after CRT are identified as super-responders (SR) [3].

Non-ischemic etiology of cardiomyopathy, female sex, LBBB and QRS width among various factors are described to be associated with super-response to CRT [4, 5]. However, several studies have shown that the criteria of intraventricular and interventricular mechanical dyssynchrony (MD) are more accurate predictors of super-response to CRT [6, 7].

The purpose of this study is to evaluate clinical and morpho-functional features in patients with HFrEF and super-response to CRT and to determine predictors of super-response in a short-term follow-up period.

Material and Methods

The study enrolled 86 patients included in “The register of performed operations of cardiac resynchronization therapy”© (88.4% men, mean age 54.0 ± 8.9 years, 58.2% with LBBB, 54.7% with ischemic cardiomyopathy) [8]. The main criteria for the selection of patients were: NYHA functional class II–IV, LV EF $\leq 35\%$; markers of intraventricular and/or interventricular MD recorded with two-dimensional echocardiography (2D Echo). Standard echocardiography was performed using

a commercially available system Philips IE 33. The examination included 2D Echo grayscale, color and tissue Doppler imaging (TDI). Using 2D echocardiography, we evaluated LV end-diastolic volume (EDV), LV end-systolic volume (ESV) and LV ejection fraction (LVEF).

Super-response was defined as a decrease of LV ESV $\geq 30\%$ at the follow-up visit. According to the change in LV ESV, patients were divided into two groups: group I ($n = 19$) with a decrease in LV ESV $\geq 30\%$ (SR); and group II ($n = 67$) with a decrease in LV ESV $< 30\%$ (non-super-responders, non-SR).

As for dyssynchrony parameters, two MD indexes were quantified by 2D echocardiography: interventricular mechanical delay (IVMD), defined as the delay in onset of outflow between the left and right ventricle (abnormality cut-off > 40 ms); and LV pre-ejection period (PEP) (abnormality cut-off > 140 ms) (Figure 1). IVD was assessed by TDI, based on the difference between time to onset of systolic velocity spectrum recorded from lateral and septal mitral annulus from 4-chamber apical view asynchrony (abnormality cut-off > 60 ms) [9].

The patient examination was performed at baseline and during the follow-up (10.6 ± 3.6 months). All patients were on optimal drug therapy according to current guidelines [1].

Statistical analyses were performed using SPSS for Windows version 23.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA). Categorical variables were reported as count and percent and compared by χ^2 exact test. Continuous variables were tested for normality by the Kolmogorov-Smirnov test and reported as mean and SD or median and quartiles as appropriate. Student's t-test and Mann – Whitney Wilcoxon test were used for comparing continuous variables expressed as means and medians, respectively. P value < 0.05 was considered statistically significant.

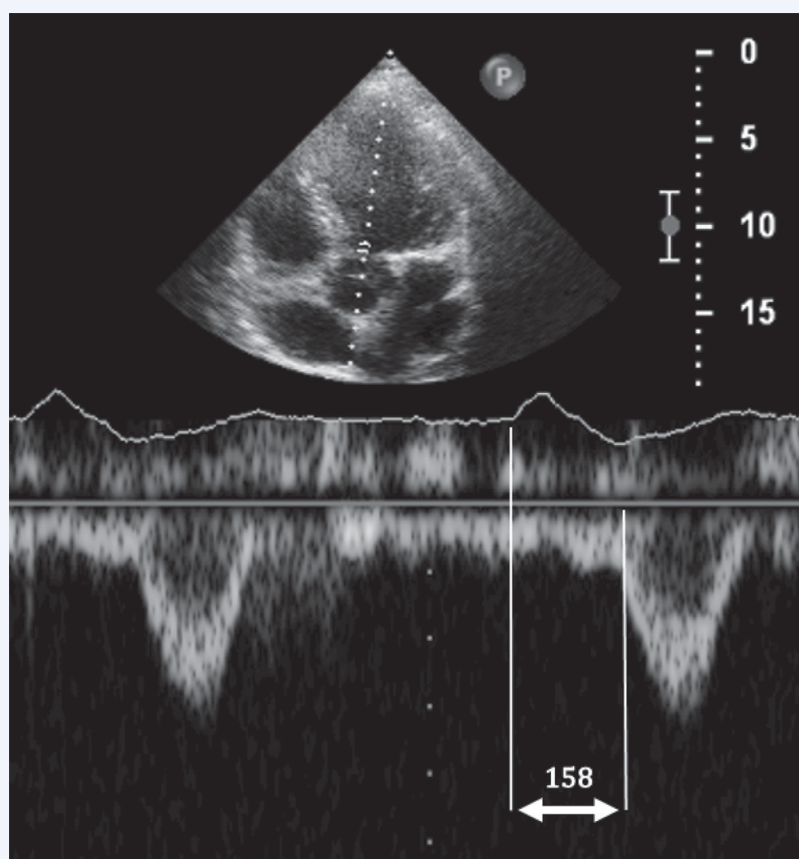


Fig. 1. Increase of left ventricular pre-ejection period in patient with super-response to cardiac resynchronization therapy.
Рис. 1. Увеличение периода аортального предызгнания у пациента с суперответом на сердечную ресинхронизирующую терапию.

Results

Compared to Group II (non-SR), Group I (SR) were less likely to be males (63.2% vs 95.5%; $p < 0.001$). There were no significant differences between the groups with respect to the 6 minute walk test (6MWT) (SR 315.6 vs non SR 295.1; $p = 0.461$), NYHA functional class (SR 1.8 vs non SR 2.0; $p = 0.178$) and all other characteristics (Table 1).

At the follow up visit, there was still no statistically significant difference with respect to the 6MWT (SR 414.9 vs non SR 379.9; $p = 0.183$) and NYHA functional class (SR 1.8 vs non SR 2.0; $p = 0.178$).

The SR group exhibited more pronounced manifestations of MD and QRS duration. The LV PEP and IVMD were significantly higher (Table 2).

During the follow-up, a statistically significant improvement in echocardiographic parameters was noticed in both groups, with comparing initial data, along with LV ESV, which was used as the separation criterion. Significantly lower values of LV EDV and greater LV EF were found in Group I on the follow-up visit (Table 2).

Table 1. Baseline characteristics of study participants ($n = 86$)

Таблица 1. Клинико-функциональная характеристика пациентов

Feature Показатель	Group I ($n = 19$) Группа I	Group II ($n = 67$) Группа II	p
Age, years Возраст, годы	54.7 ± 8.5	53.9 ± 9.1	NS нд
Gender, % male Пол, % мужчины	63.2	95.5	< 0.001
Ischemic CMP, % ИБС, %	52.6	55.2	NS нд
Atrial fibrillation, % ФП, %	15.8	40.3	NS нд
Diabetes, % СД, %	21.1	11.9	NS нд
Arterial hypertension, % АГ, %	84.2	68.7	NS нд
History of MI, % ИМ в анамнезе, %	26.3	44.8	NS нд
LBBB, % БЛНПГ, %	73.7	52.2	NS нд
QRS, ms	165.7 ± 42.7	136.3 ± 33.7	0.006
CRT-D, % СРТД, %	52.6	71.6	NS нд

Note: CMP – cardiomyopathy; MI – myocardial infarction; LBBB – left bundle branch block; CRT-D – combined system for cardiac resynchronization therapy with cardioverter-defibrillator function; NS – non significant ($p > 0.05$).

Примечание. ИБС – ишемическая болезнь сердца, ФП – фибрилляция предсердий, СД – сахарный диабет, АГ – артериальная гипертензия, ИМ – инфаркт миокарда, БЛНПГ – блокада левой ножки пучка, СРТ-Д – комбинированная система для сердечной ресинхронизирующей терапии с функцией кардиовертера-дефибриллятора, нд – нет достоверных различий, ($p > 0,05$).

Table 2. Echocardiographic parameters of study participants ($n = 86$)

Таблица 2. Динамика эхокардиографических параметров ($n = 86$)

Feature Показатель		Group I ($n = 19$) I группа ($n = 19$)	Group II ($n = 67$) II группа ($n = 60$)	p
LV EF, % ФВ ЛЖ, (%)	at baseline исходно	30.6 ± 6.2	30.6 ± 5.2	NS нд
	control контрольно	45.3 ± 7.2*	34.9 ± 6.2*	< 0.001
LV EDV, ml КДО ЛЖ, (мл)	at baseline исходно	240.7 ± 59.4	239.9 ± 58.2	NS нд
	контрольно	190.9 ± 48.6*	230.4 ± 59.1*	0.002
LV ESV, ml КСО ЛЖ, (мл)	at baseline исходно	172.4 ± 52.2	168.1 ± 48.8	NS нд
	контрольно	104.6 ± 31.9*	152.9 ± 50.3*	< 0.001
LV pre-ejection period, ms Период аортального предызгнания, (мсек)	at baseline исходно	156.8 ± 35.4	135.0 ± 35.6	0.021
Mechanical interventricular delay, ms Механическая межжелудочковая задержка, (мсек)	at baseline исходно	73.0 [43.0; 108.0]	47.0 [19.5; 70.0]	0.017
Intraventricular delay by TDI, ms Максимальная межсегментарная задержка, TDI, (мсек)	at baseline исходно	78.0 [40.0; 110.0]	55.5 [28.8; 100.0]	0.149

Note: LV – left ventricular; EF – ejection fraction; EDV – end-diastolic volume; ESV – end-systolic volume; TDI – tissue Doppler; * – significant relationship of control from initial ($p < 0,05$); NS – non significant, ($p > 0.05$).

Примечание: ФВ ЛЖ – фракция выброса левого желудочка; КДО ЛЖ – конечно-диастолический объем левого желудочка; КСО – конечно-систолический объем; КДД – конечно-диастолический диаметр; КСД – конечно-систолический диаметр; тканевая доплерография – TDI; * – значимая достоверность контроля от исходных данных ($p < 0,05$); нд – нет достоверных различий, ($p > 0,05$).

Logistic regression results showed that female gender (HR 7.048; 95% CI 1.496-33.206; $p = 0.014$) and QRS width (HR 1.017; 95% CI 1.000-1.034; $p = 0.048$) had an independent association with super-response. According to the ROC analysis, sensitivity and specificity of this model in the prediction of super-response to CRT were 73.7% and 81.7%, respectively. The area under the curve (AUC) was 0.746; $p = 0.002$, which indicates that the predictive model is of good quality (Fig. 2).

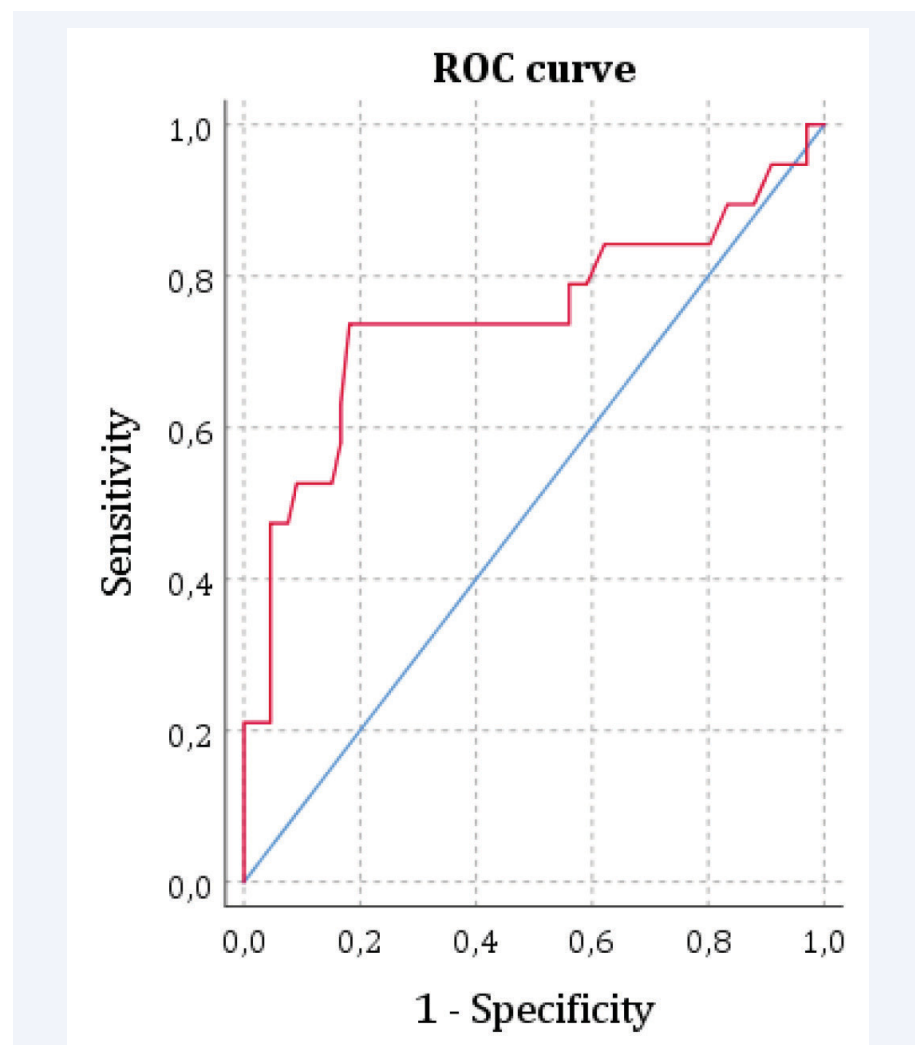


Fig. 2. Sensitivity and specificity of model in the prediction of super-response to CRT were 73.7% and 81.7%, respectively

Рис. 2. Чувствительность и специфичность модели прогнозирования суперответа на CRT: 73.7% и 81.7% соответственно

Discussion

Currently, there is no consensus on the follow-up period when the response to CRT should be assessed [10, 11]. In our study, changes in echocardiographic parameters were evaluated during the first year after implantation [11]. Besides

that, the reverse LV remodeling in SR after CRT remains stable with long-term follow-up [3]. Despite the different definitions for super-response time, patients with super-response demonstrated better survival, better dynamics of clinical and functional features, and more significant increase in LVEF [12].

A subanalysis of the PROSPECT study showed that SR before the pacemaker implantation had more pronounced traditional criteria of electrical dyssynchrony and MD than responders, non-responders and patients with negative dynamics [6]. Compared with males, female patients were found to have more frequent electromechanical abnormalities at shorter QRS width [13]. In recent years, new methods of visualizing the myocardium (speckle tracking echocardiography) facilitate our understanding of the electromechanical background of LBBB [14]. It should be noted that baseline MD was shown to be a significant predictor of CRT efficiency [15-17]. While previous studies demonstrated that greater response was associated with LBBB and QRS width [18].

Of note in our study, at baseline, both groups were comparable in QRS morphology. Groups differed in the duration of QRS width, LV PEP and IVMD, which were significantly higher in the SR group.

Conclusion:

In patients with HFrEF, more severe mechanical and electrical dyssynchrony is associated with super-response to CRT.

Limitations

Enrollment began in January 2005 until July 2017. During this period, the selection criteria for CRT in current guidelines changed.

At baseline for implantation of biventricular pacemaker two main criteria were identified: decreased LVEF and the presence of MD. One of the first examples of use such an approach was the Protocol of St. Mary's Hospital in London. The results of the MADIT-CRT study are reflected in the clinical guidelines of ESC in 2013. There was a requirement for a presence of QRS morphology by LBBB; which was not a criterion before. Clinical guidelines of ESC in 2016 confirm QRS width more than 150 ms; increasing from a previous cut-off of 120 ms.

In general, we used our experience of patient selection for CRT, from 2005 until the update to the guidelines for CRT in 2013, in our practice the protocol of St. Mary's Hospital (London) for recommendation for CRT [9].

References

- Mareev V.Yu., Fomin I.V., Ageev F.T., Begrambekova Yu.L., Vasyuk Yu.A., Garganeeva A.A. et al. Clinical recommendations SSHF-RSC-RSMST. Heart failure: congestive (CHF) and acute decompensated (ADHF). Diagnosis, prevention and treatment. *Kardiologiya*. 2018;58(6S):8-158. (In Russ.). DOI: 10.18087/cardio.2475.
- Brignole M., Auricchio A., Baron-Esquivias G., Boriani G., Breithardt O.A., Cleland J. et al. ESC Guidelines on cardiac pacing and cardiac resynchronization therapy 2013: The Task Force on cardiac pacing and resynchronization therapy of the European Society of Cardiology (ESC). Developed in collaboration with the European Heart Rhythm Association (EHRA). *Eur. Heart J.* 2013;34(29):2281-2329. DOI: 10.1093/eurheartj/eh150.
- Rickard J., Cheng A., Spragg D., Bansal S., Niebauer M., Baranowski B. et al. Durability of the survival effect of cardiac resynchronization therapy by level of left ventricular functional improvement: Fate of "nonresponders". *Heart Rhythm*. 2014;11(3):412-416. DOI: 10.1016/j.hrthm.2013.11.025.
- Ghani A., Delnoy P.P.H., Adiyaman A., Ottervanger J.P., Ramdat Misier A.R., Smit J.J.J. et al. Predictors and long-term outcome of super-responders to cardiac resynchronization therapy. *Clin. Cardiol.* 2017;40(5):292-299. DOI: 10.1002/clc.22658.
- Jackson T., Sohal M., Chen Z., Child N., Sammut E., Behar J. et al. A U-shaped type II contraction pattern in patients with strict left bundle branch block predicts super-response to cardiac resynchronization therapy. *Heart Rhythm*. 2014;11(10):1790. DOI: 10.1016/j.hrthm.2014.06.005.
- Van Bommel R.J., Bax J.J., Abraham W.T., Chung E.S., Pires L.A., Tavazzi L. et al. Characteristics of heart failure patients associated with good and poor response to cardiac resynchronization therapy: A PROSPECT (Predictors of Response to CRT) sub-analysis. *Eur. Heart J.* 2009;30(20):2470-2477. DOI: 10.1093/eurheartj/ehp368.
- Cazeau S.J., Dauber J., Tavazzi L., Frohlig G., Paul V. Responders to cardiac resynchronization therapy with narrow or intermediate QRS complexes identified by simple echocardiographic indices of dyssynchrony: the DESIRE study. *Eur. Heart J.* 2008;10(3):273-280. DOI: 10.1016/j.ejheart.2008.02.007.

8. Kuznetsov V.A., Kolunin G.V., Kharats V.E. et al. Register of performed operations of cardiac resynchronization therapy. Electronic database, state registration №2010620077 from 01.02.2010. (In Russ.).
9. Kuznetsov V.A. Cardiac resynchronization therapy: selected questions. Moscow: Abys; 2007:128. (In Russ.).
10. Yanagisawa S., Inden Y., Shimano M., Yoshida N., Fujita M., Ohguchi S. et al. Clinical characteristics and predictors of super-response to cardiac resynchronization therapy: a combination of predictive factors. *Pacing Clin. Electrophysiol. PACE*. 2014;37(11):1553. DOI: 10.1111/pace.12506.
11. Vukajlovic D., Milasinovic G., Angelkov L., Ristic V., Tomovic M., Jurcevic R. et al. Contractile reserve assessed by dobutamine test identifies super-responders to cardiac resynchronization therapy. *Arch. Med. Sci.* 2014;10(4):684. DOI: 10.5114/aoms.2014.40790.
12. Cay S., Ozeke O., Ozcan F., Aras D., Topaloglu S. Mid-term clinical and echocardiographic evaluation of super responders with and without pacing: the preliminary results of a prospective, randomized, single-centre study. *Europace*. 2016;18(6):842. DOI: 10.1093/europace/euv129.
13. De Pooter J., Kamoen V., El Haddad M., Stroobandt R., De Buyzere M., Jordaens L. Gender differences in electro-mechanical characteristics of left bundle branch block: Potential implications for selection and response of cardiac resynchronization therapy. *Int. J. Cardiol.* 2018;257:84–91. DOI: 10.1016/j.ijcard.2017.10.055.
14. Shirokov N.E., Kuznetsov V.A., Todosiychuk V.V., Soldatova A.M., Krinochkin D.V. Relationship between left bundle branch block patterns and super-response to cardiac resynchronization therapy in patients with heart failure. *Russian Journal of Cardiology*. 2021;26(7):4227. (In Russ.). DOI: 10.15829/1560-4071-2021-4227.
15. Cleland J.G., Daubert J.C., Erdmann E., Freemantle N., Gras D., Kappenberger L. et al. The effect of cardiac resynchronization on morbidity and mortality in heart failure. *N. Engl. J. Med.* 2005;352(15):1539–1549. DOI: 10.1056/NEJMoa050496.
16. Kuznetsov V.A., Soldatova A.M., Krinochkin D.V., Enina T.E. Cardiac resynchronization therapy for congestive heart failure: whether we should expect for an “early” response? *Russian Heart Failure Journal*. 2017;18(3):172–177. (In Russ.). DOI: 10.18087/rhfj.2017.3.2341.
17. Gold M.R., Yu Y., Wold N., Day J.D. The role of interventricular conduction delay to predict clinical response with cardiac resynchronization therapy. *Heart Rhythm*. 2017;14(12):1748–1755. DOI: 10.1016/j.hrthm.2017.10.016.
18. Van der Bijl P., Khidir M., Leung M., Mertens B., Ajmone Marsan N., Delgado V. et al. Impact of QRS complex duration and morphology on left ventricular reverse remodeling and left ventricular function improvement after cardiac resynchronization therapy. *Eur. J. Heart Fail.* 2017;19(9):1145–1151. DOI: 10.1002/ejhf.769.

Information on author contributions

Kuznetsov V.A. – contributed to the concept and research design.
Shirokov N.E. and Krinochkin D.V. – acquisition and analysis of data.
Kuznetsov V.A. and Shirokov N.E. – statistics.
Shirokov N.E. and Soldatova A.M. – interpretation of data.
All the authors contributed to drafting and critically revising the manuscript and approving the submitted version of the manuscript.

Information about the authors

Nikita E. Shirokov, Cand. Sci. (Med.), Research Scientist of the Laboratory of Instrumental Diagnostics of the Scientific Department of Instrumental Research Methods, Tyumen Cardiology Research Center, Branch of Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences. ORCID 0000-0002-4325-2633.
E-mail: shirokovne@infarkta.net.

Anna M. Soldatova, Dr. Sci. (Med.), Research Scientist of the Laboratory of Instrumental Diagnostics of the Scientific Department of Instrumental Research Methods, sonographer, Tyumen Cardiology Research Center, Branch of Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences. ORCID 0000-0001-5389-0973.
E-mail: amsoldatova@mail.ru.

Dmitry V. Krinochkin, Cand. Sci. (Med.), Head of the department of ultrasound diagnostics, Senior Research Scientist of the Laboratory of Instrumental Diagnostics of the Scientific Department of Instrumental Research Methods, Tyumen Cardiology Research Center, Branch of Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences. ORCID 0000-0003-4993-056X.
E-mail: krin@infarkta.net.

Vadim A. Kuznetsov, Dr. Sci (Med.), Professor, Honored Worker of Science of the Russian Federation, Scientific consultant of Tyumen Cardiology Research Center, Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences. ORCID: 0000-0002-1970-2606.

Nikita E. Shirokov, e-mail: shirokovne@infarkta.net.

Информация о вкладе авторов

Кузнецов В.А. внес вклад в концепцию и утверждение дизайна исследования.
Широков Н.Е. и Крinoчкин Д.В. – получение и анализ данных.
Кузнецов В.А. и Широков Н.Е. – статистическая обработка.
Широков Н.Е. и Солдатова А.М. – интерпретация результатов.
Все авторы внесли свой вклад в составление, проверку и утверждение представленной версии рукописи.

Сведения об авторах

Широков Никита Евгеньевич, канд. мед. наук, научный сотрудник, лаборатория инструментальной диагностики научного отдела инструментальных методов исследования, Тюменский кардиологический научный центр, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук. ORCID 0000-0002-4325-2633.
E-mail: shirokovne@infarkta.net.

Солдатова Анна Михайловна, д-р мед. наук, научный сотрудник, лаборатория инструментальной диагностики научного отдела инструментальных методов исследования, врач ультразвуковой диагностики. ORCID 0000-0001-5389-0973.
E-mail: amsoldatova@mail.ru.

Крinoчкин Дмитрий Владиславович, канд. мед. наук, заведующий отделением УЗИ, старший научный сотрудник, лаборатория инструментальной диагностики научного отдела инструментальных методов исследования, Тюменский кардиологический научный центр, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук. ORCID 0000-0003-4993-056X.
E-mail: krin@infarkta.net.

Кузнецов Вадим Анатольевич, д-р мед. наук, профессор, заслуженный деятель науки РФ, научный консультант Тюменского кардиологического научного центра, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук. ORCID 0000-0002-1970-2606.

Широков Никита Евгеньевич, e-mail: shirokovne@infarkta.net.

Received March 31, 2022

Поступила 31.03.2022

<https://doi.org/10.29001/2073-8552-2022-37-4-129-138>
УДК 616.12-008.46-036.11-085.22

Оценка эффективности серелаксина в лечении пациентов с острой декомпенсацией сердечной недостаточности: пятилетний опыт наблюдения

А.В. Кольцов

Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова,
194044, Российская Федерация, Санкт-Петербург, ул. акад. Лебедева, 6

Аннотация

Цель исследования: оценить эффективность серелаксина с последующим переходом на квадритерапию в лечении пациентов с острой декомпенсацией сердечной недостаточности (ОДСН) в долгосрочной перспективе.

Материал и методы. Проведено пятилетнее наблюдательное, сравнительное, продольное исследование с участием 34 пациентов с сердечной недостаточностью (СН). Выполнялись стандартные лабораторные и инструментальные методы обследования, в том числе с определением уровня Nt-proBNP, выполнением электрокардиографии (ЭКГ), эхокардиографии (ЭхоКГ). Оценивалось качество жизни на основе опросника SF-36, состояние здоровья определялось с помощью визуально-аналоговой шкалы (ВАШ), составлялся прогноз выживаемости с помощью шкалы MAGGIC и калькулятора Seattle Heart Failure Model. Проводилась оценка приверженности к лечению с помощью опросника КОП-25.

Результаты. На фоне терапии серелаксином на 14-е сут отмечалось достоверно значимое снижение ($p < 0,05$) уровня Nt-proBNP, давления в легочной артерии, а также повышение фракции выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ) в среднем на 5%, что совпадало с нивелированием проявлений декомпенсации СН и улучшением клинико-инструментальных показателей. Отмечалось статистически достоверное ($p < 0,05$) улучшение качества жизни на основе субъективной оценки пациентом. Фиксировалась стойкая положительная динамика на основании опросника SF-36 по всем показателям состояния здоровья, не только физического, но и социального и психического. Последующее назначение квадритерапии снижало уровень смертности в исследуемой когорте пациентов, а также повышало приверженность к лечению.

Заключение. Использование серелаксина не приводит к снижению сердечно-сосудистой смертности, однако уменьшает количество госпитализаций по причине ОДСН. Последующее назначение квадритерапии повышает качество жизни, физическую и социальную активность, приверженность к проводимому лечению. Обратное ремоделирование левых камер сердца и повышение ФВ ЛЖ характеризуется снижением функционального класса хронической сердечной недостаточности (ХСН), что свидетельствует о влиянии данной терапии на ключевые патогенетические механизмы заболевания.

Ключевые слова:	сердечная недостаточность, декомпенсация, серелаксин, квадритерапия, валсартан/сакубитрил, АРНИ, дапаглифлозин.
Конфликт интересов:	автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.
Прозрачность финансовой деятельности:	автор не имеет финансовой заинтересованности в представленных материалах.
Соответствие принципам этики:	информированное согласие получено от каждого пациента. Исследование одобрено этическим комитетом Военно-медицинской академии имени С.М. Кирова (протокол № 151 от 24.06.2014 г.).
Для цитирования:	Кольцов А.В. Оценка эффективности серелаксина в лечении пациентов с острой декомпенсацией сердечной недостаточности: пятилетний опыт наблюдения. <i>Сибирский журнал клинической и экспериментальной медицины</i> . 2022;37(4):129–138. https://doi.org/10.29001/2073-8552-2022-37-4-129-138 .

Evaluation of the effectiveness of serelaxin in the treatment of patients with acute decompensation of heart failure: Five-year follow-up

Andrei V. Koltsov

Military Medical Academy named for S.M. Kirov MO RF,
6, Academician Lebedev str., Saint Petersburg, 194044, Russian Federation

Abstract

Aim. To evaluate the effectiveness of serelaxin with subsequent quadritherapy in the treatment of patients with acute decompensation of heart failure in the long term outcomes.

Material and Methods. A five-year observational, comparative, longitudinal study was conducted with the participation of 34 patients with heart failure. Standard laboratory and instrumental methods of examination were performed, including the determination of the level of Nt-proBNP, electrocardiography, echocardiography. The quality of life was assessed on the basis of the SF-36 questionnaire, the state of health using a visual analog scale (VAS), a survival forecast was made using the MAGGIC scale and the Seattle Heart Failure Model calculator. The assessment of adherence to treatment was carried out using the questionnaire "COP-25".

Results and Discussion. With serelaxin therapy at the 14th day, there was a significant decrease ($p < 0,05$) of Nt-proBNP level, pulmonary artery pressure, as well as an increase of left ventricular (LV) ejection fraction (EF) by an average of 5%, which coincided with the leveling of manifestations of heart failure (HF) decompensation and improvement of clinical and instrumental parameters. There was a statistically significant ($p < 0,05$) improvement in the quality of life based on the patient's subjective assessment. Stable positive dynamics was recorded on the basis of the SF-36 questionnaire for all health indicators, not only physical, but also social and mental. Subsequent quadrotherapy reduced the mortality rate of patients in the study cohort of patients, as well as increased adherence to treatment.

Conclusion. The use of serelaxin does not lead to a decrease in cardiovascular mortality, however, it reduces the number of hospitalizations due to acute decompensation of heart failure. The subsequent quadrotherapy leads to an increase in the quality of life, physical, social activity and adherence to the treatment. Reverse remodeling of the left heart chambers and an increase in EF LV is characterized by a decrease of the functional class of CHF, which indicates the influence of this therapy on the key pathogenetic mechanisms of the disease.

Keywords:	heart failure, decompensation, serelaxin, quadritherapy, valsartan/sacubitril, ARNI, dapagliflosin.
Conflict of interest:	the author does not declare a conflict of interest.
Financial disclosure:	the author has no financial interest in the submitted materials.
Adherence to ethical standards:	informed consent was obtained from all patients. The study was approved by the Ethics Committee of Military Medical Academy named after S.M. Kirov (protocol No. 151 from 24.06.2014).
For citation:	Koltsov A.V. Evaluation of the effectiveness of serelaxin in the treatment of patients with acute decompensation of heart failure: Five-year follow-up. <i>The Siberian Journal of Clinical and Experimental Medicine</i> . 2022;37(4):129–138. https://doi.org/10.29001/2073-8552-2022-37-4-129-138 .

Введение

Декомпенсация сердечной недостаточности (СН) является основной причиной госпитализации в стационар, при этом от 10 до 15% всех пациентов погибают в течение 60–90 дней после выписки. Данные значения существенно превышали аналогичные показатели у пациентов со стабильным течением хронической сердечной недостаточностью (ХСН) [1]. Риск смерти таких пациентов становится в 5–10 раз больше даже после первого эпизода госпитализации по поводу острого течения СН, в связи с чем можно предположить, что происходят необратимые изменения в органах и системах пациента, которые приводят к ускорению прогрессирования заболевания и увеличивают риск смерти. Однако на настоящий момент

не существует препаратов, которые были бы направлены исключительно на лечение острой декомпенсации СН (ОДСН).

Серелаксин представляет собой рекомбинантную форму человеческого релаксина-2. Гормон релаксин синтезируется во время беременности и оказывает сосудорасширяющее, противофибротическое и противовоспалительное действие, тем самым воздействуя на сердечно-сосудистую систему (ССС) и почечную функцию.

Исследование RELAX-AHF показало клиническое преимущество препарата серелаксин в виде уменьшения частоты обострений СН во время госпитализации, а также более низкой сердечно-сосудистой смертности в течение 180 дней по сравнению с плацебо [2]. Последующее за

ним исследование RELAX-AHF-2 было ориентировано на оценку снижения сердечно-сосудистой смертности через 180 дней и уменьшения количества повторных декомпенсаций СН в течение 5 дней от момента госпитализации по поводу ОДСН. Кардиоваскулярная смерть на 180-й день наблюдения была зафиксирована в 285 случаях (8,7%) из группы серелаксина и в 290 случаях (8,9%) – у пациентов из группы плацебо (HR 0,98; 95% ДИ: 0,83–1,15; $p = 0,77$). Ухудшение течения СН регистрировалось в 227 случаях (6,9%) из группы серелаксина и в 252 (7,7%) – из группы плацебо (HR 0,89; 95% ДИ: 0,75–1,07; $p = 0,19$). Таким образом, достоверных отличий между группами зафиксировано не было.

За последние десять лет появились новые группы препаратов, которые стали более эффективными в лечении ХСН. В 2014 г. были опубликованы результаты исследования PARADIGM-HF, в котором оценивалась эффективность LCZ696 (валсартан/сакубитрил, относящийся к группе ангиотензиновых рецепторов и неприлизина ингибитор (АРНИ)) и эналаприла у пациентов с ХСН со сниженной ФВ ($n = 8442$) [3]. Значительное клиническое превосходство LCZ696 послужило поводом для прекращения исследования досрочно уже через 27 мес. от его начала. Было показано, что на фоне использования LCZ696 пациенты в меньшей степени нуждались в усилении терапии ХСН, в том числе в использовании инотропных препаратов, регистрировалось меньше случаев декомпенсации ХСН, эпизодов использования механических средств поддержки сердечной деятельности и трансплантации сердца.

Казалось бы, учитывая звенья патогенеза и современные теории развития ХСН, в настоящий момент используются все возможные препараты для лечения таких больных. Однако новая группа лекарственных веществ приобретает все большее значение – это ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа (SGLT2).

В исследовании EMPA-REG OUTCOME использовался новый сахароснижающий препарат эмпаглифлозин, принадлежащий к группе SGLT2. Основным механизмом действия является глюкозурия. В проксимальных канальцах почек происходит реабсорбция до 90% глюкозы с помощью SGLT2, который обладает низким сродством, но большей транспортной способностью, в дистальных канальцах оставшуюся глюкозу реабсорбирует SGLT1 [4].

В исследовании EMPA-REG OUTCOME проводилась оценка эффективности эмпаглифлозина в отношении больных сахарным диабетом (СД) 2-го типа [5]. Компонентами первичной конечной точки стали сердечно-сосудистая смертность, инфаркт миокарда и инсульт. Всего в исследование были включены 7028 пациентов, 28% из которых составляли женщины. Период наблюдения в среднем составил 37 мес. По результатам исследования частота наступления первичной конечной точки регистрировалась достоверно ниже в группе эмпаглифлозина (490/4687; 10,5%) по сравнению с плацебо (282/2333; 12,1%) ($p < 0,001$). Отмечалось снижение риска общей смертности на 32% и сердечно-сосудистой смертности на 38% ($p < 0,001$), при этом частота госпитализаций по поводу СН снизилась на 35% ($p < 0,002$). Более того, в группе эмпаглифлозина увеличивалось время до первого назначения петлевых диуретиков в данной когорте больных на 38% ($p < 0,001$), что говорит о профилактике развития СН. Что касается снижения частоты госпитализаций по поводу СН, то полученные результаты регистри-

ровались одинаково как у больных с анамнезом СН, так без такового [4].

Цель настоящего наблюдения: оценить эффективность серелаксина с последующим переходом на квадритерапию (АРНИ, SGLT2, β -блокаторы, антагонисты минералокортикоидных рецепторов) в лечении пациентов с ОДСН в долгосрочной перспективе.

Материал и методы

В течение 2015–2021 гг. проведено наблюдательное, сравнительное, продольное исследование с участием 34 пациентов.

Критерии включения: пациенты обоих полов старше 18 лет, поступившие на стационарное лечение по поводу ОДСН, оцененной по уровню Nt-proBNP ≥ 1400 пг/мл.

Критерии исключения: острый коронарный синдром в настоящее время или в течение 30 дней до включения, ОДСН вследствие значимой аритмии, беременность или лактация, острый миокардит, хирургическое вмешательство в течение 60 дней до скрининга, гиперчувствительность к серелаксину, уровень СКФ < 30 мл/мин/1,73 м².

Перед проведением комплекса необходимых исследований пациенты подписывали информированное добровольное согласие. Работа выполнена в соответствии с требованиями Хельсинкской декларации Всемирной медицинской организации (2013).

Во время госпитализации всем пациентам выполнялись следующие анализы и методы исследования: общеклинический анализ крови, стандартный биохимический анализ крови, в том числе с подсчетом СКФ по формуле СКД-EPI, оценка электролитного статуса, уровня Nt-proBNP. Определялись параметры гемодинамики: частота сердечных сокращений (ЧСС), артериальное давление (АД), сатурация крови (SpO₂). Выполнялись инструментальные методы обследования: эхокардиография (ЭхоКГ) на первые и пятые сутки госпитализации, электрокардиография (ЭКГ), рентгенография органов грудной клетки. Оценивалось качество жизни на основе опросника SF-36, оценка состояния здоровья осуществлялась с помощью визуально-аналоговой шкалы (ВАШ), составлялся прогноз выживаемости с помощью шкалы MAGGIC и калькулятора SHFM (Seattle Heart Failure Model). Проводилась оценка приверженности к лечению с помощью опросника КОП-25. В дальнейшем данный объем обследования проводился ежегодно.

Всем пациентам выполнялась 48-часовая инфузия серелаксина в дозе 30 мкг/кг/сут при постоянной скорости введения 10 мл/ч. Пациенты находились в палате интенсивной терапии под постоянным контролем параметров гемодинамики. В последующем назначалась стандартная терапия для лечения ХСН (диуретики, β -блокаторы, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ), блокаторы рецепторов к ангиотензину 2 (БРА), антагонисты минералокортикоидных рецепторов), в том числе с использованием комбинаций АРНИ и SGLT2. Период наблюдения составил 5 лет (260 нед.).

Статистическая обработка результатов исследования осуществлялась с помощью пакета программ IBM SPSS STATISTICS, Version 25.0. Нормальность распределения признаков проверялась с помощью критерия Шапиро – Уилка. Нормально распределенные количественные показатели описывались средними значениями (m) и стандартными отклонениями (SD), при отсутствии нормального распределения – медианами (Me) и

межквартильными промежутками [LQ; HQ]. Категориальные показатели представлены абсолютными и относительными (в %) частотами. Значимость различий количественных показателей в связанных выборках на трех и более этапах наблюдения проверялась по критерию Фридмана, парные сравнения показателей в группах выполнялись по критерию Уилкоксона с поправкой Бонферрони на множественность сравнений. Для проверки статистической значимости различий показателей в независимых группах стандартного лечения и квадритерапии использовался критерий Манна – Уитни. Пороговый уровень значимости статистических выводов составлял 0,05.

Результаты и обсуждение

Всего в исследование были включены 34 пациента, в том числе 26 мужчин и 8 женщин. Возраст пациентов составил $68,5 \pm 13,9$ лет, 14 пациентов на момент включения в исследование курили. У большинства пациентов регистрировался III функциональный класс (ФК) NYHA. Фракция выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ) составила 42 [35,0; 47,0] %, 11 пациентов имели ФВ ЛЖ < 40%, 23 пациента – > 40%. Средняя ЧСС составила $80 \pm 16,7$ уд/мин. При этом у 21 пациента регистрировалась фибрилляция предсердий. Уровень Nt-proBNP на момент включения в исследование составил 4226 [2191; 9000] пг/мл, а уровень СКФ – 62,1 [35,2; 47,0] мл/мин/1,73 м². У 8 пациентов в анамнезе были операции аортокоронарного шунтирования, у 10 пациентов были выполнены баллонная ангиопластика и стентирование, у 4 пациентов – протезирование клапанного аппарата. Из коморбидной патологии у 9 пациентов отмечалось наличие сахарного диабета (СД) 2-го типа, требующего постоянной сахароснижающей терапии, у 12 пациентов имела место анемия (легкой степени тяжести), у 5 пациентов – хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ), у 6 пациентов – острое нарушение мозгового кровообращения.

На фоне инфузии серелаксина у 14 пациентов (41,2%) регистрировались эпизоды гипотонии, которые потребовали дополнительного введения дофамина в дозе 3–5 мкг/кг/мин с положительным эффектом. Всем пациентам была выполнена инфузия в полном объеме, показаний для досрочного прекращения введения препарата не было. Переносимость препарата со стороны пациентов была удовлетворительная. На фоне введения препарата возможно снижение цифр артериального давления (АД) в первые четыре часа от начала инфузии, что является закономерной первичной реакцией организма. В дальнейшем при продолжении инфузии происходит стабилизация систолического артериального давления (САД) на определенном уровне.

Использование дофамина в дозировке 3–5 мкг/кг/мин потребовалось у пациентов с исходно низкими цифрами САД (на уровне 90–110 мм рт. ст.), при этом не во всех случаях дофамин вводился на протяжении всех 48 ч. Полученный опыт позволил нам использовать серелаксин у тяжелых больных ХСН с ФВ ЛЖ 20–25% и САД 80–90 мм рт. ст. Как известно, такие параметры гемодинамики ограничивают использование не только серелаксина, но и стандартной терапии для лечения ХСН (диуретики и иАПФ).

Все пациенты отмечали общее улучшение самочувствия, что проявлялось в виде увеличения количества баллов по данным ВАШ состояния здоровья, также отмечалось повышение толерантности к физической на-

грузке, снижение массы тела за счет выделенной жидкости, уменьшение выраженности одышки. В дальнейшем контрольные наблюдения проводились на 5-е и 14-е сут (табл. 1).

Таблица 1. Основные показатели исследуемой группы

Table 1. The main indicators of the study group

Показатели Indicators	1 сутки 1 day	5 суток 5 days	14 суток 14 days
ВАШ (0–100) Visual-analog scale	35,5* [34,0; 45,0]	55,0 [50,0; 60,0]	57,5* [52,0; 63,0]
Вес, кг Weight, kg	86,1 [82,4; 98,3]	–	79,8 [73,4; 89,4]
Креатинин мкмоль/л Creatinine mmol/l	105,0 [84,0; 153,2]	98,0 [94,4; 108,0]	100,7 [88,3; 108,0]
Калий, ммоль/л Potassium, mmol/l	4,41 [4,04; 4,7]	4,3 [4,3; 4,51]	4,43 [4,04; 4,7]
СКФ, мл/мин/1,73м ² GFR, ml/min/1,73m ²	62,1 [35,2; 71,4]	64,6 [56,2; 69,7]	62,1 [59,6; 66,8]
Nt-proBNP, пг/мл Nt-proBNP, pg/ml	4226 [2191; 9000]	–	2581 [1488; 6926]
ФВ ЛЖ, % EF LV, %	42,0* [35,0; 47,0]	47,0* [36,0; 51,0]	–
ДЛА, мм рт. ст. Pulmonary artery pressure, mm Hg.	40,0* [30,0; 48,0]	31,0* [28,0; 36,0]	–

Примечание: * – $p < 0,017$ – статистическая значимость различий.

Note: * – $p < 0.017$ – significant differences.

Достоверных отличий по уровню креатинина, калия, а также СКФ в первые 14 сут от момента введения препарата выявлено не было. Уровень Nt-proBNP значительно превышал пороговое значение, а у некоторых пациентов – и максимальный лабораторный уровень тест-полосок. На фоне проводимой терапии на 14-е сут отмечалось достоверно значимое снижение данного параметра, что совпадало с нивелированием проявлений декомпенсации СН и улучшением других клинико-инструментальных показателей. В дальнейшем оценка уровня Nt-proBNP проводилась для коррекции терапии. Динамика данного показателя достаточно четко указывает на эпизоды декомпенсации ХСН, а также на эффективность проводимой терапии.

Также отмечалось статистически достоверное улучшение качества жизни на основе субъективной оценки пациентом своего состояния здоровья на основе ВАШ. Оценка динамики состояния здоровья с помощью опросника SF-36 представлена в таблице 2.

В течение года наблюдения отмечалась стойкая положительная динамика по всем показателям состояния здоровья, не только физического, но и социального и психического. Это было в первую очередь обусловлено повышением двигательной активности, толерантности к физической нагрузке, уменьшением дискомфортных ощущений (боли), связанной с физической активностью, вследствие чего повышалось социальное функционирование и общее душевное благополучие. Проводимая терапия в основном была направлена на нивелирование проявлений ХСН, а именно уменьшение выраженности отеков и, как следствие, уменьшение веса и повышение толерантности к физической нагрузке, что трактуется пациентом как субъективное улучшение общего самочувствия.

Таблица 2. Результаты заполнения опросника SF-36 в динамике

Table 2. Results of the SF-36 questionnaire completion in dynamics

Показатели Indicators	1 сутки 1 day	14 суток 14 days	1 год 1 year	<i>p</i>
Физическое функционирование Physical functioning	12,5 [10,0; 25,0]	20,0 [15,0; 35,0]	30,0 [25,0; 35,0]	$p_{1-2} < 0,001$ $p_{1-3} < 0,001$ $p_{2-3} < 0,003$
Роль в функционировании, обусловленное физическим состоянием Role-physical functioning	12,5 [0,0; 50,0]	50,0 [50,0; 75,0]	75,0 [50,0; 75,0]	$p_{1-2} < 0,001$ $p_{1-3} < 0,001$ $p_{2-3} < 0,017$
Интенсивность боли Pain intensity	41,0 [41,0; 51,2]	41,0 [41,0; 51,2]	51,5 [41,0; 62,0]	$p_{1-2} > 0,05$ $p_{1-3} < 0,017$ $p_{2-3} < 0,002$
Общее состояние здоровья General health	35,0 [30,0; 40,0]	41,0 [35,0; 47,0]	42,0 [40,0; 52,0]	$p_{1-2} < 0,0003$ $p_{1-3} < 0,0001$ $p_{2-3} < 0,017$
Жизненная активность Vital activity	35,0 [37,5; 50,0]	40,0 [35,0; 40,0]	45,0 [40,0; 45,0]	$p_{1-2} < 0,001$ $p_{1-3} < 0,001$ $p_{2-3} < 0,001$
Социальное функционирование Social functioning	37,5 [37,5; 50,0]	50,0 [50,0; 50,0]	50,0 [50,0; 50,0]	$p_{1-2} < 0,0001$ $p_{1-3} < 0,0001$ $p_{2-3} > 0,05$
Роль в функционировании, обусловленное эмоциональным состоянием Role-emotional functioning	50,0 [0,0; 66,7]	66,7 [66,7; 100,0]	100,0 [66,7; 100,0]	$p_{1-2} < 0,0001$ $p_{1-3} < 0,0001$ $p_{2-3} < 0,017$
Психическое здоровье Mental health	40,0 [36,0; 52,0]	50,0 [40,0; 56,0]	52,0 [44,0; 56,0]	$p_{1-2} < 0,0001$ $p_{1-3} < 0,0001$ $p_{2-3} < 0,006$
Общее физическое благополучие General physical health	28,05 [24,7; 31,4]	31,2 [29,4; 34,0]	33,6 [31,3; 36,3]	$p_{1-2} < 0,0001$ $p_{1-3} < 0,0001$ $p_{2-3} < 0,004$
Общее душевное благополучие General mental health	39,3 [33,7; 43,6]	44,4 [41,0; 47,1]	45,7 [42,7; 48,3]	$p_{1-2} < 0,001$ $p_{1-3} < 0,001$ $p_{2-3} < 0,017$

Уменьшение выраженности одышки и возможность спать лежа, а не сидя приводили к снижению уровня бессонницы и сонливости в течение дня, тем самым уменьшая общую тревогу и депрессию. Обработка полученных данных показала статистически значимую динамику не только в краткосрочном периоде после введения препарата, но и в течение года.

По результатам наблюдения отмечалось статистически значимое снижение давления в легочной артерии, а также повышение ФВ ЛЖ в среднем на 5%. Остальные параметры, по данным ЭхоКГ, достоверных отличий не имели. Полученные результаты по улучшению ФВ ЛЖ объясняются механизмом действия серелаксина. Введение препарата вызывает значительное снижение системного сосудистого сопротивления, давления в правом предсердии, давления заклинивания легочной артерии, легочного сосудистого сопротивления и давления в легочной артерии, причем в большинстве случаев данный результат появлялся уже в самом начале введения препарата [6]. Результаты исследований свидетельствуют о том, что серелаксин снижает пред- и постнагрузку за счет быстрой системной артериальной и венозной вазодилатации с потенциальным воздействием на прекапиллярное легочное русло [7].

Для оценки прогноза выживаемости пациентов с ХСН применялась шкала MAGGIC, позволяющая оценить годовую и трехлетнюю вероятность смертности пациентов. Анализ выживаемости показал, что летальность в первый год наблюдения составила 12,2% [6,0; 16], при этом

через 3 года данный показатель увеличился до 29,2% [15,3; 36,9] (*Me* [LQ; HQ]). Данные результаты вполне сопоставимы с данными исследования ЭПОХА-ХСН, где медиана времени дожития составила 3,8 года (95% ДИ: 3,4–4,2) у пациентов с III–IV ФК ХСН, в то время как у пациентов с I–II ФК ХСН данный показатель составил 8,4 года (95% ДИ: 7,8–9,8). Смертность от любых причин составляла 10,2% в год (III–IV ФК ХСН) [8].

Дополнительно была посчитана выживаемость пациентов с использованием калькулятора SHFM. Так, прогнозируемая смертность в течение первого года составила 10% с постепенным увеличением до 19,5 и 46% к концу второго и пятого года соответственно. Средняя расчетная продолжительность жизни составила 6,2 года. Полученные данные имеют схожие результаты с работой Н.Г. Виноградовой, где общая смертность пациентов с СН за 2 года составила 10,2 и 29,9% в группе специализированного наблюдения и в группе амбулаторной практики по месту жительства соответственно [9]. В работе Д.С. Полякова в ходе 4-летнего наблюдения за выборкой пациентов с ОДСН конечная точка (смерть по любой причине) была зафиксирована в 50,3% случаев среди больных моложе 75 лет, среди более пожилых – в 59,4% [10]. Таким образом, несмотря на возможности современной отечественной медицины, смертность по причине СН остается высокой.

Оценка прогноза пациента является полезной функцией, однако мало применима в достижении положительного результата в лечении ХСН. Напротив, оценка

приверженности к проводимой терапии имеет прямое клиническое применение и может повлиять на прогноз заболевания. В настоящий момент в клинической практике используется Российский опросник количественной оценки приверженности к лечению КОП-25 [11] (табл. 3).

Из представленной таблицы 3 видно, что все пациенты имели низкую приверженность к лекарственной терапии, медицинскому сопровождению, модификации образа жизни и интегральную приверженность к лечению на момент начала наблюдения. Однако анализ, проведенный через один год, показал, что на фоне адекватной терапии, направленной на нивелирование проявлений

ХСН, у пациентов по мере улучшения их здоровья отмечалось повышение приверженности к медицинскому сопровождению. Так, пациенты привыкают к ведению дневника самоконтроля с ежедневной фиксацией параметров гемодинамики, общего самочувствия, веса, баланса жидкости, что начинает восприниматься как ежедневная рутина и не вызывает неудобств. Также пациенты, которые отмечают положительную динамику своего здоровья, становятся более привержены к систематическим лабораторно-инструментальным методам обследования и контрольным врачебным осмотрам, которые способствуют своевременной корректировке тактики лечения.

Таблица 3. Приверженность к терапии исследуемой группы в динамике на основании опросника КОП-25, *Me [LQ; HQ]*

Table 3. Adherence to the therapy of the study group in dynamics based on the COP-25 questionnaire, *Me [LQ; HQ]*

	Приверженность к лекарственной терапии Adherence to drug therapy	Приверженность к медицинскому сопровождению Commitment to medical support	Приверженность модификации образа жизни Commitment to lifestyle modification	Интегральная приверженность к лечению Integral adherence to treatment
Начало исследования Study initiation	45,3 [37,8; 54,6]	39,8* [31,7; 54,2]	36,7 [32,3; 43,1]	41,3* [34,6; 50,4]
1 год 1 year	48,6 [42,4; 53,5]	45,6* [37,8; 55,8]	39,5 [33,6; 43,8]	45,3* [39,2; 49,4]
	$p > 0,05$	$p < 0,05$	$p > 0,05$	$p < 0,05$

Анализ госпитализаций, проведенный на основании критерия: была ли это плановая госпитализация или по причине ОДСН, показал, что 10 пациентов были госпитализированы по причине ОДСН, а 24 были госпитализированы планово. При этом плановые госпитализации в большинстве случаев ($n = 16$) проходили в период с 23-й по 56-ю нед. от момента начала наблюдения, 8 пациентов были госпитализированы спустя 53 нед. Госпитализации по причине ОДСН в большинстве случаев ($n = 8$) были зафиксированы в период до 26 нед. от момента начала наблюдения (рис. 1).

Таким образом, из представленной когорты больных ($n = 34$) 29,5% были госпитализированы в течение 6 мес. от момента начала наблюдения по причине ОДСН, оставшиеся пациенты были госпитализированы планово: 47% в течение года от момента начала наблюдения, оставшиеся 23,5% – спустя 53 нед. от момента начала наблюдения (табл. 4).

Таблица 4. Сравнительный анализ подгрупп в зависимости от вида повторной госпитализации

Table 4. Comparative analysis of subgroups depending on the type of readmission

Показатели Indicators	Госпитализация ОДСН ($n = 10$) Admission due to acute decompensation ($n = 10$)	Плановая госпитализация ($n = 24$) Planned hospitalization ($n = 24$)	p
Возраст, лет Age, years	69,5 [69,0; 80,0]	67,0 [54,0; 78,0]	$> 0,05$
ФВ ЛЖ, % EF LV, %	35,5 [27,0; 43,0]	43,0 [40,0; 50,0]	$< 0,05$
Nt-pro BNP, пг/мл Nt-pro BNP, pg/ml	7530 [3895; 9000]	3721 [2191; 8770]	$< 0,05$
КОП-25			
Приверженность к лекарственной терапии Adherence to drug therapy	42,0 [37,8; 44,3]	47,2 [37,8; 55,6]	$< 0,05$
Приверженность медицинскому сопровождению Commitment to medical support	37,3 [22,7; 44,0]	44,0 [31,7; 55,6]	$< 0,05$
Приверженность модификации образа жизни Commitment to lifestyle modification	35,0 [29,6; 38,3]	37,6 [33,3; 45,3]	$< 0,05$

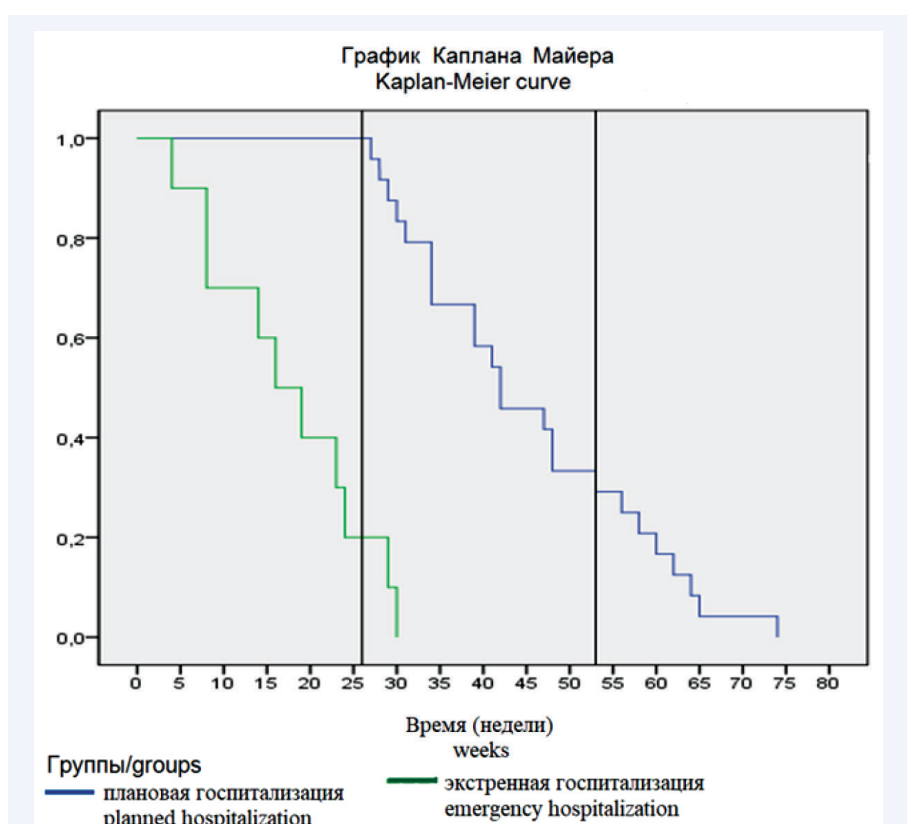


Рис. 1. Повторная госпитализация пациентов

Fig. 1. Readmission of patients

Окончание табл. 4
End of table 4

Показатели Indicators	Госпитализация ОДСН (n = 10) Admission due to acute decompensation (n = 10)	Плановая госпитализация (n = 24) Planned hospitalization (n = 24)	p
Интегральная приверженность к лечению Integral adherence to treatment	38,3 [34,3; 41,4]	43,8 [34,6; 51,3]	< 0,05
MAGGIC			
Общий балл Total	25,0 [21,0; 25,0]	16,0 [13,0; 25,0]	< 0,05
Риск смерти в 1-й год Mortality risk in 1 year	16,0 [11,1; 16,0]	7,0 [5,2; 16,0]	< 0,05
Риск смерти на 3-й год Mortality risk in 3 years	36,9 [26,9; 36,9]	17,5 [13,4; 36,9]	< 0,05

При сравнении групп пациентов, которые были госпитализированы планово и по причине ОДСН, были получены следующие результаты. Обе подгруппы были сопоставимы по возрасту, однако имели достоверно значимые различия по таким показателям, как уровень Nt-proBNP и ФВ ЛЖ. Сравнение анализа прогнозируемой смертности продемонстрировало более высокие риски у пациентов, госпитализированных по поводу ОДСН. Оценка результатов заполнения опросника КОП-25 показала, что пациенты, госпитализированные планово, имели большую приверженность к лечению, лекарственной терапии, медицинскому сопровождению.

Учитывая полученные результаты по количеству госпитализаций в первый год наблюдения, 6 пациентов были отобраны для повторного введения серелаксина минимум через 6 мес. от момента первой инфузии. Повторные введения пациенты переносили удовлетворительно, нежелательных явлений зафиксировано не было. Применение серелаксина в плановом порядке способствовало стабильному течению ХСН и позволило избежать неотложных госпитализаций по поводу ОДСН.

После получения результатов исследования PARADIGM-HF, в котором было доказано снижение сердечно-сосудистой смертности и внезапной смерти на 20%, а также снижение риска смерти от всех причин на 16%, была проведена коррекция терапии [3]. С 2017 г. вместо иАПФ или БРА был назначен валсартан/сакубитрил (АРНИ). Назначение препарата осуществлялось после определения степени приверженности к лекарственной терапии, согласия пациента на прием нового лекарственного препарата. С 2019 г. дополнительно назначался дапаглифлозин (SGLT2). Всего данная комбинация была назначена 17 из 34 пациентов. Таким образом, больные (n = 17) стали получать современную квадритерапию для лечения ХСН (АРНИ, SGLT2, β-блокаторы, антагонисты минералокортикоидных рецепторов).

Всего за 5 лет наблюдения умерли 15 пациентов из 34. Наибольшая смертность отмечалась на третий год наблюдения. Среди пациентов, получавших квадритерапию, умерли 4 человека (по одному пациенту в первый и второй год наблюдения, два пациента на третий год

наблюдения). Среди пациентов, получавших стандартную терапию, умерли 11 человек (по одному пациенту в первый, четвертый и пятый год наблюдения, по четыре пациента – на второй и третий год). Была выявлена статистически достоверная разница между подгруппами ($p < 0,02$ по лог-ранговому критерию, рис. 2).

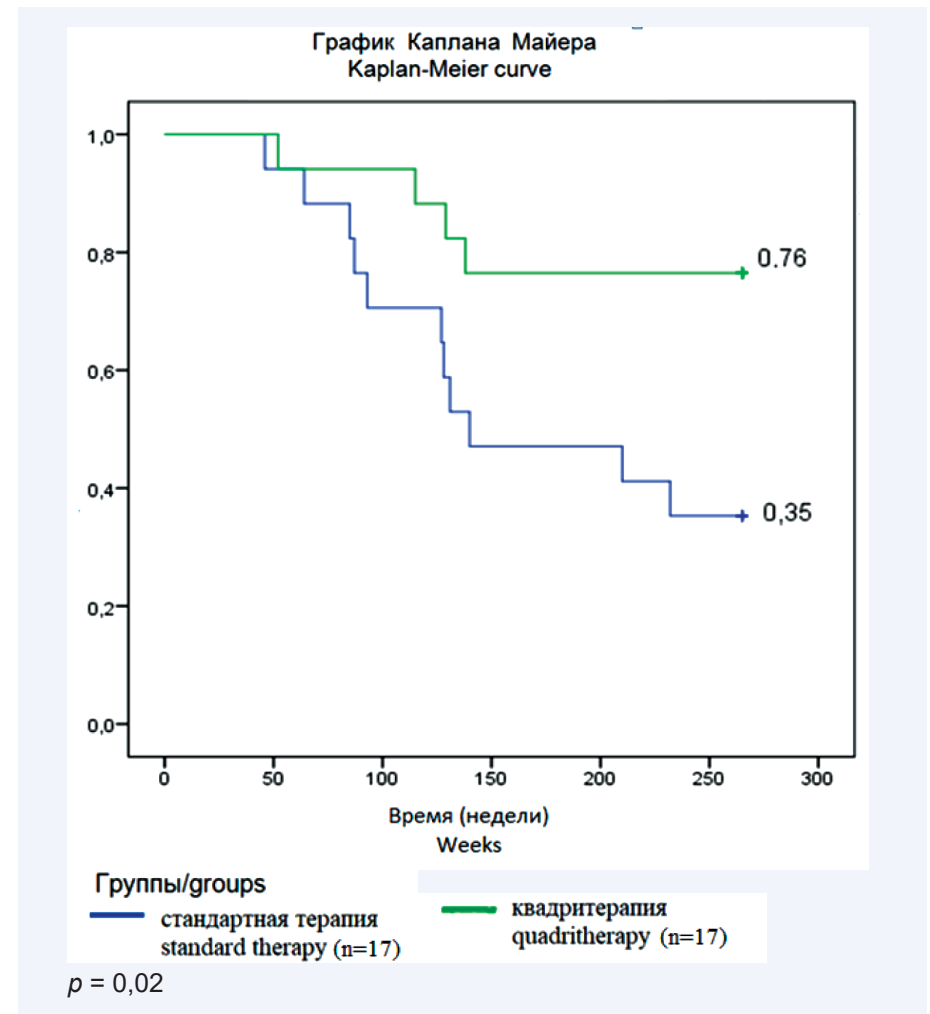


Рис. 2. Анализ смертности пациентов за 5 лет
Fig. 2. Analysis of patient mortality over 5 years

Таким образом, проведенный анализ показал закономерные результаты по смертности, учитывая результаты исследования ЭПОХА-ХСН, где предполагалась смертность от любых причин 10,2% в год (III–IV ФК ХСН) [8]. В выборке умерли 44% пациентов за 5 лет. Однако отмечено значительное клиническое преимущество подгруппы пациентов, получавших квадритерапию. Следует отметить, что большинство пациентов из группы, получавшей серелаксин, умерли в первые 3 года от момента начала исследования и не имели возможности получать квадритерапию, а тем, кто выжил, была проведена коррекция терапии с первоначальным назначением АРНИ и последующим назначением SGLT2.

Назначение серелаксина не привело к увеличению продолжительности жизни или к снижению смертности, что подтверждено результатами исследования RELAX-AHF-2. Но наш клинический опыт показывает, что это один из наиболее эффективных препаратов, созданный в последнее десятилетие для лечения ОДСН. Его клинические преимущества обусловлены быстрым эффектом от проводимого лечения, стабилизацией больного на фоне ОДСН и улучшением качества жизни.

Полученные результаты определили тактику лечения тяжелых пациентов с высоким ФК ХСН. На момент декомпенсации ХСН серелаксин стабилизировал состояние больного, минимизировал сопутствующую терапию, что давало возможность назначения комбинации валсартана/сакубитрила с постепенной титрацией дозы

и дапаглифлозина. В случае невозможности назначения валсартана/сакубитрила по причине низкого САД или отсутствия финансовой возможности для постоянного его приема, пациенту назначался иАПФ или БРА в сочетании с SGLT2 (табл. 5).

Из представленных данных видно, что отмечалась устойчивая положительная динамика в виде снижения уровня Nt-proBNP, что свидетельствует о минимизации активности симпатико-адреналовой (САС) и ренин-ан-

гиотензин-альдостероновой систем (РААС) при СН. Стойкое снижение данного показателя характеризуется стабильным течением ХСН и эффективностью проводимой терапии с воздействием на основные патогенетические механизмы. Снижение уровня креатинина и повышение СКФ характеризуют нефропротективное воздействие и улучшение функции почек, что в условиях длительно текущей ХСН является одним из важных эффектов (табл. 6).

Таблица 5. Пятилетняя динамика лабораторно-инструментальных методов обследования

Table 5. Five-year dynamics of laboratory and instrumental methods of examination

Показатели Indicators	Начало исследования Study initiation (n = 34)	1 год 1 year (n = 32)	3 года 3 years (n = 21)	5 лет 5 years (n = 19)
Вес, кг Weight, kg	86,1 [82,4; 98,3]	84,0 [78,0; 98,3]	85,0 [76,0; 103,0]	85,0 [80,0; 98,0]
	$p > 0,05$	$p > 0,05$	$p > 0,05$	$p > 0,05$
ИМТ, кг/м ² BWI, kg/m ²	28,4 [25,8; 32,8]	27,2 [25,8; 33,4]	29 [27,1; 35,0]	29,4 [27,0; 32,4]
	$p > 0,05$	$p > 0,05$	$p > 0,05$	$p > 0,05$
Креатинин, мкмоль/л Creatinine, mmol/l	105,0 [84,0; 153,2]	109,5 [95,0; 120,0]	104 [92,0; 113,0]	93 [90,0; 110,0]
	$p_{1-4} < 0,05$	$p_{2-4} < 0,05$	$p_{3-4} < 0,05$	
СКФ, мл/мин/1,73м ² GFR ml/min/1,73m ²	62,1 [35,2; 71,4]	60,6 [42,0; 73,7]	63,3 [58,0; 73,3]	74,2 [52,4; 82,8]
				$p_{3-4} < 0,05$
Nt-proBNP пг/мл Nt-proBNP pg/ml	4226 [2191; 9000]	3978 [3512; 7392]	2672 [2009; 3142]	1271 [1249; 1598]
		$p_{1-2} < 0,05$	$p_{2-3} < 0,05$	$p_{3-4} < 0,05$

Таблица 6. Пятилетняя динамика данных эхокардиографии

Table 6. Five-year dynamics of echocardiography data

Показатели Indicators	Начало исследования Study initiation (n = 34)	1 год 1 year (n = 32)	3 года 3 years (n = 21)	5 лет 5 years (n = 19)	
Левое предсердие, мм Left atrium, mm	48,0 [45,0; 51,0]	45,0 [42,0; 51,0]	47,0 [44,0; 51,0]	45,0 [43,0; 50,0]	$p_{1-4} < 0,05$ $p_{3-4} < 0,05$
Правое предсердие, мм Right atrium, mm	45,0 [41,0; 54,0]	45,5 [42,0; 54,0]	42,0 [44,0; 54,0]	42,0 [39,0; 51,0]	$p_{3-4} < 0,05$
ЛЖ, мл/м ² Left ventricular end-diastolic volume, ml/m ²	59,0 [50,0; 60,0]	53,0 [45,0; 60,0]	54,0 [47,0; 61,0]	52,0 [48,0; 58,0]	$p_{3-4} < 0,05$
Конечный систолический объем ЛЖ, мл/м ² Left ventricular end-systolic volume, ml/m ²	41,0 [37,0; 49,0]	37,0 [34,0; 49,0]	38,0 [34,0; 53,0]	36,0 [32,0; 50,0]	$p_{1-4} < 0,05$ $p_{3-4} < 0,05$
Толщина задней стенки левого желудочка, мм Left ventricular posterior wall thickness, mm	12,0 [11,0; 13,0]	12,0 [11,0; 13,0]	12,0 [10,0; 12,0]	12,0 [11,0; 12,0]	–
Межжелудочковая перегородка, мм Interventricular septum, mm	12,0 [11,0; 13,0]	12,0 [11,0; 13,0]	12,0 [11,0; 12,0]	12,0 [11,0; 12,0]	–
Давление в легочной артерии, мм рт. ст. Pulmonary artery pressure, mmHg.	40,0 [30,0; 48,0]	31,0 [28,0; 40,0]	35,0 [28,0; 41,0]	30,0 [28,0; 32,0]	$p_{1-4} < 0,05$ $p_{3-4} < 0,05$
ФВ ЛЖ, % EF LV, %	42,0 [35,0; 47,0]	44,0 [38,0; 51,0]	44,0 [36,0; 48,0]	44,0 [42,0; 49,0]	$p_{1-4} < 0,05$ $p_{3-4} < 0,05$

Полученные результаты говорят о положительном влиянии проводимой терапии на сократительную функцию сердечной мышцы, а также об обратном ремоделировании полостей сердца, в первую очередь, левых камер сердца. В условиях неизбежного прогрессирования ХСН данный результат можно считать хорошим. Снижение давления в легочной артерии говорит об уменьшении преднагрузки и риска застоя по малому кругу кровообращения, что приводит к снижению рисков накопления жидкости и эпизодов декомпенсации.

Воспаление коронарных сосудов и увеличение постнагрузки является основной причиной фиброза и гипертрофии кардиомиоцитов. При этом увеличение массы тела и старение также способствуют хроническому системному воспалению, что приводит к нарушению регуляции оксида азота и окислительному стрессу и, как следствие, стимулирует жесткость кардиомиоцитов путем увеличения гипертрофии, активации миофибробластов и интерстициального фиброза. Серелаксин потенциально может влиять на ряд этапов прогрессирования, вклю-

чая снижение окислительного стресса, фактора некроза опухоли α , приводит к уменьшению жесткости сосудов, а также теоретически обладает способностью уменьшать кардиофиброз путем стимуляции фенотипа фибробластов, разрушающих матрикс [12].

Отмечается статистически достоверная ($p < 0,05$) положительная динамика по всем показателям опросника SF-36. Однако наибольшие изменения отмечаются в

разделах, отражающих физическое состояние пациента (самообслуживание, ходьба, подъем по лестнице, переноска тяжестей и т. п.), данный результат можно считать закономерным. Снижение интенсивности боли, а также повышение жизненной активности благоприятно влияют на психоэмоциональное состояние пациента, повышают его приверженность к проводимой терапии (рис. 3).

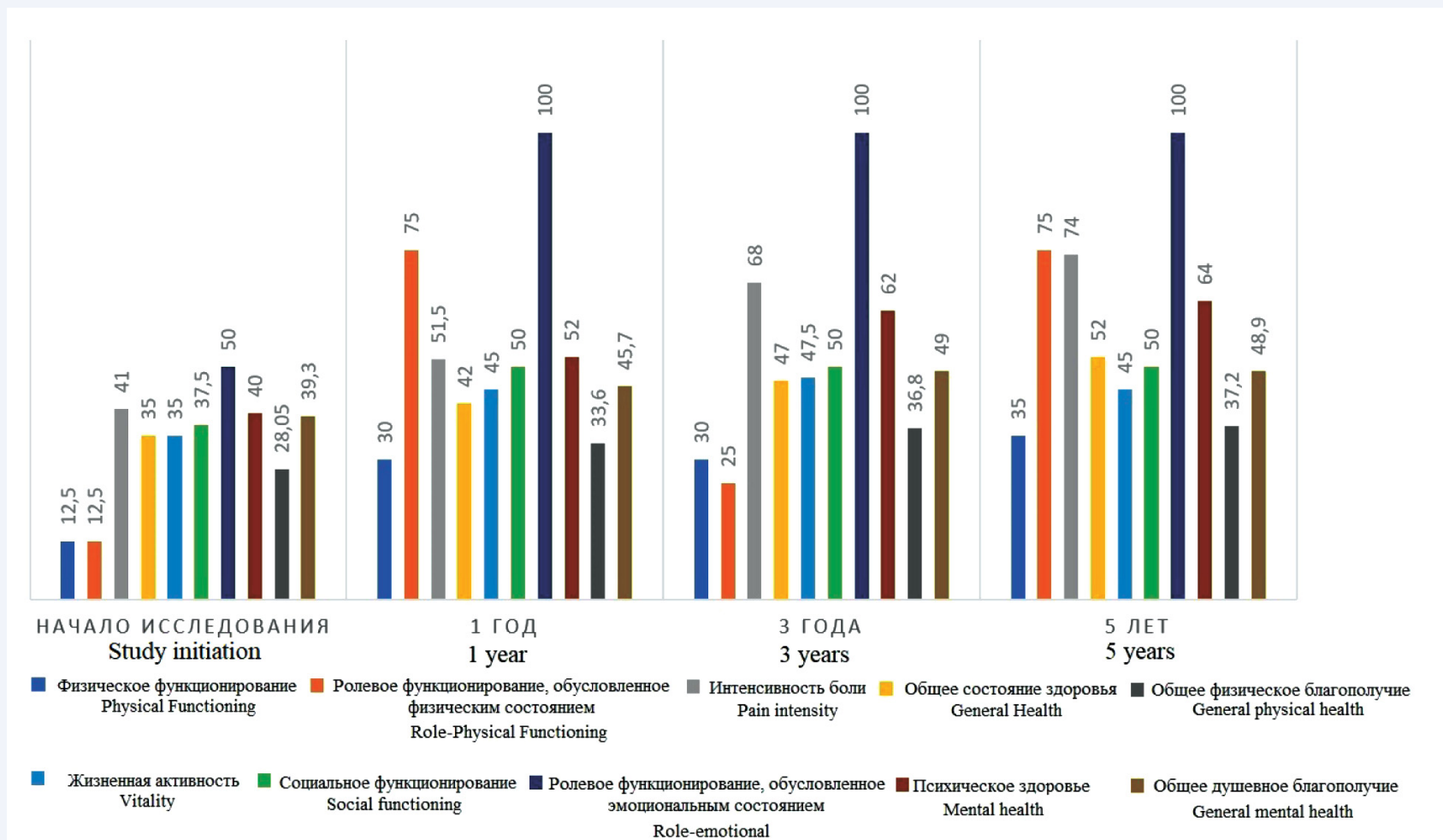


Рис. 3. Пятилетняя динамика опросника качества жизни SF-36
Fig. 3. Five-year dynamics of the SF-36 quality of life questionnaire

Анализ пятилетней динамики показал достоверно значимое улучшение приверженности к проводимой терапии (КОП-25) по всем пунктам, начиная от лекарств и медицинского сопровождения до модификации образа жизни, что, в конечном счете, отразилось на интегральном показателе, который составил 41,3 [34,6; 50,4] в начале исследования, 48,0 [43,4; 50,3] – на третьем году наблюдения и 50,0 [37,4; 53,1] – на пятом году ($Me [LQ; HQ]$, $p < 0,05$). Учитывая тот факт, что в начале исследования можно говорить о крайне низкой приверженности к терапии, то повышение данного показателя свидетельствует об эффективности проводимой терапии как таковой.

Литература

- Gheorghide M., Vaduganathan M., Fonarow G.C., Bonow R.O. Re-hospitalization for heart failure: problems and perspectives. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2013;61(4):391–403. DOI: 10.1016/j.jacc.2012.09.038.
- Teerlink J.R., Cotter G., Davison B.A., Felker G.M., Filippatos G., Greenberg B.H. et al. Serelaxin, recombinant human relaxin-2, for treatment of acute heart failure (RELAX-AHF): A randomised, placebo-controlled trial. *Lancet.* 2013;381(9860):29–39. DOI: 10.1016/S0140-6736(12)61855-8.
- McMurray J.J.V., Packer M., Desai A.S., Gong J., Lefkowitz M.P., Rizkala A.R. et al. Angiotensin-neprilysin inhibition versus enalapril in heart failure. *N. Engl. J. Med.* 2014;371:993–1004. DOI: 10.1056/NEJMoa1409077.
- Fitchett D., Butler J., van de Borne P., Zinman B., Lachin J.M., Wanner C. et al. Effects of empagliflozin on risk for cardiovascular death and heart failure hospitalization across the spectrum of heart failure risk in the EMPA-REG OUTCOME® trial. *Eur. Heart J.* 2017. DOI: 10.1093/eurheartj/ehx511.
- Wright E.M., Loo D.D., Hirayama B.A. Biology of human sodium glucose transporters. *Physiol. Rev.* 2011;91(2):733–794. DOI: 10.1152/physrev.00055.2009.
- Ponikowski P., Mitrovic V., Ruda M., Fernandez A., Voors A.A., Vishnevsky A. et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled, multi-centre study to assess haemodynamic effects of serelaxin in patients with acute heart failure. *Eur. Heart J.* 2014;35(7):431–441 DOI: 10.1093/eurheartj/ehx459.

- Munzel T., Steven S., Daiber A. Organic nitrates: Update on mechanisms underlying vasodilation, tolerance and endothelial dysfunction. *Vascul. Pharmacol.* 2014;63(3):105–113. DOI: 10.1016/j.vph.2014.09.002.
- Поляков Д.С., Фомин И.В., Беленков Ю.Н., Мареев В.Ю., Агеев Ф.Т., Артемьева Е.Г. и др. Хроническая сердечная недостаточность в Российской Федерации: что изменилось за 20 лет наблюдения? Результаты исследования ЭПОХА-ХСН. *Кардиология.* 2021;61(4):4–14. DOI: 10.18087/cardio.2021.4.n1628.
- Виноградова Н.Г., Поляков Д.С., Фомин И.В. Анализ смертности у пациентов с ХСН после декомпенсации при длительном наблюдении в условиях специализированной медицинской помощи и в реальной клинической практике. *Кардиология.* 2020;60(4):91–100. DOI: 10.18087/cardio.2020.4.n1014.
- Поляков Д.С., Фомин И.В., Вайсберг А.Р. Оценка предикторов долгосрочного прогноза у пациентов с острой декомпенсацией сердечной недостаточности в зависимости от возраста: результаты исследования ЭПОХА-Д-ХСН. *Клиническая геронтология.* 2019;25(3–4):39–47. DOI: 10.26347/1607-2499201903-04039-047.
- Николаев Н.А. Руководство по клиническим исследованиям внутренних болезней. М.; 2015:74.
- Samuel C.S., Hewitson T.D., Unemori E.N., Tang M.L.-K. Drugs of the future: The hormone relaxin. *Cell. Mol. Life Sci.* 2007;64(12):1539–1557. DOI: 10.1007/s00018-007-6543-y.

References

- Gheorghide M., Vaduganathan M., Fonarow G.C., Bonow R.O. Re-hospitalization for heart failure: problems and perspectives. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2013;61(4):391–403. DOI: 10.1016/j.jacc.2012.09.038.
- Teerlink J.R., Cotter G., Davison B.A., Felker G.M., Filippatos G., Greenberg B.H. et al. Seralaxin, recombinant human relaxin-2, for treatment of acute heart failure (RELAX-AHF): A randomised, placebo-controlled trial. *Lancet.* 2013;381(9860):29–39. DOI: 10.1016/S0140-6736(12)61855-8.
- McMurray J.J.V., Packer M., Desai A.S., Gong J., Lefkowitz M.P., Rizkala A.R. et al. Angiotensin-neprilysin inhibition versus enalapril in heart failure. *N. Engl. J. Med.* 2014;371:993–1004. DOI: 10.1056/NEJMoa1409077.
- Fitchett D., Butler J., van de Borne P., Zinman B., Lachin J.M., Wanner C. et al. Effects of empagliflozin on risk for cardiovascular death and heart failure hospitalization across the spectrum of heart failure risk in the EMPA-REG OUTCOME® trial. *Eur. Heart J.* 2017. DOI: 10.1093/eurheartj/ehx511.
- Wright E.M., Loo D.D., Hirayama B.A. Biology of human sodium glucose transporters. *Physiol. Rev.* 2011;91(2):733–794. DOI: 10.1152/physrev.00055.2009.
- Ponikowski P., Mitrovic V., Ruda M., Fernandez A., Voors A.A., Vishnevsky A. et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled, multicentre study to assess haemodynamic effects of serelaxin in patients with acute heart failure. *Eur. Heart J.* 2014;35(7):431–441 DOI: 10.1093/eurheartj/eh459.
- Munzel T., Steven S., Daiber A. Organic nitrates: Update on mechanisms underlying vasodilation, tolerance and endothelial dysfunction. *Vascul. Pharmacol.* 2014;63(3):105–113. DOI: 10.1016/j.vph.2014.09.002.
- Polyakov D.S., Fomin I.V., Belenkov Yu.N., Mareev V.Yu., Ageev F.T., Artemjeva E.G. et al. Chronic heart failure in the Russian Federation: What has changed over 20 years of follow-up? Results of the EPOCHA-CHF study. *Kardiologija.* 2021;61(4):4–14. (In Russ.). DOI: 10.18087/cardio.2021.4.n1628.
- Vinogradova N.G., Polyakov D.S., Fomin I.V. Analysis of mortality in patients with heart failure after decompensation during longterm follow-up in specialized medical care and in real clinical practice. *Kardiologija.* 2020;60(4):91–100. (In Russ.). DOI: 10.18087/cardio.2020.4.n1014.
- Polyakov D.S., Fomin I.V., Vaisberg A.R. Evaluation of long-term predictors in patients with acute decompensated heart failure depending on age: The results of the EPOCHA-D-CHF study. *Clinical Gerontology.* 2019;25(3–4):39–47. (In Russ.). DOI: 10.26347/1607-2499201903-04039-047.
- Nikolaev N.A. Guidelines for Clinical Research in Internal Medicine (scientific monograph). Moscow; 2015:74. (In Russ.).
- Samuel C.S., Hewitson T.D., Unemori E.N., Tang M.L.-K. Drugs of the future: The hormone relaxin. *Cell. Mol. Life Sci.* 2007;64(12):1539–1557. DOI: 10.1007/s00018-007-6543-y.

Сведения об авторе

Кольцов Андрей Валентинович, канд. мед. наук, докторант Военно-медицинской академии имени С.М. Кирова. ORCID 0000-0001-9881-4587.

E-mail: Andrewkoltsov83@gmail.com.

Кольцов Андрей Валентинович, e-mail: Andrewkoltsov83@gmail.com.

Information about the author

Andrei V. Koltsov, Cand. Sci. (Med.), Doctoral student of the Military Medical Academy named after S.M. Kirov. ORCID 0000-0001-9881-4587.

E-mail: Andrewkoltsov83@gmail.com.

Andrei V. Koltsov, e-mail: Andrewkoltsov83@gmail.com.

Received February 02, 2022

Поступила 02.02.2022

<https://doi.org/10.29001/2073-8552-2022-37-4-139-148>

УДК: 616.1-085.28.065:616-006.6-092 615.277.3.015.42/.44:577.121.7.085.23

Влияние новых производных азолазинов с потенциальной противоопухолевой активностью на энергетический обмен в культурах клеток MCF-7 и Vero

А.Х. Хумаири^{1, 2}, В.В. Удут², Д.Л. Сперанский¹, М.О. Аль-Газали³,
В.В. Новочадов⁴

¹ Волгоградский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации, Российская Федерация, 400066, Волгоград, пл. Павших Борцов, 1

² Научно-исследовательский институт фармакологии и регенеративной медицины имени Е.Д. Гольдберга, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук, Российская Федерация, 634028, Томск, пр. Ленина, 3

³ Университет Аль-Амид, Республика Ирак, 198, Кербела, Шоссе Кербела – Наджаф, 1238

⁴ Волгоградский государственный университет, Российская Федерация, 400062, Волгоград, пр. Университетский, 100

Аннотация

Введение. Работа направлена на изучение эффектов трех новых производных азолазинов на окислительный метаболизм глюкозы, чтобы отобрать вещества с максимально приемлемыми характеристиками для дальнейшего доклинического изучения в качестве потенциальных противоопухолевых средств, в том числе для химиотерапии рака молочной железы.

Цель работы: выявить метаболические свойства новых производных азолазинов в части их влияния на метаболизм глюкозы с использованием культуры опухолевых клеток MCF-7 и неопухолевых клеток Vero.

Материал и методы. В работе использованы методы клеточных культур, все тестированные соединения применены в конечных концентрациях от 2,5 мкмоль/л. Препаратом сравнения был эпирубицин в той же концентрации. Основные биохимические методики включали в себя определение продукции лактата с помощью коммерческих наборов Olvex Diagnosticum и определение поглощения клетками кислорода с помощью анализатора клеточного метаболизма Seahorse XFe24 Analyzer. Результаты обработаны статистически.

Результаты. Продукция лактата в культурах MCF-7 и Vero при действии циклогексил-4-оксоимидазо[5,1-d]-[1,2,3,5]тетразин-8-N-пиперидинил-карбоксамиды уменьшалась более чем вдвое, а потребление кислорода – на 19–40%, что являлось максимальным эффектом среди изученных производных азолазинов. Действие диэтилового эфира 4-аминоимидазо[5,1-c][1,2,4]триазин-3,8-дикарбоновой кислоты и 4-Амино-8-этоксикарбонил-имидазо[5,1-c][1,2,4]триазин-3-N-(п-толуил)-карбоксамиды по своим метаболическим эффектам были сходны с препаратом сравнения эпирубицином. Они снижали продукцию лактата в культуре клеток MCF-7 на треть, в культуре клеток Vero – на 21–22%. Потребление кислорода в культуре клеток MCF-7 снижалось на 14–17%, в культуре клеток Vero – на 18–24%.

Заключение. Полученные данные позволяют считать 3-Циклогексил-4-оксоимидазо[5,1-d]-[1,2,3,5]тетразин-8-N-пиперидинил-карбоксамид лидером среди новых производных азолазинов и рекомендовать его для дальнейшего доклинического изучения в качестве потенциального противоопухолевого средства.

Ключевые слова:	имидазотриазины, имидазотетразины, метаболическая активность, потребление кислорода, клеточная линия MCF-7, клеточная линия Vero.
Конфликт интересов:	авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
Прозрачность финансовой деятельности:	исследование выполнено в рамках бюджетного финансирования организаций, в которых работают авторы.
Для цитирования:	Хумаири А.Х., Удут В.В., Сперанский Д.Л., Аль-Газали М.О., Новочадов В.В. Влияние новых производных азолазинов с потенциальной противоопухолевой активностью на энергетический обмен в культурах клеток MCF-7 и Vero. <i>Сибирский журнал клинической и экспериментальной медицины</i> . 2022;37(4):139–148. https://doi.org/10.29001/2073-8552-2022-37-4-139-148 .

Хумаири Ахмед Хамид. e-mail: ahmed.h.mneahil@gmail.com.

Effect of new azoloazine derivatives with potential antitumor activity on energy metabolism in MCF-7 and Vero cell cultures

Ahmed Hamid Al-Humairi^{1,2}, Vladimir V. Uduť², Dmitry L. Speransky¹,
Moaed E. Al-Gazally³, Valery V. Novochadov⁴

¹ Volgograd State Medical University,
1, Pavshikh Bortsov Sq., Volgograd, 400066, Russian Federation

² Research Institute of Pharmacology and Regenerative Medicine, Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences,
3, Lenin ave., Tomsk, 634028, Russian Federation

³ University of Al-Ameed,
1238, Najaf Highway Front of Pole, 198, Karbala, Iraq

⁴ Volgograd State University,
100, Universitetsky ave., Volgograd, 400062, Russian Federation

Abstract

Introduction. The work presents the results of studying the effects of three new azoloazine derivatives on oxidative glucose metabolism in order to select substances with the most acceptable characteristics for further preclinical study as potential antitumor agents, including for breast cancer chemotherapy.

Aim. The aim of the work is to identify the metabolic properties of new azoloazine derivatives in terms of their effect on glucose metabolism using a culture of MCF-7 tumor cells and Vero non-tumor cells.

Material and Methods. The testing on cell cultures was the main method used in the work, and all tested compounds were applied in final concentrations from 2.5 µmol/L. The comparison drug was epirubicin in the same concentration. The biochemical techniques included the determination of lactate production using commercial Olvex Diagnosticum kits and the determination of oxygen consumption by cells using the Seahorse XFe24 Analyzer for cellular metabolism. The results were processed statistically.

Results. Lactate production in MCF-7 and Vero cell cultures decreased by more than half in the presence of 3-Cyclohexyl-4-oxoimidazo[5,1-d]-[1,2,3,5]tetrazine-8-N-piperidinyl-carboxamide, and oxygen consumption decreased by 19-40%, which was the maximum effect among the studied azoloazine derivatives. Diethyl ether of 4-aminoimidazo[5,1-c][1,2,4]triazine-3,8-dicarboxylic acid and 4-Amino-8-ethoxycarbonyl-imidazo[5,1-c][1,2,4]triazine-3-N-(p-toluy)carboxamide were similar in their metabolic effects to the comparison drug epirubicin. They reduced lactate production in MCF-7 and Vero cell culture by a third and by 21–22%, respectively. Oxygen consumption in MCF-7 cell culture decreased by 14–17%, in Vero cell culture it decreased by 18–24%.

Conclusion. The data obtained allow us to consider the (3-Cyclohexyl-4-oxoimidazo[5,1-d]-[1,2,3,5]tetrazine-8-N-piperidinyl-carboxamide as the leader among new azoloazine derivatives and recommend it for further preclinical study as a potential antitumor agent.

Keywords:	azolotriazines, azolotetrazines, metabolic activity, oxygen consumption, MCF-7 cell line, Vero cell line.
Conflict of interest:	the authors do not declare a conflict of interest.
Financial disclosure:	The budgetary funding of organizations where the authors used to carry out this study.
For citation:	Al-Humairi A.H., Uduť V.V., Speransky D.L., Al-Gazally M.E., Novochadov V.V. Effect of new azoloazine derivatives with potential antitumor activity on energy metabolism in MCF-7 and Vero cell cultures. <i>The Siberian Journal of Clinical and Experimental Medicine</i> . 2022;37(4):139–148. https://doi.org/10.29001/2073-8552-2022-37-4-139-148 .

Введение

Онкологическая заболеваемость во всем мире непрерывно растет, это сопровождается повышением общего количества смертей от злокачественных новообразований и во многом определяет структуру расходов на диагностику, профилактику и лечение важнейших заболеваний человека [1]. По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), в 2017 г. смертность населения в мире от различных злокачественных опухолей составила 13% от всех причин смертности, что соответствует почти 9 млн случаев в год. Прогнозируется, что за период до 2030 г. ежегодное число смертей от онкологических заболеваний в мире возрастет до 13 млн [2].

Рак молочной железы относится к наиболее распространенным и опасным видам злокачественных опухолей у женщин. Он составляет 23% от общего числа случаев онкологических заболеваний и 14% смертей от рака, что делает чрезвычайно актуальными научные исследования в этой области для преодоления как экономических, так и социальных проблем в современном обществе [3].

Все перечисленное предопределяет весьма значительные усилия научного сообщества, направленные на получение новых противоопухолевых средств с высокой специфической активностью в отношении конкретных видов злокачественных клеток. Исследования на клеточных линиях являются на сегодня (после скрининга и собственно синтеза) ключевым моментом для выявления потенциальных возможностей новых соединений с целью повышения эффективности лечения в современной онкологии [4].

Опухолевая трансформация клеток представляет собой сложный, многоступенчатый процесс, который приводит к изменению всех сторон клеточного метаболизма [5, 6]. В опухолевых клетках происходит усиленный захват глюкозы и, как следствие, повышенное образование лактата даже при высоком содержании кислорода в среде, что известно как эффект Варбурга. Другими важными чертами изменения метаболизма в раковых клетках является активное использование глутамина и синтез высших жирных кислот [7, 8]. Эти метаболические различия между нормальными и раковыми клетками могут служить биохимической основой для разработки новых противоопухолевых лекарственных средств. Ингибирование гликолиза, изменение процессов метаболизма глутамина и синтеза жирных кислот – это три возможных подхода к метаболической противоопухолевой терапии [9, 10].

Перспективными и эффективными объектами изучения на предмет возможной противоопухолевой активности могут оказаться новые производные азола[5,1-с][1,2,4]триазинов, которые близки по структуре к известным алкилирующим препаратам – митозоломиду и темозоломиду [11]. Ранее мы выделили три новых производных с максимально высокой цитотоксической активностью, что явилось основанием для их более детального изучения [12].

Цель работы: выявить метаболические свойства новых производных азолазинов в части их влияния на метаболизм глюкозы с использованием культуры опухолевых клеток MCF-7 и неопухолевых клеток Vero.

Материал и методы

Три новых производных азолазинов, тестируемых в настоящей работе, были синтезированы в Уральском федеральном университете имени первого Президента Рос-

Introduction

Oncological morbidity is continuously increasing worldwide. This situation results in an increase in the total number of deaths from malignant neoplasms and largely determines the structure of expenditures for the diagnosis, prevention, and treatment of major human diseases [1]. According to the World Health Organization (WHO), the mortality of the world population from various malignant tumors in 2017 amounted to 13% of all causes of death, which corresponded to almost nine million cases per year. The annual number of deaths from cancer in the world is predicted to increase to 13 million during the period up to 2030 [2].

Breast cancer is one of the most common and dangerous types of malignant tumors in women. It accounts for 23% of the total number of cancer cases and 14% of cancer deaths, which makes scientific research in this area extremely relevant to overcome both economic and social problems of modern society [3].

All the above predetermines the very significant efforts of the scientific community to obtain new antitumor agents with high specific activity against different types of malignant cells. After primary screening and direct synthesis, the research using cell lines is currently the key moment for identifying the potential of new compounds in order to increase the effectiveness of treatment in modern oncology [4].

Tumor transformation of cells is a complex, multi-stage process that leads to changes in all aspects of cellular metabolism [5, 6]. In tumor cells, increased glucose uptake occurs and, as a result, lactate formation increases even in the presence of high oxygen content in the medium. It is known as the Warburg effect. The active use of glutamine and synthesis of higher fatty acids are other important features of metabolic changes in cancer cells [7, 8]. These metabolic differences between normal and cancer cells can be a biochemical basis for the development of new anticancer drugs. So, inhibition of glycolysis, changes in the processes of glutamine metabolism and fatty acid synthesis compose three possible approaches to metabolic antitumor therapy [9, 10].

New derivatives of azolo[5,1-c][1,2,4]triazines, which are similar in structure to known alkylating drugs as mitozolomide and temozolomide, may be promising and effective objects to search for possible antitumor activity may be [11]. Previously, we identified three new derivatives with the highest cytotoxic activity, which was the basis for their more detailed study [12].

The aim of the work was to identify the metabolic properties of new azoloazine derivatives in terms of their effect on glucose metabolism using a culture of MCF-7 tumor cells and Vero non-tumor cells.

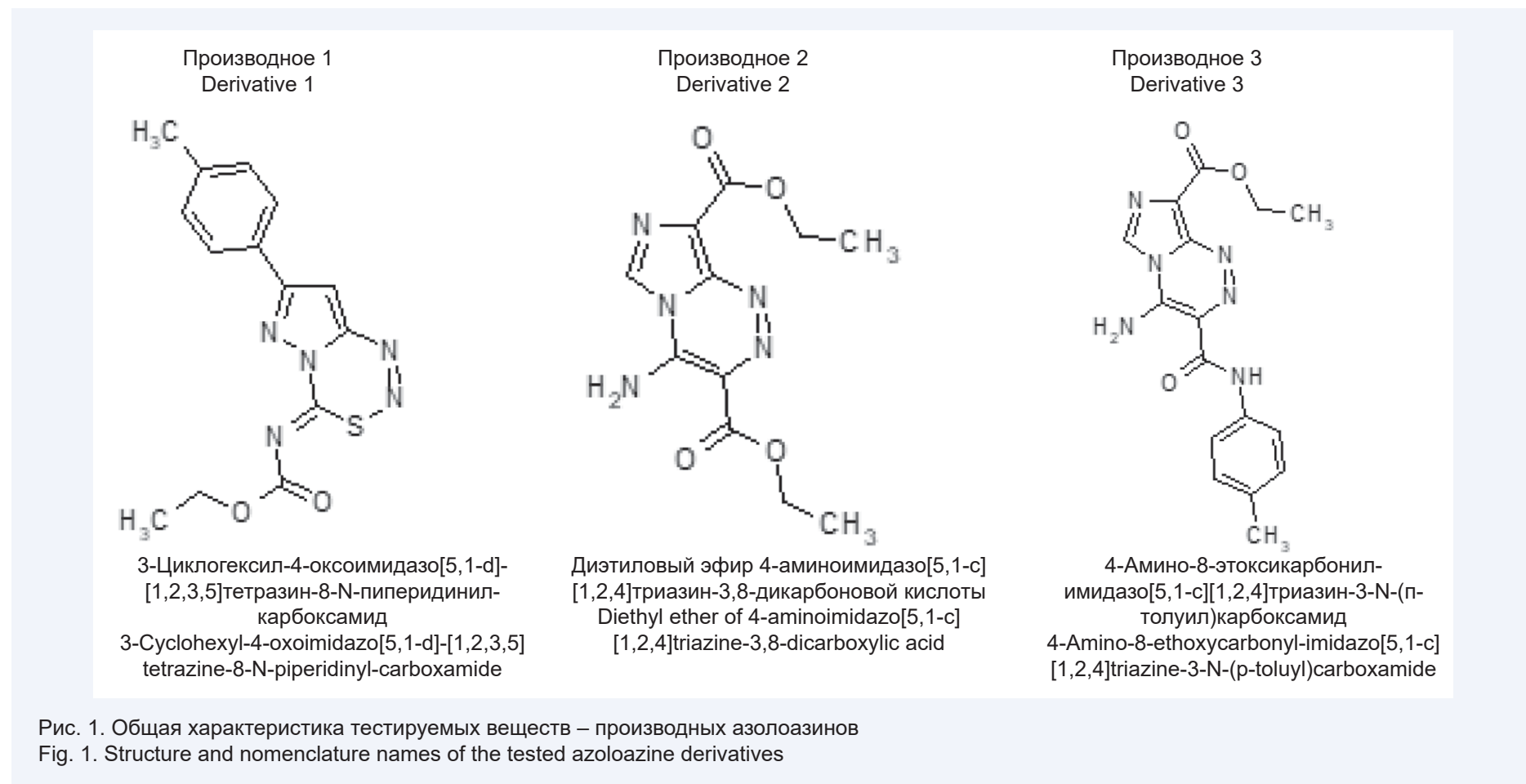
Material and Methods

Three new azoloazine derivatives tested in this work were synthesized at the Yeltsin Ural Federal University [13]. Figure 1 demonstrates that substance 1 is a tetrazine derivative, and substances 2 and 3 are triazine derivatives.

Epirubicin, or [(8S-cis)-10-[(3-amino-2,3,6-trideoxy- α -L-arabinohexo-pyranosyl)oxy]-7,8,9,10-tetrahydro-6,8,11-trihydroxy-8-(hydroxyacetyl)-1-methoxy-5,12-

сии Б.Н. Ельцина [13]. Рисунок 1 демонстрирует, что вещество 1 является производным тетразина, а вещества 2 и 3 – производными триазина.

naphthacendion] was used as a comparison drug, a well-studied compound with antitumor activity including against human breast cancer cells.



В качестве препарата сравнения был использован эпирубицин – [(8S-цис)-10-[(3-амино-2,3,6-тридезоксис- α -L-арабиногексо-пиранозил)окси]-7,8,9,10 тетрагидро-6,8,11-тригидрокси-8-(гидроксиацетил)-1-метокси-5,12-нафтацендион] как хорошо изученное соединение с противоопухолевой активностью, в том числе против клеток рака молочной железы человека.

Методики культивирования клеток

MCF-7 использована в работе как основная опухолевая клеточная линия для исследования метаболических эффектов изучаемых производных азолоазинов [14]. Vero – перевиваемая клеточная культура почечного эпителия африканской зеленой мартышки, была использована как сравнительная [15].

После размораживания клеток мы дважды отмывали их в растворе Хэнкса, используя для осаждения центрифугирование в течение 5 мин при 500 g. Флаконы для культивирования емкостью 10 мл содержали стандартную полную среду состава MEM/DMEM + 2 mM раствор L-глутамина + смесь 1%-го стрептомицина и 1%-го пенициллина (все реактивы производства Панэко, Россия). Для клеточной культуры MCF-7 использовали среду MEM, для культуры Vero DMEM. Размножение клеток происходило до получения необходимого их количества в термостате при температуре 37 °C при наличии 5% CO₂ в газовой фазе. При необходимости производили замену питательной среды, используя в качестве критерия результаты определения жизнеспособности клеток в тесте трипанового синего и их морфологии при визуализации в инвертированном микроскопе Olympus.

Для определения пути окисления глюкозы клетками в начале клеточные культуры рассевали во флаконы и доращивали до монослоя. При пересеве на планшеты удаляли питательную среду и добавляли в качестве дезинтегратора

Cell Culture Technique

In the work, we used MCF-7 cell line as the main culture to study the metabolic effects of new azoloazine derivatives [14] and the Vero cell line, known transferable cell line of African green monkey renal epithelium, for comparison [15].

After defrosting the cells, we washed them twice in Hanks solution using centrifugation for 5 minutes at 500g for precipitation. The 10 mL culture vessels contained a standard MEM/DMEM + 2 mM L-glutamine solution + a mixture of 1% streptomycin and 1% penicillin; all reagents were manufactured by PanEco, Russia. MEM medium was used for MCF-7 cell culture, DMEM was used for the Vero cells. The cells multiplied until the required amount was obtained in the thermostat at a temperature of 37 °C in the presence of 5% CO₂ in the gas phase. If necessary, we replaced the nutrient medium using the results of assessing the viability of cells in the Trypan blue test and their morphology when visualized by an inverted Olympus microscope as criterion.

Determination of Glucose Oxidation Pathway in Cell Cultures. To determine the metabolic activity, we initially seeded cells into vessels and grew them to a monolayer. Replating the cells onto tablets consisted in sequential removing the nutrient medium, adding 0.25% trypsin-EDTA as a disintegrator, and centrifuging for 5 min at 1000g. Then, we resuspended the cells in 2 mL of a complete nutrient medium of the following composition: MEM /DMEM + fetal calf serum (FCS) + 2 mM L-glutamine solution + a mixture of 1% streptomycin and 1% penicillin to prepare a suspension at the rate of 10⁵ cells per 1 mL of medium. Each hole of the tablet contained 100 μ L of suspension with 10⁴ cells, and the final concentration

трипсин-EDTA 0,25%, после чего центрифугировали 5 мин при 1000 g. Осадок ресуспензировали в 2 мл полной питательной среды состава MEM/DMEM + фетальная телячья сыворотка (FCS) + 2 mM раствор L-глутамин + смесь 1%-го стрептомицина и 1%-го пенициллина, готовили суспензию из расчета 10^5 клеток на 1 мл среды. В каждую лунку планшета помещали 100 мкл суспензии (10^4 клеток) и добавляли исследуемые вещества в конечных концентрациях 2,5 мкмоль/л. Помимо этого формировали отрицательный контроль и положительный контроль (10% диметилсульфоксида). Помещали планшет на 1 ч в CO_2 -инкубатор.

Культивирование происходило до тех пор, пока в каждой лунке не наблюдалась конfluence ~ 95%. Затем производили замену сред. Культивировали планшеты в течение 24 ч. По истечении этого времени отбирали культуральную жидкость из лунок, центрифугировали в течение 3 мин при 500 g и проводили определение лактата при помощи коммерческого набора Olvex Diagnosticum в соответствии с протоколом производителя на спектрофотометре Olvex Diagnosticum против холостой пробы при длине волны 505 нм. Концентрацию молочной кислоты выражали как

$$C = 3,3 E_e/E_c \text{ mM},$$

где E_e и E_c – оптические плотности опытной и калибровочной проб соответственно. Клетки снимали с лунок, в которых они находились, и проводили следующий этап исследования.

Определение поглощения кислорода клетками оценивали с помощью метода полярографии [16]. Измерение проводили с помощью анализатора клеточного метаболизма Seahorse XFe24 Analyzer (Agilent Technologies). Вначале инкубировали среду для полярографии состава 1 mM EDTA + 1,2 mM $MgCl_2$ + 1 M таурин + 5 mM KH_2PO_4 + 20 mM HEPES буфер + 100 mM сахароза (pH 7,4) в водяном термостате при температуре 33 °C в течение 10 мин. Далее помещали 1 мл среды, содержащей 2×10^6 клеток MCF-7/Vero, в полярографическую ячейку.

Последовательно регистрировали скорость дыхания при таком составе содержимого ячейки после внесения 100 мкл олигомицина как ингибитора АТФ-синтазы, 100 мкл ротенона для ингибирования I комплекса и 100 мкл 2,4-динитрофенола. Клеточное дыхание в каждом случае регистрировали в течение 3 мин.

Статистический анализ результатов эксперимента проводился в пакете STATISTICA 10.0 и предусматривал сравнение показателей каждой клеточной линии в опытной и контрольной группах. Количественные показатели описывались медианами и межквартильными диапазонами $Me [Q_1 \div Q_3]$. Внутригрупповой сравнительный анализ воздействия трех производных азолазинов и эпирубина и контрольной подгруппы со стандартной полной средой осуществлялся по критерию Краскела – Уоллиса с апостериорными сравнениями по критерию Данна. Сравнение количественных показателей в двух независимых группах культур клеточных линий проводилось по критерию Манна – Уитни. Пороговый уровень статистической значимости при проверке гипотезы о различиях показателей в группах составлял 0,05.

Результаты исследования

Изменения продукции лактата клеточными культурами после введения тестируемых веществ представлены в таблице 1.

of tested substances was of 2.5 mM. In addition, we prepared negative control and positive control using 10% dimethyl sulfoxide. The incubation time was 24 hours. The plate was placed to CO_2 chamber for one hour.

Cell culturing continued till reaching ~95% confluence in each well. After that, the medium was substituted. After incubation, we pipetted the culture fluid from the vessels, centrifuged for 3 minutes at 500 g, and determined lactate concentration using a commercial Olvex Diagnosticum kit and spectrophotometer in accordance with the manufacturer's protocol against a blank sample at a wavelength of 505 nm. The lactic acid concentration was calculated as

$$C = 3,3 E_e/E_c \text{ mM},$$

where E_e and E_c were the optical densities of the experimental and calibration samples, respectively. The cells were removed from the wells where they were and transferred to the next stage of the study.

Determination of oxygen uptake by cells was evaluated using the polarography method [16]. We carried out the measurement using the Seahorse XFe24 Analyzer of cellular metabolism manufactured by Agilent Technologies. The polarography medium consisted of 1 mM EDTA + 1.2 mM $MgCl_2$ + 1 M taurine + 5 mM KH_2PO_4 + 20 mM HEPES buffer + 100 mM sucrose and had pH-value of 7.4. The first step consisted in the incubation of this medium at a temperature of 33 °C for 10 min in water thermostat. Next, we put 1 mL of the medium containing 2×10^6 MCF-7/Vero cells into each polarographic cell.

The respiration rate was sequentially recorded with such a composition of the cell contents, after the introduction of 100 μ L of oligomycin as an ATP synthase inhibitor, after the introduction of 100 μ L of rotenone to inhibit the complex I, and after the introduction of 100 μ L of 2,4-dinitrophenol. Record time of each cellular respiration model lasted for three minutes.

The statistical evaluation of the experimental results provided the comparison of the indicators of each cell line in the experimental and control groups. Statistica 10.0 software package was used for this procedure. The intra-group comparative analysis consisted in the estimation of Kraskel – Wallis criterion in nonparametric version of ANOVA, followed by multiple Bonferroni – Dann comparisons. The comparison between the groups was carried out according to the Mann – Whitney criterion. The differences at a confidence level of $p < 0.05$ were considered statistically significant.

Results

Table 1 presents changes in lactate production by cell cultures after administration of the tested substances.

In the control, lactate production by MCF-7 tumor cells significantly exceeded the value of a similar indicator when using a culture of non-transformed Vero cells.

Epirubicin caused the suppression of lactate production in MCF-7 cells by 25%, while the suppression in Vero cells was only by 8%. This fact reflected the general ability of antitumor drugs to influence metabolic processes in transformed cells to a greater extent, in comparison with non-tumor cells.

Таблица 1. Продукция лактата в культуре клеток MCF-7 и Vero после введения эпирубина и трех новых производных азолазинов, $Me [Q_1 \div Q_3]$, ммоль/л

Table 1. Lactate production in MCF-7 and Vero cell cultures after administration of three new azoloazine derivatives comparing to epirubicin, $Me [Q_1 \div Q_3]$, mM/L

Условия культивирования Cultivation conditions	Культура клеток Cell culture	
	MCF-7	Vero
Контроль / Control	9,75 [9,16 ÷ 10,22]	7,58 * [7,09 ÷ 8,16]
Эпирубин / Epirubicin	7,33 # [7,00 ÷ 7,71]	7,01 [6,63 ÷ 7,40]
Производное 1 / Derivative 1	4,75 # [4,41 ÷ 5,17]	3,80 *# [3,46 ÷ 4,02]
Производное 2 / Derivative 2	6,24 # [5,89 ÷ 6,47]	5,89 *# [5,53 ÷ 6,24]
Производное 3 / Derivative 3	6,40 # [6,08 ÷ 6,72]	5,97 *# [5,60 ÷ 6,33]

Примечание: статистически значимые различия * – между MCF-7 и Vero, # – между измененными средами и стандартной полной средой ($p < 0,05$).

Note: The sigh * expresses statistically significant differences ($p < 0,05$) between MCF-7 and Vero cell cultures; the sigh # expressed the analogue differences between control and tested substance action ($p < 0,05$).

Таблица 2. Показатели дыхания клеток MCF-7 и Vero после введения эпирубина и производных азолазинов, $Me [Q_1 \div Q_3]$, нмоль/с/106

Table 2. Respiration rates of MCF-7 and Vero cells after administration of three new azoloazine derivatives comparing to epirubicin, $Me [Q_1 \div Q_3]$, nM/sec/106

Условия культивирования Cultivation conditions	Культура клеток Cell lines	
	MCF-7	Vero
Интактные клетки Intact cells		
Базовое дыхание / Base respiration	12,05 [10,61 ÷ 13,55]	15,77 [14,48 ÷ 16,70] *
Олигомицин / Oligomycin	7,68 [6,80 ÷ 9,72]	10,30 [9,02 ÷ 11,98] *
2,4-динитрофенол / 2,4-Dinitrophenol	12,53 [11,77 ÷ 13,94]	16,25 [14,94 ÷ 17,89] *
Ротенон / Rotenone	9,15 [8,07 ÷ 9,96]	9,23 [8,25 ÷ 10,47]
Эпирубин Epirubicin		
Базовое дыхание / Base respiration	11,52 [10,30 ÷ 12,76]	14,68 [12,96 ÷ 16,33] *
Олигомицин / Oligomycin	7,28 [6,41 ÷ 8,16]	9,75 [8,69 ÷ 10,88] *
2,4-динитрофенол / 2,4-Dinitrophenol	11,95 [10,56 ÷ 13,21]	15,26 [14,02 ÷ 17,86] *
Ротенон / Rotenone	8,62 [7,82 ÷ 9,47]	8,91 [7,82 ÷ 10,15]
Производное 1 Derivative 1		
Базовое дыхание / Base respiration	8,42 [7,15 ÷ 9,92] #	11,02 [9,86 ÷ 12,25] *#
Олигомицин / Oligomycin	5,35 [4,70 ÷ 6,06] #	6,50 [5,71 ÷ 7,34] *#
2,4-динитрофенол / 2,4-Dinitrophenol	9,20 [7,96 ÷ 10,38] #	9,77 [8,85 ÷ 10,97] #
Ротенон / Rotenone	6,94 [6,17 ÷ 7,69] #	7,48 [6,84 ÷ 8,22] #
Производное 2 Derivative 2		
Базовое дыхание / Base respiration	10,04 [8,83 ÷ 11,20] #	13,01 [11,65 ÷ 14,45] *
Олигомицин / Oligomycin	6,40 [5,86 ÷ 7,35]	8,23 [7,46 ÷ 9,12] *#
2,4-динитрофенол / 2,4-Dinitrophenol	10,46 [9,21 ÷ 11,85] #	12,53 [11,30 ÷ 13,78] *#
Ротенон / Rotenone	7,71 [6,89 ÷ 8,87] #	8,76 [7,96 ÷ 9,53]
Производное 3 Derivative 3		
Базовое дыхание / Base respiration	9,84 [8,60 ÷ 11,03] #	12,80 [11,44 ÷ 14,23] *
Олигомицин / Oligomycin	6,28 [5,70 ÷ 7,11] #	8,11 [7,37 ÷ 9,02] *#
2,4-динитрофенол / 2,4-Dinitrophenol	10,26 [9,04 ÷ 11,74] #	12,35 [11,09 ÷ 13,56] *#
Ротенон / Rotenone	7,60 [6,77 ÷ 8,66] #	8,58 [7,79 ÷ 9,35] *

Примечание: статистически значимые различия * – между MCF-7 и Vero, # – между измененными средами и стандартной полной средой ($p < 0,05$).

Note: the sigh * expresses statistically significant differences ($p < 0,05$) between MCF-7 and Vero cell cultures; the sigh # expressed the analogue differences between control and tested substance action ($p < 0,05$).

В контроле продукция лактата клетками опухолевой линии MCF-7 достоверно превышала величину аналогичного показателя при использовании культуры нетрансформированных клеток Vero.

Cultivation of MCF-7 in the presence of derivative 1 led to a decrease in lactate production by more than half, a similar decrease was character for Vero cell culture. Derivative 2 caused a decrease in lactate production in

Эпирубицин вызывал подавление продукции лактата клетками линии MCF-7 на 25%, клетками линии Vero – только на 8%. Это отражало общую способность противоопухолевых препаратов в большей степени влиять на метаболические процессы в трансформированных клетках в сравнении с неопухолевыми.

Культивирование MCF-7 в присутствии производного 1 вызывало уменьшение продукции лактата более чем вдвое, в культуре клеток Vero зарегистрировано аналогичное снижение. Производное 2 вызывало снижение продукции лактата в культуре клеток MCF-7 на 36%, в культуре клеток Vero – на 22%. Производное 3 демонстрировало примерно ту же метаболическую активность: в культуре клеток MCF-7 продукция лактата снижалась на треть, в культуре клеток Vero – на 21%.

Результаты влияния тестируемых веществ на показатели потребления кислорода клетками MCF-7 и Vero показаны в таблице 2.

Введение эпирубина в культуру клеток MCF-7 приводило к снижению показателей базового дыхания на 5%, остальных тестовых показателей (в присутствии олигомицина, 2,4-динитрофенола и ротенона) – в пределах 5–6%. Тот же препарат при введении в культуру клеток Vero вызывал снижение показателей базового дыхания, в сравнении с контролем, на 7%, остальных показателей – на 3–6%. Это отражало общее снижение числа клеток, сохранившихся после воздействия противоопухолевого препарата, и их метаболической активности. В то же время, полученную динамику следует признать весьма умеренной.

Производное 1 приводило в культуре клеток MCF-7 к снижению базового дыхания на 30%, потребления кислорода на фоне действия олигомицина – также на 30%, 2,4-динитрофенола – на 27%, ротенона – на 24%. Снижение базового дыхания в культуре клеток Vero составило 31%, остальных изучаемых показателей в пределах от 19% (ротенон) до 40% (2,4-динитрофенол).

Производное 2 приводило в культуре клеток MCF-7 к снижению базового дыхания на 14%, потребления кислорода на фоне тестовых воздействий – в пределах 16–17%. В культуре клеток Vero снижение базового дыхания составило 18%, остальных изучаемых показателей – в пределах от 19 до 24%.

Введение производного 3 в культуру клеток MCF-7 сопровождалось снижением базового дыхания на 18%, потребления кислорода на фоне тестовых воздействий – в пределах 17–19%. Снижение базового дыхания в культуре клеток Vero составило 19%, при действии олигомицина – 22%, 2,4-динитрофенола – 24%, ротенона – только 7%.

Обсуждение

Выполняя работу, мы предполагали, что, во-первых, у опухолевых клеток продукция лактата будет выше, чем у неопухолевых в силу более высокой интенсивности метаболизма в целом и за счет эффекта Варбурга. Во-вторых, мы считали, что цитотоксическое и генотоксическое действие производных азолазинов приведет к критическим изменениям клеточного метаболизма, в результате чего снизится продукция лактата и потребление кислорода клетками в культуре.

Первое предположение подтвердилось, и в наших опытах клетки линии MCF7 демонстрировали продукцию лактата почти на треть большую, чем клетки линии Vero. Полученные данные согласуются с теорией метаболического перепрограммирования опухолевых клеток (эффектом

MCF-7 cell culture by 36%, and in Vero cell culture by 22%. Derivative 3 showed approximately the same metabolic activity; in MCF-7 cell culture the lactate production decreased by a third, in the Vero cell culture it decreased by 21%.

Table 2 shows the results of the effect of the tested substances on the oxygen consumption of MCF-7 and Vero cells.

The introduction of epirubicin into the culture of MCF-7 cells led to a decrease in basic respiration by 5%, the remaining test parameters in the presence of oligomycin, 2,4-dinitrophenol and rotenone altered within 5–6%. The same drug, when injected into the culture of Vero cells, caused decrease in the monitored indicators of cell respiration by 7% and other parameters by 3–6% in comparison with the control. This reflected both a general decrease in the number of cells preserved after exposure to antitumor drug and their residual metabolic activity. At the same time, the resulting dynamics should be considered very moderate.

Derivative 1 in MCF-7 cell culture resulted in a 30% decrease in basic respiration, oxygen consumption against the background of the action of oligomycin also by 30%. 2,4-dinitrophenol and rotenone decreased oxygen consumption by 27% and 24%, respectively. The decrease in basic respiration in Vero cell culture was 31%, the other studied indicators ranged from 19% (rotenone) to 40% (2,4-dinitrophenol).

Derivative 2 resulted in a decrease in basic respiration by 14% in the culture of MCF-7 cells, oxygen consumption against the background of test effects decreased in the range of 16–17%. In the culture of Vero cells, the decrease in basic respiration was 18%, the other studied indicators diminished from 19% to 24%.

The introduction of derivative 3 into the culture of MCF-7 cells was accompanied by a decrease in all basic respiration by 18%. The decrease in respiration in the presence of test compounds was within 17–19%. Basic respiration in Vero cell culture decreased by 19%, by 22% in the presence of oligomycin, by 24% in the presence of 2,4-dinitrophenol, and only by 7% in the presence of rotenone.

Discussion

While doing the work, we assumed that, firstly, the production of lactate in tumor cells would be higher than in non-tumor cells due to the higher intensity of metabolism in general and due to the Warburg effect. Secondly, we believed that the cytotoxic and genotoxic effects of azoloazine derivatives would lead to critical changes in cellular metabolism, resulting in reduced lactate production and oxygen consumption by cultured cells.

The first our assumption was confirmed, and in these experiments, the cells of the MCF 7 line demonstrated lactate production almost a third greater than the cells of the Vero line. The data obtained are consistent with the theory of metabolic reprogramming of tumor cells known as the Warburg effect, characterized primarily by a shift in energy supply from mitochondrial oxidative phosphorylation to aerobic glycolysis [17]. The principles

Варбурга), характеризующейся, в первую очередь, сдвигом в энергообеспечении от митохондриального окислительного фосфорилирования к аэробному гликолизу [17]. Принципы, регулирующие гликолитическую регуляцию в раковых клетках, подробно рассмотрены в обзоре [18].

Введение эпирубина приводило лишь к незначительному снижению продукции лактата клетками линий MCF-7 и Vero. Производное 1 вызывало уменьшение продукции лактата более чем вдвое в обеих культурах. Производные 2 и 3 обладали сходными, но меньшими по амплитуде эффектами. Это отражало общую способность противоопухолевых препаратов в большей степени влиять на метаболические процессы в трансформированных клетках в сравнении с неопухолевыми.

Если проанализировать полученные результаты, исходя из современных представлений о межклеточном обмене в опухолевой клетке, то им можно найти и другое объяснение. Если ранее считалось, что при злокачественной трансформации клетка помимо глюкозы сохраняет весьма ограниченное количество энергетических и синтетических субстратов, то в настоящее время эта концепция подвергается систематической критике. Эффект Варбурга приводит к накоплению промежуточных метаболитов, активно используемых раковой клеткой для синтеза липидов, аминокислот и нуклеотидов. В качестве источников энергии в митохондриальном окислении активно применяются ацетат и другие жирные кислоты, лактат, аминокислоты с разветвленной цепью, серин и глицин. Эти предшественники дополняют метаболиты-предшественники гликолиза и необходимы для поддержки пролиферации [8, 10].

Сравнение опухолевых и неподверженных трансформации клеток показало относительно более низкое потребление кислорода в культуре с опухолевой трансформацией в среднем на 10–20%. Это согласуется с представлениями о преимущественно анаэробном энергетическом потоке в опухолевых клетках и является подтверждением адекватности примененных клеточных моделей [19].

Далее было выявлено, что базовое дыхание опухолевых клеток достаточно умеренно снижается при введении в культуру тестируемых соединений. Это может свидетельствовать о том, что культура MCF-7 использует внутренние механизмы для переключения метаболических путей в зависимости от условий окружающей среды [20].

Полученные нами данные могут быть положены в основу новых исследований, направленных на изучение механизмов метаболической перестройки опухолевых клеточных линий при изменении концентраций базовых метаболитов в культуральной среде, к примеру, исследования ингибиторов основных метаболических путей с использованием 2-дегидроглюкозы, 3-бромпирувата, аминотрансфераз и т. п. Полученные данные также можно использовать для управления системой культивирования и верификации метаболических изменений при испытании новых противоопухолевых средств *in vitro*.

Заключение

Полученные результаты свидетельствуют, как минимум, о двух фактах. Во-первых, воздействие тестируемых соединений на метаболизм нетрансформированных клеток несколько сильнее, чем на опухолевые. Во-вторых, из отобранных производных азолоазин наибольший эффект на продукцию лактата и потребление кислорода клетками оказывает производное 1, а метаболические эффекты производных 2 и 3 сходны по амплитуде и заметно слабее.

governing glycolytic regulation in cancer cells are well discussed in detail in the review [18].

Epirubicin administration caused only a slight decrease in lactate production by MCF-7 and Vero cells. Derivative 1 caused a reduction in lactate production by more than half in both cultures. Derivatives 2 and 3 had similar but smaller amplitude effects. This reflected the general ability of antitumor drugs to influence metabolic processes in transformed cells to a greater extent, in comparison with non-tumor cells.

If we analyze the results obtained based on modern ideas about the oxygen-dependent metabolism in a tumor cell, then another explanation can be found for them. If it was previously believed that during malignant transformation, the cell, in addition to glucose, retains a very limited amount of energy and synthetic substrates, now this concept is being systematically criticized. The Warburg effect leads to the accumulation of intermediate metabolites that are actively used by the cancer cell for the synthesis of lipids, amino acids, and nucleotides. Acetate and other fatty acids, lactate, branched chain amino acids, serine, and glycine may actively utilized as energy sources in mitochondrial oxidation. These precursors complement glycolysis precursor metabolites and they are necessary to support proliferation [8, 10].

A comparison of tumor and non-transformed cells showed a relatively lower oxygen consumption in a culture with tumor transformation by an average of 10-20%. This is consistent with the ideas of a predominantly anaerobic energy flow in tumor cells and is a confirmation of the adequacy of the applied cellular models [19].

Further, we found that the basic respiration of tumor cells decreases moderately enough as a result of introducing the tested compounds into the culture. This may indicate for MCF-7 culture to use internal mechanisms for reprogramming metabolic pathways in defense on the environmental conditions [20].

The data obtained can be used as the basis for new studies aimed at studying the mechanisms of metabolic restructuring of tumor cell lines with changes in the concentrations of basic metabolites in the culture medium, for example, the study of inhibitors of the main metabolic pathways using 2-dehydroglucose, 3-bromopyruvate, aminotransferases, etc. These data can also be used to control the cultivation system and verification of metabolic changes during testing of new antitumor agents *in vitro*.

Conclusion

The results obtained indicate at least two facts. Firstly, the effect of the tested compounds on the metabolism of untransformed cells is somewhat stronger than on tumor cells. Secondly, of the selected azoloazine derivatives, derivative 1 has the greatest effect on lactate production and oxygen consumption by cells, while the metabolic effects of derivatives 2 and 3 are similar in amplitude and noticeably weaker.

Lactate production in MCF-7 and Vero cell cultures decreased by more than half under the action of derivative 1, and oxygen consumption decreased by 19%-40%, which was the maximum effect among the studied

Производство лактата в культурах клеток MCF-7 и Vero при действии производного 1 уменьшалась более чем вдвое, а потребление кислорода – на 19–40%, что являлось максимальным эффектом среди изученных производных азолазинов. Производные 2 и 3 по своим метаболическим эффектам были сходны с препаратом сравнения эпирубицином. Они снижали продукцию лактата в культуре клеток MCF-7 на треть, в культуре клеток Vero – на 21–22%. Потребление кислорода в культуре клеток MCF-7 снижалось на 14–17%, в культуре клеток Vero – на 18–24%.

Как итог, полученные данные позволяют считать производное 1 (3-Циклогексил-4-оксоимидазо[5,1-d]-[1,2,3,5]тетразин-8-N-пиперидинил-карбоксамид) лидером среди новых производных азолазинов и рекомендовать его для дальнейшего доклинического изучения в качестве потенциального противоопухолевого средства.

Литература / References

- 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.
- Wild C.P., Weiderpass E., Stewart B.W. World Cancer Report: Cancer research for cancer prevention. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer; 2020.
- Rositch A.F., Unger-Saldana K., DeBoer R.J., Ng'ang'a A., Weiner B.J. The role of dissemination and implementation science in global breast cancer control programs: Frameworks, methods, and examples. *Cancer.* 2020;126(10):2394–2404. DOI: 10.1002/cncr.32877.
- Gradishar W.J., Anderson B.O., Abraham J., Aft R., Agnese D., Allison K.H. et al. Breast Cancer, Version 3.2020, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *J. Natl. Compr. Canc. Netw.* 2020;18(4):452–478. DOI: 10.6004/jnccn.2020.0016.
- Kang Y.P., Ward N.P., DeNicola G.M. Recent advances in cancer metabolism: A technological perspective. *Exp. Mol. Med.* 2018;50(4):1–16. DOI: 10.1038/s12276-018-0027-z.
- El-Sahli S., Wang L. Cancer stem cell-associated pathways in the metabolic reprogramming of breast cancer. *Int. J. Mol. Sci.* 2020;21(23):9125. DOI: 10.3390/ijms21239125.
- Gentric G., Mieulet V., Mechta-Grigoriou F. Heterogeneity in cancer metabolism: New concepts in an old field. *Antioxid. Redox Signal.* 2017;26(9):462–485. DOI: 10.1089/ars.2016.6750.
- Vander Heiden M.G., DeBerardinis R.J. Understanding the intersections between metabolism and cancer biology. *Cell.* 2017;168(4):657–669. DOI: 10.1016/j.cell.2016.12.039.
- Bhardwaj V., He J. Reactive oxygen species, metabolic plasticity, and drug resistance in cancer. *Int. J. Mol. Sci.* 2020;21(10):3412. DOI: 10.3390/ijms21103412.
- Park J.H., Pyun W.Y., Park H.W. Cancer metabolism: phenotype, signaling and therapeutic targets. *Cells.* 2020;9(10):2308. DOI: 10.3390/cells9102308.
- Garza-Morales R., Gonzalez-Ramos R., Chiba A., Montes de Oca-Luna R., McNally L.R., McMasters K.M. et al. Temozolomide enhan-

ces triple-negative breast cancer virotherapy in vitro. *Cancers (Basel).* 2018;10(5):144. DOI: 10.3390/cancers10050144.

Summarizing, the data obtained allow us to consider the substance 1 (3-Cyclohexyl-4-oxoimidazo[5,1-d]-[1,2,3,5]tetrazine-8-N-piperidinyl-carboxamide) as the leader among new azoloazine derivatives and recommend it for further preclinical study as a potential antitumor agent.

- Хумаири А.Х., Сперанский Д.Л., Садчикова Е.В. Синтез и цитотоксическая активность новых производных азолотриазина при изучении на клеточных культурах. *Химико-фармацевтический журнал.* 2022;56(6):17–22. DOI: 10.30906/0023-1134-2022-56-6-17-22.
- Al-Humairi A.H., Speransky D.L., Sadchikova E.V. Synthesis and cytotoxic activity of new azolotriazines studied on cell cultures. *Khimiko-farmatsevticheskii zhurnal.* 2022;56(6):17–22. (In Russ.). DOI: 10.30906/0023-1134-2022-56-6-17-22.
- Alexeeva D.L., Sadchikova E.V., Volkova N.N., Efimov I.V., Jacobs J., Van Meervelt L. et al. Reactivity of 3-substituted pyrazole-5-diazonium salts towards 3-azoly enamines. Synthesis of novel 3-azoly pyrazolo[5,1-c][1,2,4]triazines. *ARKIVOC.* 2016;(iv):114–129. DOI: 10.3998/ark.5550190.p009.571.
- Alexandrova R., Dinev D., Gavriloval-Valcheva I., Gavriloval I. Cell cultures as model systems in breast cancer research. *Merit Res. J. Med. Med. Sci.* 2019;7(2):73–79. DOI: 10.5281/zenodo.2579323.
- Andreani N.A., Renzi S., Piovani G., Ajmone Marsan P., Bomba L., Villa R. et al. Potential neoplastic evolution of Vero cells: *In vivo* and *in vitro* characterization. *Cytotechnology.* 2017;69(5):741–750. DOI: 10.1007/s10616-017-0082-7.
- Traba J., Miozzo P., Akkaya B., Pierce S.K., Akkaya M. An optimized protocol to analyze glycolysis and mitochondrial respiration in lymphocytes. *J. Vis. Exp.* 2016;(117):54918. DOI: 10.3791/54918.
- Katzir R., Polat I.H., Harel M., Katz S., Foguet C., Selivanov V.A. et al. The landscape of tiered regulation of breast cancer cell metabolism. *Sci. Rep.* 2019;9(1):17760. DOI: 10.1038/s41598-019-54221-y.
- Cairns R.A., Mak T.W. The current state of cancer metabolism. *Nat. Rev. Cancer.* 2016;16:613–614. DOI: 10.1038/nrc.2016.100.
- Ramzan R., Michels S., Weber P., Rhiel A., Iqbal M., Rastan A.J. et al. Protamine sulfate induces mitochondrial hyperpolarization and a subsequent increase in reactive oxygen species production. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 2019;370(2):308–317. DOI: 10.1124/jpet.119.257725.
- Zambrano A., Molt M., Uribe E., Salas M. Glut 1 in cancer cells and the inhibitory action of resveratrol as a potential therapeutic strategy. *Int. J. Mol. Sci.* 2019;20(13):3374. DOI: 10.3390/ijms20133374.

Информация о вкладе авторов

Сперанский Д.Л., Хумаири А.Х. предложили основную концепцию, гипотезу исследования и разработали его дизайн.

Аль-Газали М.О., Хумаири А.Х. провели отбор необходимой литературы для обоснования актуальности и научных положений работы.

Новочадов В.В. конкретизировал дизайн исследования в плане перечня необходимого биологического материала, оборудования и реактивов, провел математическую обработку, анализ и интерпретацию полученных данных, подготовил первый вариант рукописи.

Хумаири А.Х., Новочадов В.В. обеспечили исследовательскую группу необходимыми ресурсами для выполнения работы.

Хумаири А.Х. проводил биохимические исследования, подготовил первый вариант рукописи.

Information on author contributions

Speransky D.L. and Humairi A.H. proposed the basic concept and hypothesis of the study and developed study design.

Al-Gazally M.E. and Humairi A.H. selected the necessary literature to substantiate the relevance and scientific provisions of the work.

Novochadov V.V. specified the design of the study in terms of the list of necessary biological material, equipment, and reagents and conducted mathematical processing, analysis, and interpretation of the data obtained.

Humairi A.H. and Novochadov V.V. provided the research group with the necessary resources to carry out this work.

Speransky D.L. exercised direct supervision of the organization and progress of the work.

Humairi A.H. carried out all biochemical tests and prepared the first version of the manuscript

Сперанский Д.Л. осуществлял непосредственный надзор за организацией и ходом работы.

Удут В.В., Сперанский Д.Л. провели окончательную доработку рукописи.

Udut V.V. and Speransky D.L. carried out its final revision, including to meet the requirements of the editorial board of the journal.

Сведения об авторах

Хумаири Ахмед Хамид, аспирант кафедры теоретической биохимии с курсом клинической биохимии, Волгоградский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации. ORCID 0000-0001-7545-8567.

E-mail: ahmed.h.mneahil@gmail.com.

Удут Владимир Васильевич, д-р мед. наук, профессор, чл.-корр. РАН, заместитель директора по научной и лечебной работе, заведующий лабораторией физиологии, молекулярной и клинической фармакологии, Научно-исследовательский институт фармакологии и регенеративной медицины имени Е.Д. Гольдберга, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук. ORCID 0000-0002-3829-7132.

E-mail: udutv@mail.ru.

Сперанский Дмитрий Леонидович, д-р мед. наук, профессор кафедры онкологии, гематологии и трансплантологии, Институт непрерывного медицинского и фармацевтического образования, Волгоградский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации. ORCID 0000-0002-4362-1603.

E-mail: d_speransky@mail.ru.

Аль-Газали Мояд Омран, PhD (биохимия), профессор колледжа медицины, президент Университета, Университет Аль-Амид, г. Карбала, Ирак. ORCID 0000-0002-5325-5280.

e-mail: moaedalgazally@yahoo.com.

Новочадов Валерий Валерьевич, д-р мед. наук, профессор кафедры биологии и биоинженерии, Волгоградский государственный университет. ORCID 0000-0001-6317-7418.

E-mail: novochadov.valeriy@volsu.ru.

 **Хумаири Ахмед Хамид**, e-mail: ahmed.h.mneahil@gmail.com.

Information about the authors

Ahmed Hamid Al-Humairi, Post-Graduate Student, Department of Theoretical Biochemistry with Clinical Biochemistry Course, Volgograd State Medical University. ORCID 0000-0001-7545-8567.

E-mail: ahmed.h.mneahil@gmail.com.

Vladimir V. Udut, Dr. Sci. (Med.), Professor, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Deputy Director for Scientific and Therapeutic Work, Head of the Laboratory of Physiology, Molecular and Clinical Pharmacology, Goldberg Research Institute of Pharmacology and Regenerative Medicine, Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences. ORCID 0000-0002-3829-7132.

E-mail: udutv@mail.ru.

Dmitry L. Speransky, Dr. Sci. (Med.), Professor, Department of Oncology, Hematology, and Transplantology, Institute of Continuing Medical and Pharmaceutical Education, Volgograd State Medical University. ORCID 0000-0002-4362-1603.

E-mail: d_speransky@mail.ru.

Moaed E. Al-Gazally, Ph.D. (Biochemistry), Professor, College of Medicine, University of Al-Ameed, Karbala, Iraq. ORCID 0000-0002-5325-5280.

E-mail: moaedalgazally@yahoo.com.

Valery V. Novochadov, Dr. Sci. (Med.), Professor, Department of Biology and Bioengineering, Volgograd State University. ORCID 0000-0001-6317-7418.

E-mail: novochadov.valeriy@volsu.ru.

 **Ahmed Hamid Al-Humairi**, e-mail: ahmed.h.mneahil@gmail.com.

Received August 26, 2022

Поступила 26.08.2022

<https://doi.org/10.29001/2073-8552-2022-37-4-149-160>
УДК: 616.98:578.834.1-036.21]-039.3-07:616.15-07

Использование 8-diff клинического анализа крови больных для оценки тяжести течения новой коронавирусной инфекции

Т.А. Слесарева^{1,2}, О.В. Груздева^{1,3}, О.Л. Тарасова³, А.А. Кузьмина¹,
А.В. Алексеенко², Ю.А. Дылева¹, Т.Р. Долинчик², Е.Д. Баздырев¹,
Л.С. Гофман⁴, О.Л. Барбараш^{1,3}

¹ Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний, 650002, Российская Федерация, Кемерово, Сосновый бульвар, 6

² Кузбасский клинический кардиологический диспансер имени академика Л.С. Барбараша, 650002, Российская Федерация, Кемерово, Сосновый бульвар, 6

³ Кемеровский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации, 650056, Российская Федерация, Кемерово, ул. Ворошилова, 22а

⁴ Кемеровская областная клиническая больница имени С.В. Беляева, 650000, Российская Федерация, Кемерово, пр. Октябрьский, 22

Аннотация

Введение. Новая коронавирусная инфекция вызывает разнообразные изменения в организме инфицированного, что можно мониторировать с помощью клинического анализа крови. Возможности проточной цитофлюориметрии позволяют расширить спектр анализируемых популяций клеток, что дает более полное представление о состоянии пациента и течении инфекционного процесса.

Цель: изучение расширенного 8-diff клинического анализа крови пациентов с COVID-19 и выявление параметров, характеризующих тяжелое течение и неблагоприятный исход.

Материал и методы. В исследуемую группу вошли 282 пациента с подтвержденным диагнозом новой коронавирусной инфекции. Оценивались следующие параметры расширенного 8-diff клинического анализа крови: общее содержание лейкоцитов и их популяций, количество реактивных и антителсинтезирующих лимфоцитов (RE- LYMPH, AS-LYMPH), показатели, характеризующие реактивность и гранулярность нейтрофилов (NEUT-RI, NEUT-GI), содержание эритроцитов, гемоглобина, нормобластов, тромбоцитов. Статистическая обработка данных проводилась с использованием пакета STATISTICA 10.0.

Результаты. Картина крови пациентов с тяжелым течением новой коронавирусной инфекции, а также пациентов, имеющих неблагоприятный исход заболевания, характеризовалась нейтрофилией, нормобластемией и увеличением количества незрелых гранулоцитов. В то же время отмечалось значительное снижение количества лимфоцитов, моноцитов ниже референсного интервала и уменьшение количества эозинофилов до полного их отсутствия. Проведенный логистический регрессионный анализ позволил определить гематологические параметры, наиболее значимые в прогнозировании исхода COVID-19, которыми являлись: общее количество лейкоцитов (ОШ 1,3), нейтрофилов (ОШ 2,1), реактивные нейтрофилы (ОШ 1,3), эозинофилы (ОШ 0,05), моноциты (ОШ 0,2), лимфоциты (ОШ 0,4), NLR (ОШ 1,4). Также для данных параметров были установлены пороговые значения, так, общее количество лейкоцитов $> 7,2 \times 10^9/\text{л}$, нейтрофилов $> 5 \times 10^9/\text{л}$, реактивных нейтрофилов $> 48,6 \text{ Fi}$, эозинофилов $< 0,05 \times 10^9/\text{л}$, лимфоцитов $< 1,3 \times 10^9/\text{л}$, моноцитов $< 0,5 \times 10^9/\text{л}$, NLR $> 2,9$ были ассоциированы с неблагоприятным исходом болезни.

Заключение. Полученные данные могут быть использованы в комплексной оценке состояния пациента с COVID-19 вместе с другими лабораторными маркерами тяжелого течения инфекции.

Ключевые слова:	COVID-19, гематологические показатели, степень тяжести.
Конфликт интересов:	авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
Прозрачность финансовой деятельности:	исследование выполнено в рамках комплексной научно-технической программы полного инновационного цикла «Разработка и внедрение комплекса технологий в области разведки и добычи твердых полезных ископаемых, обеспечения промышленной безопасности, биоремедиации, создания новых продуктов глубокой переработки из угольного сырья при последовательном снижении экологической нагрузки на окружающую среду и рисков для жизни населения» (утв. Распоряжением Правительства РФ от 11 мая 2022 г. № 1144-р).

Слесарева Тамара Александровна, e-mail: soloveva081296@mail.ru.

Соответствие принципам этики:	информированное согласие получено от каждого пациента. Исследование одобрено этическим комитетом Научно-исследовательского института комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний (выписка из протокола № 8 заседания ЛЭК от 10 октября 2020 г.).
Для цитирования:	Слесарева Т.А., Груздева О.В., Тарасова О.Л., Кузьмина А.А., Алексеенко А.В., Дылева Т.Р., Долинчик Ю.А., Баздырев Е.Д., Гофман Л.С., Барбараш О.Л. Использование 8-diff клинического анализа крови больных для оценки тяжести течения новой коронавирусной инфекции. <i>Сибирский журнал клинической и экспериментальной медицины</i> . 2022;37(4):149–160. https://doi.org/10.29001/2073-8552-2022-37-4-149-160 .

The use of 8-diff clinical blood testing of patients to assess the severity of the new coronavirus infection

Tamara A. Slesareva^{1, 2}, Olga V. Gruzdeva^{1, 3}, Olga L. Tarasova³,
Anastasia A. Kuzmina¹, Alexey V. Alekseenko², Yulia A. Dyleva¹,
Tatyana R. Dolinchik², Evgeniy D. Bazdyrev¹, Ludmila S. Gofman⁴,
Olga L. Barbarash^{1, 3}

¹ Research Institute for Complex Problems of Cardiovascular Diseases,
6, Sosnoviy blvd., Kemerovo, 650002, Russian Federation

² Kuzbass Clinical Cardiology Dispensary named after Academician L.S. Barbarash,
6, Sosnoviy blvd., Kemerovo, 650002, Russian Federation

³ Kemerovo State Medical University,
22a, Voroshilova str., Kemerovo, 650002, Russian Federation

⁴ Kemerovo Regional Clinical Hospital named after S.V. Belyaev,
22, Oktyabrsky ave., Kemerovo, 650000, Russian Federation

Abstract

Introduction. A new coronavirus infection causes a variety of changes in the body of an infected person, which can be monitored using clinical blood analysis. The capabilities of flow cytometry allow to expanding the range of analyzed cell populations, which gives a more complete picture of the patient's condition and the course of infection process.

Aim. To study the extended 8-diff clinical blood analysis in patients with COVID-19 and to identify the parameters characterizing a severe course and an unfavorable outcome.

Material and Methods. The study group comprised 282 patients with a confirmed diagnosis of a new coronavirus infection. The following parameters of the extended 8-diff clinical blood test were evaluated: the total content of leukocytes and their populations, the number of reactive and antibody-synthesizing lymphocytes (RE-LYMPH, AS-LYMPH), indicators characterizing the reactivity and granularity of neutrophils (NEUT-RI, NEUT-GI), erythrocyte count, hemoglobin level, normoblast count, and platelet count. Statistical data were processed using the Statistica 10.0 software.

Results. The blood picture of patients with a severe course of COVID-19 as well as of those with an unfavorable outcome of disease was characterized by neutrophilia, normoblastemia, and an increase in the number of immature granulocytes. At the same time, there was a significant decrease in the number of lymphocytes and monocytes below the reference interval and a decrease in the number of eosinophils to the extent of complete absence. The performed logistic regression analysis allowed to determine the most significant hematological parameters in predicting the outcome of COVID-19 as follows: the total number of leukocytes (OR 1.3), neutrophils (OR 2.1), reactive neutrophils (OR 1.3), eosinophils (OR 0.05), monocytes (OR 0.2), lymphocytes (OR 0.4), and neutrophil-to-lymphocyte ratio (NLR) (OR 1.4). Also, the threshold values were established for these parameters as follows: the total number of leukocytes $> 7.2 \times 10^9/L$, neutrophils $> 5 \times 10^9/L$, reactive neutrophils $> 48.6 Fi$, eosinophils $< 0.05 \times 10^9/L$, lymphocytes $< 1.3 \times 10^9/L$, monocytes $< 0.5 \times 10^9/L$, and NLR > 2.9 were associated with an unfavorable outcome of the disease.

Conclusion. The obtained data may be used for a comprehensive evaluation of COVID-19 patient condition along with other laboratory markers of the severe course of the infection.

Keywords: COVID-19, hematological parameters, severity.

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

Financial disclosure:	the study was carried out within the framework of the Comprehensive Scientific and Technical Program of the full innovation cycle “Development and implementation of a set of technologies in the field of exploration and production of solid minerals, ensuring industrial safety, bioremediation, creating new products of deep processing from coal raw materials while consistently reducing the environmental impact on the environment and risks for the life of the population” (approved by Order of the Government of the Russian Federation of May 11, 2022 No. 1144-r).
Adherence to ethical standards:	informed consent is obtained from each patient. The study was approved by the Ethical Committee of the CPSU Research Institute (extract from the Minutes No. 8 of the LEK meeting dated October 10, 2020).
For citation:	Slesareva T.A., Gruzdeva O.V., Tarasova O.L., Kuzmina A.A., Alekseenko A.V., Dyleva Y.A., Dolinchik T.R., Bazdyrev E.D., Gofman L.S., Barbarash O.L. The use of 8-diff clinical blood testing of patients to assess the severity of the new coronavirus infection. <i>The Siberian Journal of Clinical and Experimental Medicine</i> . 2022;37(4):149–160. https://doi.org/10.29001/2073-8552-2022-37-4-149-160 .

Введение

Клиническая картина новой коронавирусной инфекции охватывает множество вариантов течения – от бессимптомного носительства до тяжелых форм с развитием полиорганной недостаточности [1]. На сегодняшний день существует множество лабораторных тестов, с помощью которых оценивается клинический статус пациента, в том числе гемоцитометрия [2]. Исследование гематологических параметров на современных анализаторах позволяет не только определиться с количеством клеток в объеме образца, но и оценить их функцию. Так, на смену 5-diff анализу приходит 8-diff с выделением популяций незрелых гранулоцитов, реактивных и антителсинтезирующих лимфоцитов, нейтрофилов с гипергрануляцией и нейтрофилов с высокой флюоресценцией. Также на сегодняшний день появилась возможность дифференцированного подсчета ядросодержащих эритроцитов в периферической крови, которые дают информацию об эффективности гемопоза и развитии гипоксии. Изучение данных показателей и выявление закономерностей их изменений у больных новой коронавирусной инфекцией может дать возможность диагностировать ухудшение состояния больного и вносить изменения в тактику лечения без дополнительных исследований и финансовых затрат.

Цель: изучить параметры расширенного клинического анализа крови для установления прогностических показателей, характеризующих тяжелое течение и летальный исход новой коронавирусной инфекции.

Материал и методы

В исследование были включены 282 пациента с новой коронавирусной инфекцией разной степени тяжести, госпитализированные в отделение для лечения пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ) и COVID-19 на базе ГБУЗ ККД имени Л.С. Барбараша (Кемерово), в возрасте от 18 до 95 лет. Диагноз COVID-19 устанавливался на основании временных методических рекомендаций «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (Covid-19)», Версия 9 (26.10.2020) и подтверждался с помощью полимеразной цепной реакции (ПЦР) с обратной транскрипцией в режиме реального времени, определяющей наличие вирусной РНК. Для оценки степени тяжести всем пациентам выполнялся стандартный набор физикальных, инструментальных и лабораторных исследований. Клинические

проявления варьировали от легкой и среднетяжелой (пневмония без нарушения сатурации O₂) до тяжелой (сатурация O₂ 89–93%) и крайне тяжелой степени (сатурация ≤ 88%, острая дыхательная недостаточность, полиорганная недостаточность, шок). Степень дыхательной недостаточности оценивалась по клиническим (одышка, цианоз, пульс в покое) и инструментальным показателям (pO₂ артериальной крови, ОФВ1, индекс Генслера). У всех пациентов COVID-19 протекал на фоне хронических коморбидных заболеваний. Ишемической болезнью сердца (ИБС) страдали 244 человека (86,2%), фибрилляцией предсердий – 89 человек (31,5%), артериальной гипертензией (АГ) – 276 человек (97,5%), острым нарушением мозгового кровообращения (ОНМК) – 88 человек (31,1%), хронической сердечной недостаточностью (ХСН) различной степени тяжести – 205 (72,4%), инфарктом миокарда (ИМ) – 71 (25,1%), стенокардией различной степени тяжести – 67 (23,7%), сахарным диабетом – 67 человек (23,7%) в том числе 2-го типа – 65 человек (23%), 1-го типа – 2 человека (0,7%); пороки сердца были у 76 человек. Результаты гемоцитометрии были получены в первый день госпитализации пациентов с помощью исследования образцов крови, взятых в пробирку с ЭДТА на гематологическом анализаторе Sysmex XN-1000 (Япония), в технологии измерения которого используется проточная цитофлюориметрия, что позволяет выделять дополнительные популяции клеток на основе их морфологии и функциональных особенностей. Количественную оценку проводили по следующим показателям: общее количество лейкоцитов, абсолютное количество нейтрофилов, лимфоцитов, моноцитов, базофилов, эозинофилов, незрелых гранулоцитов (промиелоциты, миелоциты, метамиелоциты), количество эритроцитов, концентрация гемоглобина, количество нормобластов, тромбоцитов.

Оценку морфометрии клеток осуществляли на основании параметров, характеризующих величину прямого светорассеивания нейтрофильной (NE-FSC), лимфоцитарной (LY-Z), моноцитарной (MO-Z) областей в WBC скатерограмме. Информацию о внутренней структуре клеток (сегментация ядра, соотношение ядра и цитоплазмы, грануляция, вакуолизация) получали по показателю величины бокового светорассеивания нейтрофильной (NE-SSC), лимфоцитарной (LY-X), моноцитарной (MO-X) областей в WBC скатерограмме. Функциональную активность нейтрофилов, лимфоцитов и моноцитов оценивали по количественным и качественным параметрам, свиде-

тельствующим об их активации – реактивности и гранулярности нейтрофилов – NEUT-RI и NEUT-GI, а также NE-SFL – величине флуоресцентного свечения нейтрофильной области в WBC скатерограмме; реактивности и антителсинтезирующей способности лимфоцитов RE-LYMPH и AS-LYMPH, и LY-Y – по величине флуоресцентного свечения лимфоцитарной области в WBC скатерограмме. Об активации моноцитов судили по параметру, характеризующему величину флуоресцентного свечения моноцитарной (MO-Y) области в WBC скатерограмме. Для комплексной оценки, включающей прогнозирование исхода заболевания, были рассчитаны коэффициенты NLR, PLR, LMR. Коэффициент NLR (Ratio of neutrophils to lymphocytes) рассчитывали путем деления абсолютного количества нейтрофилов на абсолютное количество лимфоцитов. Коэффициент PLR (Ratio of platelets to lymphocytes) равен отношению количества тромбоцитов к количеству лимфоцитов. Коэффициентом LMR (Ratio of lymphocytes to monocytes) обозначали отношение значения лимфоцитов к значению моноцитов.

Статистическую обработку данных проводили с использованием пакета STATISTICA 10.0. Для оценки нормальности распределения количественных показателей использовали тест Колмогорова – Смирнова. Возраст пациентов описывали средним значением и стандартным отклонением, остальные количественные показатели представляли медианой (Me) и межквартильным диапазоном (Q1–Q3). Для оценки статистической значимости различий количественных показателей при сравнении трех и более независимых групп с отличным от нормального распределения использовали критерий Краскела – Уоллиса, при парных сравнениях – U-тест Манна – Уитни. При апостериорных парных сравнениях уровень значимости устанавливался с применением поправки Бонферрони.

Для сравнения частот распространенности факторов риска в независимых группах использовали χ^2 -критерий Пирсона. Статистически значимыми считали различия при достигнутом уровне значимости $p \leq 0,05$.

Результаты

Установлено, что из всей выборки больных 9% (27 человек) переносили новую коронавирусную инфекцию в легкой степени, 69% (194 человека) – в средней степени, 22% (61 человек) – в тяжелой степени. Средний возраст исследуемых составил $67,9 \pm 11,5$ лет. Пациенты с тяжелым течением инфекции были значительно старше тех (Me = 71 (65–79)), у кого болезнь протекала легко (Me = 61 (56–68)), $p = 0,012$. Количество мужчин в исследуемой выборке составило 54% (154 человека), женщин – 46% (129 человек). Частота встречаемости мужчин и женщин в группах, выделенных в зависимости от степени тяжести, была практически одинаковой.

Изменение показателей крови в зависимости от степени тяжести течения новой коронавирусной инфекции

В результате оценки гематологических параметров пациентов в зависимости от степени тяжести COVID-19-ассоциированной пневмонии было установлено, что картина крови тяжелых больных характеризуется повышенным уровнем лейкоцитов, нейтрофильных гранулоцитов и незрелых гранулоцитов. Медиана по данному показателю у тяжелых больных была в 6 раз больше, чем у пациентов с легким течением заболевания. Параметры NEUT-GI и NEUT-RI не показали значимых изменений, как и значения показателей, характеризующих их внутреннюю структуру, степень флуоресценции и размер клеток.

В группе с тяжелым течением инфекции отмечалось развитие эозинопении, в отношении базофильных гранулоцитов различий не обнаружено.

У больных с тяжелым течением COVID-19-ассоциированной пневмонии медиана количества лимфоцитов была в 1,7 раза меньше, чем у пациентов с легким течением. Общее количество лимфоцитов, обладающих реактивностью, не изменялось между группами пациентов, но доля лимфоцитов, синтезирующих антитела, была больше у пациентов с тяжелым течением болезни, что обуславливает повышенный флуоресцентный сигнал лимфоцитов у таких больных (табл. 1).

Таблица 1. Количественная характеристика лейкоцитов пациентов с новой коронавирусной инфекцией в первый день госпитализации в зависимости от степени тяжести COVID-19

Table 1. Quantitative characterization of leukocytes in patients with novel coronavirus infection on day 1 of hospitalization depending on the severity of COVID-19

Показатели × 10 ⁹ /л Parameters × 10 ⁹ /L	Группа по степени тяжести Severity group			Уровень значимости p (все группы) Significance level p (all groups)	Уровень значимости (парные сравнения) Significance level (pairwise comparison)
	Группа 1 Group 1 (n = 27)	Группа 2 Group 2 (n = 194)	Группа 3 Group 3 (n = 39)		
Общее количество лейкоцитов Total white blood cell count	7,1 (6,1–8,6)	7,9 (4,6–9,7)	11,6 (7–13,2)	0,03	$p_{2-3} = 0,004$
Нейтрофилы Neutrophils	4 (2,6–5,1)	5,3 (2,5–7)	9,2 (4,9–12,6)	0,006	$p_{2-3} = 0,000$ $p_{1-3} = 0,000$
Базофилы Basophils	0,22 (0,02–0,06)	0,02 (0,01–0,03)	0,02 (0,01–0,03)	0,06	$p_{1-2} = 0,000$ $p_{1-3} = 0,006$
Эозинофилы Eosinophils	0,18 (0,1–0,25)	0,08 (0–0,1)	0,06 (0–0,07)	0,000	$p_{1-2} = 0,000$ $p_{1-3} = 0,000$
Незрелые гранулоциты Immature granulocytes	0,02 (0–0)	0,05 (0–0,1)	0,12 (0–0,2)	0,04	$p_{1-3} = 0,009$
Лимфоциты Lymphocytes	2,2 (1,9–2,6)	1,6 (0,97–1,9)	1,3 (0,5–1,8)	0,000	$p_{1-2} = 0,000$ $p_{1-3} = 0,000$
Лимфоциты, синтезирующие антитела Lymphocytes synthesizing antibodies	0,006 (0–0)	0,02 (0–0,04)	0,01 (0–0,02)	0,02	$p_{1-2} = 0,01$

Примечание: при межгрупповом сравнении $p \leq 0,05$, при попарном сравнении $p \leq 0,017$.

Note: $p < 0.05$ in case of intergroup comparison, $p \leq 0.017$ in case of pairwise comparison.

Изменение количества моноцитов не показало закономерных изменений, характеризующих тяжесть болезни. Морфология популяции моноцитов у всех больных была однородна, не установлено изменений по сложности их внутренней структуры, степени флуоресценции и размеру.

NLR имел максимальные значения у больных в тяжелом состоянии, медиана по этому показателю у данной группы больных была в 5 раз больше, чем у пациентов, легко переносивших инфекцию, MLR показал значимое снижение у тяжелых больных, а PLR имело у таких пациентов наибольшее значение (рис. 1).

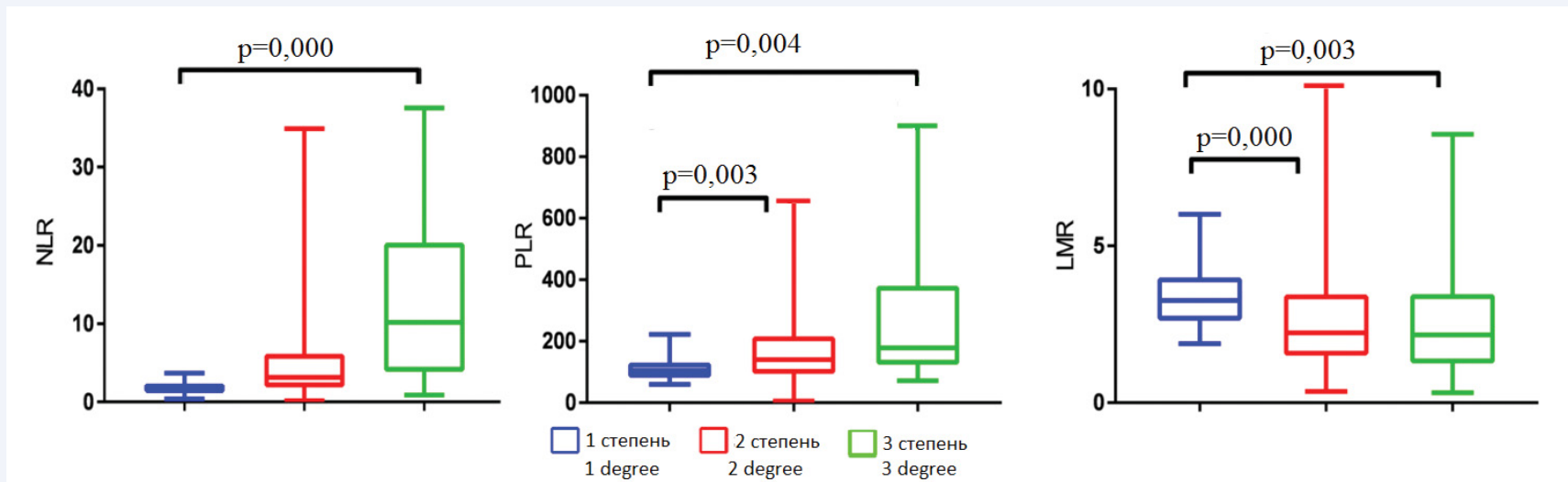


Рис. 1. Значения показателей гематологических коэффициентов у больных COVID-19 в зависимости от степени тяжести инфекции. NLR – отношение нейтрофилов к лимфоцитам, PLR – отношение тромбоцитов к лимфоцитам, LMR – отношение лимфоцитов к моноцитам
Fig. 1. Values of hematology coefficients in patients with COVID-19 depending on the severity of the infection. NLR – neutrophil-to-lymphocyte ratio, PLR – platelet-to-lymphocyte ratio

Количество эритроцитов, тромбоцитов и концентрация гемоглобина у пациентов находились в пределах референсного интервала и не различались между группами. Установлено, что характерным для тяжелого течения COVID-19 является значительное увеличение количества нормобластов по сравнению с легким течением инфекции. Так, у пациентов с тяжелым течением их количество было $0,015 \times 10^9/\text{л}$, а у больных в легкой форме – $0,003 \times 10^9/\text{л}$ ($p = 0,003$).

Изменение показателей крови в зависимости от степени тяжести дыхательной недостаточности у больных новой коронавирусной инфекцией

SARS-CoV-2 чаще, чем другие инфекционные агенты вызывает тяжелое поражение легочной паренхимы, которое приводит к развитию острого респираторного дистресс-синдрома (ОРДС) [3]. В связи с этим мы сочли актуальным проанализировать гематоцитометрические данные больных в зависимости от степени дыхательной недостаточности (ДН). Распределение исследуемой выборки пациентов в зависимости от степени ДН показало, что новая коронавирусная инфекция протекала без развития ДН у 26% пациентов, у 52% развилась ДН 1-й степени, а осложнение в виде ДН 2-й или 3-й степени развилось у 12 и 10% соответственно.

При изучении гематологических показателей пациентов, разделенных в зависимости от степени ДН, были выявлены тенденции, сходные с результатами, полученными при разделении групп по степени тяжести. Исключение составил показатель общего количества лейкоцитов, изменение которого не характеризовало степень ДН у больных с COVID-19-ассоциированной пневмонией. Количество нейтрофилов у пациентов с ДН 3-й степени было максимальным и превышало референсный интервал в 1,6 раза. Параметры, характеризующие функциональную

активность нейтрофилов, такие как гранулярность и реактивность, находились практически на одном уровне у всех больных. Количество эозинофильных гранулоцитов имело тенденцию к снижению у пациентов, нуждающихся в искусственном поддержании дыхания, их значение было в 5 раз меньше по сравнению с пациентами с ДН 1-й степени или без признаков ДН. Содержание базофилов статистически значимо различалось между группами пациентов, но не показывало характерных изменений.

Увеличение содержания незрелых гранулоцитов в крови пациентов характеризовало тяжелую степень ДН. Их количество превышало референсный диапазон у пациентов с ДН 2-й и 3-й степени в 1,5 и 2,6 раза соответственно.

При ДН 3-й степени отмечалось значимое снижение количества лимфоцитов, вплоть до лимфопении. Количество реактивных лимфоцитов значимо не изменялось, но у больных с тяжелой ДН оно было наименьшим. Лимфоциты, синтезирующие антитела, присутствовали в крови всех больных с ДН.

По количеству моноцитов клинический анализ крови пациентов значимо различался, наименьшее содержание моноцитов было в группе больных с тяжелой степенью ДН, в 1,8 раза меньше, чем в группе без признаков ДН (табл. 2).

Высокие значения коэффициентов NLR и PLR ассоциировались с тяжелым поражением легочной ткани, а коэффициент MLR не показал значимых изменений в зависимости от степени ДН (рис. 2).

Количество эритроцитов и концентрация гемоглобина в крови в выделенных группах пациентов не различались и находились в пределах референсных интервалов, как и количество тромбоцитов. Для ДН 3-й степени было характерно увеличение содержания нормобластов: их количество у таких пациентов было $0,02 \times 10^9/\text{л}$, что в 10 раз больше, чем у больных без осложнений в виде ДН ($p = 0,003$).

Таблица 2. Количественная характеристика лейкоцитов пациентов с COVID-19 в первый день госпитализации в зависимости от степени дыхательной недостаточности

Table 2. Quantitative characteristics of leukocytes in patients with COVID-19 on the first day of hospitalization, depending on the degree of respiratory failure

Показатели × 10 ⁹ /л Indicators × 10 ⁹ /L	Группа по степени дыхательной недостаточности Group by degree of respiratory failure				Уровень значимости <i>p</i> (все группы) Significance level <i>p</i> (all groups)	Уровень значимости (парные сравнения) Significance level (pair- wise comparison)
	0 (<i>n</i> = 73)	1 (<i>n</i> = 146)	2 (<i>n</i> = 33)	3 (<i>n</i> = 30)		
Нейтрофилы Neutrophils	4,7 (2,7–5,5)	5,3 (2,6–7)	6,7 (2,6–0,1)	11,2 (4,1–14,3)	0,04	$p_{0-3} = 0,000$ $p_{1-3} = 0,000$
Базофилы Basophils	0,1 (0,02–0,05)	0,02 (0,01–0,03)	0,01 (0,01–0,02)	0,02 (0,01–0,03)	0,007	$p_{0-2} = 0,003$
Эозинофилы Eosinophils	0,1 (0,02–0,2)	0,1 (0–0,16)	0,02 (0–0,04)	0,02 (0–0,02)	0,000	$p_{0-2} = 0,000$ $p_{0-3} = 0,000$ $p_{1-2} = 0,01$
Незрелые гранулоциты Immature granulocytes	0,03 (0–0)	0,06 (0–0,1)	0,09 (0–0,1)	0,16 (0–0,2)	0,004	$p_{0-3} = 0,000$
Лимфоциты Lymphocytes	2,3 (1,2–2,4)	1,5 (0,9–1,9)	1,2 (0,7–1,7)	0,9 (0,4–1,3)	0,002	$p_{0-1} = 0,006$ $p_{0-2} = 0,002$ $p_{0-3} = 0,000$ $p_{1-3} = 0,007$
Моноциты Monocytes	0,7 (0,5–0,7)	0,6 (0,5–0,8)	0,6 (0,3–0,8)	0,4 (0,25–0,57)	0,02	$p_{0-3} = 0,000$ $p_{1-3} = 0,004$
Лимфоциты, синтезирующие антитела Lymphocytes synthesizing antibodies	0,01 (0–0)	0,02 (0–0,04)	0,04 (0–0,05)	0,02 (0–0,05)	0,005	$p_{0-2} = 0,007$

Примечание: при межгрупповом сравнении $p \leq 0,05$, при попарном сравнении $p \leq 0,012$.

Note: $p < 0.05$ in case of intergroup comparison, $p \leq 0.012$ in case of pairwise comparison.

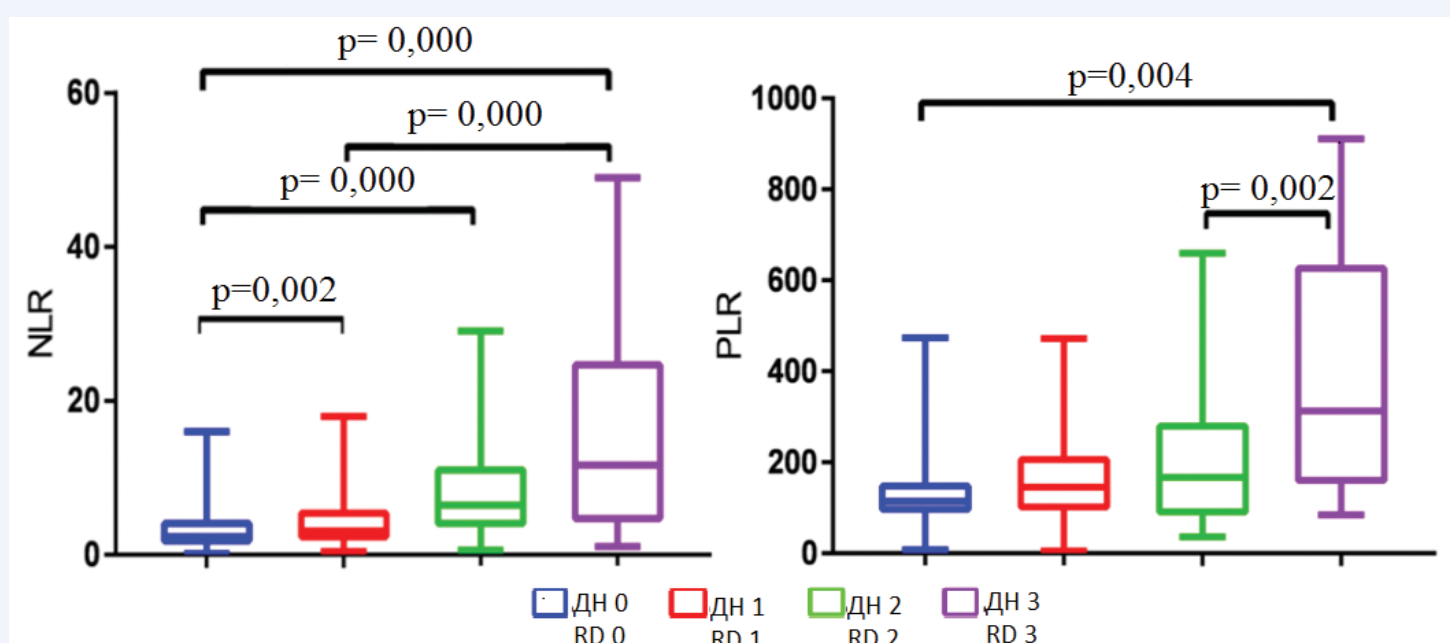


Рис. 2. Значения показателей гематологических коэффициентов у больных COVID-19 в зависимости от степени дыхательной недостаточности: NLR – отношение нейтрофилов к лимфоцитам, PLR – отношение тромбоцитов к лимфоцитам

Fig. 2. Values of hematological coefficients in patients with COVID-19 depending on the degree of respiratory failure: NLR – neutrophil-to-lymphocyte ratio, PLR – platelet-to-lymphocyte ratio

Изменение показателей крови в зависимости от исхода заболевания новой коронавирусной инфекцией

Так как лабораторные исследования, в том числе гемцитометрия, являются одним из важнейших помощников для врача клинициста в формировании представления о состоянии пациента, важно определить, какие из гематологических показателей ассоциируются с неблагоприятным исходом. Среди обследованных нами пациентов 54 (19%) человека умерли на госпитальном этапе, остальные 228 (81%) завершили курс лечения и были выписаны на амбулаторный этап. Сравнение гематологических показателей в группах, выделенных в зависимости от исхода заболевания, не выявило статистически значимых различий по общему количеству лейкоцитов, но у пациентов с летальным исходом количество нейтрофилов оказалось в 1,7 раза больше, чем у выживших (табл. 3).

Статистических различий между группами по количеству гранулярных нейтрофилов не установлено, а количество реактивных у умерших больных составляло 49,2%, что в 1,1 раза больше, чем у выживших (48%) ($p = 0,04$). По параметрам, характеризующим морфологию нейтрофилов – сложность внутренней структуры, размер, степень флуоресценции, различий не обнаружено. Для пациентов с летальным исходом было характерно появление в крови в больших количествах незрелых гранулоцитов и эозинопения: содержание незрелых гранулоцитов у умерших пациентов было в 1,6 раза выше, а количество эозинофилов – в 2 раза ниже, чем у выживших. Количество лимфоцитов у больных обеих групп находилось в пределах референсных интервалов, но у больных с неблагоприятным исходом их значение было значительно ниже. Имелись достоверные различия между группами по уровню флуоресценции лимфоцитов, наибольшее ее

значение было в группе пациентов с легким и среднетяжелым течением болезни. Показатели, характеризующие реактивность лимфоцитов и их морфологию, не имели значимых различий.

Количество моноцитов у умерших больных также было ниже, чем у выздоровевших, но значения не выходили за пределы референсного диапазона. По показателям внутренней структуры, степени флуоресценции и размера моноцитов группы, выделен-

ные в зависимости от исхода болезни, не различались (см. табл. 3).

У пациентов с неблагоприятным исходом также отмечались высокие значения коэффициента NLR, тогда как у выживших медиана по данному показателю находилась на низком уровне. PLR был наибольшим у умерших пациентов, несмотря на отсутствие различий между группами по количеству тромбоцитов. По значению коэффициента MLR группы пациентов не различались (рис. 3).

Таблица 3. Количественная характеристика лейкоцитов пациентов с COVID-19 в первый день госпитализации в зависимости от исхода заболевания

Table 3. Quantitative characteristics of leukocytes in patients with COVID-19 on the first day of hospitalization, depending on the outcome of the disease

Показатели × 10 ⁹ /л Parameters × 10 ⁹ /L	Группа по варианту исхода Outcome Option Group		Уровень значимости <i>p</i> Significance level <i>p</i>
	Благоприятный исход (<i>n</i> = 228) Favorable outcome (<i>n</i> = 228)	Неблагоприятный исход (<i>n</i> = 54) Unfavorable outcome (<i>n</i> = 54)	
Общее количество лейкоцитов White blood cells	7,9 (4,8–9,6)	11,3 (5,7–13)	0,04
Нейтрофилы Neutrophils	5,3 (2,6–6,8)	9 (4–12)	0,003
Эозинофилы Eosinophils	0,1 (0–0,16)	0,05 (0–0,05)	0,02
Незрелые гранулоциты Immature granulocytes	0,06 (0–0,1)	0,1 (0,4–1,4)	0,02
Лимфоциты Lymphocytes	1,7 (1–2,04)	1,3 (0,4–1,9)	0,03
Моноциты Monocytes	0,6 (0,4–0,7)	0,5 (0,3–0,6)	0,018

Примечание: показатели принимались значимыми при $p \leq 0,05$.

Note: indicators were considered significant at $p < 0.05$.

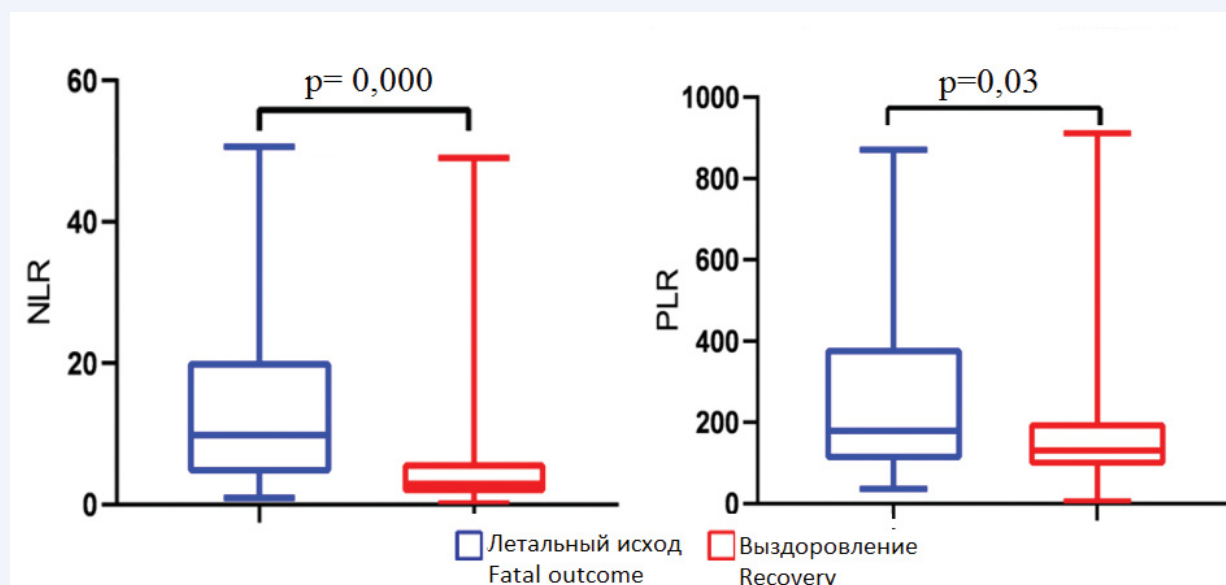


Рис. 3. Значения гематологических коэффициентов у больных COVID-19 в зависимости от исхода заболевания. NLR – отношение нейтрофилов к лимфоцитам, PLR – отношение тромбоцитов к лимфоцитам

Fig. 3. Values of hematological coefficients in patients with COVID-19 depending on the outcome of the disease. NLR – neutrophil-to-lymphocyte ratio, PLR – platelet-to-lymphocyte ratio

Количество эритроцитов и концентрация гемоглобина в крови пациентов не изменялись и находились в пределах референсных интервалов, как и количество тромбоцитов. У пациентов с неблагоприятным исходом в крови присутствовали нормобласты в большем количестве ($0,02(0–0,01) \times 10^9/\text{л}$), чем у выздоровевших ($0,003(0–0) \times 10^9/\text{л}$), ($p = 0,000$).

Был также проведен анализ частоты несоответствия гематологических параметров референсным интервалам. Установлено, что частота нейтрофилии (количество нейтрофилов $> 7 \times 10^9/\text{л}$) у больных с летальным исходом соста-

вила 50%, тогда как среди выживших – 25%, лимфопения (количество лимфоцитов $< 1 \times 10^9/\text{л}$) у умерших пациентов отмечалась в 55% случаев, у выживших – в 25%. Моноцитопения (количество моноцитов $< 0,25 \times 10^9/\text{л}$) встречалась у 24% умерших и 7% выживших. Также у больных с летальным исходом регистрировались: эозинопения (количество эозинофилов = $0 \times 10^9/\text{л}$) – 66% случаев, нормобластемия (количество нормобластов $> 0 \times 10^9/\text{л}$) – 30%, увеличение количества незрелых гранулоцитов ($> 0,06 \times 10^9/\text{л}$) – 63%, тогда как среди выживших данные изменения встречались в 25,9 и 42% случаев соответственно (рис. 4).

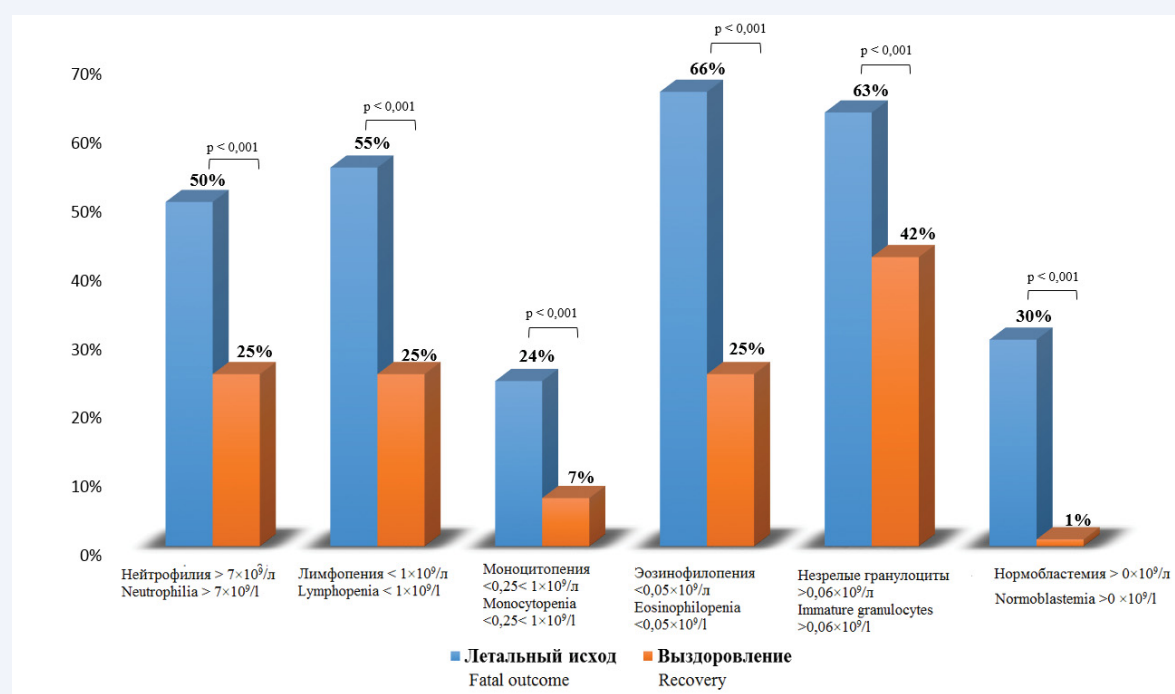


Рис. 4. Частота распространенности изменений параметров гемоцитогаммы у выздоровевших и умерших пациентов
Fig. 4. Frequency of changes in the hemocytogram parameters in recovered and deceased patients

По результатам исследования картины крови исследования был проведен логистический регрессионный анализ, целью которого было выявление значимых гематологических предикторов неблагоприятного исхода заболевания. Гематологическими параметрами, ассоциированными с неблагоприятным исходом, были количество эозинофилов, моноцитов и лимфоцитов. Так,

уменьшение уровня данных клеток сопровождалось увеличением вероятности летального исхода на 99,7; 80; 60% соответственно (табл. 4). Проведенный ROC-анализ позволил определить пороговые значения параметров белой крови, а также гематологических коэффициентов, связанных с риском развития неблагоприятного исхода у пациентов с COVID-19, которые приведены в таблице 5.

Таблица 4. Отношение шансов и 95% доверительный интервал для гематологических параметров при развитии неблагоприятного исхода у пациентов с COVID-19

Table 4. Odds ratio (OR) and 95% confidence interval for hematological parameters in the development of a poor outcome in patients with COVID-19

Показатели Parameters	ОШ OR	95% ДИ 95% CI	<i>p</i>
Общее количество лейкоцитов × 10 ⁹ /л Total white blood cell count × 10 ⁹ /L	1,3	[1,2; 1,6]	0,000
Нейтрофилы × 10 ⁹ /л Neutrophils × 10 ⁹ /L	2,1	[1,6; 2,7]	0,000
Реактивные нейтрофилы, % Reactive neutrophils, %	1,2	[1; 1,3]	0,001
Эозинофилы × 10 ⁹ /л Eosinophils × 10 ⁹ /L	0,03	[0,01; 0,76]	0,03
NLR	1,4	[1,2; 1,5]	0,000
PLR	1	[1; 1,01]	0,1
Лимфоциты × 10 ⁹ /л Lymphocytes × 10 ⁹ /L	0,4	[0,2; 0,6]	0,000
Моноциты × 10 ⁹ /л Monocytes × 10 ⁹ /L	0,2	[0,06; 0,8]	0,02

Примечание: ОШ – отношение шансов, ДИ – доверительный интервал, NLR – отношение нейтрофилов к лимфоцитам, PLR – отношение тромбоцитов к лимфоцитам.

Note: OR – odds ratio, CI – confidence interval, NLR – neutrophil-to-lymphocyte ratio of, PLR – platelet-to-lymphocyte ratio.

Таблица 5. Пороговые значения гематологических параметров, отклонения от которых могут являться факторами риска неблагоприятного исхода у пациентов с COVID-19

Table 5. Threshold values of hematological parameters, deviations from which may be risk factors for poor outcome in patients with COVID-19

Показатели Parameters	Пороговое значение Cut-off value	Чувствительность % Sensitivity, %	Специфичность % Specificity, %	AUC (95% ДИ) Area under curve (95% CI)	<i>p</i>
Общее количество лейкоцитов, ×10 ⁹ /л White blood cells, ×10 ⁹ /L	7,2	71	63	0,75 (0,6–0,8)	0,04
Нейтрофилы, ×10 ⁹ /л Neutrophils, ×10 ⁹ /L	5	84	72	0,9 (0,85–0,9)	0,02

Окончание табл. 5
End of table 5

Показатели Parameters	Пороговое значение Cut-off value	Чувствительность % Sensitivity, %	Специфичность % Specificity, %	AUC (95% ДИ) Area under curve (95% CI)	p
Реактивные нейтрофилы, % Reactive neutrophils, %	48,6	60	60	0,62 (0,54–0,7)	0,04
Эозинофилы, $\times 10^9/\text{л}$ Eosinophils, $\times 10^9/\text{л}$	0,05	55	55	0,6 (0,48–0,6)	0,04
NLR	2,9	81	71	0,8 (0,74–0,9)	0,03
PLR	150	70	70	0,7 (0,6–0,8)	0,04
Лимфоциты, $\times 10^9/\text{л}$ Lymphocytes, $\times 10^9/\text{л}$	1,3	62	63	0,7 (0,6–0,8)	0,04
Моноциты, $\times 10^9/\text{л}$ Monocytes, $\times 10^9/\text{л}$	0,5	60	50	0,6 (0,5–0,68)	0,04

Примечание: AUC – площадь под кривой, ДИ – доверительный интервал, NLR – отношение нейтрофилов к лимфоцитам, PLR – отношение тромбоцитов к лимфоцитам.

Note: AUC – area under the curve, CI – confidence interval, NLR – neutrophil-to-lymphocyte ratio of, PLR – platelet-to-lymphocyte ratio.

Обсуждение

Пандемия новой коронавирусной инфекции поставила перед здравоохранением всего мира множество новых задач, требующих оперативных решений. Помимо поиска методов эффективного лечения и специфической профилактики COVID-19, немаловажным аспектом остается выбор лабораторных тестов, позволяющих в короткие сроки и с максимальной специфичностью и чувствительностью оценить состояние пациента. Клинический анализ крови является распространенным лабораторным исследованием, который может отражать течение инфекционного процесса, связанного с COVID-19. В данной работе проведен анализ как количественных, так и качественных гематологических параметров клинического анализа крови больных COVID-19. Установлено, что увеличение количества нейтрофильных гранулоцитов на первые сутки госпитализации ассоциировано с тяжелым течением и неблагоприятным прогнозом болезни. Содержание гранулоцитов выше $5 \times 10^9/\text{л}$ можно рассматривать как пороговое (рисковое) в отношении наступления неблагоприятного исхода.

Аналогичные результаты были получены Ю. Чжэн и соавт. в 2020 г., которые установили, что увеличение количества нейтрофилов, выявленное на первые сутки, является одним из значимых показателей прогрессирования вирусной пневмонии, ассоциированной с COVID-19 [4]. Наряду с увеличением количества нейтрофилов, было отмечено повышение их функциональной активности, о чем свидетельствует такой показатель, как Neut-Ri. Более высокое количество реактивных нейтрофилов (Neut-Ri) в крови умерших пациентов по сравнению с выжившими может указывать на чрезмерную, утрачивающую адаптивное значение, активацию врожденного иммунного ответа и механизмов борьбы с инфекцией [5]. Известно, что нейтрофилы способны к образованию нейтрофильных внеклеточных ловушек (Neutrophil extracellular traps-

NET), которые, в свою очередь, вызывают повреждение эпителиальных и эндотелиальных клеток, а также образование клеточных агрегатов, что увеличивает вероятность тромбообразования. Так, М. Леппкес и соавт. установили прямую корреляцию между количеством нейтрофилов, образуемыми ими структурами NET и неблагоприятным исходом болезни [6].

В нашем исследовании установлено, что в крови пациентов с тяжелым течением вирусной пневмонии, ассоциированной с COVID-19, в значительных количествах появлялись незрелые гранулоциты (IG). Данный факт можно объяснить тем, что вирус COVID-19 стимулирует выработку провоспалительных цитокинов, в том числе гранулоцитарно-макрофагального колониестимулирующих факторов (ГМ-КСФ) [7]. Это приводит к активной пролиферации гранулоцитарного ростка и раннему выходу в периферическую кровь незрелых клеток, которые, в свою очередь, обладают повышенной иммуногенностью и способностью к нетозу – образованию нейтрофильных внеклеточных ловушек (NET), что усугубляет течение болезни [8]. Также выявлено, что с тяжелым течением инфекции, тяжелой степенью ДН и неблагоприятным исходом заболевания ассоциировалось сниженное количество эозинофилов, а сниженный уровень базофилов был характерен только для ДН тяжелой степени.

Такие результаты согласуются с данными исследования Т. Фахмина и соавт., где было отмечено, что отсутствие эозинофилов в крови пациентов при поступлении имело значимую связь с тяжелым течением болезни и последующим летальным исходом [9]. Действительно, еще в 70-е гг. проведенный Д. Бассом эксперимент на мышах показал, что эозинопения является реакцией на острое воспаление, включает быстрое снижение количества циркулирующих эозинофилов, связанное с миграцией их к очагу воспаления и нарушением элиминации эозинофилов из костного мозга. Причину замедления выхода эозинофилов в кровеносное русло автор видел в конкуренции

со стороны интенсивно мигрирующих в кровь нейтрофилов [10]. С позиций современных представлений о факторах генерации и миграции лейкоцитов одной из причин эозинопении может быть угнетение синтеза хемоаттрактантов – эотаксинов и IL-5, а также ингибирование пролиферации и дифференцировки эозинофилов в красном костном мозге, обусловленное снижением синтеза таких факторов лейкопоэза, как IL-3.

Неблагоприятное течение болезни наиболее ярко характеризовалось снижением количества лимфоцитов. На момент поступления в отделение среди умерших впоследствии пациентов выраженная лимфопения наблюдалась в 55%, тогда как среди выживших – только в 25% случаев. Наши данные соответствуют результатам исследований Ф. Пань и соавт. 2020 г., в котором было установлено, что лимфопения в первые сутки госпитализации является значимым фактором риска смертельного исхода [11]. С. Пермлэн и соавт. связывали снижение количества лимфоцитов с цитотоксическим действием провоспалительных интерлейкинов на Т-клетки, а также повреждающим действием вируса на органы гемопоэза, такие как лимфатические узлы и селезенка [12]. Ц. Гу в своем эксперименте с коронавирусами доказал их способность инфицировать лимфоциты и активировать в них гены апоптоза [13].

При помощи проточной цитофлюориметрии мы смогли получить информацию о функциональной активности лимфоцитов у пациентов в момент поступления в стационар. Показатель реактивности лимфоцитов (Re-Lymph), отражающий их способность синтезировать цитокины, у всех пациентов не выходил за пределы референсных значений, но показатель антителсинтезирующей функции (As-Lymph) был повышен у пациентов со среднетяжелым и тяжелым течением инфекции и ДН. Вероятно, между началом болезни и госпитализацией прошло определенное время, достаточное для перехода индуктивной фазы иммунного ответа, когда происходит презентация антигена Т-клеткам, активация и пролиферация специфического клона лимфоцитов, формирование эффекторных клеток и клеток памяти в эффекторную фазу, которая заключается в выработке антител [14].

У пациентов с легким течением COVID-19 и без ДН не выявлена активация антителсинтезирующей функции лимфоцитов в отличие от пациентов со среднетяжелым и тяжелым течением, ДН и неблагоприятным исходом. Наши результаты подтверждаются исследованием Реми Дж.Х. и соавт., где увеличение As-Lymph у пациентов в первый день госпитализации ассоциировалось с тяжелым течением COVID-19 [15], вероятно, имеет место положительная связь между уровнем антител к антигенам вируса SARS-CoV-2 и тяжестью инфекционного процесса [16].

Для больных с тяжелой степенью инфекции было характерно уменьшение количества моноцитов, что обусловлено их миграцией в поврежденные ткани [17]. По параметрам, характеризующим функциональную активацию (MO-Y) и морфологию моноцитов (MO-Z, MO-X), существенных изменений, связанных с тяжестью течения инфекции, выявлено не было, что обусловлено малым количеством в циркулирующей крови. Полученные нами данные частично противоречат результатам исследования Ч. Ли и соавт., которое показало, что у пациентов отделения реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) с COVID-19 отмечалось снижение количества моноцитов,

но их повышенная активация по сравнению с пациентами ОРИТ без коронавирусной инфекции [18]. Возможно, это несоответствие обусловлено особенностями включенных в наше исследование пациентов кардиологического профиля, их коморбидной патологией и терапией, что требует дальнейших исследований.

Наряду с количественными характеристиками клеточного состава крови в современных исследованиях большое внимание уделяется исследованию диагностических расчетных коэффициентов. Так, согласно публикации А. Эрдоган и соавт., коэффициенты NLR, PLR, LMR являются информативными показателями системного воспалительного ответа и зарекомендовали себя как полезные прогностические критерии у пациентов с вирусной пневмонией [19]. Нами было установлено, что показатели NLR и PLR были выше у больных с тяжелым течением коронавирусной инфекции, выраженной ДН и неблагоприятным исходом, а значение коэффициента LMR отражало только степень тяжести заболевания. Определено, что увеличение NLR выше 2,3 и PLR выше 150 являются факторами риска развития неблагоприятного исхода.

У всех обследованных нами пациентов, независимо от степени тяжести, ДН или исхода заболевания наблюдался стабильный, в пределах референсного диапазона, уровень эритроцитов и гемоглобина. У пациентов, имеющих тяжелое клиническое течение COVID-19, в периферической крови чаще встречались ядросодержащие эритроциты, чем при легком течении заболевания. Появление незрелых форм эритроцитов обусловлено дыхательной и циркуляторной гипоксией, выраженность которой коррелирует со степенью тяжести коронавирусной инфекции [20]. Ассоциация нормобластемии с неблагоприятным исходом болезни отмечалась и ранее в исследовании, проведенном среди реанимационных больных, нуждающихся в искусственном поддержании дыхания, где смертность пациентов, имеющих нормобласты в периферической крови, была в 14 раз больше, чем у пациентов без данной патологии [21].

Количество тромбоцитов у исследуемых нами пациентов в первый день госпитализации находилось в пределах референсного диапазона, что не противоречит результатам, полученным Й. Линссен и соавт. в 2020 г., которые наблюдали увеличение количества тромбоцитов только на 10-й день госпитализации пациентов [22].

Выявленные нами особенности гематологических показателей у пациентов с различной тяжестью течения коронавирусной инфекции и исходом заболевания подтвердились при построении прогностической модели с использованием метода логистической регрессии. Наиболее высокая прогностическая значимость была установлена для показателей нейтрофилии, эозинопении, NLR и PLR.

Выводы

Таким образом, в нашем исследовании выявлены параметры гематологической картины, которые могут быть полезны в определении тяжести состояния пациента с COVID-19 и прогнозировании исхода данного заболевания. Оценка параметров 5-diff анализа установила высокое прогностическое значение лимфопении, нейтрофилии, эозинопении, высоких показателей нейтрофильно-лимфоцитарного и тромбоцитарно-лимфоцитарного соотношения.

Увеличение таких параметров 8-diff анализа, как количество незрелых гранулоцитов и нормобластов, было связано с тяжелым течением COVID-19, поэтому они могут

использоваться в оценке состояния пациента и в сочетании с рутинными 5-diff показателями давать более полное представление о тяжести течения инфекции у больного.

Литература / References

1. Баздырев Е.Д. Коронавирусная инфекция – актуальная проблема XXI века. *Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний*. 2020;9(2):6–16. DOI: 10.17802/2306-1278-2020-9-2-6-16. Bazdyrev E.D. Coronavirus disease: A global problem of the 21st century. *Complex Problems of Cardiovascular Diseases*. 2020;9(2):6–16. (In Russ.). DOI: 10.17802/2306-1278-2020-9-2-6-16.
2. Santotoribio J.D., Nuñez-Jurado D., Lepe-Balsalobre E. Evaluation of routine blood tests for diagnosis of suspected coronavirus disease 2019. *Clin. Lab*. 2020;66(9). DOI: 10.7754/Clin.Lab.2020.200522.
3. Gibson P.G., Qin L., Puah S.H. COVID-19 acute respiratory distress syndrome (ARDS): clinical features and differences from typical pre-COVID-19 ARDS. *Med. J. Aust.* 2020;213(2):54–56.e1. DOI: 10.5694/mja2.50674.
4. Zheng Y., Zhang Y., Chi H., Chen S., Peng M., Luo L. et al. The hemocyte counts as a potential biomarker for predicting disease progression in COVID-19: A retrospective study. *Clin. Chem. Lab. Med.* 2020;58(7):1106–1115. DOI: 10.1515/cclm-2020-0377.
5. Kwiecień I., Rutkowska E., Kulik K., Kłos K., Plewka K., Raniszewska A. et al. Neutrophil maturation, reactivity and granularity research parameters to characterize and differentiate convalescent patients from active SARS-CoV-2 infection. *Cells*. 2021;10(9):2332. DOI: 10.3390/cells10092332.
6. Leppkes M., Knopf J., Nashberger E., Lindemann A., Singh J., Herrmann I. et al. Vascular occlusion with neutrophil extracellular traps in COVID-19. *EBioMedicine*. 2020;58:102925. DOI: 10.1016/j.ebiom.2020.102925.
7. Yang L., Liu S., Liu J., Zhang Z., Wan X., Huang B. et al. COVID-19: Immunopathogenesis and Immunotherapeutics. *Signal Transduct. Target. Ther.* 2020;5(1):128. DOI: 10.1038/s41392-020-00243-2.
8. Cabrera L.E., Pekkarinen P.T., Alander M., Nowlan K.H.A., Nguyen N.A., Jokiranta S. et al. Characterization of low growth granulocytes in COVID-19. *PLoS Pathogens*. 2021;17(7):e1009721. DOI: 10.1371/journal.ppat.1009721.
9. Tanni F., Akker E., Zaman M.M., Figueroa N., Tharian B., Hupart K.H. Eosinopenia and COVID-19. *J. Am. Osteopath. Assoc.* 2020;120(8):504–508.
10. Bass D.A. Behavior of eosinophil leukocytes in acute inflammation. II. Eosinophil dynamics during acute inflammation. *J. Clin. Invest.* 1975;56(4):870–9. DOI: 10.7556/jaoa.2020.091.
11. Pan F., Yang L., Li Y., Liang B., Li L., Ye T. et al. Factors associated with mortality in patients with severe coronavirus disease-19 (COVID-19): A case-control study. *Int. J. Med. Sci.* 2020;17(9):1281–1292. DOI: 10.7150/ijms.46614.
12. Dandekar A.A., Perlman S. Immunopathogenesis of coronavirus infections: Implications for SARS. *Nat. Rev. Immunol.* 2005;5(12):917–927. DOI: 10.1038/nri1732.
13. Gu J., Gong E., Zhang B., Zheng J., Gao Z., Zhong Y. et al. Multiple organ infection and the pathogenesis of SARS. *J. Exp. Med.* 2005;202(3):415–424. DOI: 10.1084/jem.20050828.
14. Ярилин А.А. Иммунология: учебник. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2010:752. Yarin A.A. Immunology: Textbook. Moscow: GEOTAR-Media; 2010:752. (In Russ.).
15. Martens R. J.H., van Adrichem A.J., Matheij N.J.A., Brouwer C.G., van Twist D.J.L., Broerse J.J.C.R. et al. Hemocytometric characteristics of COVID-19 patients with and without cytokine storm syndrome on the Sysmex XN-10 hematology analyzer. *Clin. Chem. Lab. Med.* 2021;59(4):783–793. DOI: 10.1515/cclm-2020-1529.
16. Bläckberg A., Fernström N., Sarbrant E., Rasmussen M., Sunnerhagen T. Antibody kinetics and clinical course of COVID-19 a prospective observational study. *PLoS One*. 2021;16(3):e0248918. DOI: 10.1371/journal.pone.0248918.
17. Knoll R., Schultze J.L., Schulte-Schlepping J. Monocytes and macrophages in COVID-19. *Front. Immunol.* 2021;12:720109. DOI: 10.3389/fimmu.2021.720109.
18. Zhou Y., Fu B., Zheng X., Wang D., Zhao C., Qi Y. et al. Pathogenic T-cells and inflammatory monocytes incite inflammatory storms in severe COVID-19 patients. *Natl. Sci. Rev.* 2020;7(6):998–1002. DOI: 10.1093/nsr/nwaa041.
19. Erdogan A., Can F.E., Gönüllü H. Evaluation of the prognostic role of NLR, LMR, PLR, and LCR ratio in COVID-19 patients. *J. Med. Virol.* 2021;93(9):5555–5559. DOI: 10.1002/jmv.27097.
20. Constantino B.T., Kogionis B. Nuclear RBCs—Significance in a peripheral blood film. *Laboratory Medicine*. 2000;31(4):223–229.
21. Kuert S., Holland-Letz T., Friese J., Stachon A. Association of nucleated red blood cells in blood and arterial oxygen partial tension. *Clin. Chem. Lab. Med.* 2011;49(2):257–263. DOI: 10.1515/CCLM.2011.041.
22. Linssen J., Ermens A., Berrevoets M., Seghezzi M., Previtali G., van der Sar-van der Brugge S. et al. A novel haemocytometric COVID-19 prognostic score developed and validated in an observational multicentre European hospital-based study. *Elife*. 2020;9:e63195. DOI: 10.7554/eLife.63195.

Информация о вкладе авторов

Слесарева Т.А. – концепция, разработка дизайна, сбор, статистическая обработка, интерпретация полученных данных, написание рукописи.

Груздева О.В. – концепция, разработка дизайна, сбор, статистическая обработка, редактирование рукописи

Тарасова О.Л. – редактирование рукописи.

Кузьмина А.А. – сбор данных, проведение исследований.

Алексеенко А.В. – предоставление клинической характеристики пациентов.

Дылева Ю.А. – статистическая обработка данных.

Долинчик Т.Р. – проведение гематоцитометрии.

Баздырев Е.Д. – предоставление клинической характеристики пациентов.

Гофман Л.С. – предоставление клинической характеристики пациентов.

Барбараш О.Л. – редактирование рукописи, окончательное утверждение рукописи.

Information on author contributions

Slesareva T.A. – concept, design development, collection, statistical processing, interpretation of the received data, and writing the manuscript.

Gruzdeva O.V. – concept, design development, collection, statistical processing, and editing the manuscript

Tarasova O.L. – editing the manuscript.

Kuzmina A.A. – data collection and research.

Alekseenko A.V. – providing the clinical characteristics of patients.

Dyleva Y.A. – statistical data processing.

Dolinchik T.R. – hematology.

Bazdyrev E.D. – providing the clinical characteristics of patients.

Gofman L.S. – providing the clinical characteristics of patients.

Barbarash O.L. – editing the manuscript and final approval of the manuscript for publication.

Сведения об авторах

Слесарева Тамара Александровна, врач клинической лабораторной диагностики, Кузбасский клинический кардиологический диспансер имени академика Л.С. Барбараша; Научно-исследовательский институт

Information about the authors

Tamara A. Slesareva, Doctor of Clinical Laboratory Diagnostics, Kuzbass Clinical Cardiology Dispensary named after Academician L.S. Barbarash; Research Institute of Complex Problems of Cardiovascular Diseases. ORCID

комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний. ORCID 0000-0003-0749-4093.

E-mail: soloveva081296@mail.ru.

Груздева Ольга Викторовна, д-р мед. наук, профессор РАН, заведующий лабораторией исследования гомеостаза, Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний. ORCID 0000-0002-7780-829X.

E-mail: o_gruzdeva@mail.ru.

Тарасова Ольга Леонидовна, канд. мед. наук, зав. кафедрой патологической физиологии, Кемеровский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации. ORCID 0000-0002-7992-645X.

E-mail: pphys@kemsma.ru.

Кузьмина Анастасия Александровна, врач клинической лабораторной диагностики, Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний. ORCID 0000-0002-7992-645X.

E-mail: stusha76@mail.ru.

Алексеенко Алексей Владимирович, канд. мед. наук, заведующий отделением неотложной кардиологии, Кузбасский клинический кардиологический диспансер имени академика Л.С. Барбараша.

E-mail: alekav@kemcardio.ru.

Дылева Юлия Александровна, канд. мед. наук, старший научный сотрудник лаборатории исследования гомеостаза, Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний. ORCID 0000-0002-6890-3287.

E-mail: dyleva87@yandex.ru.

Долинчик Татьяна Ренатовна, врач клинической лабораторной диагностики, Кузбасский клинический кардиологический диспансер имени академика Л.С. Барбараша.

E-mail: doltr@kemcardio.ru.

Баздырев Евгений Дмитриевич, д-р мед. наук, старший научный сотрудник лаборатории нейрососудистой патологии, Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний. ORCID 0000-0002-3023-6239.

E-mail: bazded@kemcardio.ru.

Гофман Людмила Сергеевна, врач-пульмонолог, Кузбасская областная клиническая больница имени С.В. Беляева.

E-mail: bazded@kemcardio.ru.

Барбараш Ольга Леонидовна, профессор, д-р мед. наук, академик РАН, директор Научно-исследовательского института комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний. ORCID 0000-0002-4642-3610.

E-mail: palina@cardio.kem.ru.

 **Слесарева Тамара Александровна**, soloveva081296@mail.ru.

0000-0003-0749-4093.

E-mail: soloveva081296@mail.ru.

Olga V. Gruzdeva, Dr. Sci. (Med.), Professor of the Russian Academy of Sciences, Head of the Laboratory of Homeostasis Research, Research Institute for Complex Problems of Cardiovascular Diseases. ORCID 0000-0002-7780-829X.

E-mail: o_gruzdeva@mail.ru.

Olga L. Tarasova, Cand. Sci. (Med.), Head of Department of Pathological Physiology, Kemerovo State Medical University. ORCID 0000-0002-7992-645X.

E-mail: pphys@kemsma.ru.

Anastasia A. Kuzmina, Doctor of Clinical Laboratory Diagnostics, Research Institute for Complex Problems of Cardiovascular Diseases. ORCID 0000-0002-7992-645X.

E-mail: stusha76@mail.ru.

Alexey V. Alekseenko, Cand. Sci. (Med.), Head of the Department of Emergency Cardiology, Kuzbass Clinical Cardiology Dispensary named after Academician L.S. Barbarash.

E-mail: alekav@kemcardio.ru.

Yulia A. Dyleva, Cand. Sci. (Med.), Senior Research Scientist, Laboratory of Homeostasis Research, Research Institute of Complex Problems of Cardiovascular Diseases. ORCID 0000-0002-6890-3287.

E-mail: dyleva87@yandex.ru.

Tatyana R. Dolinchik, Doctor of Clinical Laboratory Diagnostics, Kuzbass Clinical Cardiology Dispensary named after Academician L.S. Barbarash.

E-mail: doltr@kemcardio.ru.

Evgeniy D. Bazdyrev, Dr. Sci. (Med.), Senior Research Scientist, Laboratory of Neurovascular Pathology, Research Institute for Complex Problems of Cardiovascular Diseases. ORCID 0000-0002-3023-6239.

E-mail: bazded@kemcardio.ru.

Ludmila S. Gofman, Pulmonologist, Kemerovo Regional Clinical Hospital named after S.V. Belyaev.

E-mail: bazded@kemcardio.ru.

Olga L. Barbarash, Dr. Sci. (Med.), Professor, Full Member, Director of the Research Institute for Complex Problems of Cardiovascular Diseases. ORCID 0000-0002-4642-3610.

E-mail: palina@cardio.kem.ru.

 **Tamara A. Slesareva**, soloveva081296@mail.ru.

Received July 21, 2022

Поступила 21.07.2022

<https://doi.org/10.29001/2073-8552-2022-37-4-161-165>
УДК: 616.98:579.834.114]-06:616.12

Кардиальные осложнения клещевого боррелиоза: клинический случай

Е.А. Рогожкина¹, О.Н. Джюева^{1, 2}, О.М. Драпкина^{1, 2}

¹ Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины» Министерства здравоохранения Российской Федерации
101990, Российская Федерация, Москва, пер. Петроверигский, 10, стр. 3

² Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова.
127473, Российская Федерация, Москва, ул. Делегатская, 20/1

Аннотация

Актуальность проблемы системных проявлений боррелиоза обусловлена широким распространением иксодовых клещей на территории Российской Федерации. В статье представлен клинический случай, иллюстрирующий течение боррелиоза у пациентки с развившимися кардиальными осложнениями, своевременная диагностика которых позволила поставить верный диагноз, выявить возбудителя и назначить этиотропное лечение. Описываемый случай демонстрирует необходимость сезонной повышенной настороженности при анализе клинических данных и результатов исследований, сбора расширенного эпидемиологического анамнеза, комплексной оценки состояния пациента с учетом всех изменений в органах и системах.

Ключевые слова:	боррелиоз, миокардит, нарушения проводимости сердца, кардиальные осложнения при инфекционных заболеваниях.
Конфликт интересов:	авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
Прозрачность финансовой деятельности:	никто из авторов не имеет финансовой заинтересованности в представленных материалах или методах.
Соответствие принципам этики:	согласие пациента получено.
Для цитирования:	Рогожкина Е.А., Джюева О.Н., Драпкина О.М. Кардиальные осложнения клещевого боррелиоза: клинический случай. <i>Сибирский журнал клинической и экспериментальной медицины</i> . 2022;37(4):161–165. https://doi.org/10.29001/2073-8552-2022-37-4-161-165 .

Cardiac complications of tick-borne borreliosis: A clinical case

Elizaveta A. Rogozhkina¹, Olga N. Dzhioeva^{1, 2}, Oksana M. Drapkina^{1, 2}

¹ National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine of the Ministry of Health of the Russian Federation, 10, building 3, Petroverigsky per., Moscow, 101990, Russian Federation

² A.I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry of the Ministry of Health of the Russian Federation, 20, p. 1, Delegatskaya str., Moscow, 127473, Russian Federation

Abstract

The problem of systemic manifestations of borreliosis is relevant due to the wide distribution of ixodid ticks in the territory of the Russian Federation. The article presents a clinical case illustrating the course of borreliosis in a patient with developed cardiac complications, timely detection of which made it possible to establish a correct diagnosis, identify the pathogen, and prescribe etiotropic treatment. The described case demonstrates the need for increased seasonal attentiveness in the analysis of clinical information and research results, the collection of an extended epidemiological history, a comprehensive assessment of the patient's condition, and the analysis of all changes in organs and systems.

✉ Рогожкина Елизавета Александровна, e-mail: lizarogozhkina@gmail.com.

Keywords:	borreliosis, myocarditis, cardiac conduction abnormalities, cardiac complications in infectious diseases.
Conflict of interest:	the authors do not declare a conflict of interest.
Financial disclosure:	no author has a financial or property interest in any material or method mentioned.
Adherence to ethical standards:	consent from patient was obtained.
For citation:	Rogozhkina E.A., Dzhioeva O.N., Drapkina O.M. Cardiac complications of tick-borne borreliosis: A clinical case. <i>The Siberian Journal of Clinical and Experimental Medicine</i> . 2022;37(4):161–165. https://doi.org/10.29001/2073-8552-2022-37-4-161-165 .

Введение

Актуальность проблемы обусловлена как высокой частотой встречаемости боррелиоза на территории Российской Федерации, так и большой частотой осложнений. Население России хорошо информировано об опасности клещевого энцефалита, особенно часто встречающегося в Сибири, на Урале и на Дальнем Востоке, но информация о том, что иксодовые клещи также являются переносчиками боррелий, распространена гораздо хуже [1].

Впервые врачи обратили внимание на боррелиоз в 1975 г. в США, в городе Лайм, откуда и пошло название инфекции – болезнь Лайма [2]. Еще несколько лет назад в России ее считали экзотикой. В Москве первый случай заражения зафиксирован только в 1985 г. в НИИ эпидемиологии и микробиологии имени Н.Ф. Гамалеи.

В последние 15–20 лет из-за изменения климата и хозяйственной деятельности человека клещи-переносчики мигрируют в Россию из Азии. Больше всего страдают Москва и Московская область. По данным Роспотребнадзора, в столичном регионе на боррелиоз приходится до 58% всех инфекций, переносимых клещами. В 2017 г. в Москве зарегистрировали 862 случая болезни Лайма. В целом по стране боррелиозом заражаются в три раза чаще, чем вирусным клещевым энцефалитом.

В 2017 г. от укуса лесных клещей боррелиозом заболели 6717 россиян (4,6 на 100 тыс. населения), клещевым энцефалитом – 1943 человека (1,3 на 100 тыс.).

Клинический случай

Пациентка Т., 47 лет, госпитализирована 11.07.2019 в неврологическое отделение Городской клинической больницы (ГКБ) г. Москвы с жалобами на несистемное головокружение, дискомфорт в шее, общую слабость, урежение пульса. Из анамнеза жизни известно, что настоящее ухудшение самочувствия регистрируется с 09.07.2019 г., когда отмечено появление выраженного головокружения, усиливающегося при вертикализации, общую слабость, тошноту, рвоту, урежение пульса до 45–50 уд/мин (привычная частота сердечных сокращений (ЧСС) – 75–80 уд/мин). В связи с отсутствием регресса вышеуказанных жалоб, появлением шаткости при ходьбе самотеком обратилась в приемное отделение ГКБ Москвы. В анамнезе ожирение 1 степени, артериальная гипертензия 1 ст. Аллергоанамнез не отягощен. В эпидемиологическом анамнезе: контакт с инфекционными больными в течение последнего месяца отрицает. С мая 2019 г. проживает на даче на юге Московской области. Сведения об иммунизации отсутствуют.

При осмотре: состояние пациентки средней степени тяжести, кожные покровы обычной окраски, перифериче-

ских отеков нет. Рост – 165 см, вес – 90 кг (индекс массы тела (ИМТ) – 33,1 кг/м²). При аускультации дыхание везикулярное, проводится во все отделы, хрипы не выслушиваются. Частота дыхания – 16/мин, SatO₂ – 97%. Тоны сердца ясные, ритмичные, ЧСС – 47 уд./мин. Артериальное давление (АД) – 150/80 мм рт. ст. на обеих руках. Живот мягкий, безболезненный. Размеры печени – 9, 8, 7 см. Симптом поколачивания отрицательный. Физиологические отправления в норме. Неврологический статус: сознание ясное. Доступна продуктивному контакту, ориентирована в месте, времени и собственной личности. Менингеальных симптомов нет. Чувствительность на лице сохранена. Лицо симметрично. Крупноамплитудный нистагм в крайних отведениях. Проба Дикса – Холпайка и Хальмаги сомнительны. В позе Ромберга неустойчива.

По данным лабораторных тестов отмечается лейкоцитоз за счет увеличения количества нейтрофилов, базофилов (лейкоциты – 12,4 × 10⁹/л, нейтрофилы – 8,43 × 10⁹/л, 0,21 × 10⁹/л), гиперхолестеринемия (общий холестерин – 7,7 ммоль/л) и увеличение липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) до 2,16 ммоль/л. На электрокардиограмме (ЭКГ) при поступлении: синусовый ритм с атриовентрикулярной (АВ) блокадой II степени с АВ проведением 2:1 с частотой желудочковых сокращений (ЧЖС) 45 уд/мин, электрическая ось сердца (ЭОС) отклонена влево, блокада передней ветви левой ножки пучка Гиса (БПВЛНПГ), неполная блокада правой ножки пучка Гиса (ПНПГ) (рис. 1).

Учитывая склонность к брадикардии, наличие АВ блокады II степени, в рамках дообследования пациентке проведена эхокардиография: аорта на уровне синусов Вальсальвы 3,0 см, индексированный конечный систолический объем (ИКСО) левого предсердия (ЛП) – 30 мл/м², конечный диастолический размер (КДР) левого желудочка (ЛЖ) – 4,5 см, конечный систолический размер (КСР) ЛЖ – 2,9 см, межжелудочковая перегородка (МЖП) – 9 мм, задняя стенка (ЗС) ЛЖ – 8 мм, конечный диастолический объем (КДО) ЛЖ – 96 мл, конечный систолический объем (КСО) ЛЖ – 35 мл, фракция выброса (ФВ) – 63%. Зон нарушения локальной сократимости нет. Геометрия ЛЖ не изменена. Нарушений внутрисердечной гемодинамики нет.

Для исключения острой неврологической патологии сделана компьютерная томография (КТ) головного мозга, по данным которой КТ-признаки острого нарушения мозгового кровообращения (ОНМК) и очаги патологической плотности в веществе головного мозга не выявлены. На основании неврологического осмотра диагностирован вестибулярный нейронит, инициирован прием преднизолона.

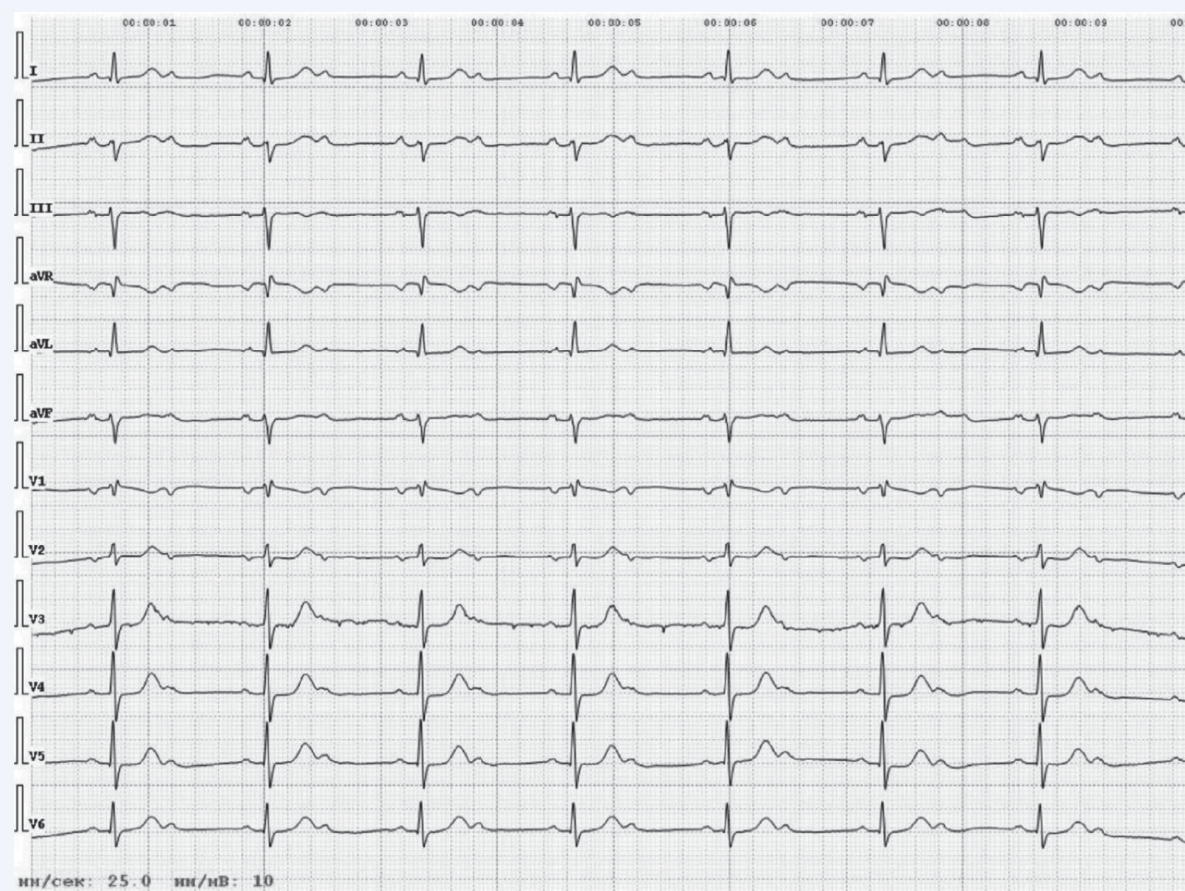


Рис. 1. На ЭКГ: синусовый ритм с атриовентрикулярной блокадой II степени с АВ проведением 2:1 с ЧЖС 45 уд/мин, ЭОС отклонена влево, БПВЛ-НПГ, неполная блокада ПНПГ
Fig. 1. On the ECG: sinus rhythm with second-degree atrioventricular block with atrioventricular conduction 2:1 with a heart rate of 45 beats per minute, left axis deviation, left anterior fascicular block, and incomplete right bundle branch block

На фоне проводимой терапии отсутствовала положительная динамика, присоединилась мозжечковая атаксия. Проведено дообследование: МРТ головного мозга – лейкоэнцефалопатия на уровне ножек моста, моста и мозжечка. По результатам пункции спинномозговой жидкости отмечалось повышение количества белка до 0,75 г/л (N = 0,22–0,33 г/л).

03.08.2019 г. в связи с нарастанием неврологического дефицита (двигательные, бульбарные, речевые нарушения, снижение уровня сознания), тяжелым состоянием переведена в отделение реанимации. При осмотре: кожные покровы бледные, влажные. Дыхание жесткое, ослаблено в нижних отделах, выслушиваются мелкопузырчатые хрипы справа в нижних отделах. ЧСС 40 уд/мин, АД 130/80 мм рт. ст. Менингеальных симптомов нет. Глазные щели D = S. Расходящееся косоглазие за счет OD. Мимическая мускулатура без видимой асимметрии. Спонтанный нистагм. Установка взора вправо. Спастический тетрапарез с формированием контрактур крупных суставов. Сухожильные рефлексy понижены, с рук D = S, с ног D > S.

В дальнейшем через сутки был проведен сеанс плазмафереза, по данным рентгенографии органов грудной клетки выявлена двусторонняя пневмония, на фоне нарастания дыхательной недостаточности пациентка была подключена к искусственной вентиляции легких (ИВЛ), позднее проведена трахеостомия.

Эхокардиография от 04.08.2019 г.: ИКСО ЛП 31 мл/м², КДР ЛЖ – 4,7 см, КСР ЛЖ – 3,0 см, МЖП – 14 мм в средней трети, 12 мм в базальном отделе, ЗС – 8 мм, КДО ЛЖ – 99 мл, КСО ЛЖ – 45 мл, ФВ – 54%. Зон нарушения локальной сократимости нет. В динамике отмечается утолщение МЖП. Незначительное снижение сократительной функции миокарда ЛЖ по сравнению с предыдущим исследованием.

На серии эхокардиографических исследований отмечается динамика в виде утолщения МЖП. Проводился дифференциальный диагноз утолщения стенок миокарда между гипертрофической кардиомиопатией (ГКМП), гипертрофией миокарда при гипертонической болезни, болезнями накопления, аортальным стенозом, миокардитом. Однако в данном клиническом случае увеличение толщины МЖП произошло за 14 дней. Утолщение МЖП было расценено как отек миокарда на основе клинических данных и обзора литературы [3].

Несмотря на отсутствие жалоб, явных проявлений сердечной недостаточности, учитывая наличие брадикардии и нарушений проведения на ЭКГ, динамику изменения эхокардиографии на фоне протекания системного заболевания был предположен диагноз острого миокардита (рис. 2).

С целью подтверждения диагноза проводилась магнитно-резонансная томография (МРТ) сердца. В режиме отсроченного контрастирования в толще базального передне-перегородочного сегмента определяется участок накопления контрастного препарата.

С учетом наличия МР-картины миокардита, мульти-системного процесса, неврологического дефицита проведен анализ ликвора и крови на наличие инфекций. В крови найдены антитела к боррелиям Ig M (p41 и p100 B.garinii, p17 и p41 B.afzelii), Ig G (p100 B.garinii, p100 B.afzelii, OspC B. .afzelii), вирус вируса Герпеса VI типа.

Проведен расширенный сбор эпидемиологического анамнеза: пациентка присасывание клещей накануне заболевания отрицает, однако отмечает случай присасывания клещей у находившихся на даче членов семьи.

На основании полученных данных, жалоб, клинической картины, анамнеза и объективных методов следует диагностировать: Безэритематозная форма иксодового клещевого боррелиоза.

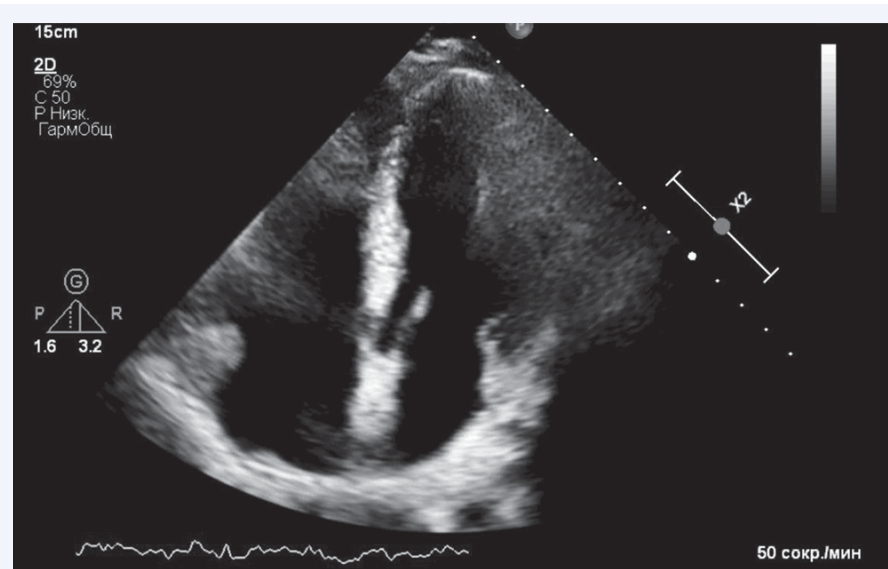


Рис. 2. Апикальный доступ, 4-камерная позиция трансторакального эхокардиографического исследования. Отмечается утолщение и усиление эхосигналов от межжелудочковой перегородки, что на фоне снижения сократительной способности левого желудочка может свидетельствовать о воспалительных изменениях, которые нуждаются в подтверждении экспертными методами кардиовизуализации (T1, T2 картирование)

Fig. 2. Apical approach, transthoracic echocardiography in the 4-chamber view. Thickening and amplification of echo signals from the interventricular septum in the presence of decreased left ventricular contractility may suggest the inflammatory changes requiring confirmation by expert methods of cardiac imaging (T1, T2 mapping)

Генерализованная форма, смешанный вариант (неврологический, суставной, миокардитический), тяжелое течение с развитием спастического тетрапареза, бульбарных нарушений, острого миокардита. Осложнения: Серозный менингоэнцефалит (Herpes Virus Zoster VI), полисегментарная пневмония. Гипостатический катаральный сфеноидит. Трахантерит большого вертела слева. Контрактуры суставов. Сопутствующее заболевание: гипертоническая болезнь II стадии, АГ 1 степени, риск ССО 3.

Проводилось лечение эноксапарином натрия 0,4 мг подкожно 1 раз в сутки с целью профилактики тромбоэмболических осложнений, ганцикловиром 400 мг 2 раза в сутки внутривенно капельно для лечения герпетической инфекции, цефтриаксоном 1000 мг 2 раза в сутки внутримышечно с целью этиотропного лечения [4]. Вводился ботулинистический токсин (ксеомин) под УЗИ навигацией: (всего 600 ЕД) в *m. biceps*, *m. flexor digitorum superficialis*, *m. flexor digitorum profundus*, *m. pronator teres*, *m. tibialis posterior* для коррекции начальных контрактур и увеличения объема пассивных движений вследствие спастического тетрапареза, терапия периндоприлом, спиронолактоном в качестве комплексной кардиотропной терапии, направленной на предотвращение структурного ремоделирования сердца.

На фоне проведения этиотропной терапии антибиотиками, препаратами ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ), антагонистов минералкортикоидных рецепторов (АМКР) в динамике у пациентки отмечался регресс нарушений проводимости сердца и брадикардии, в динамике систолическая функция ЛЖ сохранна, явления сердечной недостаточности не нарастали.

После выписки у пациентки сохранялись ограничения спонтанной двигательной активности из-за выраженного суставного синдрома и спастичности. Благодаря длительной реабилитации, оперативным вмешательствам по замене суставов удалось частично восстановить двигательную функцию.

Обсуждение

Миокардит является частым осложнением многих инфекционных заболеваний. Это связано с тем, что большое количество вирусов и бактерий имеют тропность к эндотелию и кардиомиоцитам, могут длительно персистировать в организме, вызывая повреждения сердечно-сосудистой системы. Однако в настоящее время диагностика воспалительных заболеваний миокарда вызывает затруднения, поскольку изменения на ЭКГ, при эхокардиографическом исследовании могут быть неспецифичны и расценены как интоксикационный синдром, изменения в рамках инфекционного процесса.

В представленном клиническом случае пациентка отрицала эпизод присасывания клеща. Нередко факт присасывания остается незамеченным, поскольку это безболезненно, особенно у людей с избыточной массой тела и ожирением, в условиях летних загородных домов, где отсутствует возможность полностью осмотреть себя в зеркале, обнаружить клеща не всегда легко. Крайне важно проводить санитарно-просветительскую работу с населением об опасности боррелиоза. В период активности клещей (май – июнь, август – сентябрь) врачи первичного звена и специализированной помощи должны помнить о высоком риске заражения. В этот период врачи должны проявлять повышенную настороженность при анализе жалоб, симптомов, результатов лабораторных исследований.

В случае остро возникшей сердечной недостаточности и нарушений проводимости сердца в весенне-летний период следует внимательно собирать эпидемиологический анамнез. Ученые предупреждают, что от 10 до 20% клещей переносят боррелии, поэтому, отправляясь на природу, рекомендовано надевать закрытую одежду с эластичными манжетами, желательны светлых тонов, пользоваться репеллентами. После длительных прогулок в лесу или парке обязательно осмотрите себя: нет ли клещей. Обнаружив клеща, нужно сдать его на анализ в эпидемиологическую лабораторию, даже если признаков недомогания нет. В настоящее время не существует специфической иммунопрофилактики, однако в 2016 г. ученые из Медицинской школы Массачусетского университета (США) заявили о создании вакцины против боррелиоза, не вызывающей нежелательных побочных эффектов. Препарат «Лаймпреп» (Lyme PReP), содержащий специфические антитела к бактерии-возбудителю, сейчас испытывают на животных, при подтверждении его безопасности и эффективности он будет общедоступным не ранее чем через 5–7 лет [5]. Поэтому в настоящее время единственным методом борьбы с боррелиозом остается настороженность и общая профилактика.

Заключение

Представленный клинический случай демонстрирует необходимость повышенной настороженности при анализе клинических данных и результатов исследований, сбора расширенного эпидемиологического анамнеза, комплексной оценки состояния пациента с учетом всех изменений в органах и системах, их прогрессию.

Своевременная диагностика инфекционной причины кардиальных осложнений позволит назначить эффективное лечение, которое может предотвратить неблагоприятный исход и спасти жизнь пациенту.

Литература

1. Lane R.S., Piesman J., Burgdorfer W. Lyme borreliosis: Relation of its causative agent to its vectors and hosts in North America and Europe. *Annu. Rev. Entomol.* 1991;36:587–609. DOI: 10.1146/annurev.en.36.010191.003103.
2. Skar G.L., Simonsen K.A. Lyme Disease. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022.
3. Løgstrup B.B., Nielsen J.M., Kim W.Y., Poulsen S.H. Myocardial oedema

References

1. Lane R.S., Piesman J., Burgdorfer W. Lyme borreliosis: Relation of its causative agent to its vectors and hosts in North America and Europe. *Annu. Rev. Entomol.* 1991;36:587–609. DOI: 10.1146/annurev.en.36.010191.003103.
2. Skar G.L., Simonsen K.A. Lyme Disease. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022.
3. Løgstrup B.B., Nielsen J.M., Kim W.Y., Poulsen S.H. Myocardial oedema

Информация о вкладе авторов

Рогожкина Е.А. – получение, анализ и интерпретация данных.
Джигоева О.Н. – разработка концепции и дизайна исследования.
Драпкина О.М. – окончательное утверждение содержания для публикации рукописи.

Сведения об авторах

Рогожкина Елизавета Александровна, клинический ординатор, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины» Министерства здравоохранения Российской Федерации. ORCID 0000-0001-8993-7892.

E-mail: lizarogozkina@gmail.com.

Джигоева Ольга Николаевна, д-р мед. наук, руководитель лаборатории кардиовизуализации, вегетативной регуляции и сомнологии, ведущий научный сотрудник, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины» Министерства здравоохранения Российской Федерации; профессор кафедры терапии и профилактической медицины, Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова Министерства здравоохранения Российской Федерации. ORCID 0000-0002-5384-3795.

E-mail: dzhioevaon@gmail.com.

Драпкина Оксана Михайловна, д-р мед. наук, профессор, академик РАН, директор, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины» Министерства здравоохранения Российской Федерации. ORCID 0000-0002-4453-8430.

E-mail: drapkina@bk.ru.

 **Рогожкина Елизавета Александровна**, e-mail: lizarogozkina@gmail.com.

in acute myocarditis detected by echocardiographic 2D myocardial deformation analysis. *Eur. Heart J. Cardiovasc. Imaging.* 2016;17(9):1018–1026. DOI: 10.1093/ehjci/jev302.

4. Иксодовые клещевые боррелиозы у детей и взрослых. Методические рекомендации; под ред. Ю.В. Лобзина. СПб.; 2010:35.
5. Wang Y., Kern A., Boatright N.K., Schiller Z.A., Sadowski A., Ejemel M. et al. Pre-exposure prophylaxis with ospA-specific human monoclonal antibodies protects mice against tick transmission of Lyme disease Spirochetes. *J. Infect. Dis.* 2016;214(2):205–211. DOI: 10.1093/infdis/jiw151.

in acute myocarditis detected by echocardiographic 2D myocardial deformation analysis. *Eur. Heart J. Cardiovasc. Imaging.* 2016;17(9):1018–1026. DOI: 10.1093/ehjci/jev302.

4. Ixodid tick-borne borreliosis in children and adults. Guidelines; ed. by Yu.V. Lobzin. St. Petersburg; 2010:35. (In Russ.).
5. Wang Y., Kern A., Boatright N.K., Schiller Z.A., Sadowski A., Ejemel M. et al. Pre-exposure prophylaxis with ospA-specific human monoclonal antibodies protects mice against tick transmission of Lyme disease Spirochetes. *J. Infect. Dis.* 2016;214(2):205–211. DOI: 10.1093/infdis/jiw151.

Information on author contributions

Rogozhkina E.A. – acquisition, analysis and interpretation of data.
Dzhioeva O.N. – development of the concept and design of the study.
Drapkina O.M. – final approval of the content for publication of the manuscript.

Information about the authors

Elizaveta A. Rogozhkina, Resident Physician, National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine of the Ministry of Health of the Russian Federation. ORCID 0000-0001-8993-7892.

E-mail: lizarogozkina@gmail.com.

Olga N. Dzhioeva, Dr. Sci. (Med.), Head of the Laboratory of Cardiac Imaging, Autonomic Regulation and Somnology, Leading Research Scientist, National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine of the Ministry of Health of the Russian Federation; Professor, Department of Therapy and Preventive Medicine, A.I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry of the Ministry of Health of the Russian Federation. ORCID 0000-0002-5384-3795.

E-mail: dzhioevaon@gmail.com.

Oksana M. Drapkina, Academician of the Russian Academy of Sciences, Dr. Sci. (Med.), Professor, Director of the National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine of the Ministry of Health of the Russian Federation. ORCID 0000-0002-4453-8430.

E-mail: drapkina@bk.ru.

 **Elizaveta A. Rogozhkina**, e-mail: lizarogozkina@gmail.com.

Received October 3, 2022

Поступила 03.10.2022

<https://doi.org/10.29001/2073-8552-2022-37-4-166-173>
УДК: 616.98:578.834.1-036.21

Случай клинической манифестации неклассифицируемой кардиомиопатии в период новой коронавирусной пандемии

А.В. Барсуков^{1, 2}, Е.В. Борисова¹, П.С. Козлов¹, С.Д. Рудь², М.В. Ясеновец²,
И.М. Ахметшин²

¹ Акционерное общество «КардиоКлиника»,
196105, Российская Федерация, Санкт-Петербург, ул. Кузнецовская, 25

² Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова Министерства обороны Российской Федерации,
194044, Российская Федерация, Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, 6

Аннотация

Изолированный некомпактный миокард левого желудочка (НКМЛЖ) – редкий вариант неклассифицируемой кардиомиопатии (КМП). Основу клинической картины некомпактной КМП составляют сердечная недостаточность (СН), аритмии, тромбоэмболии. Острые кардиальные и экстракардиальные заболевания могут выступить в качестве триггера манифестации НКМЛЖ. В статье приведен пример диагностики НКМЛЖ у взрослого пациента после перенесенного острого миокардита на фоне вакцинации против новой коронавирусной инфекции COVID-19. Дана характеристика проводимой терапии, отражена динамика течения заболевания на протяжении 5 мес. наблюдения.

Ключевые слова:	некомпактный миокард левого желудочка, некомпактная кардиомиопатия, новая коронавирусная инфекция, вакцинация, миокардит, сердечная недостаточность, аритмия, диагностика, лечение.
Конфликт интересов:	авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
Прозрачность финансовой деятельности:	никто из авторов не имеет финансовой заинтересованности в представленных материалах.
Соответствие принципам этики:	пациент, представленный в описании данного клинического случая, дал информированное согласие на проведение диагностических и лечебных мероприятий.
Для цитирования:	Барсуков А.В., Борисова Е.В., Козлов П.С., Рудь С.Д., Ясеновец М.В., Ахметшин И.М. Случай клинической манифестации неклассифицируемой кардиомиопатии в период новой коронавирусной пандемии. <i>Сибирский журнал клинической и экспериментальной медицины</i> . 2022;37(4):166–173. https://doi.org/10.29001/2073-8552-2022-37-4-166-173 .

A case of clinical manifestation of unclassified cardiomyopathy during the new coronavirus pandemic

Anton V. Barsukov^{1, 2}, Ekaterina V. Borisova¹, Pavel S. Kozlov¹, Sergey D. Rud²,
Maria V. Yasenovets², Ilgam M. Akhmetshin²

¹ KardioKlinika,
25, Kuznetsovskaya str., St. Petersburg, 196105, Russian Federation

² S.M. Kirov Military Medical Academy,
6, Academician Lebedev str., St. Petersburg, 194044, Russian Federation

Abstract

Isolated left ventricular non-compaction (LVNC) is a rare variant of unclassifiable cardiomyopathy (CMP). The basis of the clinical picture of non-compaction CMP is heart failure, arrhythmias, and thromboembolism. Acute cardiac and extracardiac diseases can act as a trigger for the LVNC manifestation. The paper provides an example of diagnosing LVNC in an adult

Барсуков Антон Владимирович, e-mail: avbarsukov@yandex.ru.

patient after acute myocarditis against the background of vaccination against a new coronavirus infection COVID-19. The characteristics of the ongoing therapy are given and the dynamics of the course of the disease over a period of five months of observation is reflected.

Keywords:	left ventricular non-compaction, non-compaction cardiomyopathy, new coronavirus infection, vaccination, myocarditis, heart failure, arrhythmia, diagnosis, treatment.
Conflict of interest:	the authors do not declare a conflict of interest.
Financial disclosure:	no author has a financial or property interest in any material or method mentioned.
Adherence to ethical standards:	the patient presented in the description of this clinical case gave informed consent for diagnostic and therapeutic measures.
For citation:	Barsukov A.V., Borisova E.V., Kozlov P.S., Rud S.D., Yassenovets M.V., Akhmetshin I.M. A case of clinical manifestation of unclassified cardiomyopathy during the new coronavirus pandemic. <i>The Siberian Journal of Clinical and Experimental Medicine</i> . 2022;37(4):166–173. https://doi.org/10.29001/2073-8552-2022-37-4-166-173 .

Введение

Как известно, некомпактный миокард левого желудочка (НКМЛЖ) характеризуется изменениями его стенки с формированием наружного плотного (компактного) и внутреннего некомпактного слоя, состоящего из выступающих в просвет полости ЛЖ трабекул и глубоких межтрабекулярных впадин. Некомпактный миокард представляет собой редкий вариант кардиомиопатии (КМП), которая по предложению Американской ассоциации сердца (АНА, 2006) помещена в группу генетических КМП [1], а экспертами Европейского общества кардиологов (ESC, 2008) определена как семейная/генетическая неклассифицируемая КМП [2]. В соответствии с нозологической классификацией КМП MOGE (S) (2013), учитывающей морфофункциональный фенотип (M), поражение органов (O), паттерн генетического наследования (G), этиологическую характеристику (E) (включающую генетический дефект или основное заболевание/субстрат) и функциональный статус пациента (S) [3], НКМЛЖ (LVNC) рекомендуется описывать как M_{LVNC-D} (с дилатацией/дисфункцией ЛЖ), M_{LVNC-H} (с гипертрофией ЛЖ) или M_{LVNC} (так называемая чистая некомпактная КМП).

Распространенность НКМЛЖ, по различным оценкам, составляет 0,014–0,7% среди всех пациентов, направленных на эхокардиографию, достигая 3–4% среди лиц с симптомной сердечной недостаточностью (СН). НКМЛЖ чаще встречается среди мужчин, при этом средний возраст дебютной манифестации заболевания находится в диапазоне от 40 до 50 лет. В 18–50% случаев прослеживается наследственный характер данной патологии сердца. Наряду с генетическими дефектами, лежащими в основе интракардиальной некомпактности, описаны другие (приобретенные) механизмы ее развития. Так, состояния и заболевания, протекающие с повышением пред- и постнагрузки на ЛЖ (например, беременность, соревновательный спорт с высокими физическими нагрузками, хроническая почечная недостаточность, серповидно-клеточная анемия, различные пороки сердца, дилатация полостей сердца), могут сопровождаться избыточной трабекулярностью миокарда ЛЖ, требующей дифференциальной диагностики с истинной некомпактной КМП [4].

Некомпактный миокард может существовать не только в качестве изолированной аномалии ЛЖ, но и может быть ассоциированным с другими заболеваниями, в частности, аритмогенной дисплазией правого желудочка (ПЖ),

гипертрофической, рестриктивной или дилатационной КМП, врожденными пороками клапанного аппарата (аномалия Эбштейна, двустворчатый аортальный клапан) или синдромами, вовлекающими несколько систем органов [5]. Триггеры манифестации некомпактной КМП у взрослых пациентов мало изучены, однако есть свидетельства выявления этой патологии на фоне различных острых (миокардит, тиреотоксикоз и др.) и хронических (нейромышечных, лицевых, кожных, эндокринных) болезней, кардиотоксической химиотерапии онкозаболеваний [6].

Результатом некомпактности миокарда зачастую служит формирование фенотипа дилатационной КМП, поэтому СН считается наиболее стереотипным проявлением НКМЛЖ. Также достаточно часто регистрируются аритмии: фибрилляция предсердий (ФП) (18% пациентов), пароксизмальная желудочковая тахикардия/фибрилляция желудочков (6%), атриовентрикулярная блокада высокой степени, требующая имплантации постоянного электрокардиостимулятора (5%), и другие клинически менее значимые нарушения ритма и проводимости у абсолютного большинства пациентов [7]. Тромбы в полости ЛЖ наблюдаются у 9–25% больных с некомпактным миокардом. Частота эмболий в большой круг кровообращения среди лиц с выявленным тромбозом ЛЖ составляет 21–38%. Согласно имеющимся данным, более трети случаев некомпактной КМП протекают без СН, аритмий, дилатации камер сердца, изменения толщины стенок, нарушений систолической и диастолической функций ЛЖ. Отмечено, что асимптомные пациенты с НКМЛЖ характеризуются лучшим прогнозом в аспекте внезапной аритмической смерти по сравнению с субъектами, демонстрирующими симптомы СН [8].

До настоящего времени не разработано золотого стандарта в алгоритме доказательства наличия некомпактной КМП. Среди многочисленных диагностических критериев, предложенных для верификации НКМЛЖ, наиболее применяемыми в реальной клинической практике остаются ультразвуковые критерии T. Chin и соавт. (1990) [9], R. Jenni и соавт. (2001) [10], а также магнитно-резонансные (МР) критерии S.E. Petersen и соавт. (2005) [11], M. Grothoff и соавт. (2012) [12].

Прогноз пациентов с изолированным НКМЛЖ определяется развитием осложнений, в частности, желудочковых аритмий высоких градаций, СН, тромбоэмболий. ФП, дилатация полости и снижение насосной функции ЛЖ, митральная регургитация II–III степени, соотношение

некомпактного и компактного миокарда > 2 в конце систолы ассоциированы с ухудшением долговременной выживаемости наблюдаемых пациентов [13].

Конкретные рекомендации по лечению больных некомпактной КМП пока не разработаны. Терапевтические возможности продолжают базироваться на современных подходах к лечению СН. Показаниями к назначению пероральных антикоагулянтов при НКМЛЖ считаются ФП и наличие подтвержденного тромба в полости ЛЖ. Применение антикоагулянтной терапии у лиц с некомпактной КМП без ФП и интракардиального тромбоза представляется спорным, поскольку нет убедительных доказательств пользы, как, впрочем, и вреда такого подхода. Недостаточно данных об использовании имплантируемых кардиовертеров-дефибрилляторов (ИКД) при данной патологии. Вместе с тем сообщалось об адекватности клинически обоснованного применения ИКД у 42% лиц с НКМЛЖ [14]. По данным другого небольшого исследования, комбинация ИКД и бивентрикулярной кардиостимуляции способствовала улучшению функционального класса СН у пациентов с НКМЛЖ с исходно выраженным снижением фракции выброса (ФВ) ЛЖ и признаками его диссинхронии [15]. Это исследование показало пользу девайсной терапии не только у пациентов с низкой сократительной способностью ЛЖ, но и у определенной части (38%) пациентов с нормальной ФВ ЛЖ [15]. Ниже приводим описание клинического случая, посвященного диагностике и лечению некомпактной КМП у мужчины 46 лет, манифестировавшей в период пандемии новой коронавирусной инфекции.

Клиническое наблюдение

В декабре 2020 г. пациент, исходно считавший себя здоровым, стал отмечать одышку при интенсивных физических нагрузках. В этот период за медицинской помощью не обращался, одышка возобновлялась только при высокой физической активности. На протяжении последующих 6 мес. самочувствие пациента оставалось хорошим, симптомы заболевания не прогрессировали. 02.06.2021 г. получил первую дозу комбинированной векторной вакцины для профилактики коронавирусной инфекции COVID-19, а 23.06.2021 г. – вторую. В течение последующей недели после инъекции первой дозы вакцины усилилась одышка, снизилась толерантность к физической нагрузке, возникло чувство тяжести в левой половине грудной клетки, перебои в работе сердца, появились отеки на стопах и голенях. В связи с прогрессированием вышеуказанных симптомов 30.06.2021 г. пациент был осмотрен кардиологом, тогда же на электрокардиограмме (ЭКГ) выявлена синусовая тахикардия и полная блокада левой ножки пучка Гиса (ЛНПГ), по данным эхокардиографии (выполненной с низким качеством визуализации), отмечены: преобладание дилатации левых камер сердца (индекс объема левого предсердия 61 мл/м^2 , индекс объема правого предсердия 38 мл/м^2 , индекс конечно-диастолического объема ЛЖ $76,5 \text{ мл/м}^2$, передне-задний размер ПЖ 28 мм), выраженная диффузная гипокинезия миокарда ЛЖ с резким снижением глобальной сократимости (ФВ ЛЖ биплановым методом Симпсона 24%), незначительное снижение сократительной способности ПЖ (TAPSE 14), относительная недостаточность митрального и трикуспидального клапанов 2-й степени, легкая аортальная регургитация, диастолическая дисфункция ЛЖ 3-й степени (V_e/V_a 3,4; E/e' 19; скорость трикуспидальной

регургитации $3,25 \text{ м/с}$), с формированием высокой легочной гипертензии (62 мм рт. ст.). Сложилось клиническое впечатление о СН на фоне предположительно ишемической болезни сердца (ИБС), была инициирована терапия в составе сартана, бета-блокатора и петлевого диуретика. Это привело к некоторому улучшению самочувствия в виде уменьшения одышки и периферических отеков.

21–23.07.2021 г. пациент был обследован в условиях клиники госпитальной терапии Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова и АО «КардиоКлиника». Физикальный статус: состояние удовлетворительное, индекс массы тела 35 кг/м^2 , визуально определялась отечность стоп и голеней, пульс 82 в 1 мин, аритмичный, артериальное давление (АД) $134/82 \text{ мм рт. ст.}$, частота дыхания 16 в 1 мин, сатурация кислорода – 97%, признаки расширения перкуторных границ сердца, ослабление 1-го тона над верхушкой, акцент 2-го тона над легочной артерией, систолический шум митральной и трикуспидальной регургитации. Тест с 6-минутной ходьбой 290 м. Лабораторные показатели: мозговой натрийуретический пептид (BNP) 1120 пг/мл , тропонин Т $0,05 \text{ нг/мл}$, гемоглобин 165 г/л , тромбоциты $201 \times 10^9 /\text{л}$, креатинин 95 мкмоль/л , калий $4,51 \text{ ммоль/л}$, глюкоза $5,5 \text{ ммоль/л}$, общий белок 72 г/л , АЛТ 51 Ед/л , тиреотропный гормон $2,1 \text{ мЕд/л}$, Д-димер 230 мкг/мл . На ЭКГ – синусовый ритм, частота сердечных сокращений (ЧСС) 70 в 1 мин, признаки увеличения левого предсердия, полная блокада ЛНПГ (QRS 130 мс). Холтеровский мониторинг ЭКГ подтвердил наличие транзиторной полной блокады ЛНПГ, частой полиморфной желудочковой экстрасистолии. На рисунке 1 визуализируется транзиторная полная блокада ЛНПГ (сверху), парная полиморфная желудочковая экстрасистолия (снизу).

С целью исключения ИБС была выполнена компьютерная томографическая коронарная ангиография, выявлена солитарная плотная атеросклеротическая бляшка проксимального отдела передней межжелудочковой артерии, стенозирующая ее просвет на 20%. По данным эхокардиографии, было констатировано наличие некомпактности ЛЖ (индекс R. Jenni = 2,3; индекс Chin 0,47) на фоне низкой сократительной его способности (ФВ 21%), умеренной дилатации всех полостей сердца. На рисунке 2 стрелками указано на гипертрабекулярность и глубокие лакуны нижней стенки (фрагмент А), верхушечного отдела межжелудочковой перегородки и губчатый миокард боковой стенки ЛЖ (фрагмент Б).

С целью подтверждения диагностической концепции была проведена магнитно-резонансная томография (МРТ) сердца с гадолиний-содержащим препаратом. Данные МРТ: все камеры сердца расширены; систолическая функция ЛЖ значительно снижена (ФВ 20%); признаков отека миокарда на T2-взвешенных изображениях не выявлено; при оценке изображений отсроченного контрастирования во всех отделах ЛЖ определены множественные очаги фиброзных изменений по неишемическому типу, преимущественно интрамиокардиально и незначительно – в трабекулах некомпактного слоя миокарда; выявлена повышенная трабекулярность во всех апикальных сегментах и сегментах средних отделов (S7, S9–S17) ЛЖ; соотношение некомпактного и компактного миокарда ЛЖ в апикальных и средних отделах составило $20\text{--}17 \text{ мм/6--9 мм}$; сократительная способность ПЖ снижена (ФВ 31%); отмечена повышенная трабекулярность апикальных отделов ПЖ; тромбов в просвете желудочков не обнаружено.

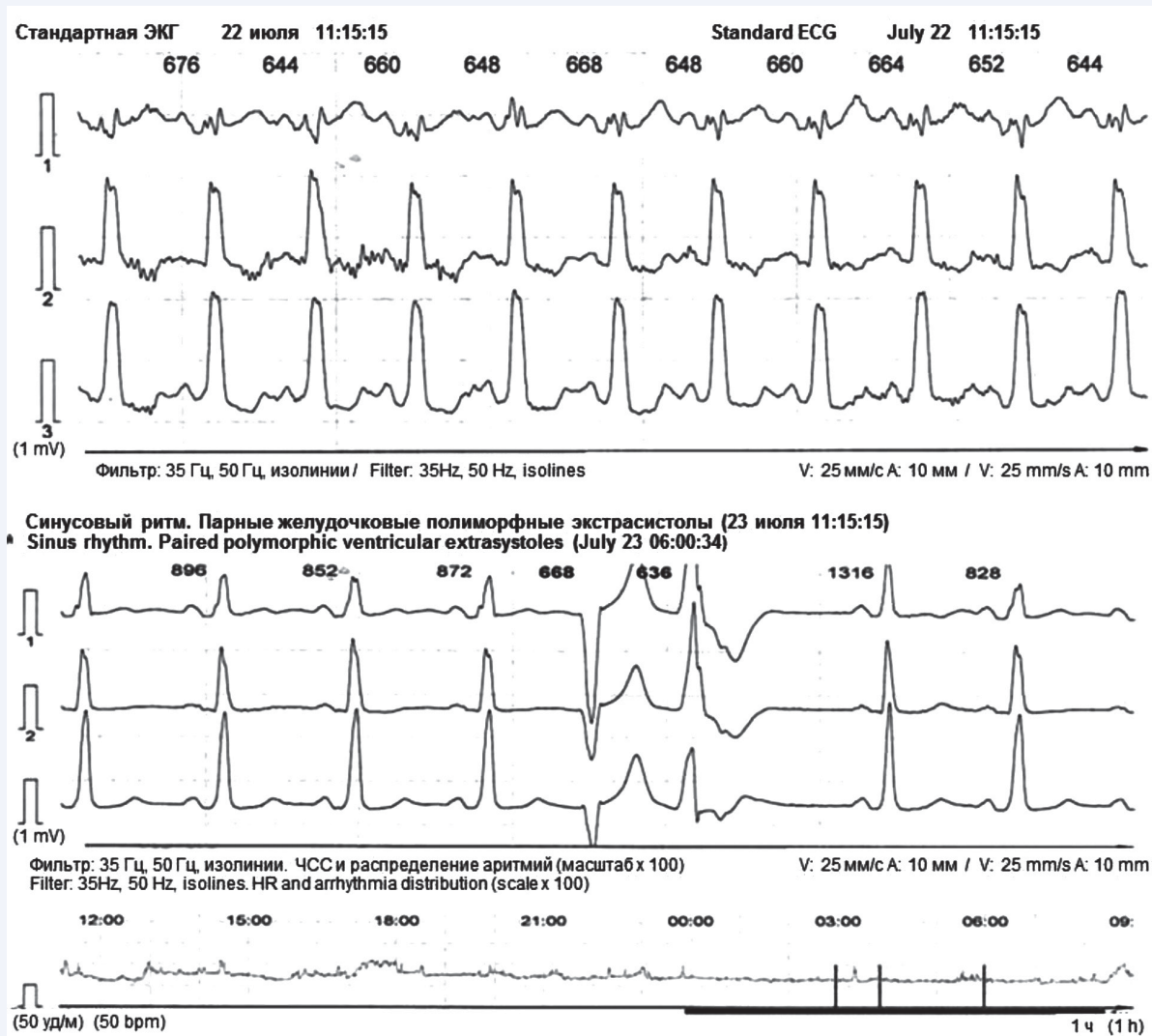


Рис. 1. Фрагменты суточного мониторинга ЭКГ по Холтеру (21–22.07.2021 г.)
Fig. 1. Fragments of 24-hour Holter ECG monitoring (July 21–22, 2021)

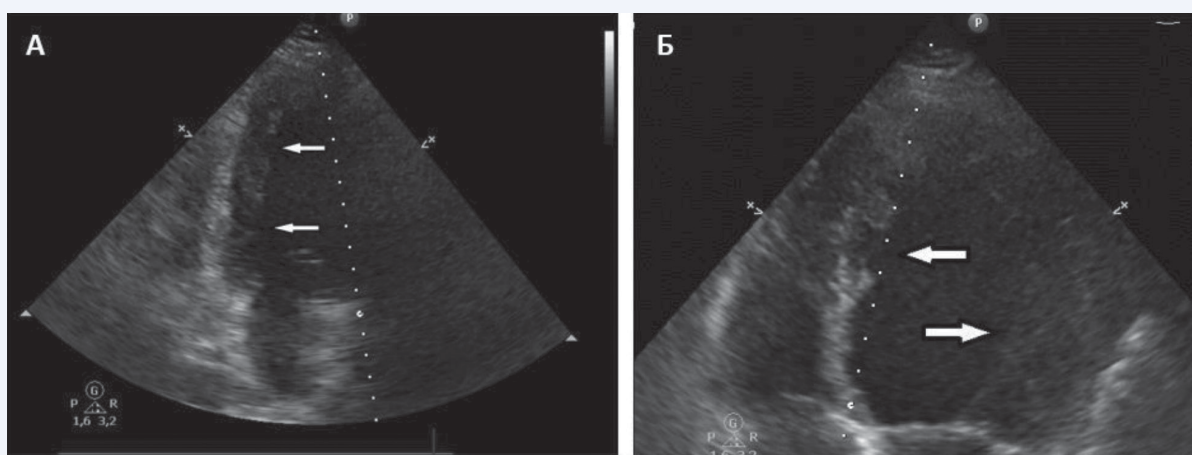


Рис. 2. Ультразвуковая картина некомпактного миокарда левого желудочка (21.07.2021 г.)
Fig. 2. Ultrasound picture of left ventricular non-compaction (July 21, 2021)

На рисунке 3 в двухкамерной (фрагмент А), четырехкамерной позиции по длинной оси (фрагмент Б), в сечении по короткой оси (фрагмент В) отражена гипер-

трабекулярность миокарда ЛЖ (указано стрелками). Отношение некомпактного к компактному миокарду составило 3,75 (фрагмент В).

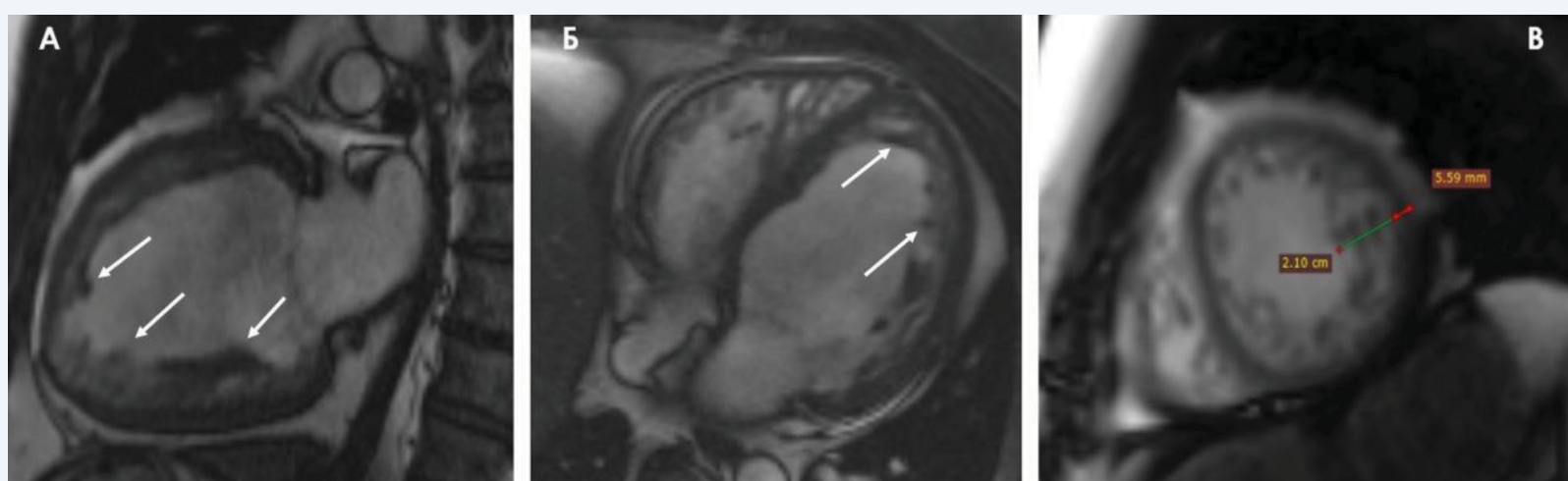


Рис. 3. Данные МРТ в двухкамерной позиции (А), четырехкамерной позиции по длинной оси (Б), в сечении по короткой оси (В). Бесконтрастное изображение подвижного миокарда (SSFP) в режиме «белой крови» в фазу диастолы (22.07.2021 г.)
Fig. 3. Magnetic resonance imaging data in a two-chamber position (A), a four-chamber position along the long axis (B), and in a section along the short axis (C). Non-contrast imaging of the mobile myocardium (SSFP) in the “white blood” mode in the diastole phase (July 22, 2021)

На рисунке 4 (фрагменты А–В) представлены изображения по короткой оси на уровне апикальных, средних и базальных отделов. Визуализируются множественные

участки фиброза миокарда ЛЖ по неишемическому типу во всех отделах и в области трабекул губчатого миокарда (указано стрелками).

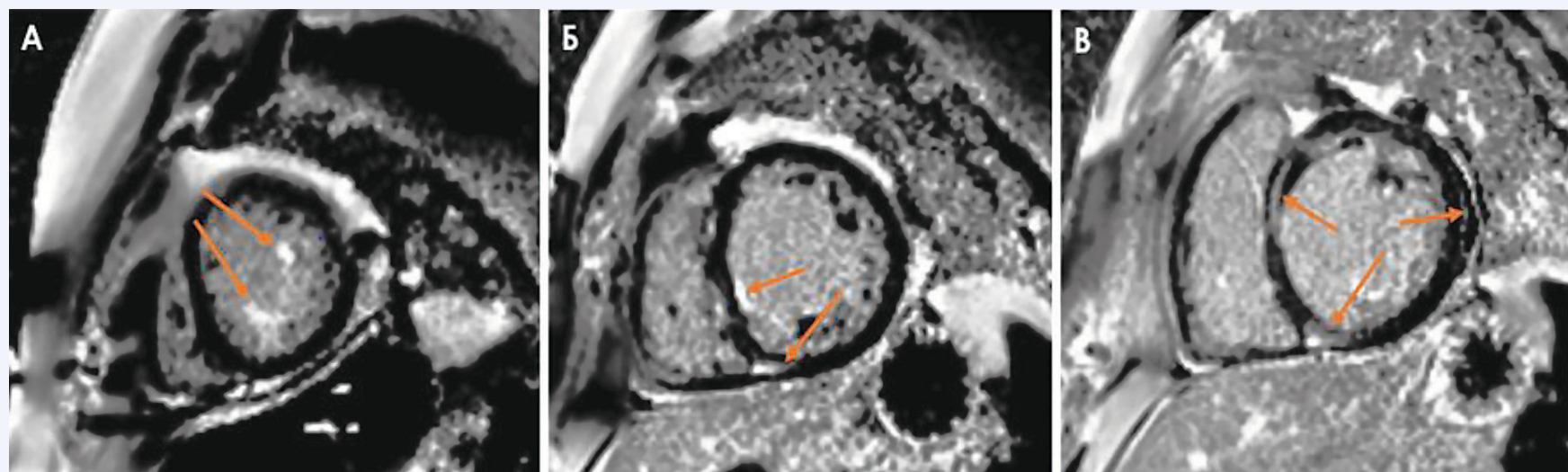


Рис. 4. Изображение позднего контрастирования миокарда на уровне апикальных (А), средних (Б) и базальных (В) отделов левого желудочка после внутривенного введения гадолиний-содержащего контрастного вещества (22.07.2021 г.)
Fig. 4. Images of late myocardial contrast enhancement at the levels of the apical (A), middle (B) and basal (C) sections of the left ventricle after intravenous administration of a gadolinium-containing contrast agent (July 22, 2021)

С учетом МР-признаков интрамиокардиального фиброза по истечении 5–6 нед. после яркой манифестации застойной СН, хронологически совпавшей с периодом вакцинации против новой коронавирусной инфекции, было предположено, что пациент «на ногах» перенес острый иммунный (?) миокардит на фоне НКМЛЖ с формированием поствоспалительного кардиосклероза. Таким образом, на основании клинико-анамнестических и лабораторно-инструментальных данных в период 21–23.07.2021 г. была оптимизирована диагностическая концепция: неклассифицируемая (некомпактная) кардиомиопатия; реконвалесценция после острого иммунного миокардита; транзиторная полная блокада ЛПНГ; частая полиморфная желудочковая экстрасистолия; СН III функционального класса.

Фармакотерапия заболевания была модифицирована в пользу комбинации: валсартан/сакубитрил 50 мг 2 раза в день, карведилол 12,5 мг 2 раза в день, эплеренон 50 мг 1 раз в день, эмпаглифлозин 10 мг 1 раз в день. Пациенту были даны рекомендации по соблюдению ограничительного режима физической активности, диеты, титрации доз препаратов под контролем кардиолога. В последующем пациент регулярно принимал назначенную нами стартовую терапию, однако по личным мотивам проигнорировал рекомендации по титрации доз названных препаратов.

Контрольный визит пациента в АО «КардиоКлиника» состоялся в декабре 2021 г. При осмотре был отмечен явный регресс признаков СН (исчезли одышка при низкой и умеренной физической активности, отеки нижних конечностей, увеличилась толерантность к физической нагрузке (тест с 6-минутной ходьбой 810 м), уровень BNP снизился до 123 пг/мл). В ходе тредмил-теста пациент достиг субмаксимальной ЧСС, освоив 8,5 METs. Данные стандартной ЭКГ (24.12.2021 г.); синусовый ритм с ЧСС 61 в 1 мин, отсутствие признаков полной блокады ЛПНГ (QRS 111 мс). По данным суточного мониторинга ЭКГ (19.12.2021 г.) также не выявлено эпизодов наруше-

ний внутрижелудочковой проводимости, регрессировала практически до полного исчезновения желудочковая эктопическая активность.

При выполнении эхокардиографии было зарегистрировано явное улучшение систолической функции ЛЖ и ПЖ. На фоне уменьшения объема ЛЖ (индекс конечно-диастолического объема ЛЖ 68,9 мл/м²) был отмечен рост ФВ ЛЖ до 62% по Симпсону и до 55% в 3D-режиме, уменьшение митральной и трикуспидальной регургитации до 1-й степени, значительное улучшение диастолической функции ЛЖ. Субклиническая дисфункция ЛЖ проявлялась визуально отмечаемой легкой диффузной гипокинезией миокарда ЛЖ и снижением показателя глобальной продольной деформации ЛЖ в 2Д и 3Д (GLS 16%). Гипертрабекулярность по критериям T. Chin и R. Jenni была отмечена лишь в 2 верхушечных сегментах. Как следует из рисунка 5, в четырехкамерной позиции при апикальном сечении определяются трабекулы протяженностью до 22 мм (фрагмент А); на изображении из парастернального доступа по короткой оси в конечно-диастолическом кадре определяется двуслойная структура миокарда с компактным слоем до 7–8 мм и некомпактным (трабекулярным) слоем до 15 мм, максимально выраженным в области одного переднелатерального сегмента (фрагмент Б).

Вместе с тем на срединном уровне двуслойная структура миокарда оказалась не вполне очевидной. Так, расчет соотношения губчатого и плотного слоев на основе индекса R. Jenni (<2,0) в конечно-систолическом кадре не отражает, а на основе индекса T. Chin (<0,5) в конечно-диастолическом кадре, напротив, подтверждает наличие некомпактности миокарда ЛЖ. На рисунке 6 приведены изображения из парастернального доступа по короткой оси в конечно-диастолическом (фрагмент А) и конечно-систолическом (фрагмент Б) кадрах, которые указывают на несовпадение критериев некомпактности миокарда (не валидный для диагноза индекс R. Jenni = 1, валидный для диагноза индекс T. Chin = 0,28). Известно,

что у некоторых отдельно взятых пациентов из общей выборки лиц с НКМЛЖ эти критерии могут не совпадать [7],

поэтому комплексный подход к оценке количественных критериев некомпактности представляется важным.

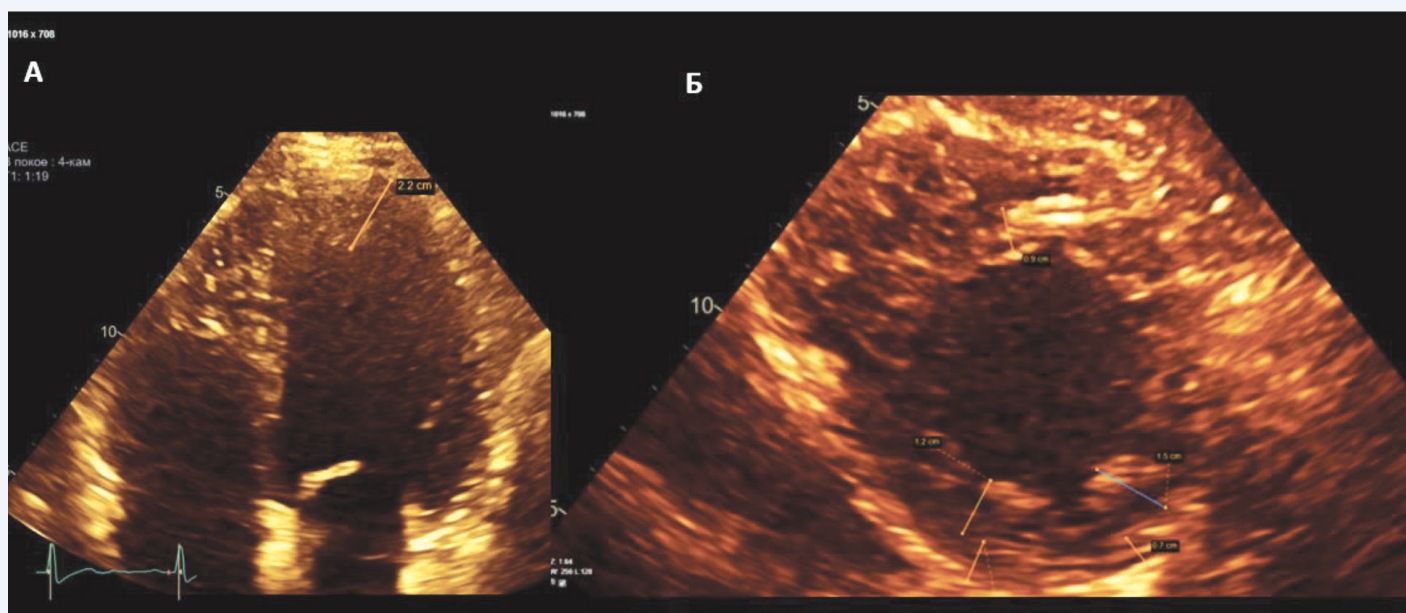


Рис. 5. Данные эхокардиографии при апикальном сечении (А) и из парастерального доступа по короткой оси (Б) на фоне регресса клинических проявлений сердечной недостаточности (24.12.2021 г.)
 Fig. 5. Echocardiography data in the apical section (A) and from the parasternal approach along the short axis (B) against the background of regression of the clinical manifestations of heart failure (December 24, 2021)

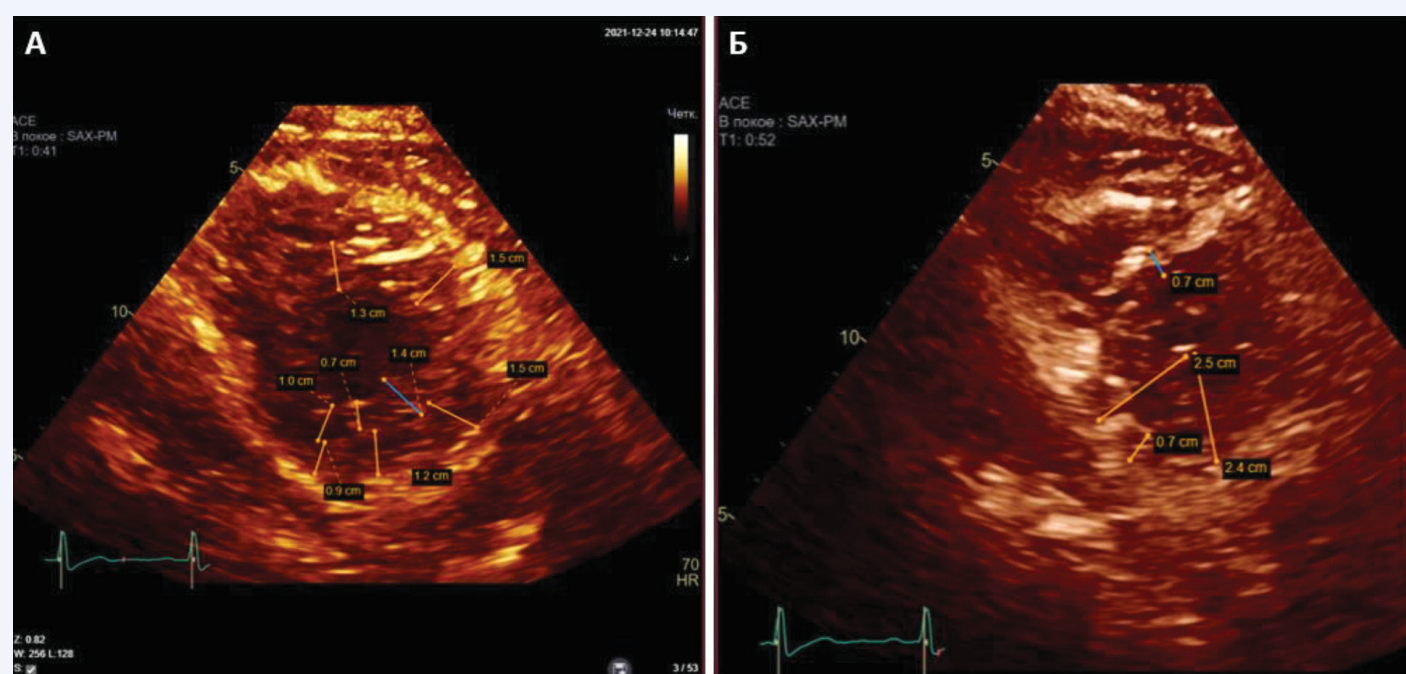


Рис. 6. Данные эхокардиографии из парастерального доступа по короткой оси в конечно-диастолическом (А) и конечно-систолическом (Б) кадрах на фоне регресса клинических проявлений сердечной недостаточности (24.12.2021 г.)
 Fig. 6. Echocardiography data from parasternal short-axis access in end-diastolic (A) and end-systolic frames (B) against the background of regression of clinical manifestations of heart failure (December 24, 2021)

Таким образом, полученные данные позволили объективизировать регресс клинических проявлений СН, признаков некомпактности и электрической нестабильности миокарда у пациента 46 лет, на фоне современной патогенетической терапии.

Обсуждение

Литературные данные свидетельствуют о наиболее частой манифестации некомпактной кардиомиопатии у взрослых мужчин в возрастном диапазоне 40–50 лет. В приведенном клиническом случае постепенный дебют проявлений СН, обусловленной этой аномалией миокарда, соответствовал 45 годам. Фульминантное прогрессирование СН в сочетании с нарушениями сердечного рит-

ма и проводимости возникло на фоне малосимптомного течения заболевания. Нельзя исключить взаимосвязь клинической декомпенсации с профилактической вакцинацией против новой коронавирусной инфекции.

К текущему моменту стали доступны немногочисленные описания острого миокардита после введения вакцины против новой коронавирусной инфекции. Анализ имеющихся данных, опубликованных в журнале Американской медицинской ассоциации (JAMA), показал, что частота ассоциированных с вакцинацией против COVID-19 миокардитов составляет 1,0 на 100 000 [95% ДИ: 0,61–1,54]. При этом из 20 пациентов с поствакцинационным миокардитом 11 (55%) были привиты вакциной mRNA-1273 (Moderna), а 9 (45%) – BNT162b2 (Pfizer/

BioNTech). Доля мужчин составила 75%, медиана возраста – 36 лет (межквартильный размах 26–48); медиана срока развития миокардита – 3,5 дня после вакцинации (межквартильный размах – 3,0–10,8). У 20% лиц симптомы миокардита появились после первого этапа вакцинации, у 80% – после второго. У 65% пациентов проявления миокардита разрешились с медианой в 23,5 дня (межквартильный размах – 4,8–41,3) после начала симптомов, а у остальных 35% за этот период отмечалось улучшение состояния [16].

Одна из патогенетических гипотез о механизме развития поствакцинального миокардита допускает аутоиммунный феномен [17]. Предполагается, что в роли триггера выступает так называемая молекулярная мимикрия, при которой вирусный антиген имеет сходство с белками миокарда. При аутореактивной сенсibilизации цитокины и лимфоциты мигрируют в интерстициальное пространство миокарда, вызывая воспалительную реакцию [18]. В соответствии с другой гипотезой возникновение миокардита после второй дозы вакцины обусловлено отсроченной реакцией гиперчувствительности (аналогичной таковой при сывороточной болезни). Еще одна гипотеза состоит в том, что после иммунизации медленно развивается эозинофильный миокардит [19].

В описанном нами случае симптомы декомпенсации СН появились приблизительно через 5–7 дней после введения первого компонента отечественной двухвекторной вакцины против COVID-19. В прогностическом аспекте наличие хронического кардиального заболевания у пациента с поствакцинационным миокардитом, безусловно, представляется неблагоприятным фактором, увеличивающим сроки регресса вновь появившихся (либо усилившихся) симптомов поражения сердца. Суждение о перенесенном остром миокардите на фоне вакцинации против COVID-19 высказано нами ретроспективно на основе клинико-anamnestического анализа всей ситуации, а также данных инструментальных исследований (прежде всего, МРТ сердца). Более веские доказательства воспаления сердечной мышцы могли бы быть получены в острой фазе патологического процесса при выполнении МРТ сердца и прижизненной биопсии миокарда.

Ретроспективно о перенесенном миокардите можно судить по наличию МР-признаков позднего накопления гадолиния. Вместе с тем у пациентов с некомпактной КМП имеются определенные трудности в интерпретации подобных МР-изменений, поскольку показано, что не только трабекулы, но и плотный слой миокарда могут отсроченно накапливать этот контраст. Позднее накопление гадолиния в субэндокардиальном, интрамиокардиальном и субэпикардиальном отделах миокарда считается признаком миокардиального фиброза, наблюдаемого при различных врожденных и приобретенных КМП [20].

По имеющимся единичным данным, латентное течение НКМЛЖ может трансформироваться в манифестное при развитии у такого пациента миокардита, обусловленного вирусной, в частности, новой коронавирусной инфекцией [6]. Логично предположить, что развитие миокардита может обнажить проблему латентно существующей некомпактной КМП. По мере разрешения воспалительного процесса в миокарде наблюдается и регресс его некомпактности. Вопрос о дальнейшем хроническом течении НКМЛЖ в данном случае остается открытым. Очевидно, пациенту показаны меры, направленные на профилактику дальнейшего ремоделирования и прогрессирования хронической СН с применением поддерживающих доз патогенетически значимых препаратов.

Заключение

Приведенный клинический случай отражает роль острого поствакцинального миокардита как триггера манифестации исходно малосимптомной некомпактной кардиомиопатии. Применение современных неинвазивных диагностических кардиовизуализирующих методик с последующим комплексным фармакотерапевтическим подходом обеспечило достоверное улучшение течения заболевания с уменьшением признаков некомпактности миокарда ЛЖ. Проблема своевременной диагностики и оказания специализированной и высокотехнологичной помощи пациентам с некомпактным миокардом продолжает оставаться актуальной, мало освещенной в рекомендательных документах и не вполне понятой для практикующих врачей.

Литература / References

1. Maron B.J., Towbin J.A., Thiene G., Antzelevitch C., Corrado D., Arnett D. et al. Contemporary definitions and classification of the cardiomyopathies. *Circulation* 2006;113(14):1807–1816. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.106.174287.
2. Elliott P., Andersson B., Arbustini E., Bilinska Z., Cecchi F., Charron P. et al. Classification of the cardiomyopathies: a position statement from the European Society of Cardiology Working Group on Myocardial and Pericardial Diseases. *Eur. Heart J.* 2008;29(2):270–276. DOI: 10.1093/eurheartj/ehm342.
3. Arbustini E., Narula N., Dec G.W., Reddy K.S., Greenberg B., Kushwaha S. et al. The MOGE(S) classification for a phenotype-genotype nomenclature of cardiomyopathy: endorsed by the World Heart Federation. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2013;62(22):2046–2072. DOI: 10.1016/j.jacc.2013.08.1644.
4. Gati S., Papadakis M., Van Niekerk N., Reed M., Yeghen T., Sharma S. Increased left ventricular trabeculation in individuals with sickle cell anaemia: Physiology or pathology? *Int. J. Cardiol.* 2013;168(2):1658–1660. DOI: 10.1016/j.ijcard.2013.03.039.
5. Stähli B.E., Gebhard C., Biaggi P., Klaassen S., Valsangiacomo Buechel E. et al. Left ventricular non-compaction: prevalence in congenital heart disease. *Int. J. Cardiol.* 2013;167(6):2477–2481. DOI: 10.1016/j.ijcard.2012.05.095.
6. Bonnet M., Craighero F., Harbaoui B. Acute myocarditis with ventricular noncompaction in a COVID-19 patient. *JACC Heart Fail.* 2020;8(7):599–600. DOI: 10.1016/j.jchf.2020.05.004.
7. Gerecke B.J., Engberding R. Noncompaction cardiomyopathy – history and current knowledge for clinical practice. *J. Clin. Med.* 2021;10(11):2457. DOI: 10.3390/jcm10112457.
8. Murphy R.T., Thaman R., Blanes J.G., Ward D., Sevdalis E., Papra E. et al. Natural history and familial characteristics of isolated left ventricular noncompaction. *Eur. Heart J.* 2005;26(2):187–192. DOI: 10.1093/eurheartj/ehi025.
9. Chin T.K., Perloff J.K., Williams R.G., Jue K., Mohrmann R. Isolated noncompaction of left ventricular myocardium. A study of eight cases. *Circulation.* 1990;82(2):507–513. DOI: 10.1161/01.cir.82.2.507.
10. Jenni R., Oechslin E., Schneider J., Attenhofer Jost C., Kaufmann P.A. Echocardiographic and pathoanatomical characteristics of isolated left ventricular noncompaction: a step towards classification as a distinct cardiomyopathy. *Heart.* 2001;86(6):666–671. DOI: 10.1136/heart.86.6.666.
11. Petersen S.E., Selvanayagam J.B., Wiesmann F., Robson M.D., Francis J.M., Anderson R.H. et al. Left ventricular noncompaction: insights from cardiovascular magnetic resonance imaging. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2005;46(1):101–105. DOI: 10.1016/j.jacc.2005.03.045.
12. Grothoff M., Pachowsky M., Hoffmann J., Posch M., Klaassen S., Lehmkuhl L. et al. Value of cardiovascular MR in diagnosing left ventricular noncompaction cardiomyopathy and in discriminating between other cardiomyopathies. *Eur. Radiol.* 2012;22(12):2699–2709. DOI: 10.1007/s00330-012-2554-7.

13. Engberding R., Stoellberger C., Fehske W., Gietzelt M., Haux R., Gerecke B.J. Predictors of adverse cardiac events in noncompaction cardiomyopathy: Data from the German noncompaction registry (ALKK). *J. Am. Coll. Cardiol.* 2014;63(12_S):A1274. DOI: 10.1016/S0735-1097(14)61274-2.
14. Kobza R., Jenni R., Erne P., Oechslin E., Duru F. Implantable cardioverter-defibrillators in patients with left ventricular noncompaction. *Pacing. Clin. Electrophysiol.* 2008;31(4):461–467. DOI: 10.1111/j.1540-8159.2008.01015.x.
15. Kobza R., Steffel J., Erne P., Schoenenberger A.W., Hürlimann D., Lüscher T.F. et al. Implantable cardioverter-defibrillator and cardiac resynchronization therapy in patients with left ventricular noncompaction. *Heart Rhythm.* 2010;7(11):1545–1549. DOI: 10.1016/j.hrthm.2010.05.025.
16. Diaz G.A., Parsons G.T., Gering S.K., Meier A.R., Hutchinson I.V., Robicsek A. Myocarditis and pericarditis after vaccination for COVID-19. *JAMA.* 2021;326(12):1210–1212. DOI: 10.1001/jama.2021.13443.
17. D'Angelo T., Cattafi A., Carerj M.L., Booz C., Ascenti G., Cicero G. et al. Myocarditis after SARS-CoV-2 vaccination: A vaccine-induced reaction? *Can. J. Cardiol.* 2021;37(10):1665–1667. DOI: 10.1016/j.cjca.2021.05.010.
18. Nagano N., Yano T., Fujita Y., Muranaka A., Kokubu N., Miura T. Hemodynamic collapse after influenza vaccination: A vaccine-induced fulminant myocarditis? *Can. J. Cardiol.* 2020;36(9):1554.e5–1554.e7. DOI: 10.1016/j.cjca.2020.05.005.
19. Yamamoto H., Hashimoto T., Ohta-Ogo K., Ishibashi-Ueda H., Imanaka-Yoshida K., Hiroe M. et al. A case of biopsy-proven eosinophilic myocarditis related to tetanus toxoid immunization. *Cardiovasc. Pathol.* 2018;37:54–57. DOI: 10.1016/j.carpath.2018.10003.
20. Vullaganti S., Levine J., Raiker N., Syed A.A., Collins J.D., Carr J.C. et al. Fibrosis in hypertrophic cardiomyopathy patients with and without sarcomere gene mutations. *Heart Lung Circ.* 2021;30(10):1496–1501. DOI: 10.1016/j.hlc.2021.04.008.

Информация о вкладе авторов

Барсуков А.В. подготовил первичную версию рукописи, анализировал и интерпретировал данные.

Барсуков А.В., Борисова Е.В. предложили концепцию описания клинического случая и проводили динамическое наблюдение, внесли вклад в доработку первичного варианта рукописи.

Ясеновец М.В. осуществила первичный сбор клинических сведений о пациенте, выступила в качестве его лечащего врача.

Козлов П.С., Ахметшин И.М. осуществили выполнение эхокардиографии и интерпретацию полученных данных.

Рудь С.Д. осуществил выполнение магнитно-резонансной томографии сердца и интерпретацию полученных данных.

Козлов П.С., Рудь С.Д. осуществили англоязычное сопровождение статьи.

Information on author contributions

Barsukov A.V. prepared the primary version of the manuscript, analyzed and interpreted the data.

Barsukov A.V. and Borisova E.V. proposed the concept of describing a clinical case and conducted a dynamic observation.

Yasenovets M.V. carried out the initial collection of clinical information about the patient and acted as his attending physician.

Kozlov P.S. and Akhmetshin I.M. performed echocardiography and interpretation of the obtained data.

Rud S.D. carried out magnetic resonance imaging of the heart and interpretation of the data obtained.

Kozlov P.S. and Rud S.D. revised the manuscript and provided English support for the article.

Barsukov A.V. and Borisova E.V. contributed to the revision of the original version of the manuscript.

Сведения об авторах

Барсуков Антон Владимирович, д-р мед. наук, профессор, заместитель главного врача, Акционерное общество «КардиоКлиника»; доцент кафедры госпитальной терапии, Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова Министерства обороны Российской Федерации. ORCID 0000-0002-1943-9545.

E-mail: avbarsukov@yandex.ru.

Борисова Екатерина Викторовна, д-р мед. наук, главный врач Акционерного общества «КардиоКлиника». ORCID 0000-0002-0960-9627.

E-mail: borisova-ev@kardioklinika.ru.

Козлов Павел Станиславович, канд. мед. наук, врач кардиолог, Акционерное общество «КардиоКлиника». ORCID 0000-0001-5886-7908.

E-mail: pavelkozlov@yandex.ru.

Рудь Сергей Дмитриевич, канд. мед. наук, доцент, старший преподаватель кафедры рентгенологии и радиологии с курсом ультразвуковой диагностики, Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова Министерства обороны Российской Федерации. ORCID 0000-0002-3585-9793.

E-mail: rsd@mail.ru.

Ясеновец Мария Владимировна, врач-кардиолог, клиника госпитальной терапии, Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова Министерства обороны Российской Федерации. ORCID 0000-0002-1307-6261.

E-mail: eremeeva_m@bk.ru.

Ахметшин Ильгам Марсович, канд. мед. наук, преподаватель кафедры госпитальной терапии, Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова Министерства обороны Российской Федерации. ORCID 0000-0002-7794-5809.

E-mail: ilgam.uma@mail.ru.

 **Барсуков Антон Владимирович**, e-mail: avbarsukov@yandex.ru.

Information about the authors

Anton V. Barsukov, Dr. Sci. (Med.), Professor, Deputy Chief Physician of KardioKlinika, Associate Professor, Hospital Therapy Department, S.M. Kirov Military Medical Academy. ORCID 0000-0002-1943-9545.

E-mail: avbarsukov@yandex.ru.

Ekaterina V. Borisova, Dr. Sci. (Med.), Chief Physician of KardioKlinika. ORCID 0000-0002-0960-9627.

E-mail: avbarsukov@yandex.ru.

Pavel S. Kozlov, Cand. Sci. (Med.), Cardiologist of KardioKlinika. ORCID 0000-0001-5886-7908.

E-mail: pavelkozlov@yandex.ru.

Sergey D. Rud, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, Senior Lecturer, Department of Radiology and Radiology with a Course in Ultrasound Diagnostics, S.M. Kirov Military Medical Academy. ORCID 0000-0002-3585-9793.

E-mail: rsd@mail.ru.

Maria V. Yasenovets, Cardiologist, Clinic of Hospital Therapy, S.M. Kirov Military Medical Academy. ORCID 0000-0002-1307-6261.

E-mail: eremeeva_m@bk.ru.

Ilgam M. Akhmetshin, Cand. Sci. (Med.), Lecturer, Hospital Therapy Department, S.M. Kirov Military Medical Academy. ORCID 0000-0002-7794-5809.

E-mail: ilgam.uma@mail.ru.

 **Anton V. Barsukov**, e-mail: avbarsukov@yandex.ru.

Received April 22, 2022

Поступила 22.04.2022

<https://doi.org/10.29001/2073-8552-2022-37-4-174-179>

УДК: 616.98:579.834.114]-06:616.24-008.4-036.11-005.98:616.12-002.772-008.46

Клинический случай инфицирования SARS-CoV-2, осложненный острым респираторным дистресс-синдромом, отеком легких и сердечной недостаточностью на фоне хронического венозного застоя при хронической ревматической болезни сердца

О.В. Воробьева

Чувашский государственный университет имени И.Н. Ульянова,
428015, Российская Федерация, Чувашская Республика, Чебоксары, Московский пр-т, 15

Аннотация

В статье представлено описание клинического случая инфицирования SARS-CoV-2 у пациентки, осложненного острым респираторным дистресс-синдромом (ОРДС), отеком легких и сердечной недостаточностью на фоне хронического венозного застоя при хронической ревматической болезни сердца (ХРБС). Больная Р., 65 лет, находилась на стационарном лечении в Республиканском кардиологическом диспансере с диагнозом: новая коронавирусная инфекция COVID-19, вирус идентифицирован, тяжелое течение. Диагноз конкурирующий: 1. Острый вирусный миокардит. 2. ХРБС: комбинированный митрально-аортальный порок. Осложнения основного заболевания: вирусная интерстициальная пневмония (75%), отек легких. Поступила на 8-й день от начала заболевания. Жалобы были на повышение температуры тела до 38,5 °С, боли в области сердца, одышку. Лечилась в амбулаторных условиях, видимого улучшения не наступало. В анамнезе ХРБС. В связи с сохраняющейся высокой температурой была проведена компьютерная томография (КТ), где была выявлена интерстициальная пневмония вирусной этиологии. Диагноз COVID-19 был поставлен на основании типичной клинической картины и положительного теста полимеразной цепной реакции (ПЦР) в мазках из носоглотки. На электрокардиограмме (ЭКГ) выявлены неспецифические изменения. Было начато лечение, положительной динамики не наблюдалось, наступил летальный исход. По данным аутопсии, в органах определялись признаки хронического венозного застоя (бурая индурация легких, мускатный фиброз, цианотическая индурация селезенки и почек). В миокарде выявлялись инфильтраты, состоящие из лимфоцитов и эозинофилов. Определялся отек межклеточного пространства, а также полнокровие сосудов микроциркуляторного русла, дистрофические изменения кардиомиоцитов. Следует отметить наличие ашофф-талалаевских гранул с фибриноидным некрозом и отрыв хорды створки митрального клапана. Морфологически выявлялись признаки инфаркта легкого с полисегментарным характером. Таким образом, в представленном случае научной новизной явилось крайне редкое развитие отрыва хорды створки митрального клапана при аортально-митральном пороке после инфицирования SARS-CoV-2, что явилось причиной развития острой сердечной недостаточности. Вероятно, что процесс утяжелил сопутствующий диффузный межклеточный серозный миокардит и фибриноидный некроз в гранулемах.

Ключевые слова:	COVID-19, инфаркт легкого, миокардит, хронический венозный застой.
Конфликт интересов:	автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.
Прозрачность финансовой деятельности:	автор не имеет финансовой заинтересованности в представленных материалах или методах.
Для цитирования:	Воробьева О.В. Клинический случай инфицирования SARS-CoV-2, осложненный острым респираторным дистресс-синдромом, отеком легких и сердечной недостаточностью на фоне хронического венозного застоя при хронической ревматической болезни сердца. <i>Сибирский журнал клинической и экспериментальной медицины</i> . 2022;37(4):174–179. https://doi.org/10.29001/2073-8552-2022-37-4-174-179 .

A clinical case of SARS-CoV-2 infection complicated by acute respiratory distress syndrome, pulmonary edema, and heart failure in the presence of chronic venous congestion in a patient with chronic rheumatic heart disease

Olga V. Vorobeva

Chuvash State University named after I.N. Ulyanova,
15, Moskovsky ave., Cheboksary, 428015, Chuvash Republic, Russian Federation

Abstract

The article presents a clinical case of SARS-CoV-2 infection complicated by acute respiratory distress syndrome, pulmonary edema, and heart failure in the presence of chronic venous congestion in a patient with chronic rheumatic heart disease. A female patient R., 65 years old, was hospitalized at the Republican Cardiological Dispensary with a diagnosis of novel coronavirus infection COVID-19 (severe course); the virus was identified. Competing diagnosis: (1) acute viral myocarditis; (2) chronic rheumatic heart disease with combined mitral-aortic disease. Complications of the underlying disease included viral interstitial pneumonia (75%) and pulmonary edema. The patient was admitted at day 8 from the onset of the disease with complaints of increase in body temperature up to 38.5 °C, chest pain, and shortness of breath. She was treated in the outpatient setting without visible improvement. The patient had a history of chronic rheumatic heart disease. Due to persistent fever, patient received computed tomography showing interstitial pneumonia of viral etiology. The diagnosis of COVID-19 was based on a typical clinical presentation and a positive PCR test in nasopharyngeal swabs. Nonspecific changes were observed in the electrocardiogram. Treatment was initiated without positive dynamics, and a fatal outcome occurred. According to the autopsy data, the organs showed signs of chronic venous congestion (brown induration of the lungs, nutmeg fibrosis, cyanotic induration of the spleen and kidneys). The infiltrates consisting of lymphocytes and eosinophils were detected in the myocardium. Also, edema of the intercellular space, plethora of microvasculature vessels, and dystrophic changes in cardiomyocytes were detected. The presence of Aschoff-Talalaev granulomas with fibrinoid necrosis and avulsion of the chorda of the mitral valve leaflet was observed. Morphologically, there were signs of pulmonary infarction with a polysegmental character. Thus, in the presented case, the scientific novelty was the extremely rare development of mitral valve chord avulsion in aortic-mitral disease after infection with SARS-CoV-2, which was the cause of acute heart failure. It is likely that the process was aggravated by concomitant diffuse interstitial serous myocarditis and fibrinoid necrosis in granulomas.

Keywords:	COVID-19, lung infarction; myocarditis, chronic venous congestion.
Conflict of interest:	the authors do not declare a conflict of interest.
Financial disclosure:	the author has no financial interest in the presented materials or methods.
For citation:	Vorobeva O.V. A clinical case of SARS-CoV-2 infection complicated by acute respiratory distress syndrome, pulmonary edema, and heart failure in the presence of chronic venous congestion in a patient with chronic rheumatic heart disease. <i>The Siberian Journal of Clinical and Experimental Medicine</i> . 2022;37(4):174–179. https://doi.org/10.29001/2073-8552-2022-37-4-174-179 .

Введение

COVID-19 представляет угрозу здоровью многих людей [1–4]. Результаты многочисленных клинических исследований указывают на взаимно отягчающее влияние COVID-19 и сердечно-сосудистой патологии. С одной стороны, пациенты с хроническими формами сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) подвержены риску тяжелого течения, с другой стороны, COVID-19 может приводить к усугублению уже имеющихся ССЗ [3, 4]. Хроническое течение ССЗ сопровождается длительным венозным застоем в органах, что связано с нарушениями гемодинамики и гипоксией в малом круге кровообращения, и ведет к повышению сосудистой проницаемости, диapedезным

геморрагиям, отложению плазменных белков и гемоглобиногенных пигментов, активации тропоколлагеновой активности фибробластов и развитию склеротических процессов. Сосудистое русло также подвержено склеротическим изменениям, усугубляя тканевую гипоксию и усиливая фибробластические процессы.

В связи с несомненной актуальностью проблемы представлен клинический случай инфицирования SARS-CoV-2 у пациентки, осложненный острым респираторным дистресс-синдромом (ОРДС), отеком легких и отрывом хорды створки митрального клапана с сердечной недостаточностью на фоне хронического венозного застоя при хронической ревматической болезни сердца (ХРБС).

Информация о пациенте

Больная Р., 65 лет, в течение нескольких часов 23.06.2022 г. находилась на стационарном лечении в Республиканском кардиологическом диспансере Министерства здравоохранения Чувашской Республики. В течение 5 дней отмечалось повышение температуры тела до 38,5 °С, учащенное дыхание, одышка, в связи с чем пациентка вызвала участкового терапевта на дом. Был рекомендован прием Umifenovirum, Paracetamol, Amoksiklav. В связи с сохраняющейся высокой температурой тела (8-й день заболевания), выраженной одышкой и болями в области сердца была вызвана скорая медицинская помощь. На электрокардиограмме (ЭКГ) – ритм синусовый, подъем сегмента ST в V1–V3 до 2–3 мм, депрессия сегмента ST в I, II, aVL, V4–6 до 3–4 мм. Тропонин I: 0,035 нг/мл. Повышения артериального давления (АД) ранее не было, при ситуационном измерении АД – 130/80 мм рт. ст., постоянного приема гипотензивных препаратов не было. В анамнезе ХРБС. Начата терапия кардиотропными препаратами, Епохаргин sodium 40 мг/сут. Была направлена в диагностическое отделение на 8-й день от начала заболевания. На компьютерной томографии (КТ) органов грудной клетки (ОГК) были выявлены признаки вирусной интерстициальной пневмонии с площадью поражения 75% и участками консолидации. Двухсторонний плевральный выпот. Диагноз COVID-19 был подтвержден при исследовании нозофарингеального мазка методом полимеразной цепной реакции (ПЦР).

При поступлении состояние тяжелое. Масса тела – 55 кг, рост – 160 см. Температура тела – 37,5 °С. Движения в конечностях сохранены. Чувствительность не нарушена. Зрачки: d = s = 4 мм. Органы дыхания: при пальпации грудной клетки болезненность не определялась. При аускультации дыхание жесткое, справа и в нижних отделах ослаблено, выслушивались мелкопузырчатые хрипы, число дыхательных движений – 36 в минуту, SaO₂ – 46%. Сердечно-сосудистая система: тоны сердца приглушены, глухие, частота сердечных сокращений (ЧСС) – 107 в минуту. Пульс на *arteria radialis* определялся, удовлетворительного наполнения и напряжения, АД – 130/80 мм рт. ст.

Диагностическая оценка

Данные лабораторно-инструментальных методов обследования. Общий анализ крови от 23.06.2022 г.: лейкоциты: 12,3 × 10⁹/л, гемоглобин: 121 г/л, тромбоциты: 173 × 10⁹/л, нейтрофилы: 3%, с/я нейтрофилы: 75%, лимфоциты: 11%, моноциты: 11%, СОЭ: 18 мм/ч.

Электролиты от 23.06.2022 г.: натрий: 151 ммоль/л, калий: 3,92 ммоль/л, хлориды: 120 ммоль/л.

Тропонин Т высокочувствительный от 23.06.2022 г.: Тропонин Т: 0,044 нг/мл, D-димер от 23.06.2022 г.: 475,19 мкг/мл. СКФ по формуле СКД-EPI = 58 мл/мин/1,73 м². Антитела к миокарду (Mio) (антимииокардиальные антитела) – титр 1 : 100 (при норме титр < 1 : 10).

ЭКГ от 23.06.2022 г.: ритм синусовый, 94 уд/мин. Горизонтальное положение электрической оси сердца (ЭОС). Зубец T в aVL отрицательный 1,0 мм. QT 0,37 с. Одиночные предсердные экстрасистолы. Косовосходящая депрессия сегмента ST в V5–6 1,0 мм.

По данным эхокардиографии (ЭхоКГ) от 23.06.2022 г.: сочетанный аортальный порок: аортальный стеноз с площадью аортального отверстия – 1,2 см², градиент давления составляет 65,9 мм рт. ст., аортальная недостаточность 1-й степени, митральный стеноз с площадью

митрального отверстия – 1,7 см², митральная недостаточность 2-й степени. Относительная трикуспидальная недостаточность 2-й степени. Левое предсердие – 5,9; правое предсердие – 3,1. Диффузная гипокинезия миокарда. Снижение сократительной функции миокарда левого желудочка (ЛЖ). Фракция выброса (ФВ) – 37%. систолическое давление в легочной артерии (СДЛА) – 55 мм рт. ст.

Было начато лечение – Losartan, Meropenem, Vancomycin, Tocilizumab, Prednisolon, Furosemid. Внезапно начался кашель с выделением розовой мокроты, клочущее дыхание, наступил летальный исход. Выставлен клинический диагноз: новая коронавирусная инфекция COVID-19, вирус идентифицирован, тяжелое течение. Диагноз конкурирующий: 1. Острый вирусный миокардит. 2. ХРБС: комбинированный митрально-аортальный порок: сочетанный аортальный порок: аортальный стеноз (град. давления 65,9 мм рт. ст.), аортальная недостаточность 1-й степени, митральный стеноз с площадью митрального отверстия 1,7 см², митральная недостаточность 2-й степени. Относительная трикуспидальная недостаточность 2-й степени. Тяжелая легочная гипертензия. Осложнения основного заболевания: вирусная интерстициальная пневмония (75%). Дыхательная недостаточность (ДН) 2-й степени. Отек легких. Двухсторонний гидроторакс. Направлена на патологоанатомическое исследование.

В легких при гистологическом исследовании: участки ателектазов и дистелектазов, гиалиновые мембраны (рис. 1), отечная жидкость, обширные геморрагические инфаркты, обломки ядер некротизированных клеток легочной паренхимы с нейтрофильной инфильтрацией. Межалвеолярные перегородки утолщены, определяются эритроцитарные сладжи с тромбом в сосуде. Выявлена бурая индурация легких, характеризующаяся наличием гемосидерина (большое количество сидерофагов, рис. 2, 3) и структурной перестройкой сосудистой системы легких. Следует обратить внимание на «мускатную» печень с мелкоочаговыми центролобулярными некрозами, цианотическую индурацию почек и селезенки.

Сердце массой 410 г, дилатация полостей правого предсердия, правого желудочка, левого предсердия, левого желудочка. Выявлена деформация, стеноз и сращение створок митрального и аортального клапанов и сухожильных нитей с преобладанием стеноза. Выявлялся отрыв хорды створки митрального клапана.

При гистологическом исследовании: мышечные волокна фрагментированы. Артерии с утолщенными склерозированными стенками. Выявлен миокардит, характеризующийся диффузными инфильтратами, состоящими из лимфоцитов и эозинофилов. Выявлялись ашофф-талалаевские гранулемы в периваскулярной соединительной ткани: в центре гранулемы – очаг фибриноидного некроза, по периферии крупные макрофаги (гистиоциты) с базофильной цитоплазмой и круглыми или овальными ядрами с центральным расположением хроматина (клетки Аничкова). На этом фоне видны ревматические гранулемы разной степени зрелости («цветущие», «увядающие», «рубцующиеся») (рис. 4, 5). Выявлен отек межклеточного пространства, дистрофические изменения кардиомиоцитов.

Результат вирусологического исследования секционного материала: обнаружена РНК коронавируса SARS-CoV-2 в ткани легкого, сердца.

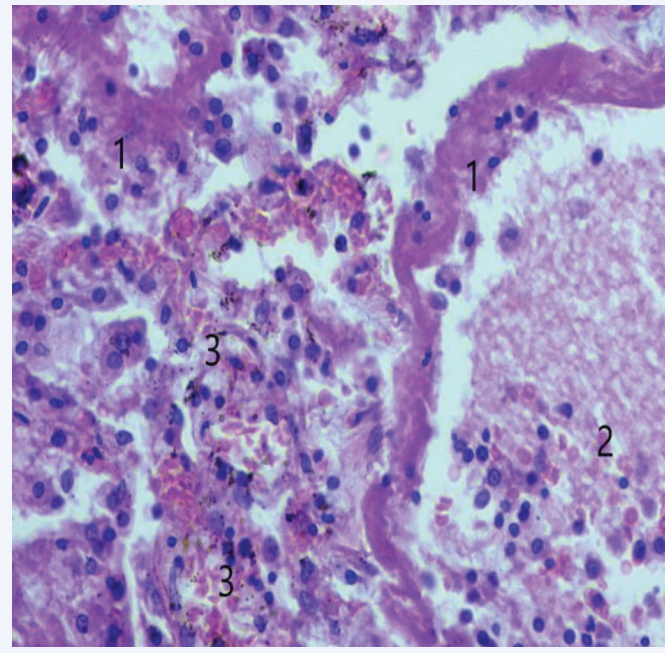
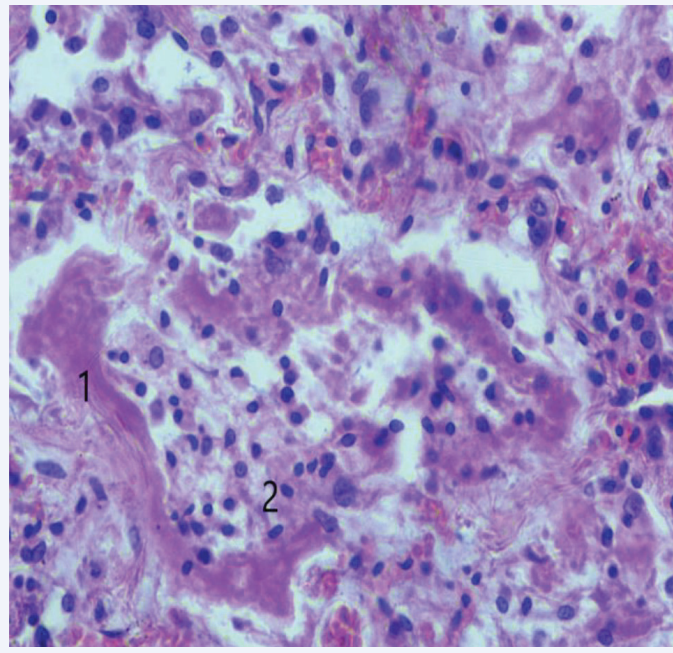


Рис. 1. а-б. Микроскопическая картина изменений в легочной ткани: 1. Гиалиновая мембрана по контуру альвеол. 2. Воспалительный экссудат в просвете альвеол. 3. Гранулы гемосидерина. Окраска гематоксилином и эозином, × 900
 Fig.1. a-b. Microscopic picture of changes in the lung tissue: 1. Hyaline membrane along the contour of the alveoli. 2. Inflammatory exudate in the lumen of the alveoli. 3. Hemosiderin granules. Staining with hematoxylin and eosin, × 900

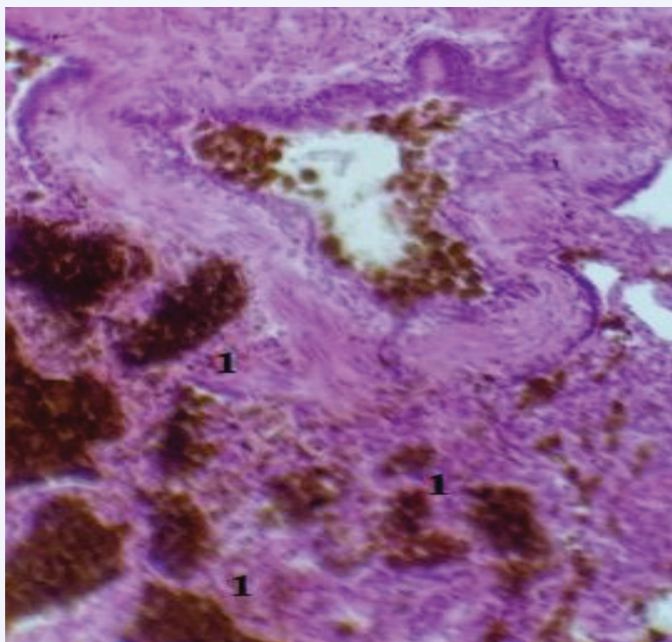


Рис. 2. Микроскопическая картина наличия сидерофагов, нагруженных гемосидерином. (1) Окраска гематоксилином и эозином, × 900
 Fig. 2. Microscopic picture of the presence of siderophages loaded with hemosiderin. (1) Staining with hematoxylin and eosin, × 900

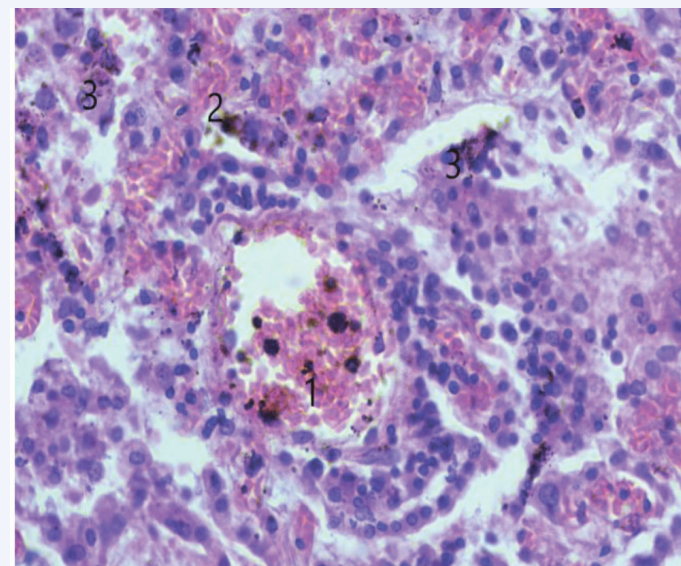


Рис. 3. Микроскопическая картина эритроцитарных сладжей с тромбом в просвете сосуда. (1) Олнокровие и эритроцитарные сладжи в капиллярах. (2) Гемосидерин. (3) Окраска гематоксилином и эозином, × 900
 Fig. 3. Microscopic picture of erythrocyte sludges with a thrombus in the vessel lumen. (1) Plethora and erythrocyte sludges in capillaries. (2) Hemosiderin. (3) Staining with hematoxylin and eosin, × 900

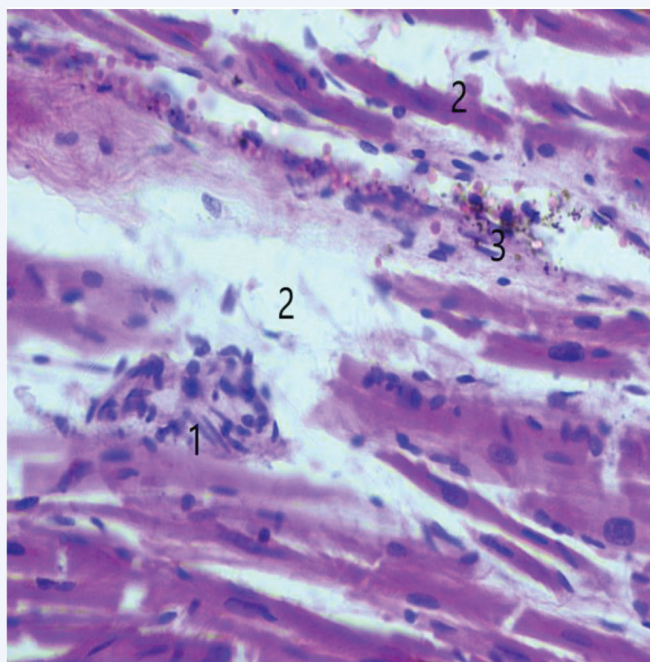


Рис. 4. Микроскопическая картина изменений в сердце: 1. Гранулема. 2. Интерстициальный отек. 3. Гемосидерин. Окраска гематоксилином и эозином, × 900
 Fig. 4. Microscopic picture of changes in the heart: 1. Granuloma. 2. Interstitial edema. 3. Hemosiderin. Staining with hematoxylin and eosin, × 900

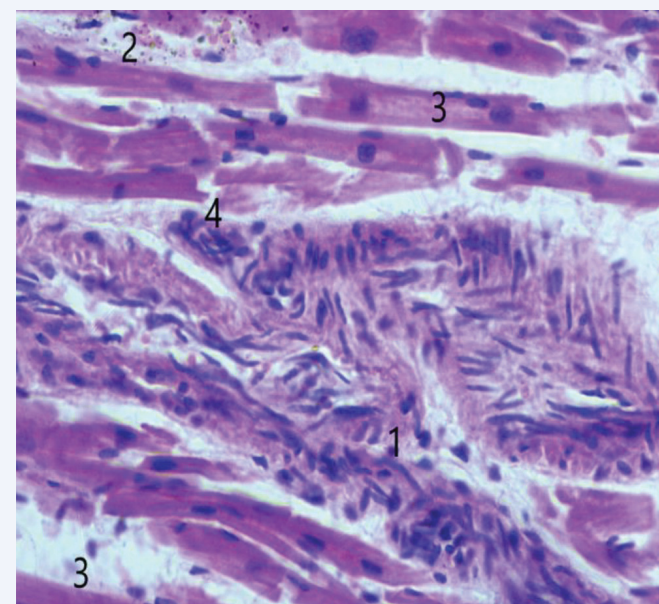


Рис. 5. Микроскопическая картина наличия: 1. Гранулемы. 2. Сидерофагов, нагруженных гемосидерином. 3. Гипертрофии кардиомиоцитов. 4. Фрагментации кардиомиоцитов. Окраска гематоксилином и эозином, × 900
 Fig. 5. Microscopic picture of the presence of: 1. Granulomas. 2. Siderophages loaded with hemosiderin. 3. Hypertrophy of cardiomyocytes. 4. Fragmentation of cardiomyocytes. Staining with hematoxylin and eosin, × 900

Выставлен патологоанатомический диагноз. Основные сочетанные заболевания: 1. Новая коронавирусная инфекция COVID-19, вирус идентифицирован, тяжелое течение. 2. ХРБС: сочетанный аортально-митральный порок: склероз, сращение, деформация и кальциноз створок и сухожильных нитей с преобладанием стеноза, «увядающие» или «цветущие» ашофф-талалаевские гранулемы в миокарде. Острая сердечная недостаточность. Дилатация полостей правого предсердия, правого желудочка, левого предсердия, ЛЖ. Отрыв хорды створки митрального клапана.

Осложнения основного заболевания: ОРДС. Отек легких. Диффузно-очаговый межлунный серозный миокардит с наличием ревматических гранул разной степени зрелости. Гиперкоагуляционный синдром: тромбоз мелких ветвей легочной артерии. Вирусная интерстициальная пневмония. Хроническое общее венозное полнокровие: бурая индурция легких, «мускатная» печень, цианотическая индурция почек, селезенки.

Сопутствующее заболевание: перибронхиальный пневмосклероз.

Обсуждение

При микроскопическом исследовании миокарда при инфицировании SARS-CoV-2 с сопутствующей патологией в виде ишемической болезни сердца и гипертонической болезни в миокарде определялись лимфомакрофагальные инфильтраты (более 14 лимфоцитов в 10 полях зрения) и участки липоматоза. Кардиомиоциты гипертрофированные, с признаками пересокращения, исчезновением поперечной исчерченности в отдельных волокнах.

В описанном случае у больной отмечалась прогрессирование сердечной недостаточности, что сопровождалось хроническим венозным застоем в органах: бурая индурция легких, «мускатная» печень с центральнобулярными очагами некрозов, двусторонний гидроторакс. Между сердцем и легкими имеется тесная функциональная связь, которая делает их наиболее вовлеченными в синдром полиорганной недостаточности.

Сочетание острого повреждения легких и сердечной недостаточности, согласно литературным данным, приводит к летальному исходу в 80% случаев. В некоторых случаях, преимущественно при таких заболеваниях сердца или сосудов, как осложнение острой сердечной недостаточности, может возникнуть кардиогенный отек легких. В представленном случае имело место развитие отрыва хорды створки митрального клапана, что является причиной тяжелой недостаточности митрального клапана и дисфункции ЛЖ с развитием сердечной недостаточности и кардиогенного отека легких [8].

Особенностью миокардита явилось наличие ашофф-талалаевских гранул с фибриноидным некрозом. При изолированном ревматическом миокардите чаще выраженный некроз в гранулемах отсутствует [10]. В представленном случае фибриноидный некроз был в гранулемах. Об активности процесса свидетельствовало наличие диффузного межлунного серозного миокардита с наличием множественных ревматических гранул разной степени зрелости.

Выявленные изменения в легких морфологически проявлялись признаками инфаркта с полисегментарными зонами. Обычно встречаемая пневмония по размеру не превышала 5,0–6,0 см. На разрезе зона инфаркта легкого обычно как в форме треугольника, так и неправильной или четырехугольной формы.

Заключение

На основании данных медицинской документации и по результатам патологоанатомического исследования следует, что причиной смерти больной Б. 65 лет явилась вирусная интерстициальная пневмония с ОРДС, отеком легких и сердечная недостаточность из-за острого вирусного COVID-ассоциированного миокардита и отрыва хорды створки митрального клапана. О преимущественной сердечной патологии свидетельствуют боли в области сердца, при аутопсии в органах определялись признаки хронического венозного застоя (бурая индурция легких, «мускатный» фиброз, цианотическая индурция селезенки и почек). В миокарде выявлялись инфильтраты, состоящие из лимфоцитов и эозинофилов. Также выявлялся отек межклеточного пространства, полнокровие сосудов микроциркуляторного русла, дистрофические изменения кардиомиоцитов, наличие ашофф-талалаевских гранул с фибриноидным некрозом. Предсуществовавшим фоном для развития неблагоприятного исхода, возможно, явился хронический венозный застой на фоне ХРБС.

Уникальность случая состоит в том, что в литературе нет подробного клинико-морфологического сопоставления с окончательной причиной смерти. Кроме того, описанный случай информативен для врачей в плане наблюдения пациентов с хроническим венозным застоем при сопутствующей сердечной патологии, поскольку в период пандемии такие пациенты находятся в особой опасности, так как в результате существующей гипоксии в организме в тканях наблюдаются венозный застой, плазматическое пропитывание (плазморрагия), отек, стазы в капиллярах и множественные диапезные кровоизлияния. В паренхиматозных органах появляются дистрофические и некротические изменения, при длительном течении – в органах индурция (уплотнение), что в полной мере затрудняет их работу.

Поскольку основной мишенью вируса COVID-19 при тяжелом поражении легких являются клетки альвеолярного эпителия, в цитоплазме которых происходит его репликация, вирус непосредственно использует в качестве рецептора для интрацеллюлярного входа ACE2. Аффинность S-протеина SARS-CoV и ACE2 напрямую взаимосвязана с репликацией вируса и тяжестью заболевания. Сочетание ХРБС и хронического венозного застоя является, вероятно, еще более весомым предиктором неблагоприятного исхода COVID-19.

Таким образом, в представленном случае научной новизной явилось крайне редкое развитие отрыва хорды створки митрального клапана при аортально-митральном пороке после инфицирования SARS-CoV-2, что явилось причиной развития острой сердечной недостаточности. Вероятно, что процесс утяжелил сопутствующий диффузный межлунный серозный миокардит (встречается достаточно редко) и фибриноидный некроз в гранулемах.

Литература

1. Ревматическая болезнь сердца: доклад Секретариата. Всемирная организация здравоохранения. Исполнительный комитет, 141. М.: Женева; 2017. URL: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/273671>
2. Negi P.C., Sondhi S., Rana V., Rathoure S., Kumar R., Kolte N. et al. Prevalence, risk determinants and consequences of atrial fibrillation in rheumatic heart disease: 6 years hospital based-Himachal Pradesh-Rheumatic Fever/Rheumatic Heart Disease (HP-RF/RHD) Registry. *Indian Heart J.* 2018;70:68–73. DOI: 10.1016/j.ihj.2018.05.013.
3. Radke R.M., Frenzel T., Baumgartner H., Diller G.P. *Heart.* 2020;106(17):1302–1309. DOI: 10.1136/heartjnl-2020-317258.
4. Zheng Y.-Y., Ma Y.-T., Zhang J.-Y., Xie X. COVID-19 and the cardiovascular system. *Nat. Rev. Cardiol.* 2020;17(5):259–260. DOI: 10.1038/s41569-020-0360-5.
5. Rey J.R., Jiménez Valero S., Poveda Pinedo D., Merino J.L., López-Sendón J.L., Caro-Codón J. COVID-19 y trombosis simultánea en dos arterias coronarias. *Rev. Esp. Cardiol.* 2020;73(8):676–678. DOI: 10.1016/j.recesp.2020.05.004.
6. Inciardi R.M., Lupi L., Zaccone G., Italia L., Raffo M., Tomasoni D. et al. Cardiac involvement in a patient with Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *JAMA Cardiology.* 2020;5(7):819–824. DOI: 10.1001/jamacardio.2020.1096.

References

1. Rheumatic heart disease Report of the WHO Secretariat, 141st session, EB141/4 Item 6.2 of the provisional agenda. M.: Geneva; 2017. URL: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/273671>
2. Negi P.C., Sondhi S., Rana V., Rathoure S., Kumar R., Kolte N. et al. Prevalence, risk determinants and consequences of atrial fibrillation in rheumatic heart disease: 6 years hospital based-Himachal Pradesh-Rheumatic Fever/Rheumatic Heart Disease (HP-RF/RHD) Registry. *Indian Heart J.* 2018;70:68–73. DOI: 10.1016/j.ihj.2018.05.013.
3. Radke R.M., Frenzel T., Baumgartner H., Diller G.P. *Heart.* 2020;106(17):1302–1309. DOI: 10.1136/heartjnl-2020-317258.
4. Zheng Y.-Y., Ma Y.-T., Zhang J.-Y., Xie X. COVID-19 and the cardiovascular system. *Nat. Rev. Cardiol.* 2020;17(5):259–260. DOI: 10.1038/s41569-020-0360-5.
5. Rey J.R., Jiménez Valero S., Poveda Pinedo D., Merino J.L., López-Sendón J.L., Caro-Codón J. COVID-19 y trombosis simultánea en dos arterias coronarias. *Rev. Esp. Cardiol.* 2020;73(8):676–678. DOI: 10.1016/j.recesp.2020.05.004.
6. Inciardi R.M., Lupi L., Zaccone G., Italia L., Raffo M., Tomasoni D. et al. Cardiac involvement in a patient with Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *JAMA Cardiology.* 2020;5(7):819–824. DOI: 10.1001/jamacardio.2020.1096.

Сведения об авторе

Воробьева Ольга Васильевна, канд. мед. наук, доцент, кафедра общей и клинической морфологии и судебной медицины, Чувашский государственный университет имени И.Н. Ульянова. ORCID 0000-0003-3259-3691.

E-mail: olavorobeva@mail.ru.

Воробьева Ольга Васильевна, e-mail: olavorobeva@mail.ru.

Поступила 01.09.2022

7. Bangalore S., Sharma A., Slotwiner A., Yatskar L., Harari R., Shah B. et al. ST-Segment elevation in patients with Covid-19 – A case series. *N. Engl. J. Med.* 2020;382(25):2478–2480. DOI: 10.1056/NEJM2009020.
8. Wang D., Hu B., Hu C., Zhu F., Liu X., Zhang J. et al. Clinical characteristics of 138 hospitalized patients with 2019 novel coronavirus – infected pneumonia in Wuhan, China. *JAMA.* 2020;323(11):1061–1069. DOI: 10.1001/jama.2020.1585.
9. Коган Е.А., Березовский Ю.С., Благова О.В., Куклева А.Д., Богачева Г.А., Курилина Э.В. и др. Миокардит у пациентов с COVID-19, подтвержденный результатами иммуногистохимического исследования. *Кардиология.* 2020;60(7):4–10. DOI: 10.18087/cardio.2020.7.n1209.
10. Принципы ведения пациентов с миокардитом: учеб. пособие; сост.: Л.В. Балеева, З.М. Галеева. Казань: КГМУ; 2017:48.
11. Воробьева О.В., Ласточкин А.В. Изменения в головном мозге, легких и сердце при COVID-19 на фоне цереброваскулярной патологии. *Профилактическая медицина.* 2020;23(7):43–46. DOI: 10.17116/profmed20202307143.
12. Воробьева О.В., Ласточкин А.В. Клинико-морфологический случай сахарного диабета, осложненного инфарктом миокарда. *Профилактическая медицина.* 2020;23(3):104–107. DOI: 10.17116/profmed202023031104.

macardio.2020.1096.

7. Bangalore S., Sharma A., Slotwiner A., Yatskar L., Harari R., Shah B. et al. ST-Segment elevation in patients with Covid-19 – A case series. *N. Engl. J. Med.* 2020;382(25):2478–2480. DOI: 10.1056/NEJM2009020.
8. Wang D., Hu B., Hu C., Zhu F., Liu X., Zhang J. et al. Clinical characteristics of 138 hospitalized patients with 2019 novel coronavirus – infected pneumonia in Wuhan, China. *JAMA.* 2020;323(11):1061–1069. DOI: 10.1001/jama.2020.1585.
9. Kogan E.A., Berezovsky Yu.S., Blagova O.V., Kukleva A.D., Bogacheva G.A., Kurilina E.V. et al. Myocarditis in COVID-19 patients confirmed by immunohistochemistry. *Cardiology.* 2020;60(7):4–10. (In Russ.). DOI: 10.18087/cardio.2020.7.n1209.
10. Principles of managing patients with myocarditis: textbook; L.V. Baleeva, Z.M. Galeev. Kazan: KSMU; 2017:48. (In Russ.).
11. Vorobeva O.V., Lastochkin A.V. Changes in the brain, lungs and heart with COVID-19 against the background of cerebrovascular pathology. *Profilakticheskaya Meditsina.* 2020;23(7):43–46. (In Russ.). DOI: 10.17116/profmed20202307143.
12. Vorobeva O.V., Lastochkin A.V. Clinical and morphological case of diabetes mellitus complicated by myocardial infarction. *Profilakticheskaya Meditsina.* 2020;23(3):104–107. (In Russ.). DOI: 10.17116/profmed202023031104.

Information about the author

Olga V. Vorobeva, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, Department of General and Clinical Morphology and Forensic Medicine, Chuvash State University named after I.N. Ulyanova. ORCID 0000-0003-3259-3691.

E-mail: olavorobeva@mail.ru.

Olga V. Vorobeva, e-mail: olavorobeva@mail.ru.

Received September 01, 2022

<https://doi.org/10.29001/2073-8552-2022-37-4-180-187>

УДК: 616.98:578.834.1-036.21]-085.835.5:546.172.6-31:[616/618]-008-03-052

Ингаляционная терапия коморбидного пациента с COVID-19 высокими дозами оксида азота: клинический случай

Н.О. Каменщиков, М.С. Кузнецов, М.Л. Дьякова, Ю.К. Подоксенов,
Т.П. Калашникова, М.А. Тё, Е.А. Чурилина, Б.Н. Козлов

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

Аннотация

В статье описан клинический случай терапии коморбидной пациентки с тяжелым течением COVID-19 с использованием ингаляционной терапии высокими дозами оксида азота (NO). Воздушный поток, содержащий NO, был генерирован при помощи аппарата «ПЛАЗОН». Данная терапия проводилась в качестве жизнеспасающей в связи с отсутствием эффекта от лечения, проводимого согласно действующим национальным клиническим рекомендациям по терапии COVID-19. Продемонстрирована безопасность и клиническая эффективность примененной методики.

Ключевые слова:	терапия оксидом азота, COVID-19, «ПЛАЗОН», коморбидность, кардиология, пневмония.
Конфликт интересов:	авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
Прозрачность финансовой деятельности:	никто из авторов не имеет финансовой заинтересованности в представленных материалах или методах.
Соответствие принципам этики:	пациентка, представленная в описании данного клинического случая, дала информированное согласие на проведение диагностических и лечебных мероприятий. Терапия носила характер жизнеспасающей и проводилась в рамках соблюдения Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации «Этические принципы проведения научных медицинских исследований с участием человека» с поправками 2000 г. и «Правил клинической практики в Российской Федерации», утвержденных Приказом Минздрава РФ от 19.06.2003 г. № 266.
Для цитирования:	Каменщиков Н.О., Кузнецов М.С., Дьякова М.Л., Подоксенов Ю.К., Калашникова Т.П., Тё М.А., Чурилина Е.А., Козлов Б.Н. Ингаляционная терапия коморбидного пациента с COVID-19 высокими дозами оксида азота: клинический случай. <i>Сибирский журнал клинической и экспериментальной медицины</i> . 2022;37(4):180–187. https://doi.org/10.29001/2073-8552-2022-37-4-180-187 .

Inhalation therapy with high doses of nitric oxide in a comorbid patient with COVID-19: A clinical case

Nikolay O. Kamenshchikov, Mikhail S. Kuznetsov, Maria L. Diakova,
Yury K. Podoksenov, Tatiana P. Kalashnikova, Mark A. Tyo, Elena A. Churilina,
Boris N. Kozlov

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

Abstract

The article describes a clinical case of inhalation therapy with high doses of nitric oxide (NO) in a comorbid patient with a severe course of COVID-19. An air stream containing NO was generated using the PLAZON device. High-dose NO inhalation therapy

✉ Дьякова Мария Леонидовна, e-mail: prima.maria@mail.ru.

was administered as a life-saving option due to the lack of effect from treatment delivered in accordance with the current national clinical guidelines for the treatment of COVID-19. The safety and clinical efficacy of the technique was demonstrated.

Keywords:	Nitric oxide therapy, COVID-19, PLAZON, comorbidity, cardiology, pneumonia.
Conflict of interest:	the authors declare no conflict of interest.
Financial disclosure:	none of the authors has a financial interest in the presented materials or methods.
Adherence to ethical standards:	the patient presented in the description of this clinical case gave informed consent for diagnostic and therapeutic measures. The therapy was life-saving and was administered in compliance with the Declaration of Helsinki of the World Medical Association "Ethical principles for conducting scientific medical research involving humans" as amended in 2000 and the "Rules of Clinical Practice in the Russian Federation" approved by the Order of the Ministry of Health of the Russian Federation dated June 19, 2003 No. 266.
For citation:	Kamenshchikov N.O., Kuznetsov M.S., Diakova M.L., Podoksenov Y.K., Kalashnikova T.P., Tyo M.A., Churilina E.A., Kozlov B.N. Inhalation therapy with high doses of nitric oxide in a comorbid patient with COVID-19: A clinical case. <i>The Siberian Journal of Clinical and Experimental Medicine</i> . 2022;37(4):180–187. https://doi.org/10.29001/2073-8552-2022-37-4-180-187 .

Введение

Терапия пациентов с COVID-19-ассоциированной пневмонией и прогрессирующим первичным острым респираторным дистресс-синдромом (ОРДС) представляет серьезную клинко-социальную проблему, обусловленную ограниченным арсеналом методов терапии с доказанной эффективностью, отсутствием убедительных данных об оптимальных сроках старта медикаментозных интервенций, потенциальной опасностью лекарственных взаимодействий, что в совокупности обуславливает крайне неудовлетворительные результаты лечения, особенно у коморбидных пациентов. При этом ингаляционный способ доставки некоторых лекарственных препаратов может быть предпочтителен в качестве целевого при условии соблюдения оптимальной модальности проводимой терапии (обоснованное выделение субпопуляции потенциальных пациентов, своевременное начало, адекватная доза и продолжительность терапии). Оптимально, если используемый фармакологический агент может оказывать положительное влияние не только локально на респираторный тракт, но и системно, позволяя снизить выраженность экстрапульмональной эндотелиальной дисфункции, характерной для COVID-19. Оксид азота (NO) – селективный легочный вазодилататор с известными положительными эффектами при использовании у пациентов с ОРДС, основанными на оптимизации вентиляционно-перфузионного соотношения. В исследованиях *in vitro* и *in vivo* показаны прямые вирулицидные и антимикробные эффекты NO при его применении в высоких дозах (более 80 ppm) [1]. Таким образом, представляется перспективным применение высокодозной ингаляционной терапии NO у коморбидных пациентов с тяжелым течением COVID-19-ассоциированной пневмонии, поскольку, являясь универсальным регулятором множества биологических и физиологических процессов, NO при воспалении обладает антибактериальной активностью, стимулирует местный иммунитет, ингибирует процессы свободно радикального окисления. Аппарат «ПЛАЗОН» является единственным в мире аппаратом, реализующим способ лечения различных заболеваний воздушным потоком, содержащим NO, получаемым плазмохимическим методом из атмосферного воздуха (метод NO-терапии).

Представляем клинический случай успешного лечения пациентки с использованием ингаляционной пульс-терапии NO с использованием генератора воздушно-плазменного потока СКВП/NO-01 «ПЛАЗОН» (регистрационное удостоверение № ФСР 2007/00583 от 21 марта 2012 г.). Аппарат серийно выпускается НИИ ЭМ МГТУ им. Н.Э. Баумана по техническим условиям ТУ 9444-001-05693446-00 (регистрационное удостоверение МЗ РФ № 29/01040400/2722-01 от 28.11.2001 г.). Данный прибор представляет собой основной блок, соединенный посредством мягкого электрогидро-газового проводника, окончательным элементом которого является манипулятор (рис. 1).

Комплект аппарата включает сменные манипуляторы 4 видов: коагулятор, деструктор, стимулятор-коагулятор и манипулятор для подачи охлажденной газовой смеси с повышенной концентрацией NO. Все они представляют собой генераторы плазмы (плазматроны) постоянного тока, отличающиеся друг от друга внутренним строением, и применяются в зависимости от поставленных целей и задач. Основной механизм действия прибора основан на образующем в воздушной плазме в процессе плазмохимической реакции монооксида азота (NO). В процессе работы прибора воздух подается в манипулятор компрессором сервисного блока. Проходя через электрическую дугу между катодом и анодом манипулятора, воздух ускоряется и нагревается, переходя в плазменное состояние, и далее устремляется через отверстие в аноде в выходной канал. Визуально плазменный поток, истекающий из манипулятора, представляет собой светящийся факел (при использовании манипуляторов типа: коагулятор, деструктор, стимулятор-коагулятор). В данной работе использовался манипулятор для подачи охлажденной газовой смеси с повышенной концентрацией NO с отсутствием прямого воздействия температуры. Струя плазменного потока на выходе из манипулятора данного вида не имеет «факела», имеет умеренный газодинамический напор и низкую температуру < 40 °С. что достигается охлаждением плазмы внутри самого манипулятора. Концентрация NO при использовании манипулятора данного вида составила от 900 до 1000 ppm.

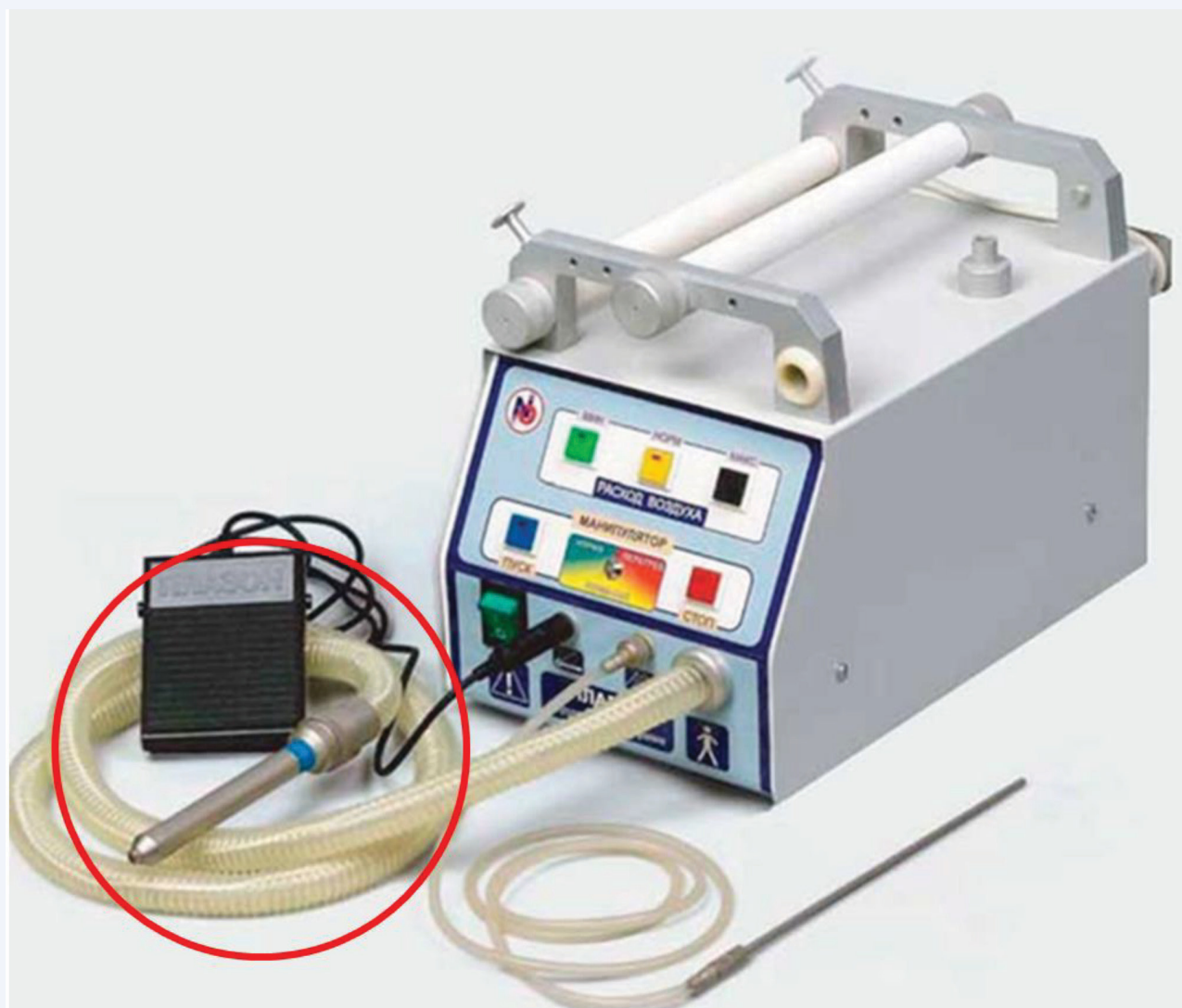


Рис. 1. Аппарат «ПЛАЗОН»
Fig. 1. PLAZON device

Проведение данного вида терапии носило характер жизнеспасяющего и было начато после подписания информированного согласия пациентки с соблюдением Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации «Этические принципы проведения научных медицинских исследований с участием человека» с поправками 2000 г. и «Правилами клинической практики в Российской Федерации», утвержденными Приказом Минздрава РФ от 19.06.2003 г. № 266.

Клинический случай

Пациентка 3., 63 лет (индекс массы тела 29 кг/м², рост 159 см, вес 74 кг), имеющая в анамнезе ишемическую болезнь сердца (ИБС), микрососудистую ангиопатию, пароксизмальную форму наджелудочковой тахикардии, хронический аутоиммунный тиреоидит, дистальный рефлюкс-эзофагит, грыжу пищеводного отверстия диафрагмы, хронический гастрит, хронический холецистит, хронический панкреатит, кисты печени, остеохондроз позвоночника, варикозную болезнь вен нижних конечностей, гипертоническую болезнь последние 7 лет. В течение последнего года – микроскопический полиангиит: гломерулонефрит с тубулоинтерстициальным компонентом. Пациентка была госпитализирована в НИИ кардиологии Томского НИМЦ для планового обследования и коррекции лечения по поводу ИБС и гипертонии. Постоянно принимала бисопролол 2,5 мг утром, аторвастатин 40 мг вечером, аписабан 2,5 мг 2 раза в сутки, метилпреднизолон 6 мг утром, омепразол 20 мг 2 раза в день. На 5-е сут пребывания в стационаре отмечено повышение температуры тела до 37,2 °С, кашель с небольшим количеством светлой мокроты, проведена ПЦР диагностика РНК SARS-CoV-2 с получением положительного

результата. Дополнительно к основной терапии начата терапия фавипиравиром по схеме 1800 мг 2 раза в день в течение 1 сут, затем по 800 мг 2 раза в день. Субфебрильная температура сохранялась в течение 2 сут, сатурация оставалась в пределах нормальных значений. На 3-и сут заболевания проведена спиральная компьютерная томография органов грудной клетки (СКТ ОГК), диагностирована вирусная пневмония с поражением легочной паренхимы 16% (рис. 2).

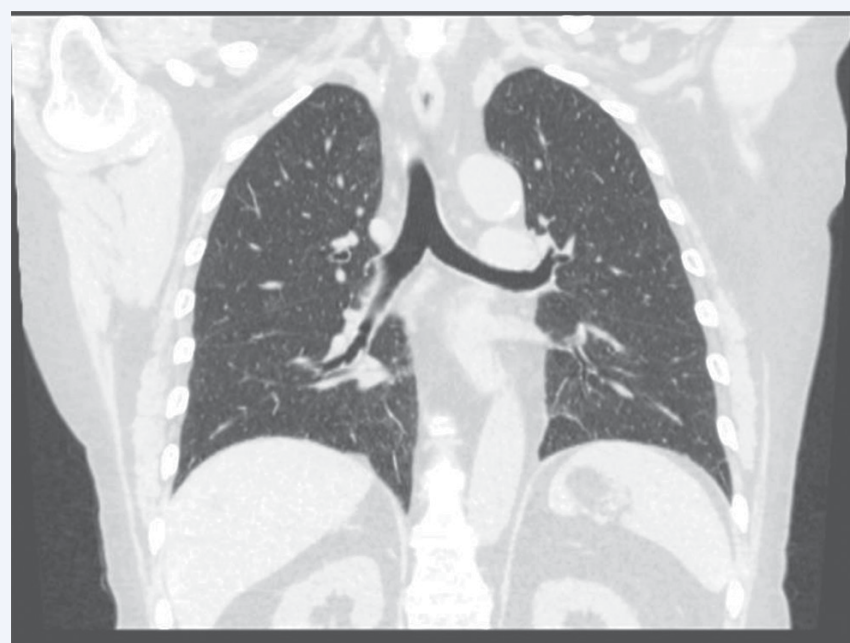


Рис. 2. Спиральная компьютерная томография органов грудной клетки на 3-и сутки заболевания, поражение легочной паренхимы 16%
Fig. 2. Spiral computed tomography of the chest at day 3 of the disease showing 16% of lung parenchyma affected by COVID-19 lesions

Сатурация, определяемая при проведении пульсоксиметрии, при дыхании атмосферным воздухом составляла

97–99%. Результаты анализов крови представлены на рисунках 3, 4, в таблице 1.

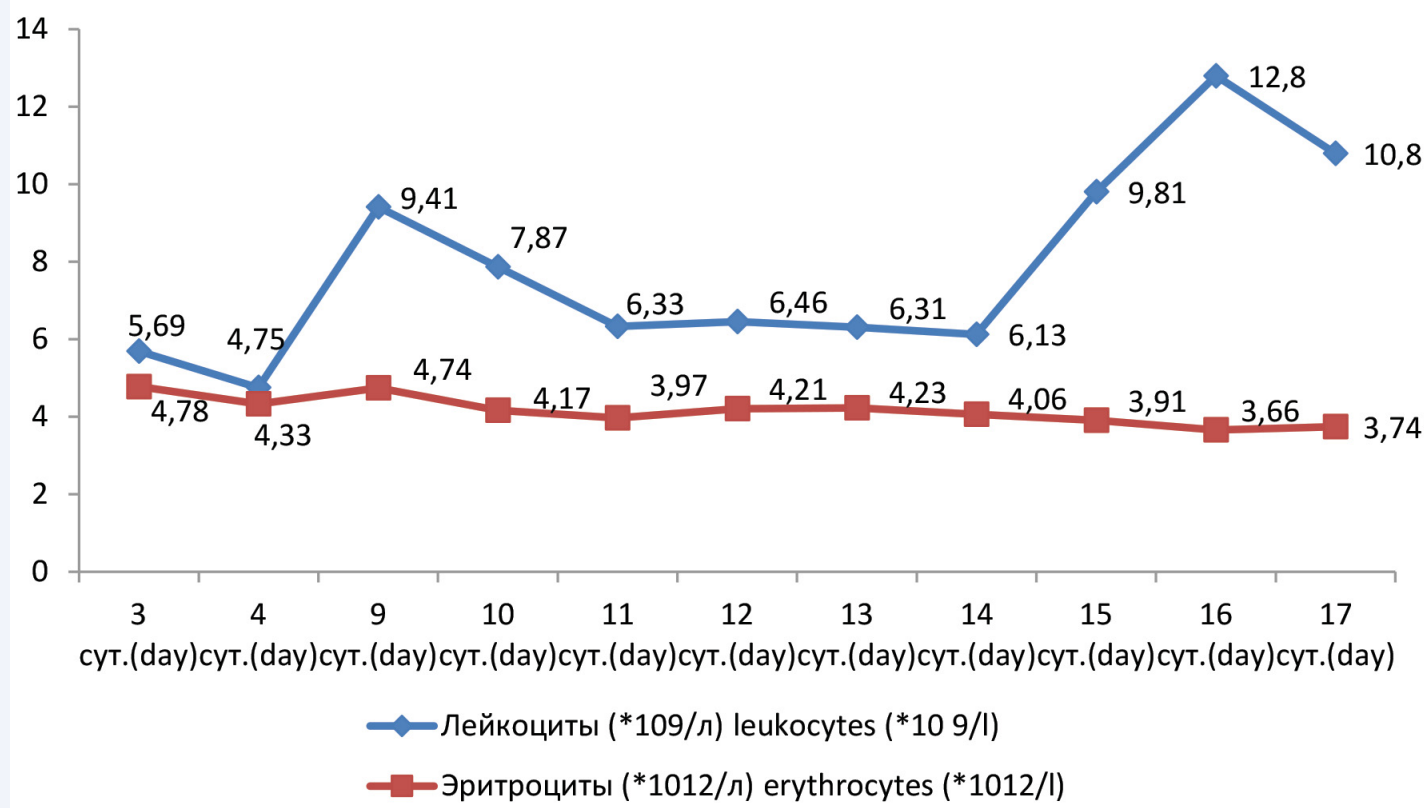


Рис. 3. Динамика уровня эритроцитов и лейкоцитов в общем анализе крови
Fig 3. Changes in the levels of erythrocytes and leukocytes in the general blood test

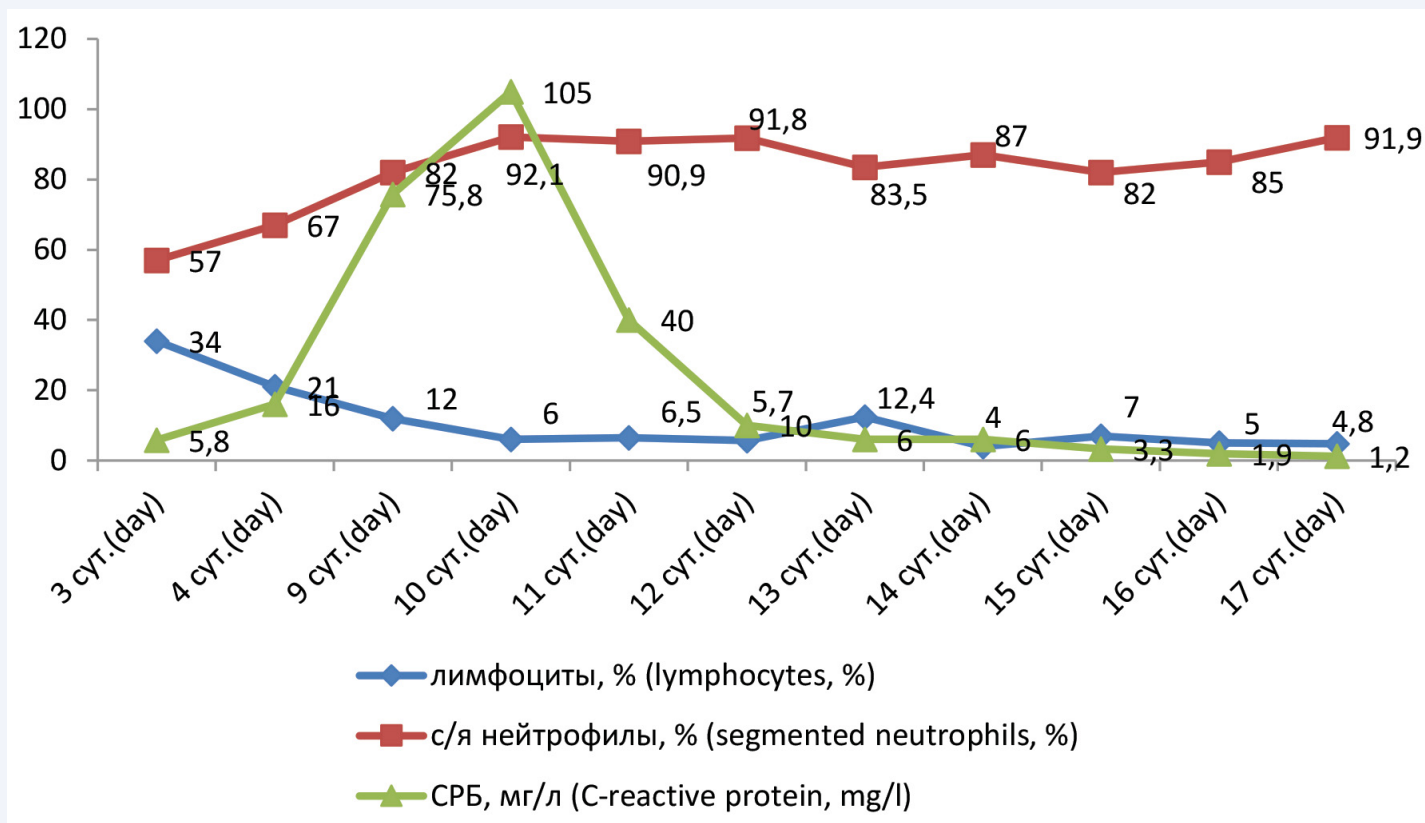


Рис. 4. Динамика уровня лимфоцитов, сегментоядерных нейтрофилов (с/я нейтрофилы) в общем анализе крови и С-реактивного белка (СРБ) в биохимическом анализе крови
Fig. 4. Changes in the levels of lymphocytes and segmented neutrophils (s/n neutrophils) in the general blood test and C-reactive protein (CRP) in the biochemical blood test

На 8-е сут от начала заболевания отмечалось снижение сатурации до 92%, начата инсуффляция увлажненного кислорода через назальные канюли со скоростью потока 3 л/мин (табл. 2).

На 9-е сут отмечено повышение температуры тела до 37,8 °С, усилилась слабость, появились жалобы на тошноту, боли в животе, потребность в кислороде возросла до 12 л/мин, назначен тоцилизумаб 400 мг в/в капельно (на 9-е сут заболевания). На 10-е сут заболевания в связи со снижением сатурации до 92% на фоне инсуффляции

кислорода 12 л/мин начата высокопоточная оксигенотерапия, пациентка переведена в отделение интенсивной терапии. Повторно выполнена СКТ ОГК, выявлена отрицательная динамика с увеличением площади поражения легких до 76% (рис. 5).

С учетом отрицательной динамики клинического течения COVID 19 и данных клиничко-лабораторных показателей (см. рис. 3–5, табл. 1, 2), а также результатов компьютерной томографии начата пульс-терапия NO (на 11-е сут заболевания).

Таблица 1. Результаты анализа кислотно-щелочного равновесия крови (в артериальной крови)

Table 1. Results of the analysis of the acid-base balance of blood (in arterial blood)

	11 сут Day 11	12 сут Day 12	13 сут Day 13	14 сут. Day 14	15 сут Day 15	16 сут Day 16	17 сут Day 17
FiO ₂	55	68	58	55	30	33	20,9
pH	7,4	7,3	7,4	7,4	7,4	7,4	7,4
pCO ₂ , мм рт. ст. pCO ₂ , mmHg	37,4	36,6	36,8	34,2	33,4	35	35,1
pO ₂ , мм рт. ст. pO ₂ , mmHg	98,6	97,2	97,4	129	106,9	132	117
SaO ₂ , %	97,9	36	97,6	99,3	98,3	99,5	98,5
Лас, ммоль/л Lac, mmol/L	0,8	1,4	1,6	2,5	2,6	2,6	2,5

Примечание: FiO₂ – фракция кислорода во вдыхаемой смеси, pH – кислотно-основное состояние, pCO₂ – парциальное давление в артериальной крови CO₂, pO₂ – парциальное давление в артериальной крови O₂, SaO₂ – сатурация в артериальной крови, Лас – лактат в артериальной крови.

Note: FiO₂ – oxygen fraction in the inhaled mixture, pH – the acid-base state, pCO₂ – partial pressure of carbon dioxide in arterial blood, pO₂ – partial pressure of oxygen in arterial blood, SaO₂ – oxygen saturation in arterial blood, Lac – lactate in arterial blood.

Таблица 2. Динамика клинических показателей

Table 2. Dynamics of clinical indicators

	3 сут Day 3	4 сут Day 4	8 сут Day 8	9 сут Day 9	10 сут Day 10	11 сут Day 11	12 сут Day 12	13 сут Day 13	14 сут Day 14	15 сут Day 15	16 сут Day 16	17 сут Day 17
АД, мм рт. ст. BP, mmHg	124/91	112/81	120/80	102/65	124/78	115/53	136/66	132/82	125/80	114/88	135/86	120/80
ЧСС, уд/мин Heart rate, beats per minute	83	95	64	78	90	52	44	75	78	64	78	95
ЧД, в мин CHD, per minute	18	20	18	30	28	22	23	20	25	22	20	18
Температура тела, °C Body temperature, °C	36,4	37,1	36,9	37,8	36,8	36,3	36,2	37	36,8	36,9	36,8	36,2
Кислородная поддержка, л/мин Oxygen support, L/minute	0	0	3	12	60 (ВПОТ) (НРОТ)	60 (ВПОТ) (НРОТ)	60 (ВПОТ) (НРОТ)	60 (ВПОТ) (НРОТ)	60 (ВПОТ) (НРОТ)	55 (ВПОТ) (НРОТ)	40	2
P/F						179	179	167	330	481	370	365
SPO ₂ , %	98	97	92	93	92	98	97	95	99	96	96	96

Примечание: АД – артериальное давление, ЧСС – частота сердечных сокращений, ЧДД – частота дыхания, P/F – индекс оксигенации, парциальное давление кислорода в артериальной крови к фракции кислорода во вдыхаемой смеси, ВПОТ – высокопоточная оксигенотерапия, SPO₂ – сатурация, определяемая по пульсоксиметрии.

Note: BP – blood pressure, HR – heart rate, RR – respiratory rate, P/F – oxygenation index calculated as a ratio of partial pressure of oxygen in arterial blood to the fraction of oxygen in the inhaled mixture, HPOT – high-flow oxygen therapy, SPO₂ – pulse oximetry-based oxygen saturation.



Рис. 5. Спиральная компьютерная томография органов грудной клетки на 10-е сутки заболевания, отрицательная динамика, увеличение площади поражения легочной паренхимы до 76%

Fig. 5. Computed tomography scan of the thoracic organs at day 10 of the disease showing negative dynamics and an increase in the area of damage to the lung parenchyma up to 76%

Терапию проводили с помощью аппарата для терапии экзогенным NO «ПЛАЗОН» дважды в сутки, каждые 12 ч. Аппарат «ПЛАЗОН» является генератором плазмы постоянного тока (см. рис. 1). Пациентке подавался охлажденный NO-содержащий газовый поток. Манипулятор располагался на расстоянии 5–8 см от ротовой полости и носовых ходов, кумулятивная продолжительность обработки и сеанса дыхания NO – 2 мин через носовые ходы (по 1 мин каждый) и 1 мин путем дыхания через рот. На таком расстоянии манипулятора от ротовой и носовой полости температура воздействия газовой смеси с NO не превышала 30–40 °C. Концентрация NO во вдыхаемой смеси составляла от 900 до 1000 ppm. Кислородотерапия во время проведения сеанса NO-терапии не проводилась. Сатурация в момент проведения NO-сеанса не снижалась ниже 75%. По лабораторным показателям, начиная с 1 мин, показатели метгемоглобина нарастали от 0,9% с максимальной концентрацией до 8% к концу сеанса. Уровень метгемоглобина крови и сатурации возвращались к исходным значениям в течение 30 мин на фоне возобновления кислородотерапии.

На фоне проводимой терапии NO в течение 5 дней (11–15-е сут заболевания) отмечалась положительная

динамика в виде уменьшения проявлений дыхательной недостаточности, снижения потребности в дотации кислорода (рис. 6). Пациентка была переведена в общую палату, получала инсуффляцию кислорода 6 л/мин через

назальные канюли. На 13-е сут заболевания ПЦР тест на определение РНК возбудителя COVID-19 еще оставался положительным. На 17-е сут РНК возбудитель COVID-19 методом ПЦР уже не обнаруживался.

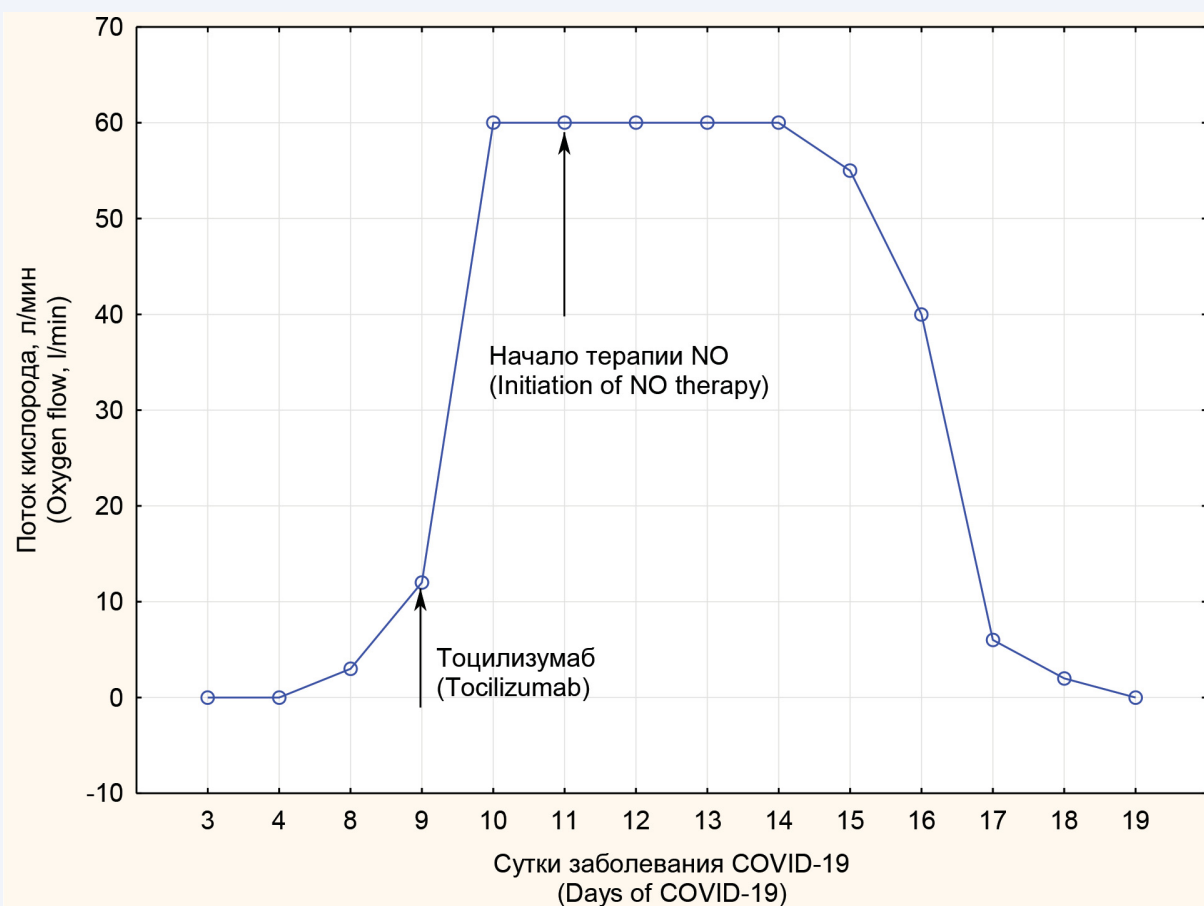


Рис. 6. Требуемый поток кислорода при оксигенотерапии на фоне терапии. С 10 по 16 сутки проводилась высокопоточная оксигенотерапия
Fig. 6. Required oxygen flow during oxygen therapy in the course of treatment. High-flow oxygen therapy was administered from day 10 to 16

На 17-е сут заболевания по результатам контрольной СКТ ОГК отмечена положительная динамика в виде уменьшения площади поражения легочной паренхимы до 52% (рис. 7).



Рис. 7. Спиральная компьютерная томография органов грудной клетки на 17е сутки заболевания, положительная динамика, поражение легочной паренхимы 52%
Fig. 7. Computed tomography scan of thoracic organs showing positive dynamics and 52% damage to the lung parenchyma at day 17 of the disease

В течение последующих 3 сут оксигенотерапия этапно отменена. Пациентка выписана из стационара на 19-е сут от начала заболевания. Сатурация при дыхании на атмосферном воздухе составляла 96%.

Обсуждение

В настоящее время обсуждается непосредственно противовирусное действие ингаляционного NO, а также его системные эффекты. NO-зависимая элиминация вируса, скорее всего, опосредована ингибированием репликации вируса с помощью генетической модификации [2–6]. Механизмы противовирусной защиты включают дезактивацию вирусных белков, необходимых для репликации вируса: вирусных протеаз, обратных транскриптаз, факторов транскрипции и др., опосредованную S-нитрозилированием незаменимых тиоловых групп [7]. Динитрозильные комплексы железа с тиоловыми лигандами в тканях легких и дыхательных путей, образующиеся при высокодозной ингаляционной NO-терапии за счет пролонгированного высвобождения доноров катионов нитрозония (NO⁺), могут подавлять различные метаболические процессы, используемые коронавирусом, ответственные за проникновение в клетки, а также репликацию [8, 9]. А.Ф. Ванин и соавт. на экспериментальной модели и на здоровых добровольцах продемонстрировали, что после ингаляции высоких доз NO может происходить адсорбция значительной части препарата в легких и дыхательных тканях в виде динитрозильных комплексов железа с тиолами [10]. Антимикробный и противогрибковый эффекты ингаляционного NO, убедительно показанные в ряде исследований, могут улучшить клиническое течение COVID-19 в условиях ко- и суперинфекции [11, 12], что особенно актуально, так как частота выявления атипичных респираторных возбудителей и вирусных коинфекций в общей популяции госпитализированных пациентов с COVID-19 достигает 15,6–20,7% [13, 14].

Возможные благоприятные системные эффекты лечения ингаляционного NO включают антиагрегантный, лейкоцитарный антиадгезивный и противовоспалительный эффекты, которые потенциально могут предотвратить цитокиновый шторм и снизить риск внелегочных органных осложнений [15–17]. Более того, наличие резервного пула NO во внелегочных тканях за счет механизма S-нитрозилирования приводит к снижению тонуса сосудов, снижению риска тромбообразования и адгезии лейкоцитов к системному эндотелию сосудов [18]. У нашей пациентки имела место коморбидная патология, включавшая в том числе аутоиммунные расстройства – гломерулонефрит и хронический тиреоидит, что требовало постоянного приема глюкокортикостероидов, а также патологию сердечно-сосудистой системы – ИБС, микрососудистую коронарную ангиопатию. Несмотря на проводимую противовирусную терапию COVID-19 на 9-е сут у пациентки выявлена отрицательная динамика в виде нарастания дыхательной недостаточности, увеличения выраженности

системных воспалительных процессов, что было расценено как проявления так называемого цитокинового шторма, назначен толицизумаб, однако явления нарастающей дыхательной недостаточности сохранялись. На 11-е сут заболевания была начата ингаляционная NO-терапия аппаратом «ПЛАЗОН». На фоне терапии достигнуто уменьшение выраженности дыхательной недостаточности, а также уменьшение системного воспаления. На 17-е сут заболевания проведенный ПЦР тест подтвердил отсутствие РНК вируса SARS-CoV-2 в организме пациентки.

Заключение

Таким образом, представленный нами клинический случай продемонстрировал безопасность применения данной методики у коморбидных больных COVID-19, а также проявления местного и системного эффектов данной терапии, позволяющих добиться положительных результатов в отсутствии эффективности терапии, проводимой в соответствии с текущими рекомендациями.

Литература / References

1. Ichinose F., Roberts J.D. Jr., Zapol W.M. Inhaled nitric oxide: A selective pulmonary vasodilator: Current uses and therapeutic potential. *Circulation*. 2004;109(25):3106–3111. DOI: 10.1161/01.CIR.0000134595.80170.62.
2. Mehta D.R., Ashkar A.A., Mossman K.L. The Nitric Oxide Pathway Provides Innate Antiviral Protection in Conjunction with the Type I Interferon Pathway in Fibroblasts. *PLoS One*. 2012;7(2):e31688. DOI: 10.1371/journal.pone.0031688.
3. Åkerström S., Gunalan V., Keng C.T., Tan Y.-J., Mirazimi A. Dual effect of nitric oxide on SARS-CoV replication: Viral RNA production and palmitoylation of the S protein are affected. *Virology*. 2009;395(1):1–9. DOI: 10.1016/j.virol.2009.09.007.
4. Xu W., Zheng S., Dweik R.A., Erzurum S.C. Role of epithelial nitric oxide in airway viral infection. *Free Radic. Biol. Med.* 2006;41(1):19–28. DOI: 10.1016/j.freeradbiomed.2006.01.037.
5. Klingstrom J., Åkerström S., Hardestam J., Stoltz M., Simon M., Falk K.I. et al. Nitric oxide and peroxynitrite have different antiviral effects against hantavirus replication and free mature virions. *Eur. J. Immunol.* 2006;36(10):2649–2657. DOI: 10.1002/eji.200535587.
6. Jung K., Gurnani A., Renukaradhya G.J., Saif L.J. Nitric oxide is elicited and inhibits viral replication in pigs infected with porcine respiratory coronavirus but not porcine reproductive and respiratory syndrome virus. *Vet. Immunol. Immunopathol.* 2010;136(3-4):335–339. DOI: 10.1016/j.vetimm.2010.03.022.
7. Uehara E.U., de Stefano Shida B., de Brito C.A. The role of nitric oxide in immune responses against viruses is beyond microbicidal activity. *Inflamm. Res.* 2015;64(11):845–852. DOI: 10.1007/s00011-015-0857-2.
8. Vanin A.F. Dinitrosyl iron complexes with thiolate ligands: Physico-chemistry, biochemistry and physiology. *Nitric. Oxide*. 2009;21(1):1–13. DOI: 10.1016/j.niox.2009.03.005.
9. Vanin A.F. Dinitrosyl Iron complexes as a “working form” of nitric oxide in living organisms. Cambridge, UK: Cambridge Scholars Publ.; 2019:276.
10. Vanin A.F. Dinitrosyl iron complexes with thiol-containing ligands can suppress viral infections as donors of the nitrosonium cation (hypothesis). *Biophysics (Oxf.)*. 2020;65(4):698–702. DOI: 10.1134/S0006350920040260.
11. Deppisch C., Herrmann G., Graepler-Mainka U., Wirtz H., Heyder S., Engel C. et al. Gaseous nitric oxide to treat antibiotic resistant bacterial and fungal lung infections in patients with cystic fibrosis: A phase I clinical study. *Infection*. 2016;44(4):513–520. DOI: 10.1007/s15010-016-0879-x.
12. Miller C., McMullin B., Ghaffari A., Stenzler A., Pick N., Roscoe D. et al. Gaseous nitric oxide bactericidal activity retained during intermittent high-dose short duration exposure. *Nitric. Oxide*. 2009;20(1):16–23. DOI: 10.1016/j.niox.2008.08.002.
13. Ma L., Wang W., Le Grange J.M., Wang X., Du S. Li C. et al. Coinfection of SARS-CoV-2 and other respiratory pathogens. *Infect. Drug Resist.* 2020;13:3045–3053. DOI: 10.2147/IDR.S267238.
14. Kim D., Quinn J., Pinsky B., Shah N.H., Brown I. Rates of co-infection between SARS-CoV-2 and other respiratory pathogens. *JAMA*. 2020;323(20):2085–2086. DOI: 10.1001/jama.2020.6266.
15. Kobayashi J., Murata I. Nitric oxide inhalation as an interventional rescue therapy for COVID-19-induced acute respiratory distress syndrome. *Ann. Intensiv. Care*. 2020;10(1):61. DOI: 10.1186/s13613-020-00681-9.
16. Kamenshchikov N.O., Berra L., Carroll R.W. Therapeutic effects of inhaled nitric oxide therapy in COVID-19 patients. *Biomedicines*. 2022;10(2):369. DOI: 10.3390/biomedicines10020369.
17. Kamenshchikov N.O., Kozlov B.N., Dish A.Y., Podoksenov Y.K., Anfinogenova N.D., Boshchenko A.A. et al. Abstract 11986: A Safety Study of Intermittent versus Continuous Inhaled NO Therapy in Spontaneously Breathing COVID-19 Patients: A Randomized Controlled Trial. *Circulation*. 2021;144(1):A11986.
18. McMahon T.J., Doctor A. Extrapulmonary effects of inhaled nitric oxide: Role of reversible S-nitrosylation of erythrocytic hemoglobin. *Proc. Am. Thorac. Soc.* 2006;3(2):153–160. DOI: 10.1513/pats.200507-066BG.

Информация о вкладе авторов

Каменщиков Н.О. – разработка методики и проведение терапии оксидом азота, написание и редактирование статьи.

Кузнецов М.С. – разработка методики и проведение терапии оксидом азота, написание и редактирование статьи.

Дьякова М.Л. – ведение пациентки, анализ и интерпретация клинических данных, написание и редактирование статьи.

Подоксенов Ю.К. – разработка методики проведения терапии оксидом азота.

Калашникова Т.П. – ведение больной, анализ и интерпретация клинических данных.

Тё М.А. – ведение больной, проведение терапии оксидом азота.

Чурилина Е.А. – ведение больной, проведение терапии оксидом азота.

Козлов Б.Н. – контроль за проведением терапии оксидом азота и написанием статьи.

Information on author contributions

Kamenshchikov N.O. – development of methodology, implementation of nitric oxide therapy, writing and revising the manuscript.

Kuznetsov M.S. – development of methodology, implementation of nitric oxide therapy, writing and revising the manuscript.

Diakova M.L. – patient management, analysis and interpretation of clinical data, writing and revising the article.

Podoksenov Yu.K. – development of method for administration of nitric oxide therapy.

Kalashnikova T.P. – patient management, clinical data analysis and interpretation.

Tyo M.A. – patient management and implementation of nitric oxide therapy.

Churilina E.A. – patient management and implementation of nitric oxide therapy.

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

Kozlov B.N. – control over the implementation of nitric oxide therapy and writing 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

Каменщиков Николай Олегович, канд. мед. наук, врач анестезиолог-реаниматолог, отделение анестезиологии и реанимации, отделение сердечно-сосудистой хирургии, Научно-исследовательский институт кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук. ORCID 0000-0003-4289-4439.

E-mail: nikolajkamenof@mail.ru.

Кузнецов Михаил Сергеевич, канд. мед. наук, старший научный сотрудник, отделение сердечно-сосудистой хирургии, Научно-исследовательский институт кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук. ORCID 0000-0002-1975-043X.

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

Дьякова Мария Леонидовна, канд. мед. наук, научный сотрудник, отделение сердечно-сосудистой хирургии, Научно-исследовательский институт кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук. ORCID 0000-0001-9353-7234.

E-mail: prima.maria@mail.ru.

Подоксенов Юрий Кириллович, д-р мед. наук, ведущий научный сотрудник, отделение сердечно-сосудистой хирургии, Научно-исследовательский институт кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук. ORCID 0000-0002-8939-2340.

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

Калашникова Татьяна Петровна, канд. мед. наук, врач клинический фармаколог, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук. ORCID 0000-0003-2078-4490.

E-mail: Kalashnikova-t@mail.ru.

Тё Марк Артурович, врач ординатор по специальности «анестезиология – реаниматология», отделение сердечно-сосудистой хирургии, Научно-исследовательский институт кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук. ORCID 0000-0003-2672-6136.

E-mail: marik640213@gmail.com.

Чурилина Елена Александровна, врач анестезиолог-реаниматолог, отделение анестезиологии и реанимации, отделение сердечно-сосудистой хирургии, Научно-исследовательский институт кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук. ORCID 0000-0003-3562-9979.

E-mail: lena.semenova.96@inbox.ru.

Козлов Борис Николаевич, д-р мед. наук, заведующий отделением сердечно-сосудистой хирургии, Научно-исследовательский институт кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук. ORCID 0000-0002-0217-7737.

E-mail: bnkozlov@yandex.ru.

 **Дьякова Мария Леонидовна**, e-mail: prima.maria@mail.ru.

Information about the authors

Nikolay O. Kamenshchikov, Cand. Sci. (Med.), Intensive Care Physician, Department of Anesthesiology and Intensive Care, Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences. ORCID 0000-0003-4289-4439.

E-mail: nikolajkamenof@mail.ru.

Mikhail S. Kuznetsov, Cand. Sci. (Med.), Senior Research Scientist, Department of Cardiovascular Surgery, Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences. ORCID 0000-0002-1975-043X.

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

Maria L. Diakova, Cand. Sci. (Med.), Research Scientist, Department of Cardiovascular Surgery, Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences. ORCID 0000-0001-9353-7234.

E-mail: prima.maria@mail.ru.

Yury K. Podoksenov, Dr. Sci. (Med.), Leading Research Scientist, Department of Cardiovascular Surgery, Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences. ORCID 0000-0002-8939-2340.

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

Tatiana P. Kalashnikova, Cand. Sci. (Med.), Clinical Pharmacologist, Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences. ORCID 0000-0003-2078-4490.

E-mail: Kalashnikova-t@mail.ru.

Mark A. Tyo, Anesthesiology Resident, Department of Anesthesiology and Intensive Care, Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences. ORCID 0000-0003-2672-6136.

E-mail: marik640213@gmail.com.

Elena A. Churilina, Intensive Care Physician, Department of Anesthesiology and Intensive Care, Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences. ORCID 0000-0003-3562-9979.

E-mail: lena.semenova.96@inbox.ru.

Boris N. Kozlov, Dr. Sci. (Med.), Head of Department of Cardiovascular Surgery, Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences. ORCID 0000-0002-0217-7737.

E-mail: bnkozlov@yandex.ru.

 **Maria L. Diakova**, e-mail: prima.maria@mail.ru.

Received September 08, 2022

Поступила 08.09.2022

<https://doi.org/10.29001/2073-8552-2022-37-4-188-196>
УДК: 616.1-084:659.2

Возможности повышения информированности населения в вопросах первичной профилактики сердечно-сосудистых заболеваний

Т.Н. Зверева^{1,2}, Е.И. Жидкова¹, К.Ю. Медведева², Е.Е. Помешкина²,
О.Е. Филатова², Л.А. Черенева¹, А.С. Агиенко¹, С.А. Помешкина¹

¹ Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний
650002, Российская Федерация, Кемерово, Сосновый бульвар, 8

² Кемеровский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации
650056, Российская Федерация, Кемерово, ул. Ворошилова, 22а

Аннотация

Введение. Несмотря на вклад достижений медицины в улучшение состояния здоровья граждан, летальность от сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) сохраняется на высоком уровне. В большинстве случаев пациенты обращаются за помощью к врачу уже после манифестации заболевания, что объясняет необходимость разработки и внедрения эффективных методов пропаганды здорового образа жизни в целях первичной профилактики ССЗ. Об эффективности профилактических мероприятий развития ССЗ известно давно, и их значимость не вызывает сомнений, однако приверженность к превентивной терапии в обществе крайне низка.

Цель исследования: сравнение эффективности запоминания и восприятия различных способов изложения основных принципов первичной профилактики ССЗ среди населения средней возрастной группы.

Материал и методы. В исследование включены 102 человека (63 женщины и 39 мужчин) в возрасте от 45 до 59 лет, не страдающие ССЗ. Методом опроса у респондентов определен исходный уровень знаний основных принципов профилактики ССЗ. Далее все респонденты разделены на три группы случайным методом. В зависимости от распределения по группам всем участникам было предложено ознакомиться с профилактической информацией в виде лекции, буклета или видеоролика. После ознакомления с информацией респондентам были заданы вопросы относительно содержания, а также восприятия предлагаемого материала. Опросники составлены на основании рекомендаций Европейского общества кардиологов по профилактике ССЗ в клинической практике (2021). Статистическая обработка выполнена программным пакетом STATISTICA 10.0.

Результаты. Установлено, что население среднего возраста имеет низкий уровень грамотности в отношении профилактики ССЗ. Так, исходно неверные ответы на большую часть вопросов дали 79 респондентов (77,5%). После ознакомления с информацией всем участникам в зависимости от распределения по группам было предложено ознакомиться с информацией в виде лекции, буклета или видеоролика. Наиболее результативной формой донесения информации среди данной группы населения стали буклеты, после ознакомления с которыми «верно» ответили на вопросы 97% респондентов. Информация, представленная в формате видеоролика, была усвоена немного хуже – было дано 90% правильных ответов. Только 79% правильных ответов представили респонденты, прослушавшие лекцию без визуального сопровождения, что свидетельствует о недостаточной эффективности данной формы подачи информации. При оценке восприятия информации группа респондентов, получивших буклеты и просмотревших видеоролик, набрали 23,5 и 23,2 баллов соответственно из 25 возможных, в то время как группа, прослушавшая лекцию, набрала только 20 баллов из 25 возможных.

Заключение. В ходе исследования установлено, что население среднего возраста имеет низкий уровень медицинской грамотности и нуждается в обучающей информации, посвященной вопросам первичной профилактики. Наиболее результативной формой донесения такой информации среди данной группы населения стали буклеты. Информация в виде видеороликов немного уступала буклетам, но также охотно воспринималась населением и демонстрировала высокий процент овладения знаниями. Наихудшие результаты продемонстрировала форма донесения информации в виде лекций без визуального сопровождения.

Ключевые слова:

первичная профилактика, сердечно-сосудистые заболевания, здоровый образ жизни, сердечно-сосудистые факторы риска, медицинская грамотность пациентов, обучающая информация.

Конфликт интересов:

авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

✉ Зверева Татьяна Николаевна, e-mail: zverevat25@mail.ru.

Прозрачность финансовой деятельности:	исследование выполнено в рамках Комплексной научно-технической программы полного инновационного цикла «Разработка и внедрение комплекса технологий в области разведки и добычи твердых полезных ископаемых, обеспечения промышленной безопасности, биоремедиации, создания новых продуктов глубокой переработки из угольного сырья при последовательном снижении экологической нагрузки на окружающую среду и рисков для жизни населения» (утв. Распоряжением Правительства РФ от 11 мая 2022 г. № 1144-р). Никто из авторов не имеет финансовой заинтересованности в представленных материалах.
Соответствие принципам этики:	информированное согласие получено от каждого пациента. Исследование одобрено этическим комитетом Научно-исследовательского института комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний (протокол № 4 от 27.02.2020 г.).
Для цитирования:	Зверева Т.Н., Жидкова Е.И., Медведева К.Ю., Помешкина Е.Е., Филатова О.Е., Черенева Л.А., Агиенко А.С., Помешкина С.А. Возможности повышения информированности населения в вопросах первичной профилактики сердечно-сосудистых заболеваний. <i>Сибирский журнал клинической и экспериментальной медицины</i> . 2022;37(4):188–196. https://doi.org/10.29001/2073-8552-2022-37-4-188-196 .

Possibilities to raise public awareness on primary prevention of cardiovascular diseases

Tatyana N. Zvereva^{1, 2}, Elizaveta I. Zhidkova¹, Kristina Yu. Medvedeva²,
Elizaveta E. Pomeshkina², Olga E. Filatova², Luiza A. Chereneva¹,
Alena S. Agienko¹, Svetlana A. Pomeshkina¹

¹ Federal State Budgetary Scientific Institution Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases
6, Sosnoviy blvd., Kemerovo, 650002, Russian Federation

² Kemerovo State Medical University
22a Voroshilova str., Kemerovo, 650056, Russian Federation

Abstract

Introduction. Despite the contribution of medical advances in improving the citizens' health status, mortality from cardiovascular diseases (CVD) remains at a high level. In most cases patients seek medical assistance after the disease manifestation, which explains the need to develop and implement effective methods to promote a healthy lifestyle as a primary prevention of CVD. The effectiveness of preventive measures for cardiovascular diseases has been known long ago, and their significance is not in doubt, however, the adherence to preventive therapy in society is extremely low.

Aim. To compare the effectiveness of memorization and perception of different ways of presenting the basic principles of primary prevention of CVD among the population of middle age group.

Material and Methods. The study enrolled 102 people (63 women and 39 men) aged 45 to 59 years not suffering from CVD. The initial level of knowledge of the basic principles of CVD prevention was determined by a polling method. Further, all respondents were randomly divided into three groups. Depending on the group all participants were offered to get acquainted with prevention information in the form of a lecture, a booklet or a video. After getting acquainted with the information, the respondents were asked questions regarding the content, as well as the perception of the proposed material. Statistical processing was performed using Statistica 10.0 software package.

Results. It was established that the middle-aged population has a low level of literacy in relation to prevention of CVDs. Thus, 79 respondents (77.5%) gave wrong answers to the most of the questions. After the information was presented, all participants, depending on the group, were offered to review the information in the form of a lecture, a booklet or a video. The most effective form of information delivery among this group of population was booklets, after getting acquainted with which 97% of respondents answered the questions «correctly». Information presented in the format of a video was assimilated a little worse – 90% of correct answers. Only 79% of correct answers were given by respondents who listened to a lecture without visual support, which indicates that this form of presentation of information is not effective enough. When assessing perception of information, the group of respondents who received booklets and watched a video scored 23.5 and 23.2 points, respectively, out of a 25 possible. While the group that listened to the lecture scored only 20 points out of a 25 possible.

Conclusion. The study showed that the middle-aged population has a low level of medical literacy and needs educational information on primary prevention. Booklets were the most effective form of delivering this information to this population group. Information in the form of videos was slightly inferior to booklets, but was also readily perceived by the population and demonstrated a high percentage of knowledge acquisition. The worst results were shown by the lectures without visual support.

Keywords:	primary prevention, cardiovascular disease, healthy lifestyle, cardiovascular risk factors, patient medical literacy, educational information.
Conflict of interest:	the authors do not declare a conflict of interest.
Financial disclosure:	no author has a financial or property interest in any material or method mentioned. The research is executed within the limits of the Complex scientific and technical program of a full innovative cycle “Development and introduction of a complex of technologies in the field of exploration and extraction of solid minerals, maintenance of industrial safety, bioremediation, creation of new products of deep processing from coal raw materials at consecutive decrease in ecological loading to environment and risks for life of the population”.
Adherence to ethical standards:	informed consent was obtained from all patients. The study was approved by the Ethics Committee of Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases (protocol No. 4 from 27.02.2020).
For citation:	Zvereva T.N., Zhidkova E.I., Medvedeva K.Yu., Pomeshkina E.E., Filatova O.E., Chereneva L.A., Agienko A.S., Pomeshkina S.A. Possibilities to raise public awareness on primary prevention of cardiovascular diseases. <i>The Siberian Journal of Clinical and Experimental Medicine</i> . 2022;37(4):188–196. https://doi.org/10.29001/2073-8552-2022-37-4-188-196 .

Введение

Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) остаются ведущей причиной смертности и утраты трудоспособности во всем мире и представляют огромную социально-экономическую проблему [1–3]. Ежегодно в Российской Федерации регистрируется более 32 млн случаев болезней системы кровообращения (БСК), до 12% из которых устанавливаются впервые в жизни. Экономические потери, связанные с БСК, а также затраты на оказание помощи больным, страдающим заболеваниями сердца и сосудов, ежегодно увеличиваются. По прогнозам экспертов, социальная и экономическая нагрузка на общество, создаваемая БСК, будет расти. Соблюдение рекомендаций по изменению образа жизни оказывает существенное влияние на снижение риска развития БСК и рекомендуется в качестве вмешательства первой линии [4]. По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), более трех четвертей всех смертей от ССЗ можно предотвратить за счет ведения здорового образа жизни и коррекции поведенческих факторов риска (ФР) [5]. В указе Президента Российской Федерации от 07.05.2018 г. № 204 «О национальных целях и стратегических задачах развития Российской Федерации на период до 2024 года» проблеме смертности от БСК уделено особое внимание, и достижение заявленных целевых показателей (до 450 случаев на 100 тыс. населения) предполагается именно через внедрение мер по первичной профилактике ССЗ. Национальными целями нашей страны являются увеличение доли граждан, ведущих здоровый образ жизни, а также увеличение до 55% доли граждан, систематически занимающихся физической культурой и спортом, формирование системы мотивации граждан к здоровому образу жизни, включая здоровое питание и отказ от вредных привычек.

В этой связи особую актуальность приобретают вопросы, связанные с изучением уровня информированности нашего населения, и методов подачи информации населению для повышения эффективности превентивных мер [6].

Цель исследования: сравнить эффективность запоминания и восприятия различных способов изложения основных принципов первичной профилактики ССЗ среди населения средней возрастной группы.

Материал и методы

В исследовании приняли участие 102 человека (63 женщины и 39 мужчин) в возрасте от 45 до 59 лет, проходившие профилактический осмотр в поликлинике Кузбасского клинического кардиологического диспансера имени академика Л.С. Барбараша, где респонденты, ожидая свою очередь, могли ознакомиться с предоставленными материалами. В исследование включались респонденты, подписавшие добровольное информированное согласие на участие в исследовании. Не включались респонденты, имеющие в анамнезе ССЗ, а также респонденты, не желавшие участвовать в исследовании. Исследование проводилось в течение трех дней. Участникам первого дня были розданы буклеты (I группа); участникам второго дня (II группа) показан видеоролик; в третий день (III группа) пациентам была прочитана лекция. Для оценки исходной информированности респондентов был проведен опрос, вопросы которого определяли основные принципы первичной профилактики [1]. Вопросы и варианты ответов анкеты (опросный инструментарий) для оценки исходной информированности респондентов представлены в таблице 1.

После анкетирования всем участникам исследования в зависимости от результатов распределения по группам была предоставлена информация о первичной профилактике ССЗ. Сотрудниками НИИ КПССЗ разработаны одинаковые по содержанию, но разные по формату (видеоролики, буклеты и лекции) информационные материалы. Информация, представленная испытуемым, взята из Российских национальных рекомендаций по сердечно-сосудистой профилактике 2017 г. [7], рекомендаций Европейского кардиологического общества по профилактике сердечно-сосудистых заболеваний 2021 г. [1]. Информационные материалы включали разделы по ФР развития ССЗ, принципам рационального питания, необходимой физической активности, достижению целевых значений артериального давления (АД), частоты сердечных сокращений, сахара крови, контролю массы тела, важности отказа от курения. Информация излагалась последовательно по всем разделам. Буклеты были созданы с использованием графического редактора «Canva» и распечатаны на глянцевого бумаге. Видеоролик был создан на базе онлайн-платформы «Renderforest» продолжитель-

ностью 15 мин. Информация была изложена доходчиво, понятным языком в формате общения доктора с пациентом. Лекции представляли собой устный доклад без мультимедийного сопровождения, продолжительность

составляла 15–20 мин. После ознакомления с информацией респондентам вновь предлагалось заполнить вышеуказанную анкету (см. табл. 1) и анкету по усвоению материала (табл. 2).

Таблица 1. Опросный инструментарий для оценки исходной информированности респондентов

Table 1. Questionnaire to assess respondents' baseline awareness

Вопросы: 1. Какие факторы риска, по вашему мнению, повышают риск развития сердечно-сосудистых заболеваний? Questions: 1. What risk factors do you think increase the risk of cardiovascular disease?	5. К какому уровню в крови липопротеидов низкой плотности (плохой холестерин) Вы должны стремиться? Questions: 5. What level of low-density lipoprotein (bad cholesterol) in your blood should you aim for?
А) наличие заболеваний почек в анамнезе A) history of kidney disease	А) ниже 5 ммоль/л A) below 5 mmol/l
Б) повышенный уровень холестерина липопротеидов высокой плотности в крови B) high cholesterol of high-density lipoprotein in the blood	Б) ниже 4,6 ммоль/л B) below 4.6 mmol/l В) ниже 3 ммоль/л C) below 3 mmol/l
В) активная физическая нагрузка C) vigorous physical activity	Г) ниже 2,6 ммоль/л D) below 2.6 mmol/l
Г) ожирение D) obesity	Д) затрудняюсь ответить E) I find it difficult to answer.
Д) повышенный сахар в крови/сахарный диабет E) high blood sugar/diabetes mellitus	6. Наиболее оптимальным режимом питания является: 6. The most optimal diet regimen is:
Е) затрудняюсь ответить F) I find it difficult to answer.	А) 3 раза в день A) 3 times a day
2. Какие, по вашему мнению, уровни артериального давления повышают риск развития сердечно-сосудистых заболеваний и требуют лечения? (несколько вариантов ответов) 2. What blood pressure levels do you think increase the risk of cardiovascular disease and require treatment? (multiple answers)	Б) 4-5 раз в день небольшими порциями B) 4-5 times a day in small meals В) пропуск завтрака или обеда C) skipping breakfast or lunch Г) затрудняюсь ответить D) I find it difficult to answer.
А) 180/90 мм рт. ст. A) 180/90 mm Hg Б) 160/80 мм рт. ст. B) 160/80 mm Hg	7. Принципы сбалансированного питания – это: 7. The principles of a balanced diet are:
В) 140/80 мм рт. ст. C) 140/80 mm Hg	А) ежедневное употребление красного мяса (говядина, свинина, баранина) A) daily consumption of red meat (beef, pork, lamb)
Г) 120/80 мм рт. ст. D) 120/80 mm Hg	Б) ограниченное употребление сладких продуктов питания, сдобы B) limited consumption of sweet foods, muffins
Д) затрудняюсь ответить E) I find it difficult to answer.	В) регулярное употребление жирных сортов рыбы C) regular consumption of fatty fish
3. Какой размер окружности талии говорит об ожирении? 3. What size waist circumference indicates obesity?	Г) ежедневное употребление овощей и фруктов D) daily consumption of fruits and vegetables
А) выше 102 см у мужчин A) above 102 cm for men	Д) ежедневное употребление хлеба или каш или макарон в виде цельных и цельнозерновых продуктов питания E) daily consumption of bread or cereal or pasta as whole and whole-grain foods
Б) выше 88 см у женщин B) above 88 cm for women В) выше 108 см у мужчин C) above 108 cm for men Г) выше 102 см у женщин D) above 102 cm for women	Е) затрудняюсь ответить F) I find it difficult to answer.
Д) затрудняюсь ответить E) I find it difficult to answer	8. Какие продукты необходимо исключить из рациона питания? 8. What foods should be excluded from your diet?
4. Для профилактики сердечно-сосудистых заболеваний необходимы физические нагрузки с регулярностью: 4. For the prevention of cardiovascular diseases, physical activity with the following regularity is necessary:	А) макаронные изделия из цельнозерновых сортов пшеницы A) whole wheat pasta Б) овощи и фрукты B) fruits and vegetables
А) по 30-60 мин 4-5 раз в неделю A) 30-60 minutes 4-5 times a week	В) колбасы, копченое мясо C) sausages, smoked meat
Б) по 30-60 мин 1 раз в неделю B) 30-60 minutes once a week	Г) сладкие газированные напитки D) sugary carbonated drinks
В) по 15-30 мин 3 раза в неделю C) 15-30 minutes three times a week	Д) затрудняюсь ответить E) I find it difficult to answer.
Г) затрудняюсь ответить D) I find it difficult to answer.	

Таблица 2. Анкета для контроля усвоения материала
Table 2. Questionnaire on assimilation of material

Вопросы Questions	Ответы (оцените по 5 балльной шкале) Answer (rate on a 5-point scale)				
Ознакомились ли Вы с материалом в полном объеме? Have you read the material in full?	1	2	3	4	5
Информация была для Вас полезной? Was the information helpful to you?	1	2	3	4	5
Удобна ли форма предоставления информации? Is the form of the providing information convenient?	1	2	3	4	5
Получили ли Вы новую информацию? Have you received new information?	1	2	3	4	5
Полученные советы достижимы для Вас? Is the advice you received attainable for you?	1	2	3	4	5

Варианты ответов были представлены в баллах в выражении от 1 до 5, где 1 – низшая оценка, 5 – наивысшая оценка.

Для статистической обработки полученного материала использовали пакет программ STATISTICA 10.0. (Statsoft Inc., США). Нормальность распределения возраста респондентов в группах проводили с помощью критерия Шапиро – Уилка. Возраст респондентов описывали

медианой (Me) и интерквартильным интервалом ($Q_1; Q_3$). Сравнение трех групп по возрасту проводили с помощью критерия Краскела – Уоллиса. Различия частот в группах I–III выявляли с помощью χ^2 - критерия Пирсона.

Результаты

Исходная характеристика включенных в исследование пациентов представлена в таблице 3.

Таблица 3. Половозрастные характеристики и социальный статус опрашиваемого контингента
Table 3. Gender and age characteristics and social status of the surveyed population

Признаки Signs	I группа I group (n = 43)	II группа II group (n = 30)	III группа III group (n = 29)	p
Пол (жен./муж.), n (%) Gender (female/male), n (%)	28 (56)/15 (35)	18 (60)/12 (40)	17 (59)/12 (41)	0,83
Возраст, лет Age, years ($Me [Q_1; Q_3]$)	52 [47; 58]	54,5 [48; 59]	55 [48; 59]	0,30
Уровень образования (высшее/среднее), n (%) Level of education (higher/secondary), n (%)	38 (88)/5 (12)	26 (87)/4 (13)	25 (86)/6 (14)	0,63

Разница в численности групп обусловлена причиной отказа от участия в просветительном мероприятии части лиц. Так, от получения буклета на руки не отказался никто из участников профилактического осмотра; от просмотра видеороликов воздержались 8 человек; а от прослушивания лекции отказались 12 человек.

При обработке информации, полученной при исходном тестировании респондентов, оказалось, что во всех трех группах только 7 (6,8%) человек ответили правильно на все вопросы, более половины правильных ответов дали 16 (15,7%) человек. Неправильно ответили на большую часть вопросов 79 респондентов (77,5%). Достоверных различий по исходной информированности пациентов в сравниваемых группах отмечено не было ($p = 0,705$).

При анализе результатов анкетирования респондентов после получения информации оказалось, что в группе с использованием буклетов на вопрос 1: «Какие факторы риска, по вашему мнению, повышают риск развития сердечно-сосудистых заболеваний?» ответили правильно 40 (93%) респондентов, в группе с видеороликом – 27 (90%), в группе с лекцией – только 18 (72%)

человек, при чем в группе с буклетом и с видеороликом статистически достоверно было больше правильных ответов в сравнении с группой, прослушавшей лекцию ($p = 0,002$; $p = 0,022$ соответственно). Статистически значимых различий в количестве правильных ответов между группами с буклетами и с демонстрацией видеоролика не было ($p = 0,64$) (рис. 1).

При ответе на вопрос 2: «Какие, по вашему мнению, уровни АД повышают риск развития ССЗ и требуют лечения?» достоверно больше было правильных ответов только в группе с буклетом в сравнении с группой с лекцией ($p = 0,004$). В других сравниваемых группах различия не отмечались (см. рис. 1).

При анализе ответов на вопрос 3: «Какой размер окружности талии говорит об ожирении?» в группах с буклетом и видеороликом было наибольшее количество правильных ответов в сравнении с группой с лекцией ($p = 0,001$; $p = 0,031$ соответственно), различий между группами с буклетом и видеороликом не было ($p = 0,181$) (см. рис. 1).

На вопрос 4: «Для профилактики сердечно-сосудистых заболеваний необходимы физические нагрузки с

какой регулярностью?» количество правильных ответов в группе с буклетами было значимо выше в сравнении с группой как с видеороликом ($p = 0,041$), так и с группой с

лекциями ($p = 0,001$) (см. рис. 1). В группе с видеороликом также было достоверно больше правильных ответов в сравнении с группой с лекциями ($p = 0,03$).

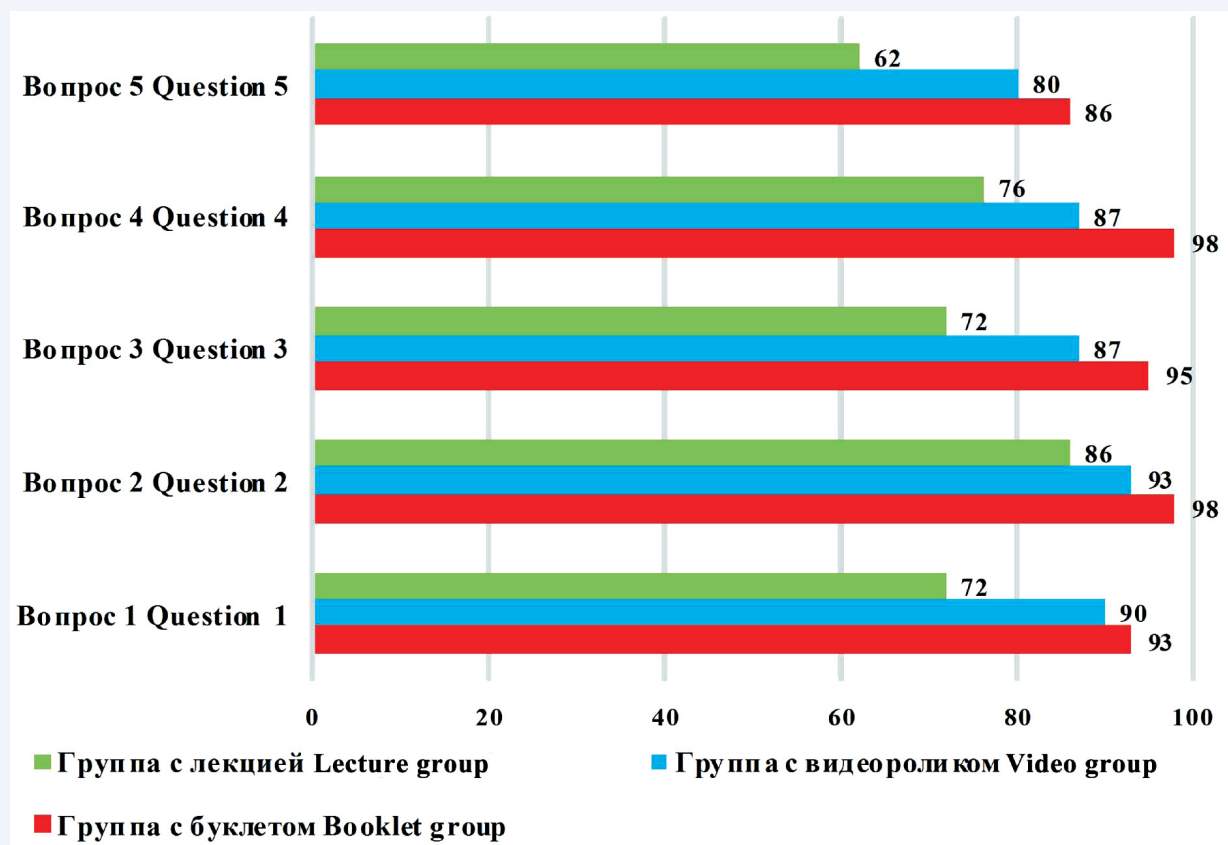


Рис. 1. Уровень информированности пациентов об основных принципах первичной профилактики сердечно-сосудистых заболеваний, оцененный по количеству правильных ответов, %

Fig. 1. The level of patients' awareness of the basic principles of primary prevention of cardiovascular diseases, assessed by the number of correct answers, %

На вопрос 5: «К какому уровню в крови липопротеидов низкой плотности (плохой холестерин) Вы должны стремиться?» достоверно больше было правильных ответов в группе с буклетами и в группе видеороликом в сравнении с группой, прослушавшей лекцию ($p = 0,001$; $p_{2-3} = 0,002$ соответственно). Достоверных отличий между группами с буклетами и с видеороликом в количестве правильных ответов не было ($p = 0,882$) (см. рис. 1).

Следующие три вопроса были посвящены основам здорового питания (вопросы 6–8), рисунок 2. На вопрос 6: «Какой наиболее оптимальный режим питания?» статистически значимо больше правильных ответов было

только в группе с буклетами в сравнении с группой с лекцией ($p = 0,032$), между другими сравниваемыми группами различий не отмечалось. На вопрос 7: «Принципы сбалансированного питания – это..?» количество правильных ответов между всеми сравниваемыми группами достоверно не различалось. И на вопрос 8: «Какие продукты необходимо исключить из рациона питания?» правильно ответили 100% опрошенных лиц в группе с буклетами, в группе с видеороликом – 28 (93%), в группе с лекцией – 28 (93%) человек, при этом статистически достоверных различий в группах не отмечалось ($p = 0,220$).

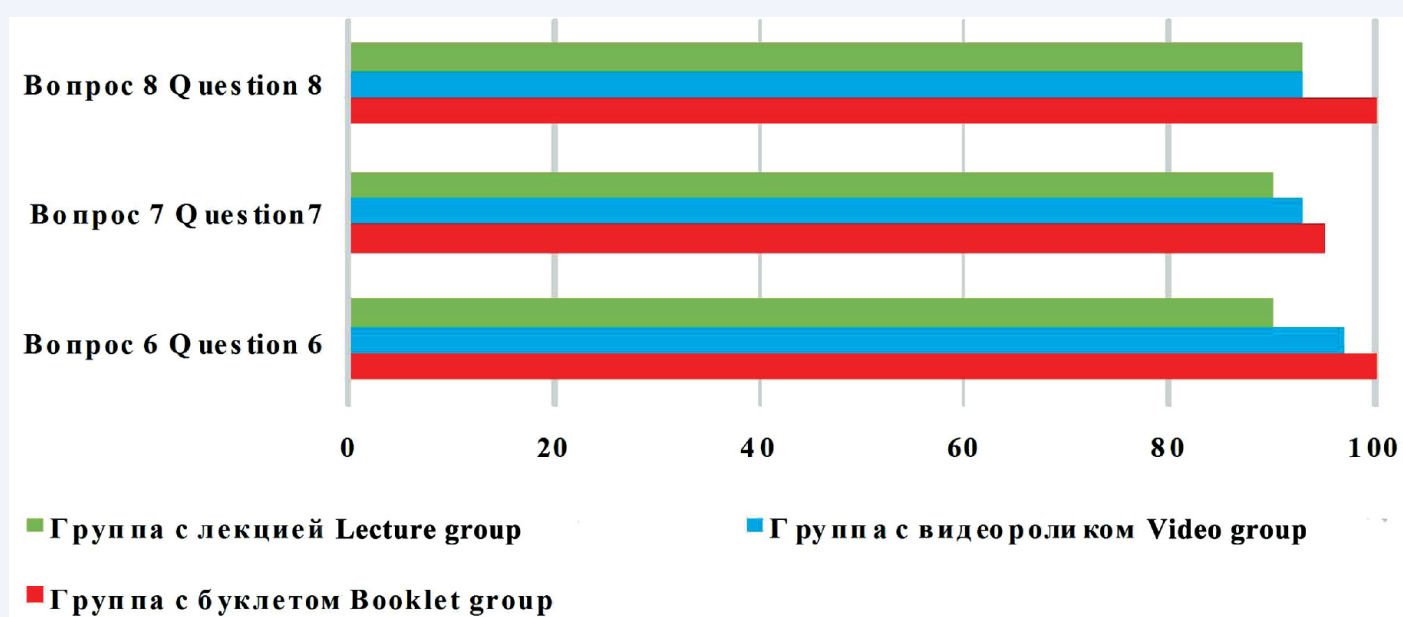


Рис. 2. Уровень информированности пациентов об основных принципах здорового питания, оцененный по количеству правильных ответов, %

Fig. 2. The level of patients' awareness of the basic principles of healthy eating, assessed by the number of correct answers, %

При анализе общего количества правильных ответов после получения информации оказалось, что в группе с буклетами количество правильных ответов дали 97% респондентов, в группе с видеороликом – 90%, а в группе с лекцией только 79%. При этом, как в группе с буклетом, так и в группе с видеороликом отмечалось статистически достоверно больше правильных ответов, чем в группе с лекцией ($p = 0,002$; $p = 0,005$ соответственно). Кроме того, в группе с видеороликом было больше правильных ответов, чем в группе с лекциями ($p = 0,033$).

При анализе эффективности восприятия различных способов пропаганды первичной профилактики ССЗ выявлено, что буклеты показали свою хорошую информационную ценность. Так, респонденты, использующие их, набрали наибольшее количество баллов по анкете – 23,5 из 25 возможных. При этом наибольшее количество баллов получили вопросы о доступности восприятия и достижимости принципов здорового образа жизни. Группа с видеороликом набрала 23,2 балла; в этой группе все респонденты отметили в максимальной степени факт полного ознакомления с информацией. Группа с лекциями показала наихудшие результаты с общим количеством баллов 20 и была статистически значимо ниже в сравнении с группами как с буклетом, так и видеороликом ($p = 0,04$).

Обсуждение

Эффективность и безопасность профилактических мероприятий доказана многочисленными наблюдательными исследованиями (Фрамингемское, Медсестры США и пр.). В 2021 г. вышли в свет рекомендации Европейского кардиологического общества по профилактике ССЗ в клинической практике [1], подтверждающие важность данного направления работы с населением. Однако широко известные принципы здорового образа жизни чрезвычайно сложно внедряются в повседневную жизнь населения. Исследования ЭССЕ-РФ (2012–2014) свидетельствуют о высокой распространенности таких ФР, как курение, злоупотребление алкоголем, избыточное употребление соли, дислипидемия, гиподинамия, повышенные значения АД среди населения Российской Федерации [9]. В исследовании EUROASPIRE V, анализирующем такие ФР развития ССЗ, как курение, недостижение целевых уровней АД, гликированного гемоглобина, липопротеидов низкой плотности (ЛПНП), гиподинамия, избыточная масса тела, была выявлена низкая приверженность пациентов рекомендациям по первичной профилактике. По всем параметрам суммарно менее трети пациентов выполняли профилактические предписания, а по таким ФР, как избыточная масса тела и дислипидемия представители российской популяции демонстрировали показатели приверженности менее 10% [10].

Данные исследования Н.В. Погосовой и соавт. (2020 г.) в результате анализа амбулаторных карт пациентов, поступивших в лечебные учреждения с острым коронарным синдромом (ОКС), показали, что значения ЛПНП были отражены в амбулаторных картах только у половины пациентов, а значения окружности талии и ключевые характеристики углеводного обмена – менее чем у половины пациентов [11]. Таким образом, даже на приемах у терапевтов и кардиологов пациенты не получают необходимую информацию об имеющихся у них сердеч-

но-сосудистых ФР, а соответственно о возможностях их коррекции.

Население среднего трудоспособного возраста – самая сложная и многочисленная группа, так как эти люди уже успели накопить многие ФР, которые вошли в привычный уклад образа жизни. Однако, несмотря на большое количество профессиональной информации об эффективности профилактических мероприятий, внедрить в повседневную жизнь пациента эти знания чрезвычайно сложно.

Так, согласно результатам данного исследования, у большей части респондентов (79%) нет знаний по принципам сбалансированного питания, поведенческим ФР ССЗ и возможностям их коррекции, целевым уровням показателей, которые необходимо достигать при коррекции этих ФР. Эти данные согласуются с результатами исследования А. Мухамедгалиева и соавт. [12]. Авторы продемонстрировали, что основное количество пациентов, госпитализированных в кардиологическое отделение, были плохо информированы о своем заболевании. Из всех участников только 5% были полностью осведомлены о своем заболевании. Практическими навыками самоконтроля владели немногие из респондентов.

При анализе уровня знаний у респондентов в зависимости от формы представления информации оказалось, что наиболее эффективным методом донесения информации явился буклет, что проявилось в более высоком проценте правильных вопросов по анкете. Группа с видеороликом заняла промежуточное положение, а в группе с лекциями отмечалось наименьшее количество правильных ответов. Особенно эта разница выражена при ответах на вопросы по уровням целевых значений модифицируемых ФР.

При анализе эффективности восприятия различных способов пропаганды выявлено, что группа с буклетами и группа с видеороликом практически одинаково оценили информационную ценность и доступность информации, набрав наибольшее количество баллов по анкете – 23,5 и 23,2 балла соответственно из 25 возможных баллов. Группа респондентов с лекциями показала наихудшие результаты (20 баллов из 25 возможных).

Важно отметить, что от участия в исследовании в группе с предоставлением информации в виде буклетов не отказался ни один из участников, тогда как в группе с использованием видеороликов и с использованием лекций от участия отказались 8 и 12 респондентов соответственно, что говорит о высокой лояльности населения к печатным формам получения информации.

Заключение

В ходе исследования установлено, что население среднего возраста имеет низкий уровень медицинской грамотности и нуждается в обучающей информации, посвященной вопросам первичной профилактики. Наиболее результативной формой донесения такой информации среди данной группы населения стали буклеты. Информация в виде видеороликов немного уступала буклетам, но также охотно воспринималась населением и демонстрировала высокий процент овладения знаниями. Наихудшие результаты продемонстрировала форма донесения информации в виде лекций без визуального сопровождения.

Литература

1. Visseren F.L.J., Francois M., Smulders Y.M., Carballo D.M., Koskinas K.C., Böck M. et al. 2021 ESC Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. *Eur. Heart J.* 2021;42(34):3227–3337. DOI: 10.1093/eurheartj/ehab484.
2. Ларина В.Н., Мкртычев Д.С., Кузнецова В.А., Тяжелников А.А. Возможные подходы к первичной профилактике сердечно-сосудистых заболеваний. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии.* 2020;16(5):831–841. DOI: 10.20996/1819-6446-2020-10-12.
3. Шальнова С.А., Баланова Ю.А., Деев А.Д., Концевая А.В., Имаева А.Э., Капустина А.В. и др. Интегральная оценка приверженности здоровому образу жизни как способ мониторинга эффективности профилактических мер. *Профилактическая медицина.* 2018;21(4):65–72. DOI: 10.17116/profmed201821465.
4. Чулков В.С., Гаврилова Е.С., Чулков Вл.С., Панкова Е.Д., Ленец Е.А., Ткаченко П.Е. Первичная профилактика сердечно-сосудистых заболеваний: акцент на коррекцию поведенческих факторов риска. *Российский кардиологический журнал.* 2021;26(3S):4278. DOI: 10.15829/1560-4071-2021-4278.
5. Калинина А.М., Кушунина Д.В., Горный Б.Э., Антонов К.А., Бетяева О.В., Соколов Г.Е. Потенциал профилактики сердечно-сосудистых заболеваний по результатам диспансеризации взрослого населения. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика.* 2019;18(4):69–76. DOI:10.15829/1728-8800-2019-4-69-76
6. Указ Президента Российской Федерации от 07.05.2018 г. № 204 «О национальных целях и стратегических задачах развития Российской Федерации на период до 2024 года». URL: <http://www.kremlin.ru/acts/bank/43027>
7. Кардиоваскулярная профилактика 2017. Российские национальные рекомендации. *Российский кардиологический журнал.* 2018;(6):7–122. DOI: 10.15829/1560-4071-2018-6-7-122.
8. Драпкина О.М., Самородская И.В., Старинская М.А., Бойцов С.А. Сравнение российских регионов по уровню стандартизованных коэффициентов смертности от всех причин и болезней системы кровообращения в 2006–2016 г. *Профилактическая медицина.* 2018;21(4):4–12. DOI: 10.17116/profmed20182144.
9. Барбараш О.Л., Артамонова Г.В., Индукаева Е.В., Максимов С.А. Международное эпидемиологическое исследование неинфекционных заболеваний в России: протокол исследования. *Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний.* 2018;7(4):128–135. DOI: 10.17802/2306-1278-2018-7-4-128-135.
10. Погосова Н.В., Оганов Р.Г., Бойцов С.А., Аушева А.К., Соколова О.Ю., Курсаков А.А. и др. Эффективность первичной профилактики заболеваний, обусловленных атеросклерозом, у пациентов с высоким сердечно-сосудистым риском в России и других странах Европы (часть 1). *Кардиология.* 2017;57(1S):333–344. DOI: 10.18087/cardio.2411.
11. Погосова Н.В., Оганов Р.Г., Бойцов С.А., Аушева А.К., Соколова О.Ю., Курсаков А.А. и др. Анализ ключевых показателей вторичной профилактики у пациентов с ишемической болезнью сердца в России и Европе по результатам российской части международного многоцентрового исследования EUROASPIRE V. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика.* 2020;19(6):2739. DOI: 10.15829/1728-8800-2020-2739.
12. Мухамедгалиева А., Сабитова Г., Касенова Б., Оркашбаева Б. Повышение медицинской грамотности пациентов путем их обучения во взрослом стационарном кардиологическом отделении. *Евразийское Научное Объединение.* 2021;6–3(76):189–197.

References

1. Visseren F.L.J., Francois M., Smulders Y.M., Carballo D.M., Koskinas K.C., Böck M. et al. 2021 ESC Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. *Eur. Heart J.* 2021;42(34):3227–3337. DOI: 10.1093/eurheartj/ehab484.
2. Larina V.N., Mkrtychev D.S., Kuznetsova V.A., Tyazhelnikov A.A. Possible Approaches to Primary Prevention of Cardiovascular Diseases. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology.* 2020;16(5):831–841. (In Russ.). DOI: 10.20996/1819-6446-2020-10-12.
3. Shalnova S.A., Balanova Yu.A., Deev A.D., Kontsevaia A.V., Imaeva A.E., Kapustina A.V. et al. Integrated assessment of adherence to a healthy lifestyle as a way of monitoring the effectiveness of preventive measures. *Russian Journal of Preventive Medicine and Public Health.* 2018;21(4):65–72. (In Russ.). DOI: 10.17116/profmed201821465.
4. Chulkov V.S., Gavrilova E.S., Chulkov V.I.S., Pankova E.D., Lenets E.A., Tkachenko P.E. Primary prevention of cardiovascular disease: Focus on improving behavioral risk factors. *Russian Journal of Cardiology.* 2021;26(3S):4278. (In Russ.). DOI: 10.15829/1560-4071-2021-4278.
5. Kalinina A.M., Kushunina D.V., Gornyi B.E., Antonov K.A., Betyaeva O.V., Sokolov G.E. The potential of cardiovascular diseases' prevention according to the results of dispensary examinations of the adult population. *Cardiovascular Therapy and Prevention.* 2019;18(4):69–76. (In Russ.). DOI: 10.15829/1728-8800-2019-4-69-76.
6. Google Decree of the President of the Russian Federation dated 07.05.2018 No. 204 "On National goals and Strategic objectives of the Development of the Russian Federation for the period up to 2024". (In Russ.). URL: <http://www.kremlin.ru/acts/bank/43027>
7. Cardiovascular prevention 2017. National guidelines. *Russian Journal of Cardiology.* 2018;(6):7–122. (In Russ.). DOI: 10.15829/1560-4071-2018-6-7-122.
8. Drapkina O.M., Samorodskaya I.V., Starinskaya M., Boytsov S.A. Comparison of Russian regions by standardized mortality rates from all causes and circulatory system diseases in 2006–2016. *Russian Journal of Preventive Medicine and Public Health.* 2018;21(4):4–12. (In Russ.). DOI: 10.17116/profmed20182144.
9. Barbarash O.L., Artamonova G.V., Indukaeva E.V., Maksimov S.A. International epidemiological study of noncommunicable diseases in Russia: Protocol. *Complex Issues of Cardiovascular Diseases.* 2018;7(4):128–135. (In Russ.). DOI: 10.17802/2306-1278-2018-7-4-128-135.
10. Pogosova N.V., Oganov R.G., Boytsov S.A., Ausheva A.K., Sokolova O.Yu., Kursakov A.A. et al. Effectiveness of primary prevention of diseases caused by atherosclerosis in patients with high cardiovascular risk in Russia and other European countries (Part 1). *Cardiology.* 2017;57(1S):333–344. (In Russ.). DOI: 10.18087/cardio.2411.
11. Pogosova N.V., Oganov R.G., Boytsov S.A., Ausheva K., Sokolova O., Kursakov A.A. et al. Secondary prevention in patients with coronary artery disease in Russia and Europe: results from the Russian part of the EUROASPIRE V survey. *Cardiovascular Therapy and Prevention.* 2020;19(6):2739. (In Russ.). DOI: 10.15829/1728-8800-2020-2739.
12. Mukhamedgalieva A., Sabitova G., Kasenova B., Orkashbaeva B. Improving the medical literacy of patients through their training in an adult inpatient cardiology department *Eurasian Scientific Association.* 2021;6–3(76):189–197. (In Russ.).

Информация о вкладе авторов

Помешкина С.А., Зверева Т.Н. предложили концепцию исследования и разработали его дизайн.

Зверева Т.Н. разработала информационные материалы.

Жидкова Е.И., Филатова О.Е., Черенева Л.А. провели сбор данных.

Помешкина Е.Е., Медведева К.Ю. сформировали базу данных и провели статистическую обработку материала.

Агеенко А.С. провела сверку и финальный анализ статистических данных.

Зверева Т.Н., Черенева Л.А., Помешкина Е.Е., Жидкова Е.И., Филатова О.Е., Медведева К.Ю. участвовали в обсуждении результатов и провели анализ литературных данных, написали первую версию рукописи, вместе с Помешкиной С.А. внесли вклад в доработку исходного варианта рукописи.

Information on author contributions

Pomeshkina S.A. and Zvereva T.N. proposed the concept of the study and developed its design.

Zvereva T.N. developed the information materials.

Zhidkova E.I., Filatova O.E., and Chereneva L.A. collected the data.

Pomeshkina E.E. and Medvedeva K.Y. formed the database and performed statistical processing of the material.

Ageenko A.S. checked database and final statistical analysis.

Zvereva T.N., Chereneva L.A., Pomeshkina E.E., Zhidkova E.I., Filatova O.E. and Medvedeva K.Yu. participated in the discussion of the results and performed analysis of the literature data, wrote the first version of the manuscript, and together with Pomeshkina S.A. contributed to finalizing the original manuscript.

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

All authors gave their final consent to the submission of the manuscript and agreed to be responsible for all aspects of the work, vouching for their accuracy and impeccability.

Сведения об авторах

Зверева Татьяна Николаевна, канд. мед. наук, доцент, начальник научно-образовательного отдела, Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний; доцент кафедры кардиологии и сердечно-сосудистой хирургии, Кемеровский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации. ORCID 0000-0002-2233-2095.

E-mail: zverevat25@mail.ru.

Жидкова Елизавета Игоревна, ординатор, Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний. ORCID 0000-0002-0072-1022.

E-mail: elizavetazhidkovaa@gmail.com.

Медведева Кристина Юрьевна, студент, Кемеровский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации. ORCID 0000-0001-7322-5807.

E-mail: medvedevakyu@gmail.com.

Помешкина Елизавета Евгеньевна, студент, Кемеровский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации. ORCID 0000-0002-7711-2735.

E-mail: pomesh.kina@mail.ru.

Филатова Ольга Евгеньевна, студент, Кемеровский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации. ORCID 0000-0002-3608-3317.

E-mail: filatova.olga911@yandex.ru.

Черенева Луиза Алимовна, ординатор, Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний. ORCID 0000-0001-9653-6843.

E-mail: luizachereneva@gmail.com.

Агиенко Алена Сергеевна, младший научный сотрудник, лаборатория моделирования управленческих технологий, Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний. ORCID 0000-0001-5521-4653.

e-mail: agieas@kemcardio.ru.

Помешкина Светлана Александровна, д-р мед. наук, заведующий лабораторией реабилитации отдела клинической кардиологии, Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний. ORCID 0000-0003-3333-216X.

E-mail: swetlana.sap2@mail.ru.

 **Зверева Татьяна Николаевна**, e-mail: zverevat25@mail.ru.

Information about the authors

Tatyana N. Zvereva, Cand. Sci. (Med.), Head of Education Department, Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases; Associate Professor, Kemerovo State Medical University. ORCID 0000-0002-2233-2095.

E-mail: zverevat25@mail.ru.

Elizaveta I. Zhidkova, Resident, Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases. ORCID 0000-0002-0072-1022.

E-mail: elizavetazhidkovaa@gmail.com.

Kristina Yu. Medvedeva, Student, Kemerovo State Medical University. ORCID 0000-0001-7322-5807.

E-mail: medvedevakyu@gmail.com.

Elizaveta E. Pomeshkina, Student, Kemerovo State Medical University. ORCID 0000-0002-7711-2735.

E-mail: pomesh.kina@mail.ru.

Olga E. Filatova, Student, Kemerovo State Medical University. ORCID 0000-0002-3608-3317.

E-mail: filatova.olga911@yandex.ru.

Luiza A. Chereneva, Resident, Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases. ORCID: 0000-0001-9653-6843.

E-mail: luizachereneva@gmail.com.

Alena S. Agienko, Junior Research Scientist, Laboratory of Management Technologies Modeling, Department of Medical Care Optimization in Cardiovascular Diseases, Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases. ORCID 0000-0001-5521-4653.

E-mail: agieas@kemcardio.ru.

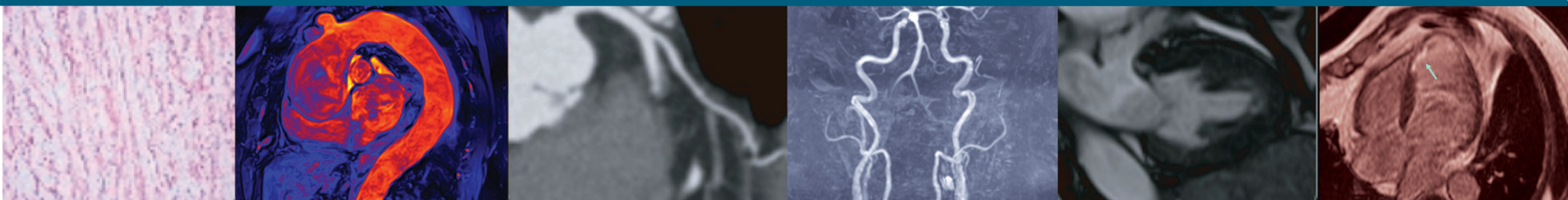
Svetlana A. Pomeshkina, Dr. Sci. (Med.), Head of the Laboratory of Rehabilitation, Clinical Cardiology Department, Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases. ORCID 0000-0003-3333-216X.

E-mail: swetlana.sap2@mail.ru.

 **Tatyana N. Zvereva**, e-mail: zverevat25@mail.ru.

Received August 23, 2022

Поступила 23.08.2022



Сибирский журнал клинической и экспериментальной медицины
НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКОЕ РЕЦЕНЗИРУЕМОЕ ИЗДАНИЕ

4'2022
Том 37